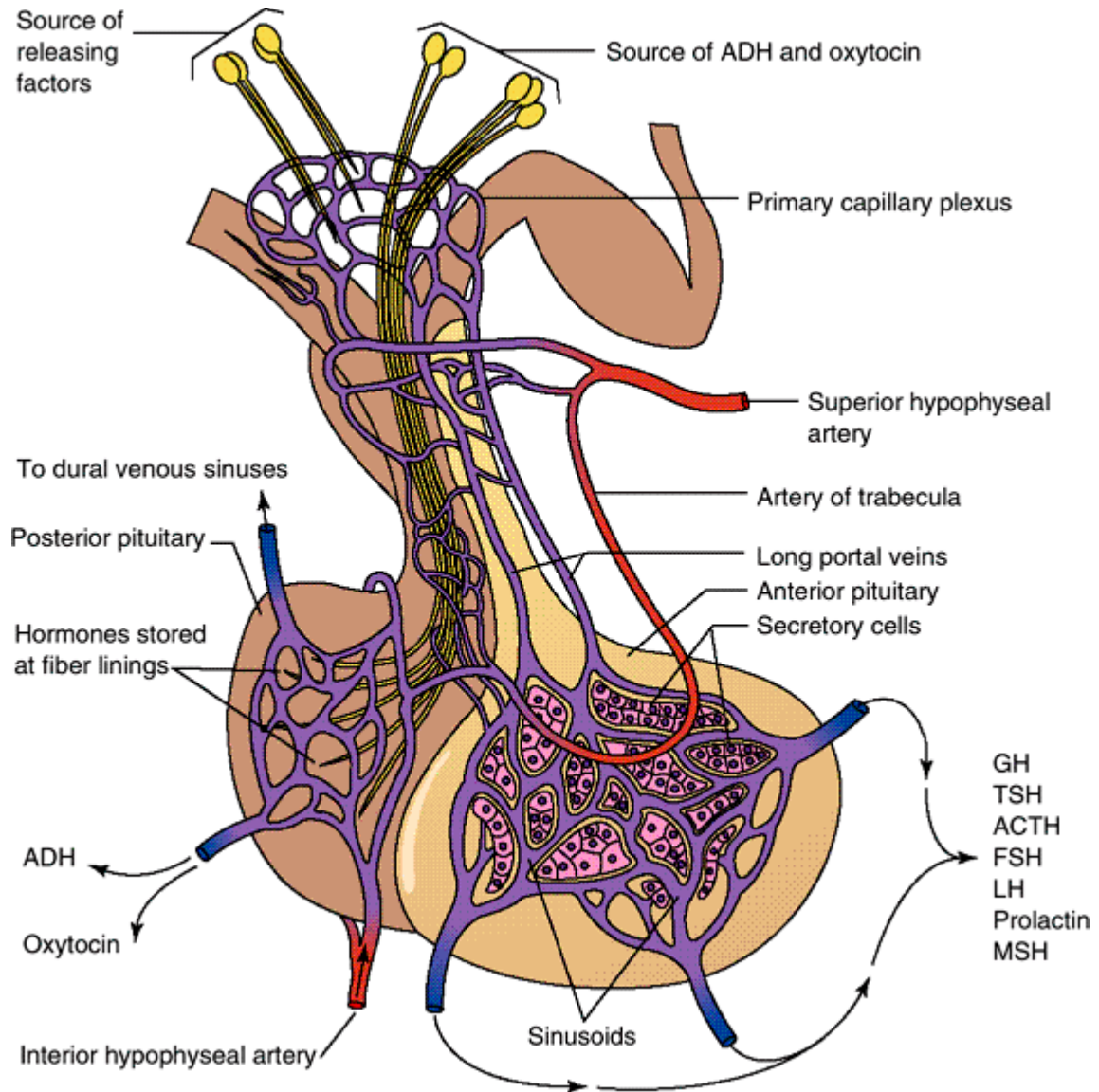
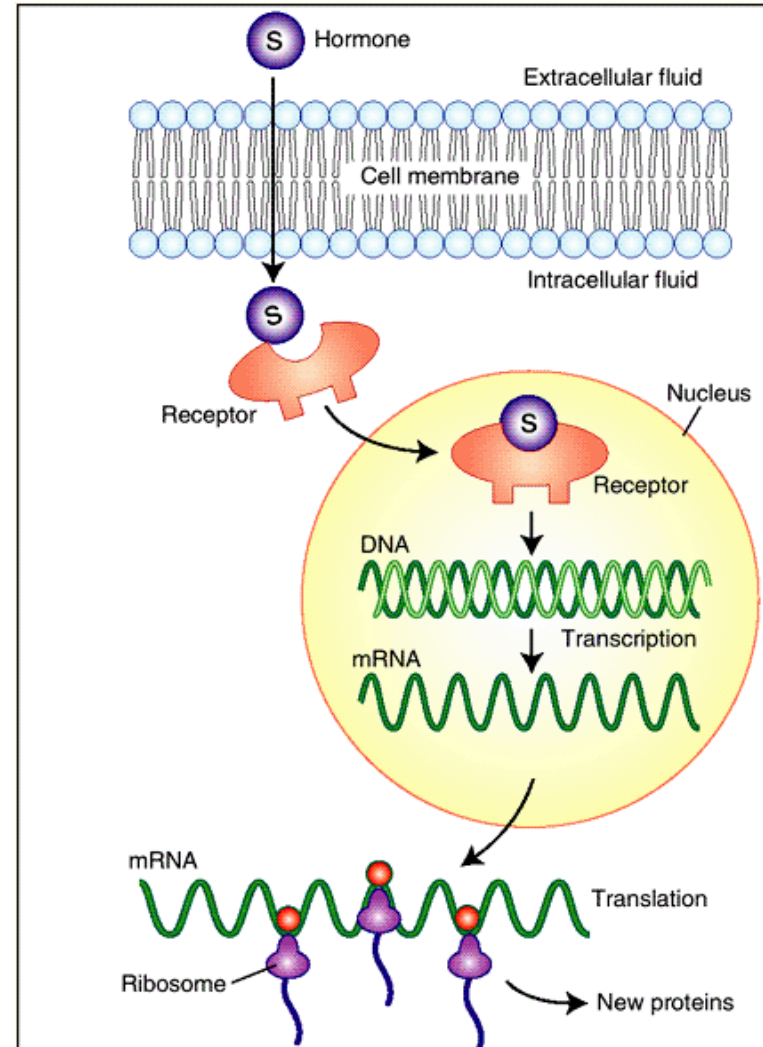
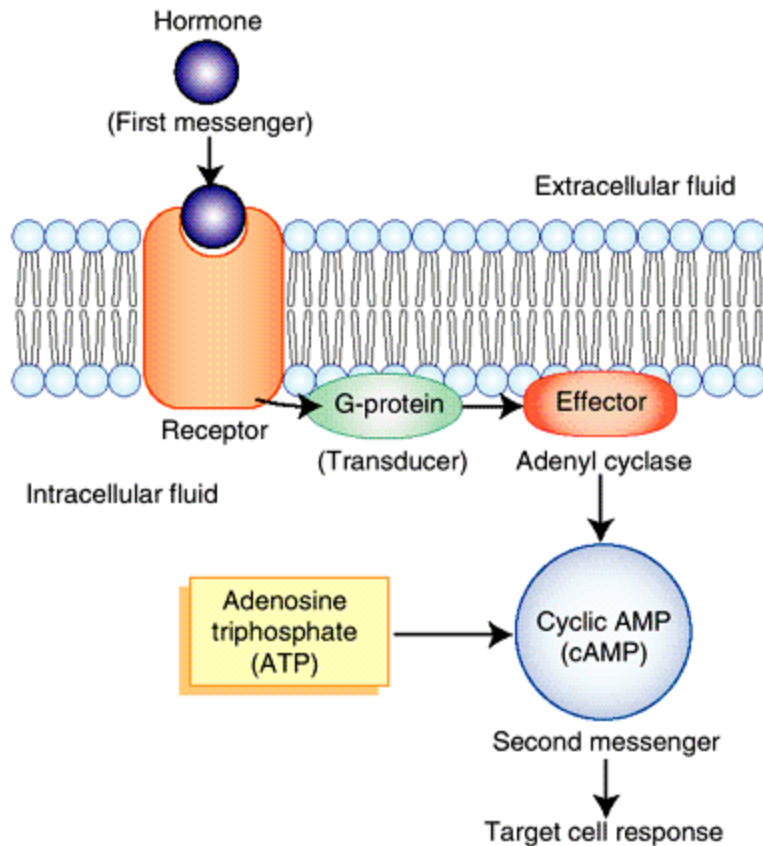


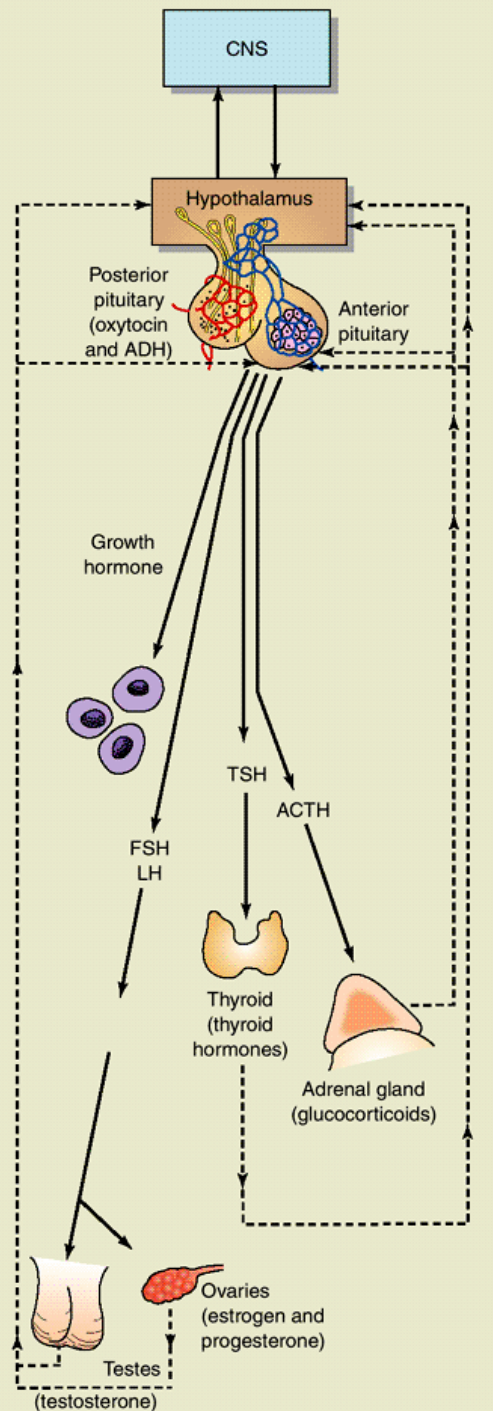
Patofyziologie endokrinního systému

II



Hormony a jejich receptory

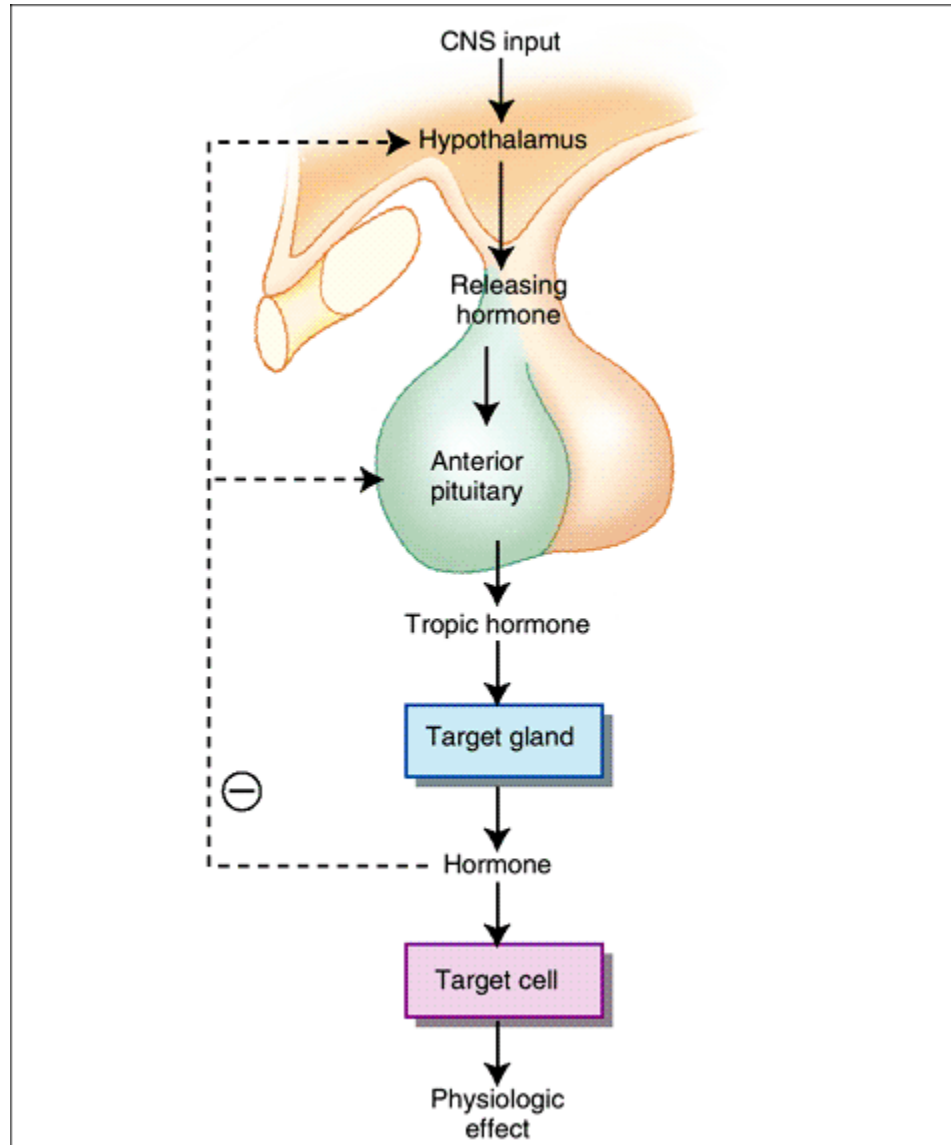
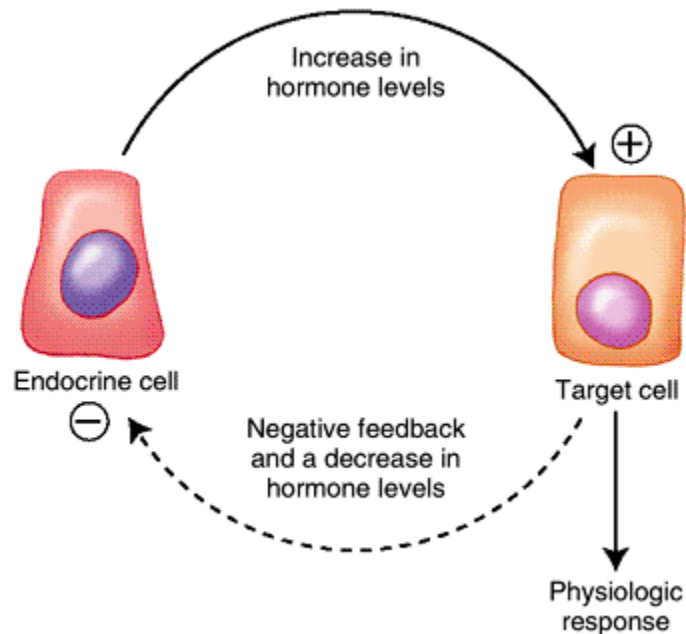




Žlázy nezávislé na ose hypotalamus-hypofýza:

- Endokrinní část pankreatu
- Příštitná tělíska
- Dřeň nadledvin
- Renin-angiotensinový systém

Negativní zpětná vazba

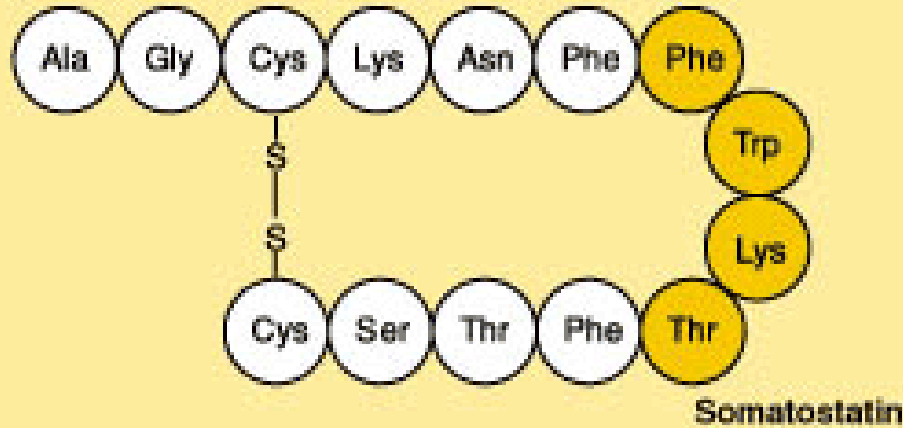


Somatotropin (STH)

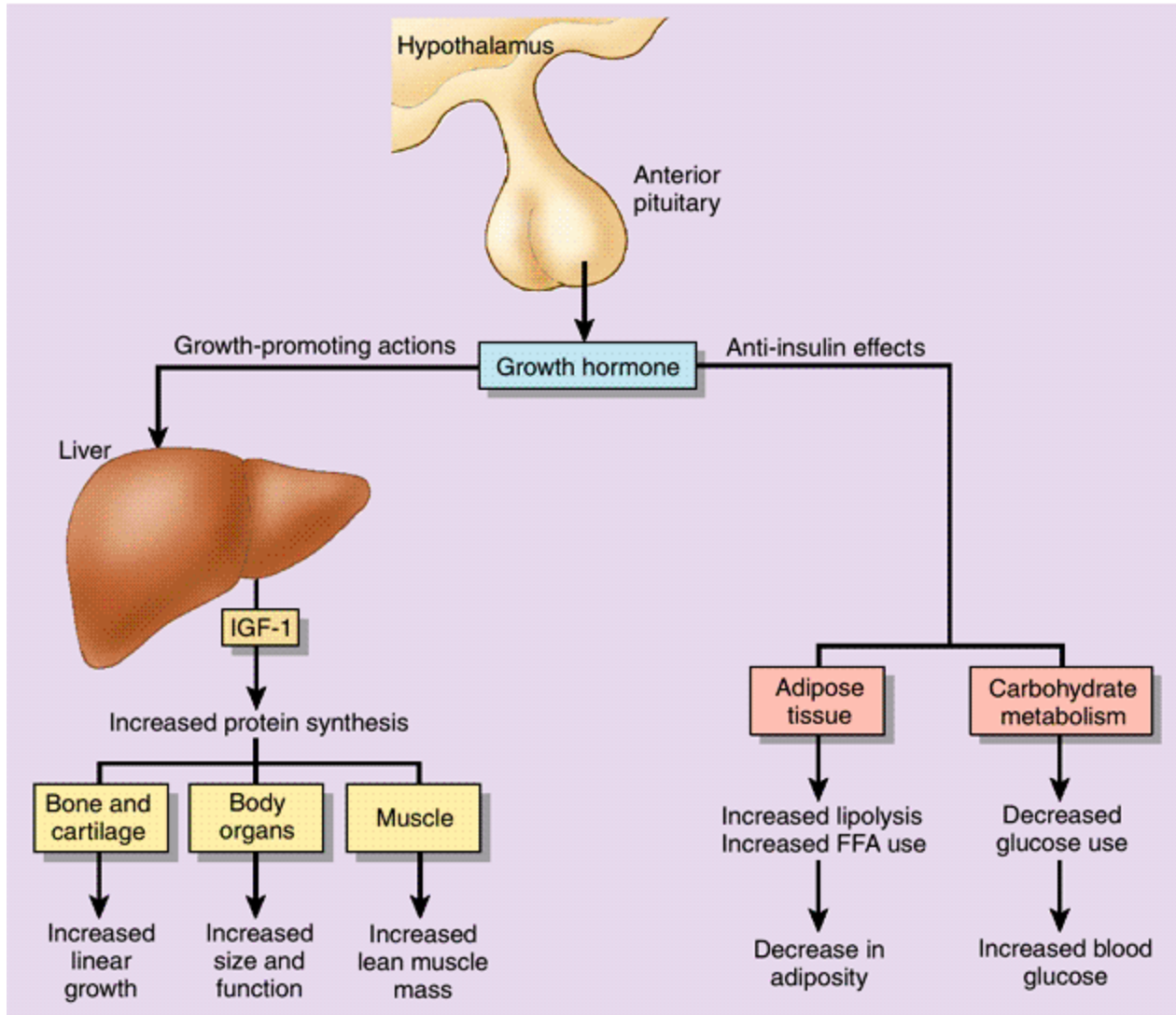
- polypeptid

- Řízení růstu (hlavně u dětí) - stimuluje sekreci IGF 1

- Cílové orgány



- kosti a chrupavky - prostřednictvím somatomedinů (IGF 1)



