



MASARYKOVA UNIVERZITA

Morfologická a funkční patologie I.

15. 11. 2016

Patofyziologie
endokrinního systému I.



Mgr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D.
plinhart@med.muni.cz

Endokrinní systém

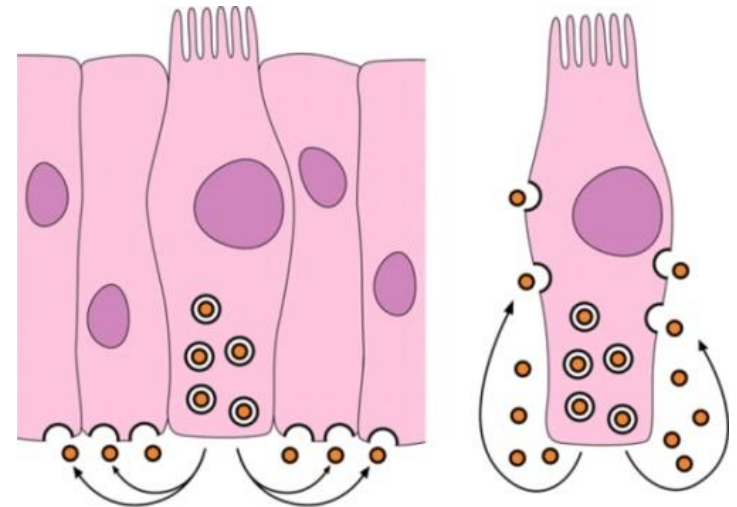
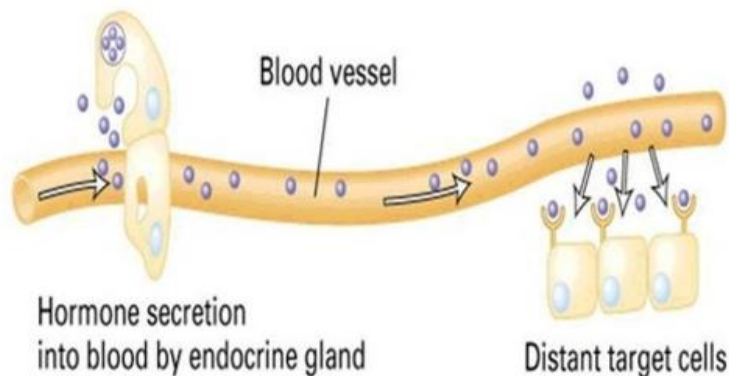
- řecky: endon – uvnitř, krinein – vylučovat
- vznik hormonů, žlázy z vnitřní sekrecí
- **pomalejší regulace dlouhodobého charakteru**
- odpověď na endokrinní stimul během minut až hodin
- kooperace s nervovou soustavou

Endokrinní systém

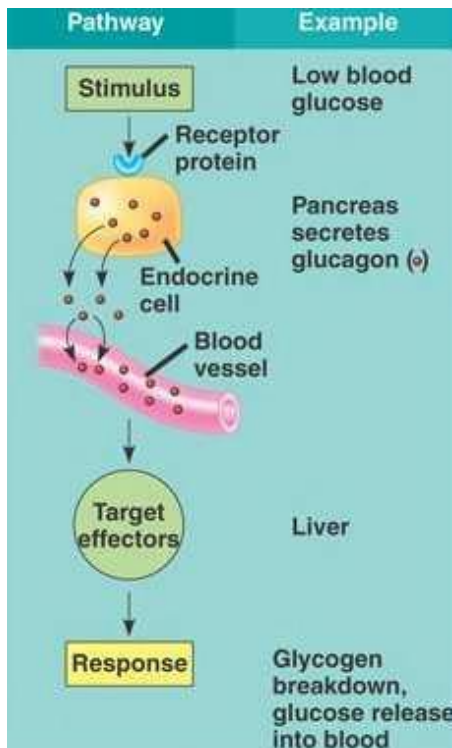
- udržení **homeostázy**
- regulace **MTB a růstu**
- **reprodukce** jedince
- **odezva** organismu **na stres** na nociceptivní podnět (poranění, infekce atd.)
- koordinace funkce buněk v rámci tkáně

Endokrinní systém

- **hormon** = chemický messenger transportovaný v tělních tekutinách
- **pleiotropismus** = 1 hormon více účinků v různých tkáních, více hormonů se účastní na modulaci jedné fce
- **endokrinní, parakrinní a autokrinní působení**
- **lokální a generalizované účinky**

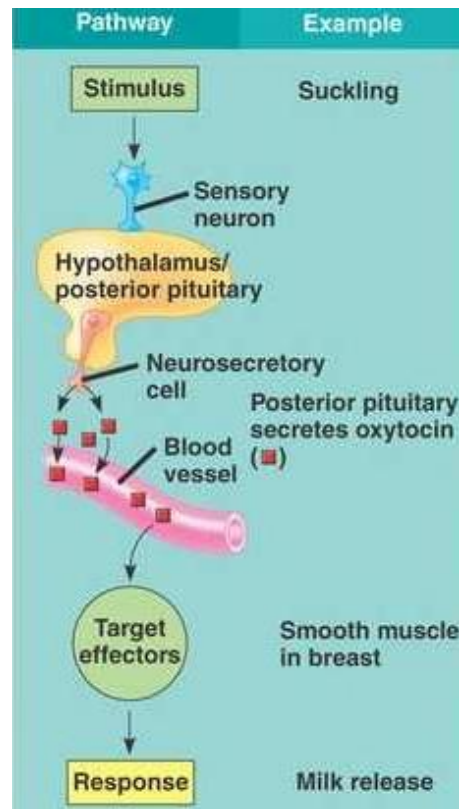


Endokrinní systém



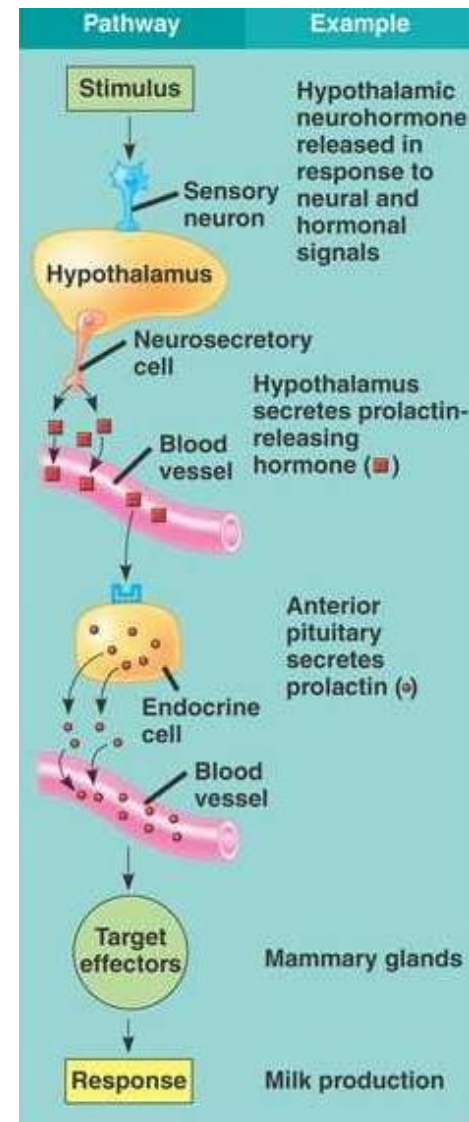
Jednoduchá endokrinní dráha

Vedení signálu



Jednoduchá neurohormonální dráha

Jednoduchá neuroendokrinní dráha



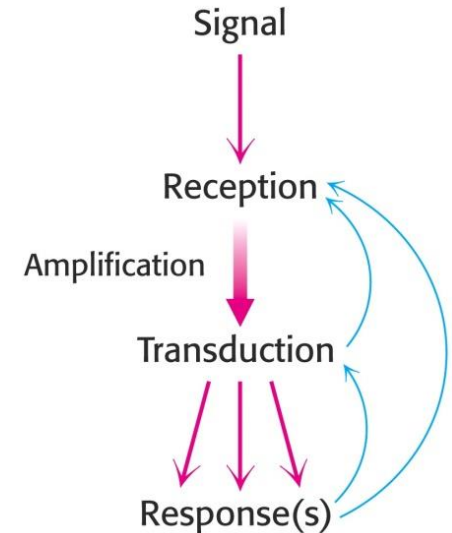
Endokrinní systém

Přenos informace

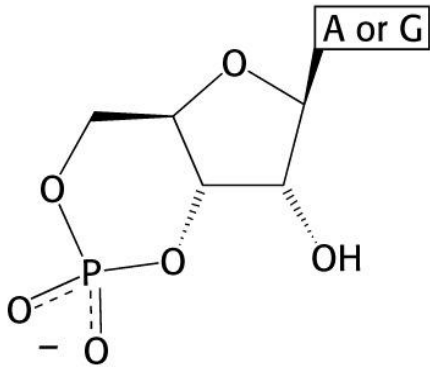
- signální kaskáda

Formy transdukce signálu

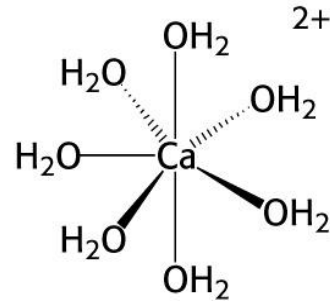
- **receptory na membráně, v cytoplasmě, v jádře**
- **interakce ligand – receptor** (obvykle integrální protein membrány), uvnitř buňky se tvoří druhý posel (cAMP, cGMP, DAG, Ca²⁺, IP₃), ireverzibilní
- **fosforylace – kinázy**, zasaženými místy na enzymech jsou Ser, Thr a Tyr, terminace přenosu informace – proteinfosfatázy, reverzibilní



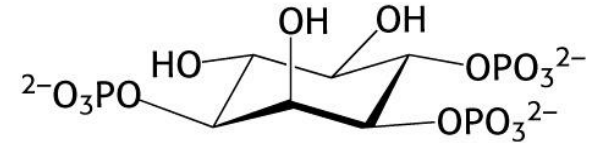
Druhý posel



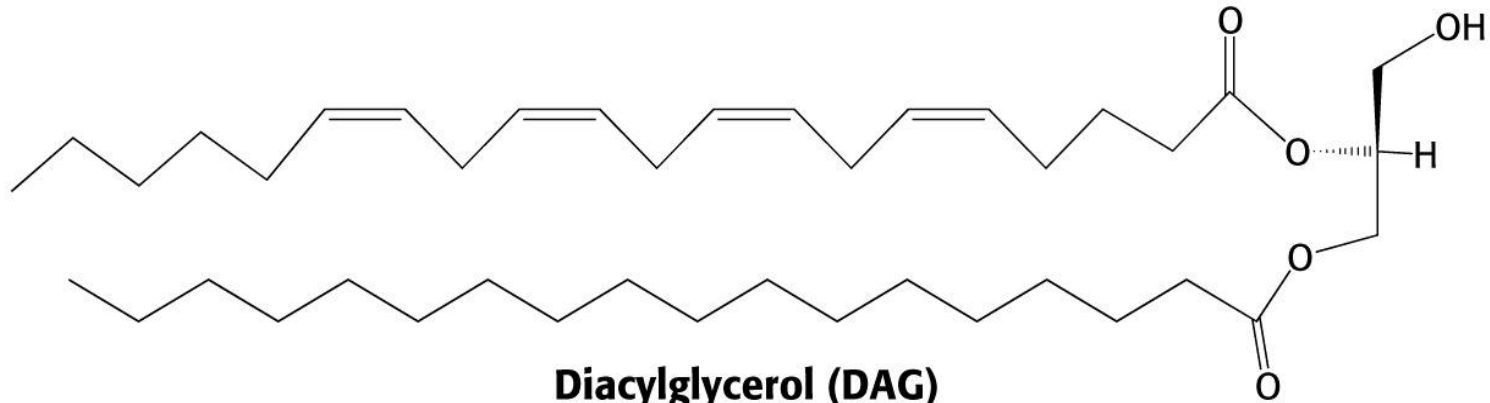
cAMP, cGMP



Calcium ion



Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃)



Diacylglycerol (DAG)

Endokrinní systém

Povrchové receptory

- aktivace enzymů a biochemických pochodů = **akutní účinky** → změna konformace (aktivní vs. neaktivní) – otevření kanálu
- kovalentní modifikace nebo degradace receptoru na **membráně** (**down-regulation**)

