

CHƯƠNG 10

SINH LÝ HỌC HỆ NỘI TIẾT

I. Đại cương về hệ nội tiết và hormon

Hoạt động cơ thể được điều hòa bởi hai hệ thống chủ yếu là: hệ thống thần kinh và hệ thống thể dịch. Hệ thống thể dịch điều hoà chức năng của cơ thể bao gồm điều hoà thể tích máu, các thành phần của máu và thể dịch như nồng độ các khí, ion và đặc biệt là nồng độ các hormon, do đó hệ thống thể dịch còn được gọi là hệ thống nội tiết.

1. Chức năng của hệ nội- tiết

- Duy trì hằng định nội môi, bảo đảm môi trường cho hoạt động chuyên hóa tại tế bào.
- Giúp cơ thể đáp ứng trong những trường hợp khẩn cấp như đói, nhiễm trùng, chấn thương, stress tâm lý.
- Tác động trên sự tăng trưởng.
- Đảm bảo hoạt động sinh sản.

2. Định nghĩa và phân loại hormon

2.1. Định nghĩa

Hormon là những chất hóa học do một nhóm tế bào hoặc một tuyến nội tiết bài tiết vào máu rồi được máu đưa đến các tế bào hoặc các mô khác trong cơ thể và gây ra các tác dụng sinh lý tại đó.

2.2. Phân loại :

Dựa vào nơi bài tiết và nơi tác dụng người ta phân thành hai nhóm hormon :

- Hormon tại chỗ (*local hormones*) là những hormon do một nhóm tế bào bài tiết vào máu và có tác dụng tại chỗ đặc hiệu trên các tế bào gần nơi bài tiết. Một số hormon tại chỗ như acetylcholine, secretin, cholecystokinin, histamin, prostaglandin.

Ví dụ: + Secretin do tế bào thành tá tràng bài tiết vào máu, có tác dụng kích thích tuyến tụy bài tiết dịch tụy loãng.

+ Histamin được bài tiết hầu hết các mô trong cơ thể đặc biệt mô da phổi, ruột. Histamin có tác dụng làm giãn mạch và tăng tính thấm của mao mạch.

- Hormon chung (*general hormones*) là những hormon do tuyến nội tiết bài tiết và có tác dụng sinh lý trên các tế bào ở các tổ chức xa nơi bài tiết. Một số hormon có tác dụng lên hầu hết các tế bào của cơ thể như GH của tuyến yên, hormon tuyến giáp.

Một số hormon chỉ có tác dụng đặc hiệu trên một số mô hoặc một cơ quan nào đó như ACTH, TSH, FSH, LH...của tuyến yên. Những mô hoặc cơ quan chịu tác dụng của các hormon này được gọi là mô đích hay cơ quan đích.

Các hormon của tuyến nội tiết chính là :

+ Vùng dưới đồi: bài tiết các hormon giải phóng và ức chế, hai hormon được bài tiết bởi nhân trên thị và nhân cạnh não thất là ADH (*vasopressin*) và oxytocin được chứa ở thùy sau tuyến yên.

+ Tuyến yên: thùy trước bài tiết GH, ACTH, TSH, FSH, LH, Prolactin.

+ Tuyến giáp: bài tiết T₃, T₄ và Calcitonin.

- + Tuyến cận giáp: bài tiết parathormon (PTH).
- + Tuyến tụy nội tiết: bài tiết insulin, glucagon, somatostatin.
- + Tuyến thượng thận: Vỏ thượng thận bài tiết cortisol, aldosteron và androgen.
Tuỷ thượng thận bài tiết adrenalin và noradrenalin.
- + Tuyến buồng trứng: bài tiết estrogen và progesteron
- + Tuyến tinh hoàn: bài tiết testosterone.
- + Rau thai: bài tiết HCG, estrogen, progesteron, HCS, relaxin.

3. Bản chất hóa học của hormon

Có 3 loại cơ bản

- 3.1. Hormon steroid: là những hormon có cấu trúc hoá học giống cholesterol và hầu hết được tổng hợp từ cholesterol như hormon vỏ thượng thận, tinh hoàn, buồng trứng và rau thai.
- 3.2. Hormon dẫn xuất từ acid amin là tyrosine: hormon của tuyến giáp (T_3 , T_4), hormon của tụy thượng thận (*adrenalin* và *noradrenalin*).
- 3.3. Hormon peptid: đa số những hormon còn lại thuộc nhóm này như hormon vùng dưới đồi, hormon tiền yên, hormon tuyến cận giáp, hormon tụy nội tiết.

Ngoài ra còn có hormon dạng eicosanoid: các hormon địa phương, mới được khám phá gần đây, như prostaglandin, leucotrien.

4. Cơ chế tác dụng của hormon

4.1. Chất tiếp nhận (*Receptor*)

Khi đến tế bào đích, hormon thường không tác dụng trực tiếp vào cấu trúc trong tế bào mà thường kết hợp với chất tiếp nhận ở bề mặt hoặc bên trong màng tế bào hoặc trong nhân tế bào đích. Phức hợp hormon-receptor sẽ thúc đẩy một chuỗi phản ứng hoá học trong tế bào, những phản ứng sau bao giờ cũng mạnh hơn phản ứng trước nên chỉ những kích thích ban đầu dù rất nhỏ của hormon cũng đủ gây hiệu quả cuối cùng rất lớn.

Các chất tiếp nhận hormon là những phân tử protein có trọng lượng phân tử lớn, mỗi tế bào đích có khoảng 2000-100.000 receptor. Mỗi receptor đặc hiệu cho một loại hormon, chính điều này quyết định tác dụng đặc hiệu của hormon lên mô đích.

Số lượng receptor ở tế bào đích có thể thay đổi từng ngày thậm chí từng phút vì các phân tử protein receptor tự nó có thể bị bất hoạt hoặc bị phá huỷ, nhưng rồi có thể được hoạt hoá trở lại hoặc được tổng hợp các phân tử mới trong tế bào. Số lượng receptor tại mô đích tỉ lệ nghịch với lượng hormon trong máu. Điều này giúp điều hoà hoạt động của tế bào.

4.2. Cơ chế tác dụng chủ yếu của hormon

Tùy theo bản chất hoá học của hormon mà vị trí gắn của hormon với receptor sẽ xảy ra ở trên màng, trong bào tương hoặc trong nhân. Do đó chúng sẽ có những cơ chế tác động khác nhau trên tế bào đích.

4.2.1. Cơ chế tác dụng lên sự hình thành AMP vòng (hình 1) :

Các hormon dạng peptid và catecholamine là những hormon có trọng lượng phân tử lớn, không hòa tan trong mỡ, không qua được màng tế bào, được tiếp nhận vào tế bào bởi những receptor đặc hiệu nằm trên bề mặt tế bào.

Phức hợp hormon-receptor sẽ hoạt hóa men adenylcyclase nằm trên màng tế bào, men này xúc tác phản ứng chuyển ATP (*adenosine triphosphate*) thành AMP vòng (*AMPv: cyclic*

3'- 5' adenosine monophosphate) trong bào tương, tiếp đó AMPv sẽ hoạt hóa một chuỗi các men khác trong tế bào theo kiểu dây chuyền, dẫn đến những thay đổi sinh lý đặc hiệu tại tế bào đích như sinh tổng hợp các chất, thay đổi tính thấm màng tế bào, co hoặc giãn cơ...

Đáp ứng AMP vòng xảy ra tại tế bào đích phụ thuộc vào thành phần cấu trúc trong tế bào hay hệ thống men có trong tế bào đích. Mỗi tế bào có những hệ thống men khác nhau nên tác dụng của hormon gây ra tại tế bào đích là không giống nhau.

Sau khi gây ra tác dụng sinh lý trên tế bào đích, AMP vòng bị bất hoạt trở thành 5'AMP dưới tác dụng của men phosphodiesterase có trong bào tương tế bào đích.

Như vậy, chính AMP vòng mới gây ra tất cả tác dụng của hormon trong tế bào nên hormon được xem là chất truyền tin thứ 1 và AMPv là chất truyền tin thứ 2.

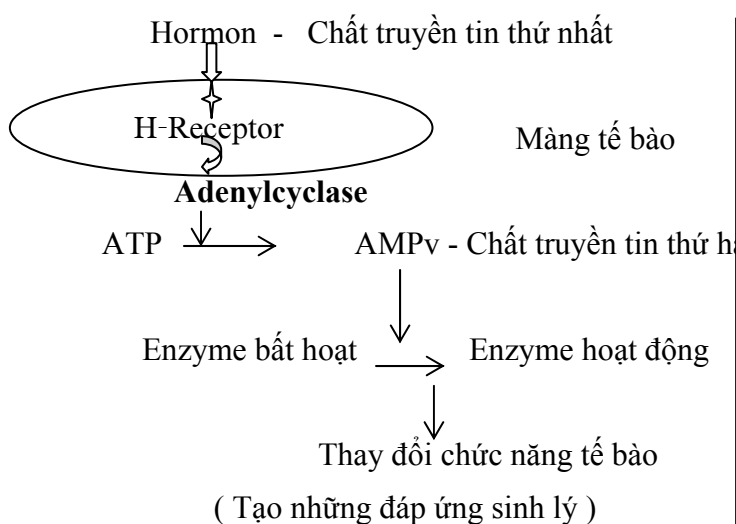
Một số hormon lại không sử dụng AMPv như chất thông tin thứ 2, mà thay vào đó là GMPv, ion canxi, inositol triphosphate, diacyl glycerol... và cũng gây một loạt tác dụng trong tế bào tương tự AMPv.

4.2.2. Cơ chế tác dụng lên quá trình tổng hợp proteine (hình 2) :

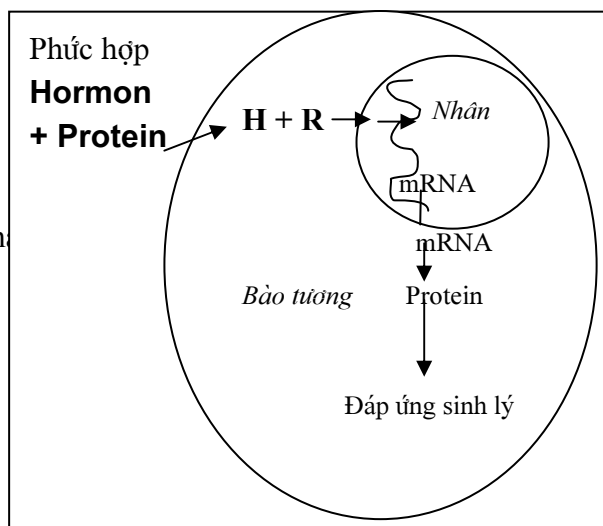
Hormon dạng steroid và hormon tuyến giáp có trọng lượng phân tử nhỏ, hòa tan trong mỡ, có thể khuếch tán qua màng tế bào, rồi kết hợp với các receptor đặc hiệu trong bào tương hoặc trong nhân.