Hlavní význam STH

= růst tkání

→ účinky:

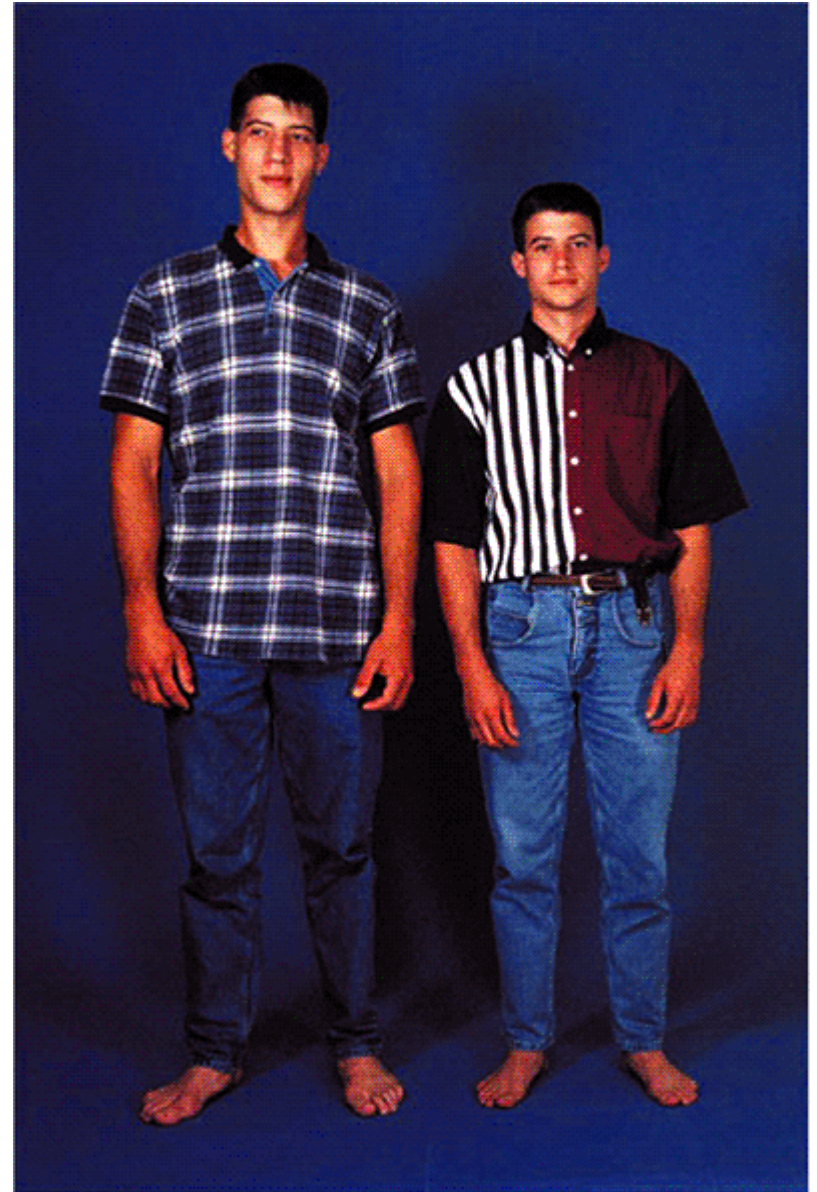
- podporuje růst svalové hmoty (proteoanabolický účinek)
- podporuje růst pojivové tkáně, kostí a chrupavek
- štěpí tuky, jako zdroj energie pro anabolismus (přímý lipolytický účinek)
- snižuje zpracovávání glukózy (zdrojem energie jsou volné mastné kyseliny, glukóza zůstává v krvi a zvyšuje se glykémie)

Hypersekrece STH v dětství

Gigantismus

zvýšená tvorba STH před uzavřením
růstových chrupavek

- nadměrný vzrůst (220-240 cm)
- někdy i snížené IQ až do pásma debility
- poruchy metabolismu (cukrů, tuků, minerálů)
- příznaky dané adenomem: bolesti hlavy, poruchy zorného pole, sekundární hypopituitarismus -např. porucha sexuální maturace, sekundární hypotyreóza, insuficience nadledvin



Hypersekrece STH v dospělosti

Akromegalie

zvýšená tvorba STH po uzavření růstových chrupavek

- růst membranózniých kostí a chrupavek
- růst měkkých tkání (zvětšování orgánů)
- nadměrné pocení a nepříjemný zápach, mastná kůže
- svalová slabost a únava
- porucha metabolismu tuků, cukrů a minerálů (riziko vzniku diabetu)
- příznaky dané adenomem (↑)

Hyposekrece STH

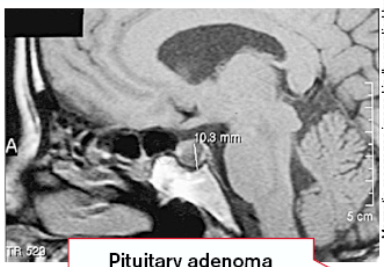
Nanismus

snížená tvorba STH v dětství

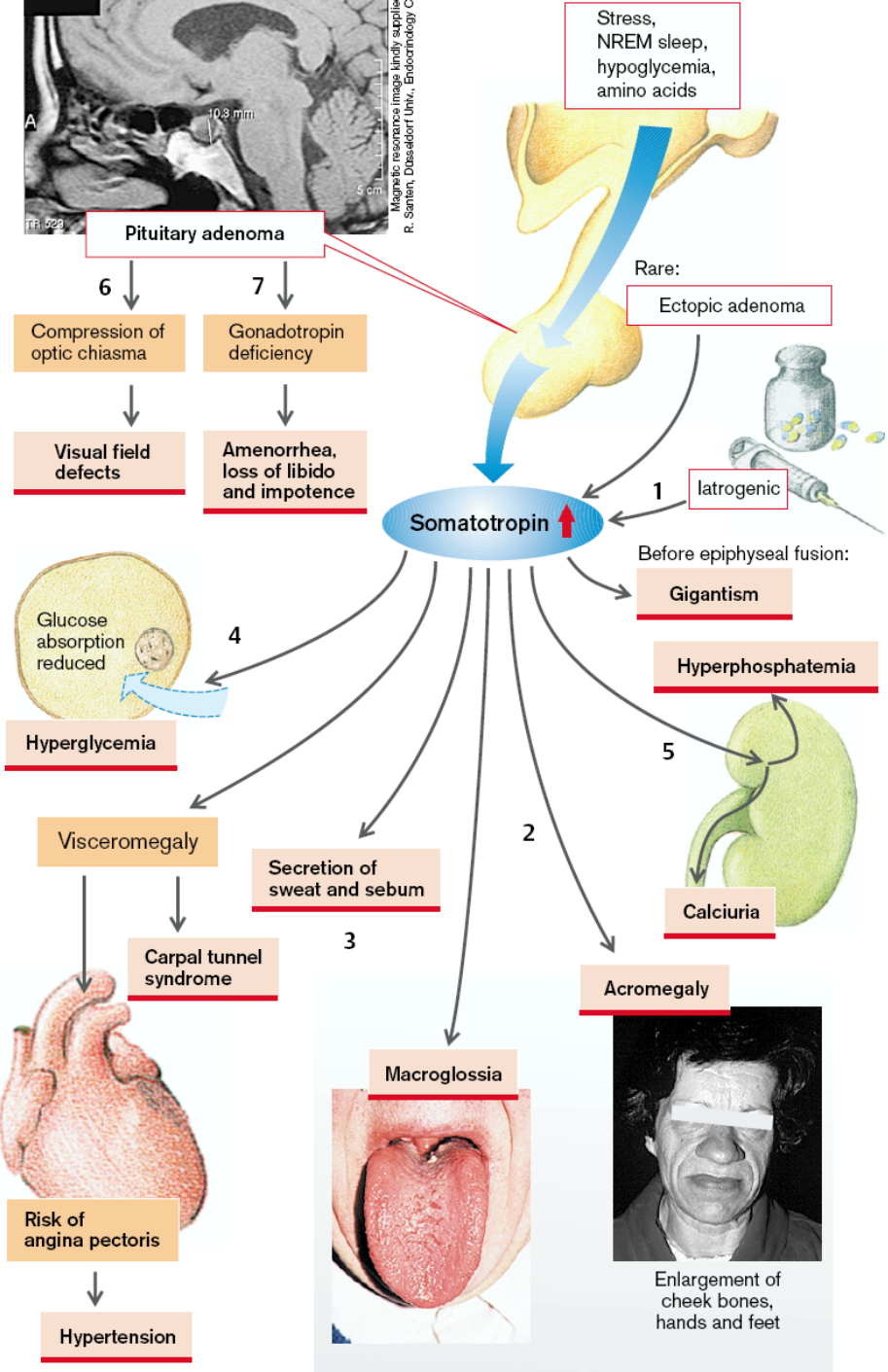
- proporcionální porucha růstu
- ↓ výkonnost svalů
- ↓ denzity kostí
- poruchy metabolismu

snížená tvorba STH v dospělosti

- ↓ výkonnost svalů, ↓ denzity kostí, poruchy metabolismu tuků, cukrů a minerálů



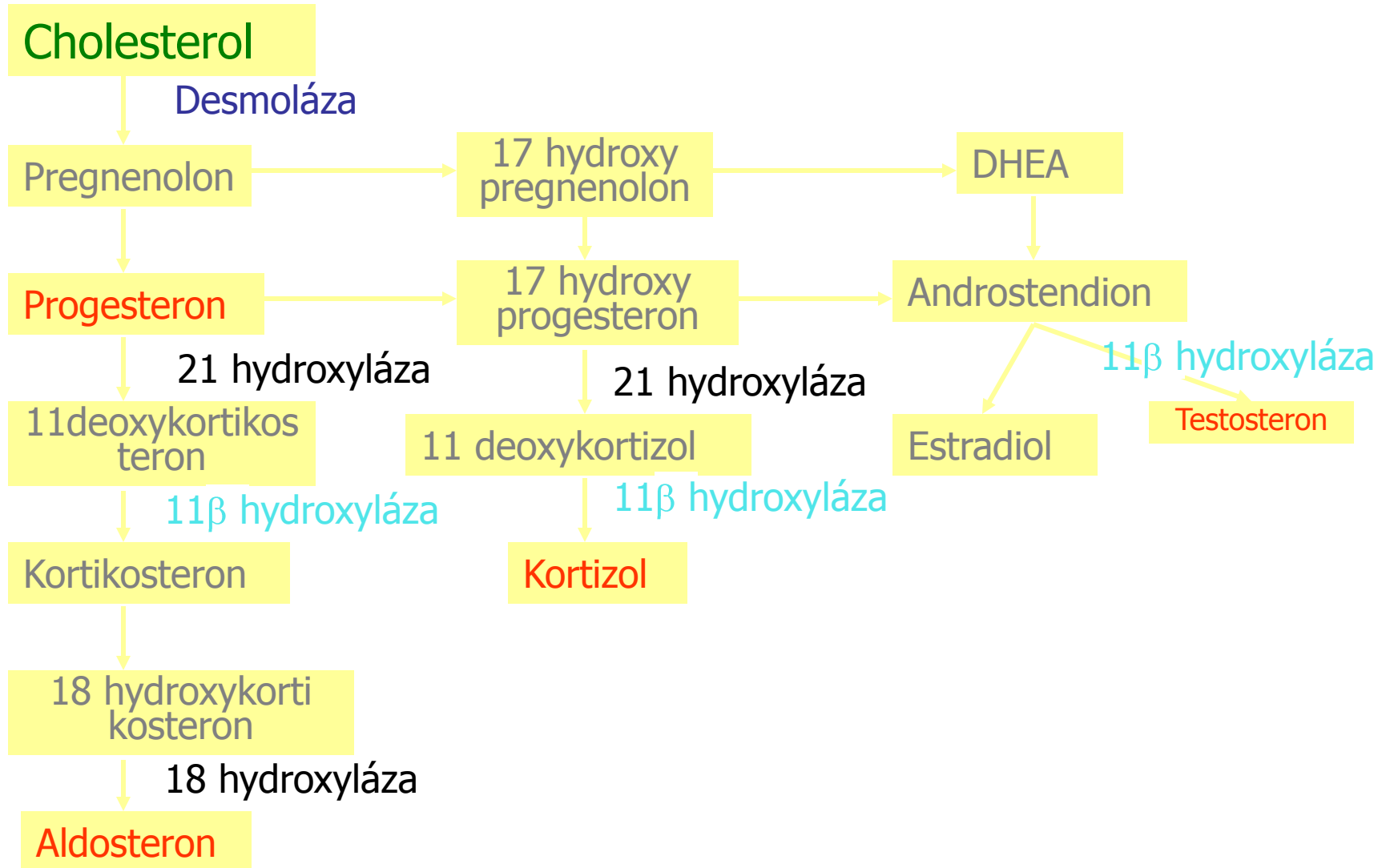
Magnetic resonance image kindly supplied by R. Sarnen, Dörsdorf Univ., Endocrinology Clinic

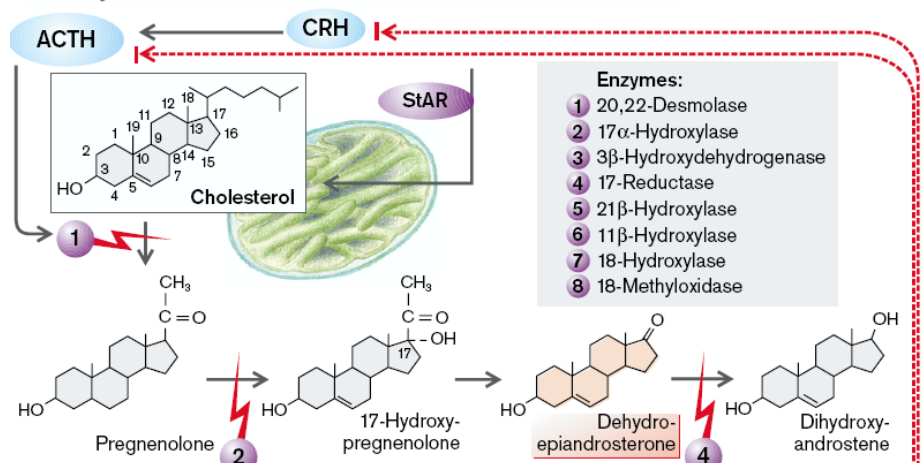


Hypotalamicko - hypofyzárně – nadledvinová osa

- Glukokortikoidy vs. Mineralokortikoidy
- Glukokortikoidy
 - Adaptace metabolismu na stres – tzn. masivní fyzické i psychické zatížení
 - Hlavním zástupcem **KORTIZOL**
- Mineralokortikoidy
 - Zasahují pomocí renální retence sodných iontů a eliminace draselných iontů do vodního a minerálového hospodářství
 - Hlavním zástupcem **ALDOSTERON**

Steroidogeneze v kůře nadledvin





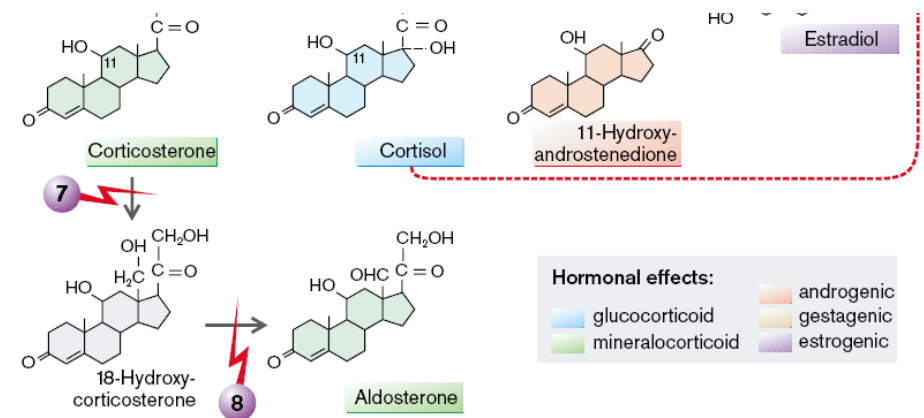
Enzym Defect
(→ A 1 – 8)

Androgenic Action

Glucocorticoid Action

Mineralcorticoid Action

❶ 20,22-Desmolase (P450scc, StAR)	↓	↓	↓
❷ 17 α -Hydroxylase (P450c17)	↓	↓	↑
❸ 3 β -Hydroxydehydrogenase	↑ (♀) ↓ (♂)	↓	↓
❹ 17-Reductase	↓	–	–
❺ 21 β -Hydroxylase (P450c21)	↑	↓	↓
❻ 11 β -Hydroxylase (P450c11)	↑	↓	↑
❼ 18-Hydroxylase (P450c11AS)	–	–	↓
❽ 18-Methyloxidase (P450c11AS)	–	–	↓

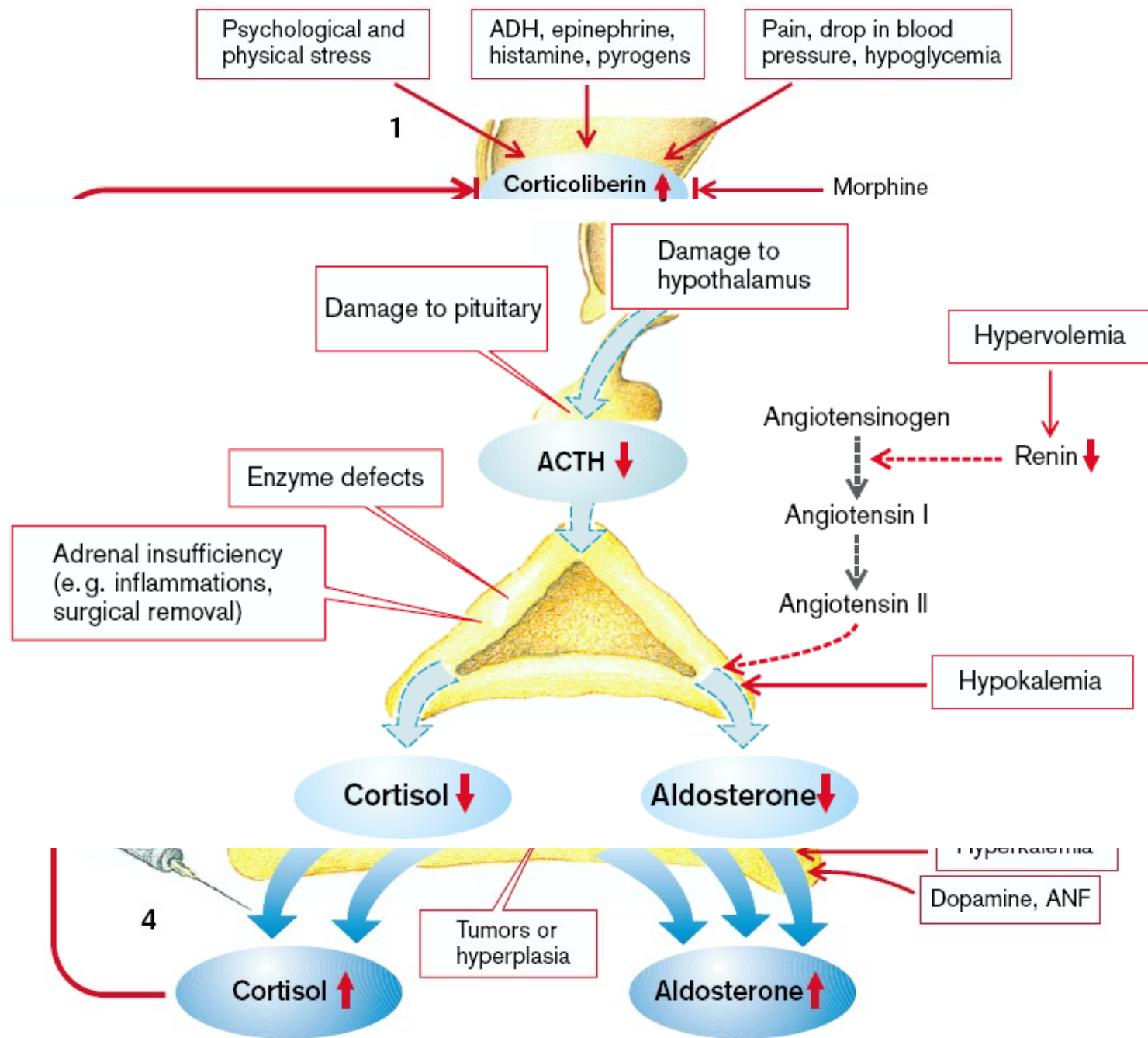


- Kortizol – stimulace CRH přes ACTH
 - Vázán na transkortin (více než 90%), ale také albumin a TEBG
 - Ve formě vázané – neaktivní
 - Sekrece sleduje koncentraci volného kortizolu
- Jaké je působení glukokortikoidů?