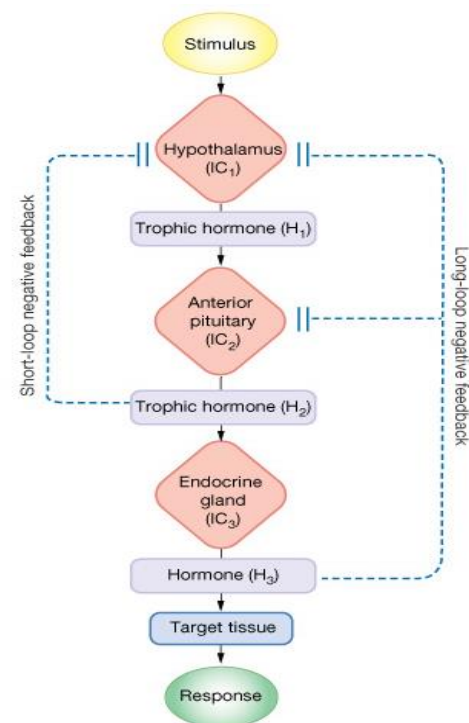
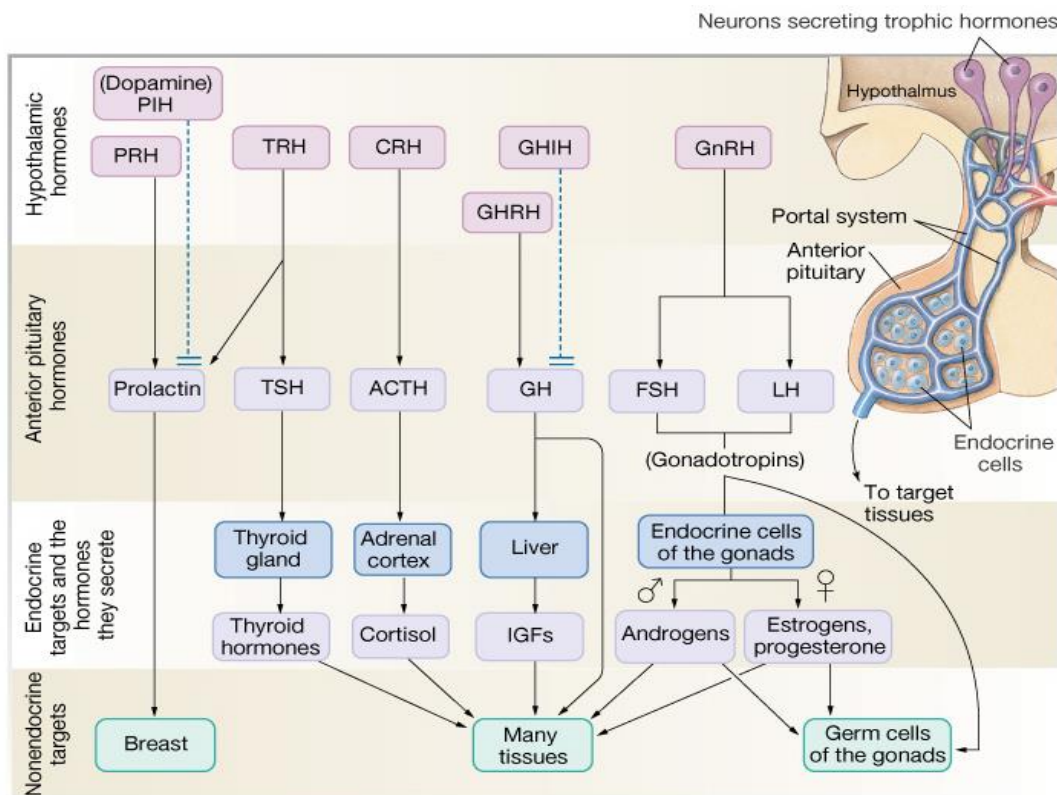
Intracelulární receptory

- ovlivnění genové exprese = **pozdní účinky** → **trofické** (buněčný růst a buněčné dělení), **genomové** (syntéza nových proteinů - př. receptor) (**up-regulation**)

Endokrinní systém

Regulace

- 3 úrovně kontroly



Endokrinní systém

Regulace

- běžně na základě **ZV** = odpověď buňky na signál (hormon) zpětně ovlivňuje zdroj signálu (endokrinní žlázu)
 - a) endokrinní žláza
 - b) hormon
 - c) metabolické změny vyvolané hormonem
 - d) receptor pro hladinu hormonu nebo složení krve
 - e) spojení mezi receptorem a žlázou

Základní účinky hormonů při regulaci jsou

- **konfigurační změny enzymů** (alosterické mechanismy)
- **útlum nebo stimulace enzymu**
- **změna množství substrátu**

Endokrinní systém

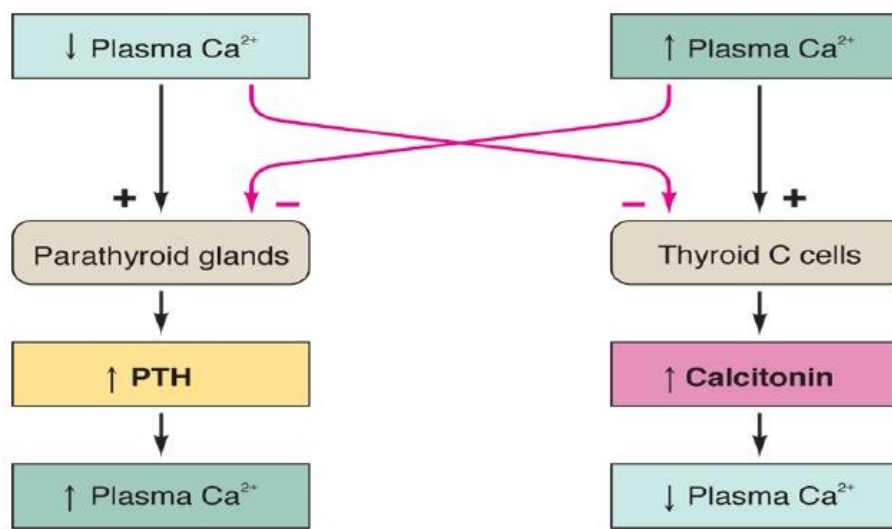
Regulace

- hladiny hormonů cirkulujících v krvi jsou důsledně kontrolovány třemi homeostatickými mechanizmy:
 - Když **jeden hormon stimuluje produkci druhého, druhý potlačuje produkci prvního**. Příklad: **FSH** stimuluje uvolňování **estrogenů** z vaječnicku folikul → vysoká úroveň estrogenu naopak potlačuje další produkci FSH.
 - **Protichůdné dvojice hormonů**. Příklad: při \uparrow c **inzulínu** dojde \downarrow hladiny glu, **glukagon** stimuluje játra k odbourávání glykogenu.
 - Hormonální sekrece jednoho hormonu se \uparrow (\downarrow) působením druhého mediátoru, jehož c se \downarrow (\uparrow). Příklad: stoupající c Ca^{2+} v krvi potlačuje produkci **PTH**, nízká c Ca^{2+} ho stimuluje.

Endokrinní systém

Negativní zpětná vazba

- **ZVNJ** – např. c **inzulínu** v krvi se \uparrow při vzestupu c glu – při zvyšování glykémie (alimentární (hyper)glykémie, po sladkém jídle). Pokles glykémie naopak tlumí vylučování inzulínu buňkami LO
- **ZVNS** - např. hormony ŠŽ a hypofyzární **tyreotropin** - původní signál odpovědi ztlumen

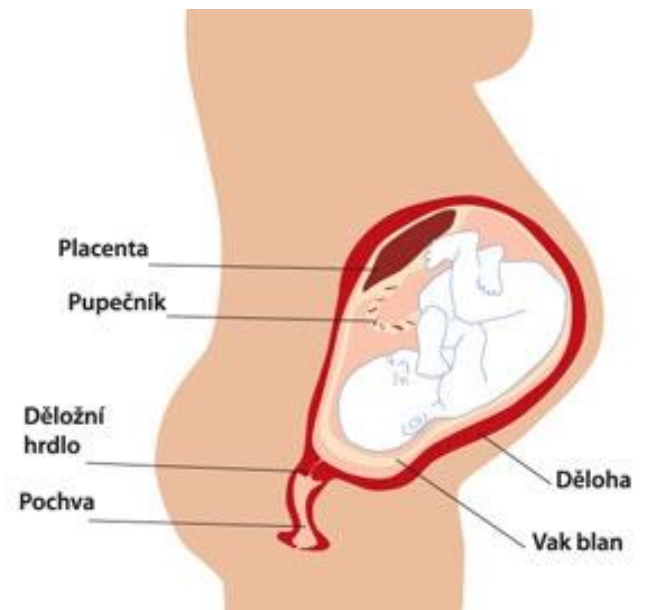


© Brooks/Cole - Thomson Learning

Endokrinní systém

Pozitivní zpětná vazba

- např. působení **oxytocinu** při porodu
- dojde k odpovědi zesilující původní signál
- nástup kontrakcí při porodu (Fergusonův reflex = neuroendokrinní reflex), při kojení stahy svalstva kolem mléčné žlázy, chování
- oxytocin způsobuje nervový impuls, který stimuluje hypotalamus - produkce dalšího oxytocinu, což vede ke zvýšení tlaku na děložním čípku
- placenta – produkce PG (stimulace i oxytocinem) a ↓ progesteron/estrogeny → kontrakce



Endokrinní systém

Typy hormonů dle způsobu účinku

- **regulační** – ovlivňují jiné endokrinní žlázy (liberiny hypotalamu, tropní hormony předního laloku hypofýzy)
- **s přímým účinkem na tkáň** (inzulín, thyroxin)
- **působící lokálně** (endotelin)

- **katabolické** (kortizol, thyroxin, parathormon, thyreokalcitonin, glukagon)
- **anabolické** (androgeny, estrogeny, gestageny, inzulín, STH)

Endokrinní systém

Typy hormonů dle chemické struktury

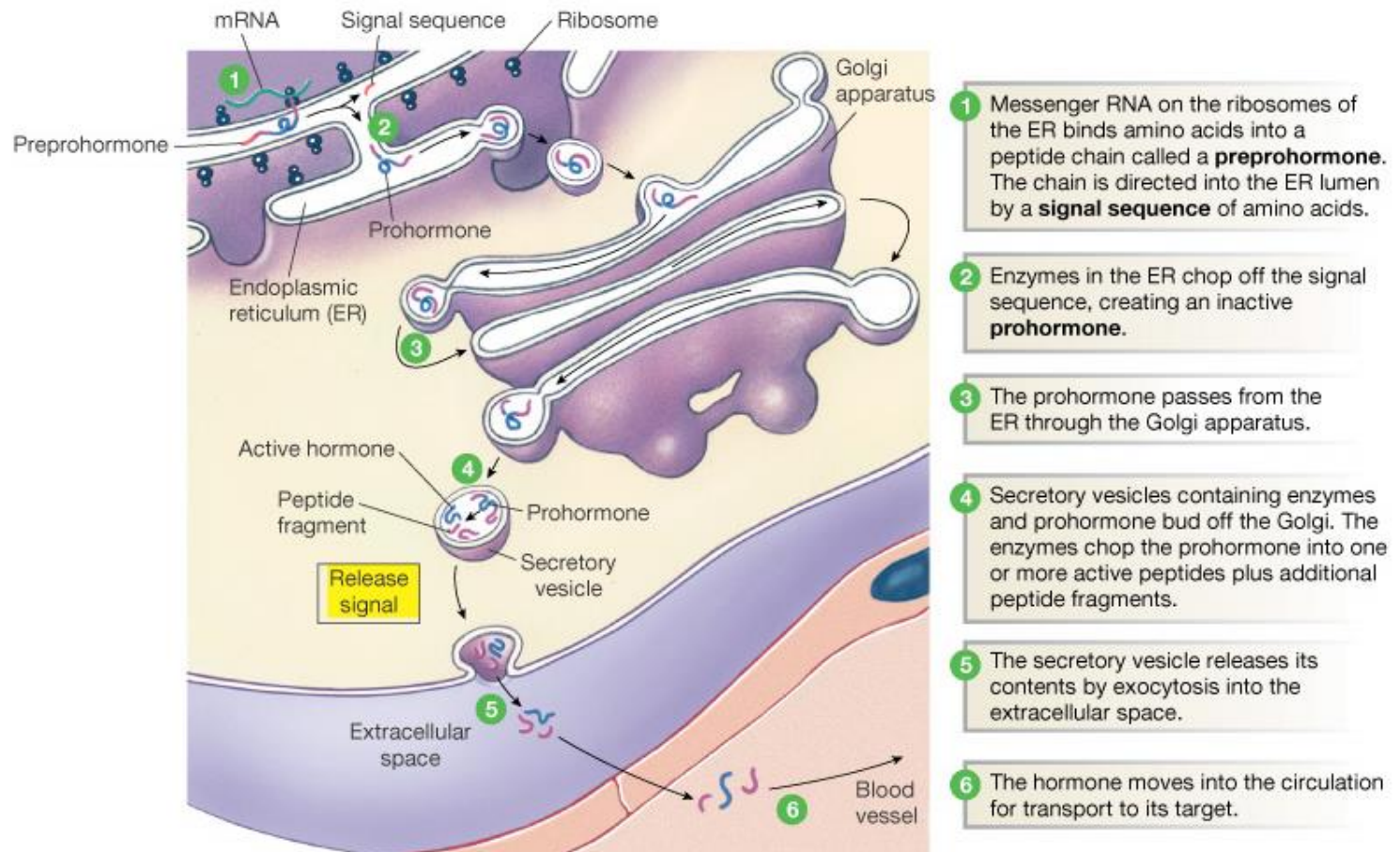
- **hydrofilní** - AA a jejich deriváty, peptidy a proteiny
- **hydrofóbní** - steroidy a tyroidní hormony

AA a aminy	Peptidy a proteiny	Steroidy
adrenalin	ACTH, TSH, ADH	glukokortikoidy (kortizol)
noradrenalin	kalcitonin, EPO, ANG	mineralkortikoidy (aldosteron)
dopamin	FSH, STH, LH, PTH	estrogeny
tyroidní hormony	inzulín, glukagon	progesteron
	gastrin, sekretin	testosteron
	oxytocin, prolaktin	kalcitriol

Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

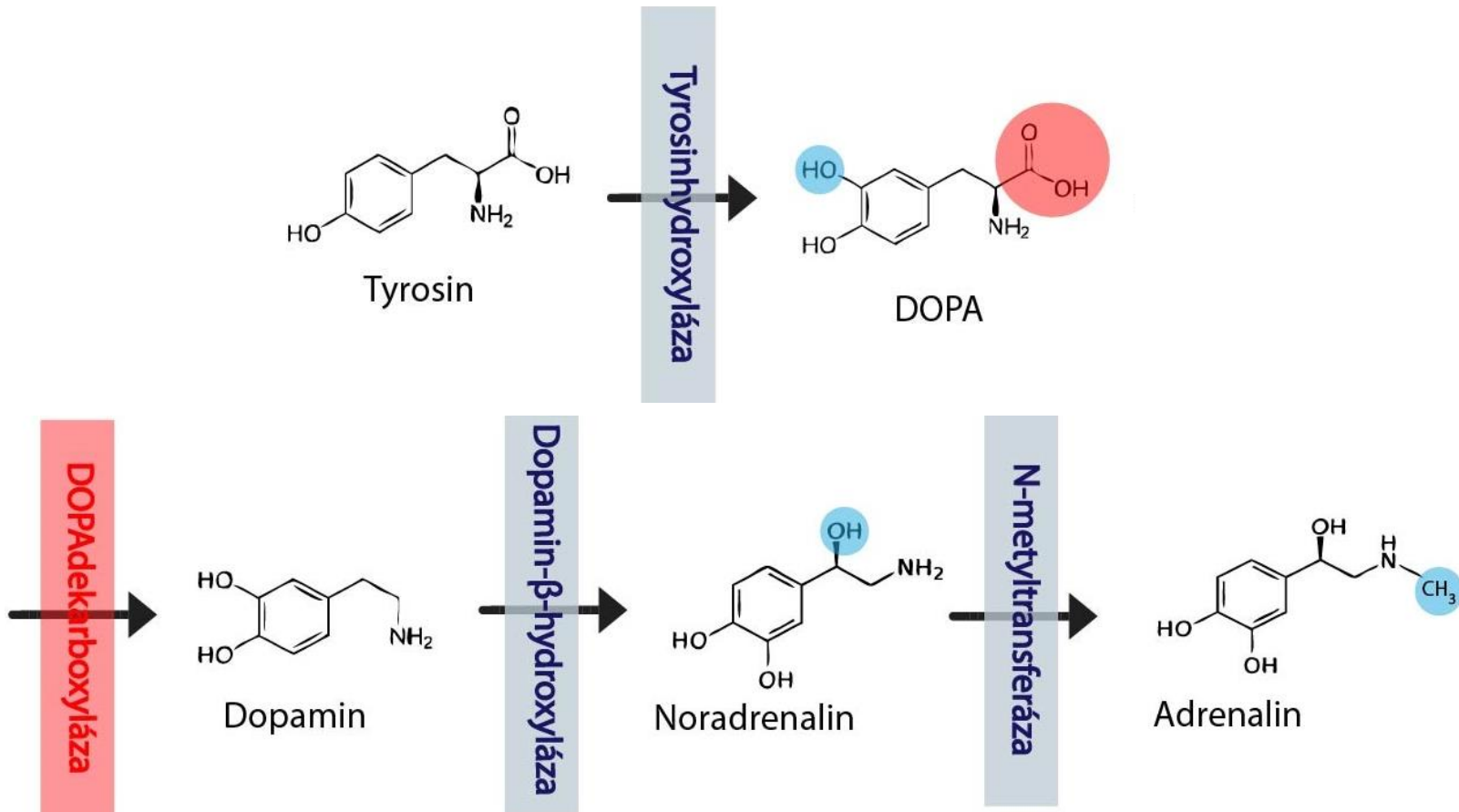
- obvykle syntetizovány jako velké prekurzory, skladovány intracelulárně
- krátký poločas života (s, min)



Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

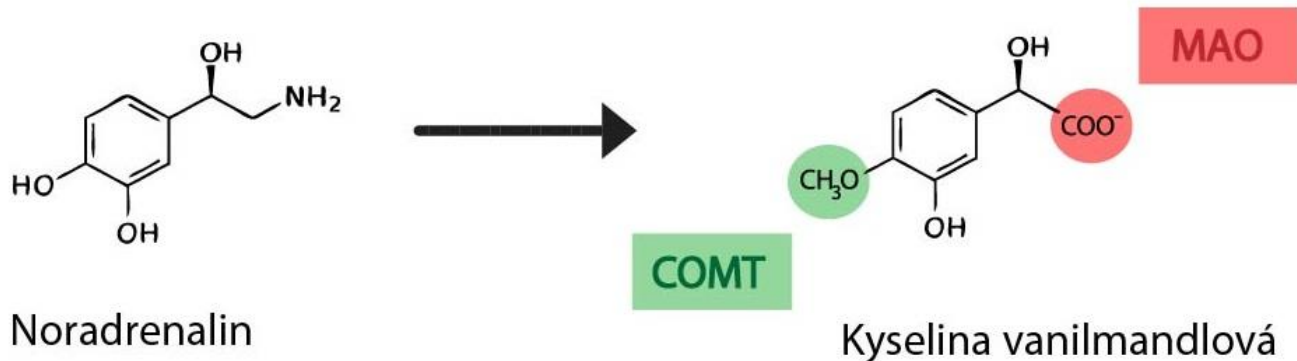
- peptidové hormony - kódované specifickými geny
- **syntéza katecholaminů** – z Tyr (Kde?)



Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

- ukončení neurotransmise je podmíněno **reuptakem katecholaminů** a jejich následnou intracelulární inaktivací, kterou katalyzují:
 - katechol-o-methyltransferáza (COMT)
 - monoaminoxidáza (MAO)



Pozn. inhibitory MAO se používají pro léčbu deprese či Parkinsonovy choroby

Endokrinní systém

Adrenergní receptory

- aktivovaný adrenalinem nebo noradrenalinem a analogickými látkami
- fce se liší dle konkrétního typu adrenergního receptoru

α -adrenoreceptory

- fungují jako most mezi sympatickým nervstvem a KVS
- α_1 adrenergní receptory jsou zde spojeny s IP3 dráhou a aktivace nakonec vede k uvolnění Ca^{2+} z retikula hladké svaloviny a ke stahu hladké svaloviny
- jsou citlivější k adrenalinu než k izoproterenolu
- zvýšená glykogenolýza v játrech, zvýšená glukoneogeneze
- relaxace hladkého svalstva ve střevech

Endokrinní systém

Adrenergní receptory

β -adrenoreceptory

- aktivují Ca^{2+} pumpu a tím rychle snižují volné cytosolický Ca^{2+} → vasodilatace
- zvýšená svalová glykogenolýza, jaterní glukoneogeneze a glykogenolýza
- mobilizace zásobního tuku
- zrychlení srdeční frekvence, prohloubení srdečních stahů

Endokrinní systém

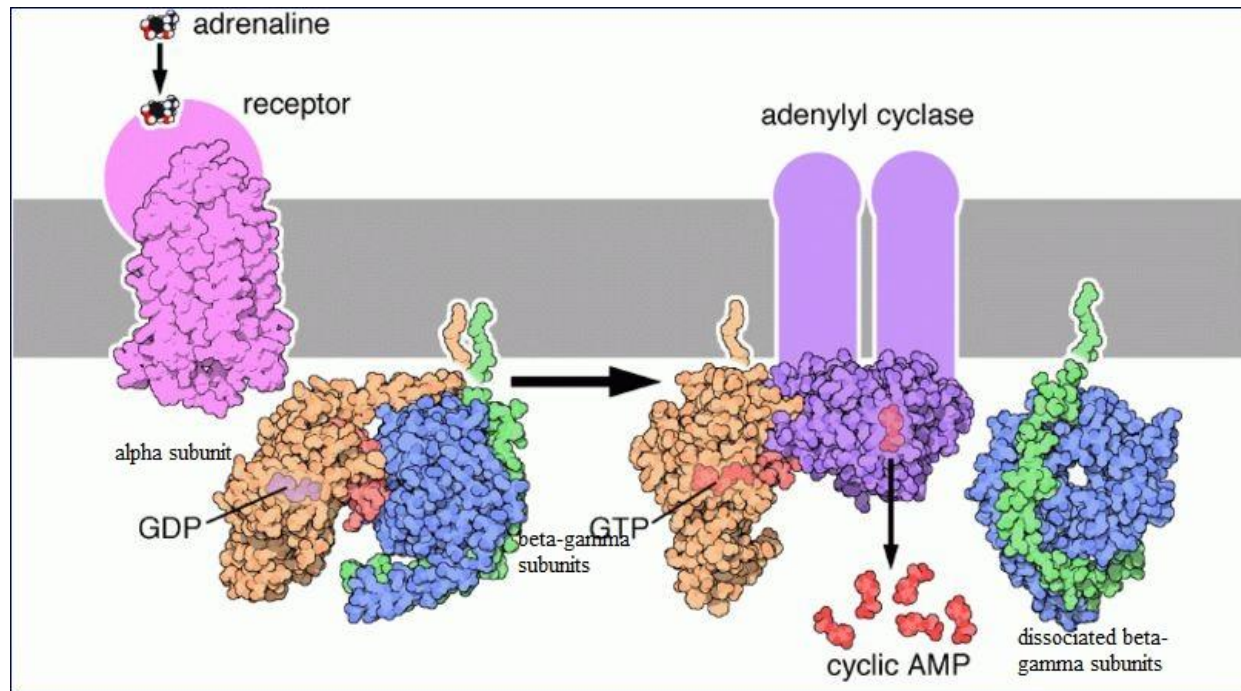
Adrenalin

- metabolické účinky katecholaminů jdou cestou β receptorů a převládají u adrenalinu jako anabolické: zvyšuje se MTB paralelně s tvorbou tepla (kalorigenní účinek), glykogenolýza v játrech a ve svalech, lipolýza v tukové tkáni
- ovlivňují sekreci hypotalamických hormonů, sekreci reninu a mnoha dalších hormonů
- vazodilatace kosterního svalstva, vazokonstrikce arteriol kůže a vnitřních orgánů
- v cévách převládá ve fyziologických množstvích účinek vazodilatační
- v srdci přes β receptory zvyšuje frekvenci stahů, stažlivost (TK), rychlost vedení vzruchu AV uzlem a srdeční dráždivost
(**pozitivně chrono, iono, dromo a bathmotropní účinek**)
- zvyšuje systolický TK, noradrenalin naopak stimuluje diastolickou složku (zvyšuje periferní odpor cév)

Endokrinní systém

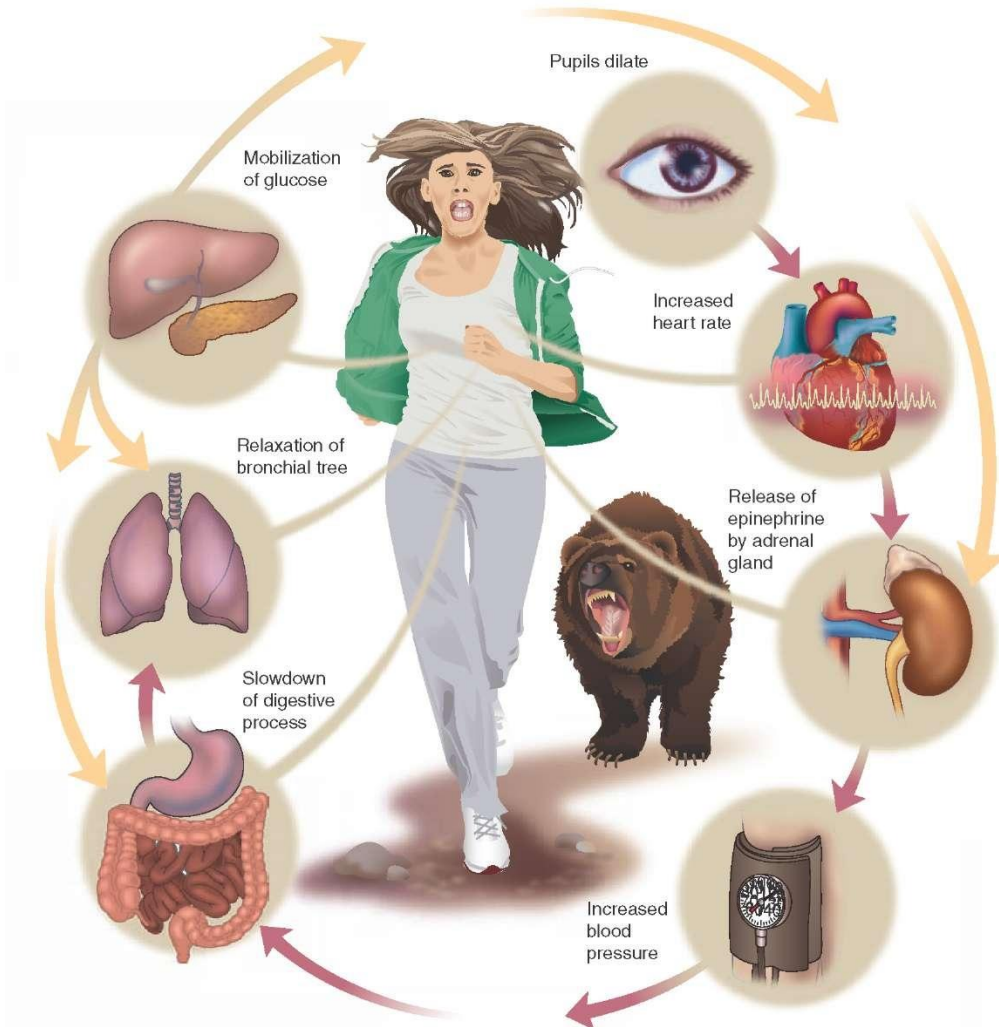
Adrenalin

- účinky na srdeční sval se uskutečňují přes β_1 adrenergní receptory v srdci
- aktivují se Ca^{2+} kanály prostřednictvím adenylycyklázy \rightarrow produkce cAMP, který stimuluje proteinkinázu A a srdce se stahuje víc

