

MUNI
MED

Patofyziologie endokrinního systému

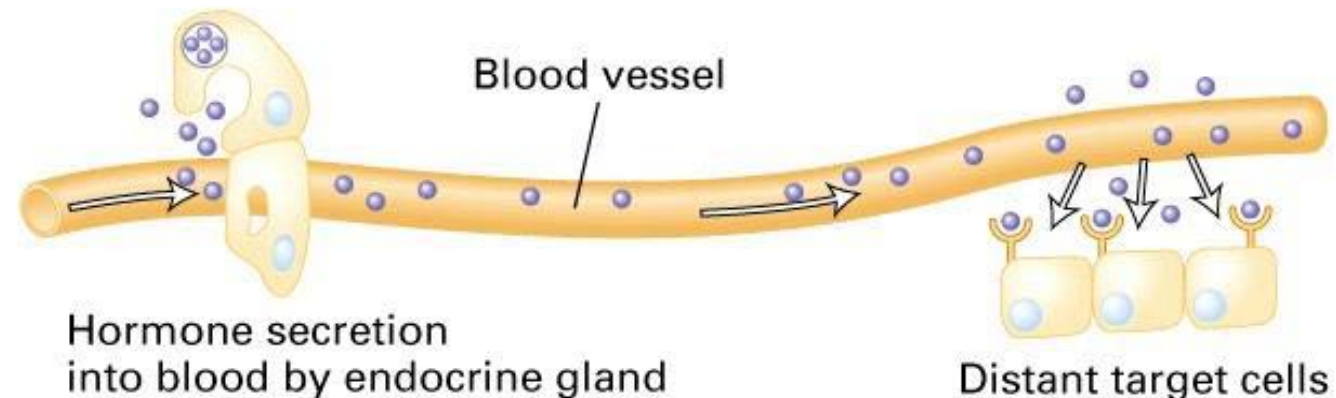
Mgr. Katarína Chalásová, PhD.

Ústav patologické fyziologie, LF MU

Endokrinní žlázy člověka

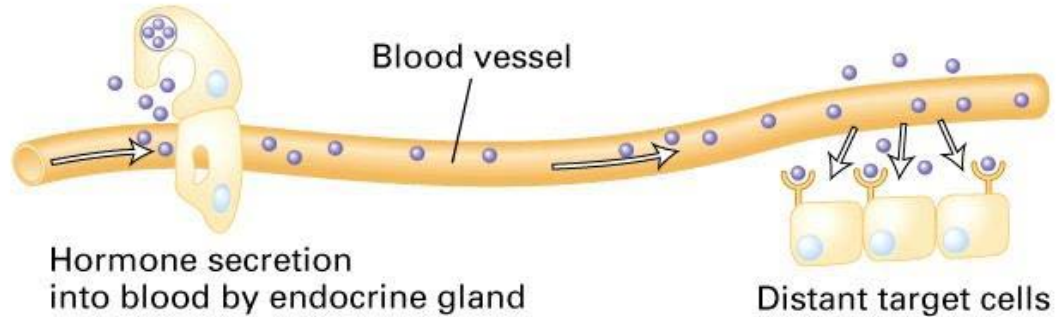
- orgány určeny pro tvorbu hormonů
- v různých částech těla, různý původ
- bez speciálních vývodů na povrch – produkty = **hormony** do krve
↳ **endokrinní signalizace**

(a) Endocrine signaling

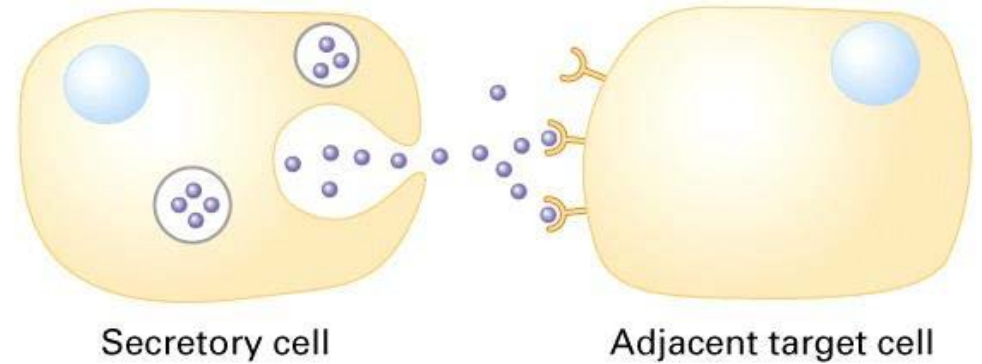


Endokrinní žlázy člověka

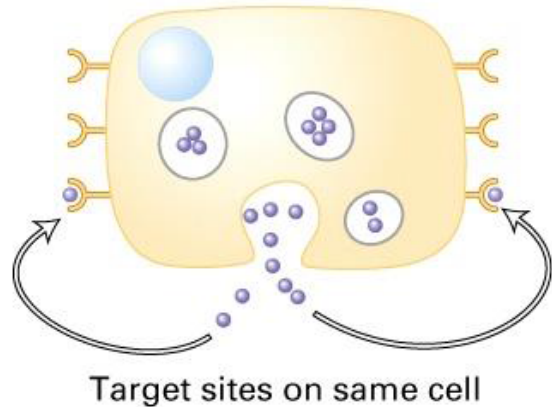
(a) Endocrine signaling



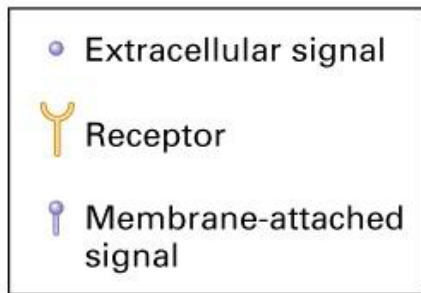
(b) Paracrine signaling



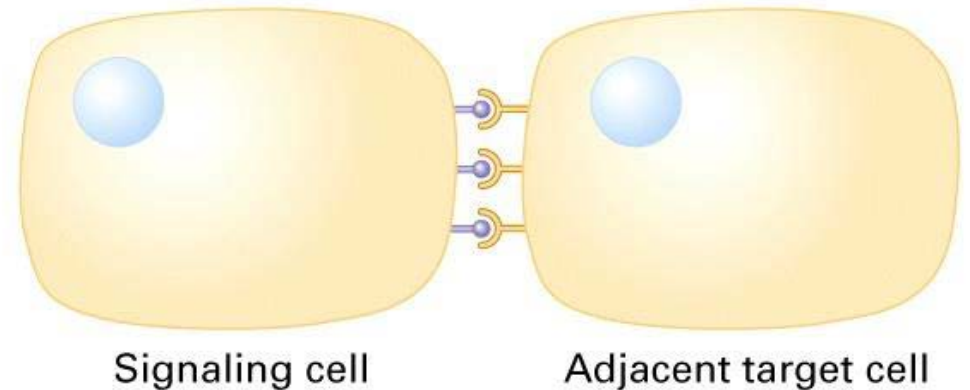
(c) Autocrine signaling



Key:



(d) Signaling by plasma membrane-attached proteins



Endokrinní žlázy člověka

Hormony podle způsobu účinku:

- regulační hormony (hypotalamus, hypofýza, -tropní h.)
- hormony s přímým účinkem na tkáně a orgány (kt. nejsou endokrinní)
- tkáňové hormony:
 - ledviny – erythropoetin, renin
 - GIT – gastrin, sekretin
 - tuková tkáň - leptin, resistin, adiponektin
 - játra – insulin-like growth factor (IGF-1)
 - srdce – atriální natriuretický peptid (ANP)

Endokrinní žlázy člověka

Mechanismus účinku hormonů:

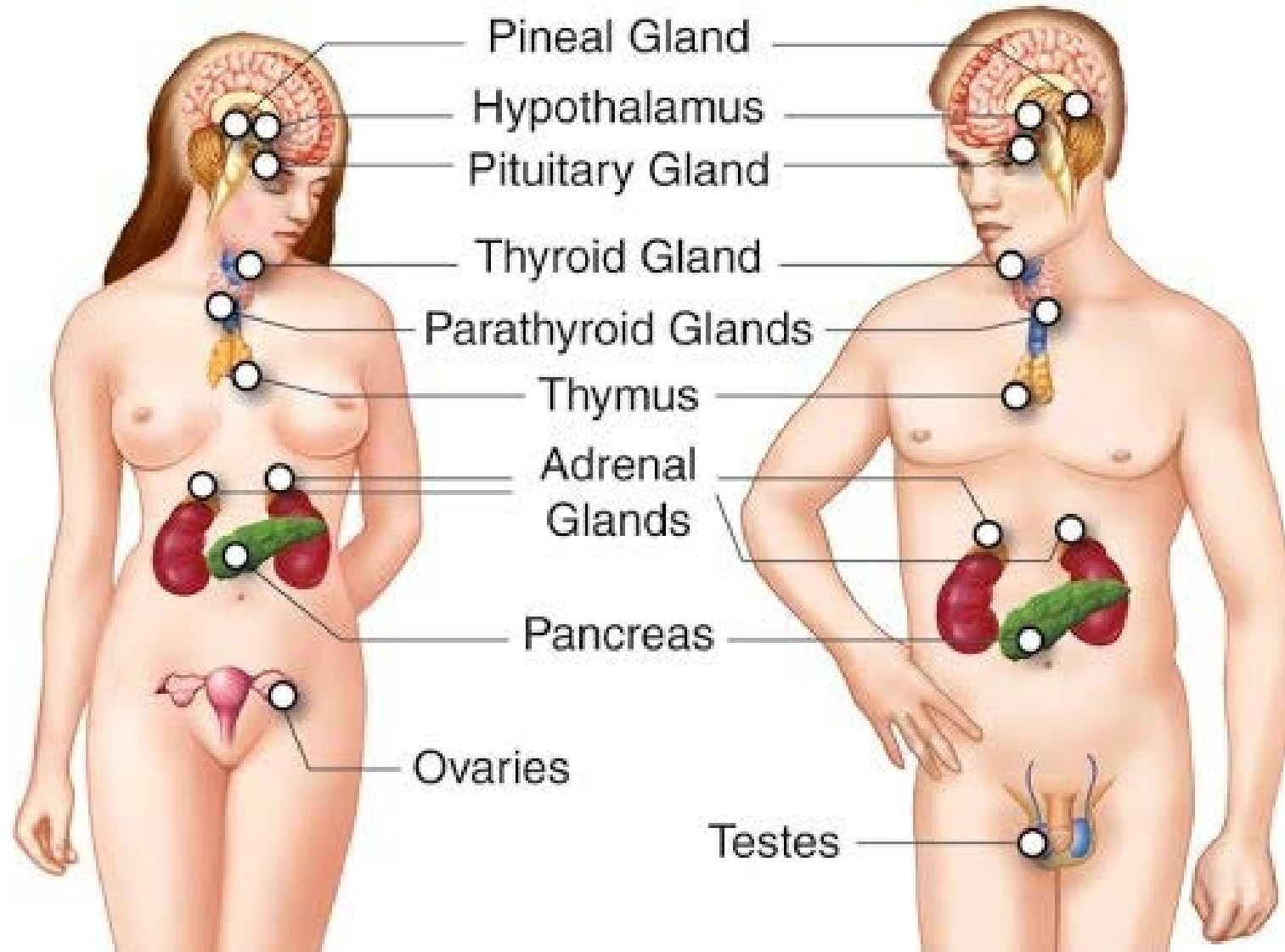
- hormony cirkulují ve velmi malých koncentracích
 - ↳ 10^{-9} – 10^{-15} mol/l
- specifické receptory na cílových bb.
 - **membránové** = povrchové
 - ↳ aktivace enzymů a ostatních molekul = akutní účinek
 - **intracelulární**
 - ↳ ovlivnění genové exprese = pozdní účinek

Mechanismus vzniku endokrinopatií

Mechanismus vzniku endokrinopatií:

- 1) deficit hormonu
 - a) hereditární - genetický defekt
 - b) získaný – infekce, infarkt, komprese tumorem, autoimunita
- 2) nadbytek hormonu
 - a) autotopická sekrece
 - b) ektopická sekrece
- 3) rezistence k hormonu