Kortizol: Hlavní význam

= metabolismus cukrů na úkor metabolismu proteinů cíl "všemi dostupnými prostředky udržet dostatečnou glykémii, jako zdroj energie pro mozek"

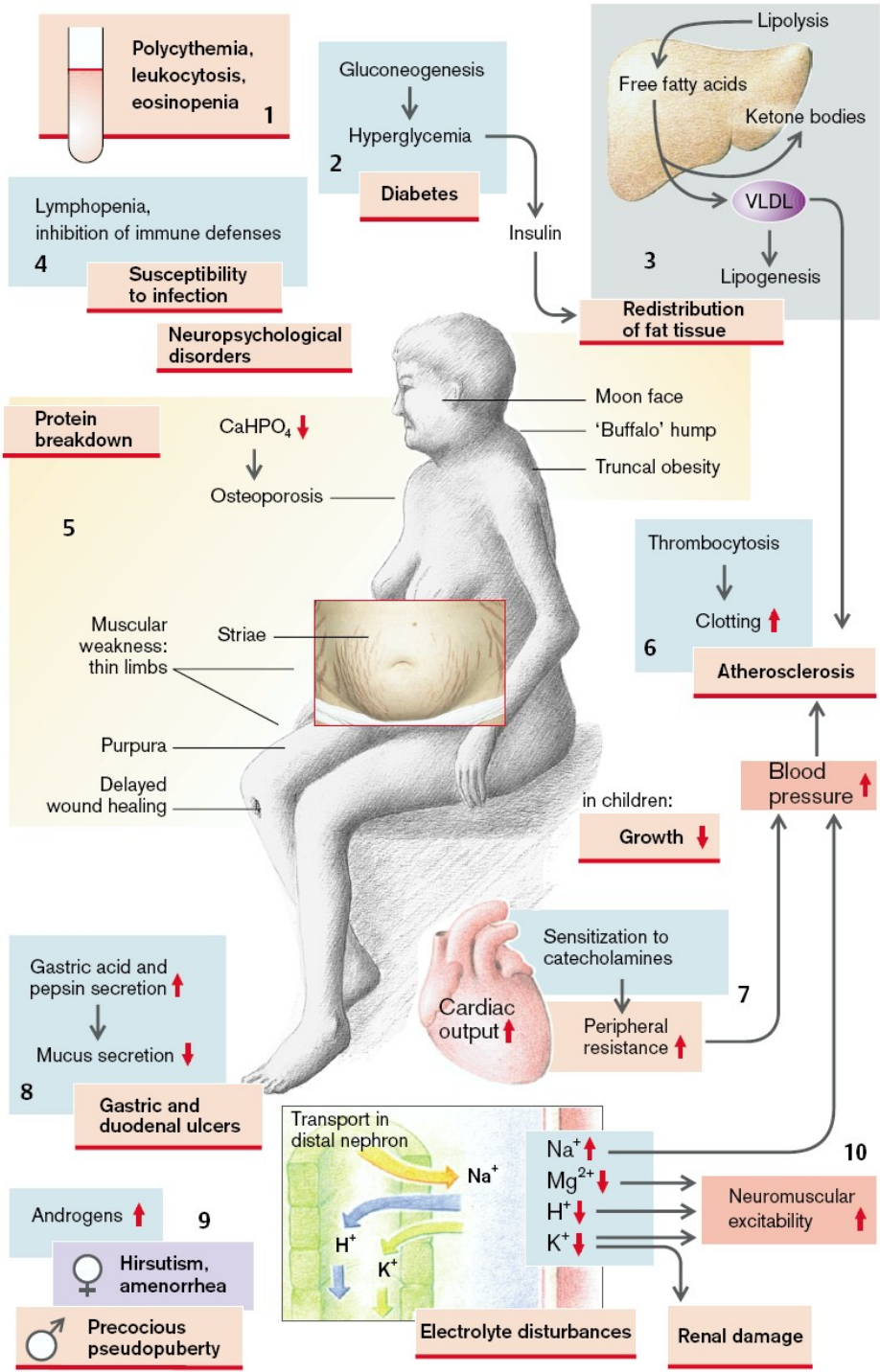
- účinky :
- glukoneogeneze z AK a MK
 - proteolýza
 - lipolýza
 - snížení citlivosti receptorů pro inzulin
 - potlačení proteoanabolismu imunosupresivní , antialergické a antiflogistické účinky, snížené vstřebávání Ca^{2+} v GIT
 - sekrece dřeně nadledvin, sekrece gastrinu



Hypersekrece kortizolu

Cushingova choroba, syndrom (v 70% hypofýza, 15% ektopie, 10% adenom kůry, iatrogeně)

- porucha metabolismu bílkovin (proteokatabolismus)
 - silné tělo, tenké končetiny, měsícovitá tvář
 - atrofie svalů a podkoží
 - převislá tenká kůže, strie
 - špatné hojení ran
- porucha metabolismu cukrů, tuků, iontů a vody
 - diabetes
 - osteoporóza
 - hypertenze
- hirsutismus
- žaludeční vředy (gastrin)
- lokálně: poruchy zraku



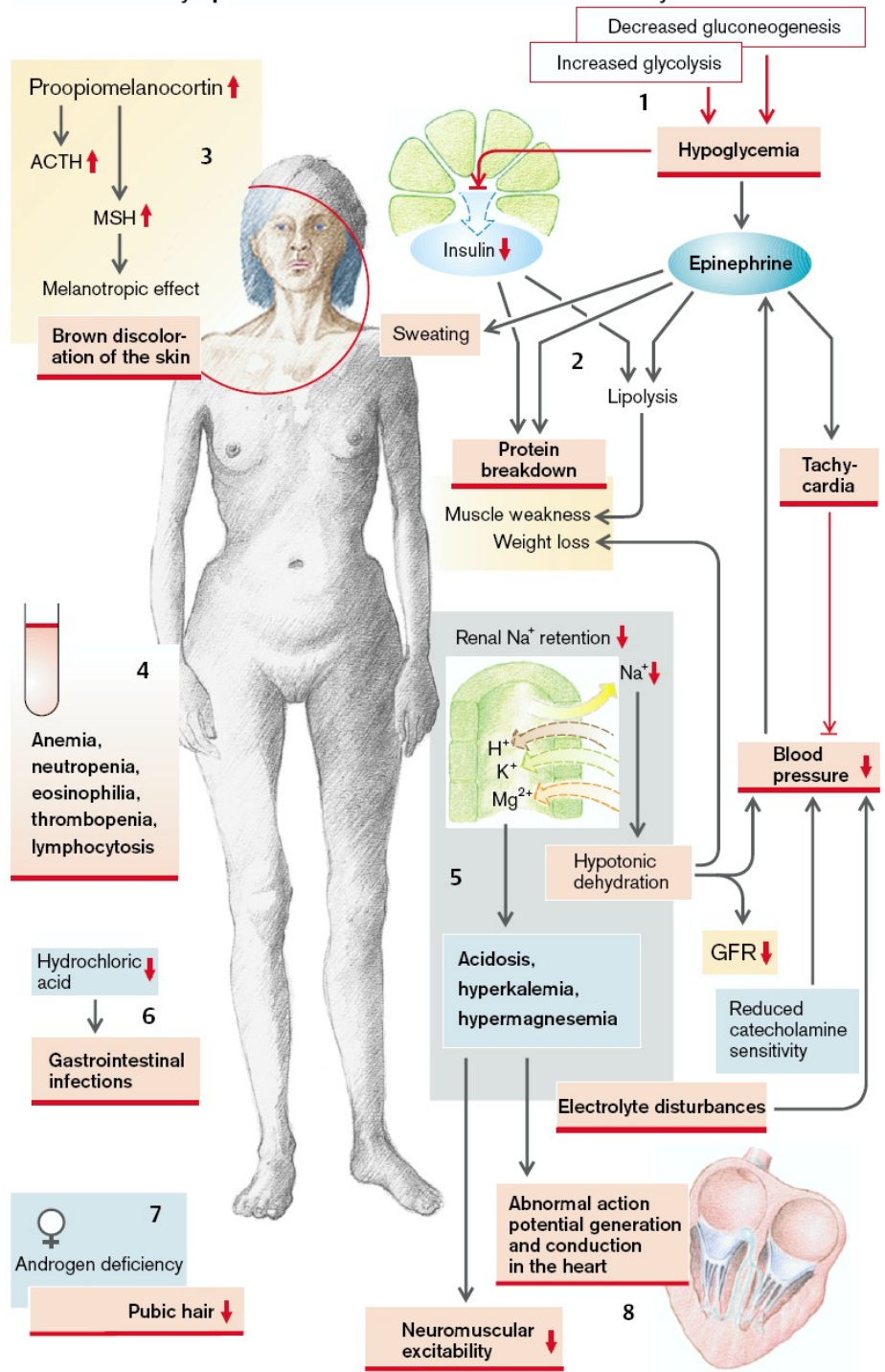
Hyposekrece kortizolu

Addisonova choroba

hypokortikalismus (příčina: autoimunita, hypoplazie, atrofie)
snížení sekrece kortizolu, aldosteronu i pohlavních hormonů

- poruchy metabolismu živin při zátěži
- poruchy vodního a minerálového hospodářství (hypotenze, slabost (snížení K⁺))
- kožní pigmentace (při zvýšené sekreci ACTH)

addisonská krize - život ohrožující situace

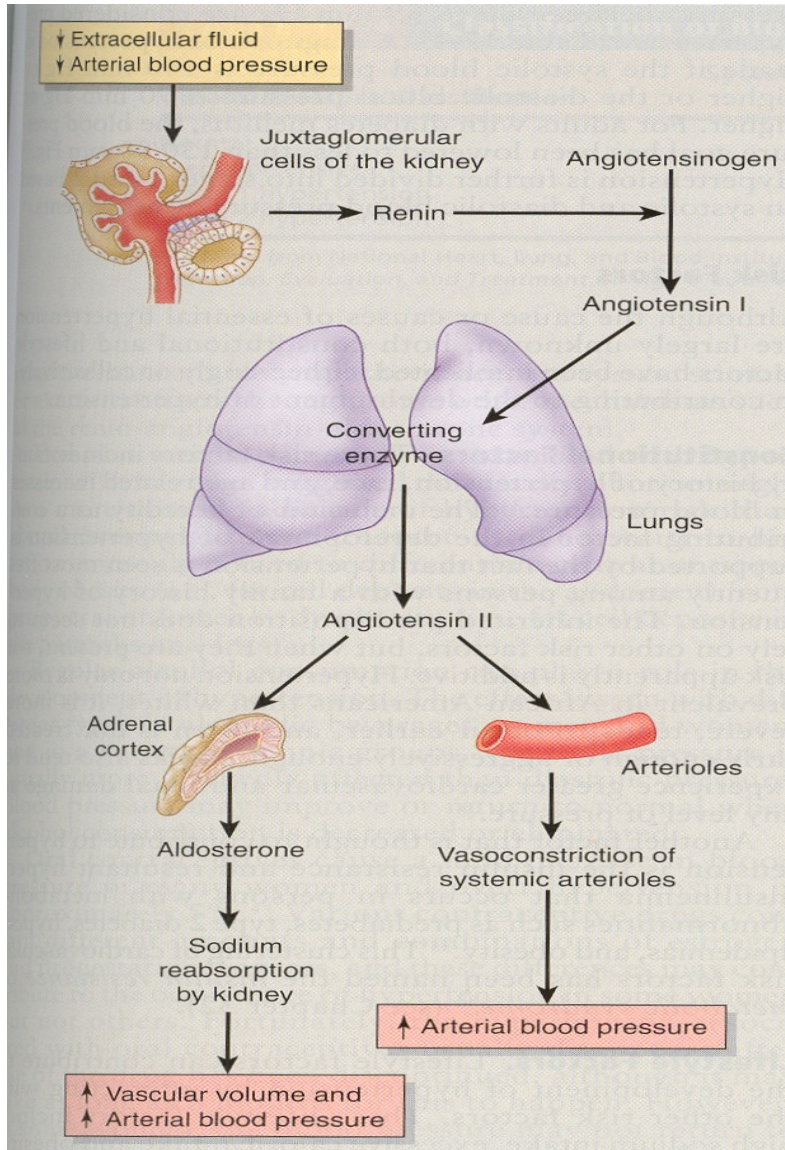


- Aldosteron

- Nejdůležitějším stimulem pro sekreci je angiotenzin II, který se tvoří při poklesu renálního perfúzního tlaku

- Účinek prostřednictvím CRH a ACTH je malý

RAAS



Nadledviny: Aldosteron: Charakteristika

- steroidní hormon
- řízení sekrece systémem RAAS
- ACTH není zpětná vazba (!)
- Funkce: retence sodíku a vody, vylučování draslíku

Poruchy: Connův syndrom

hypertenze

hypokalémie

Addisonova choroba

Nadledviny: Dřeň

Adrenalin a noradrenalin – deriváty aminokyselin

	Adrenalin	Noradrenalin
Srdce	pozitivně inotropní, chrono-, dromo- a bathmotropní účinek	pozitivně inotropní účinek
Cévy	vazodilatace ve svalech a v CNS vazokonstrikce v kůži a útrokách (GIT, ledviny)	vazokonstrikce
Tlak krve	zvyšuje systolický tlak	zvyšuje systolický i diastolický tlak
Metabolismus	stimuluje metabolismus cukrů	stimuluje metabolismus tuků

Hypersekrece: feochromocytom

- hypertenze (záchvatová) → bolesti hlavy, nervozita, třes, úzkost
- tachykardie
- bledost, pot

Hypotalamicko - hypofyzárně – tyreoidální osa

- Uvolňování hormonů š.ž. funguje na úrovni TRH resp. TSH
- Negativní zpětná vazba díky působení T3
- Tyreoglobulin
 - Glykoprotein tvořený ve folikulárních buňkách štítné žlázy
 - Váže na sebe jodidy a ty se z něj posléze uvolňují
- TBG

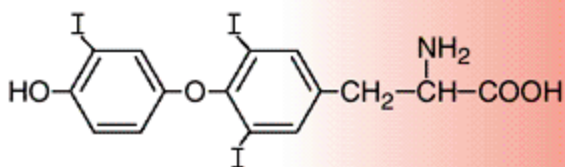
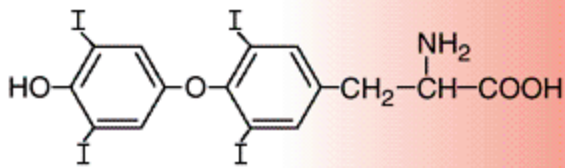
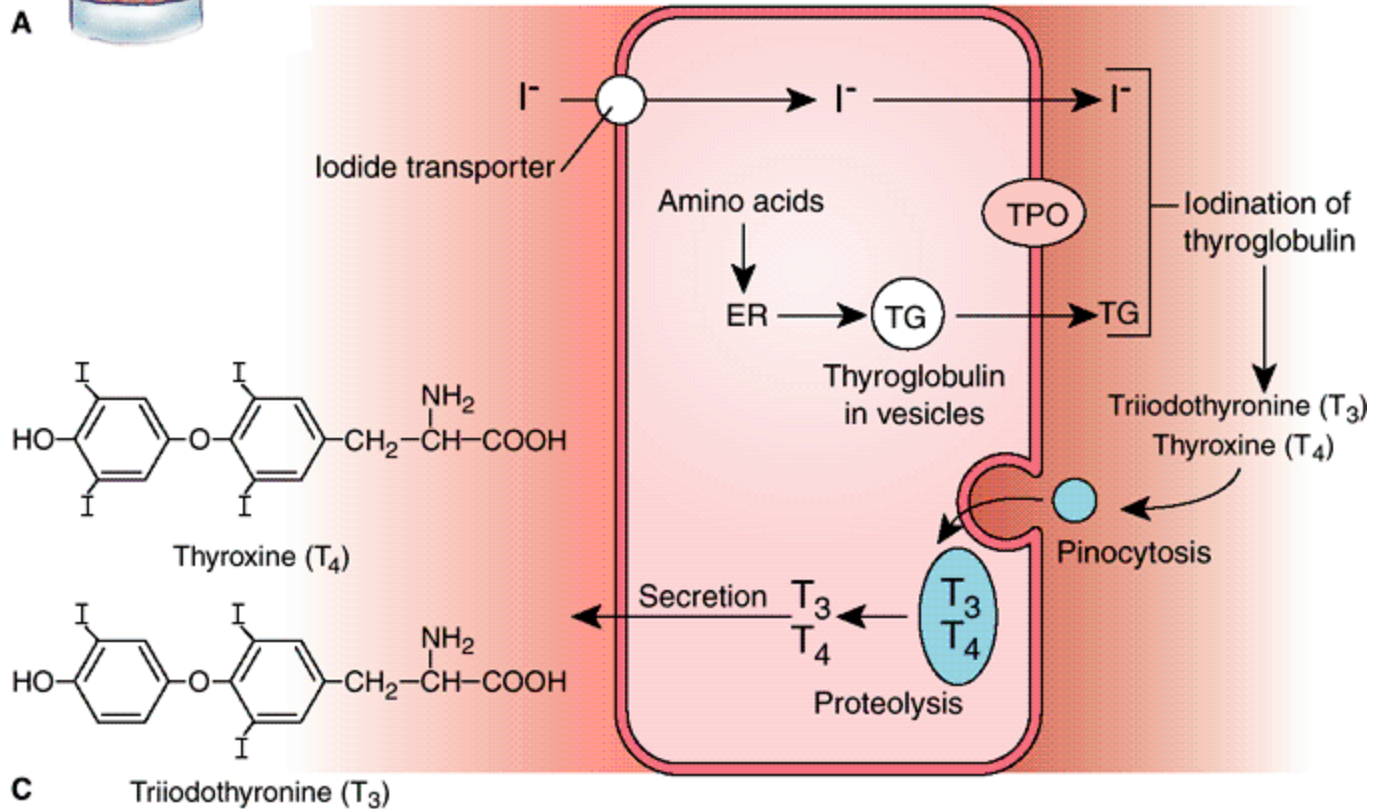
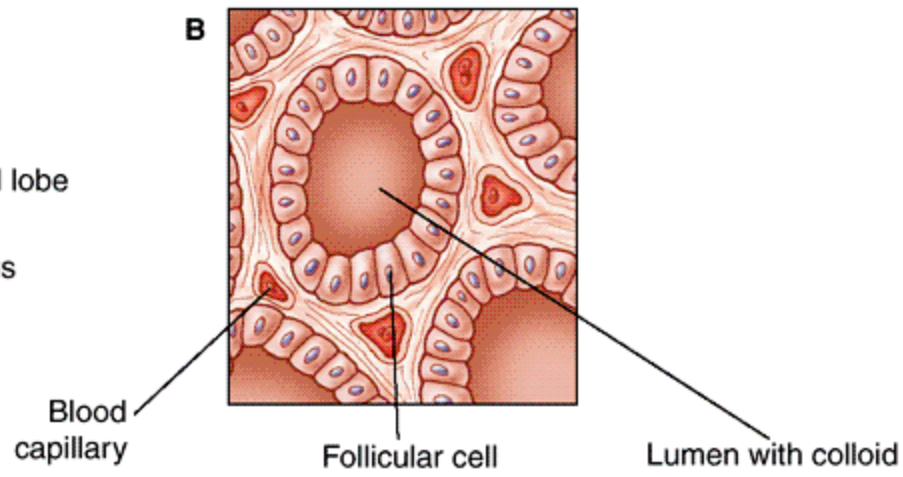
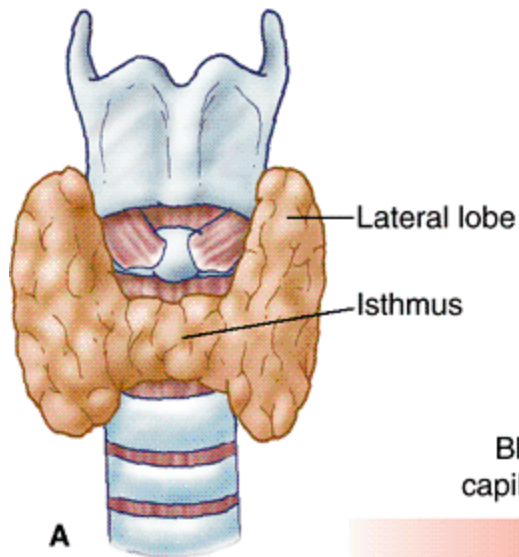
Štítná žláza