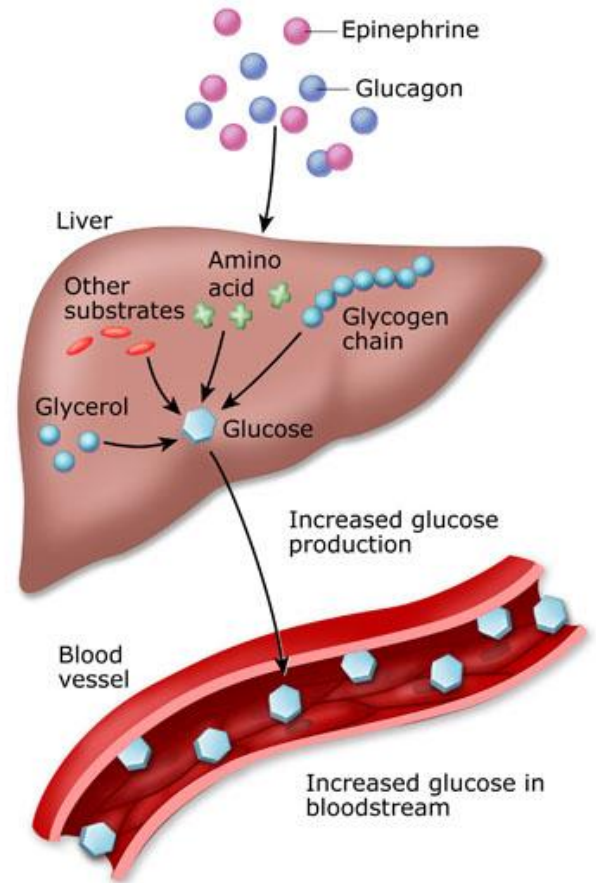




Adrenalin



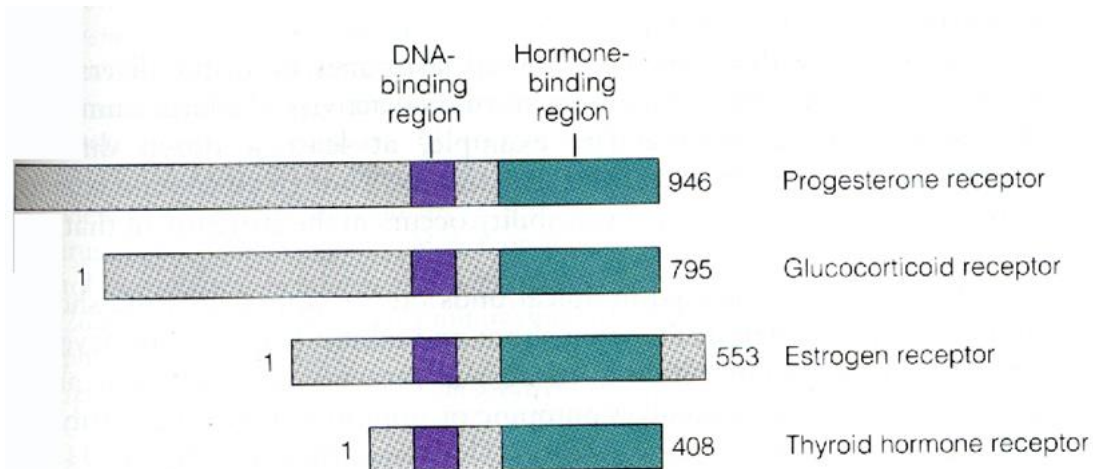
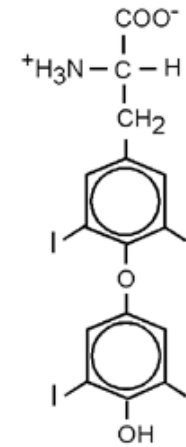
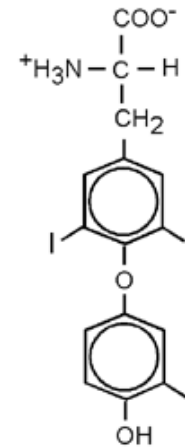
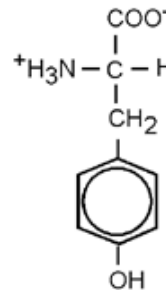
Glucose Counter-regulatory Hormones: Effect on Liver



Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

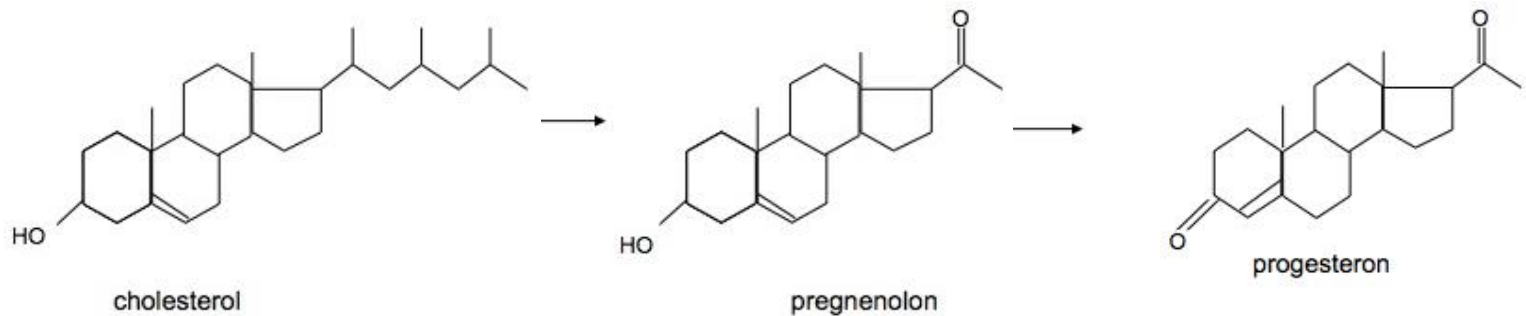
- tyroidní hormony



Endokrinní systém

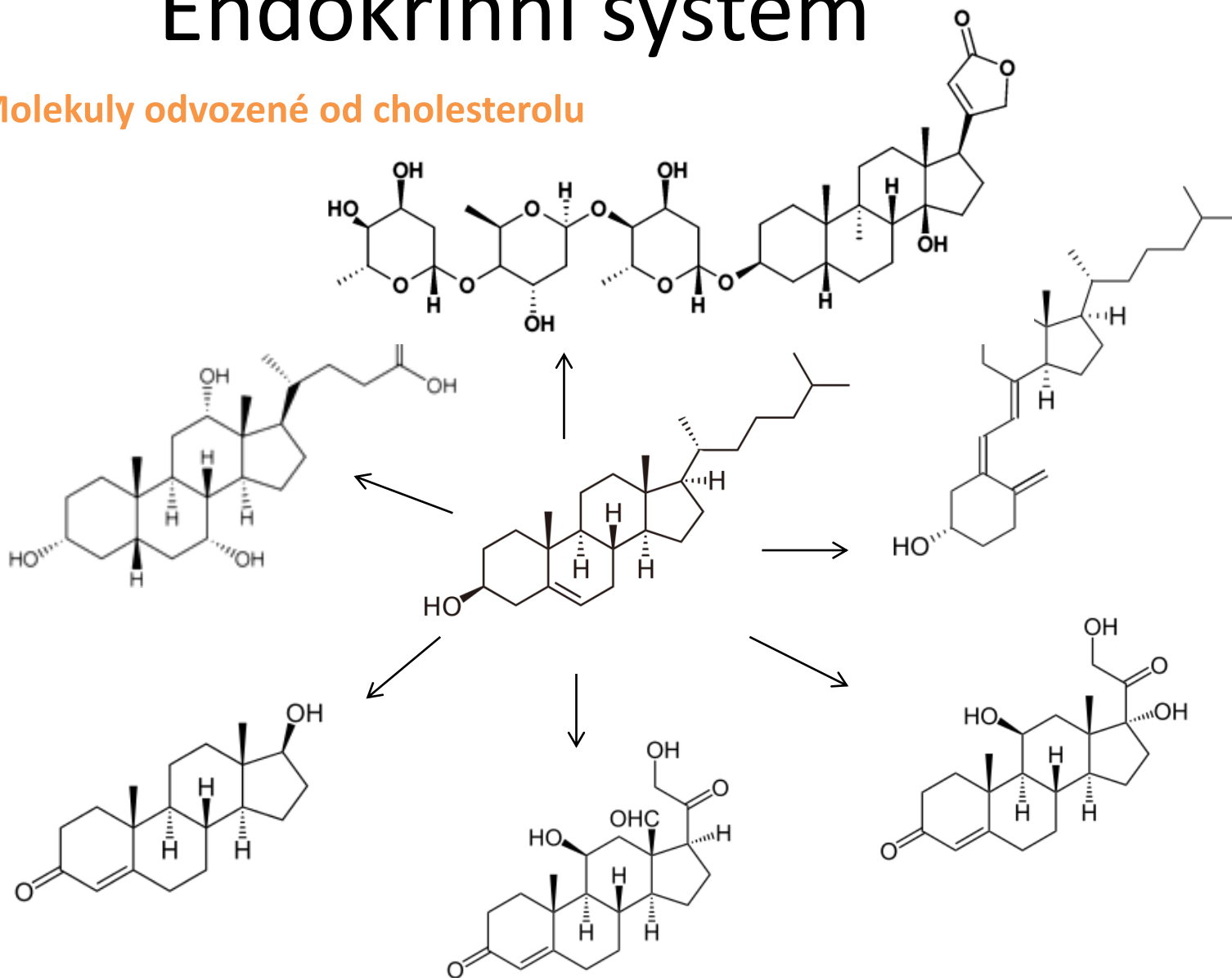
Hydrofóbní hormony

- **steroidní hormony** (z cholesterolu procesem steroidogeneze) – zánět, stres, MTB kostí, kardiovaskulární fce, reprodukce, chování, nálada, emoce



Endokrinní systém

Molekuly odvozené od cholesterolu



Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

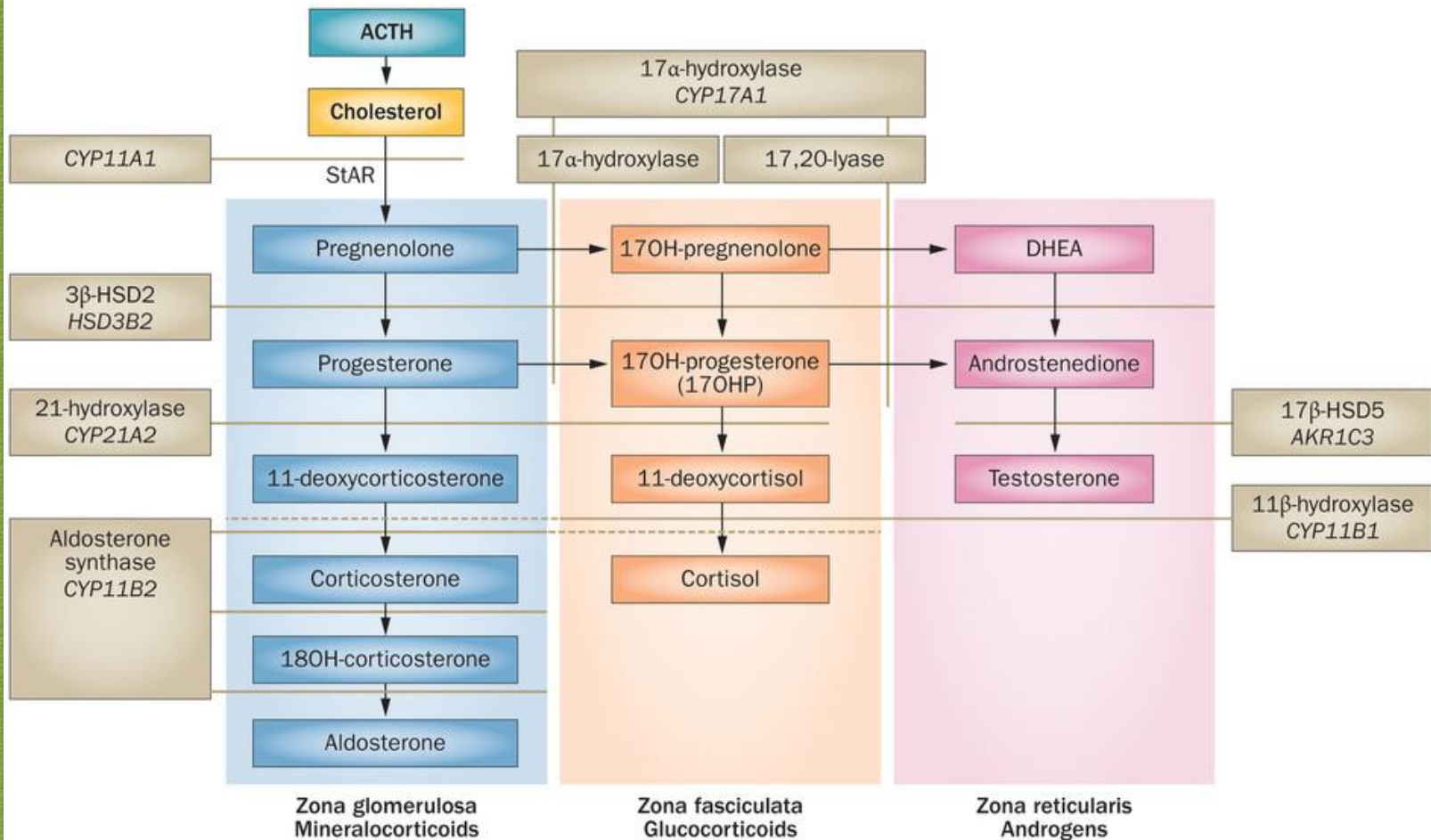
- z b. se uvolňují bezprostředně po dokončení syntézy
- nejsou ukládány do zásoby, ale v případě potřeby se zvyšuje jejich syntéza