Endokrinní žlázy člověka

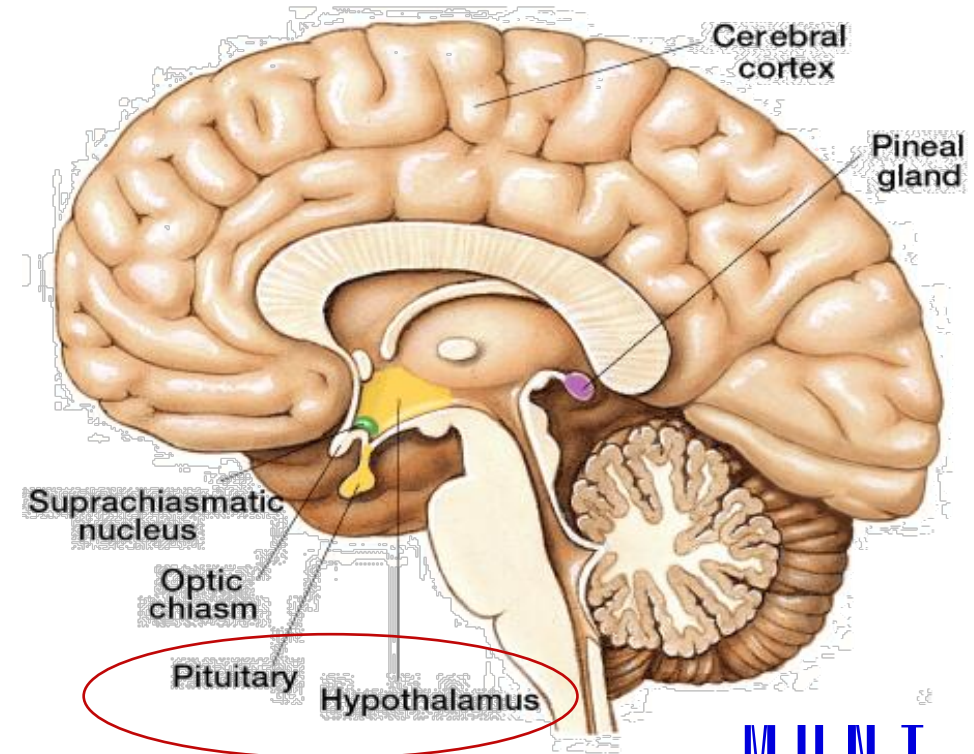


A) Hypothalamus

- koordinace funkcí vegetativního a somatického nerv. systému, limbického systému, imunity a endokrinních žláz
↳ udržování homeostázy

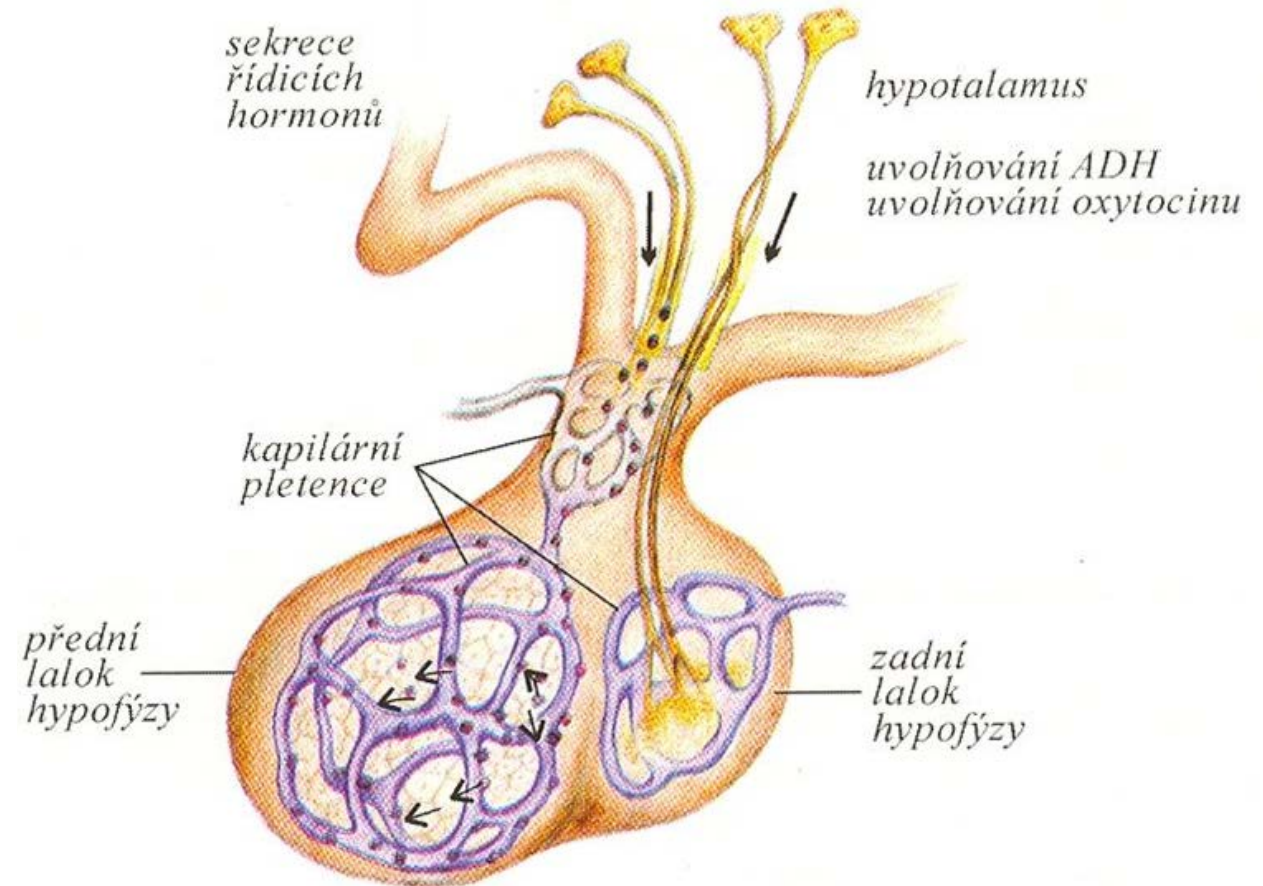
Funkce:

- řízení hypofýzy
 - liberiny (↑ sekreci)
 - statiny (↓ sekreci)
- produkce hormonů
 - ADH (vazopresin)
 - oxytocin



A) Hypotalamus-hypofýza

- adenohypofýza = přední lalok
- neurohypofýza = zadní lalok



A) Hypotalamus-hypofýza

ADENOHYPOFÝZA:

- somatotropní h. (STH) = růstový h. (GH) - ↑ IGF-1 v játrech
- prolaktin = laktogenní h. - růst ml. žlázy, laktace, brzdí menzes
- adrenokortikotropní h. (ACTH) - stimuluje kůru nadledvin
- tyreotropní h. = tyreotropin (TSH) - stimuluje štítní žlázu
- folikulostimulační = folitropin (FSH) - růst folikulů, pohlavní buňky
- luteinizační = luteotropin (LH) - pohlavní hormony, ovulace
- choriový gonadotropin (hCG) - udržuje žluté tělísko

A) Hypotalamus-hypofýza

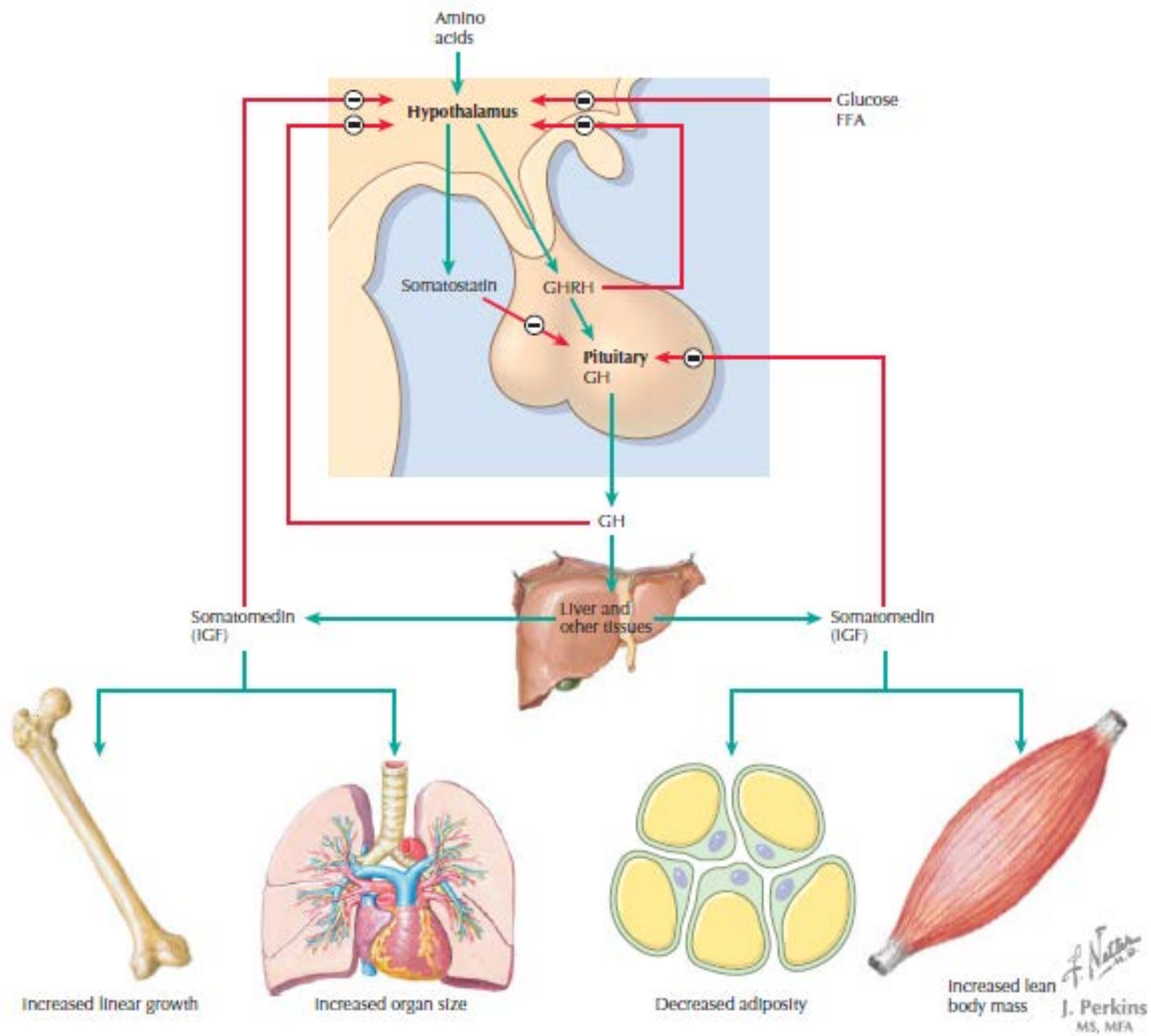
HYPOTALAMUS:

- thyreotropin uvolňující hormon (thyreotropin releasing hormon TRH)
- kortikotropin uvolňující hormon (corticotropin releasing hormon CRH)
- gonadotropin uvolňující hormon (gonadotropin releasing hormon GnRH)
- růstový hormon uvolňující hormon (growth-hor. releasing hor. GHRH)
- růstový hormon inhibující hormon (growth-hor. inhibiting hor. GHIH)
- prolaktin uvolňující hormon (prolaktin releasing hor. PRH)
- prolaktin inhibující hormon (prolaktin inhibiting hor. PIH) = dopamin

A) Hypotalamus-hypofýza

HYPOTALAMUS → neurohypofýza:

- antidiuretický hormon = vazopresin (ADH)
 - udržení stálého objemu tekutin v těle
 - alkohol ↓ ADH, diabetes insipidus
- oxytocin – uplatňuje se v závěru těhotenství
 - stimuluje stahy svalstva dělohy, výdej MM



Poruchy funkce hypotalamu

- příčiny:
 - poúrazové stavy
 - nádory CNS a metastázy do CNS
 - hemoragie, ischemie, autoimunita, infekce
- endokrinologické symptomy často provázeny dalšími:
 - poruchy příjmu potravy
 - poruchy spánku a bdění
 - poruchy termoregulace
 - poruchy sexuálního chování