Tvorba hormonů

- tyroxin - T4,
- trijodtyronin - T3

- závislá na přívodu jódu potravou nebo pitnou vodou.

- Složená z folikulů, vyplněných koloidem
- Koloid = zásoba hormonů ve vazbě na tyreoglobulin
- Mezi folikuly jsou uloženy parafolikulární buňky, které produkují hormon **kalcitonin**
- Zásoba tyreoglobulinu normální štítné žlázy vystačí asi na 100 dnů



- **Jód** je vychytáván z krve jako anorganická sůl (jodid sodný nebo draselný) a zabudováván do **tyrozinové molekuly tyreoglobulinu**, tvořené ve folikulárních buňkách
- Jodované zbytky tyrozinu (MIT = monojodtyrozin, DIT - dijodtyrozin) se kondenzují a tvoří **jodtyroniny T3 (MIT + DIT) a T4 (DIT + DIT)**.
- Po sekrečním podnětu (TSH) se endocytózou vrací z koloidu do buněk a exocytózou z buněk do krve.

Regulace sekrece

- Hypotalamický TRH a hypofyzární TSH.
- TSH se vyplavuje v pulsech a také v denním rytmu
- Vysoké hladiny T3 a T4 inhibují zpětně tvorbu TSH.
- Proto se hladiny TSH zvyšují při poškození štítné žlázy a snižují při hypertyreóze (utlumena reakce hladiny TSH a TRH).

Účinky hormonů štítné žlázy

- V krvi vázány na TBG (tyroxin vázající globulin) a TBPA (tyroxin vázající prealbumin).
- Jen 0,04% T4 a 0,4% T3 jsou ve volné formě.
- **Metabolicky účinné jsou jen volné hormony.**
- T4 se ve tkáních metabolizuje na účinnější T3 (když jeho potřeba stoupá) nebo na reverzní (biologicky neúčinný) T3 (rT3) (když jeho potřeba klesá).

Účinky hormonů štítné žlázy

- Vývoj člověka - morfologický (diferenciační) faktor - vývoj lidského mozku (intrauterinně i těsně po narození).
- Atyreóza plodu vede ke vzniku kongenitálního kretenizmu.
- Snížená produkce T3 a T4 u novorozenců bez léčení - irreverzibilní mentální retardace.

Účinky hormonů štítné žlázy

Hlavně - metabolický

- Zvyšují metabolismus a spotřebu kyslíku ve všech tkáních těla (kromě mozku, sleziny a varlat - chybí receptory)
- mozek chráněn před nedostatkem kyslíku při celkovém hypermetabolizmu.

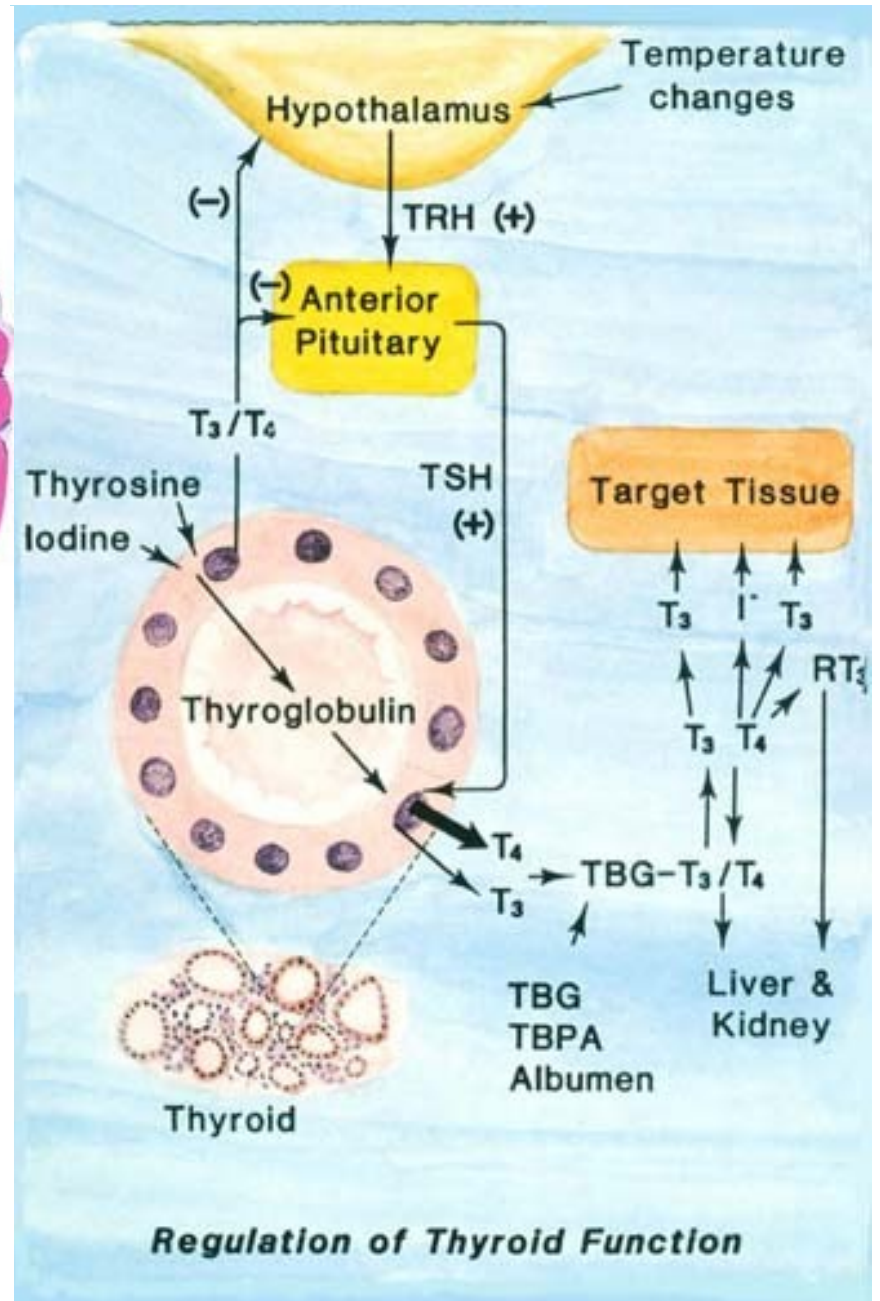
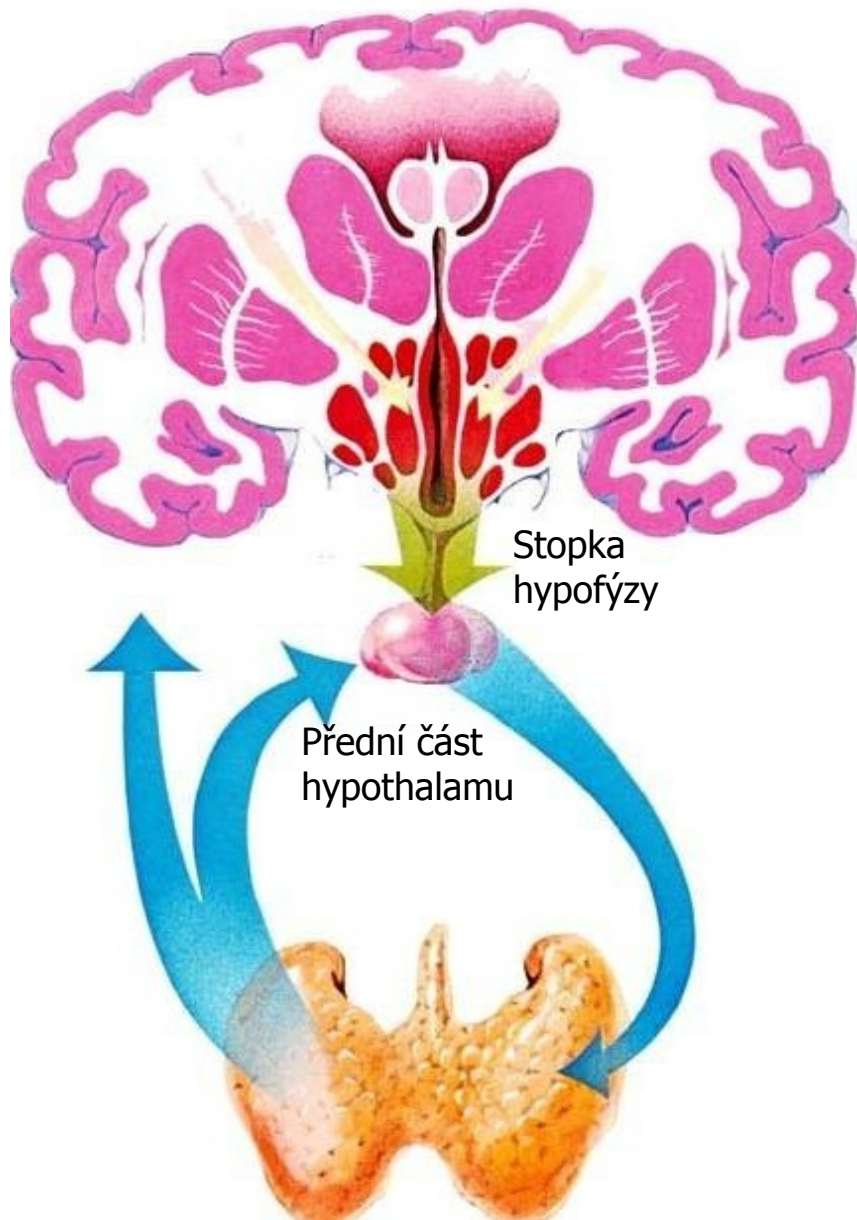
Účinky hormonů štítné žlázy

V srdci

- pozitivně chronotropní a inotropní účinek (podobně jako katecholaminy - T3 a T4 zvyšují počet adrenoceptorů v srdci)
- Projevem hypotyreózy je bradykardie a redukce srdečního výkonu
- Projevem hypertyreózy je tachykardie

Účinky hormonů štítné žlázy

- Důsledek hypertyreózy je **zvýšení krvetvorby** zprostředkované erythropoetinem
- T3 a T4 **potencují účinek kortizolu**
- T3 a T4 **zrychlují nervovou odpověď**
- Hypertyreóza vede k **osteoporóze** (urychlená resorpce kostí)
- Při hypotyreóze stoupá **cholesterolémie**, při hypertyreóze klesá.



Hypertyreóza

- Stav hypermetabolismu a hyperaktivity kardiovaskulárního a neuromuskulárního systému indukovaný vysokými hladinami hormonů štítné žlázy
- akcelerace fyzických a mentálních procesů
- tremor
- nervozita
- redukce hmotnosti
- exoftalmus

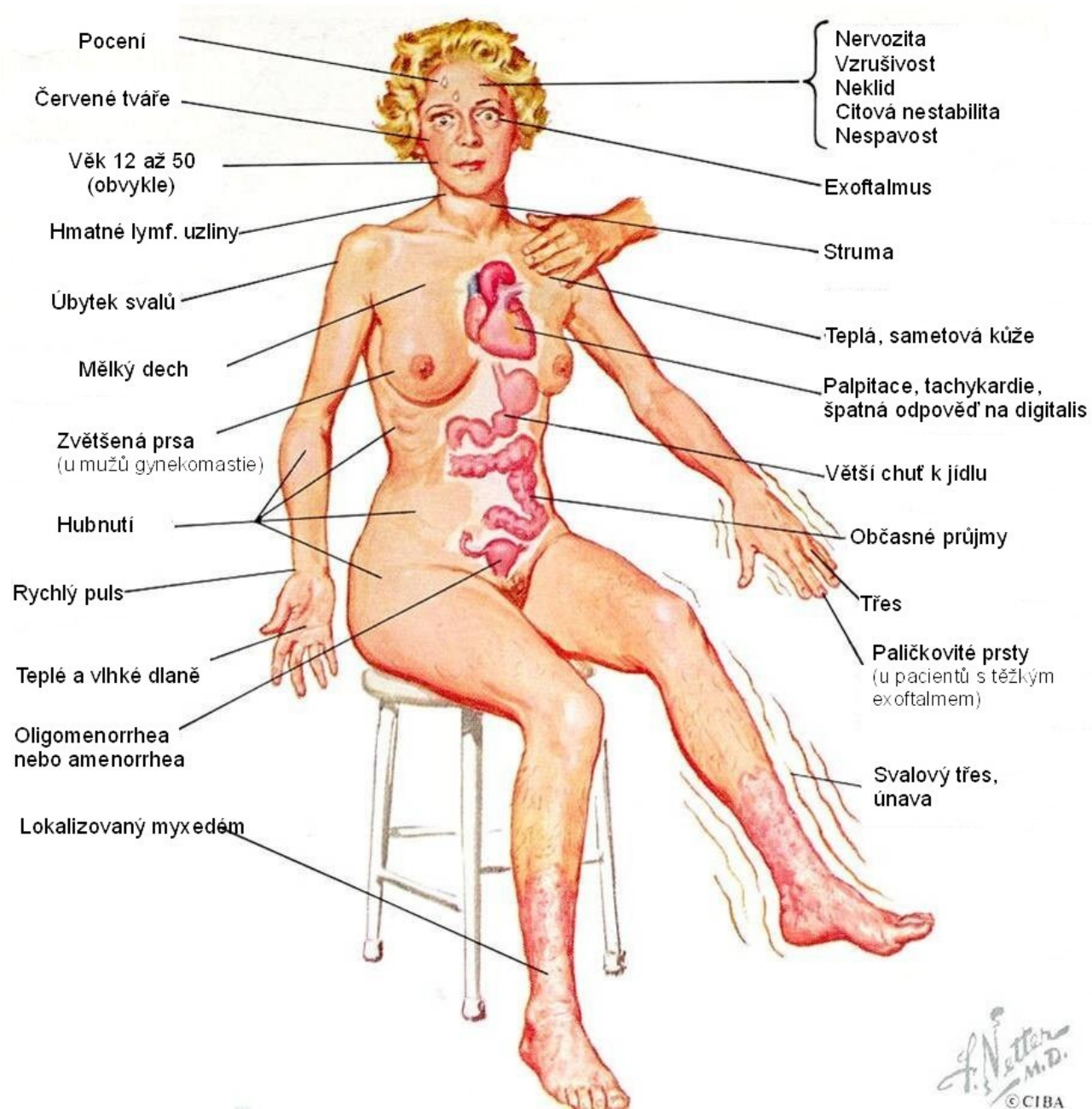
Hypertyreóza

◆ primární postižení

- **Gravesova-Basedowa** choroba (difuzní toxická struma)
- toxický adenom
- T3 tyreotoxikóza

◆ sekundární hypertyreozy

- při Hashimotově nemoci
- při subakutní tyreoditidě
- u folikulárních karcinomů štítné žlázy
- u adenomů hypofýzy



Pocení

Červené tváře

Věk 12 až 50
(obvykle)

Hmatné lymf. uzliny

Úbytek svalů

Mělký dech

Zvětšená prsa
(u mužů gynekomastie)

Hubnutí

Rychlý puls

Teplé a vlhké dlaně

Oligomenorrhea
nebo amenorrhea

Lokalizovaný myxedém

Nervozita
Vzrušivost
Neklid
Citová nestabilita
Nespavost

Exoftalmus

Struma

Teplá, sametová kůže

Palpitace, tachykardie,
špatná odpověď na digitalis

Větší chuť k jídlu

Občasné průjmy

Třes

Paličkovité prsty
(u pacientů s těžkým
exoftalmem)