Stimulace syntézy steroidů

Steroid	Signál ↑ syntézu
progesteron, testosteron	LH
estradiol	FSH
kortizol, dehydroepiandrosteron	ACTH
aldosteron	ANGII/III
kalcitriol	PTH

Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů



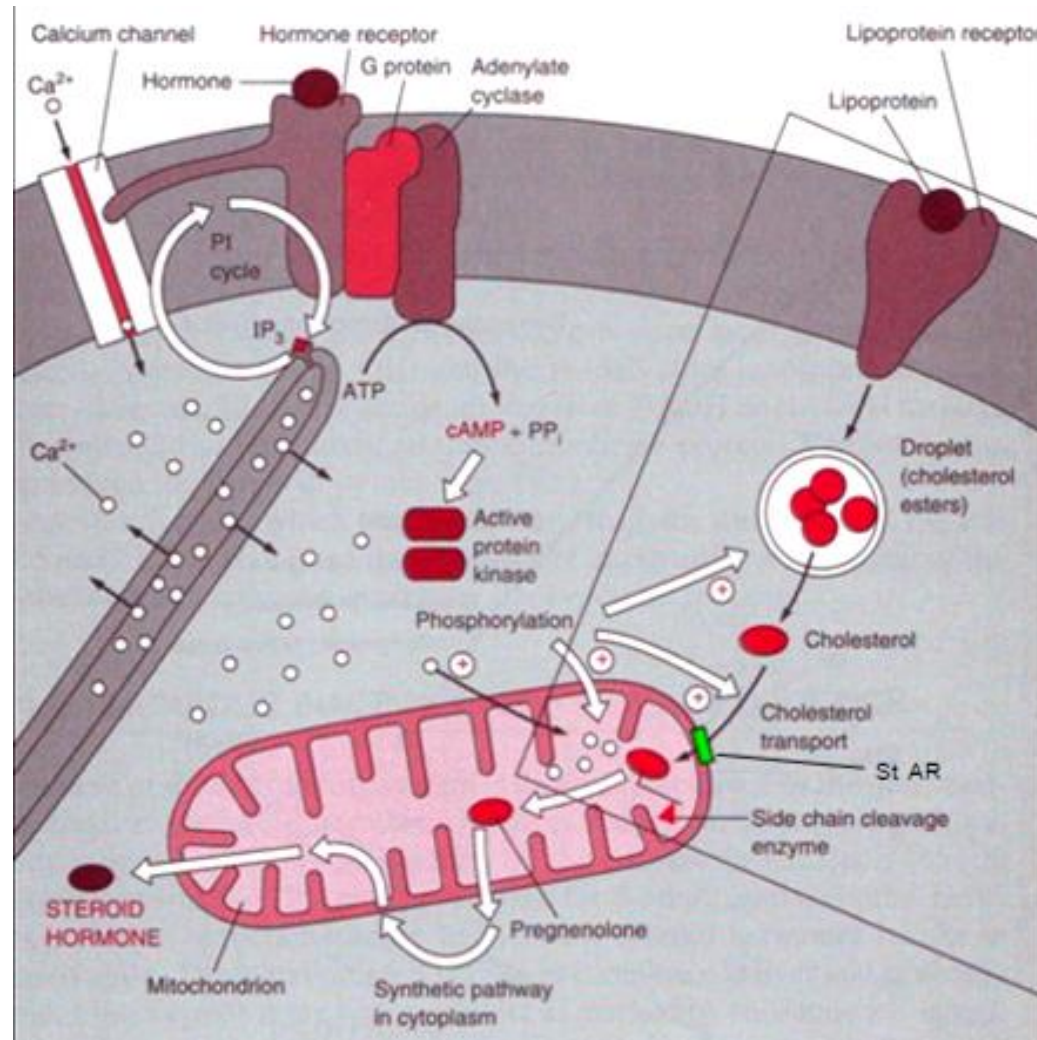
Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů

- receptor aktivovaný hormonem aktivuje adenylátcyklázu nebo přímo Ca kanál
- Ca kanál může být stimulován nepřímo přes PI cyklus
- \uparrow cAMP \rightarrow aktivace proteinkinázy \rightarrow \uparrow hydrolýza esterů a CHL (cholesterolesterhydroláza)... \uparrow transport CHL do mt
- \uparrow c Ca^{2+} a fosforylace proteinů \rightarrow aktivace cholesteroldesmolázy \rightarrow štěpení postranního řetězce CHL \rightarrow pregnenolon
- syntetizovaný hormon \rightarrow do extracel. prostoru a krví putuje do cílové tkáně (orgánu)

Endokrinní systém

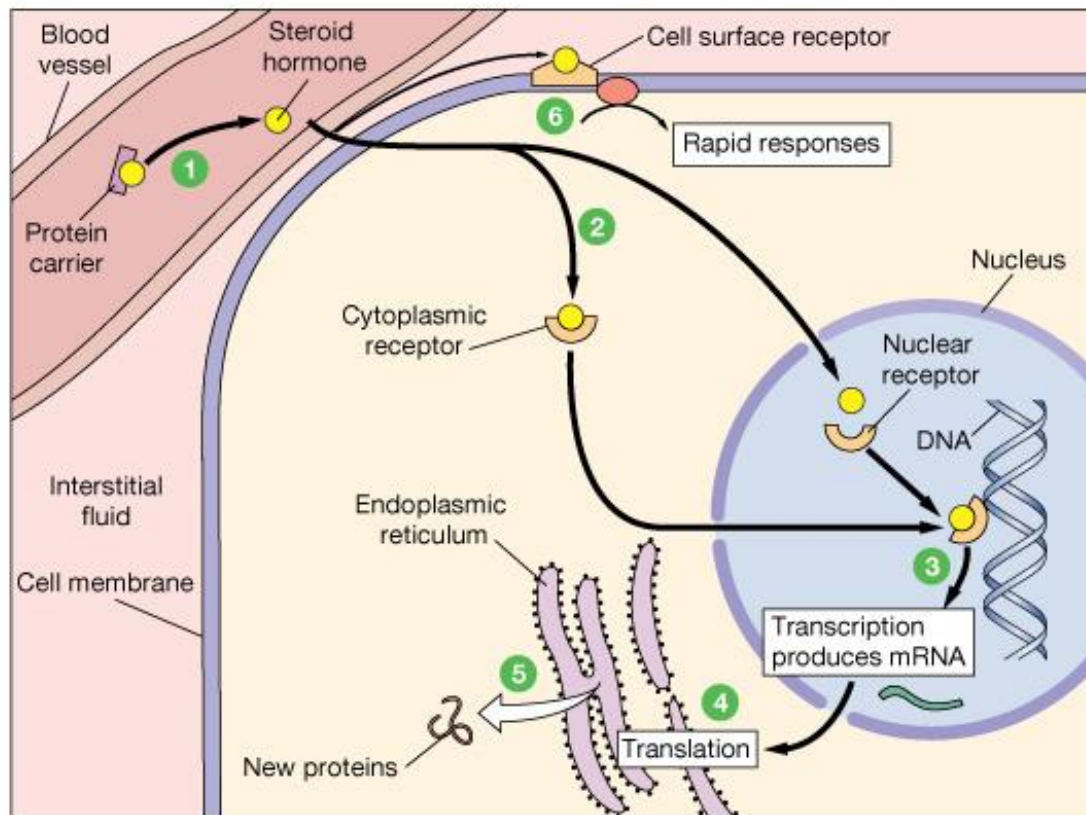
Stimulace syntézy steroidů



Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

- v krvi jsou transportovány z velké části navázané na plazmatické bílkoviny (albumin, transkortin (CBG), SHBG, ABP, TBG), malá část steroidních hormonů je v plazmě ve volné formě
- dlouhý poločas života (hod)



- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.

Endokrinní systém

Interakce steroidních a tyroidních hormonů s receptory

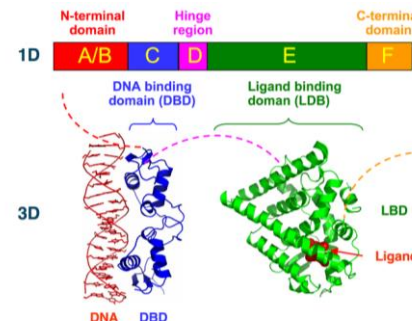
- aktivace promotorů cílových genů (TF) a spuštění transkripce - pomalý nástup účinku, ale dlouhodobý charakter
- transkripce genů kódujících polymerázy – větší nabídka enzymů pro transkripci
- intracelulární receptory mají několik **fčních domén**

1. aktivační doména – aktivuje cílové geny

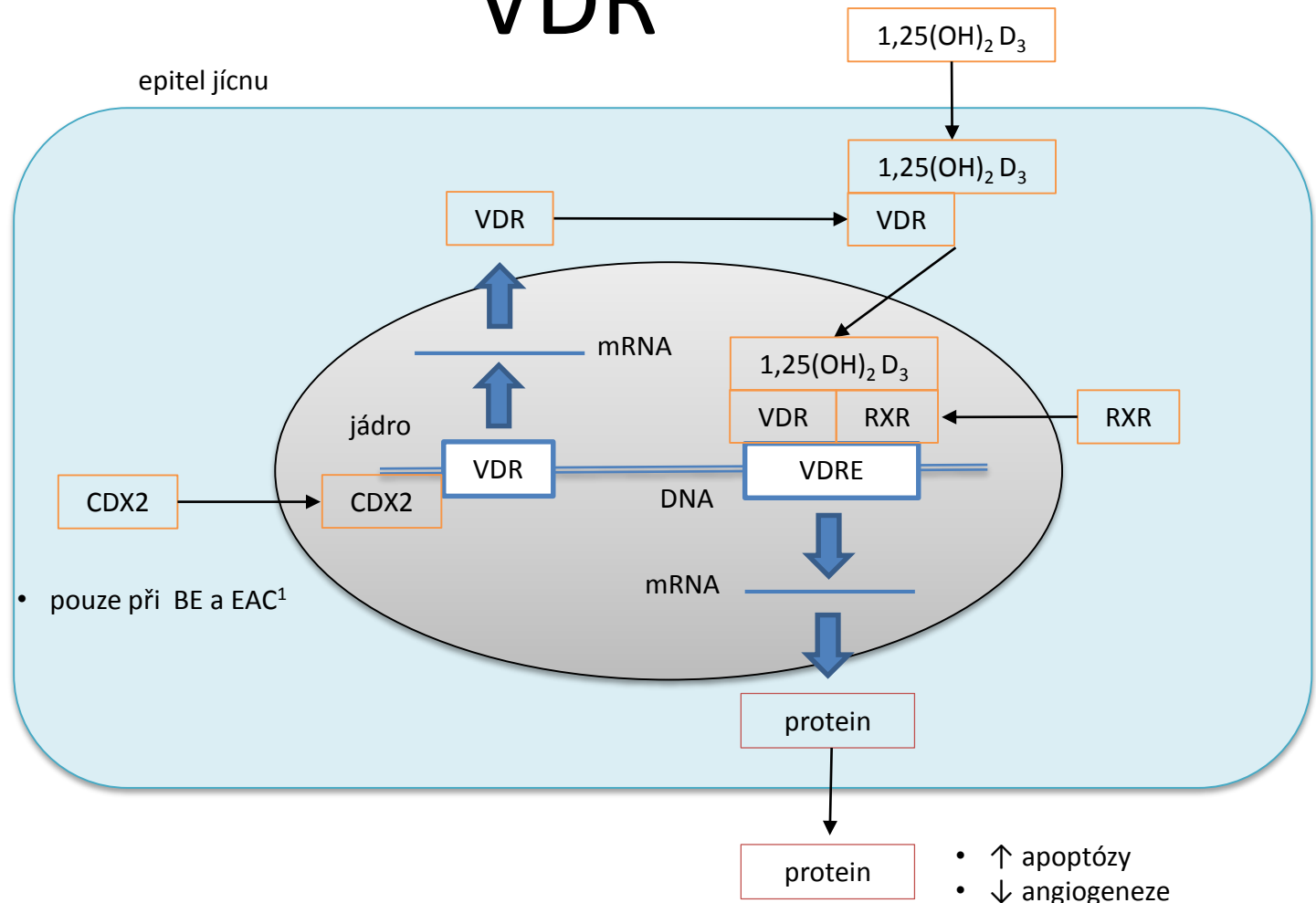
2. DNA-vazebná doména – k ní se váže receptor k DNA (struktura Zn prstu)

3. doména pro dimerizaci receptoru – receptor je aktivní pouze ve formě dimeru

4. doména pro vazbu hormonu



VDR



Upraveno dle Khan TA, et al. Vitamin D receptor Cdx-2 polymorphism and premenopausal breast cancer risk in southern Pakistani patients. PloS one 2015, 10.3: e0122657.