Poruchy funkce hypotalamu

A. hypofunkční syndromy

- hypothalamický hypopituitarismus
 - porucha GnRH → hypogonadismus
 - porucha GHRH → nanismus
- centrální **diabetes insipidus** ← porucha ADH

B. hyperfunkční syndromy

- pubertas preacox
 - předčasné zahájení sekrece GnRH
- syndrom nadměrné produkce ADH = **Schwartz-Barterův syndrom**
 - vede k retenci těkutin, hyponatremii, hypertenzi

Diabetes insipidus (DI)

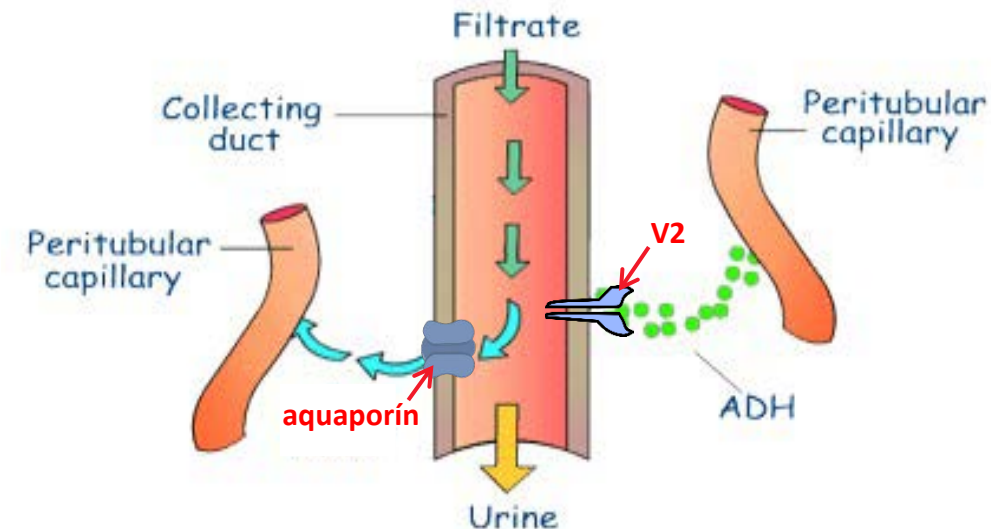
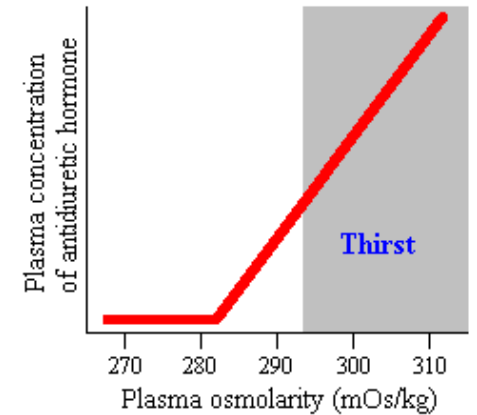
a) centrální DI

↳ při poškození >85 % ADH-produkujících neuronů nebo neurohypofýzy → ↓ ADH

b) renální DI

↳ důsledek mutací v genech pro ADH-rec. (V2) nebo aquaporinů

- diuréza až 20l/den
- ↓↓ osmolarita moči, ↑ osmolarita plazmy
- hypernatremie



Poruchy funkce adenohypofýzy

A. hypofunkční stavy = hypopituitarismus

- úrazem, hemoragií, ischemií
- Sheehanův syndrom

B. hyperfunkční stavy = hyperpituitarismus

- nejčastěji benigní nádory (adenomy)
 - prolaktinom
 - STH nebo ACTH produkující adenom
 - ostatní vzácně

Adenom produkující STH / akromegalie

A. před uzávěrem epifyzárních chrupavek → gigantismus

B. po uzávěru epifyzárních chrupavek → **akromegalie**

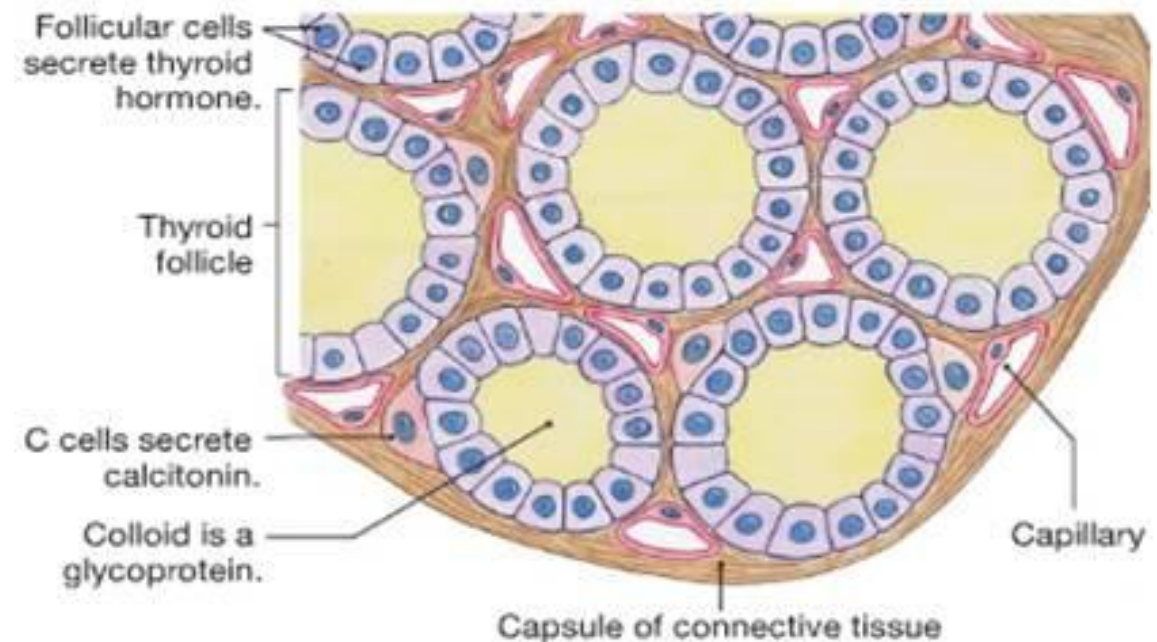
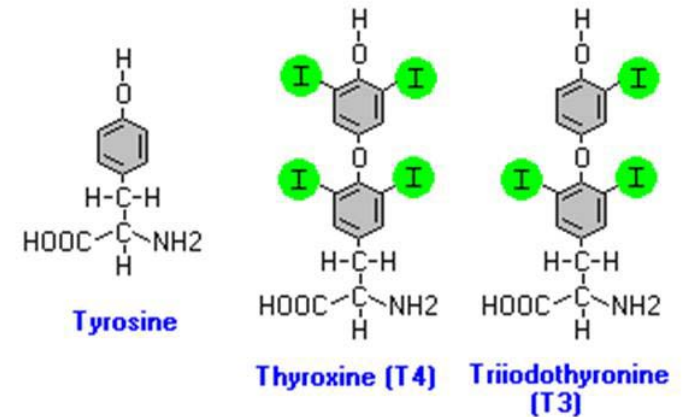
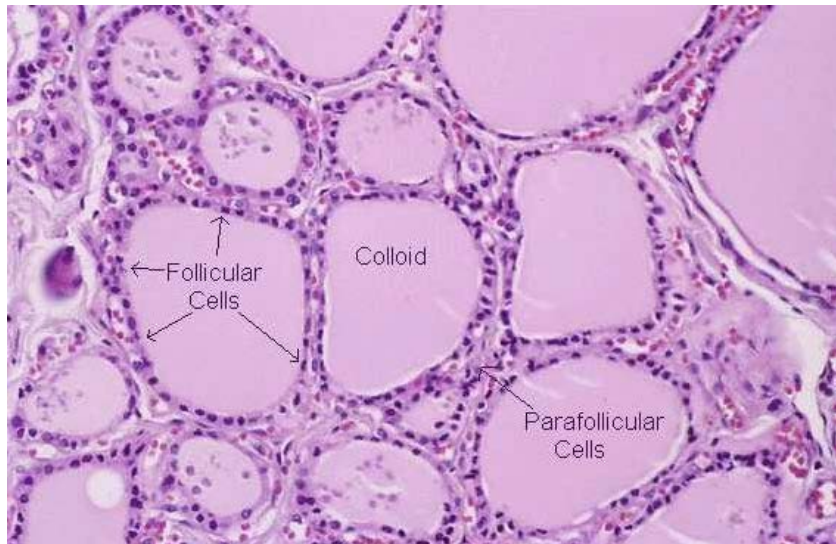
- změna fyziognomie
- zvětšení akrálních částí rukou a nohou
- makroglosie
- zhrubnutí hlasu
- obezita
- diabetes
- hypertenze



B) Štítná žláza

Mikroskopická stavba:

- folikul, koloid
- folikulární buňky → tyreoglobulin, T3 a T4
- parafolikulární buňky → kalcitonin



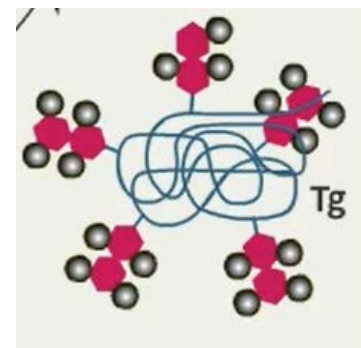
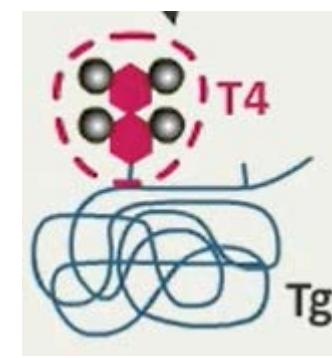
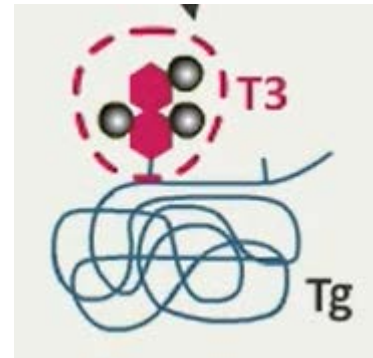
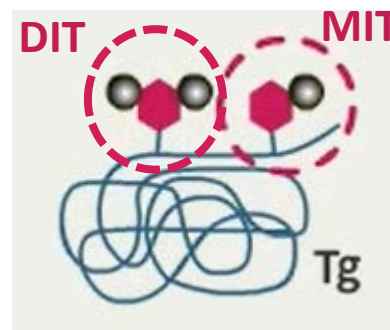
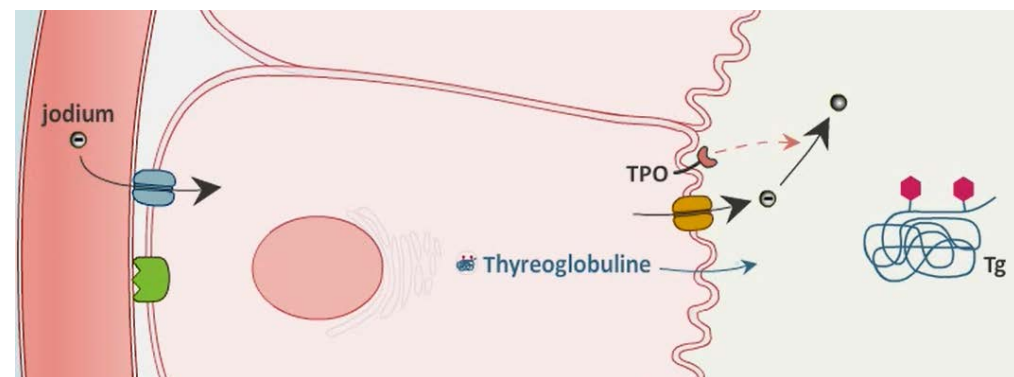
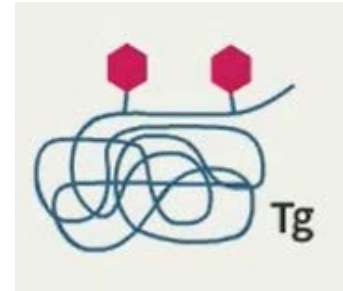
B) Štítná žláza