Svalový třes,
únava

Hypothyreóza

◆ primární postižení

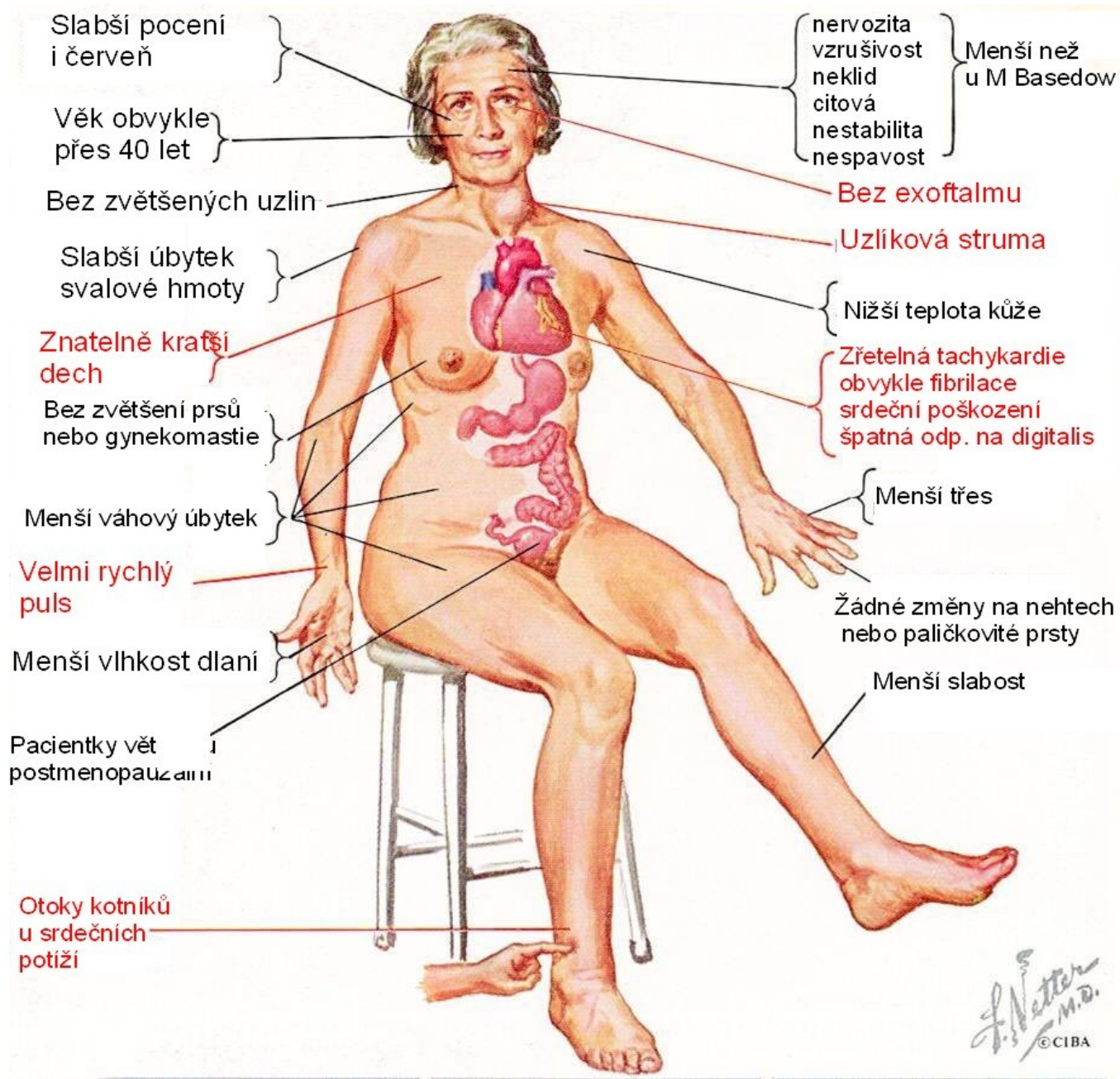
– nedostatečnost štítné žlázy

- Vrozená
- Lymfocytární tyreoiditida
- Deficience jódu
- Thyroidectomie

◆ sekundární postižení

– nedostatečnost hypofýzy





Slabší pocení
i červeň

Věk obvykle
přes 40 let

Bez zvětšených uzlin

Slabší úbytek
svalové hmoty

Znatelně kratší
dech

Bez zvětšení prsů
nebo gynekomastie

Menší váhový úbytek

Velmi rychlý
puls

Menší vlhkost dlani

Pacientky vět
postmenopauzarii

Otoky kotníků
u srdečních
potíží

nervozita
vzrušivost
neklid
citová
nestabilita
nespavost

Menší než
u M Basedow

Bez exoftalmu

Uzlíková struma

Nižší teplota kůže

Zřetelná tachykardie
obvykle fibrilace
srdeční poškození
špatná odp. na digitalis

Menší třes

Žádné změny na nehtech
nebo paličkovité prsty

Menší slabost

F. Netter
M.D.
© CIBA

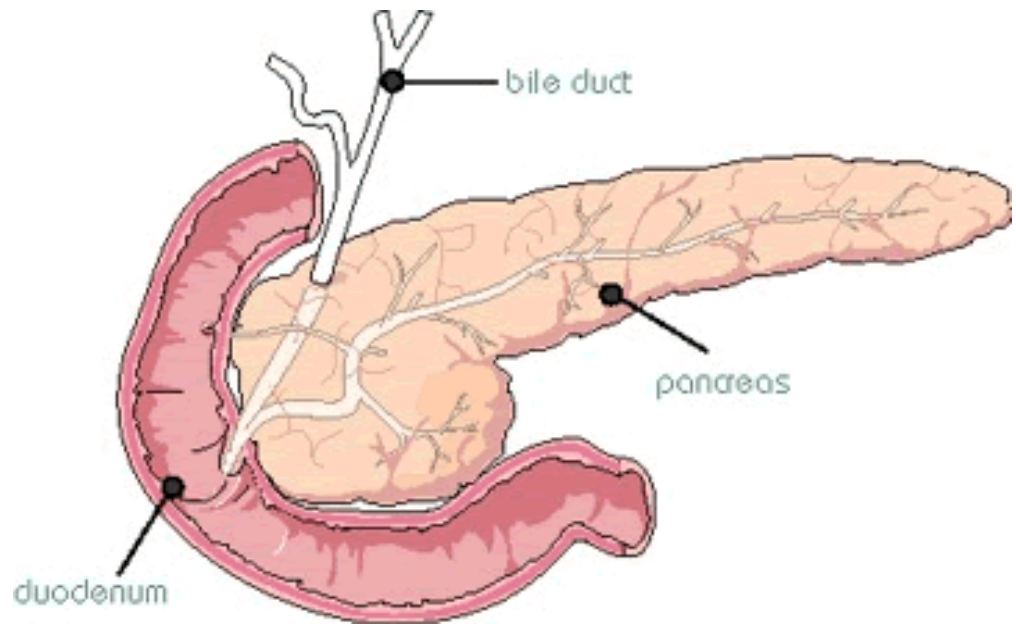
Novorozenecký screening hypotyreózy

- Incidence 1 : 5 000
- Screening u novorozenců
- Neléčené onemocnění – mentální postižení dítěte

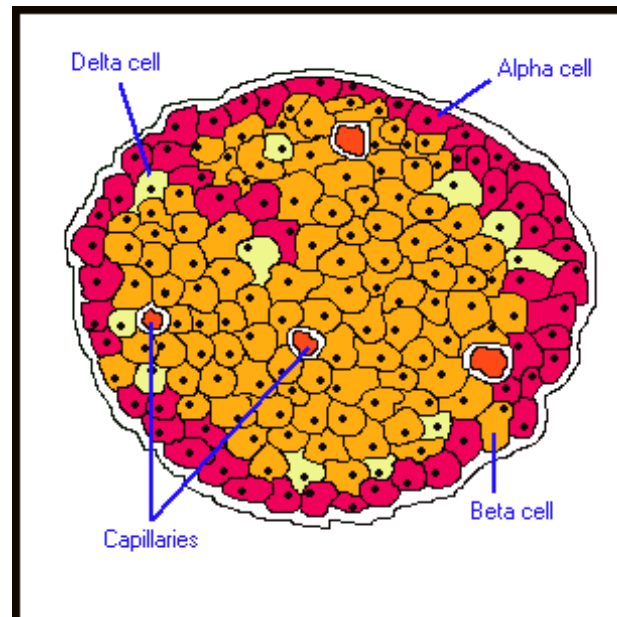
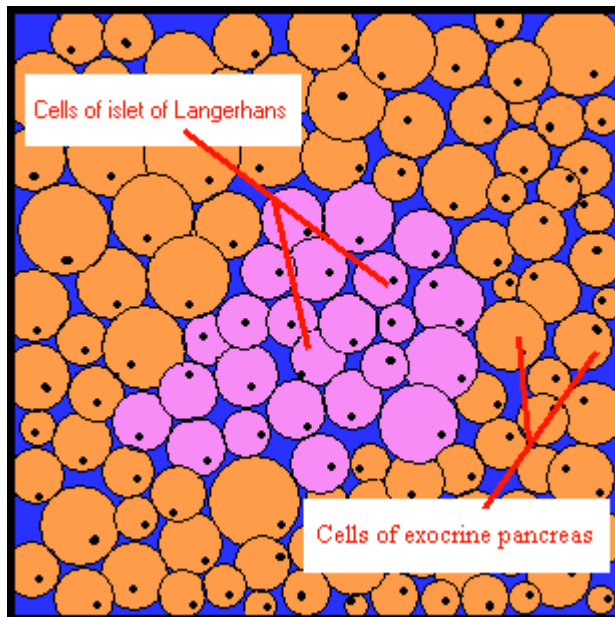
Vliv hypotyreózy matky na mentální vývoj dítěte

- Studie provedená na 25 000 vzorcích
- Děti (6-9 let) matek s poruchou funkce štítné žlázy
 - IQ v 15% nižší než 85
- Kontrolní skupina euthyroidních a léčených matek
 - IQ dětí jen v 5% nižší než 85

Pankreas



<http://www.cdha.nshealth.ca/transplantservices/imagestransplant/pancreas.gif>



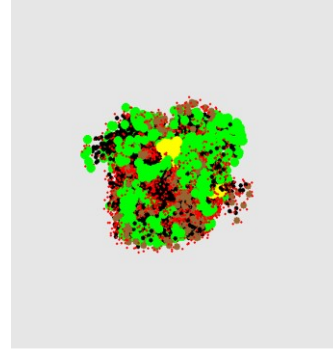
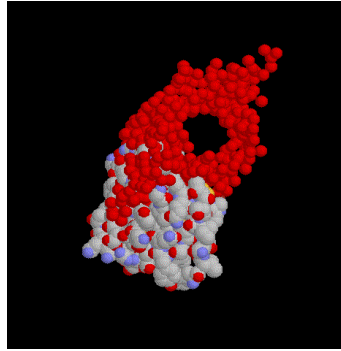
Beta buňky
- INSULIN

Alfa buňky
- glukagon

Delta buňky
- somatostatin

http://cal.man.ac.uk/student_projects/2000/mnby7lc2/pancreas.htm

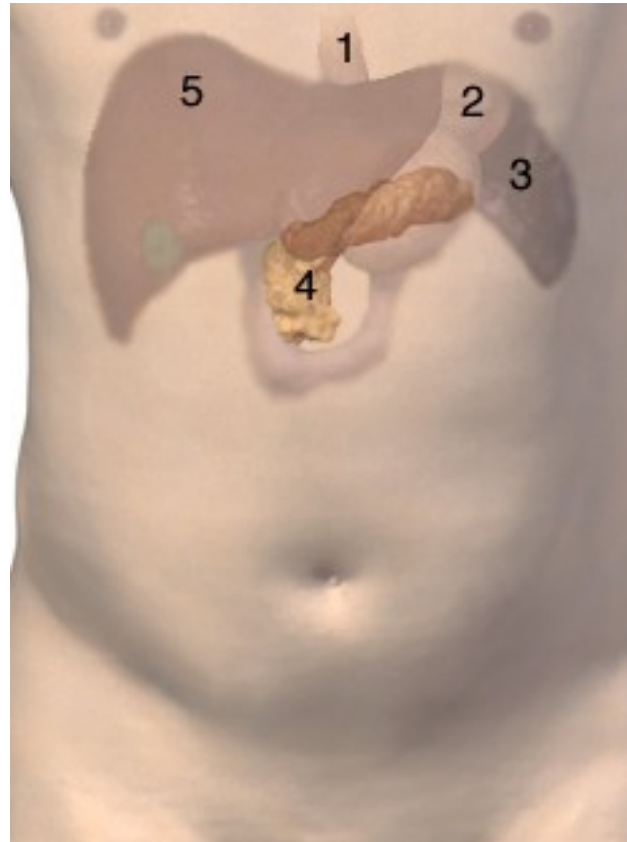
INSULIN



Dr. Fredrick Banting

- 1922: **Objev insulinu** jako metabolického regulátoru – Dr. Fredrick Banting, Univerzita Toronto (+ Charles Best – student medicíny)
- 1950: Objev, že utilizace glukózy je zprostředkována zvýšenou permeabilitou buněčné membrány pro glukózu
- 1971: **Objev insulinového receptoru**
- nezbytný pro zprostředkování vlastního účinku
- 1991: Objev **Insulinového receptorového substrátu 1 (IRS-1)**

Patofyziologie diabetu mellitus



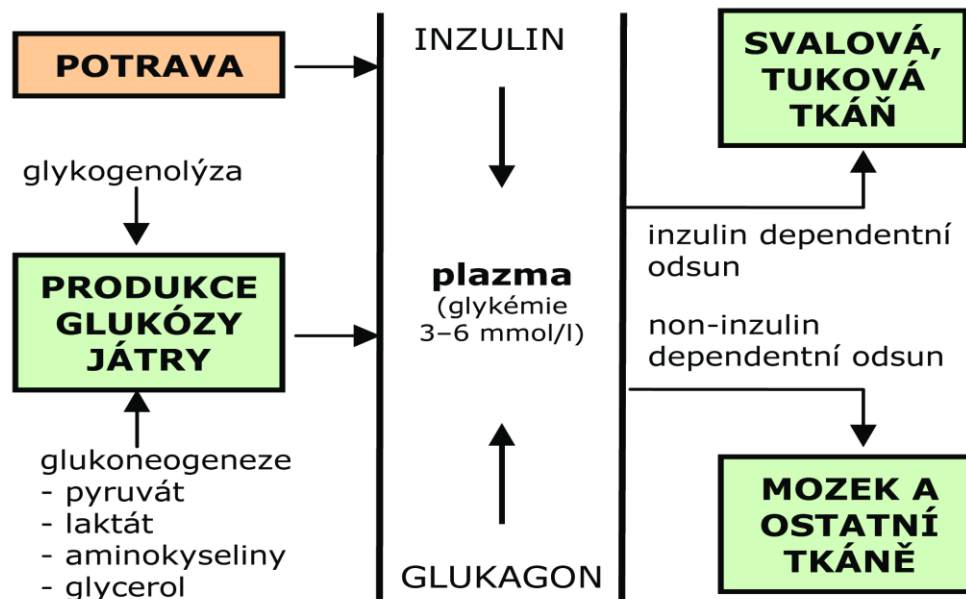
Definice DM

- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných **hyperglykemií** v důsledku **nedostatečného účinku inzulínu**
 - absolutní deficit
 - relativní deficit
- chronická hyperglykemie vede ke vzniku **pozdních projevů** (komplikací) DM
 - sítnice
 - ledviny
 - nervy
 - velké cévy

Diagnostika DM

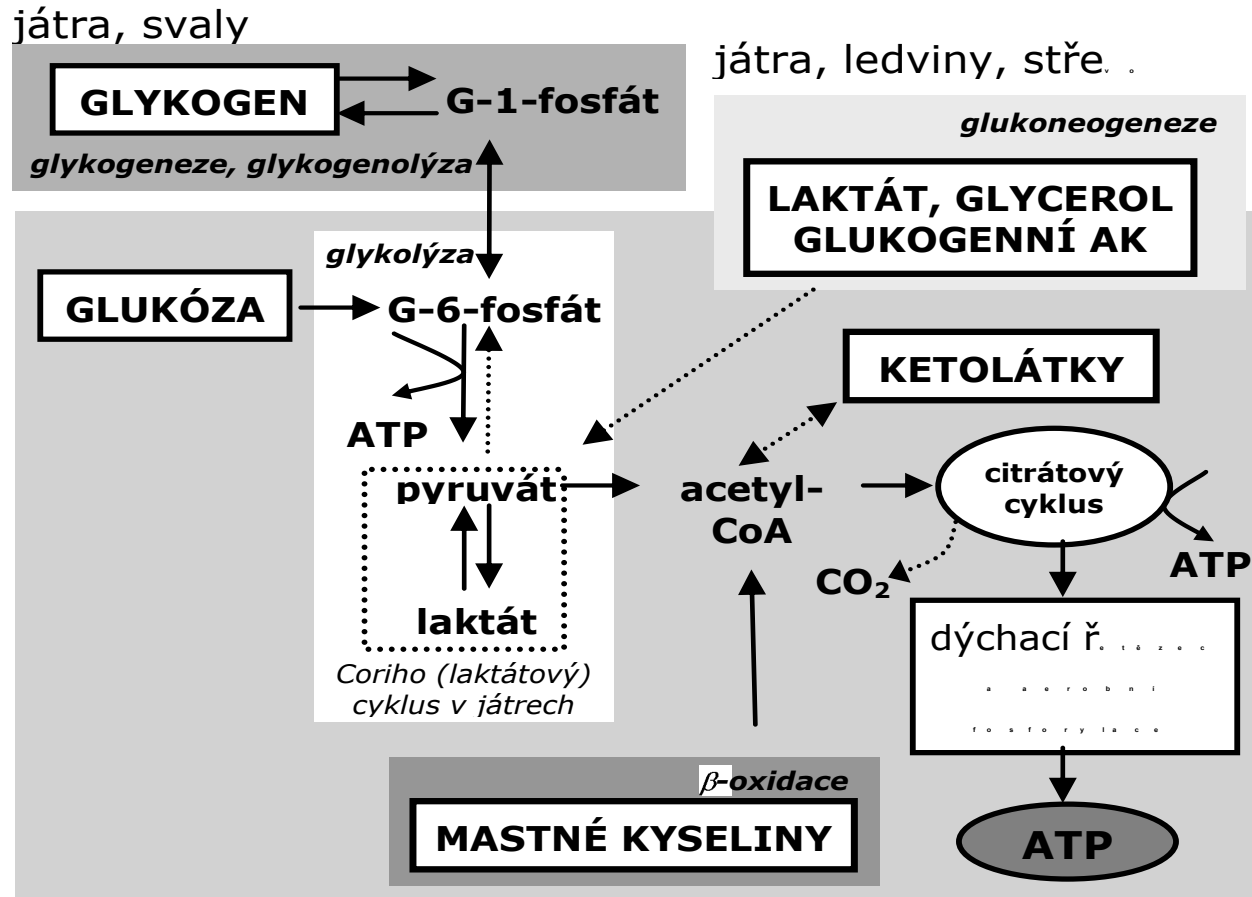
- (1) klasické **symptomy** diabetu + **náhodná glykemie ≥ 11 mmol/l**
 - náhodná = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
 - klasické symptomy = polyurie, polydipsie
- (2) **FPG** (fasting plasma glucose) **≥ 6.7 mmol/l**
 - nalačno = min. 8 h od posledního jídla
- (3) **2-h PG** (postprandial glucose) **≥ 11 mmol/l** během oGTT
 - 75g glukózy rozpuštěné ve vodě

