

Patofyziologie endokrinního systému I

Homeostáza

Principy regulace a poruchy fyziol. regulací

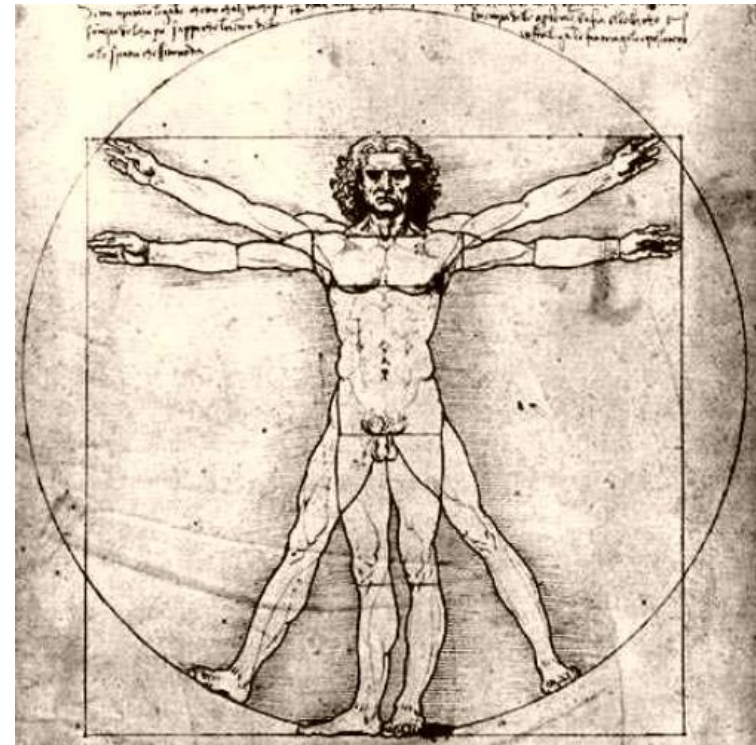
Chronobiologie

Hypotalamus a hypofýza



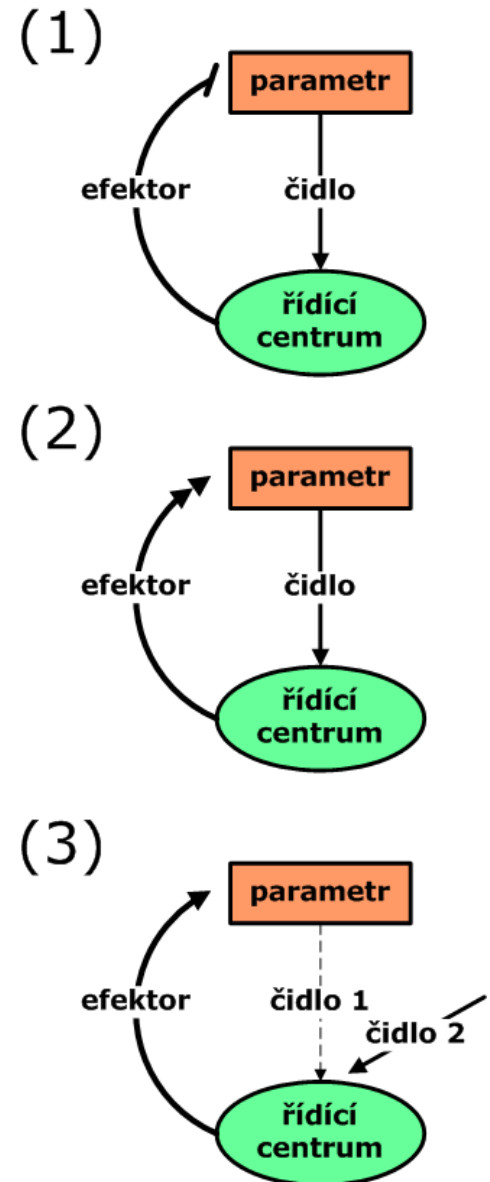
Homeostáza a mechanismy její regulace

- organizmus je otevřený systém
 - výměna energie a informací s okolím neustále narušují stálost
- organizmus je mnohobuněčný systém
 - jednotlivé bb. vyžadují ke svému fungování stabilní prostředí
- **homeostáza** = stálé a optimální vnitřní prostředí
 - tj. stálé složení ICT a ECT (teplota, pH, koncentrace látek, energie, ...)
- stability vnitřního prostředí je dosaženo **regulací** většiny důležitých parametrů **zpětnou vazbou**
 - čidlo (např. baroreceptor) → předání informace (nervy) efektorovému orgánu (hypotalamus) → efekt (změna aktivity vegetativního systému)
- typy regulací
 - negativní zpětná vazba
 - pozitivní zpětná vazba (+ "bludný kruh")
 - anticipační regulace

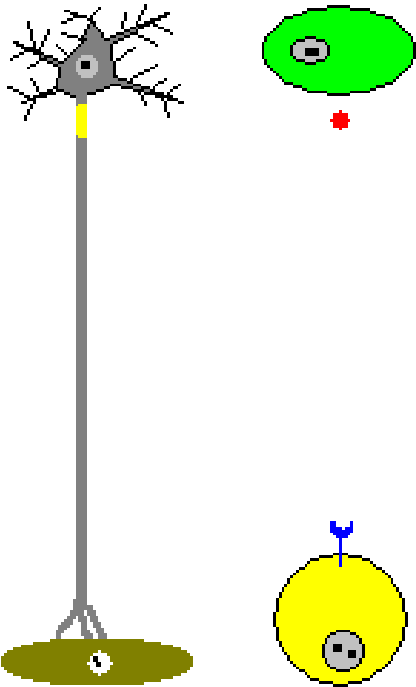


Principy regulace

- (1) negativní zpětná vazba
 - výchylka regulovaného parametru vyvolá reakci, která vrací hodnotu do původního stavu
 - naprostá většina biologických regulací – např. uvolnění inzulínu při vzestupu glykémie, zadržení sodíku při poklesu tlaku,
- (2) pozitivní zpětná vazba
 - malá výchylka vyvolá ještě větší vzdálení od původního stavu
 - např. akční potenciál (dosážení prahového potenciálu způsobí depolarizaci), srážení krve (koagulační kaskáda), aktivace complementového systému, ovulace, porod
 - “bludný kruh” (circulus vitiosus)
 - patologická pozitivní zpětná vazba – dále zhoršuje původní stav
 - např. selhávající srdce vede k retenci tekutin (aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému a tím další zátěži pro srdce a prohloubení selhávání)
- (3) anticipační regulace
 - změna nastává ještě před změnou regulovaného parametru (regulační obvod reaguje dříve protože očekává změnu)
 - např. termoregulace – na základě signalizace termoreceptory z kůže při poklesu teploty dojde k vazokonstrikci a svalovému třesu před tím, než poklesne teplota krve