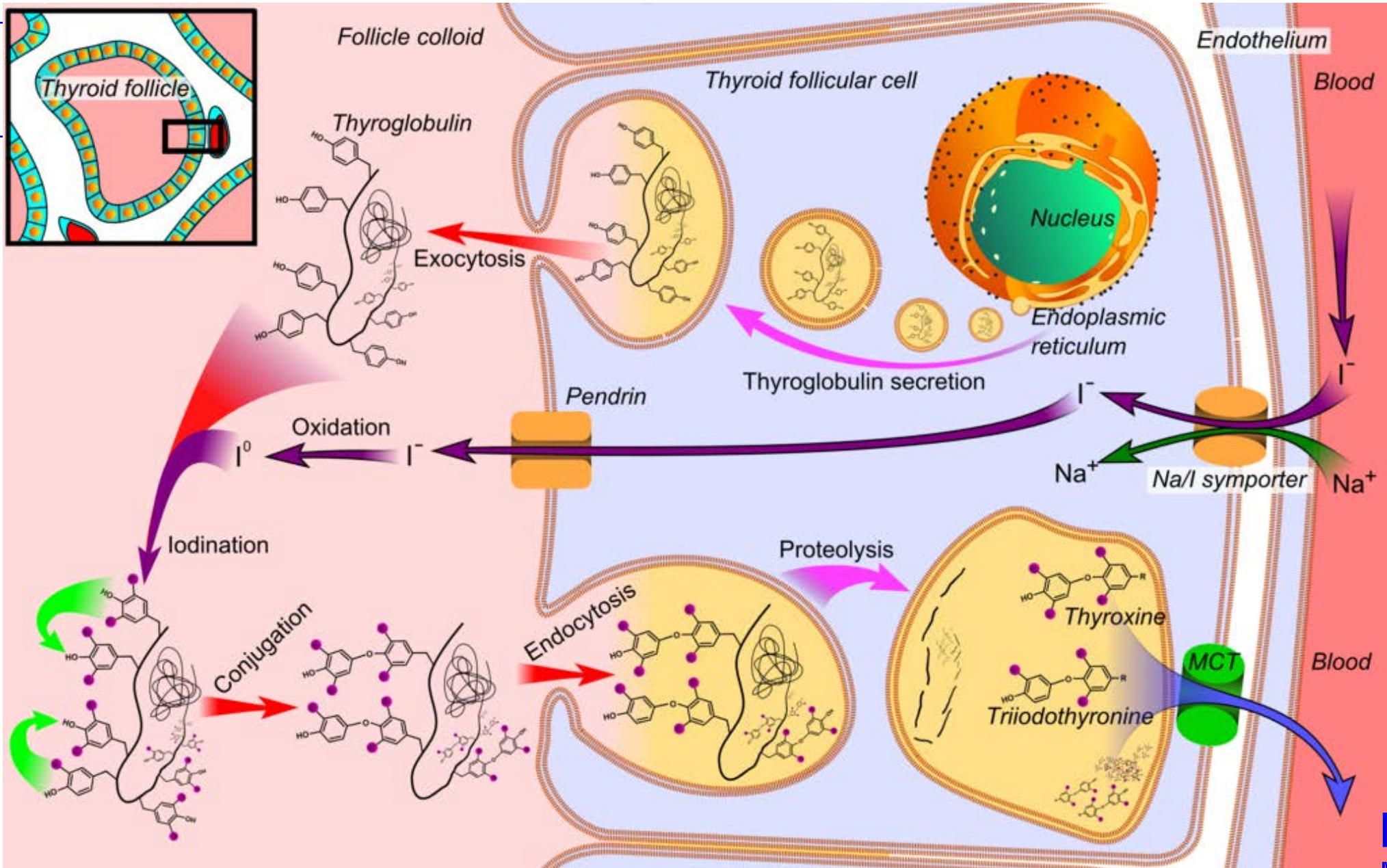
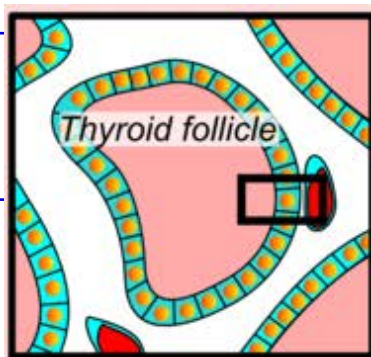
Syntéza a sekrece hormonů štítné žlázy:

a) 3, 5, 3'-**trijodtyronin** (T3)

b) 3, 5, 3', 5'-**tetraiodtyronin** = tyroxin (T4)

- prekurzorem je **tyreoglobulin** – jodace tyrozinových zbytků
- **jodid** → sodium-iodidový symport → koloid → jod
- **tyreoperoxidáza** v koloidu → MIT, DIT, T3, T4 → folikulární bb

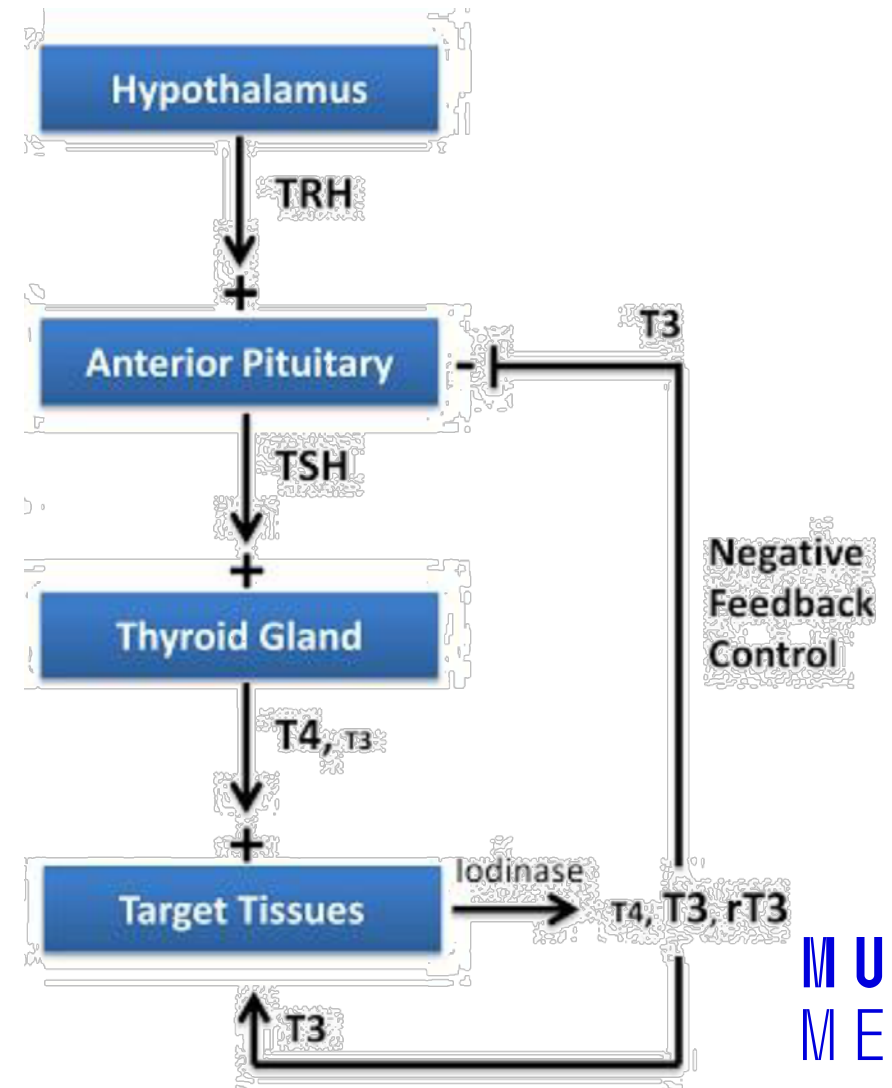
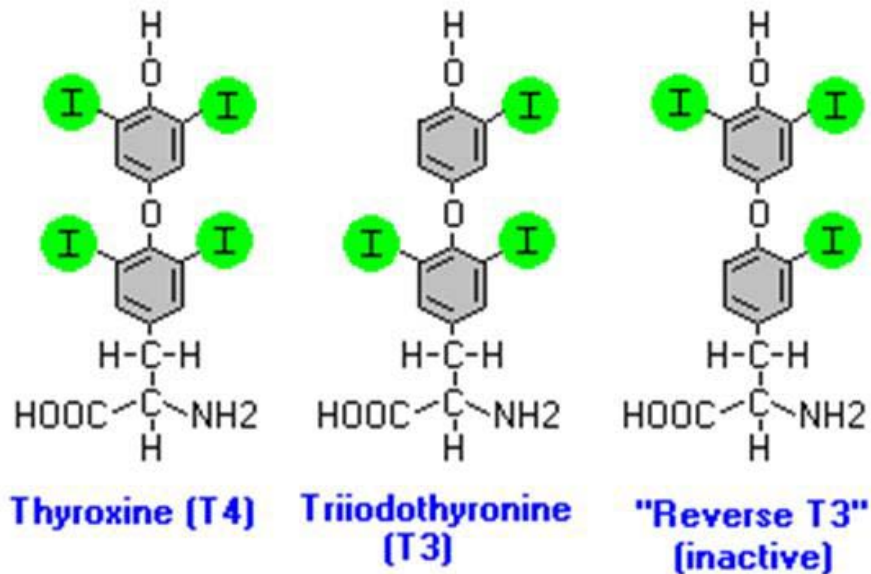




B) Štítná žláza

Regulace:

- TRH
- TSH
- T4 → T3
- rT3



B) Štítná žláza

Účinky hormonů štítné žlázy:

- vývoj:
 - zásadní efekt na terminální stadium diferenciacce mozku,
 - v těhotenství jsou zvýšeny nároky na št . žlázu
- růst
- metabolismus - tukový, sacharidový a proteinový, ↑ produkce tepla, ostatní efekty
 - kardiovaskulární, CNS, reprodukce

Endokrinopatie štítné žlázy

- poruchy štítné žlázy jsou vůbec nejčastějšími endokrinopatiemi !!!!

A. funkční klasifikace

➤ hyperthyroidismus

- toxická difuzní struma / toxická nodulární struma
- thyroiditis
- primární nebo metastatický folikulární karcinom
- TSH produkující tumor hypofýzy

➤ hypothyroidismus

- hypotalamický nebo hypofyzární insuficience
- autoimunní thyroiditis - Hashimotova nemoc

B. morfologická klasifikace

- ### ➤ struma - zvětšení štítné žlázy, ale různě funkční!!