Regulace glykemie

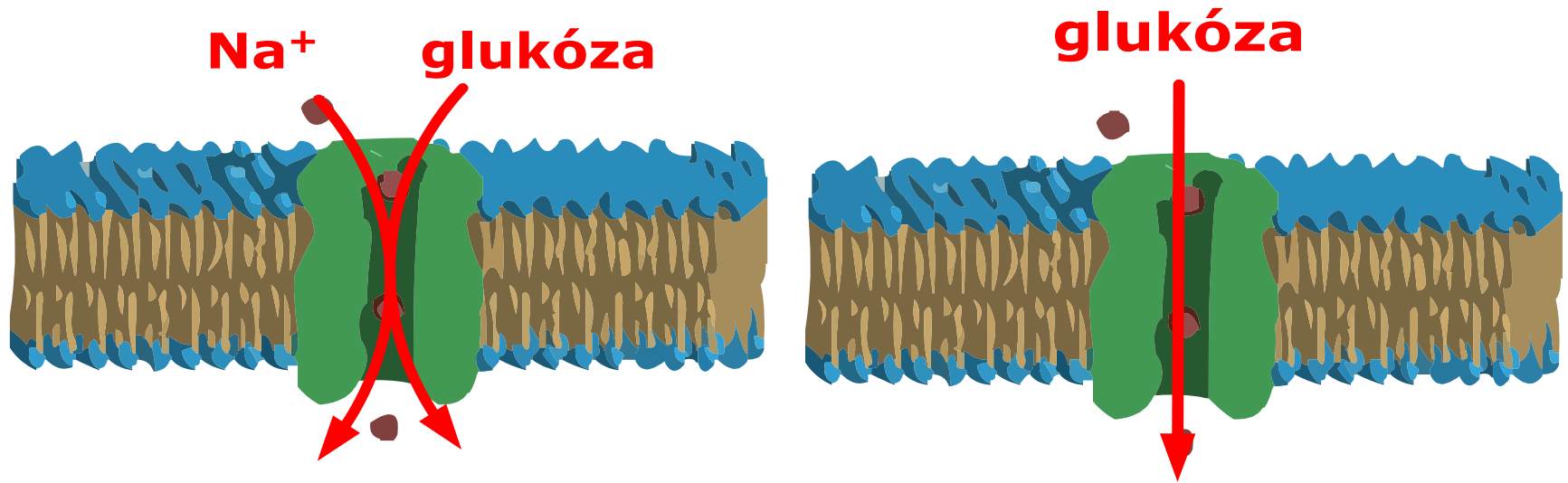


- hormonální
 - hlavní
 - inzulin
 - glukagon
 - modulující
 - glukokortikoidy
 - adrenalin
 - růstový hormon
- nervová
 - sympatikus
 - parasympatikus

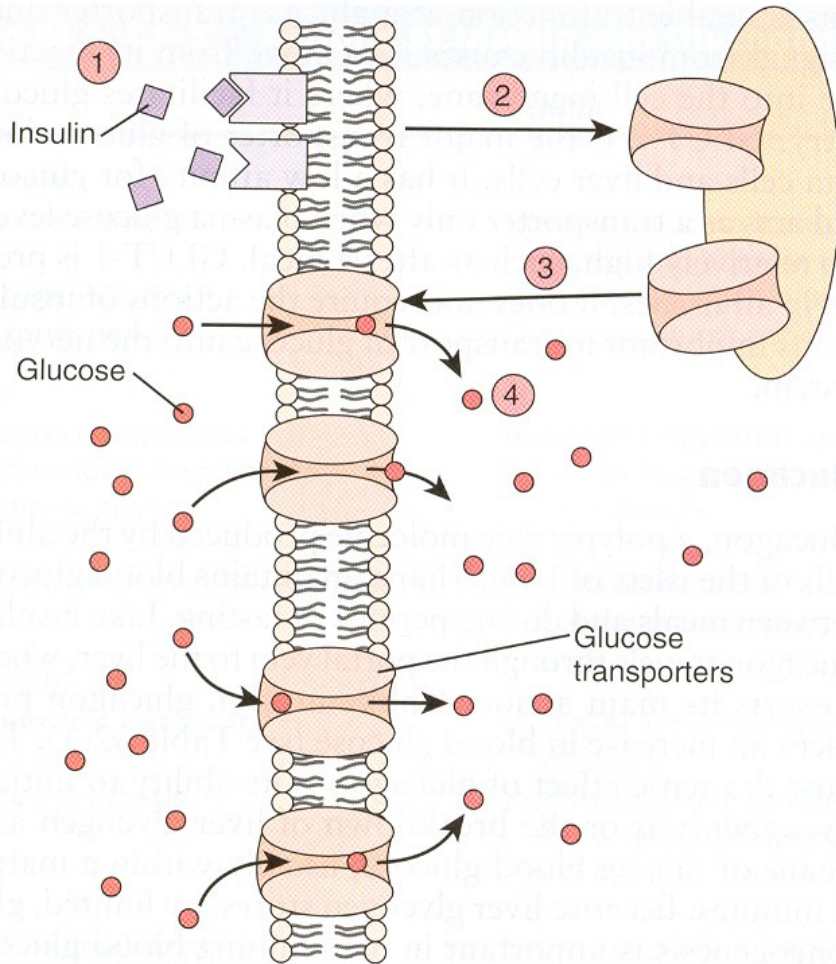
Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu



Jak se dostává glukóza do buňky ?



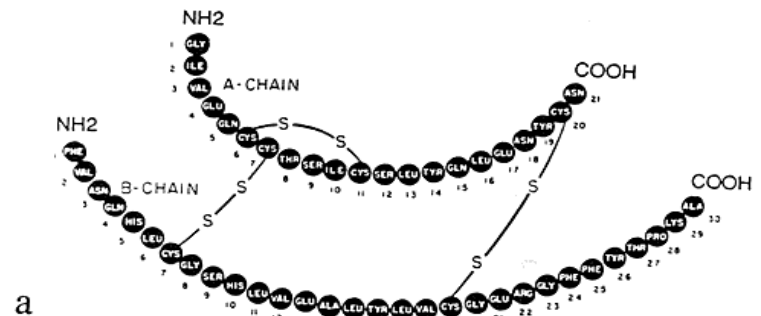
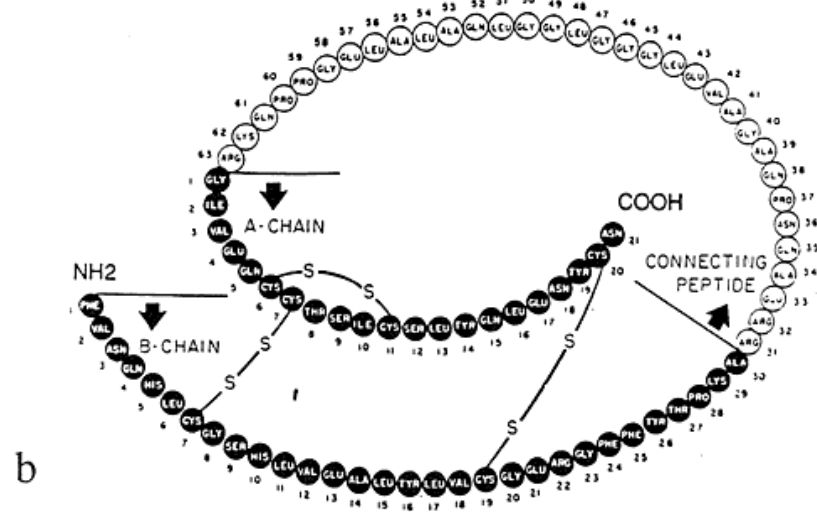
Inzulin – dependentní glukózový transporter (GLUT 4)



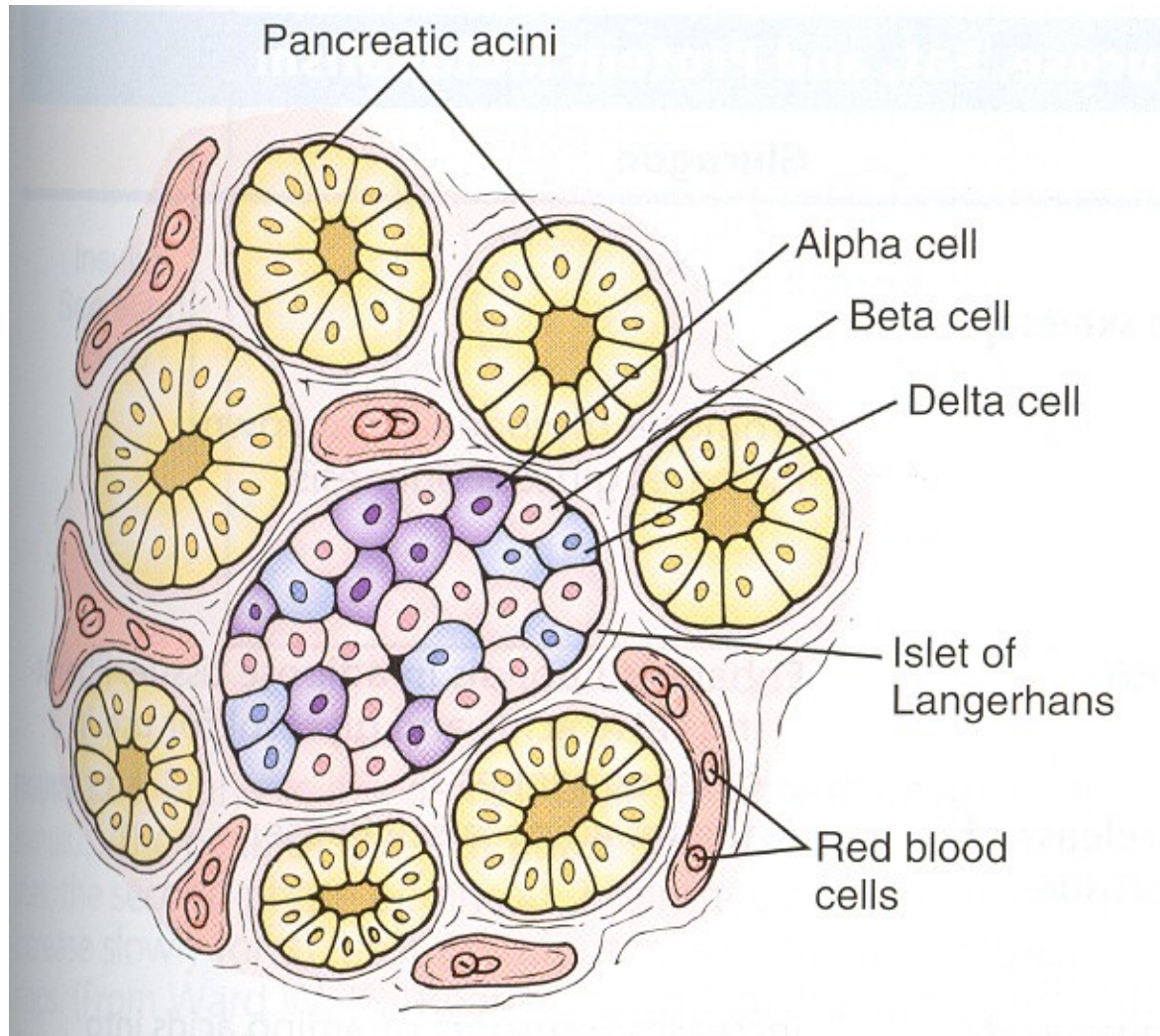
1. Vazba inzulinu na inzulinový receptor na povrchu buněčné membrány.
2. Tvorba intracelulárního signálu
3. Inserce GLUT4 z neaktivního místa do b. membrány
4. Transport glukózy přes buněčnou membránu

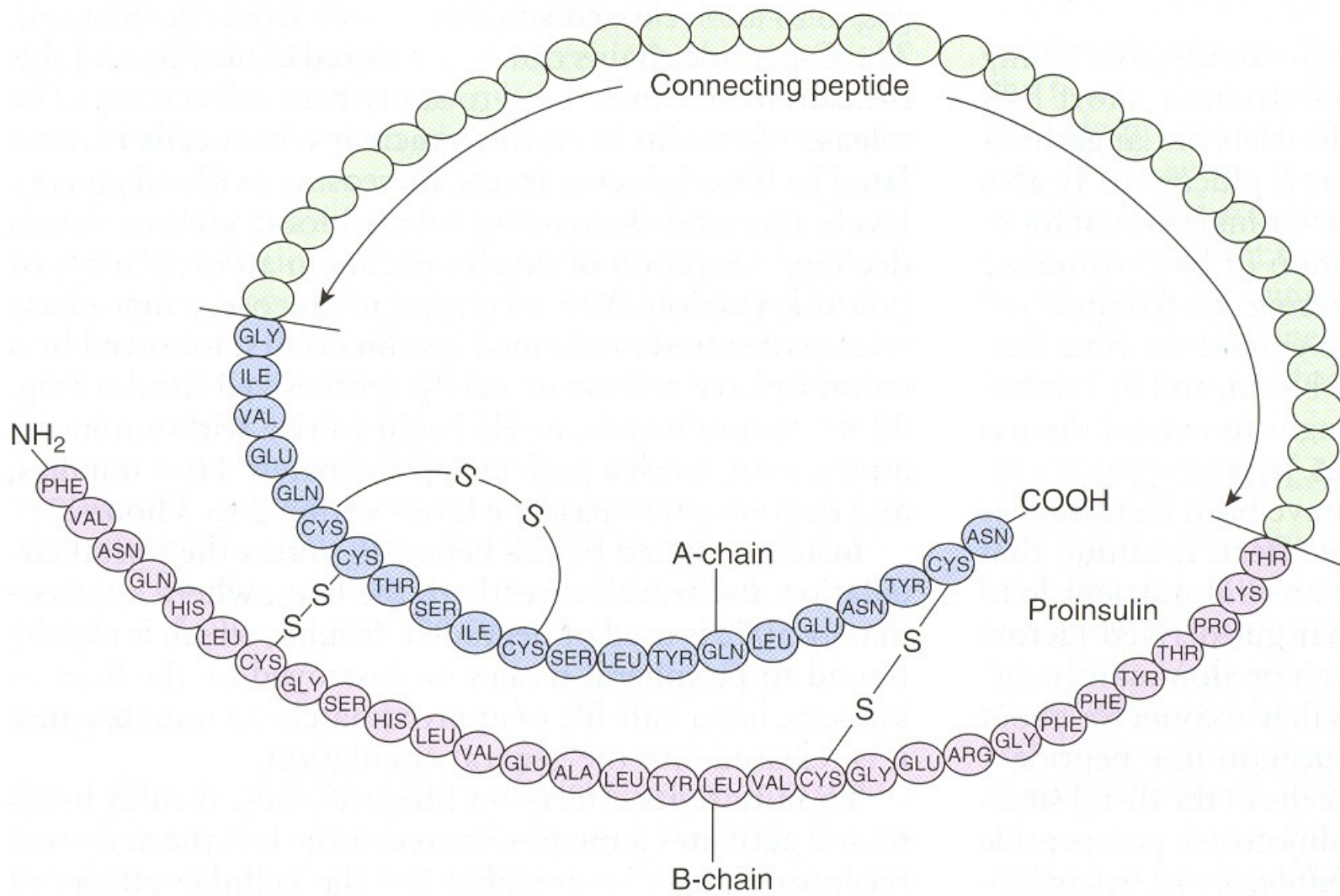
Inzulin

- exocytózou do portální krve
 - 50% odbouráno při prvním průchodu játry
- denní produkce ~20-40 U
 - 1/2 bazální sekrece
 - 1/2 stimulovaná
- bazální sekrece pulzatilní
 - 5-15 min intervaly
- stimulovaná – glukóza, AK, MK, GIT hormony
 - časná fáze (hotový inzulin)
 - pozdní fáze (syntéza *de novo*)

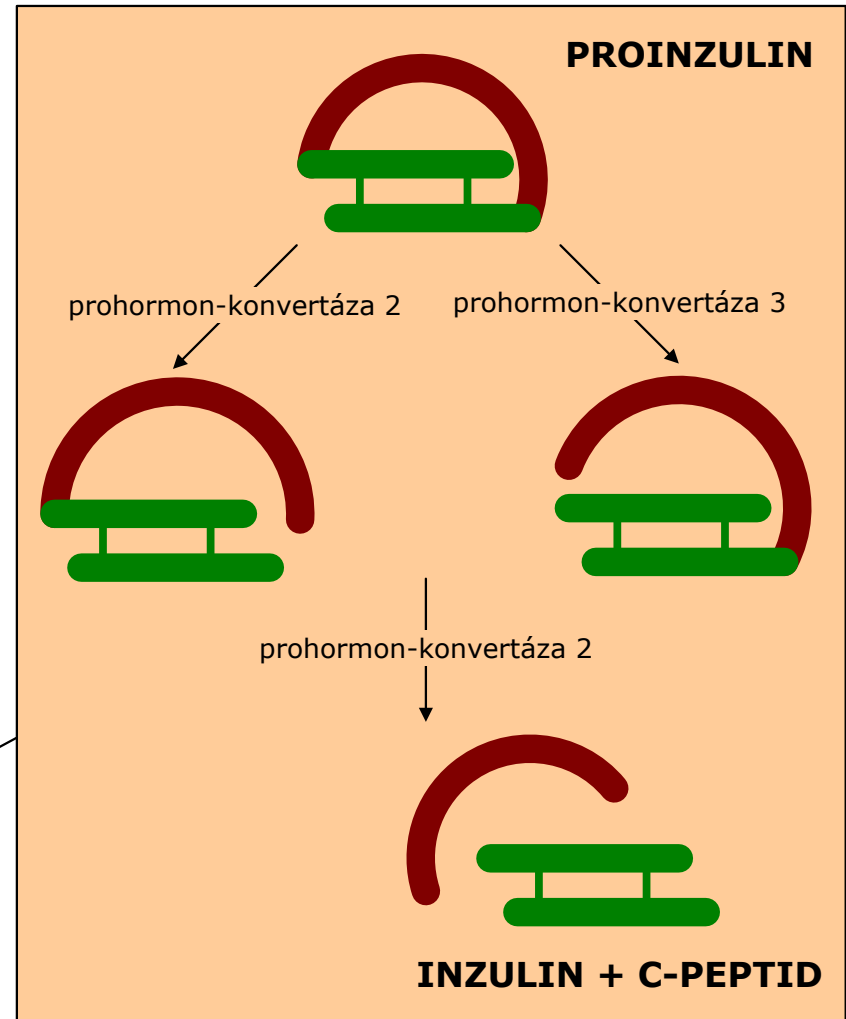
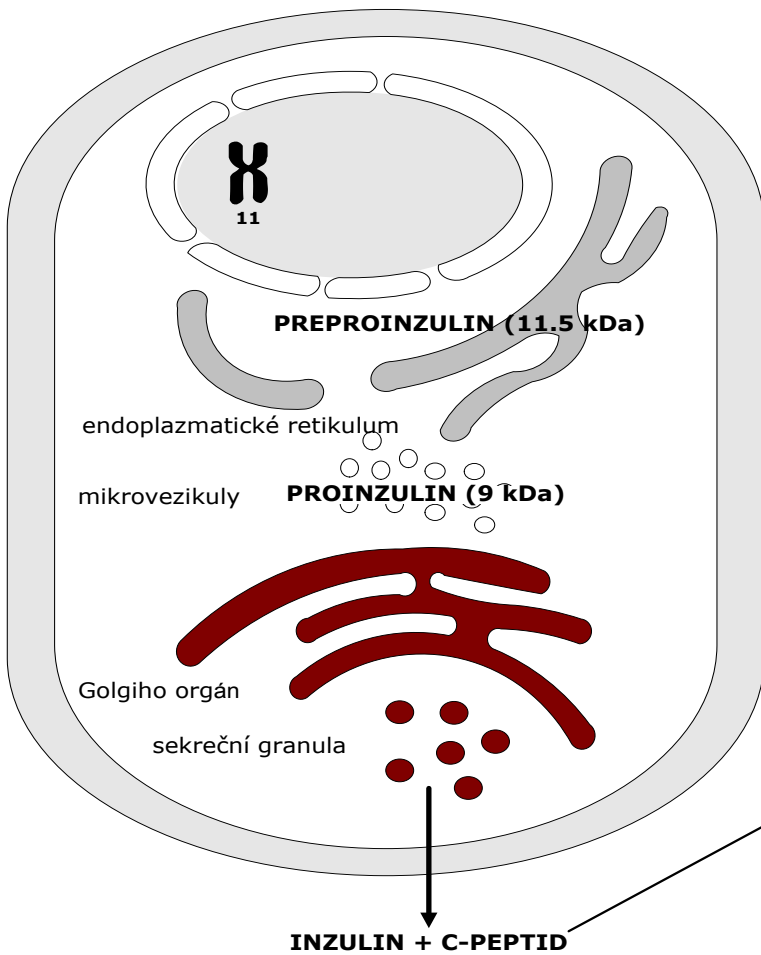