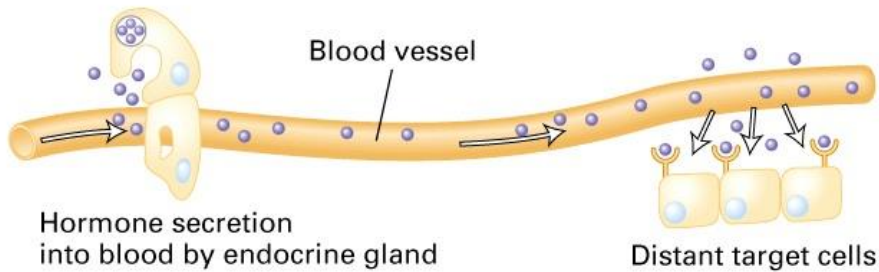
Efektorové systémy regulací – nervy a hormony



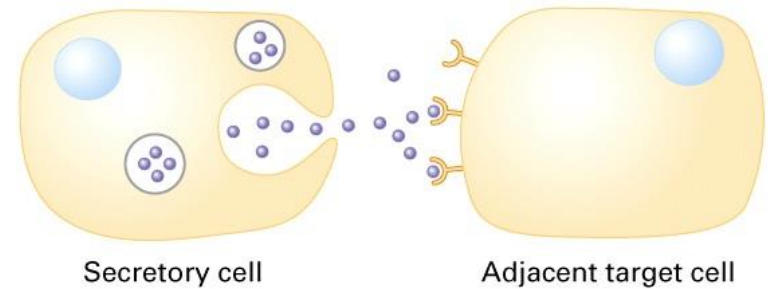
- oba systémy spolupracují při regulaci a způsoby působení se vzájemně prolínají
= **neuroendokrinní systém**
 - některé nervové bb. produkují rovněž látky, které neúčinkují na synapsích, ale jsou uvolňovány do cirkulace
 - např. hypotalamické-releasing hormony, adrenalin z dřeně nadledvin, oxytocin, ADH
 - naopak produkty endokrinních bb. mohou fungovat jako neurotransmitery
 - gastrin, sekretin, VIP v GIT
 - podobně kooperují endokrinní a imunitní systém
 - např. glukokortikoidy, interleukiny, ..

Způsoby mezibuněčné signalizace

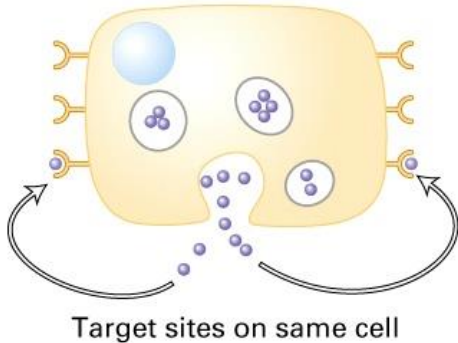
(a) Endocrine signaling



(b) Paracrine signaling



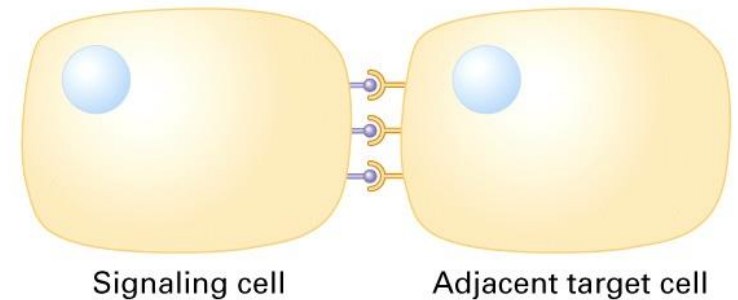
(c) Autocrine signaling



Key:

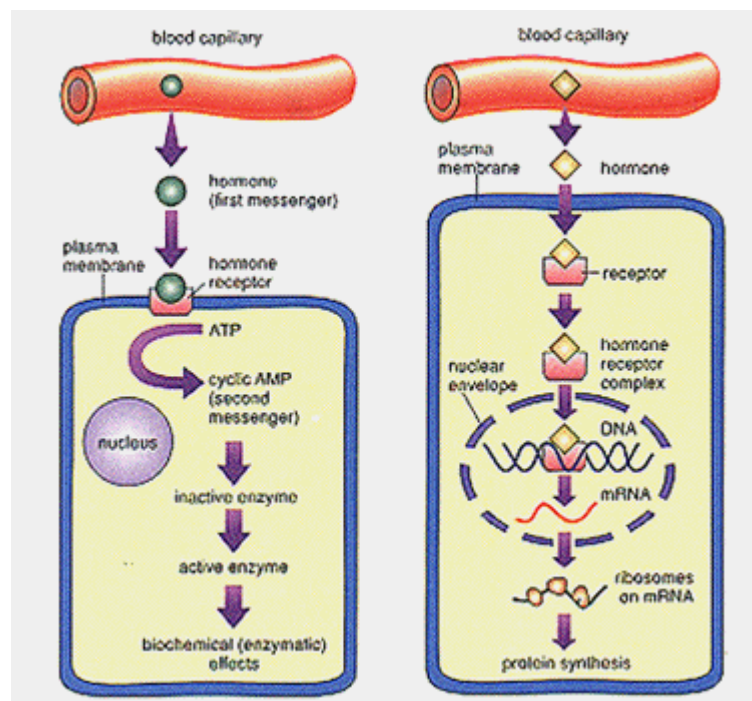
- Extracellular signal
- Y Receptor
- ⌚ Membrane-attached signal

(d) Signaling by plasma membrane-attached proteins



Mechanismus účinku hormonů

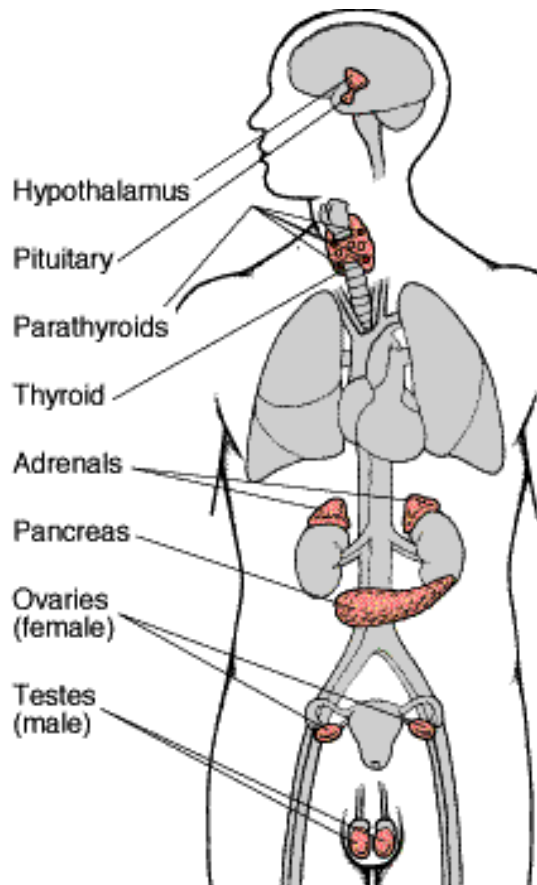
- hormony na rozdíl od substrátů cirkulují ve velmi malých koncentracích
 $10^{-9} - 10^{-15}$ mol/l
 - dostatečného efektu je docíleno existencí velmi specifických a afinitních receptorů na cílových bb.
- receptory
 - membránové
 - ☛ 2. posel
 - intracelulární
 - signální kaskády
 - G-protein
 - ☛ cAMP, cGMP, IP_3/Ca^{2+} , DAG
 - tyrosinkináza
 - iontový kanál (ligand-gated)