Phức hợp này đi vào trong nhân tác động lên DNA của nhiễm sắc thể, tăng quá trình sao chép đặc hiệu của gen dẫn đến tăng RNA thông tin (mRNA). Các ARN thông tin này sẽ đi ra bào tương và thúc đẩy quá trình dịch mã tại ribosome để tạo những protein mới, những protein được hình thành từ RNA thông tin này tạo nên những đáp ứng sinh lý.

Kiểu tác dụng này thường xuất hiện chậm nhưng lại tác dụng kéo dài, trái ngược với tác dụng xảy ra tức khắc của các hormon tác dụng qua sự hình thành AMP vòng.



Hình 1 : Tác dụng trên sự hình thành AMPv



Hình 2 : Tác dụng trên sự tổng hợp protein

5. Điều hòa bài tiết hormon

Các hormon được bài tiết theo cơ chế điều khiển từ tuyến chỉ huy đến tuyến đích và theo cơ chế điều hoà ngược từ tuyến đích đến tuyến chỉ huy. Đây là cơ chế điều hoà chủ yếu để duy trì nồng độ hormon luôn hằng định, và thích ứng được với hoạt động của cơ thể và sự thay đổi của môi trường, phần lớn các hormon được bài tiết theo cơ chế điều khiển ngược. Ngoài ra, sự

bài tiết hormon còn được điều hoà theo nhịp sinh học và qua một số chất truyền đạt thần kinh. Tuy nhiên cơ chế điều hoà ngược vẫn là cơ chế chủ yếu, nhanh và nhạy.

5.1. Điều hoà ngược âm tính

Khi nồng độ hormon tuyến đích tăng, thì chính hormon đó tác dụng ngược trở lại vùng dưới đồi và tuyến yên, làm giảm sự bài tiết các hormon tương ứng phía trên. Ngược lại, khi nồng độ hormon tuyến đích giảm sẽ kích thích vùng dưới đồi và tuyến yên để tăng cường bài tiết các hormon tương ứng của nó.

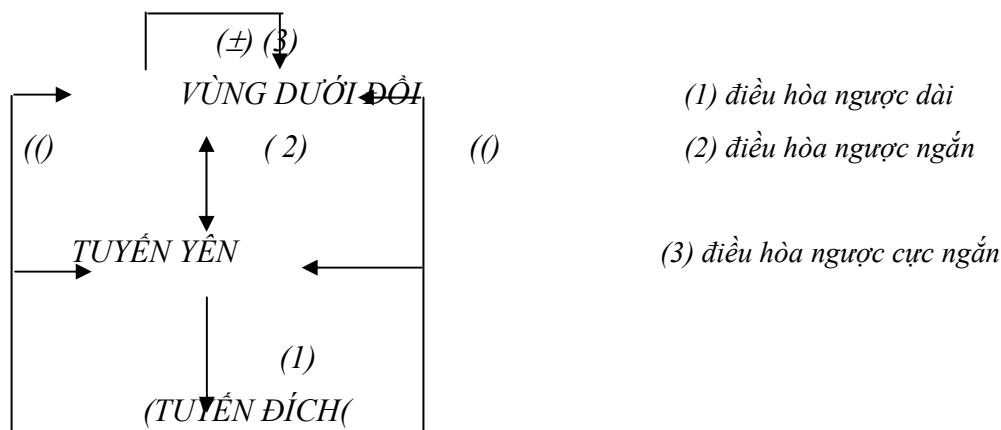
Cơ chế điều hoà ngược được thực hiện bằng 3 con đường:

- Long- feedback: ngược dòng dài, từ tuyến đích theo đường máu trở về tuyến yên và vùng dưới đồi
- Short -feedback: ngược dòng ngắn, từ tuyến yên ngược trở lại vùng dưới đồi
- Ultra short -feedback: ngược dòng cực ngắn, điều hoà trong nội bộ vùng dưới đồi và ức chế bài tiết hormon tương ứng ở tuyến yên (các IRH).

Điều hoà ngược âm tính là kiểu thường gặp nhằm duy trì nồng độ hormon trong giới hạn bình thường (Sơ đồ 1).

5.2. Điều hoà ngược dương tính

Ở vài trường hợp, nồng độ hormon tuyến đích tăng, gây tăng bài tiết hormon tuyến chỉ huy. Cơ chế này ít xảy ra, chỉ liên quan đến bảo vệ cơ thể, như chống stress, chống lạnh hoặc gây phóng noãn. Cơ chế này rất cần thiết vì thường liên quan đến những hiện tượng mang tính sống còn của cơ thể. Tuy nhiên kiểu điều hoà này chỉ xảy ra một thời gian ngắn, sau đó sẽ chuyển sang điều hoà ngược âm tính thông thường.



Sơ đồ 1 : Tóm tắt cơ chế điều hoà ngược

II. Vùng dưới đồi và tuyến yên

1. Vùng dưới đồi (hypothalamus)

Vùng dưới đồi là một cấu trúc thuộc não giữa, nằm quanh não thất III và nằm chính giữa hệ thống viền (*limbic*), có liên quan mật thiết với tuyến yên qua đường mạch máu và thần kinh tạo nên trục dưới đồi-yên-tuyến đích điều hoà các chức năng nội tiết của cơ thể.

Các neuron của vùng dưới đồi ngoài chức năng dẫn truyền xung động thần kinh còn có chức năng tổng hợp và bài tiết các hormon.

Các hormon do vùng dưới đồi bài tiết sẽ theo con đường mạch máu và thần kinh đến dự trữ hay tác động (kích thích hoặc ức chế) lên chức năng tuyến yên.

1.1. Các hormon giải phóng và ức chế

Các neuron vùng dưới đồi bài tiết các hormon giải phóng RH (*Releasing Hormon*) và các hormon ức chế IRH (*Inhibiting Releasing Hormon*) có tác dụng ức chế hoặc kích thích hoạt động thùy trước tuyến yên.

Các hormon giải phóng và ức chế sau khi tổng hợp từ thân neuron, chúng được chuyển theo sợi trục xuống tích trữ ở vùng lõi giữa. Ở đây, các hormon khuếch tán vào mạng mao mạch thứ nhất rồi theo hệ mạch cửa dưới đồi-yên xuống thùy trước tuyến yên.

- TRH (*Thyrotropin Releasing Hormon*) là một peptid có 3 acid amin, có tác dụng kích thích tuyến yên bài tiết TSH (*Thyroid Stimulating Hormon*).

- CRH (*Corticotropin-releasing hormon*) là một polypeptid gồm 41 acid amin, có tác dụng kích thích tuyến yên bài tiết ACTH (*Adrenocorticotropic Hormon*).

- GnRH (*Gonadotropin-Releasing hormon*) là một peptid có 10 acid amin, có tác dụng kích thích tuyến yên bài tiết FSH (*Follicle-Stimulating Hormon*) và LH (*Luteinizing Hormon*).

- GRH (*Growth Releasing Hormon*) là một peptid có 10 acid amin, có tác dụng kích thích tuyến yên bài tiết GH (*Growth Hormon*).

- PIH (*Prolactin Inhibitory Hormon*) chưa biết rõ cấu trúc, có tác dụng ức chế tuyến yên bài tiết Prolactin.

- Sau cùng là các IRH (*Somatostatin*) là GIH (*Growth Inhibitory Hormon*) ức chế sự tổng hợp và giải phóng GH.

Các hormon trên được điều hoà chủ yếu bằng cơ chế điều hoà ngược âm tính như đã trình bày, tín hiệu điều hoà xuất phát từ tuyến yên hoặc các tuyến nội tiết khác.

1.2. Các hormon khác

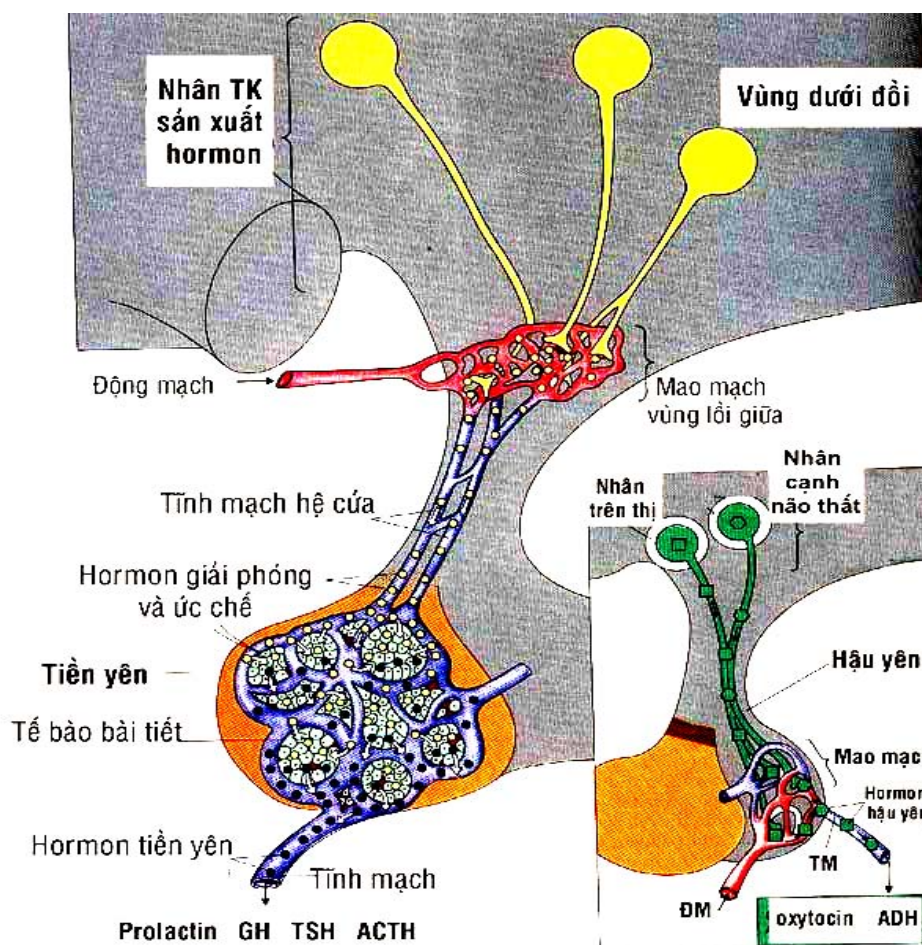
Neuron của nhân trên thị và nhân cạnh não thất ở vùng dưới đồi còn bài tiết ra hai hormon là ADH (*Antidiuretic hormon hay Vasopressin*) và Oxytocin được tổng hợp ở thân tế bào rồi vận chuyển dọc theo sợi thần kinh, đến tích trữ ở thùy sau tuyến yên.