Endokrinopatie štítné žlázy

- primární
 - postižení štítné žlázy
 - sekundární
 - postižení hypofýzy
 - terciární
 - postižení hypotalamu
- sekundární + terciární = centrální

Struma

= abnormální zvětšení štítné žlázy, spojeno s:

a) normální produkcí hormonů = netoxická (euthyroidní)

příčiny:

- endemická

↳ důsledek deficitu jodu v dietě (vnitrozemní oblasti)

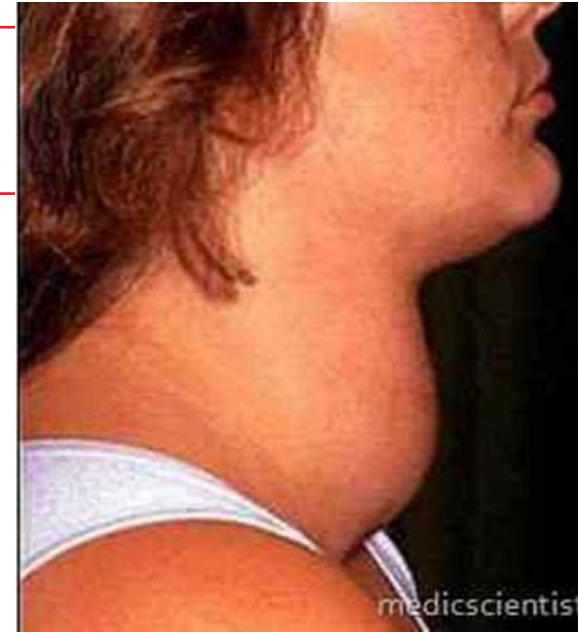
- sporadická

↳ “strumigeny” v potravě (např. kapusta, soja, ořechy, špenát, ředkev)

b) hyperfunkcí = toxická (vede k hyperthyroidismu, thyreotoxikóze)

c) deficitem hormonů (hypothyroidismus)

struma tedy značí problém, ale neříká jaký



medicscientis

Hypothyreóza

- nízké hladiny T4 a T3 → léčba = substituce tyroxinu
- zvýšená hladina TSH
- 2—5 % populace, u žen středního věku až 20 %
- projevy:

Hypothyreóza

- snížen bazální metabolismus, váhový přírůstek
- mírné snížení tělesné teploty
- ledviny - ↓ GFR
- dýchání - ↓ odpověď na hypoxii
- abnorm. vývoj synapsí, poruchy myelinizace, mentální retardace
- trávicí systém - ↓ motilita, zácpa
- kůže - suchá a chladná
- ↑ cholesterol a lipidy
- zhrubnutí hlasu
- děti - zpomalení růstu kostí, ↓ produkce růstového hormonu
 - ↳ pro jeho syntézu je nutný T3 a T4

Kretenismus

- hypotyreóza u plodu, kojenců a malých dětí
- vzniká v důsledku vrozeného deficitu hormonů štítné žlázy
 - ↳ prenatální deficit T3 (kritický zejm. mezi 12. až 18.týdnem gestace)
- hlavně v oblastech s deficitem jodu
 - narušený vývoj CNS - mentální retardace
 - porušený vývoj kostí - poruchy růstu
 - hluchota, svalová ztuhlost, problémy s motorikou

Hypertyreóza

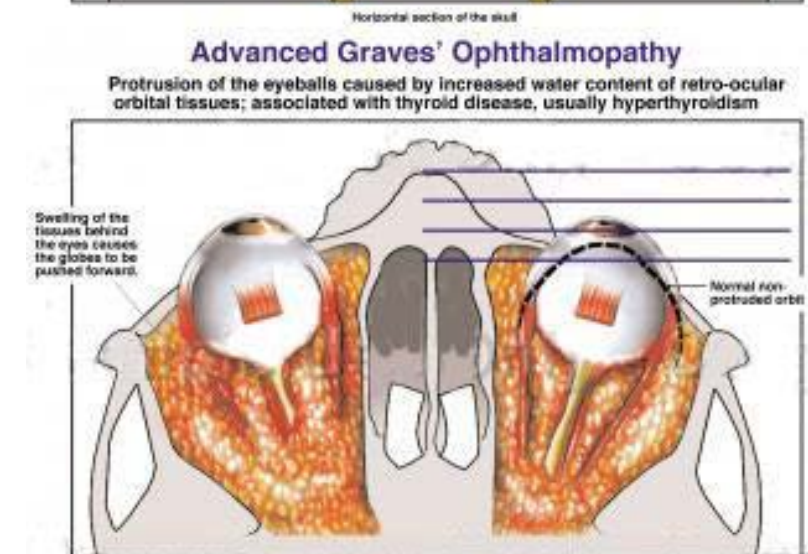
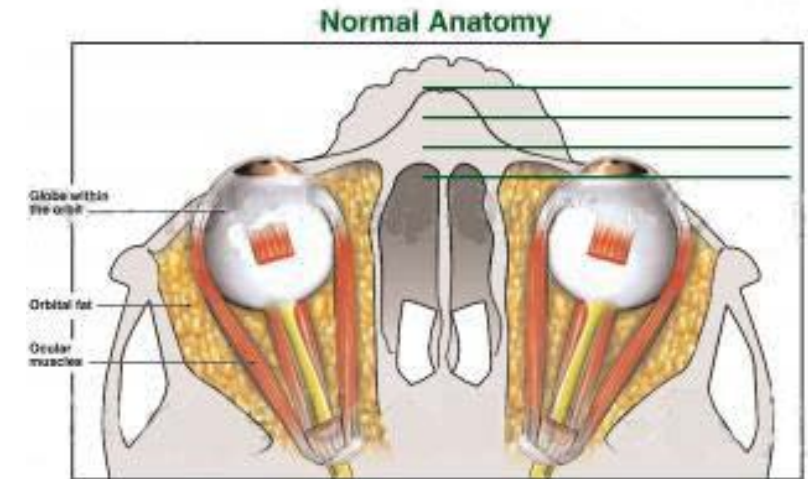
- ↑ T3 a T4, ↓ TSH
 - ↳ ↑ hladiny díky hyperfunkci žlázy
- poměrně častá (1 %)
- a) primární - postižení štítné žlázy - nejčastější
- b) sekundární - postižení hypofýzy – vzácná
- projevy:

Hypertyreóza

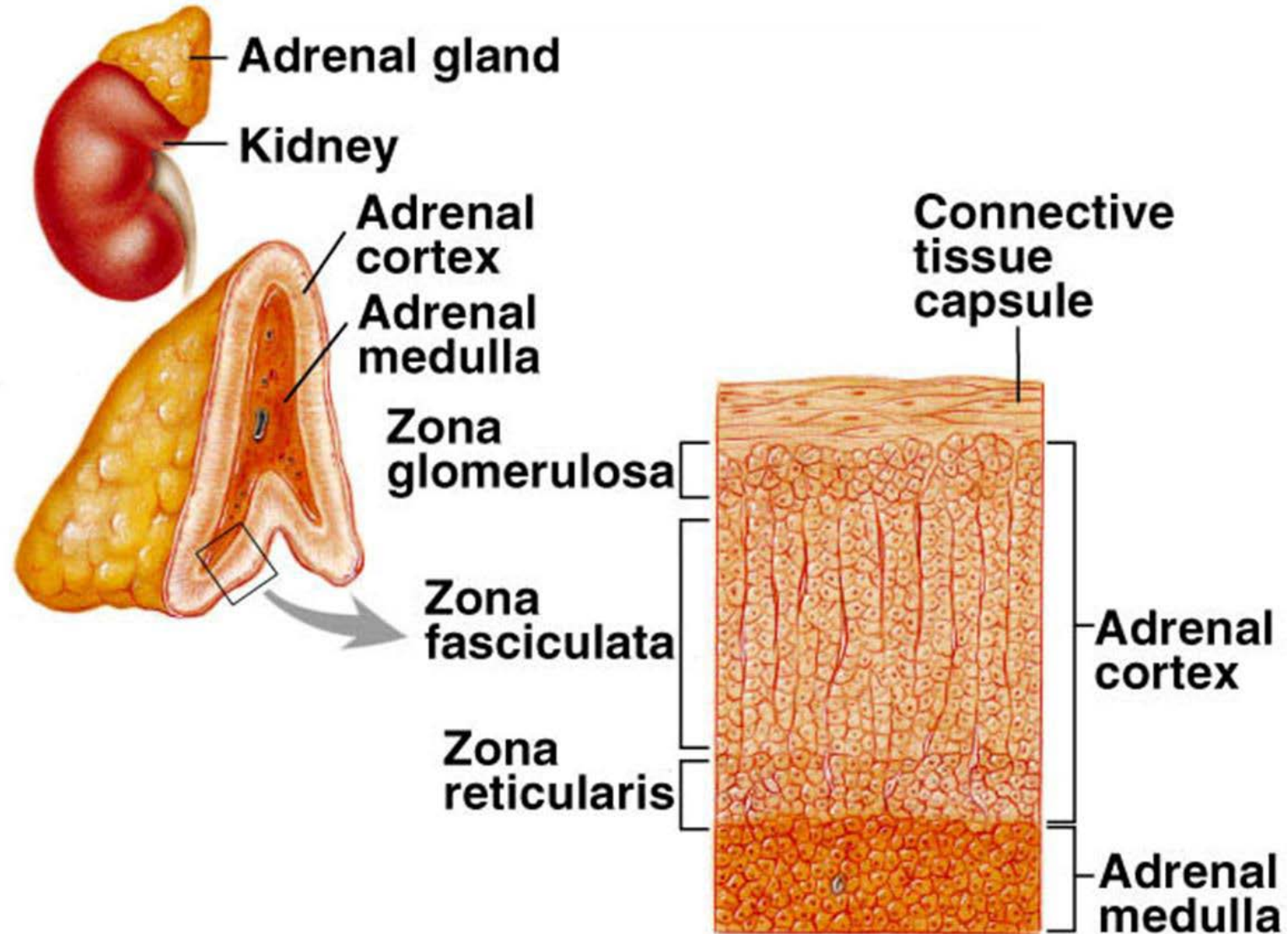
- ↑ bazální metabolismus
- kardiovaskulární systém - ↑ srdeční výdej
- dýchací systém - ↓ vitální kapacita
- nervosvalové projevy
- GIT - ↑ motilita, až hyperfagie
- kost - ↑ aktivita osteoklastů, osteoporóza
- kůže - teplá, vlhká
- metabolické změny
- zvýšený chvějící se hlas

Graves-Basedowova nemoc

- 85 % všech hypertyreóz
- charakteristika:
 - hypertyreóza
 - endokrinní orbitopatie
 - ↳ postihuje periorbitální tkáň, oční svaly a tuk
 - endokrinní dermatopatie
- autoimunitní onemocnění
 - stimulující autoprotiátky proti TSH



C) Nadledviny

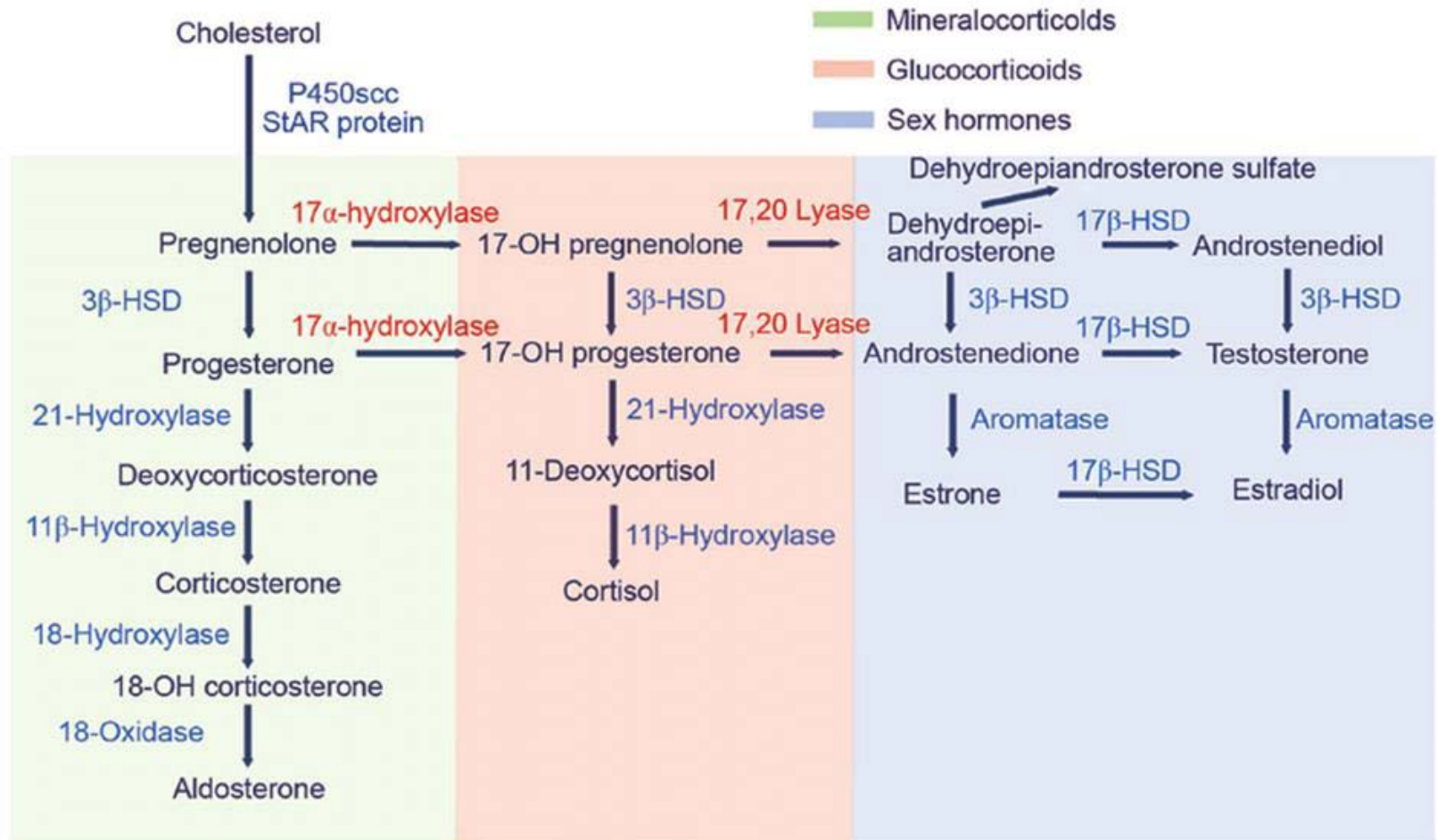


C) Kůra nadledvin

- A. kůra nadledvin - kortikoidy = steroidy, syntetizované z cholesterolu
- glukokortikoidy
 - kortizol
 - mineralokortikoidy
 - aldosteron