Funkce hormonů a endokrinologická terminologie

- zajišťování a udržování homeostázy
 - kontrola extracelulárního objemu
 - krevní tlak
 - elektrolytové složení
 - koncentrace iontů
- regulace dodávky energie
 - metabolismus
 - tvorba a využití zásob
- reprodukce
 - růst a vývoj reprodukčních orgánů a sekundárních pohl. znaků
 - produkce gamet
 - sexuální chování
 - těhotenství a laktace
- růst a vývoj
 - časování a zástava růstu
- terminologie
 - hormon – receptor – cílová buňka
 - endokrinní – parakrinní - autokrinní
 - receptivita - responsivita
 - ligand - agonista - antagonist
 - kompartmenty

“Klasické” a “neklasické” endokrinní žlázy a tkáně



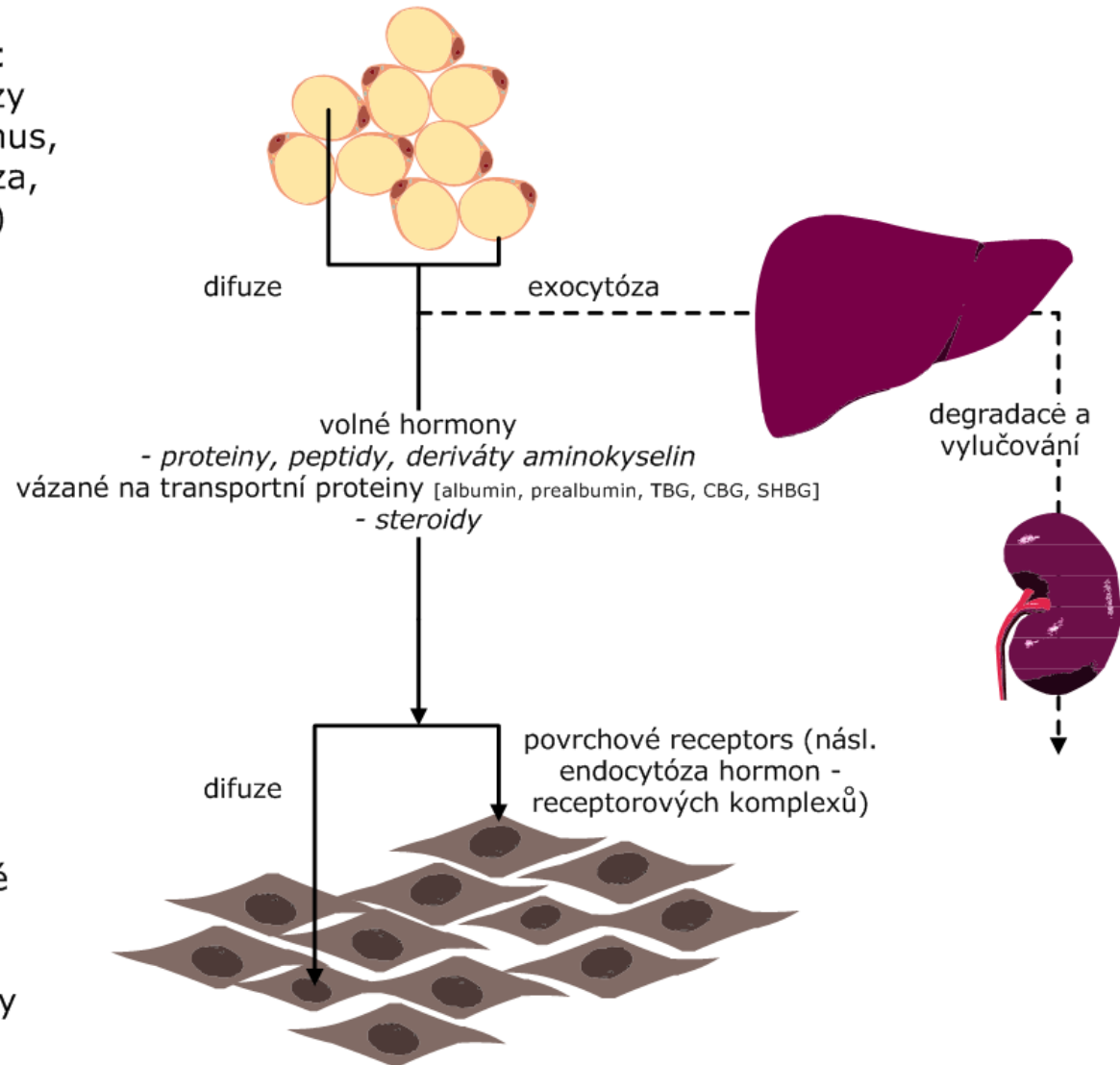
- difuzní endokrinní systém:
 - srdce
 - atriální natriuretický peptid (ANP)
 - ledvina
 - erythropoetin, renin, 1,25-dihydroxyvitamin D
 - játra
 - insulin-like growth factor (IGF-1)
 - GIT
 - cholecystikin (CCK), gastrin, sekretin, VIP, enteroglukagon, gastrin-releasing peptid, ...
 - tuková tkáň
 - leptin, resistin, adiponektin, ...

Endokrinní kompartmenty

produkční kompartment
- endokrinní žlázy
(např. hypothalamus, hypofýza, št. žláza, nadledvina,)

transportně-metabolizační kompartment
- krev, lymfa, tkáňový mok

kompartiment cílových buněk
- buňky vybavené specifickými receptory pro konkrétní hormony