Bản chất hoá học và điều hoà bài tiết hai hormon này sẽ được trình bày ở phần các hormon thùy sau tuyến yên.

2. Tuyến yên

2.1. Giải phẫu và tổ chức học

Tuyến yên là một tuyến nhỏ, đường kính khoảng 1 cm, nằm trong hố yên của xương bướm, nặng 0,5g. Tuyến yên liên quan mật thiết với vùng dưới đồi qua đường mạch máu và đường thần kinh, đó là hệ thống cửa dưới đồi - yên và bó sợi thần kinh dưới đồi - yên (hình 3). Tuyến yên là một tuyến hỗn hợp, gồm có 3 thùy:



Hình 3 : Sơ đồ trục dưới đồi-yên

2.1.1. Thùy trước: gồm những tế bào tuyến, có nhiều loại, mỗi loại tổng hợp và bài tiết một loại hormon.

Khoảng 30-40% tế bào tuyến bài tiết GH, đó là những tế bào ưa acid; 20% tế bào tuyến là những tế bào tổng hợp và bài tiết ACTH. Các loại tế bào còn lại, mỗi loại chỉ chiếm 3-5% nhưng có khả năng rất mạnh bài tiết TSH, FSH, LH, PRH.

2.1.2. Thùy sau: còn gọi là thùy thần kinh, các tế bào ở đây giống tế bào thần kinh đệm, không có khả năng chế tiết hormon mà có chức năng hỗ trợ cho các sợi trục và cúc tận cùng tiết ADH và Oxytocin.

2.1.3. Thùy giữa: bài tiết MSH và cùng với thùy trước bài tiết POMC (*Proopiomelanocortine*) và (-LPH ((-Lipotropin). Thùy này ở người kém phát triển.

- Mạch máu: được cung cấp từ vùng dưới đồi qua hệ thống cửa dưới đồi-yên (*Système porte hypothalamo-hypophysaire*) Popa - Fielding.

- Thần kinh: có ở thùy sau, là bó sợi thần kinh đi từ nhân trên thị và nhân cạnh não thất của vùng dưới đồi xuống.

2.2. Các hormon thùy trước

2.2.1. Hormon tăng trưởng (GH)

- Bản chất hoá học: GH là một phân tử polypeptid, có 191 acid amin, trọng lượng phân tử 22.005.

- Tác dụng:

+ Tác dụng phát triển cơ thể: tác dụng lên hầu hết các mô cơ thể, tăng số lượng và kích thước tế bào, tăng kích thước các phủ tạng. Kích thích phát triển các mô sụn ở đầu xương dài do đó làm thân xương dài ra, đồng thời mô sụn cũng dần được cốt hoá sao cho đến tuổi vị thành niên, lúc này đầu xương và thân xương hợp nhất với nhau và xương không dài nữa. GH gây dày màng xương ở xương đã cốt hóa. Tác dụng này rõ trong giai đoạn phát triển và tiếp tục duy trì suốt đời.

+ Tác dụng lên chuyển hóa :

* Tăng tổng hợp protein, tăng thu nhận acid amin vào tế bào.

* Gây tăng đường huyết do làm giảm sử dụng glucose tế bào, tăng dự trữ glycogen tế bào, giảm đưa glucose vào tế bào, tăng bài tiết insulin và kháng insulin ở mô cơ làm giảm vận chuyển glucose qua màng tế bào.

* Tăng huy động mỡ dự trữ nhằm cung cấp năng lượng do đó làm tăng nồng độ acid béo trong máu. Dưới tác dụng của GH, lipid được sử dụng để tạo năng lượng nhằm tiết kiệm protein dành cho sự phát triển cơ thể.

+ Sự tương tác giữa GH và somatomedin (IGF-I): somatomedine là một polypeptid do gan và thận sản xuất. Đó là một yếu tố có cấu trúc gần giống insulin, được gọi là insulinlike growth factor I (IGF-I). Có tác dụng tương tác phối hợp với GH trong chuyển hoá protein, phát triển sụn và phát triển cơ thể. Vì nó kết hợp sulfat vào sụn. Nó còn có tác dụng kích thích tạo keo. Tác dụng phối hợp này xảy ra ở nhiều tổ chức , vì vậy được gọi là somatomedin.

- Điều hòa bài tiết GH: nồng độ GH thay đổi tùy lứa tuổi 1,5-3ng/ml ở người trưởng thành, 6ng/ml ở trẻ em và tuổi dậy thì. Sự bài tiết dao động từng phút và phụ thuộc nhiều yếu tố (hạ đường huyết, vận cơ, chấn thương...). Nồng độ GH cao nhất ban ngày 3-4 giờ sau bữa ăn, ban đêm GH tăng hai giờ đầu giấc ngủ say rồi giảm dần đến sáng.

GH được kiểm soát bởi hai hormon vùng dưới đồi là GRH và GIH qua cơ chế điều hòa ngược. Nồng độ glucose máu giảm, nồng độ acid béo giảm, thiếu protein kéo dài làm tăng tiết GH. Ngoài ra, các tình trạng stress, chấn thương, luyện tập sẽ làm tăng tiết GH.

2.2.2. Hormon kích thích tuyến giáp (TSH) :

- Bản chất hoá học: TSH là một glycoprotein, trọng lượng phân tử khoảng 28.000.

- Tác dụng:

+ Tất cả các giai đoạn tổng hợp, bài tiết hormon giáp.

+ Dinh dưỡng tuyến giáp và tăng phát triển hệ thống mao mạch của tuyến giáp.

- Điều hoà bài tiết: TSH được bài tiết do sự điều khiển của TRH, phụ thuộc vào nồng độ T_3 , T_4 tự do theo cơ chế điều hòa ngược. Nồng độ bình thường người trưởng thành là 2,12 (0,91 mU/L (Phan Văn Duyệt và CS, 1995).

2.2.3. Hormon kích thích vỏ thượng thận (ACTH)

- Bản chất hoá học: ACTH là một polypeptid có 39 acid amin, trọng lượng phân tử 5000. Phần lớn ở dạng tiền chất POMC

- Tác dụng:

+ Dinh dưỡng, kích thích sự tổng hợp và bài tiết hormon vỏ thượng thận

+ Tác dụng chủ yếu lên lớp bó và lớp lưới bài tiết glucocorticoid và androgen.

+ Trên tổ chức não, ACTH làm tăng quá trình học tập và trí nhớ.

+ Do có một phần cấu trúc gần giống MSH nên cũng có tác dụng MSH. Ở người do lượng MSH bài tiết không đáng kể nên chính ACTH có tác dụng kích thích tế bào sắc tố sản xuất melanin, do đó sự rối loạn bài tiết ACTH cũng gây tăng hay giảm sắc tố ở da.

- Điều hoà bài tiết: Sự bài tiết ACTH do nồng độ CRH của vùng dưới đồi quyết định, khi nồng độ CRH tăng làm tăng tiết ACTH. Ngoài ra còn do tác dụng điều hoà ngược âm tính và dương tính của cortisol. Đồng thời ACTH cũng được điều hoà theo nhịp sinh học, nồng độ cao nhất từ 6-8 giờ sáng. Ở người Việt Nam trưởng thành (lấy máu lúc 8 giờ 30 phút trên 25 nam khoẻ mạnh) nồng độ ACTH là 9,78 (4,60 pg/ml (Phạm Thị Minh Đức và CS, 1998).

2.2.4. Các hormon hướng sinh dục

- Bản chất hoá học: cả FSH và LH đều là các glycoprotein

FSH (kích noãn tố) có 236 acid amin, trọng lượng phân tử 32.000. Còn LH (kích hoàng thể tố), có 215 acid amin, trọng lượng phân tử 30.000.

- Tác dụng:

+ FSH:

Ở nam giới: dinh dưỡng tinh hoàn, phát triển ống sinh tinh và sản sinh tinh trùng

Ở nữ giới: kích thích sự phát triển của các nang trứng trong giai đoạn đầu, phối hợp LH làm cho trứng chín, rụng và bắt đầu bài tiết estrogen

+ LH:

Ở nam giới: dinh dưỡng tế bào Leydig, kích thích sự bài tiết testosterone

Ở nữ giới: gây hiện tượng rụng trứng, tiết estrogen, sau đó tạo hoàng thể và kích thích sự bài tiết progesteron.

- Điều hoà bài tiết: hai hormon trên được điều hoà theo cơ chế điều khiển ngược âm tính của estrogen, progesteron, testosterone và GnRH. Riêng estrogen còn có tác dụng điều hoà ngược dương tính, ngay trước giai đoạn phóng noãn, nồng độ estrogen trong máu cao kích thích tuyến yên bài tiết FSH và LH.

Nồng độ FSH và LH ở nữ dao động trong chu kỳ kinh nguyệt.

2.2.5. Hormon kích thích bài tiết sữa- Prolactin (PRL):

- Bản chất hoá học: 198 acid amin, trọng lượng phân tử 22.500.

- Tác dụng: kích thích tăng trưởng tuyến vú và sự sản xuất sữa lúc có thai và cho con bú, đồng thời ức chế tác dụng của Gonadotropin tại buồng trứng.

- Điều hoà bài tiết: bình thường prolactine bị ức chế bởi PIH ở vùng dưới đồi và được bài tiết với nồng độ rất thấp, 110-510 mU/L ở nam và 80-600 mU/L ở nữ. Khi có thai prolactin tăng dần từ tuần thứ 5 của thai kỳ cho tới lúc sinh, gấp 10-20 lần bình thường.

Do estrogen và progesteron ức chế bài tiết sữa nên khi đứa trẻ sinh ra, cả hai hormon trên giảm đột ngột tạo điều kiện cho prolactin phát huy tác dụng bài tiết sữa.

2.3. Hormon thùy giữa

2.3.1. POMC (*proopiomelanocortin*)

- Trong tiền yên POMC được thủy phân thành ACTH, MSH, (-LPH và (-endorphin.

- Trong tuyến yên giữa, POMC được thủy phân thành một peptid giống ACTH là CLIP (*Corticotropin Like Intermediate lobe Peptid*), γ -LPH, β -endorphin.

2.3.2. MSH (*Melanostimulating hormon*)

Kích thích sự tổng hợp melanin trong các tế bào hắc tố (*melanocyte*), liên quan đến ACTH, ở người chỉ rõ khi bị rối loạn (bệnh Addison).