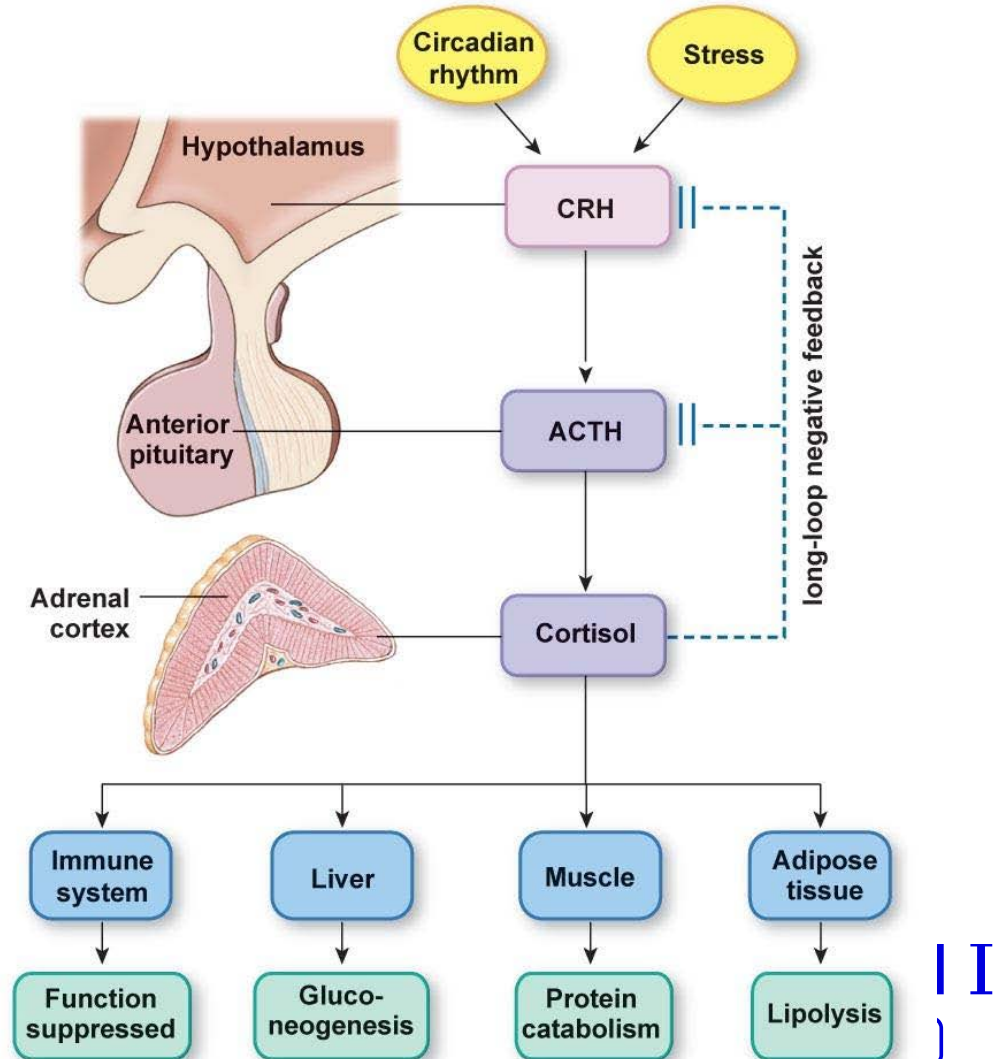
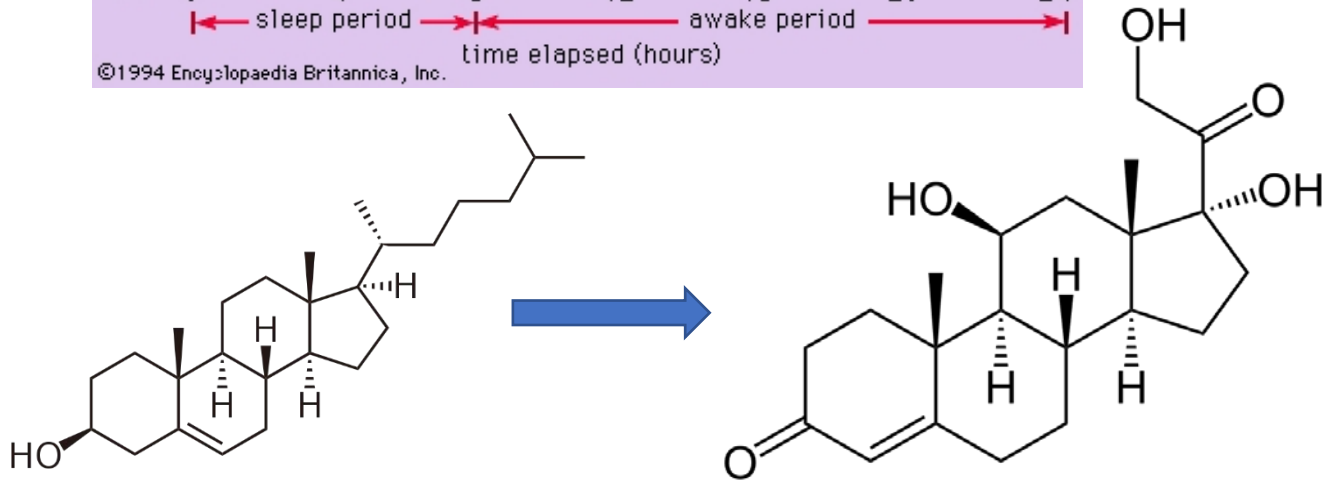
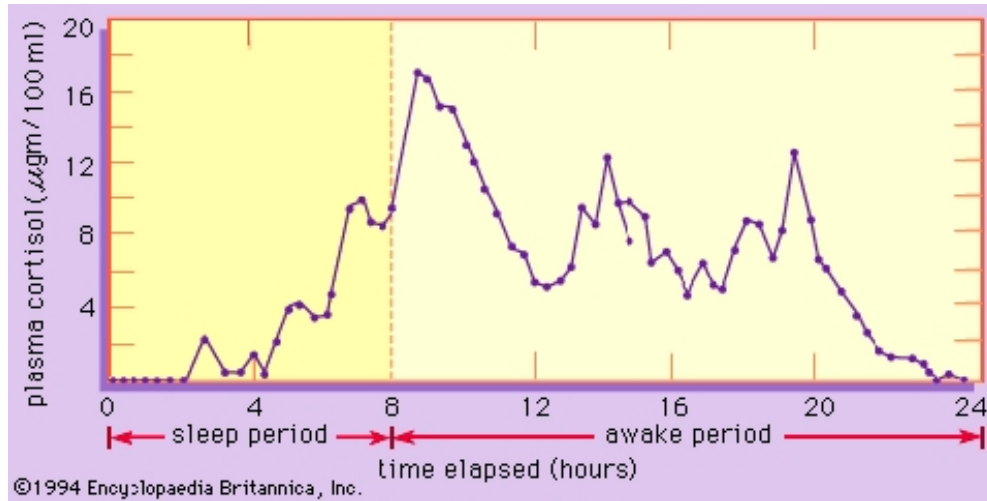
C) Kůra nadledvin

Adrenal steroidogenesis pathway



C) Kůra nadledvin

kortizol – denní profil a regulace



C) Kůra nadledvin

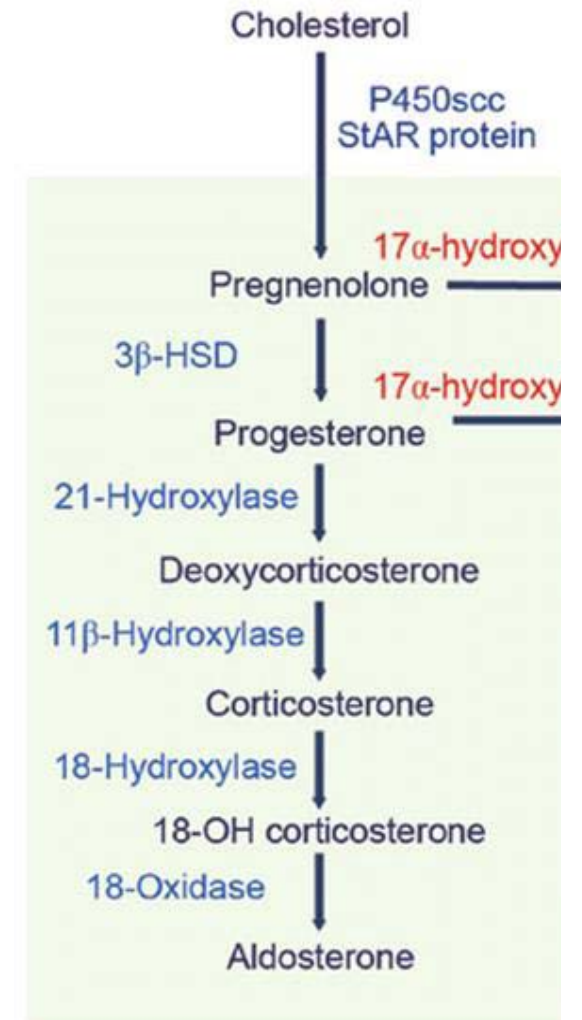
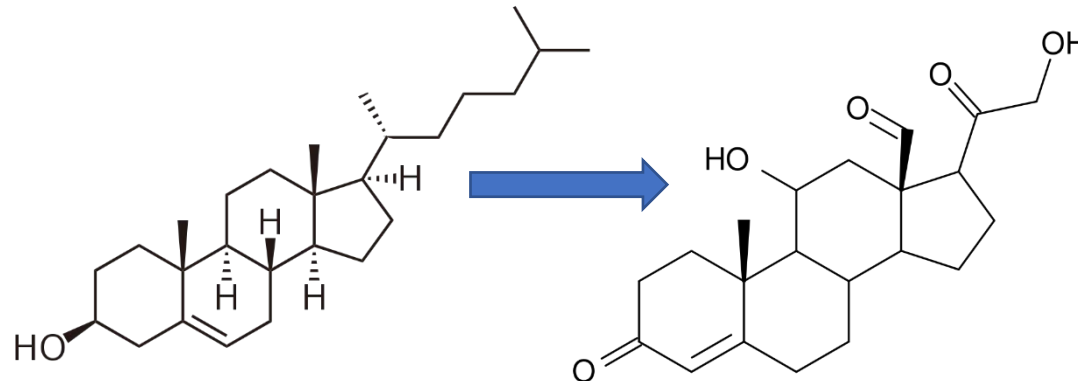
účinky glukokortikoidů:

- játra - ↑ jaterní glukoneogeneze a lipogeneze
- kosterní sval - ↑ proteolýza, ↓ proteosyntéza, ↓ vychytávání glu
- pankreas - ↓ sekrece inzulínu
- tuková tkáň - ↑ lipolýza v subkutánní tuk. tkáni, ↓ vychytávání glu
- GIT - ↓ vstřebávání kalcia, ↓ tvorba žaludečního hlenu
- imunitní systém - protizánětlivé účinky, ↓ cytokiny, ↓ počtu lymfocytů
- oběhový systém - ↑ srdečního výdeje a periferní rezistence
- ledviny - ↑ glom. filtrace, ↑ retence Na
- embryonální a neonatální vývoj - surfaktant a dozrávání plic