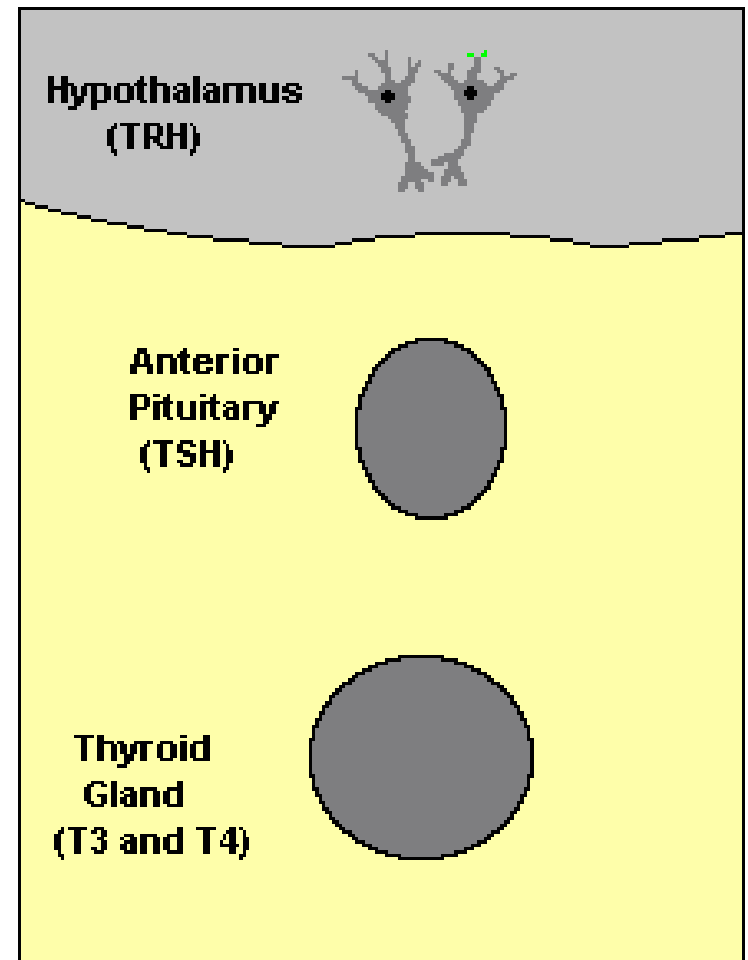


Klasifikace hormonů - struktura

Peptidy a proteiny	Steroidy a jiné deriváty cholesterolu	Deriváty aminokyselin
produkty translace, secernovány jako pro-hormony, velikost od 3 aminokyselin – velké proteiny	rychlost-limitujícím krokem syntézy je konverze CH na pregnenolon	Tyr (T3, T4, katecholaminy) Trp (serotonin, melatonin) Glu (histamin)
počas cirkulujících peptidů typicky minuty až hodiny, pak proteolyticky degradovány	metabolicky transformovány a vylučovány močí nebo žlučí, počas hodiny - dny	počas hormonů št. žlázy několik dnů, katecholaminy degradovány rychle (několik minut)
ACTH, FSG, TSH, LH, inzulin, parathormon, angiotensinogen, GH, kalcitonin,	aldosteron, glukokortikoidy, testosteron, estrogen, progesteron, vit. D	hormony št. žlázy, adrenalin, noradrenalin, dopamin, serotonin, melatonin, histamin

Zpětnovazebná kontrola produkce hormonů

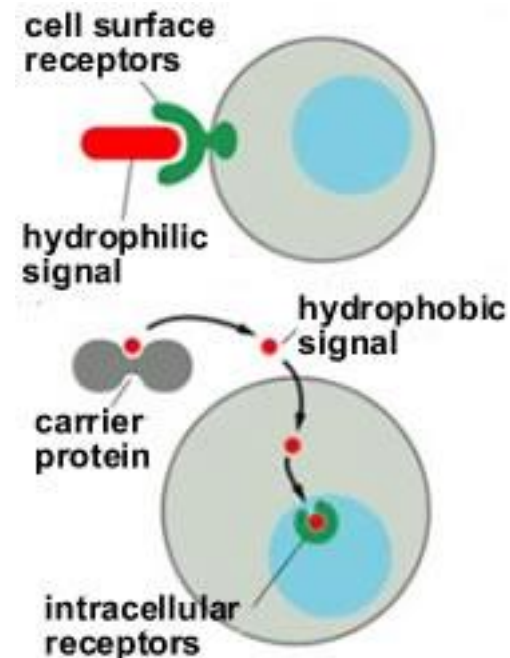
- typicky negativní zpětná vazba
 - hormon - hormon
 - osa hypothalamus – hypofyza – perif. žláza
 - hormon – substrát
 - glukóza – inzulin
 - glukóza – glukagon
 - elektrolyty – ADH
 - Ca – parathormon



Receptory hormonů a jejich účinek

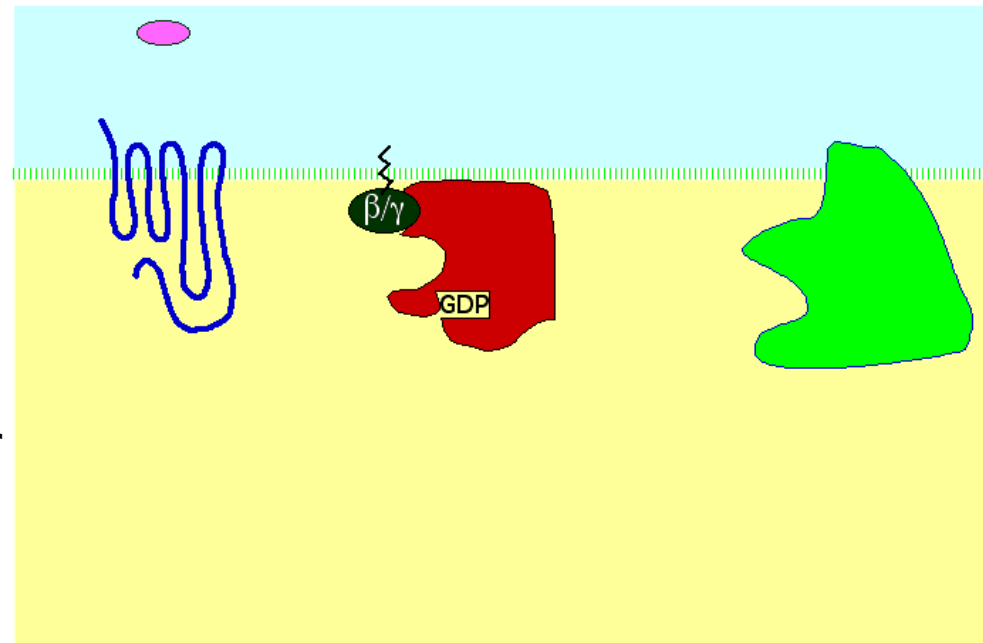
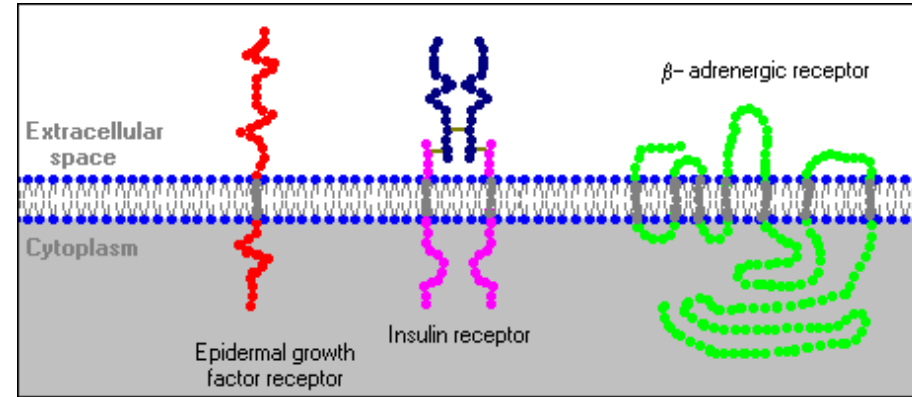
Lokalizace	Hormony	Mechanismus účinku
Buněčný povrch (plazmatická membrána)	proteiny, peptidy, katecholaminy	tvorba druhých posílů a tím změna aktivity dalších molekul (typicky enzymů)
Intracelulární (cytoplazma nebo jádro)	steroidy, hormony št. žlázy, kys. retinová	změna transkripce responsivních genů