¹Groisman GM, Amar M, Meir A. Expression of the intestinal marker Cdx2 in the columnar-lined esophagus with and without intestinal (Barrett's) metaplasia. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc 2004;17(10):1282-1288.

Endokrinopatie

Endokrinní porucha

- **Centrální úroveň** (hypotalamická / hypofyzární)
- **Periferní úroveň** (dysfunkce periferní žlázy)
- **Receptorová / postreceptorová úroveň** (necitlivost cílové tkáně na působení hormonu)

Projevy endokrinopatií

- **Lokální** – výsledek lokálního poškození nebo expanze (nádor, zánět...)
- **Systémové** – výsledek hormonální tvorby pro danou endokrinopatii
- **Hypofunkce**
- **Hyperfunkce**

Endokrinopatie

Mechanismus vzniku

1. Primární - deficit hormonu

- destrukční proces postihující žlázu nebo porucha syntézy
 - hereditární - genetický podmíněný defekt
 - získaný - infekce, infarkt, komprese tumorem, autoimunita (většinou hypersenzitivita II. typu)

2. Sekundární - nadbytek hormonu

- autotopická sekrece – tumor (adenom), imunopatologická (hypersenzitivita V. typu - stimulace antireceptorovými Ig)
- ektopická sekrece = jinde - tumor
- exogenní (iatrogenní) – terapeutická nutnost

3. Terciární - rezistence k hormonu

- abnormální hormon
- protilátky proti hormonu

Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypotalamus

Epifýza

Hypofýza (adenohypofýza a neurohypofýza)

Štítná žláza

Příštítná tělíska

Srdce

Kůže

Žaludek a střevo

Játra

Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Tuková tkáň

Nadledvinkové žlázy (kůra a dřeň)

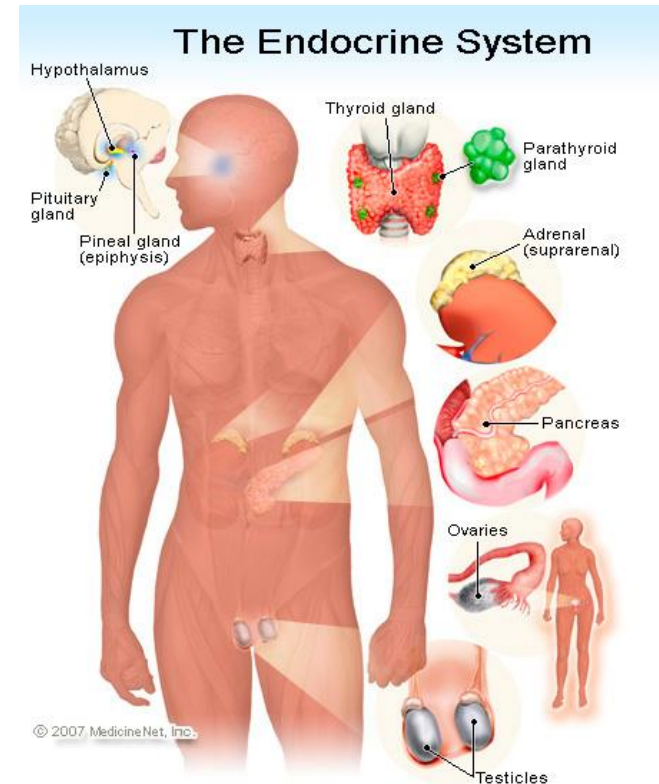
Ledviny

Varlata

Vaječníkový folikul

Žluté tělísko

Placenta



Hypotalamus

- bazální část mezimozku - tvořen jádry v okolí 3. komory
- nervová spojení s ostatními částmi CNS (front. laloky a mozk. kmenem) vč. **axonálního transportu** do neurohypofýzy
- **portální systém** mezi hypotalamem a adenohypofýzou

- **Liberiny** (hormone releasing)
 - **hormon uvolňující tyrotropin** (TRH)
 - **hormon uvolňující gonadotropin** (GnRH)
 - **hormon uvolňující růstový hormon** (GHRH)
 - **hormon uvolňující kortikotropin** (CRH)

- **Statiny**
 - **somatostatin** – růst a vývoj
 - **dopamin** (PIH) - neurotransmitér

Hypotalamus

Fce:

1. koordinace funkcí vegetativního a somatického nerv. systému, limbického systému, imunity a endokrinních žláz → udržování homeostázy

- termoregulace
- chemická homeostáza (osmolarita, acidobáza, cirk. volum)
- kontrola uvolňování hormonů z adenohipofýzy (hypofyzeotropní hormony)
- produkce hormonů uvolňovaných do neurohipofýzy
- kontrola energetického metabolismu (množství tukových zásob, pocit sytosti/hladu)
- kontrola reprodukčních (sexuálních) funkcí
- kontrola vegetativního nerv. systému
- koordinace stresové reakce

2. lokální porušení hematoencefalická bariéry umožňují funkci “-statů”

Hypotalamus

Hypofunkční syndromy

hypotalamický hypopituitarismus

- porucha **GnRH** (→ hypogonadismus)
- porucha **GHRH** (→ nanismus)

Hyperfunkční syndromy

pubertas praecox

- předčasné zahájení pulzní sekrece **GnRH**
- pokud je důvodem předč. produkce pohl. hormonů v kůře nadledvin nebo gonádách, jedná se o pseudopubertas praecox

Hypofýza

Hypofýza (podvěsek mozkový)

Neurohypofýza (zadní lalok)

- netvoří hormony, pouze je shromažďuje a distribuuje, hormony vznikají v neurosekretorických buňkách hypotalamu
- **oxytocin** – při kojení stahy svalstva kolem mléčné žlázy, chování, stahy děložního svalstva při porodu a po porodu
- **antidiuretický hormon** (vasopresin , ADH) - reabsorpce vody v ledvinných kanálcích

Neurohypofýza

Hypofunkční syndromy

centrální diabetes insipidus

- nedostatek **vasopresinu** – narušení hospodaření těla s vodou – polyurie
- centrální DI – při poškození >85% ADH - produkujících neuronů nebo neurohypofýzy = ↓ ADH
- renální DI – z důsledku mutací v genech pro ADH-receptory (V2) nebo aquaporin-2 = ↑ ADH
- těhotenský DI - placenta produkuje enzym vazopresinázu (štěpí ADH)

Hyperfunkční syndromy

syndrom nadměrné produkce ADH (Schwartz-Barterův syndrom)

- vede k retenci tekutiny (hyponatremii) a hypertenzi

Adenohypofýza

(přední lalok)

- **růstový hormon** (somatotropní hormon, STH, growth hormone)
- **prolaktin** (luteotropní hormon, LTH) - laktační hormon podporující tvorbu mléka při kojení, růst mléčné žlázy

Glandotropní hormony

- **adrenokortikotropní hormon** (adrenocorticotropic hormone, ACTH)
- **thyreotropní hormon** (thyroid-stimulating hormone, TSH)- stimuluje syntézu a uvolňování hormonů štítné žlázy
- **gonadotropní hormony**
- **folikuly stimulující hormon** (follicle-stimulating hormone, FSH) tvorba estrogenu, růst folikulů, spermií
- **luteinizační hormon** (LH), luteinizace = vývoj žlutého tělíska uvnitř prasklého Graafova folikulu, produkce vajíček a spermií, produkce pohlavních hormonů - testosteronu

Adenohypofýza

Hypofunkční stavy

Hypopituitarismus

- pokles činnosti gonád, štítné žlázy a nadledvin
- v dětství hypofyzární nanismus
- vzniká úrazem, hemoragií, ischemií – nekróza hypofýzy

Hypofyzární kóma – např. Sheehanův syndrom

- v těhotenství adenohypofýza hypertrofuje, je citlivá k ischemii
- při velkých poporodních ztrátách krve může dojít k ischemii a akutní nekróze

Adenohypofýza

Hyperfunkční stavy

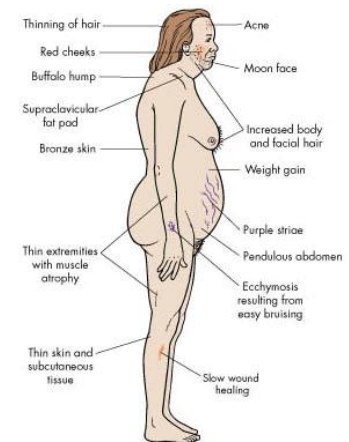
- nejč. benigní nádory (**adenomy**) – prolaktinom, STH nebo ACTH produkující adenom, ostatní vzácně

Hyperpituitarismus - gigantismus a akromegalie

- adenom produkují **GH**
- v dětství gigantismus, v dospělosti akromegalie

Cushingova choroba

- nadprodukce **ACTH** v důsledku adenomu
- projevem je: zvýšená chuť k jídlu, obezita, deprese, HT, DM, hyperglykémie, osteoporóza...



Prolaktinom

- adenom hypofýzy, benigní nádor (nitrolební hypertenze, ztráta zraku)
- produkuje **prolaktinu** (hyperprolaktinémie)

Příznaky

- galaktorea, amenorea, impotence a neplodnost, snížení libida



Hladina prolaktinu fyziologicky zvýšena:

- v časných ranních hodinách, během těhotenství a kojení, během působení různých druhů stresu
- terapie estrogeny nebo terapie dopaminergními antagonisty

Pseudoprolaktinom

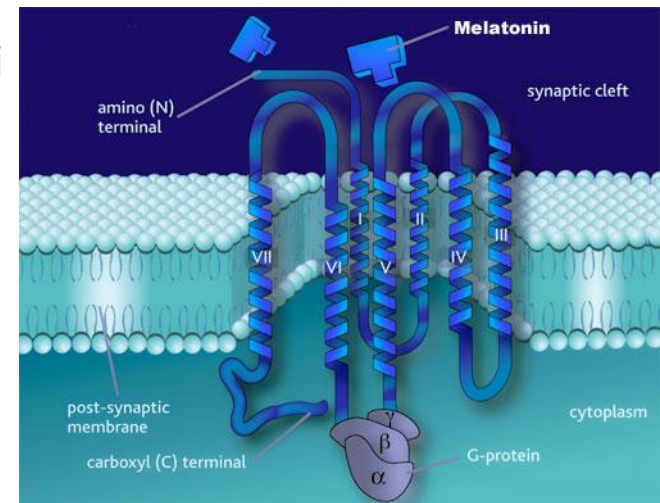
- hormonálně neaktivní adenom hypofýzy, který ale svou přítomností naruší spojení hypothalamus-hypofýza, čímž zabrání uvolnění dopaminu přirozeného antagonisty prolaktinu

Epifýza

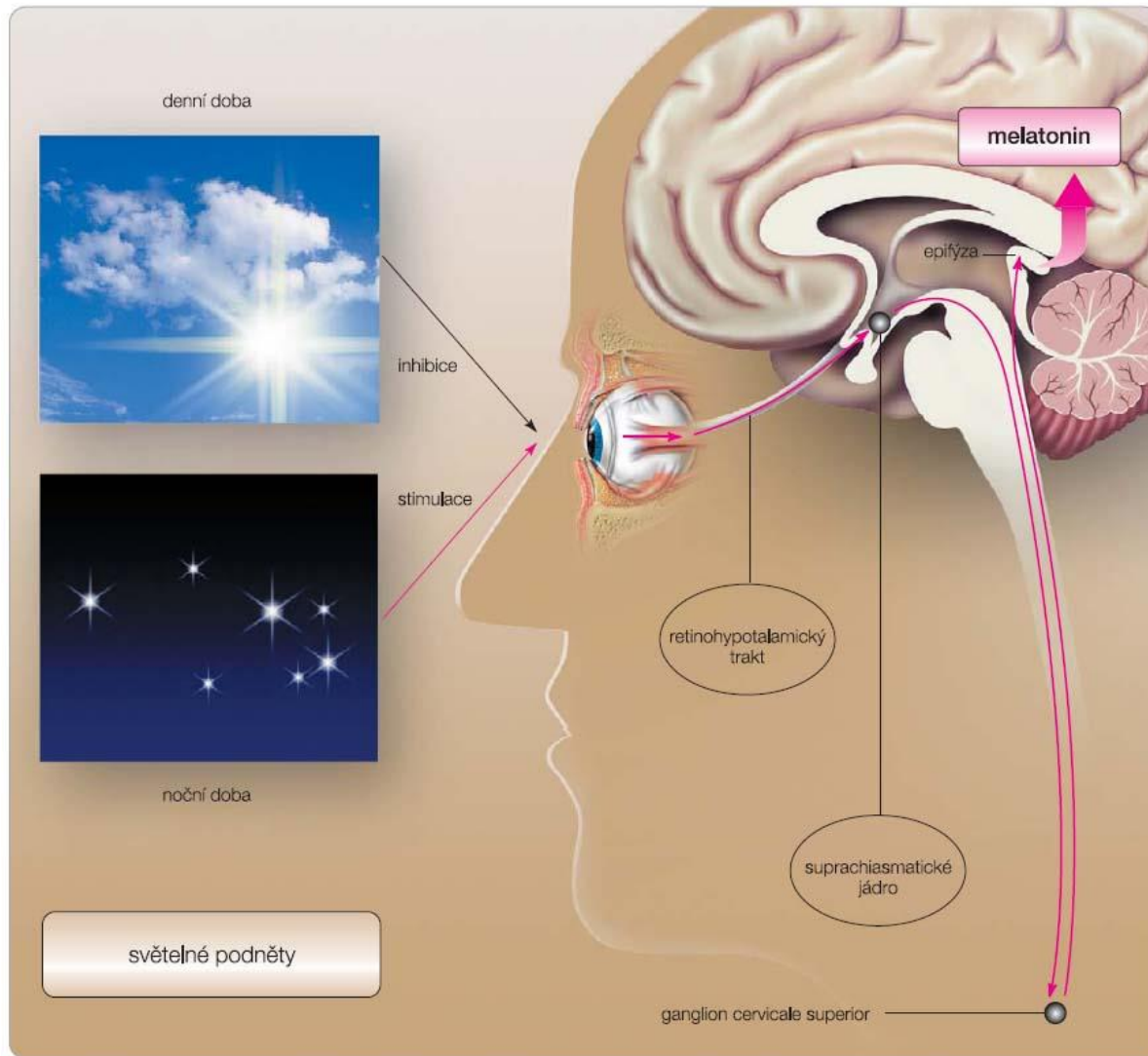
- vznikla jako vychlípenina mezimozku (parietální oko)
- trofický hormon (glomerulotrofin)
- **melatonin**
- jeho tvorba je řízena intenzitou světla, **světlo blokuje syntézu melatoninu**
- podílí se na 24 hodinových i ročních biorytmech (cirkadiánní cykly)
- chemicky podobný hormonu serotoninu a kožnímu pigmentu melaninu
- melatonin snižuje koncentraci cAMP indukovanou **MSH** (melanocyte-stimulating hormone)