Langerhansovy ostrůvky

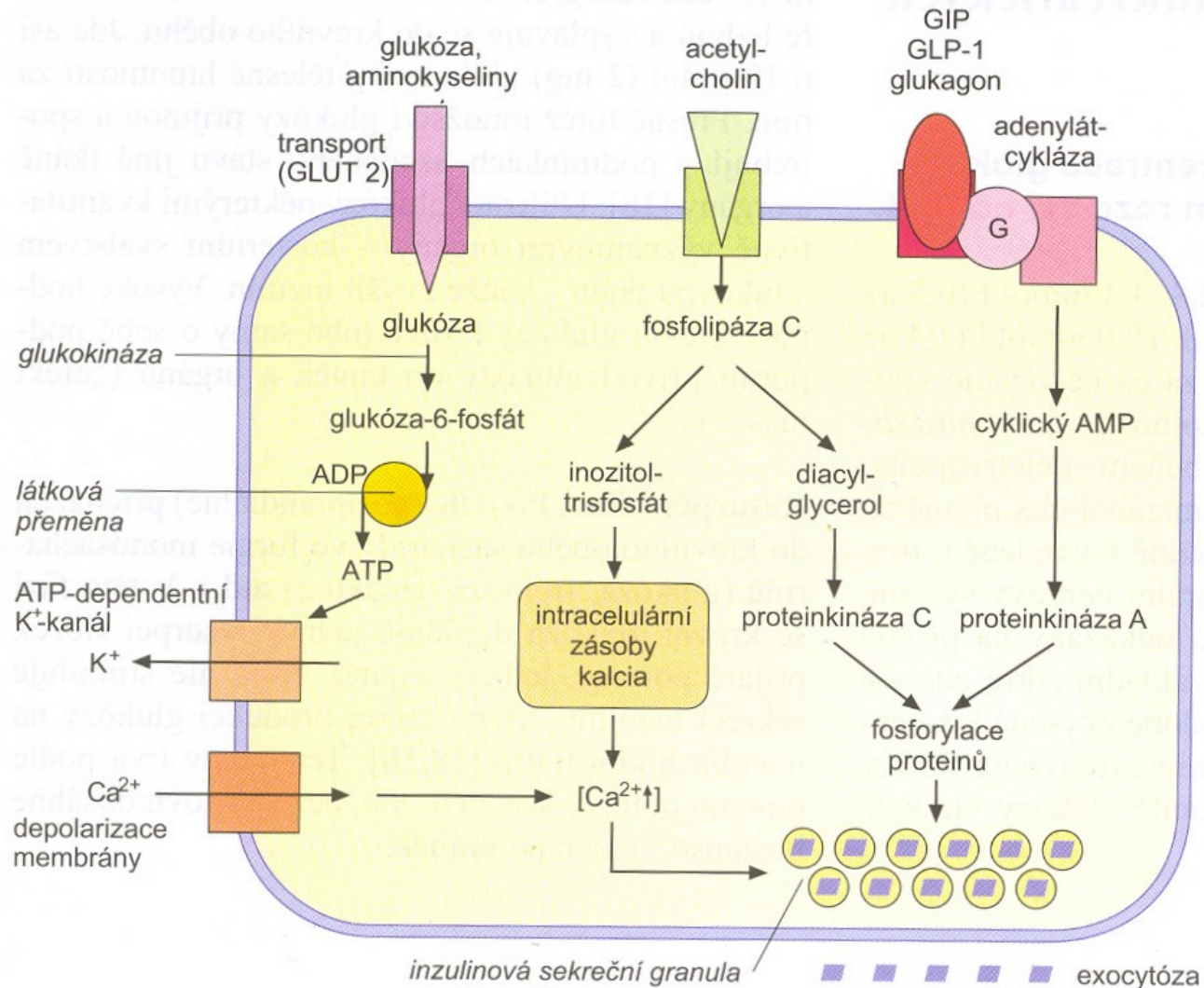


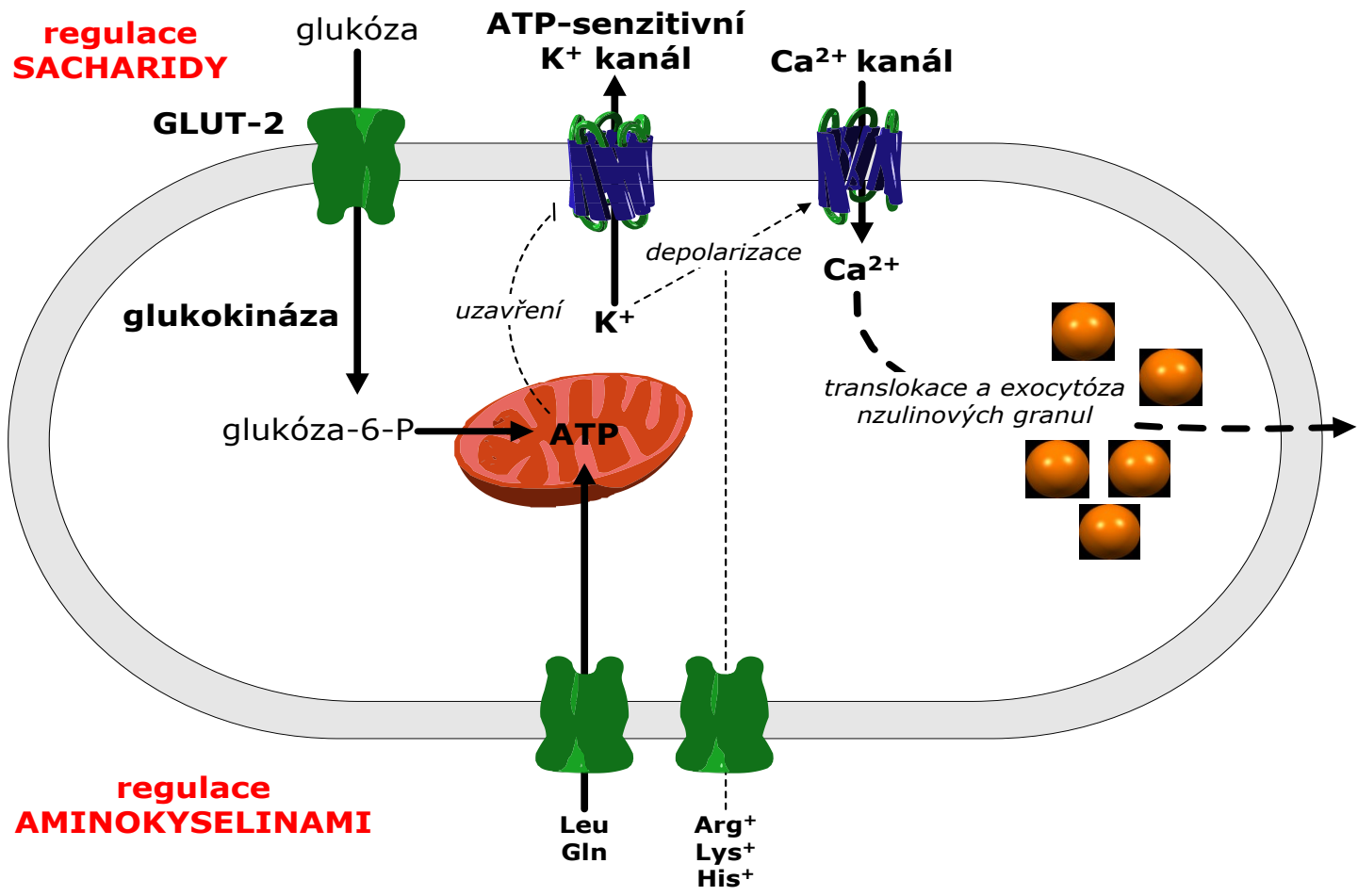


Syntéza inzulínu

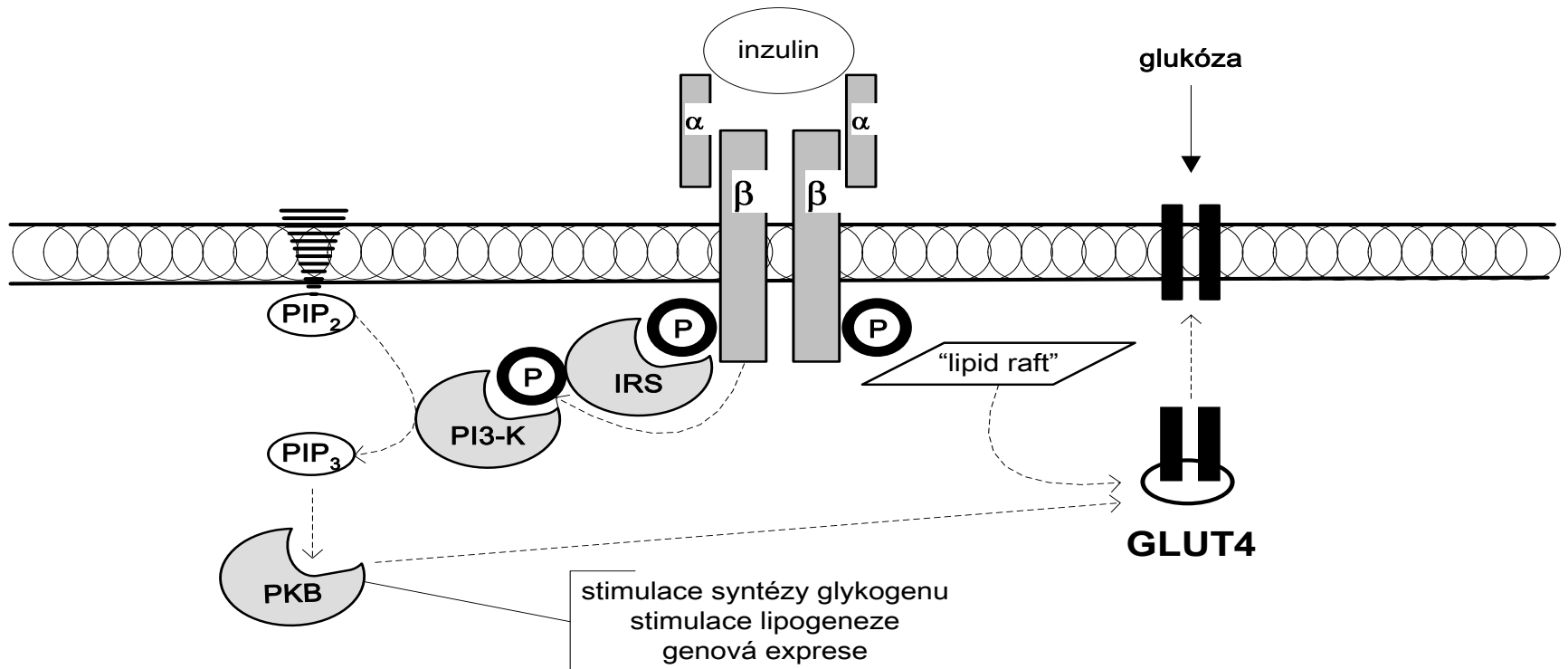


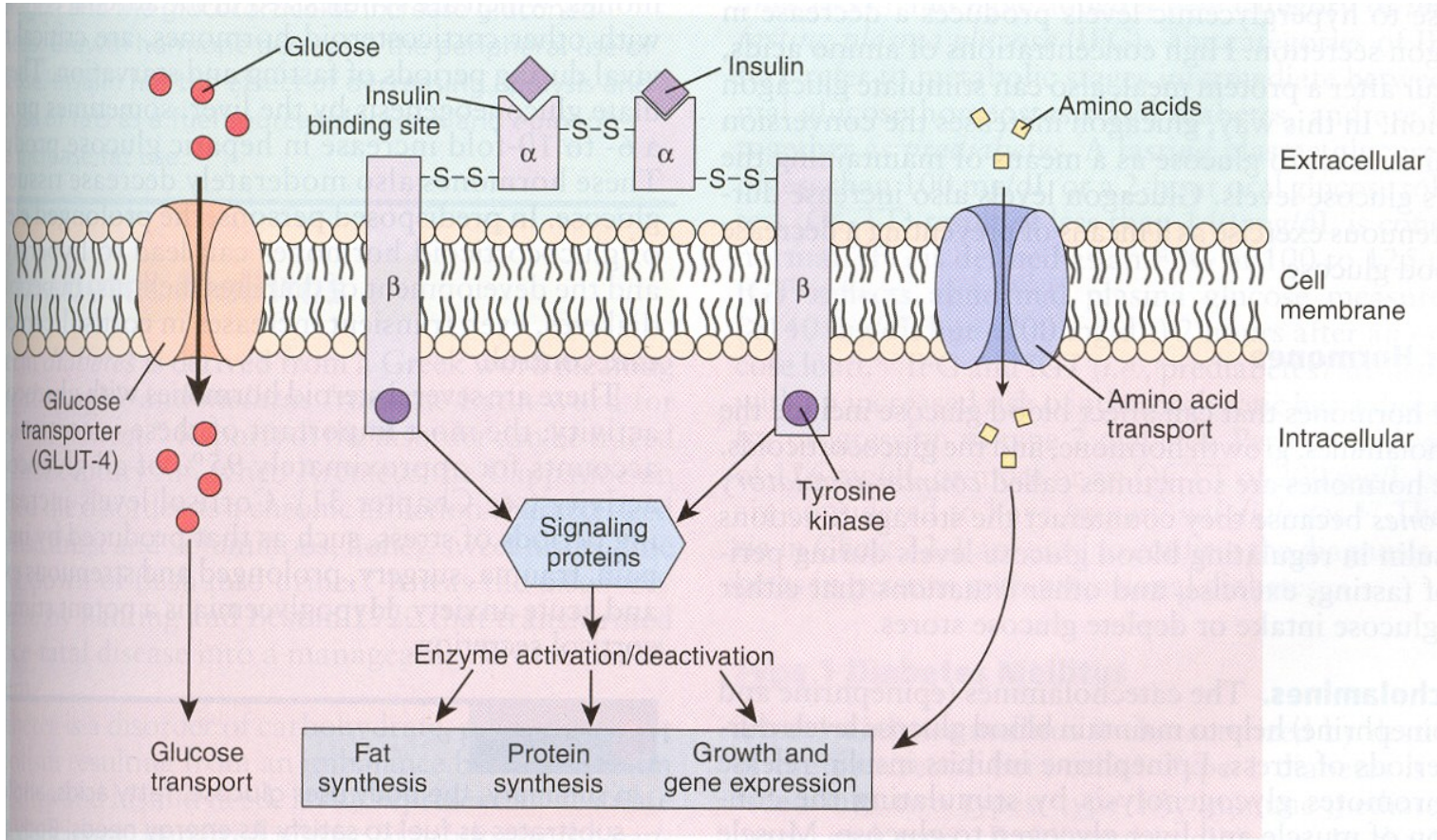
Vztah glykemie - sekrece inzulínu





Inzulínový receptor





Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

- **inzulindependentní**

- svalová a tuková tkáň

- integrace GLUT4 do cytoplazmatické membrány
- facilitovaná difuze glukózy a následná tvorba zásob

- játra

- stimulace glykogenolýzy
- inhibice glukoneogeneze

- **non-
inzulindependentní**

- všechny tkáně (vč. svalů, tuku a jater)

- transport glukózy závisí
 - na koncentračním spádu
 - hustotě transportérů (GLUT1, 2, 3, 5, ...)
 - intenzitě glykolýzy

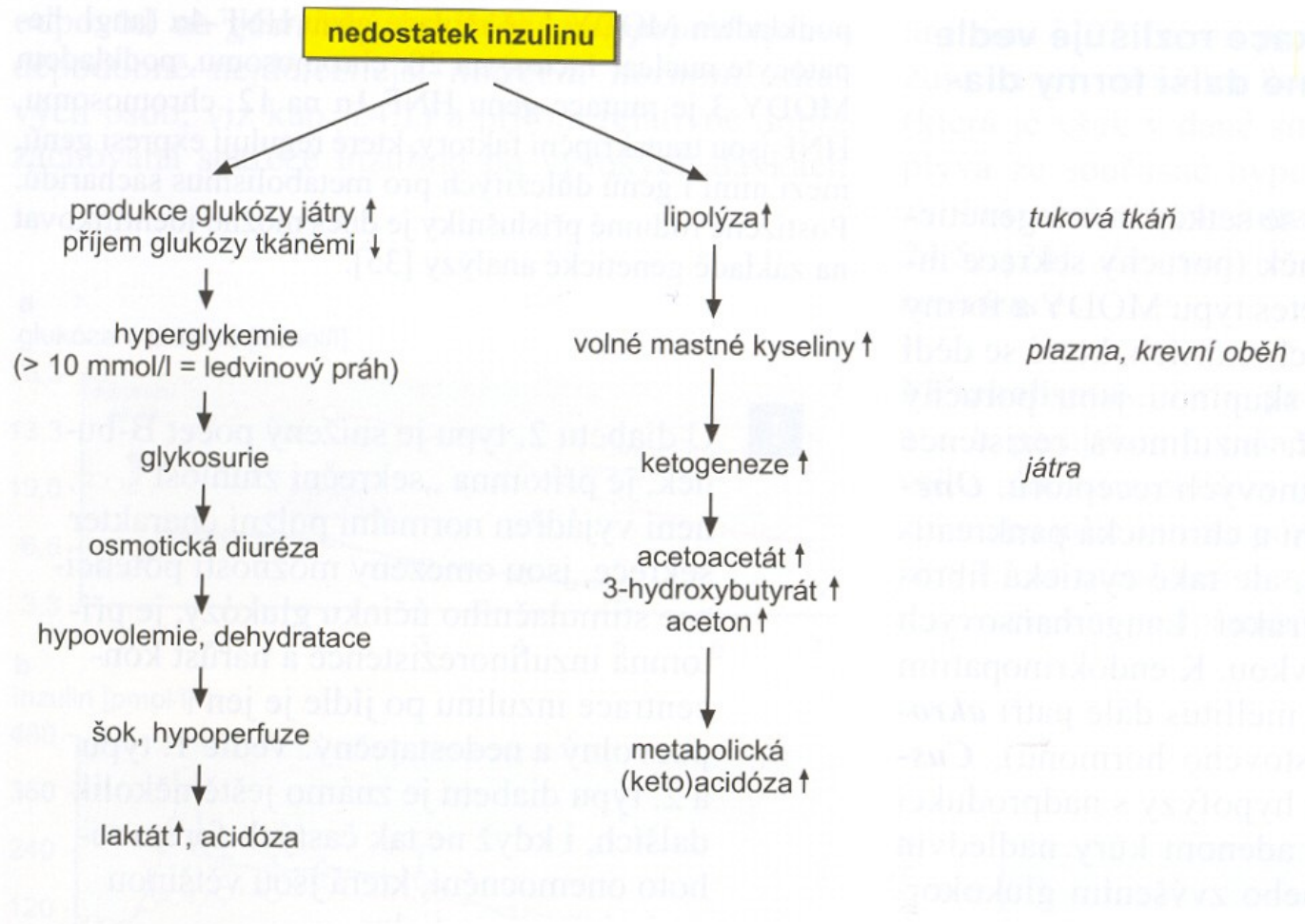
Diabetes mellitus

- je heterogenní syndrom charakterizovaný **hyperglykemií** způsobenou funkční **deficiencí účinku inzulínu**, a to buď v důsledku jeho úplného chybění nebo periferní rezistence k působení inzulínu
- prevalence DM
 - celkové populaci cca 5%
 - nad 65 let je to již 20%