- Povrchové receptory
 - aktivace enzymů a ostatních molekul = akutní účinek
 - změna konformace (katalyticky aktivní vs. neaktivní)
 - ☛ otevření kanálu
 - ☛ kovalentní modifikace (P, de-P)
 - ☛ degradace receptoru ("down-regulation")
- Intracelulární receptory
 - ovlivnění genové exprese = pozdní účinek
 - transkripce genů a synéza nových proteinů
 - ☛ syntéza enzymu/receptoru ("up-regulation")
 - ☛ růst & diferenciacce
 - ☛ buněčné dělení

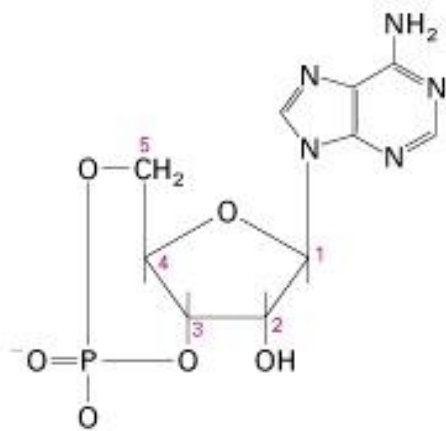


(1) Hormony s povrchovými receptory

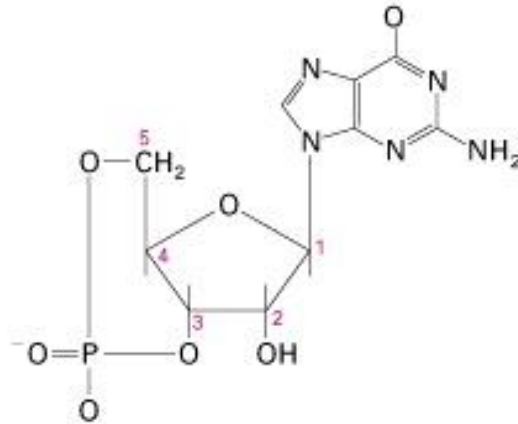
- proteinové a peptidové hormony, katecholaminy
 - vazba hormonu (tj. **prvního posla**) na receptor vede k vytvoření **druhého posla** (intracelulárně)
 - druhý posel zajišťuje přenos signálu uvnitř buňky (**signální transdukcí**)
- strukturu povrchových receptorů
 - extracelulární, transmembránová a cytoplazmatická doména
- typy signální transdukcce
 - aktivace of G-proteinu
 - aktivace proteinkináz
 - otevření iontového kanálu
- osud komplexů hormon-receptor
 - degradace celého komplexu
 - odstranění ligandu a recyklace receptoru



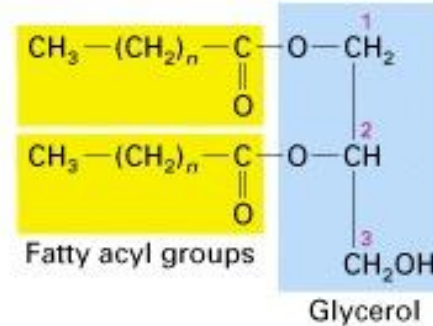
Typy druhých poslů



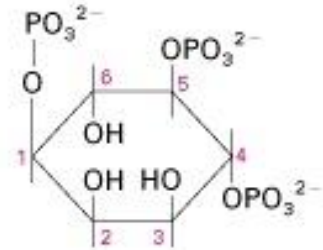
3',5'-Cyclic AMP
(cAMP)



3',5'-Cyclic GMP
(cGMP)



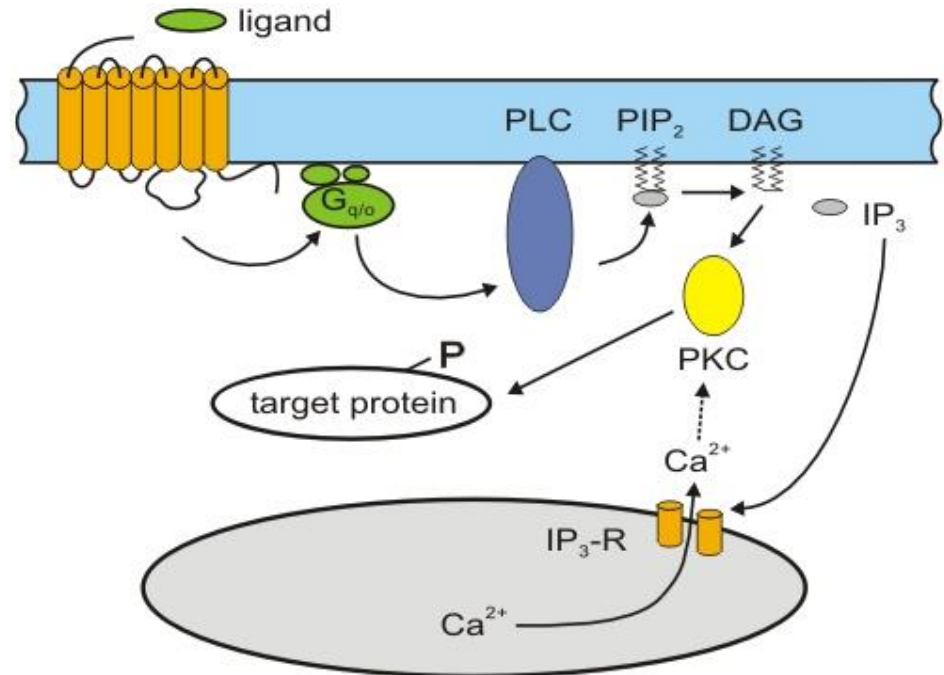
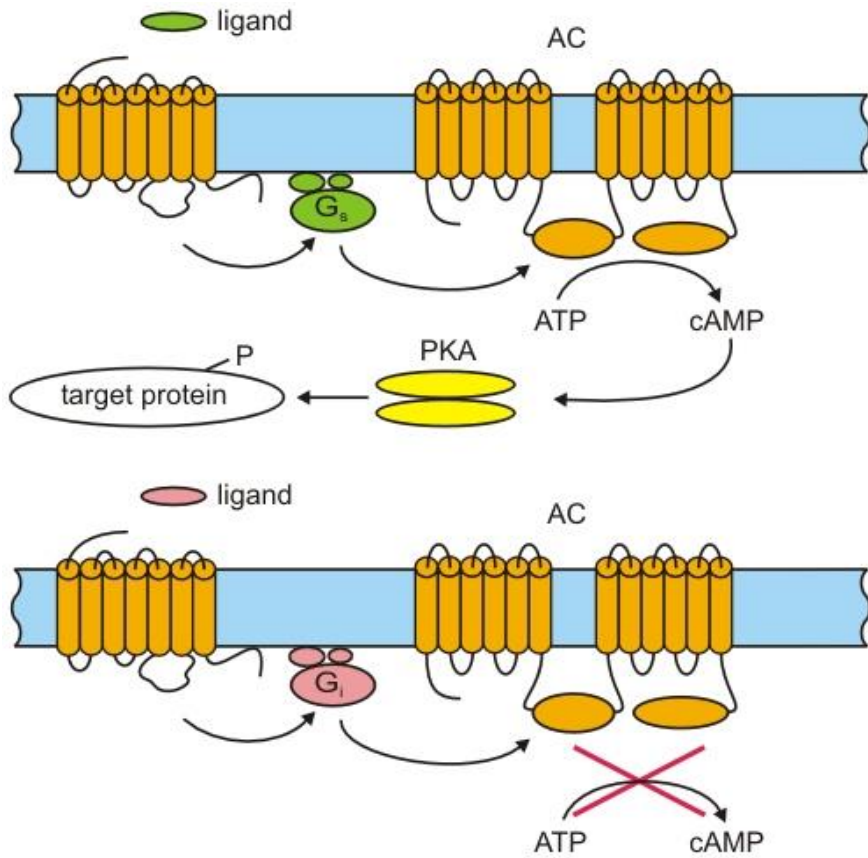
1,2-Diacylglycerol
(DAG)