2.3.3. (-LPH: chứa các phân tử endorphin và enkephalin là những peptid gắn chất tiếp nhận á phiện (*opioid receptor*).

2.4. Các hormon thùy sau

Hai hormon được bài tiết từ thùy sau tuyến yên có nguồn gốc từ vùng dưới đồi, do nhân trên thị và nhân cạnh não thất bài tiết. Sau khi được tổng hợp chúng được vận chuyển theo sợi trục đến chứa ở các túi nằm trong tận cùng thần kinh khu trú ở thùy sau tuyến yên. Hai hormon đó là oxytocin và ADH.

2.4.1. ADH (*antidiuretic hormon*)

- Bản chất hoá học: ADH còn có tên là vasopressin là một peptid gồm 9 acid amin (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂).

- Tác dụng: chủ yếu là tăng tái hấp thu nước ở ống xa và ống góp, liều cao gây co mạch, tăng huyết áp nên còn gọi là vasopressin

Cơ chế tác dụng: giải phóng AMP vòng trong tế bào ống góp, làm tăng tính thấm màng tế bào đối với nước.

- Điều hoà bài tiết: bài tiết phụ thuộc vào áp suất thẩm thấu và thể tích dịch ngoại bào.

Khi áp suất thẩm thấu tăng, nhân trên thị bị kích thích sẽ truyền tín hiệu đến thùy sau tuyến yên và gây bài tiết ADH.

Thể tích máu giảm, gây kích thích mạnh bài tiết ADH khi giảm 15-25% thể tích máu, lúc này ADH tăng gấp 50 lần và có thể gây co mạch mạnh nên còn gọi là vasopressin.

Các receptor căng dẫn ở nhĩ bị kích thích cũng có thể kích thích bài tiết ADH.

2.4.2. Oxytocin

- Bản chất hoá học: là peptid có 9 acid amin với trọng lượng phân tử 1025.

- Tác dụng:

+ Gây co thắt tế bào biểu mô cơ (*myoepithelial cells*) là những tế bào nằm thành hàng rào bao quanh nang tuyến sữa. Những tế bào này co lại sẽ ép vào các nang tuyến và đẩy sữa ra ống tuyến, khi đưa trẻ bú sẽ nhận được sữa. Tác dụng này được gọi là tác dụng bài xuất sữa, khác với tác dụng gây bài tiết sữa của prolactin.

+ Gây co cơ tử cung mạnh khi có thai, đặc biệt mạnh vào cuối thai kỳ, lúc chuyển dạ.

- Điều hoà bài tiết: Oxytocin được bài tiết khi có kích thích trực tiếp vào tuyến vú (động tác mút vú của đứa trẻ) hoặc kích thích tâm lý. Những kích thích tâm lý hoặc giao cảm có liên quan đến cảm xúc đều có ảnh hưởng đến vùng dưới đồi kích thích hoặc ức chế bài tiết oxytocin và ảnh hưởng đến sự bài xuất sữa ở các bà mẹ cho con bú.

2.5. Rối loạn chức năng tuyến

2.5.1. Ưu năng tuyến yên

- Tế bào ưa acid hoạt động quá mức hoặc u tế bào ưa acid làm tăng bài tiết GH :

+ Trước dậy thì gây bệnh khổng lồ (*Gigantism*) kèm biểu hiện đái đường, nếu không điều trị 10% biểu hiện suy toàn bộ tuyến yên và tử vong. Nếu được chẩn đoán kịp thời bệnh có thể khỏi nhờ vi phẫu thuật bóc khối u hoặc tia xạ.

+ Xảy ra sau dậy thì gây bệnh to đầu ngón (*Acromegaly*), các sụn liên hợp đã cốt hóa nên xương không dài ra nhưng GH vẫn tác động lên các mô mềm, các xương dẹt và xương nhỏ làm dày lên. Bệnh nhân có thể có biểu hiện mặt to, cằm bạnh, ngực bụng to, bàn chân bàn tay to...

- U tăng tiết prolactin
- Hội chứng Cushing (u tăng tiết ACTH)

2.5.2. Nhược năng tiền yên

Nguyên nhân do u hoặc do chèn tuyến yên hoặc do huyết khối mạch máu ở phụ nữ sau sinh gây hoại tử tế bào tuyến yên.

- Nếu xảy ra trước dậy thì gây lùn yên (*Dwarfism*), lùn cân đối, giảm mức độ phát triển, đứa trẻ 10 tuổi chỉ bằng 4-5 tuổi. Những người này không có dậy thì, chức năng sinh dục không phát triển như người bình thường. Tuy nhiên, 1/3 trường hợp lùn yên do thiếu GH đơn độc, nên các hormon khác vẫn được tiết đầy đủ.

Ở người lùn Pygmy, lượng GH được tiết bình thường nhưng không có khả năng tạo somatomedin C.

- Bệnh xảy ra ở người trưởng thành gây suy các tuyến phía dưới, biểu hiện nhược năng giáp, giảm corticoid, GnRH giảm, người bệnh gầy đét, giảm hoạt động sinh dục, lông tóc rụng. Ngoại trừ chức năng sinh dục, các rối loạn khác có thể được điều trị khỏi nhờ hormon tuyến giáp và vỏ thượng thận.

2.5.3. Bệnh đái tháo nhạt

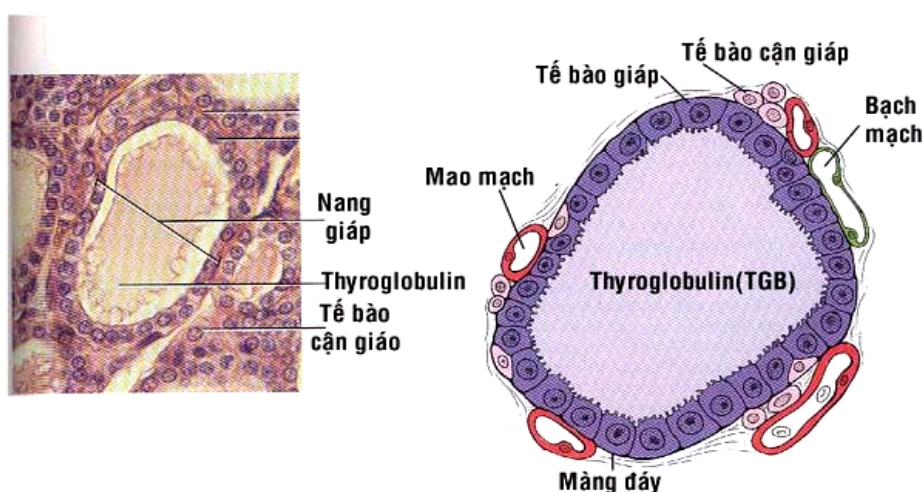
Tổn thương vùng dưới đồi hoặc thùy sau tuyến yên làm giảm lượng bài tiết ADH. Triệu chứng chính là đái nhiều.

3. Tuyến giáp

3.1. Đặc điểm giải phẫu và tổ chức học

- Tuyến giáp nằm trước khí quản, dưới sụn giáp, nặng 20-25g, gồm 2 thùy, có eo ở giữa, cao 6cm, rộng 3cm, dày 2cm.

- Cấu trúc gồm nhiều nang giáp, trong chứa đầy dịch keo, xen lẫn hệ thống mạch máu rất phong phú (1% lưu lượng tim), ở đây tổng hợp và dự trữ hormon T_3 , T_4 .



Hình 4 : Nang giáp

- Các nang giáp cấu tạo bởi những tế bào tuyến, đáy tiếp xúc với mao mạch, đỉnh tế bào tiếp xúc với dịch keo trong lòng nang.

Ngoài ra, cạnh các nang giáp, các tế bào cạnh nang bài tiết ra calcitonin là hormon tham gia chuyển hoá can-xi (hình 4).

3.2. Tổng hợp hormon giáp

Iod là chất chủ yếu cho sự tổng hợp hormon giáp. Quá trình tổng hợp hormon gồm 4 giai đoạn :

3.2.1. Bắt iod

Trong tuyến giáp, sự bắt iod phải có mặt của TSH. Nó tăng khi tuyến bị kích thích bởi TSH hay khi dự trữ hormon trong tuyến giáp giảm.

Iod huyết tương lưu hành trong máu dưới dạng iodure (I⁻) đến từ các nguồn sau:

- Từ thức ăn, trung bình 100 đến 300 microgram mỗi ngày
- Từ sự khử iod ở ngoại vi của hormon giáp

Cuối cùng iod được lấy từ sự khử iod của mono-iodotyrosine (MIT) và di-iodotyrosine (DIT) .

Sự bắt iod của tuyến giáp sẽ giảm nếu như nguồn cung cấp vượt quá 4mg/ngày.

Sự bắt iod cần năng lượng, nhờ vào (bơm iod(với sự hoạt động của Na-K-ATPase, quá trình này có thể bị chặn lại bởi ouabain và perclorat, các chất này cạnh tranh với iod. Khi vào trong tế bào giáp, các iod này sẽ trộn lẫn với iodur được giải phóng sau khi bài tiết hormon giáp và nhanh chóng được sử dụng để tổng hợp phân tử hormon giáp mới. Ở tuyến giáp bình thường, bơm iod tập trung iod tại tuyến giáp gấp 30 lần trong máu. Ở tuyến giáp tăng hoạt động, sự tập trung này có thể tăng đến gấp 250 lần.

3.2. 2. Tổng hợp và dự trữ hormon giáp

Sự tổng hợp và dự trữ hormon giáp liên kết với thyroglobulin. Đây là chất cần thiết cho sự iod hóa và tạo nên dạng dự trữ hormon giáp trước khi bài tiết ra ngoài.

Trong tế bào giáp, mạng nội bào tương và lưới golgi tổng hợp và bài tiết thyroglobulin vào dịch keo, là một glycoprotéine trọng lượng phân tử 660.000, được mã hóa về mặt di truyền. Một phân tử thyroglobulin có 2 tiểu đơn vị với trọng lượng phân tử tương đương (330.000), nhưng trong dịch keo nó ở dạng không đồng nhất.

- Oxy hoá iod: Bước đầu tiên của sự hình thành hormon giáp là oxy hóa I⁻ thành iodine (I₂), đây là dạng có khả năng gắn với gốc amino acid tyrosin của phân tử thyroglobulin. Quá trình này có sự tham gia của men peroxydase và kèm theo nó là hydrogen peroxydase. Peroxydase khu trú ở cực đỉnh của tế bào giáp và sự oxy hóa iod xảy ra đúng vị trí mà ở đó thyroglobulin được tạo thành và đổ vào dịch keo. Khi hệ thống peroxydase bị cản hoặc do thiếu bầm sinh thì tốc độ hình thành hormon giáp giảm xuống bằng 0.