Zvýšená produkce MSH

- ve tmě → vyšší produkce melaninu v kůži
- v těhotenství (díky estrogenům)
- u Cushingova syndromu (**ACTH**)
- u Addisonovy choroby



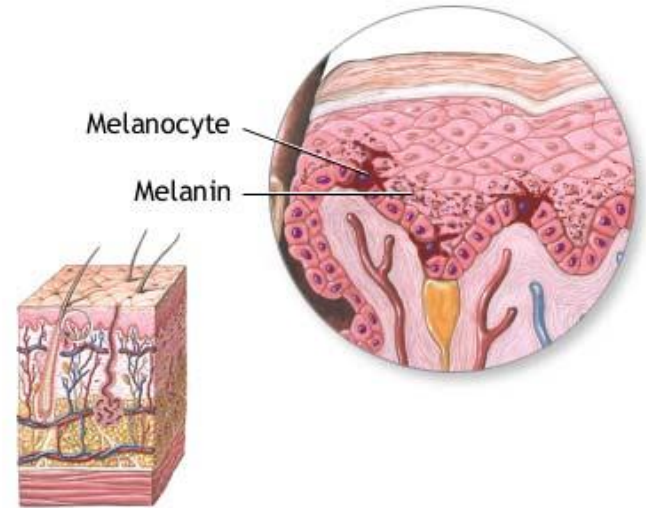
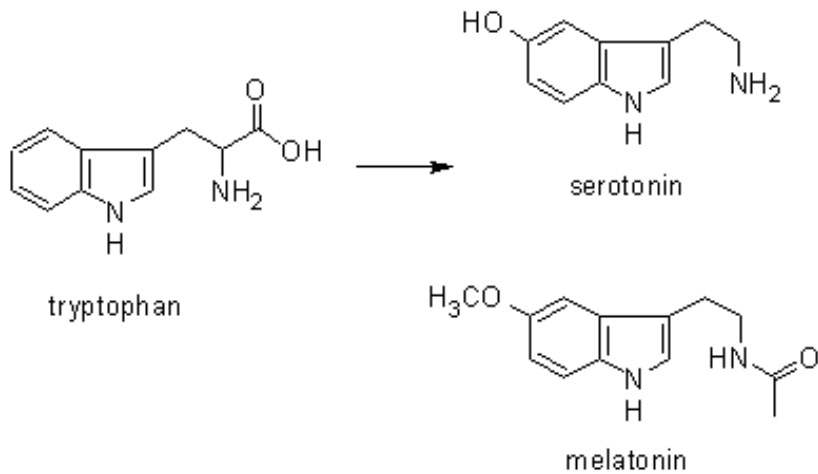
Melatonin



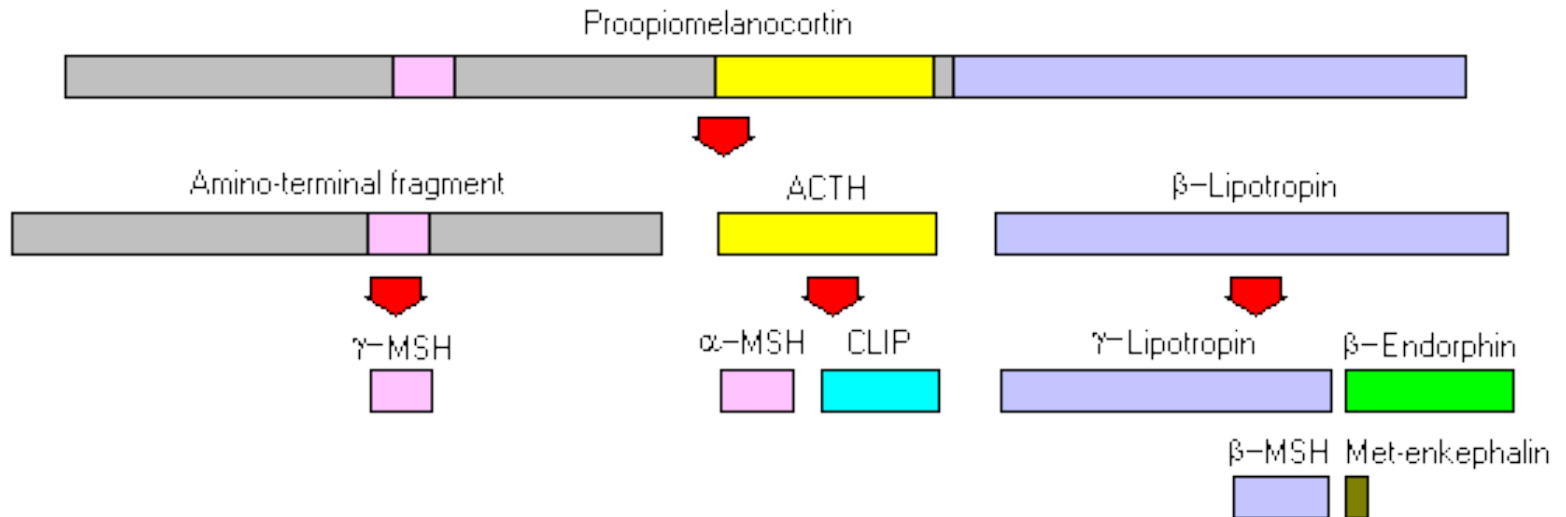
Obr. 1 Regulace produkce melatoninu – schematické znázornění signální dráhy.

Hlavním regulátorem syntézy melatoninu je světlo. Suprachiasmatické jádro hypothalamu (SCN) dostává fotosenzorickou informaci z očí skrze retinohypotalamický trakt. Dráha pak vede přes ganglion cervicale superior nervovými vlákny sympatiky do epifýzy. Světlo synchronizuje cirkadiální pacemakerový mechanismus v SCN s vnějšími podmínkami a vede k blokadě stimulační transmise v epifýze – potlačuje produkci melatoninu. Po expozici světlu (nebo po podání propranololu) je vylučování noradrenalinu z nervových zakončení v epifýze zredukováno nebo zastaveno [1].

Melatonin



ADAM.



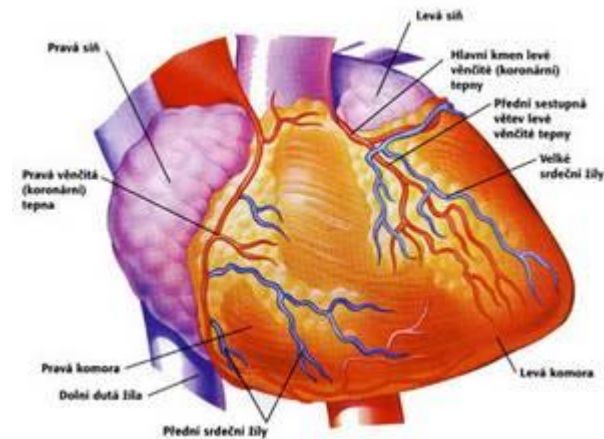
Žlázy s vnitřní sekrecí

Srdce

- **atriální natriuretický peptid** (atrial-natriuretic peptide, ANP) – zvýšení exkrece sodíku, močení, relaxace cév...snižuje TK
- brání tvorbě reninu, vasopresinu a aldosteronu

Kůže

- **kalciferol** (cholecalciferol = vitamin D₃ – prekurzor kalcitriolu)
- 7-dehydrocholesterol - provitamin D₃ - vitamin D₃ - kalcitriol



Žlázy s vnitřní sekrecí

Žaludek a střevo

- **gastrin**
- **sekretin**
- **cholecystokinin (CCK)**
- **somatostatin**
- **neuropeptid Y**
- **ghrelin**

Játra

- **somatomedin** (růst kostí)
- **angiotenzinogen**
- **trombopoetin**

Tuková tkáň

- **leptin** – přísun jídla, MTB, reprodukce



Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

- alfa-buňky - tvoří glukagon, látku zvyšující hladinu cukru v krvi
- beta-buňky - tvoří inzulin, látku snižující hladinu cukru v krvi
- gama a delta- buňky - tvoří somatostatin, ten ovlivňuje vylučování hormonů inzulinu a glukagonu

Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Hypofunkce – snížený účinek **inzulinu**

T1DM

- ztráta produkce inzulínu po redukci L. b. – genetická predispozice, virová infekce, chemické a toxické látky, kravské mléko (do 4. měsíců věku dítěte)
- autoimunitní – destrukce beta b. vyvolána hlavně T lymf, ale i protilátky (ICA = islet cell antibodies, IAA = insulin antibodies)

T2DM

MODY – u mladých jedinců, AD genetický defekt beta b.

Gestační diabetes – antiinzulinový efekt **choriového somatotropinu** (placentární laktogen), **progesteronu** a **kortizolu**

Hyperfunkce

Inzulinom nebo iatrogeně

- hypoglykémie a poruchy CNS

Žlázy s vnitřní sekrecí

Nadledvinková kůra

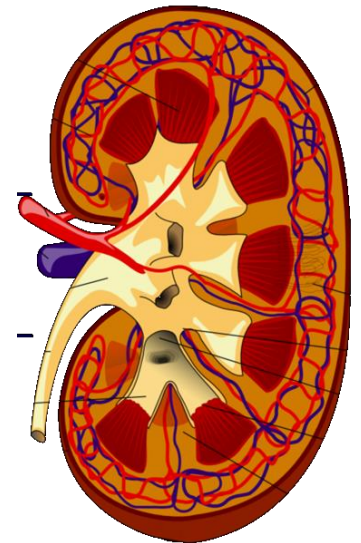
- **glukokortikoidy (kortizol** – stresová odpověď) – zona glomerulosa (zevní)
- **mineralokortikoidy (aldosteron** – řídí homeostázu Na⁺ a K⁺ iontů) – zona fasciculata
- **androgeny (testosteron)** – zona reticularis

Nadledvinková dřeň

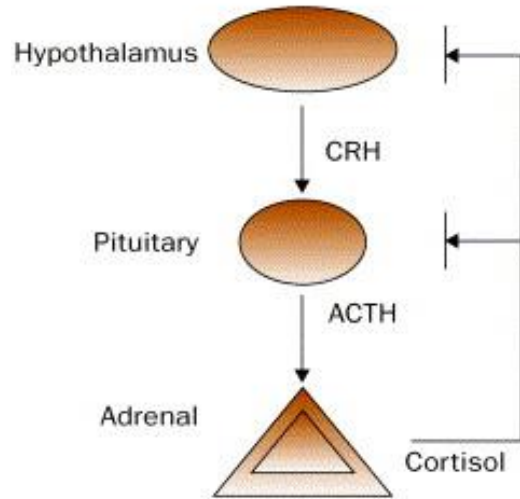
- **adrenalin** (epinefrin) - zvyšuje srdeční frekvenci
- **noradrenalin** (norepinefrin) - zužuje cévy (zvyšuje krevní tlak)

Ledvina

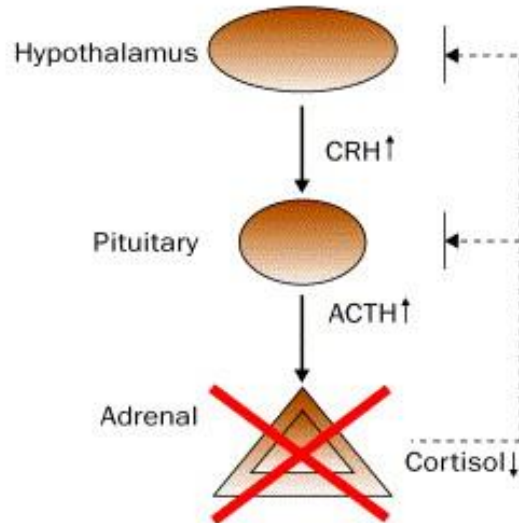
- **renin** (RAAS)
- **erythropoetin** (EPO)