Inositol
1,4,5-trisphosphate
(IP₃)

- adenylátcykláza → cyklický AMP
 - adrenalin, noradrenalin, glukagon, LH, FSH, kalcitonin, PTH, ADH
- guanylátcykláza → cyklický GMP
 - ANP, NO
- fosfolipáza C → Ca²⁺ a/nebo fosfoinositoly
 - adrenalin, noradrenalin, angiotensin II, ADH, GRH, TRH

cAMP a IP_3 /DAG signalizace

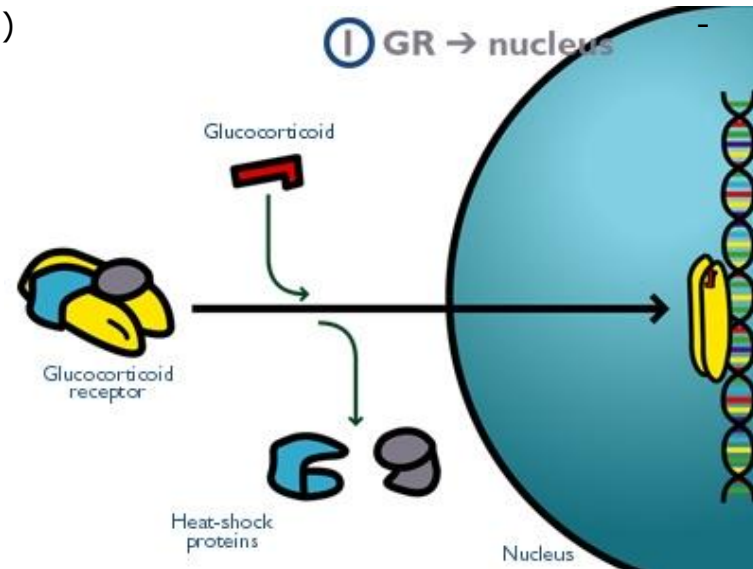


Efekty – aktivace kináz

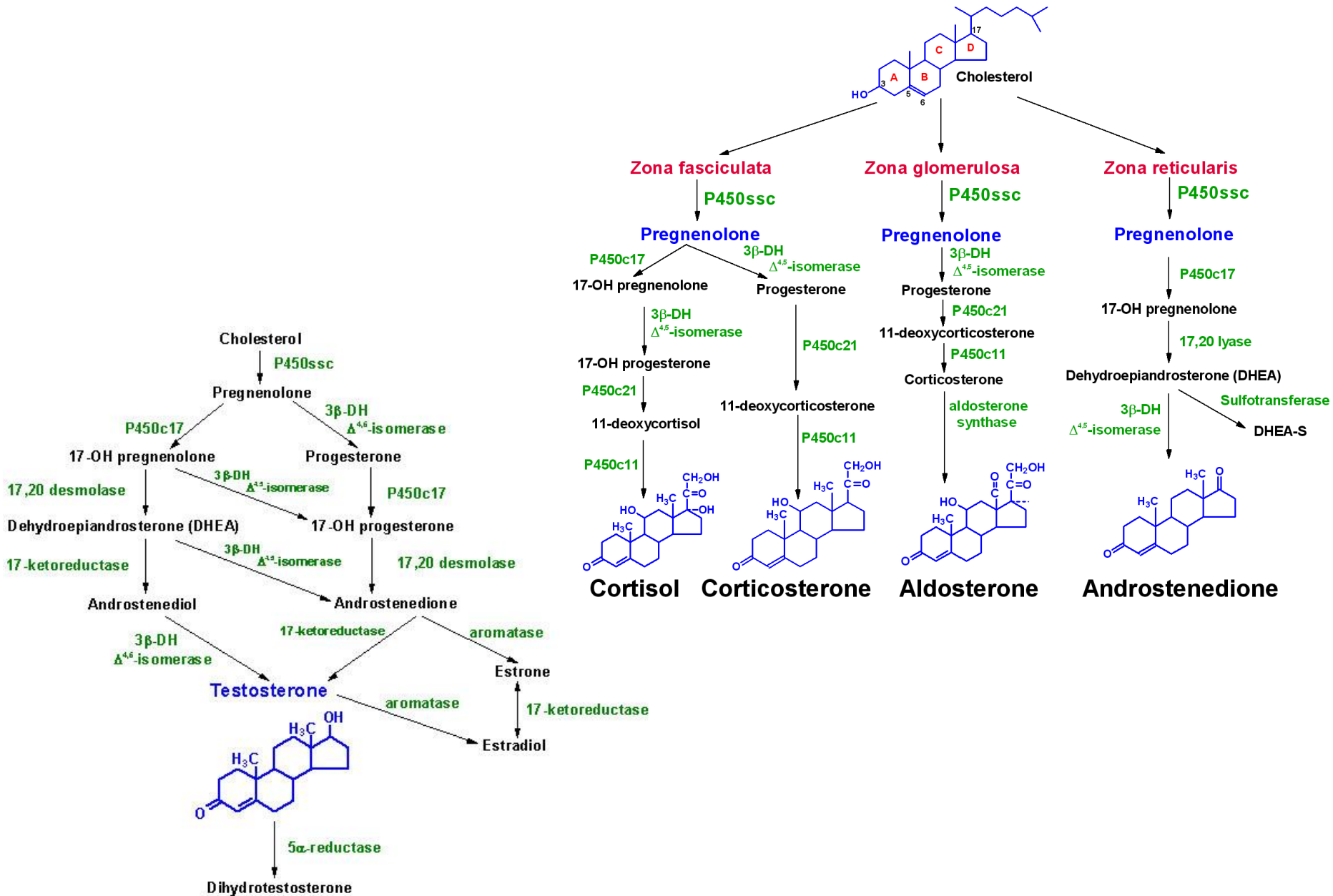
- (1) cAMP-dependentní proteinkináza (PKA)
 - fosforylace Ser nebo Thr
 - transkripce genů s CRE-CREB motivem
 - for **c**AMP **R**esponse **E**lement **B**inding protein
 - cAMP degradován cAMP-fosfodiesterázou
- (2) cGMP-dependentní proteinkináza (PKG)
 - efekt iontové kanály (Ca^{2+} a Na^{+})
- (3) DAG-dependentní proteinkináza (PKC)
 - fosforylace Ser nebo Thr
 - transkripce genů cestou AP-1
- (4) DAG → fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K)
- (5) $\text{IP}_3 \rightarrow \text{Ca}^{2+} \rightarrow$ kalmodulin → kalmodulin-dependentní proteinkináza (CAM-PK)