Příčiny inzulínové deficiencie

- absolutní
 - destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků
- relativní
 - abnormální inzulín
 - abnormální molekula inzulínu (mutace)
 - defektní přeměna preproinzulínu na inzulín
 - cirkulující protilátky proti inzulínu nebo receptoru
 - inzulínová rezistence v cílové tkáni
 - receptorový defekt
 - **postreceptorová porucha**

Nedostatek inzulínu



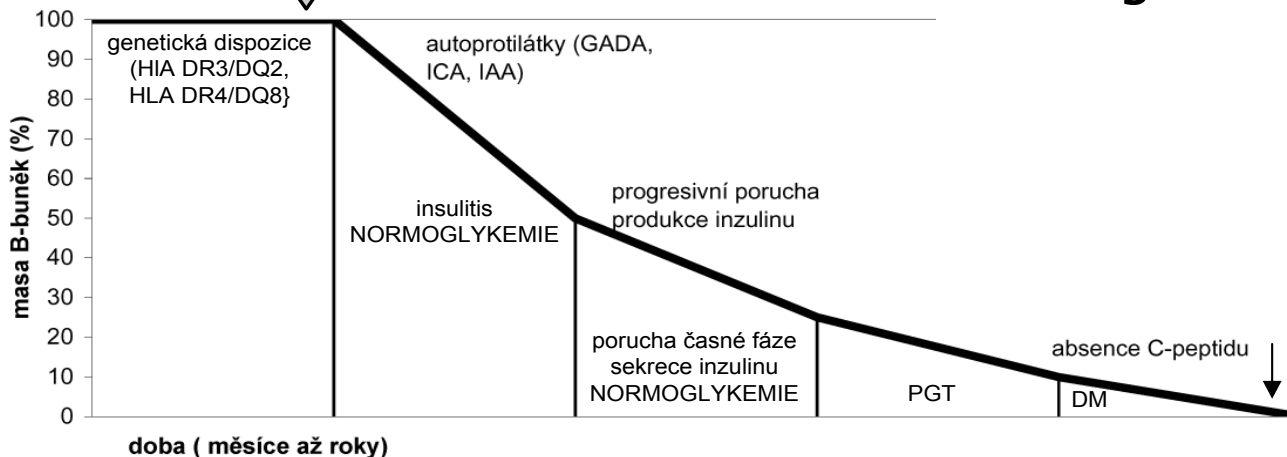
Klasifikace DM

I. DIABETES MELLITUS
Diabetes mellitus typu 1 (T1DM)
Diabetes mellitus typu 2 (T2DM)
Gestační diabetes mellitus
Další specifické typy <ul style="list-style-type: none">- genetické defekty funkce β buněk (zejm. MODY)- geneticky založené abnormality inzulinového receptoru- choroby exokrinního pankreatu- endokrinopatie- iatrogenní- některé další genetické syndromy
II. PORUŠENÁ GLUKÓZOVÁ TOLERANCE (PGT)
<ul style="list-style-type: none">- s obezitou- bez obezity- spojená s jinými syndromy a stavy

DM 1. typu (dříve IDDM)

- selektivní **destrukce** β -bb LO (autoimunitní) u **geneticky disponovaných** jedinců
 - chrom. 6 - HLA (DR3-DQ2 a DR4-DQ8)
 - chrom. 11 - gen pro inzulin (VNTR)

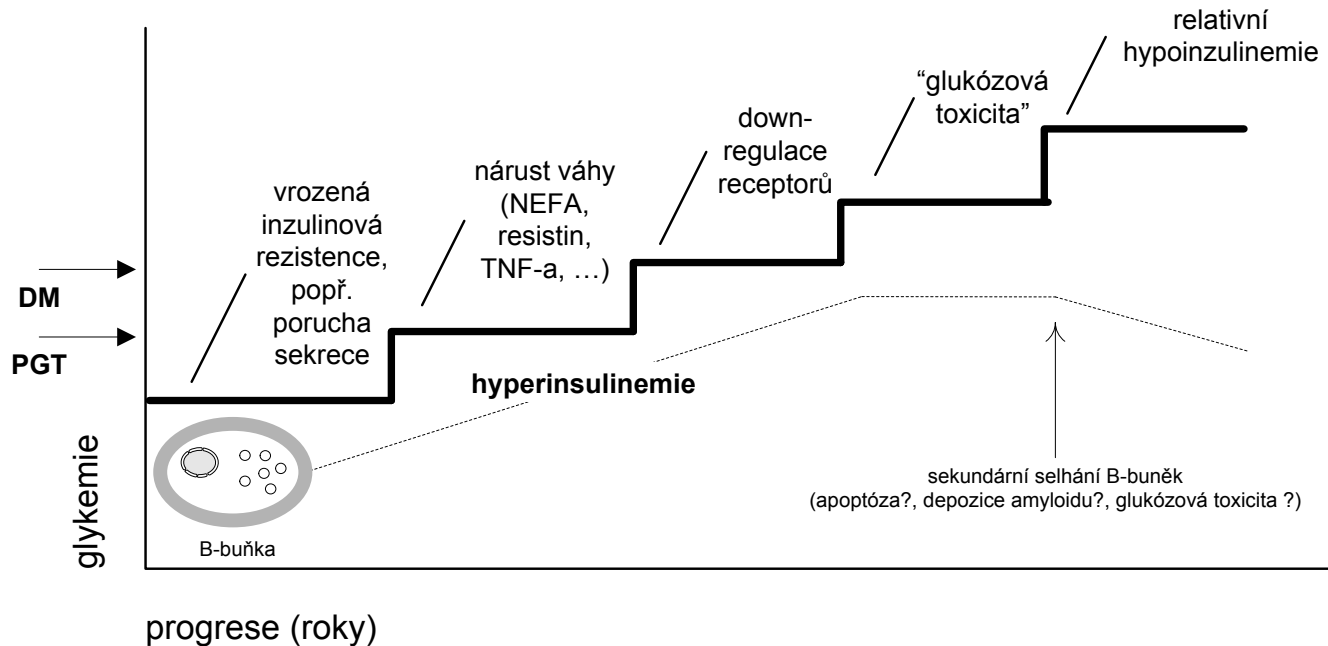
působení environmentálních etiologických faktorů



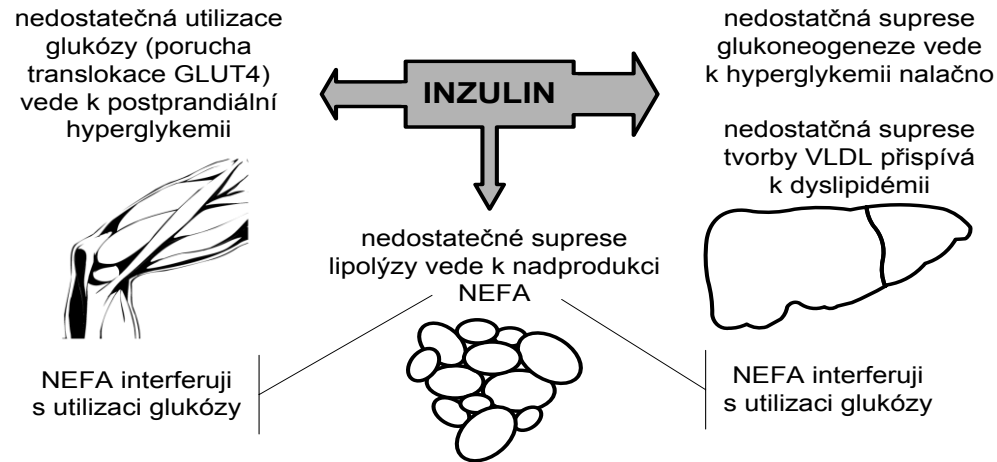
- **autoimunita**
 - provokace infekcí (viry)
 - zprostředkovaná T-lymfocyty, ale tvoří se i protilátky proti β buňkám (ICA, GAD)
- manifestace obvykle v dětství
- absolutní závislost na exogenním inzulinu

DM 2. typu (dříve NIDDM)

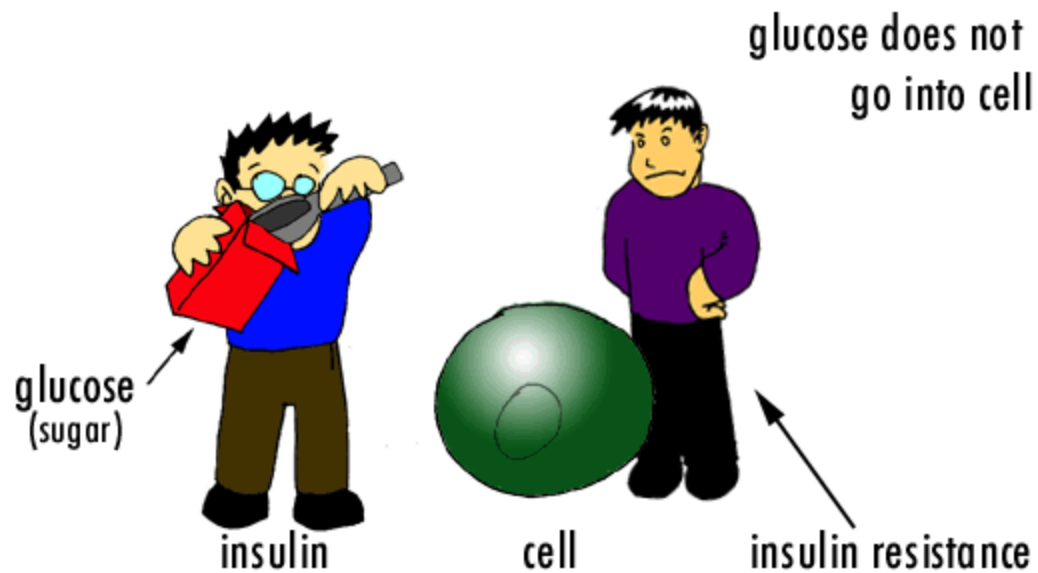
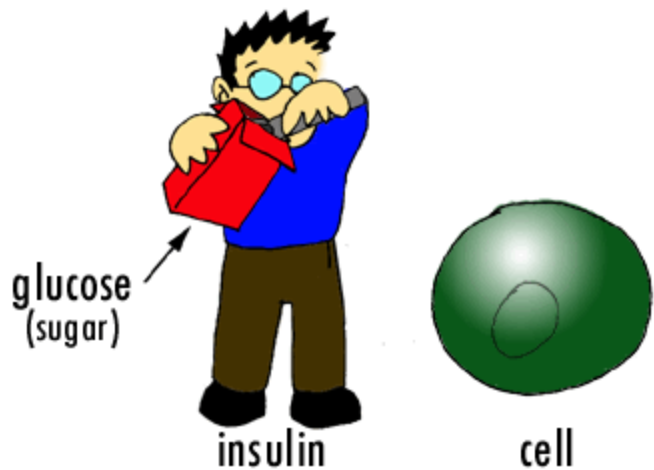
- nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu
- genetická predispozice – **polygenní**
 - inzulínová rezistence
 - porucha sekrece
- při manifestním T2DM **současně přítomná inzulínová rezistence i porucha sekrece inzulínu**
 - v důsledku faktorů zevního prostředí
 - typicky ve středním věku
- 90% jedinců obézních – metabolický syndrom



Inzulinová rezistence



- stav, kdy fyziologické množství inzulínu nevyvolá adekvátní odpověď
- vede ke kompenzatornímu **hyperinzulinismu**
- ten dále zhoršuje situaci **down-regulací** inzulínových receptorů



Maturity-onset diabetes of the young (MODY1-6)

- skupina **monogenních** autozomálně dominantních typů DM
- manifestace v dětství, adolescenci či časně dospělosti
 - familiární výskyt diabetu s mendelistickým přenosem
- geneticky podmíněná **dysfunkce β -buněk**
 - ale dlouhodobě měřitelný C-peptid bez známek autoimunity
- dvě podskupiny
 - MODY v důsledku mutací v **glukokináze** (MODY2)
 - glukokináza = glukózový senzor (vázne uvolňování a produkce inzulínu)
 - lehčí forma bez výrazného rizika pozdních komplikací
 - MODY v důsledku mutací v **transkripčních faktorech** (ostatních 5 typů)
 - těžké defekty β -buněk progresivně vedoucí k diabetu se závažnými pozdními následky
 - postižena glukózou stimulovaná tvorba a uvolnění inzulínu a proliferace a diferenciací β -buněk

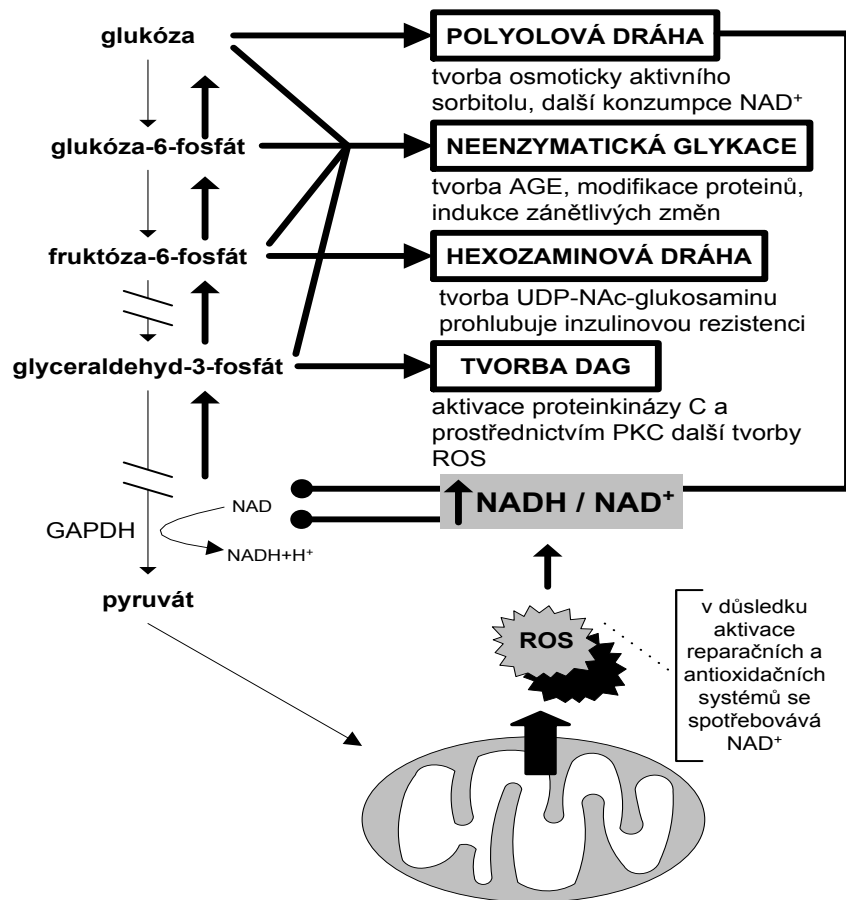
Základní charakteristiky T1DM, T2DM a MODY

	T1DM	T2DM	MODY
Nástup	mládí (výjimečně v dospělosti LADA)	dospělost	mládí
Gen. predispozice	ano (oligogenní)	ano (polygenní)	ano (monogenní)
Klinická manifestace	často akutní	pozvolná či náhodné zjištění	pozvolná
Autoimunitní proces	ano	ne	ne
Inzulinová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulinu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

Klinický obraz manifestního DM

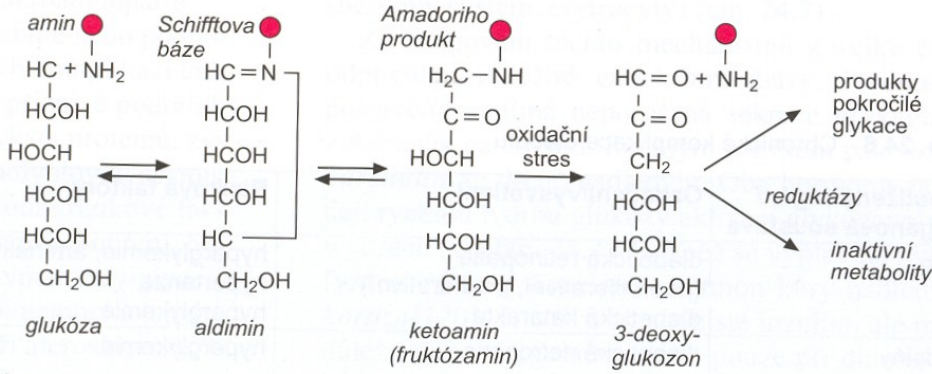
- důsledkem vzestupu **osmolality** krve, **osmotické diurézy** a **dehydratace**
 - **klasické příznaky**
 - polyurie (nokturie)
 - žízeň
 - polydipsie
 - únavnost a malátnost
 - přechodné poruchy zrakové ostrosti
 - poruchy až ztráta vědomí
 - dech páchnoucí po acetonu
 - **další příznaky**
 - časté infekce močového ústrojí a kůže
 - zvýšená kazivost chrupu a paradentóza
- **extrémní hyperglykemie** (>40 mmol/l, osmolalita >350 mosmol/l)
 - **diabetická ketoacidóza**
 - hyperketonemie, metabolická acidóza a hyperglykemie
 - **hyperosmolární neketoacidotická hyperglykemie**
 - hyperglykemie, dehydratace a prerenální uremie bez výrazné ketoacidózy
 - **laktátová acidóza**
 - terapii biguanidy (typ perorálních antidiabetik)
 - přidruženými hypoxickými stavy (sepsy, šok, srdeční selhání)

Pozdní projevy (komplikace) DM

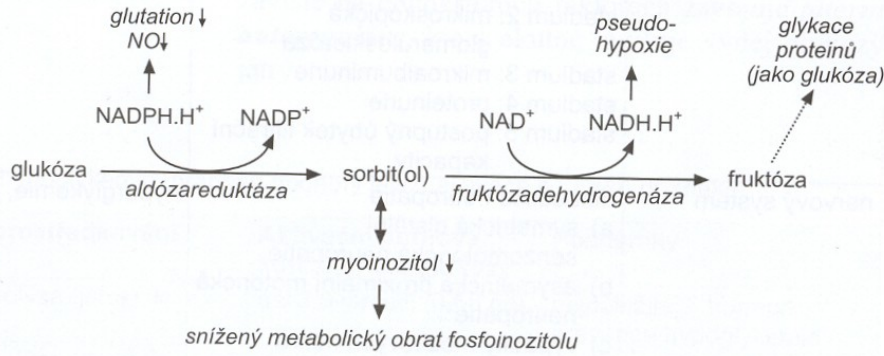


- mikrovaskulární
 - diabetická retinopatie
 - diabetická nefropatie
 - diabetická neuropatie (senzorická, motorická, autonomní)
- makrovaskulární
 - zvýšená prevalence ICHS, ICHDK, COM
- kombinované
 - diabetická noha
- další
 - periodontitida, katarakta, glaukom

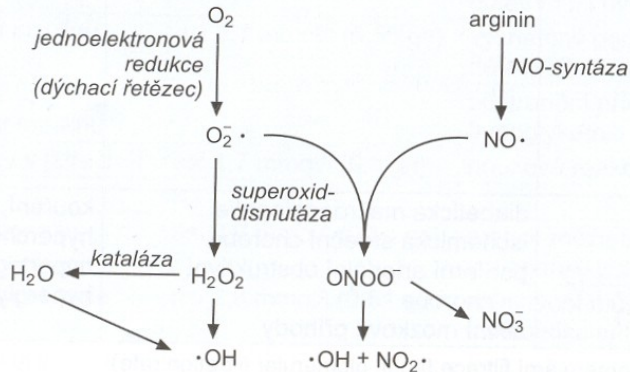
a
glykozylace (glykace) proteinů



b
metabolismus sorbitolu



c
kyslíkové radikály (reaktivní formy kyslíku)



Orální glukózový toleranční test