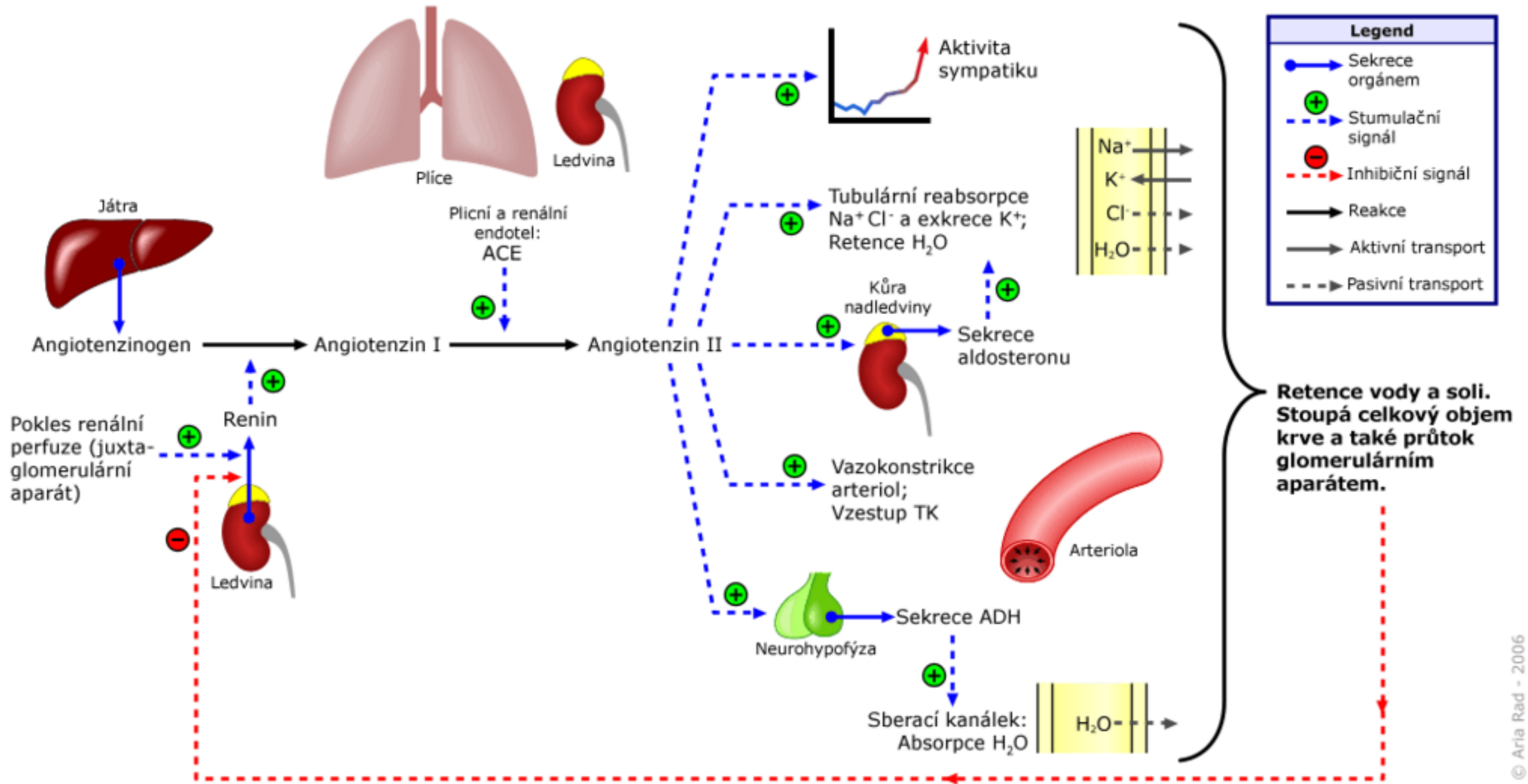
C) Kůra nadledvin

mineralokortikoidy - aldosteron

- hlavní regulátor natrémie, kalémie a objemu ECT
- ↑ resorpci Na^+ a exkreci K^+
- zadržování vody těle → ↑ KT
- součást **RAAS**
 - ↳ renin – angiotenzin – aldosteron system



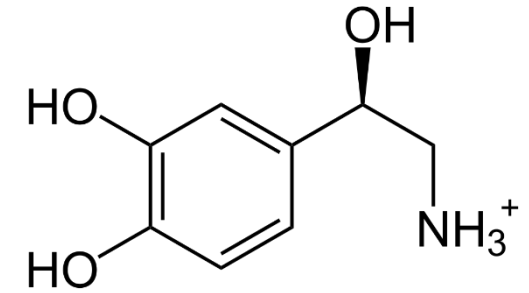
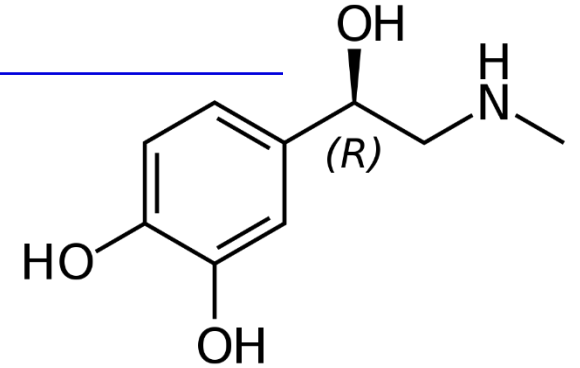
System renin-angiotenzin-aldosteron



C) Dřeň nadledvin

B. dřeň nadledvin - katecholaminy

- **adrenalin** = epinefrin – uplatňuje se při stresu
 - ↑ srdeční činnost, ↑ průtok krve do svalů a srdce, bronchodilatace
 - ↑ štěpení glykogenu a tuku (zdroj E), ↓ sekrece inzulínu
- **noradrenalin** = norepinefrin
 - podobný adrenalinu,
 - inotropie = ↑ svalovou kontrakci
 - dromotropie = ↑ šíření vzruchu v převodním systému srdečním
 - chronotropie = ↑ srdeční frekvence



Poruchy funkce kůry nadledvin

1) hyperfunkce (hyperkortikalismus)

- Cushingův syndrom
- hyperaldosteronismus (Connův syndrom)
- adrenální hyperandrogenismus

2) hypofunkce (hypokortikalismus)

- periférní insuficience (Addisonův syndrom)
- porucha produkce ACTH (hypopituitarismus)
- enzymový defekt syntézy kortizolu

Cushingův syndrom

etiologie:

a) primární

- tumor kůry nadledvin,
- ektopická produkce GC

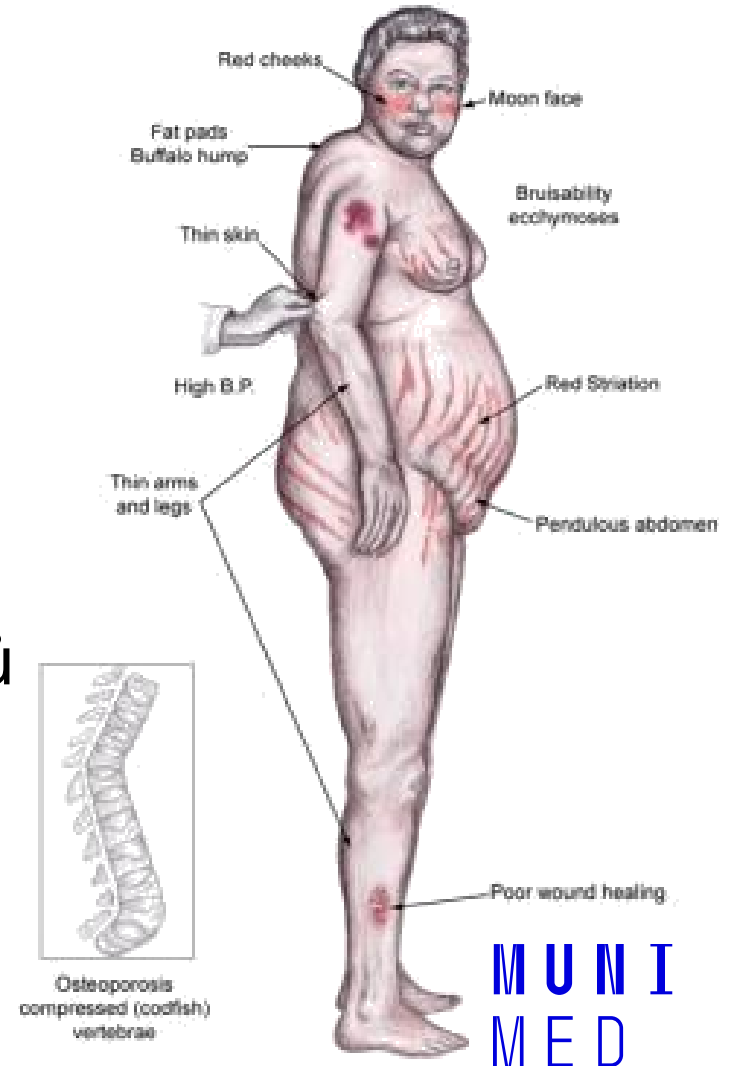
b) sekundární

- ACTH-produkující nádor adenohypofýzy
- CRH -produkující nádor hypotalamu
- ektopická produkce ACTH (karcinom plic)
- ektopická sekrece CRH

Cushingův syndrom

Projevy:

- změny tělesného habitu - centrální obezita, měsíčkovitý obličej, silný krk, tenké končetiny
- svalová atrofie a slabost
- strie, zpomalené hojení ran
- T2DM - inzulínová rezistence, hyperinzulinémie
- zvýšená nadprodukce nadledvinových androgenů
- hirsutizmus, poruchy menstruace, neplodnost
- arteriální hypertenze



Hyperaldosteronizmus

etiologie:

a) primární

- unilaterální adenom (Connův syndrom) - 70%, benigní tumor
- bilaterální adrenální hyperplazie

b) sekundární

- ↑ RAAS
- ↑ ACTH

c) terciární

- snížené odbourávání aldosteronu = jaterní onemocnění

Hyperaldosteronizmus

Projevy:

- retence sodíku = hypernatremie → hypertenze
- ztráty draslíku = hypokalemie → únava, malátnost

Addisonova choroba

etiologie:

a) sekundární = ↓ ACTH

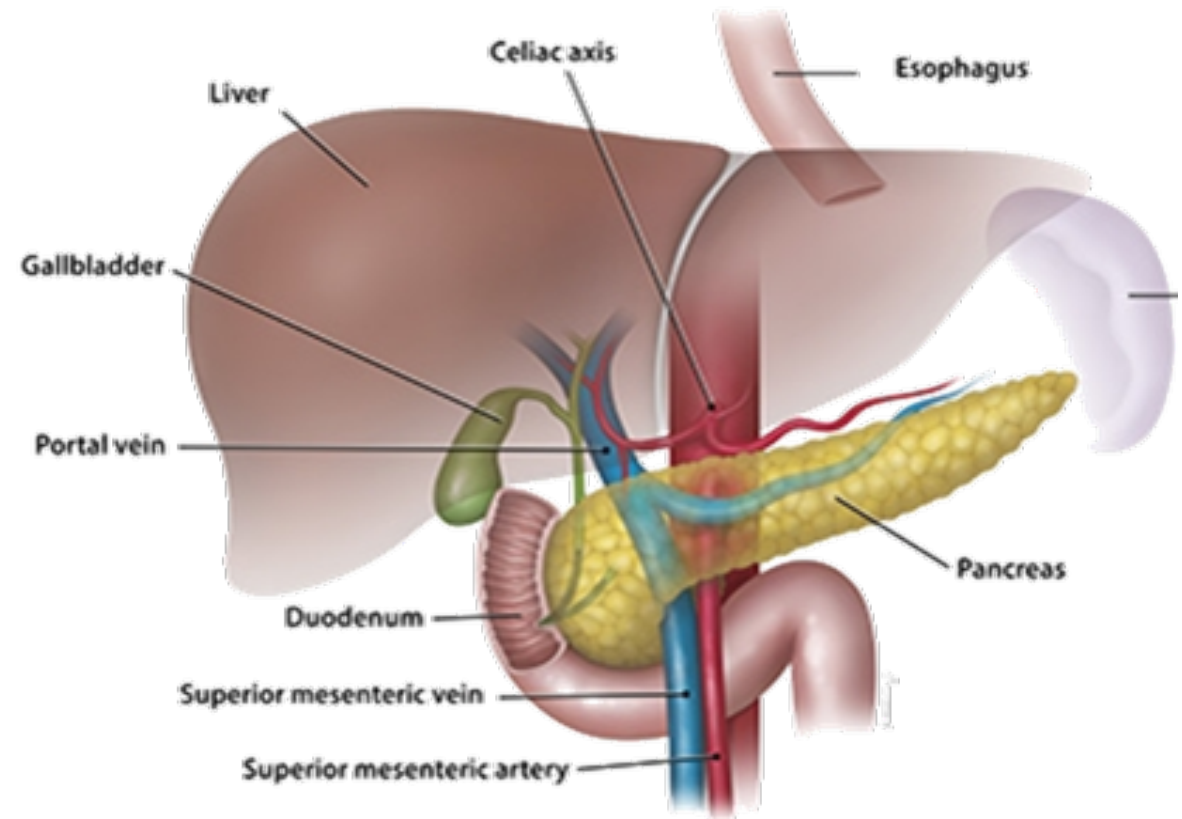
b) primární adrenokortikální insuficience