(2) Hormony s intracel. receptory

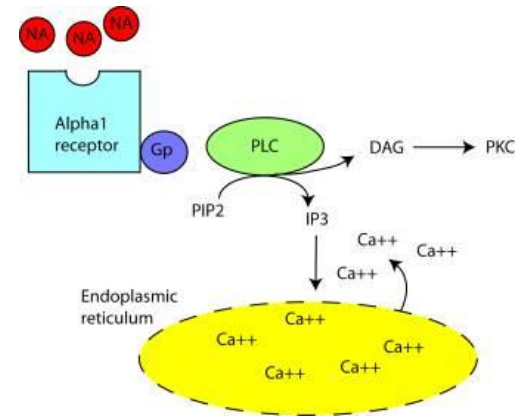
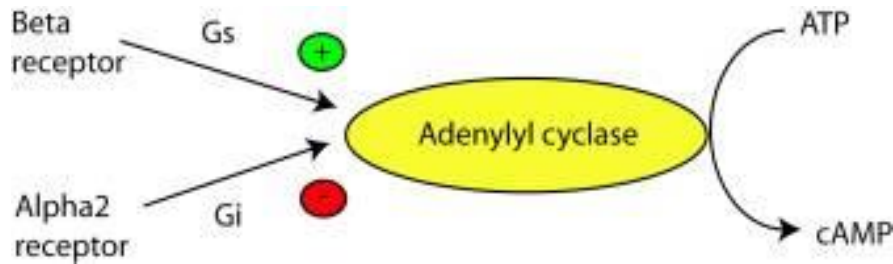
- komplexy hormon-receptor fungují jako **transkripční faktory** → ovlivňují genovou expresi v cílové buňce
- (1) receptory v **cytoplasmě**
 - struktura receptoru – 3 domény (aktivační, DNA-vazebná a hormon-vazebná)
 - po vazbě hormonu na receptor jeho aktivace a translokace do jádra
 - vazba na hormon responsivní elementy (HREs) genů → transkripce genů
 - ligandy
 - (A) steroidy
 - tvořeny z cholesterolu (pregnenolonu)
 - » glukokortikoidy (kortizol) - stimulace ACTH
 - » mineralokortikoidy (aldosteron) - stimulace AT II
 - » androgeny (testosteron) - stimulace LH
 - » estrogeny (estron, estradiol, progesteron) stimulace FSH, LH
 - v krvi transportovány ve vazbě na nosiče (TBG, CBG, SHBG, albumin, transthyretin)
 - difundují přes membránu
- (2) receptory v **jádře**
 - pro ne-steroidní ligandy (vitamin D₃ a T₃)
 - v inaktivním stavu jsou již vázány na DNA a blokovány inhibítorem,
 - vazba hormonu aktivuje transkripci genů
 - ligandy:
 - (A) 1, 25-dihydroxyvitamin D
 - (B) hormony štítné žlázy



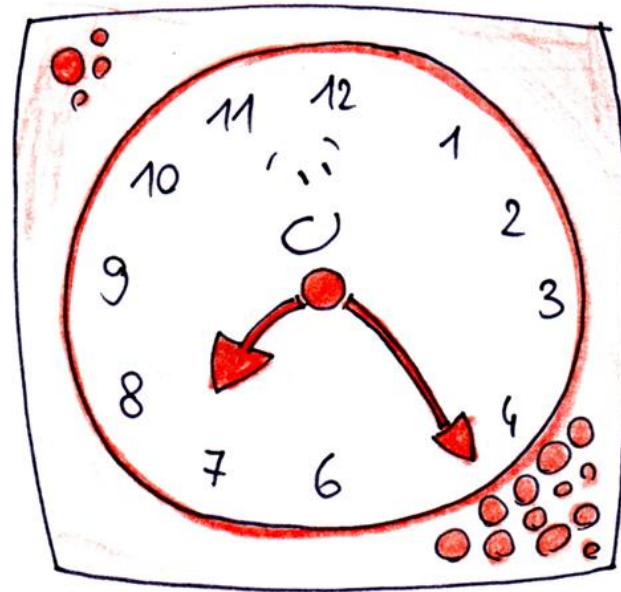
Steroidy – nadledvina a pohl. žlázy



Receptivita a rezponzivita buňky – příklad adrenergní receptory



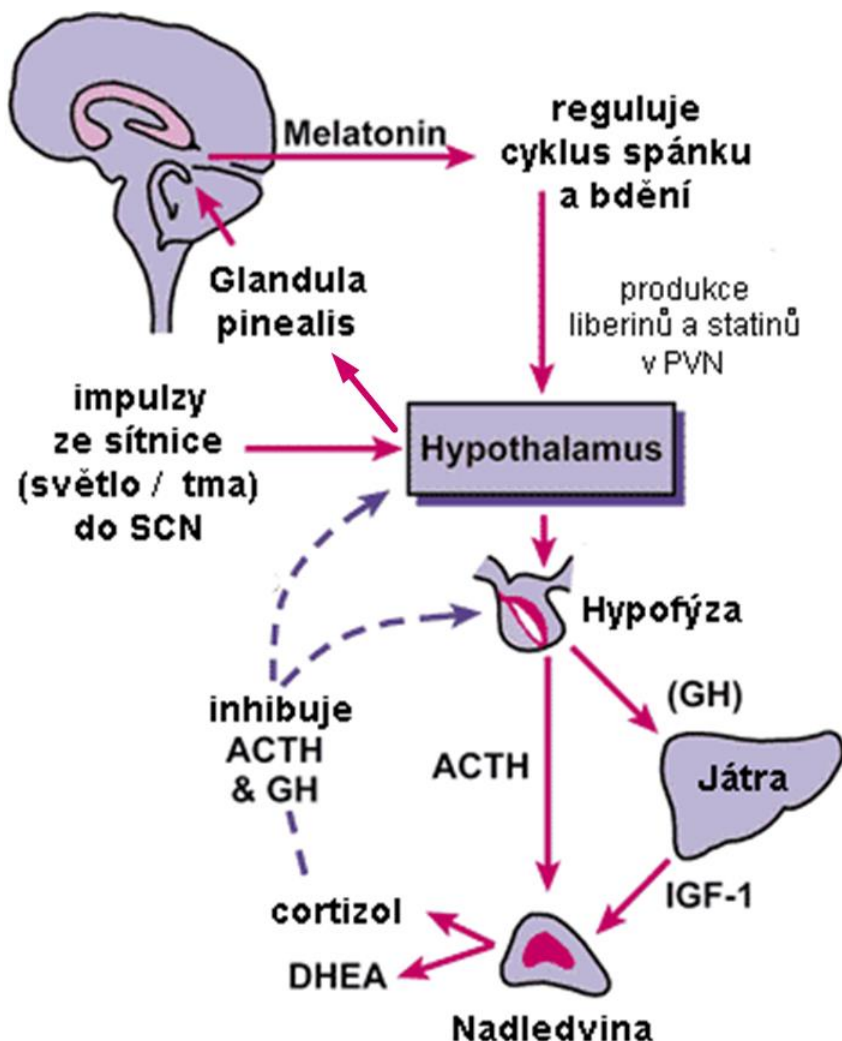
- receptivita
 - hormon ovlivňuje jen ty buňky, které pro něj mají receptor
- rezponzivita
 - typ odpovědi závisí na konkrétní signální transdukci
 - tentýž hormon může vyvolávat různý účinek v různých tkáních
- např. adrenergní receptory
 - β_1 , β_2 , β_3 a α_2 = G-protein
 - α_1 = PLC
 - ligandy: adrenalin, noradrenalin, syntetiční agonisté