- Sự gắn iod vào tyrosin: Sự gắn iod vào phân tử thyroglobulin gọi là sự hữu cơ hóa thyroglobulin và gắn độ 1/6 gốc tyrosin trên phân tử thyroglobulin nhờ men iodinase. Đầu tiên, tyrosin được gắn với 1 và 2 iod để tạo thành MIT (T₁) và DIT (T₂). Tiếp đó trong vài phút, vài giờ hoặc vài ngày, các DIT ghép cặp để tạo thành thyroxin , một MIT ghép với một DIT để hình thành Tri-iodothyronin T₃.

Như vậy, T₃T₄ được tạo thành, chính là dạng hormon tuyến giáp và vẫn gắn vào phân tử thyroglobulin ở dạng dự trữ.

Mỗi phân tử thyroglobulin chứa 1 đến 3 T_4 và 14 thyroxin có 1 phân tử T_3 . Ở dạng này, hormon giáp dự trữ trong dịch keo đủ cung cấp cho cơ thể trong 2-3 tháng.

Quá trình hữu cơ hóa được tự điều hòa bởi lượng I⁻ hiện diện trong tế bào giáp : ở tuyến bị kích thích mạnh trước đó, hoặc do thiếu iod, hoặc do TSH ngoại sinh, hoặc nguồn iod quá thừa dẫn đến tăng nồng độ iod trong tế bào giáp. Điều này dẫn đến hai hậu quả : (i) hình thành iod bất hoạt (I_3) gây cản trở tổng hợp hormon tuyến giáp (ii) lượng iod thừa sẽ cản trở thu nhận iod, tất nhiên dẫn đến giảm I⁻ trong giáp và giảm lượng hormon giáp.

Tuy nhiên, sự cản trở tổng hợp hormon sẽ được giải tỏa sau một thời gian. Sự tự điều hòa trên được gọi là hiệu ứng Wolff - Chaikoff.

3.2.3. Sự di chuyển của hormon giáp

Quá trình này diễn ra ngược lại với sự thu nhận iod: từ dịch keo đi qua tế bào và từ cực đỉnh đến cực mạch máu. Bắt đầu bằng sự hình thành các chân giả ở các nhung mao phía màng đỉnh của tế bào giáp. Chúng sẽ lấy các giọt keo tạo nên một cái túi trong lòng nó, rồi kết hợp với các lysosom chứa enzym tiêu hóa. Proteinase là một trong số các enzym này, tiêu hóa phân tử thyroglobulin và phóng thích T_3 , T_4 bằng cách cắt các dây nối peptid gắn hormon với phân tử protein này. Các hormon khuếch tán về cực mạch máu để đổ vào mao mạch xung quanh, một số đi vào ống bạch huyết.

Khoảng 3/4 tyrosin đã được iod hóa trong thyroglobulin vẫn ở dạng MIT và DIT. Cùng với sự phóng thích T_3 , T_4 , các dạng này cũng được phóng thích nhưng không được tiết vào máu, mà bị khử iod bởi men deiodinase. Chính những iod này quay trở lại trong tuyến để góp phần tạo hormon giáp mới.

3.2.4. Sự bài tiết hormon giáp

Độ 93% hormon được phóng thích từ giáp là thyroxine (100nmol/24giờ) và chỉ hơn 7% là T_3 (10 nmol/24giờ). Sau vài ngày phần lớn T_4 bị khử iod để tạo thành T_3 . Cuối cùng hormon đến và hoạt động trên tổ chức chủ yếu là T_3 , có độ 35 microgram T_3 được tạo nên mỗi ngày nhưng chúng không có hoạt tính và có thể bị phá hủy.

- Hàm lượng T_4 toàn bộ trong huyết tương trong khoảng 50-140 nmol/l và T_3 là 1,2-3,4 nmol/l, phần lớn được kết hợp với protein huyết tương. T_3, T_4 tự do được đo trực tiếp bằng kỹ thuật miễn dịch phóng xạ, T_4 tự do (f- T_4) bằng 12 pmol/l, T_3 tự do (f- T_3) là 30pmol/l, đây chính là dạng hoạt động của hormon.

3.3. Chuyển hóa hormon giáp

- Trong máu phần lớn T_4 chuyển thành T_3 và RT_3 (reverse T_3), T_3 là hormon hoạt động trên tổ chức (80% do T_4 chuyển sang, 20% do tuyến giáp tiết trực tiếp), có hoạt tính sinh học gấp 5 lần T_4 .

- Sau khi tác dụng, hormon giáp bị khử iod trong gan, thận và nhiều mô khác, một số iod sẽ được tái hấp thu vào máu được sử dụng lại, một ít đào thải qua phân.

Tỷ lệ tái hấp thu và bài tiết còn lệ thuộc vào nguồn cung cấp iod. Ví dụ: mỗi ngày cơ thể thu nhận từ thức ăn, nước uống là 500(g iod, thì khoảng 120(g vào tuyến giáp và tuyến giáp sẽ dùng 80(g để tạo T_3 , T_4 , còn 40(g khuếch tán vào dịch ngoại bào. Sau đó T_3 , T_4 bị khử iod, giải phóng 60(g. Tổng cộng mỗi ngày có khoảng 600(g iod trong cơ thể, 20(sẽ được tái hấp thu vào tuyến giáp, còn 80(đào thải theo nước tiểu. Định lượng iod trong nước tiểu biết được lượng iod thu nhập hàng ngày.

3.4. Tác dụng của hormon giáp

3.4.1. Tác dụng lên chuyển hóa tế bào

- T_4 , T_3 làm tăng tiêu thụ O_2 ở hầu hết các mô trong cơ thể nên làm tăng chuyển hóa cơ sở (CHCS), ngoại trừ não, tinh hoàn, tử cung, lách, bạch huyết, tiền yên. CHCS có thể tăng từ 60-100% trên mức bình thường khi một lượng lớn hormon được bài tiết.

- Tăng kích thước và số lượng ty lạp thể, do đó tăng ATP để cung cấp năng lượng cho các hoạt động chức năng của cơ thể.

- Khi T_3 , T_4 tăng quá cao (cường giáp), các ty lạp thể càng tăng hoạt động, năng lượng không tích lũy hết dưới dạng ATP mà thải ra dưới dạng nhiệt.

- Hormon giáp có tác dụng hoạt hoá men $Na^+ -K^+ -ATPase$ do đó làm tăng vận chuyển ion Na^+ và K^+ qua màng tế bào một số mô, quá trình này cần sử dụng năng lượng và tăng sinh nhiệt nên được coi đây là cơ chế làm tăng chuyển hoá của cơ thể.

3.4.2. Tác dụng trên sự tăng trưởng

Thể hiện rõ ở thời kỳ đang lớn của lứa trẻ, cùng với GH làm cơ thể phát triển. Đặc biệt có tác dụng phát triển bộ não thai nhi và những năm đầu sau sinh.

3.4.3. Tác dụng trên chuyển hóa

- Glucid: hormon giáp tác dụng hầu hết các giai đoạn của quá trình chuyển hoá glucid, bao gồm tăng thu nhận glucose ở ruột, tăng tạo đường mới, tăng phân hủy glycogen thành glucose ở gan, do đó gây tăng glucose máu nhưng chỉ tăng nhẹ.

- Lipid: tăng thoái hóa lipid ở mô mỡ dự trữ, gây tăng nồng độ acid béo tự do huyết tương và tăng oxy hóa acid béo tự do ở mô để cho năng lượng. Giảm lượng cholesterol, phospholipid, triglycerid huyết tương, do đó người nhược năng tuyến giáp có thể có tình trạng xơ vữa động mạch.

- Protid: ở liều sinh lý, T_3, T_4 làm tăng tổng hợp protein giúp cho sự phát triển và tăng trưởng cơ thể, nhưng ở liều cao, tác dụng dị hóa nổi bật, gây mất protein ở mô, vì vậy người bệnh cường giáp thường gầy.

3.4.4. Tác dụng trên chuyển hóa vitamin

T_3, T_4 cần cho sự hấp thu vitamin B_{12} ở ruột và chuyển caroten thành vitamin A.

3.4.5. Tác dụng trên hệ thần kinh cơ

- Hormon giáp thúc đẩy phát triển trí tuệ, liều cao gây hoạt bát, bồn chồn, kích thích; nhược năng ở trẻ gây chậm phát triển về trí tuệ.

- Hoạt hóa synap, làm ngắn thời gian dẫn truyền qua synap, do đó ở bệnh nhân cường giáp, thời gian phản xạ gân xương ngắn, đồng thời, tăng hoạt động các synap thần kinh ở vùng tủy chi phối trương lực cơ gây dấu hiệu run cơ.

3.4.6. Tác dụng lên tim mạch

- Trên tim làm tăng số lượng (β -receptor ở tim, do đó tim nhạy cảm với catecholamin nhiều hơn, làm nhịp tim nhanh.

- Trên mạch máu: tăng chuyển hóa và tăng các sản phẩm chuyển hóa ở mô gây dẫn mạch, làm tăng lưu lượng tim, có khi tăng trên 60% trong cường giáp và giảm chỉ còn 50% so với bình thường trong nhược năng giáp.

3.4.7. Tác dụng lên cơ quan sinh dục

Sự hoạt động bình thường của tuyến giáp cần thiết cho sự phát triển bình thường của bộ máy sinh dục. Ở nam giới, thiếu hormon giáp gây mất dục tính nhưng bài tiết nhiều có thể gây

bất lực. Ở nữ giới, thiếu hormon giáp gây rong kinh, đa kinh nhưng thừa hormon gây ít kinh, vô kinh hoặc giảm dự tính.

3.5. Điều hòa bài tiết hormon giáp

Tuyến giáp được kiểm soát bởi TSH tiền yên, sự bài tiết TSH tăng dưới tác dụng của TRH và lạnh, giảm khi bị stress, nóng...T₄,T₃ tự do ức chế ngược sự bài tiết TSH, TSH bị điều khiển bởi TRH.

Trong điều kiện sinh lý, chỉ cần 55(g iod/ngày vào tuyến giáp, nếu sự cung cấp gia tăng (10 giọt Lugol chứa 60.000(g iod) xuất hiện sự giảm thu nhận iod hữu cơ, cũng như ức chế giải phóng hormon.