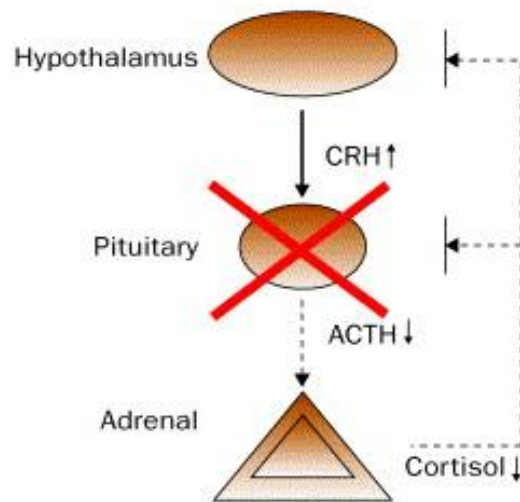
Physiological situation



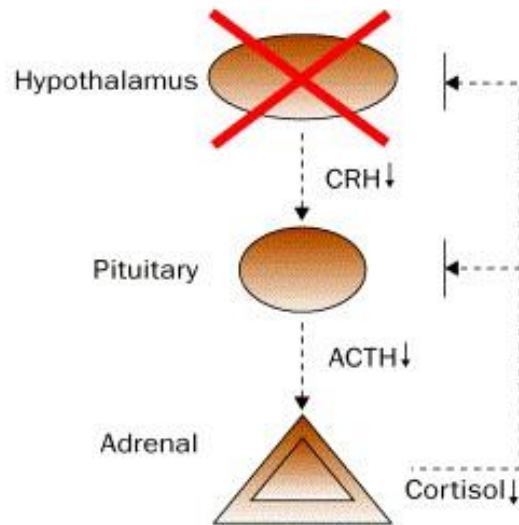
Primary adrenal insufficiency



Secondary adrenal insufficiency



Pituitary disease



Hypothalamic disease

Kůra nadledvin

Poruchy fce: primární /sekundární

Hypofunkce

Hypokortikalismus

- primární

Adrenokortikální krize

- hypofunkce s dostatečnou produkcí **mineralokortikoidů**
- sekundární – způsobena nedostatečnou stimulací nadledvin **ACTH**

Kůra nadledvin

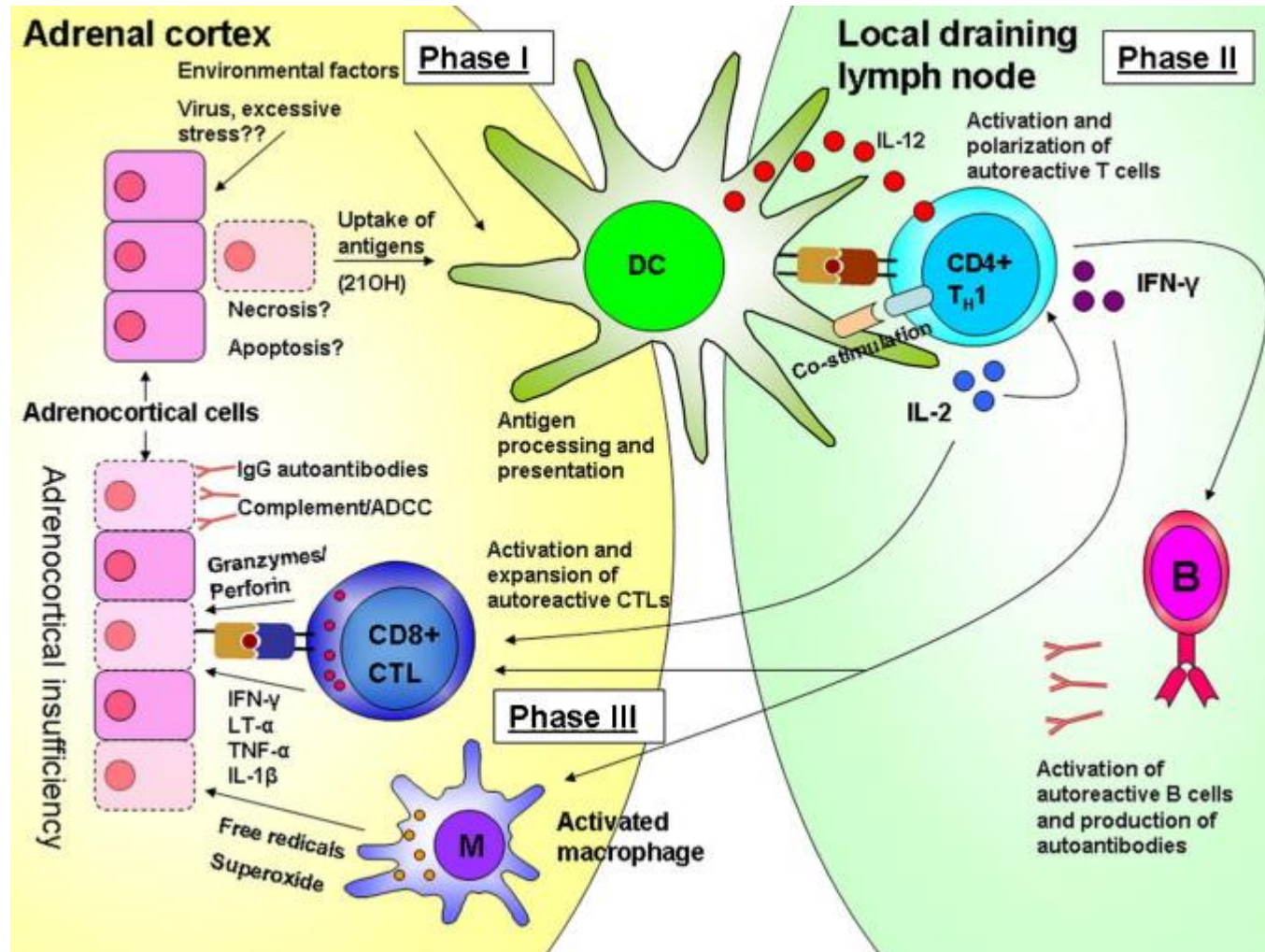
Poruchy fce: primární /sekundární

Hypofunkce

Addisonova choroba (autoimunitní)

- destruktivní proces zpravidla v celém rozsahu kortexu - při postupné destrukci kůry nadledvin zpočátku snížená tolerance stresu, adrenální insuficience se manifestuje až v okamžiku zničeno ~90 % žlázy
- je snížena produkce **kortizolu, aldosteronu a adrenálních androgenů** – život ohrožující stav (tzv. Addisonská krize)
- symptomy:
 - slabost ($\uparrow K^+$), anorexie, hypotenze ($\downarrow Na^+$), nausea, průjem nebo obstipace ($\uparrow Ca^{2+}$), zvracení, hypoglykemie, bolest břicha (lymfocytóza), ztráta váhy, hyperpigmentace

Addisonova choroba



Kůra nadledvin

Hyperfunkce

Hyperkortizolismus

- primárně - nadprodukce glukokortikoidů z důvodu adenomu, karcinomu
= **Cushingův syndrom**
- sekundární - nadprodukce ACTH v hypofýze, které způsobí hyperplazii nadledvin, pak se jedná o **Cushingovu nemoc**
- dlouhodobé podávání kortikoidů léčebně - Prednisonu
- ACTH mohou produkovat také některé nádory - **paraneoplastický hyperkort**

Kůra nadledvin

Hyperfunkce

Hyperaldosteronismus

- primární - **Connův syndrom** – tumor
- sekundární – zvýšená sekrece **reninu** juxtaglomerulárním aparátem ledviny (\uparrow RAAS a \uparrow ACTH)
- terciární - snížené odbourávání **aldosteronu** - jaterní onemocnění
- projevy: retence Na^+ (HT), ztráty K^+ (únava, malátnost, alkalóza - výměna K^+/H^+)

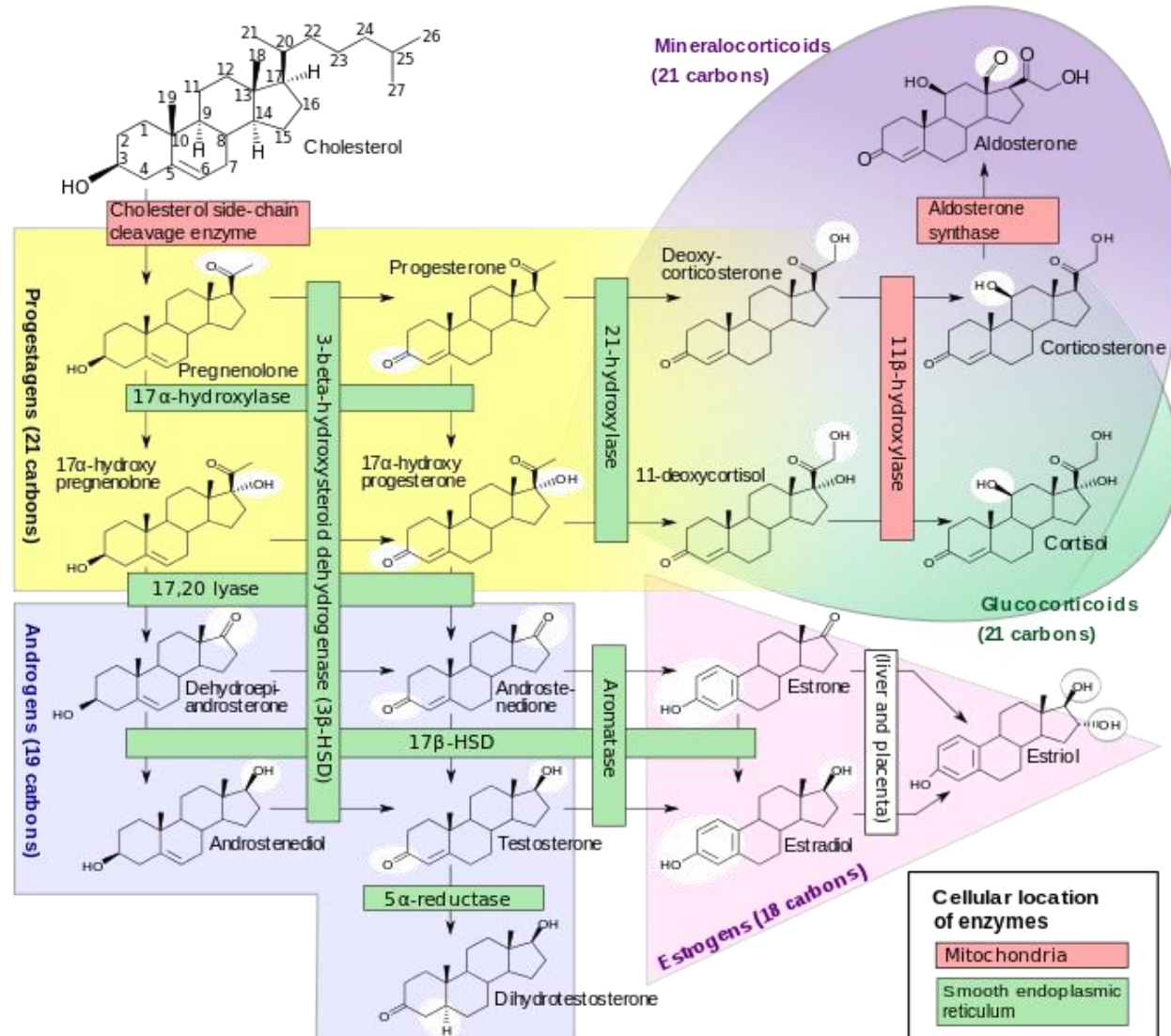
Endokrinopatie

Adrenogenitální syndrom

- vrožený (AR) defekt enzymů MTB **glukokortikoidů** (v 95 % případů deficit 21-hydroxylázy)
- kompenzatorní ↑ **ACTH** stimuluje produkci androgenů (DHEA a androstendionu), které jsou v periférii konvertovány na **testosteron** (virilizace u dívek a nadměrná maskulinizace a infertilita u chlapců)

Endokrinopatie

Adrenogenitální syndrom



Dřeň nadledvin

Fce:

- produkuje katecholaminy – **adrenalin, noradrenalin a dopamin**
adrenalin : noradrenalin 4:1

- efekty na periferní tkáň jsou dány typem receptoru

$\alpha 1 \uparrow \text{Ca}^{2+}$

$\alpha 2 \downarrow \text{cAMP}$

$\beta 1-3 \uparrow \text{cAMP}$

Hypofunkce

- syndrom způsobený nedostatečnou funkcí dřeně nadledvin není znám
- syndrom necitlivosti k hypoglykémii – po opakovaných hypoglykemiích způsobených špatnou inzulinovou léčbou

Dřeň nadledvin

Hyperfunkce

Feochromocytom

- nádor z chromafinních buněk produkující hormony (noradrenalin a adrenalin) - často paroxysmální sekrece
- projevem je HT, pocity úzkosti, tachykardie (záchvatovitá), bolesti hlavy, hyperglykemie
- 90 % feochromocytomů je lokalizováno v nadledvinách
- ačkoliv některé jsou karcinomatózní povahy, většina je benigních – tedy nešíří se mimo danou lokalizaci, ale většina z nich dále roste
- pokud jsou ponechány bez léčby, symptomy se mohou zhoršovat tak jak tumor roste a po čase může hypertenze zapříčiněná feochromocytomem poškodit další orgány, zejména srdce a ledviny; u pacienta se zvyšuje riziko infarktu nebo mrtvice

I'M NO PITUITARY GLAND...

**BUT I CAN STILL
MAKE A HORMONE**