↳ projevy:

- autoimunitní destrukce
- zpočátku snížená tolerance stresu
- adrenální insuficience až při zničení cca. 90 % žlázy
- snížená produkce kortizolu, aldosteronu a adrenálních androgenů
- až těžký život ohrožující stav (tzv. Addisonská krize)
- symptomy: slabost, hypertenze, nauzea, průjem, zvracení, hypoglykemie, bolesti břicha, ztráta váhy

D) Pankreas

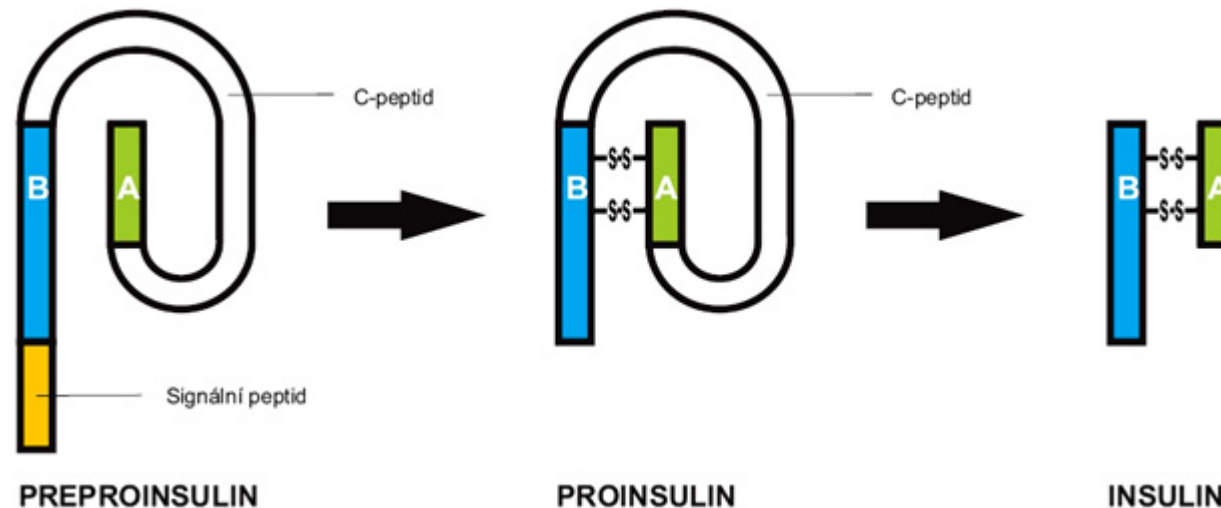
- vychlípenina trávicí trubice
- endokrinní + exokrinní část
- Langerhansovy ostrůvky
- β buňky
 - **inzulín** (\downarrow glykémii)
- α buňky
 - **glukagon** (\uparrow glykémii)
- δ buňky
 - **somatostatin** (antagonista gastrinu)



D) Pankreas

➤ Inzulin

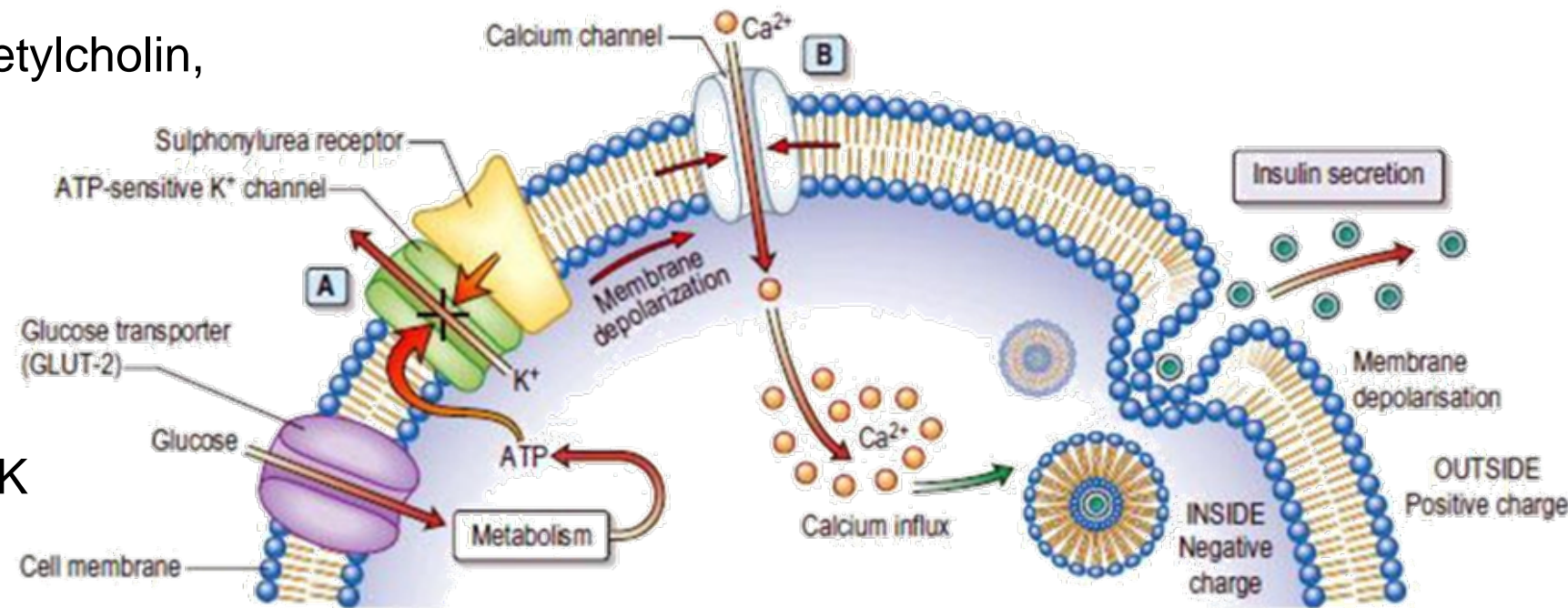
- ↓ glykémii, ↑ glykogensyntézu, ↑ glykolýzu, ↓ glukoneogenezi
- ↑ syntézu bílkovin v kosterním svalstvu, stimuluje růst
- ↑ lipogenezi



D) Pankreas

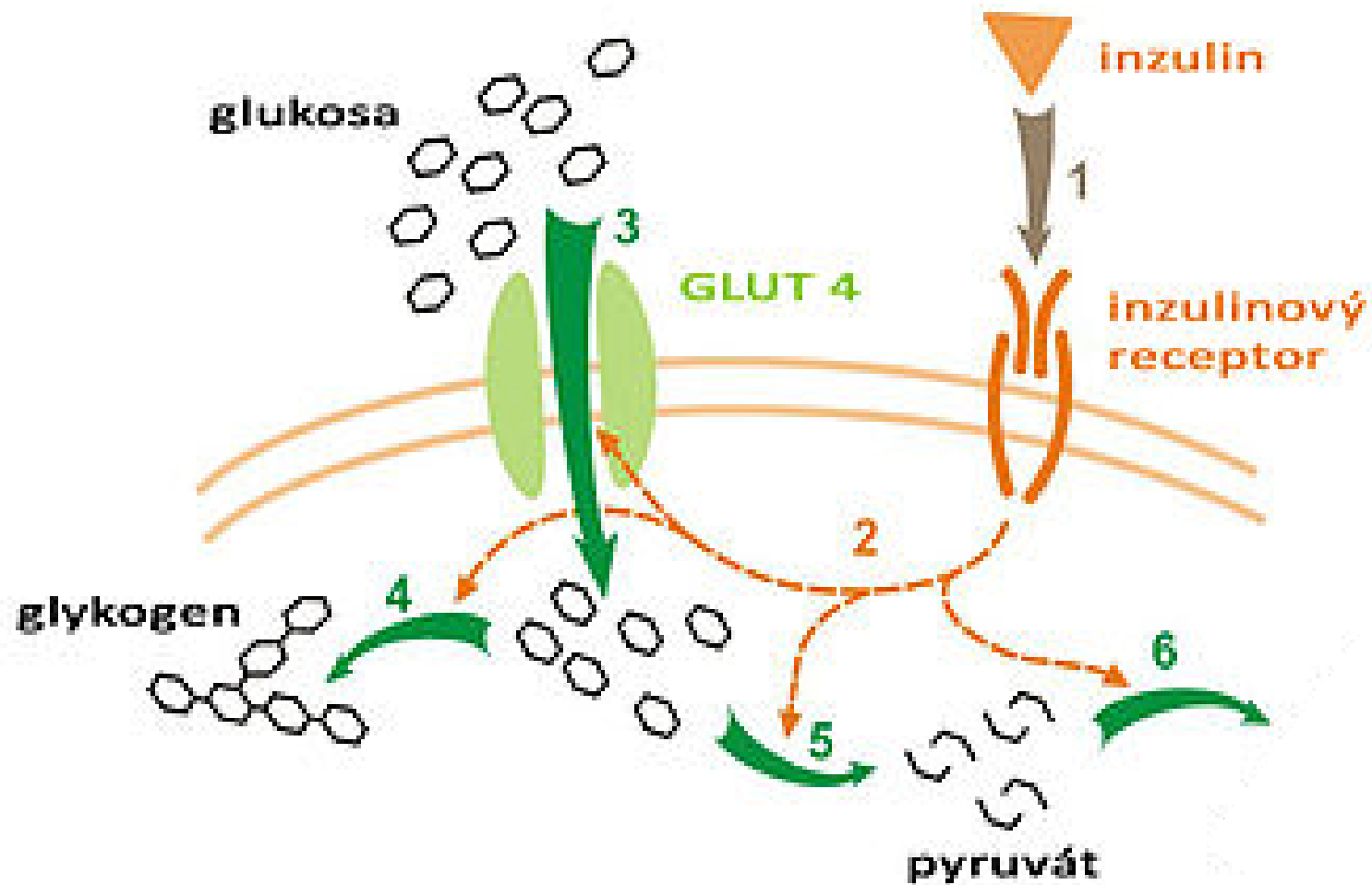
- Sekrece inzulínu

- + parasympatikus, acetylcholin,
- + gastrin,
- + sekretin,
- + GIP,
- + cholecystokinín,
- + ketolátky, FFAs, AMK
- adrenalin,
- noradrenalin,
- somatostatin,
- galanin



D) Pankreas

- působení inzulínu



D) Pankreas

➤ Glukagon

- ↑ glykémii, ↑ glykogenolýzu, ↑ glukoneogenezi
- ↑ vstup AMK do jater pro glukoneogenezi
- ↑ lipolýzu

Diabetes mellitus

= hyperglykemie v důsledku absolutního či relativního deficitu inzulínu

- a) T1DM (*inzulin-dependentní diabetes mellitus*) – autoimunitní destrukce
- b) T2DM (*non-inzulin-dependentní diabetes mellitus*) – inzulínová rezistence

- pozdní komplikace diabetu
- diagnostika:
 - 1) náhodná koncentrace glukózy v plazmě $\geq 11,1$ mmol/l;
 - 2) koncentrace glukózy v plazmě na lačno $\geq 7,0$ mmol/l;
 - 3) orální glukózový toleranční test (oGTT) $\geq 11,1$ mmol/l.

MUNI
MED