3.6. Các rối loạn chức năng giáp

3.6.1. Ưu năng tuyến giáp

Cường giáp hay gặp nhất là thể bệnh Graves (*Basedow*) tuyến phì đại và lồi mắt. Đây là bệnh tự miễn, cơ thể sản sinh kháng thể chống lại kháng nguyên tuyến giáp, kháng thể gắn vào receptor tiếp nhận TSH kích thích sự bài tiết hormon giáp, kháng thể này được gọi là TSI (*Thyroid Stimulating Immunoglobulin*). Nghiên cứu miễn dịch phóng xạ, cho thấy TSH giảm, có khi bằng 0. Ở phần lớn bệnh nhân, kháng thể kháng mô hó mắt được tìm thấy trong máu.

Ngoài ra, cường giáp còn gặp trong u tuyến giáp, hiếm gặp hơn, nồng độ cao hormon giáp ức chế tuyến yên bài tiết TSH do đó phần còn lại của giáp hầu như không hoạt động. Tất cả những triệu chứng lâm sàng của cường giáp đều do tăng nồng độ T₃,T₄ trong máu.

3.6.2. Nhược năng giáp

Nguyên nhân tại tuyến giáp, tuyến yên hoặc vùng dưới đồi, thường gặp là suy giáp do tự miễn. Thường biểu hiện bằng hiện tượng viêm tuyến giáp sau đó tuyến giáp dần xơ hoá và giảm chức năng.

- Hội chứng suy giáp do nhược năng tuyến giáp, giảm lượng thyroxin, bệnh nhân thường chậm chạp, nhịp tim chậm, ngủ nhiều...Có biểu hiện phù niêm là dạng phù do ứ đọng dưới da acid hyaluronic và chondrotin sulfat kèm với protein trong khoảng kẽ. Ngoài ra người suy giáp có thể bị xơ vữa động mạch do tăng nồng độ cholesterol máu, đặc biệt ở suy giáp thể phù niêm (*Myxoedema*).

- Lùn giáp (chứng đần độn: *Cretinisme*): trẻ bị suy giáp ngay sau khi sinh, lùn, trí tuệ kém phát triển, lưỡi to. Nguyên nhân do mẹ thiếu iod lúc mang thai hoặc bất thường tuyến giáp bẩm sinh. Có thể điều trị ngay sau sinh.

- Thiếu iod: khi sự hấp thu iod dưới 10(g/ngày, sự tổng hợp hormon giáp không đủ, TSH tăng, gây phì đại giáp: Bướu cổ địa phương. Giai đoạn đầu chức năng giáp còn bình thường, nhưng nếu không điều trị dần dần sẽ dẫn đến suy giáp.

Chủ trương cung cấp muối iod được thực hiện ở nhiều nước và kết quả làm giảm tỷ lệ bướu cổ xuống rõ rệt. Ở nước ta, qua những cuộc điều tra ở vùng đồng bằng và ngay cả vùng ven biển cũng thiếu iod. Từ tháng 1 năm 1995 toàn dân được cung cấp muối iod.

Ngoài ra còn một số nguyên nhân khác ngăn cản tổng hợp hormon giáp (sản, rau cải, thuốc lá...) gây Bướu cổ rải rác.

3.6.3. Thừa iod

Khi sự cung cấp iod quá mức qui định (> 400-1000 (g/ngày) kéo dài có thể gây những rối loạn chức năng giáp.

3.7. Hormon calcitonin

Do các tế bào cạnh nang bài tiết, chỉ chiếm 0,1% tuyến giáp. Đây là một polypeptid có 32 acid amin, trọng lượng phân tử 3400.

Tác dụng làm giảm nồng độ canxi huyết tương do làm giảm hoạt động của tế bào hủy xương, tăng lắng đọng muối canxi ở xương và giảm hình thành các tế bào hủy xương mới. Tác dụng trên quan trọng ở trẻ đang lớn nhằm đáp ứng với tốc độ thay đổi xương nhanh trong thời kỳ đang phát triển.

Sự bài tiết calcitonin được điều hoà bởi nồng độ ion Ca^{++} huyết tương. Sự tăng nồng độ ion Ca^{++} khoảng 10% thì bài tiết calcitonin tăng gấp 2-3 lần. Tuy nhiên tác dụng duy trì nồng độ canxi mạnh và kéo dài chủ yếu là tác dụng của parathormon.

4. Tuyến thượng thận

4.1. Đặc điểm giải phẫu và tổ chức học

Tuyến thượng thận gồm hai tuyến nhỏ úp trên hai thận, mỗi tuyến nặng khoảng 4g.

Tuyến thượng thận gồm 2 phần riêng biệt : phần vỏ (80%) và phần tủy (20%).

4.1.1. Vỏ thượng thận : gồm 3 lớp riêng biệt (Hình 5)

- Lớp cầu gồm các tế bào rất mỏng nằm ngoài cùng của tuyến, sản xuất hormon chuyển hoá muối nước là mineralocorticoid (aldosteron)

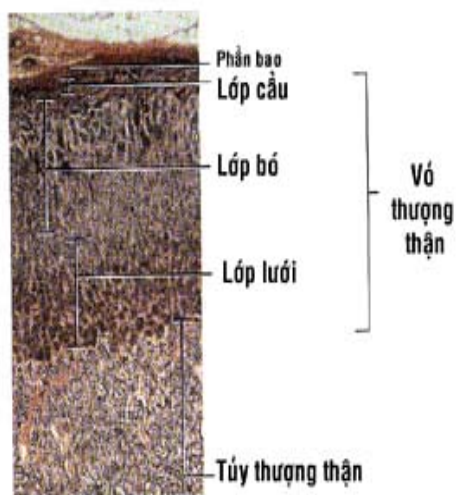
- Lớp bó ở giữa sản xuất glucocorticoid (cortisol)

- Lớp lưới trong cùng bài tiết androgen

Lớp cầu và hai lớp còn lại chịu ảnh hưởng nhiều yếu tố hoàn toàn khác nhau. Những yếu tố làm tăng sinh lớp cầu và tăng bài tiết aldosteron thì không tác dụng với hai lớp kia và ngược lại, yếu tố làm tăng tiết cortisol và androgen thì không ảnh hưởng đến lớp cầu.

4.1.2. Tủy thượng thận

Nằm ở trung tâm của tuyến, sản xuất và bài tiết catecholamine, được xem là hai hạch giao cảm lớn mà noron mất sợi trục và trở thành tế bào bài tiết.



Hình 5 : Các lớp vỏ thượng thận

4.2. Các hormon vỏ thượng thận

Hormon vỏ thượng thận có nguồn gốc từ cholesterol tạo thành các steroid. Cholesterol qua các giai đoạn, hình thành 3 loại :

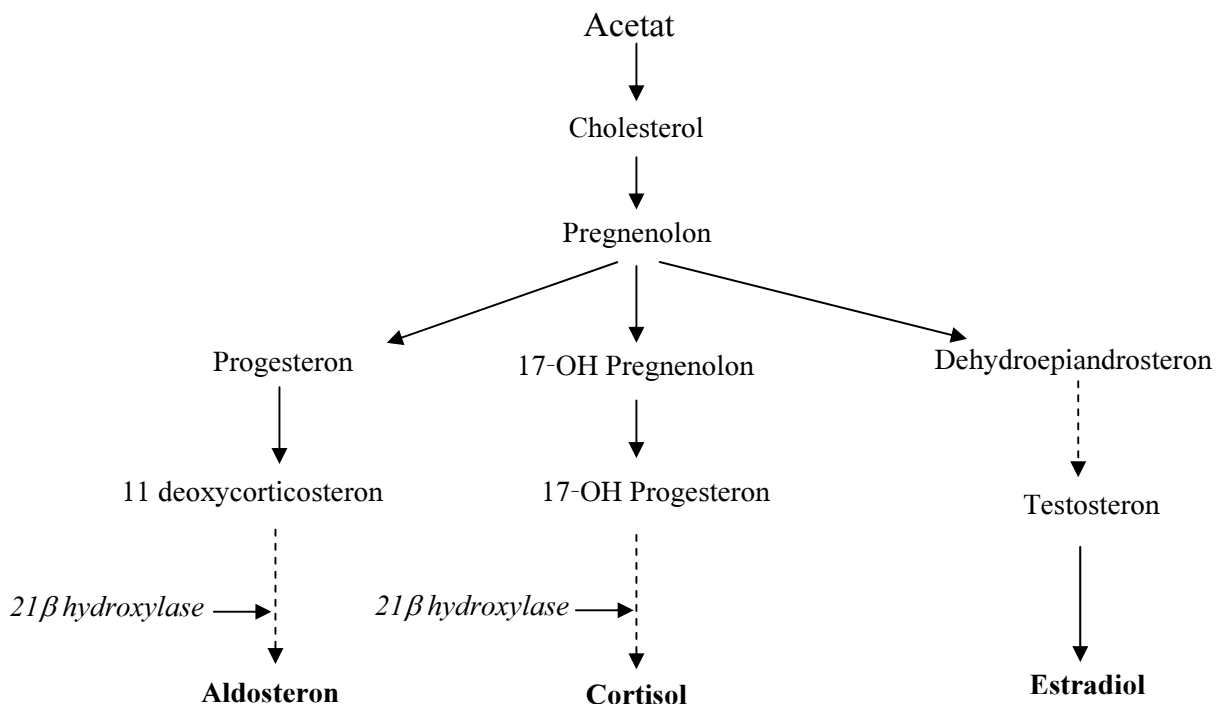
Chức năng tủy thượng thận liên quan đến hoạt động hệ giao cảm, sự kích thích giao cảm cũng gây bài tiết hormon tủy thượng thận và các hormon này lại có tác dụng giống tác dụng của hệ thần kinh giao cảm.

Tuyến thượng thận tuy nhỏ nhưng mang tính chất sinh mạng.

Trên động vật thực nghiệm, nếu nạo bỏ hai tủy thượng thận, con vật sẽ rối loạn huyết áp nhưng sau một thời gian trở về bình thường, ngược lại nếu cắt bỏ hai phần vỏ con vật sẽ chết trong vài ngày đến vài tuần do rối loạn điện giải và stress.

- Glucocorticoid (Gc) : Cortisol, corticosterone
- Mineralocorticoid (Gm) : Aldosteron, 11-desoxycorticosterone
- Nhóm hormon sinh dục : Androgen, estrogen (vết)

Khoảng 30 loại steroid khác nhau được phân lập từ vỏ thượng thận, nhưng chỉ có 2 hormon có chức năng quan trọng là cortisol và aldosteron. Tất cả hormon vỏ thượng thận được tổng hợp từ những mẫu acetat theo con đường cholesterol (sơ đồ 2)



Sơ đồ 2 : Sinh tổng hợp hormon vỏ thượng thận

Trong máu 94% cortisol ở dạng kết hợp, chủ yếu gắn với globulin, được gọi là transcortin. 50% aldosteron ở dạng kết hợp lỏng lẻo với protein huyết tương.

Ở mô đích, cortisol tác dụng và bị phá hủy trong vòng 1-2 giờ còn aldosteron thì trong khoảng 30 phút. Các hormon vỏ thượng thận bị phá hủy ở gan, 25% thải qua đường mật và 75% theo đường thận.

Nồng độ cortisol bình thường khoảng 12 (g/dl, bài tiết mỗi ngày 15-20 mg. Nồng độ aldosteron khoảng 6 ng/dl, bài tiết 150-250 (g/ngày).

4.2.1. Nhóm Glucocorticoid (Gc)

95% là do hoạt động của cortisol (*hydrocortisone**)

- Tác dụng

+ Tác dụng trên chuyển hóa:

- Glucid: tăng tạo đường mới ở gan; giảm sử dụng glucose ở tế bào; làm tăng glucose máu, có thể gây đái đường, tương tự đái đường yên.

- Protein: tăng thoái hóa protein ở hầu hết tế bào cơ thể, trừ tế bào gan. Tăng chuyển acid amin vào tế bào gan, tăng tổng hợp protein ở gan, tăng chuyển acid amin thành glucose. Tăng nồng độ acid amin, làm giảm vận chuyển acid amin vào tế bào trừ gan.

- Lipid: tăng thoái hóa lipid ở mô mỡ gây tăng nồng độ acid béo tự do huyết tương và tăng sử dụng để cho năng lượng; tăng oxid hóa acid béo ở mô.

- + Tác dụng chống stress: khi bị stress, cơ thể lập tức tăng lượng ACTH, sau vài phút, một lượng lớn cortisol được bài tiết bởi vỏ thượng thận, có thể tăng đến 300mg/24giờ.

Có lẽ do cortisol huy động nhanh acid amin và mỡ dự trữ, cung cấp năng lượng cho tổ chức; đồng thời các acid amin này được dùng để tổng hợp các chất cần duy trì cho sự sống tế bào như purines, pyrimidines và creatine phosphate.

- + Tác dụng chống viêm: cortisol làm giảm tất cả các giai đoạn của quá trình viêm, đặc biệt ở liều cao, tác dụng này được sử dụng trên lâm sàng.

Do cortisol làm ổn định màng lysosom trong tế bào và ức chế men phospholipaza A2, ngăn cản hình thành các chất gây viêm như leukotrien, prostaglandins, đây là hai chất gây dẫn mạch, tăng nhiệt độ, tăng tính thấm mao mạch trong các phản ứng viêm.

- + Tác dụng chống dị ứng: cortisol ức chế sự giải phóng histamin trong các phản ứng kháng nguyên-kháng thể, do đó làm giảm hiện tượng dị ứng.

- + Tác dụng lên tế bào máu: làm giảm số lượng bạch cầu ưa acid, bạch cầu lympho, giảm kích thước hạch và tuyến ức.

- + Tác dụng lên hệ thống miễn dịch: gây giảm kháng thể, do đó sử dụng cortisol dài ngày dễ nhiễm khuẩn, nhưng được dùng để ngăn sự loại bỏ mảnh ghép.

- + Tác dụng lên các tuyến nội tiết khác: nồng độ cortisol tăng cao sẽ giảm chuyển T₄ thành T₃ và tăng chuyển T₃ thành T₄, làm giảm nồng độ hormon sinh dục.

- + Tác dụng khác: tăng bài tiết dịch vị nên nếu dùng cortisol kéo dài có thể gây loét dạ dày, đối với hệ xương, có thể ức chế hình thành xương, giảm tăng sinh tế bào, giảm lắng đọng tổng hợp protein của xương.

- Điều hòa bài tiết

Cortisol được điều hòa bởi ACTH của tiền yên theo cơ chế điều hoà ngược. Nhịp bài tiết cortisol tương ứng với nhịp bài tiết ACTH.

4.2.2. Nhóm Mineralocorticoid (Gm) Aldosteron là hormon chủ yếu của nhóm này

- Tác dụng

- + Tăng tái hấp thu ion Na và tăng bài tiết ion K, Cl ở ống thận, kéo theo sự tái hấp thu nước (chủ yếu qua trung gian ADH), gây tăng thể tích ngoại bào.

Nồng độ aldosteron tăng cao có thể làm tăng thể tích dịch ngoại bào lên từ 5-15% và dẫn đến tăng huyết áp động mạch lên 15-25%.

Ngược lại, sự giảm aldosteron gây mất natri, giảm thể tích dịch ngoại bào, đồng thời tăng ion K⁺ có thể gây độc cơ tim.

- + Tác dụng tương tự như trên xảy ra ở tuyến nước bọt, tuyến mồ hôi.

Tác dụng này đặc biệt quan trọng khi cơ thể hoạt động trong môi trường nóng, nhờ aldosteron mà việc mất muối qua da theo mồ hôi sẽ giảm bớt.

- Điều hòa bài tiết

Liên quan với chuyển hóa natri, khi natri máu cao, thì sẽ giảm aldosteron máu, natri được bài tiết ra ngoài, và ngược lại.

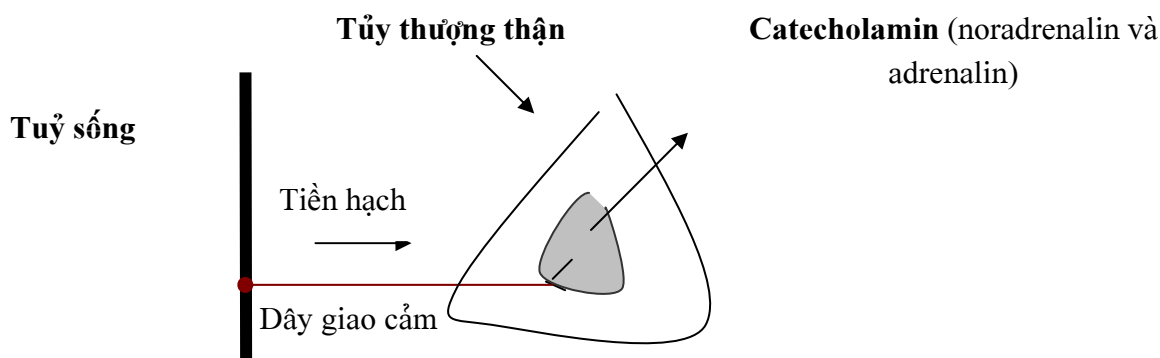
Nồng độ K⁺ cao trong dịch ngoại bào sẽ làm tăng tiết aldosteron.

Bên cạnh đó sự điều hòa còn thông qua hệ thống Renin-angiotensin-aldosteron

4.2.3. Nhóm hormon sinh dục

Hoạt tính sinh dục của androgen vỏ thượng thận rất ít, chỉ rõ khi có sự bài tiết gia tăng bệnh lý.

4.3. Các hormon tủy thượng thận



Hình 6 : Thần kinh giao cảm chi phối tủy thượng thận chỉ có sợi tiền hạch, các catecholamin được giải phóng vào máu như những hormon

Tủy thượng thận được xem là một hạch giao cảm khổng lồ bài tiết catecholamine, đáp ứng với những xung động thần kinh dọc sợi tiền hạch giao cảm đến tủy thượng thận, gây tăng hoạt tính của hệ thần kinh giao cảm (hình 6).

Epinephrin, norepinephrin và dopamin được gọi là các catecholamin. Bình thường trong máu có 80% là epinephrin và 20% là norepinephrin.

4.3.2. Tác dụng

Tác dụng của epinephrin, norepinephrin giống như tác dụng của hệ thần kinh giao cảm nhưng thời gian tác dụng kéo dài hơn. Tác dụng rõ nhất của catecholamin là tác dụng lên tim mạch và huyết áp.

- Ở các cơ quan trong cơ thể đều có chất tiếp nhận norepinephrin và epinephrin. Các receptor này được chia làm 2 loại (α và β ; (receptor lại chia thành (1 và (2 , còn (thì có (1 và (2. Epinephrin gắn cả (và (, norepinephrin gắn chủ yếu với (receptor. Tác dụng của hai hormon này trên tế bào đích phụ thuộc loại receptor có ở mô đích.

- Epinephrin làm tim đập nhanh, tăng lực co bóp; trên mạch máu thì gây co mạch dưới da, dẫn mạch vành, mạch não và cơ, gây tăng huyết áp tối đa, tối thiểu giảm nhẹ.

-Norepinephrin tác dụng giống epinephrin nhưng trên mạch máu thì mạnh hơn, tăng huyết áp tối đa lẫn tối thiểu do co mạch toàn thân, các tác dụng khác cũng yếu hơn.

Các catecholamin làm tăng chuyển hoá cơ thể, tăng tiêu thụ oxy và tăng sinh nhiệt; tăng phân giải glycogen thành glucose do đó làm tăng glucose máu.

4.3.3. Điều hòa bài tiết

Phần lớn tác động sinh lý trên sự bài tiết hormon tủy thượng thận thông qua hệ thần kinh. Trong những điều kiện cơ sở, sự bài tiết catecholamin là thấp. Sự bài tiết tăng là một phần hoạt động giao cảm trong tình trạng như stress, hạ đường huyết, lạnh, hạ huyết áp...

Ở người bình thường, tủy thượng thận bài tiết epinephrin 0,2 (g/kg/phút và norepinephrin là 0,05 (g/kg/phút, do đó có thể duy trì huyết áp bình thường trong điều kiện

cắt đứt toàn bộ thần kinh giao cảm. Nồng độ epinephrin là 170-520 pmol/l và norepinephrin là 0,3-28 nmol/l ở người Việt Nam 18-22 tuổi.

4.4. Các rối loạn chức năng thượng thận

4.4.1. Nhược năng vỏ thượng thận

- Cấp tính (suy thượng thận cấp): gặp trong nhiễm trùng huyết, ngừng corticoid đột ngột trong điều trị dài ngày.

- Mãn tính (Bệnh Addison: bệnh da đen): do bệnh lý tự miễn hoặc do lao thượng thận hay u chèn ép. Biểu hiện giảm bài tiết cortisol, aldosteron, rối loạn sắc tố da niêm mạc.

4.4.2. Ưu năng vỏ thượng thận

- Hội chứng Cushing: do thừa Gc, nguyên nhân u vỏ thượng thận, hoặc u tế bào tiết ACTH tuyến yên. Bệnh nhân béo, mặt tròn, tay chân gầy, có những vết rạn đỏ ở bụng, rối loạn phân bố mỡ. Đường huyết tăng, rối loạn chuyển hóa muối và nước, ứ đọng Na^+ , mất K^+ , làm cho cơ thể yếu nhưng huyết áp lại tăng.

Hội chứng này có thể do lạm dụng Gc trong điều trị.

Điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ và cho hormon thay thế.

- Hội chứng Conn: u lớp cầu vỏ thượng thận, còn gọi là hội chứng cường aldosteron tiên phát, biểu hiện mất K^+ , tăng huyết áp, dẫn đến bệnh thận giảm K^+ (*hypokalemic nephropathy*) với đái nhiều, yếu cơ, kiềm chuyển hóa.

4.4.3. Hội chứng thượng thận-sinh dục (*Adrenogenital syndrome*)

Ở nam, phát triển nhanh, dậy thì sớm; ở nữ, nam hóa, bộ phận sinh dục teo, mất kinh. Nguyên nhân do thiếu 21-(-Hydroxylase làm sự tổng hợp lệch hướng hoặc do khối u tăng sản xuất androgen.

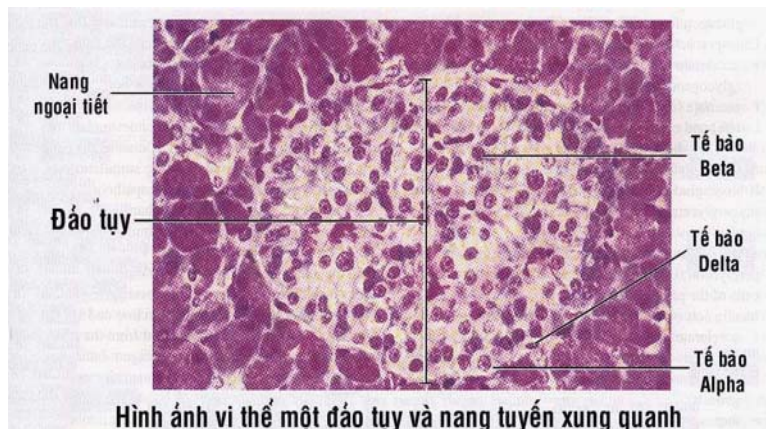
4.4.4. Cường tủy thượng thận

Bệnh Pheochromocytoma, do u tế bào ưa crom của tủy thượng thận, bài tiết nhiều catecholamine, gây tăng huyết áp từng cơn. Tuy là u lành tính nhưng nếu không phẫu thuật bệnh nhân có thể chết vì tăng huyết áp và suy tim.

5. Tuyến tụy nội tiết

5.1. Nhắc lại giải phẫu và tổ chức học

Tụy nằm trong khung tá tràng, sau dạ dày. Trọng lượng 70-80g. Dài 10-18cm, cao 6cm, dày 1-3cm. Tụy nội tiết gồm những đảo Langerhans (gồm từ 1-2 triệu đảo), là những tế bào tụ thành từng đám, chiếm 1g tổ chức tụy, thường ở gần mạch máu, đổ vào tĩnh mạch cửa. Thần kinh tụy là một nhánh của dây X.



Hình 7 : Vi thể một tiểu đảo

Mỗi tiểu đảo gồm 4 loại tế bào, những tế bào này phân biệt bằng cấu tạo, hình thái và tính chất bắt màu khi nhuộm (Hình 7).

- Tế bào alpha bài tiết glucagon gây tăng đường huyết (20%)
- Tế bào beta bài tiết insulin gây hạ đường huyết (60-75%)
- Tế bào delta bài tiết somatostatin điều hòa bài tiết insulin và glucagon (5%)
- Tế bào PP bài tiết một hormon chưa rõ chức năng được gọi là polypeptid tụy.

5.2. Các hormon tụy

5.2.1. Insulin

- Cấu tạo hóa học

Insulin được cấu tạo bởi hai chuỗi polypeptid, nối với nhau bằng cầu nối disulfua, có 51 acid amin, trọng lượng phân tử 5808. Khi hai chuỗi này tách ra thì hoạt tính sẽ bị mất.

Insulin được tổng hợp từ tế bào beta ở lưới nội bào tương qua 2 lần tiền chất : preproinsulin, đến proinsulin. Proinsulin tách thành insulin và peptid C ở lưới golgi. Tuy nhiên khoảng 1/6 vẫn nằm dưới dạng proinsulin và không có hoạt tính sinh học.

Cơ chế bài tiết insulin thông qua AMP vòng.

- Vận chuyển và thoái hoá insulin

Trong máu insulin hoàn toàn ở dạng tự do, thời gian bán hủy là 6 phút và bài xuất ra khỏi máu sau 10-15 phút. Ngoại trừ lượng insulin gắn với receptor ở tế bào đích, lượng insulin còn lại bị insulinase phân hủy ở trong gan, thận, cơ và các mô khác. Nồng độ insulin lúc đói ở người Việt Nam là 0,178 (0,077 mmol/l).

- Tác dụng

+ Chuyển hóa glucid: gây hạ đường huyết bằng 2 cách

Tăng sử dụng: tăng tổng hợp glycogen ở gan, tăng dự trữ glycogen ở cơ, tăng phân hủy glucose ở ruột, tăng chuyển glucose thành acid béo

Giảm tạo đường: giảm tạo glucose từ glycogen, giảm tạo đường mới từ protid

Cơ chế tác dụng :

*Ức chế tác dụng GH đối với men hexokinazavà ức chế men phosphataza dẫn đến giảm phân giải glycogen thành glucose.

*Làm tăng tính thấm của tế bào đối với glucose nhờ insulin.

Insulin làm tăng lượng glycogen ở gan, có thể dự trữ ở gan lên đến 100 gr. Khi lượng glucose được đưa vào gan quá nhiều thì lượng glucose thừa sẽ chuyển thành acid béo và chuyển đến mô mỡ để dự trữ.

+ Chuyển hóa protein: tăng tổng hợp protein, tăng vận chuyển a.amin vào tế bào, kích thích tăng trưởng. Thiếu insulin, tăng thoái hóa protein. Cùng với GH của tiền yên làm cơ thể phát triển.

+ Chuyển hóa lipid: tăng tích lũy mỡ, kích thích tổng hợp mỡ tại gan và mô mỡ, tăng tổng hợp acid béo từ glucoza ở gan.

Không có insulin, những tác dụng trên đảo ngược, sự hấp thu glucose và acid amin vào tế bào bị giảm; tăng thoái biến glycogen, lipid và protein, gây tăng đường huyết; giảm sử dụng triglycerid để cung cấp năng lượng. Riêng não và gan không bị ảnh hưởng vì chúng độc lập với insulin.

Glucose ăn vào 50% oxy hóa cho năng lượng; 5% glycogen dự trữ ; 30-40% mỡ dự trữ (triglycerid). Nếu thiếu Insulin chỉ có 5% chuyển thành mỡ dự trữ, oxy hóa giảm, glycogen giảm ; glucose máu tăng cao.

- Điều hòa bài tiết

Tốc độ giải phóng insulin, cũng như nồng độ của nó trong huyết tương, chủ yếu được kiểm soát bởi nồng độ glucose máu, glucose máu cao, gây tăng bài tiết insulin và ngược lại.

Các hormon tiêu hóa như secretin, gastrin...kích thích tiết insulin.

Ngoài ra dây X cũng có tác dụng kích thích tế bào beta bài tiết insulin.

5.2.2. Glucagon

Bản chất là polypeptid, có 29 a.amin, trọng lượng phân tử 3485.

Tác dụng tăng đường huyết, kích thích gan tăng đường huyết mỗi khi đường huyết hạ do tăng phân giải glycogen, tăng phân giải lipid ở mô mỡ dự trữ để tạo năng lượng.

Cơ chế tác dụng qua trung gian AMP vòng.

Nồng độ bình thường 50-100 pg/ml, sự bài tiết tùy thuộc nồng độ glucose máu, khi glucose máu giảm dưới 70mg% sẽ kích thích tế bào alpha bài tiết glucagon và ngược lại. Nồng độ acid amin như alanin và arginin tăng cao sau bữa ăn sẽ kích thích bài tiết glucagon nhằm tăng chuyển acid amin thành glucose. Vận động mạnh cũng gây tăng tiết glucagon.

5.2.3. Somatostatin

Là một phân tử polypeptid gồm 14 acid amin, có trọng lượng phân tử 1640.

Tác dụng ức chế sự giải phóng insulin và glucagon.

Ức chế bài tiết dịch tiêu hóa, hấp thu thức ăn tại dạ dày, ruột non.

Thời gian bán hủy của somatostatin rất ngắn, chỉ 3 phút, nồng độ các yếu tố liên quan đến tiêu hoá thức ăn đều kích thích bài tiết somatostatin.

5.3. Rối loạn chức năng tụy

5.3.1. Nhược năng

Bệnh đái tháo đường. Nguyên nhân: di truyền, dinh dưỡng, nhiễm trùng. Thường giảm hoặc mất chức năng bài tiết insulin của tế bào beta đảo tụy.

Bệnh béo phì cũng đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh đái tháo đường, trong trường hợp này do giảm receptor tiếp nhận insulin tại tế bào.

Bệnh biểu hiện ăn nhiều, nhưng vẫn gầy, mệt mỏi, do glucose không vào được tế bào, cơ thể luôn thiếu năng lượng. Bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn ngoài da, lao phổi. Trên lâm sàng bệnh nhân đái tháo đường thường đến khám vì những biểu hiện gọi là hội chứng 4 nhiều : ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều và gầy nhanh. Xét nghiệm có tăng đường máu, thể ceton trong máu, đường niệu cao... Bệnh thường phải điều trị với insulin thường xuyên, nếu không kiểm soát tốt bằng điều trị bệnh nhân dần có thể rơi vào tình trạng hôn mê toan huyết.

Thường chia làm 2 typ :

-Typ I : (*IDDM: Insulino-dependent diabete mellitus*), thiếu insulin, gặp ở người trẻ

-Typ II : (*NIDDM*) do giảm số lượng receptor tiếp nhận insulin, thường gặp sau tuổi 40, người béo phì.

Ngoài ra, đái tháo đường còn gặp trong :

+ giảm ái tính của receptor đối với insulin

+ thừa những hormon gây tăng đường huyết như glucagon, corticoid, GH.

5.3.2. Ưu năng

Do insulin được bài tiết nhiều, nguyên nhân u tụy, bệnh tự miễn...

Đặc trưng bởi sự hạ đường huyết, các cơn hạ đường huyết thường xuất hiện với mạch nhanh, vã mồ hôi, mệt mỏi. Khi mức đường huyết giảm dưới 2mmol/l (0,35g/l) dẫn đến những rối loạn chức năng não với hôn mê và có thể tử vong.

Điều trị đơn giản bằng tiêm hoặc truyền tĩnh mạch glucose.