CHRONOBIOLOGIE

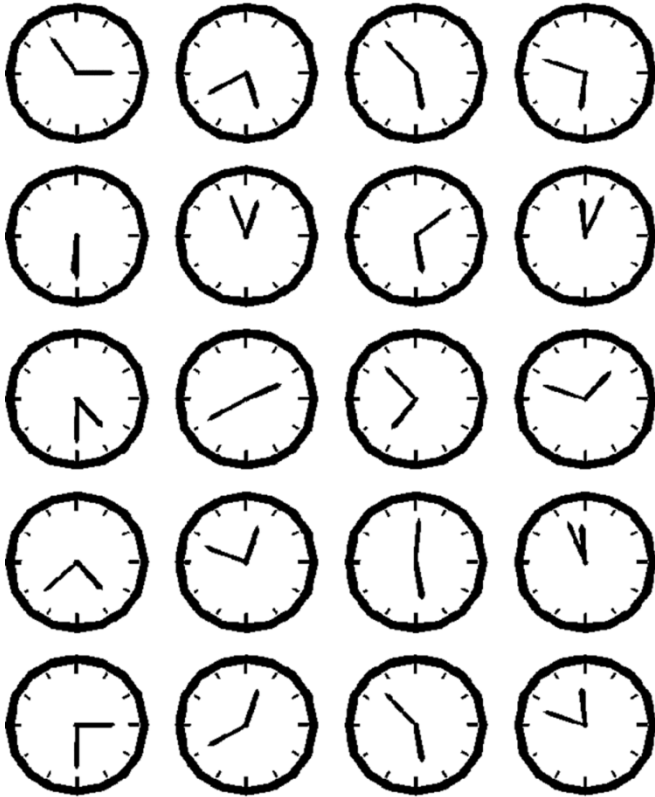
Biologické rytmy
Cirkadiánní hodiny
Poruchy

Denní (cirkadiánní) rytmus



- většina procesů v organizmu má nějaký charakteristický časový průběh
 - cyklus spánku/bdění
 - produkce hormonů během dne (cirkadiánní rytmus), měsíce (lunární), roku (anuální)
- velmi často v závislosti na vnějším prostředí
 - světlo/tma
 - teplota
 - sezóna
- integraci zajišťují smyslové orgány a vnitřní "biologické" hodiny
 - **nucleus suprachiasmaticus** (SCN) hypotalamu přijímá signály ze sítnice
 - ovlivňuje produkci melatoninu v šišince (glandula pinealis) hypofýzy
 - melatonin ovlivňuje produkci hormonů (liberiny a statiny) v **nucleus paraventricularis** (PVN) hypotalamu
- ty ovlivňují aktivitu periferních endokrinních žláz a takto zejména
 - spánkový rytmus
 - energetickou homeostázu

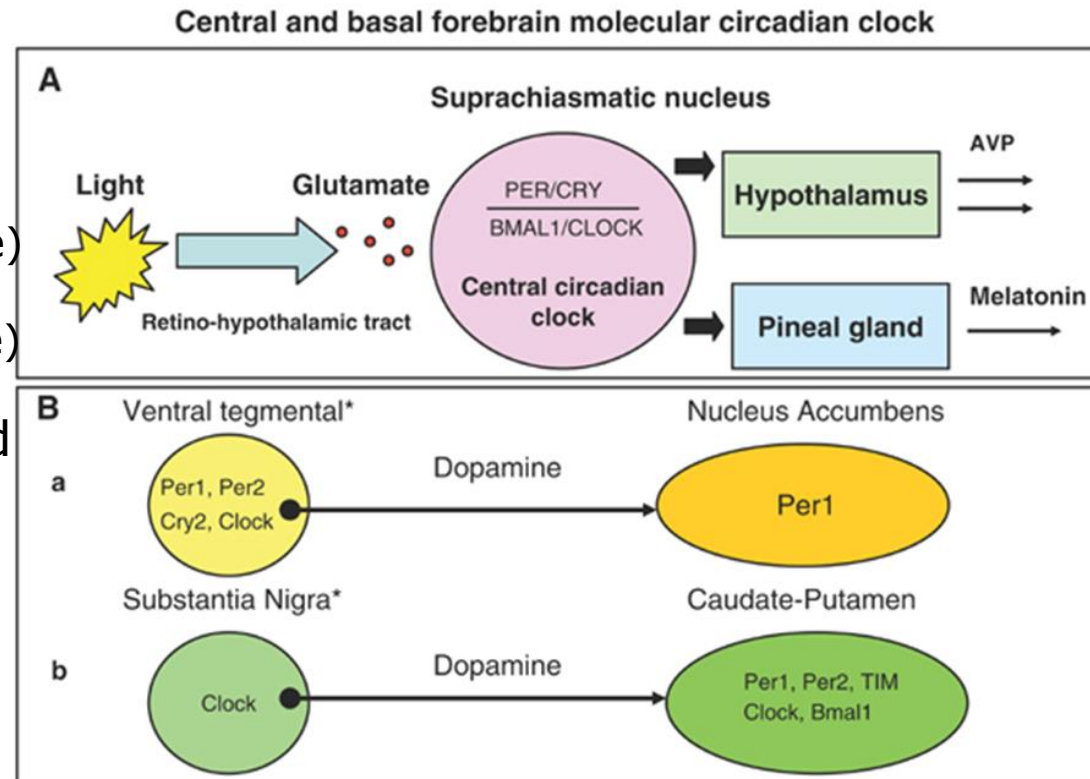
Cirkadiánní „hodiny“



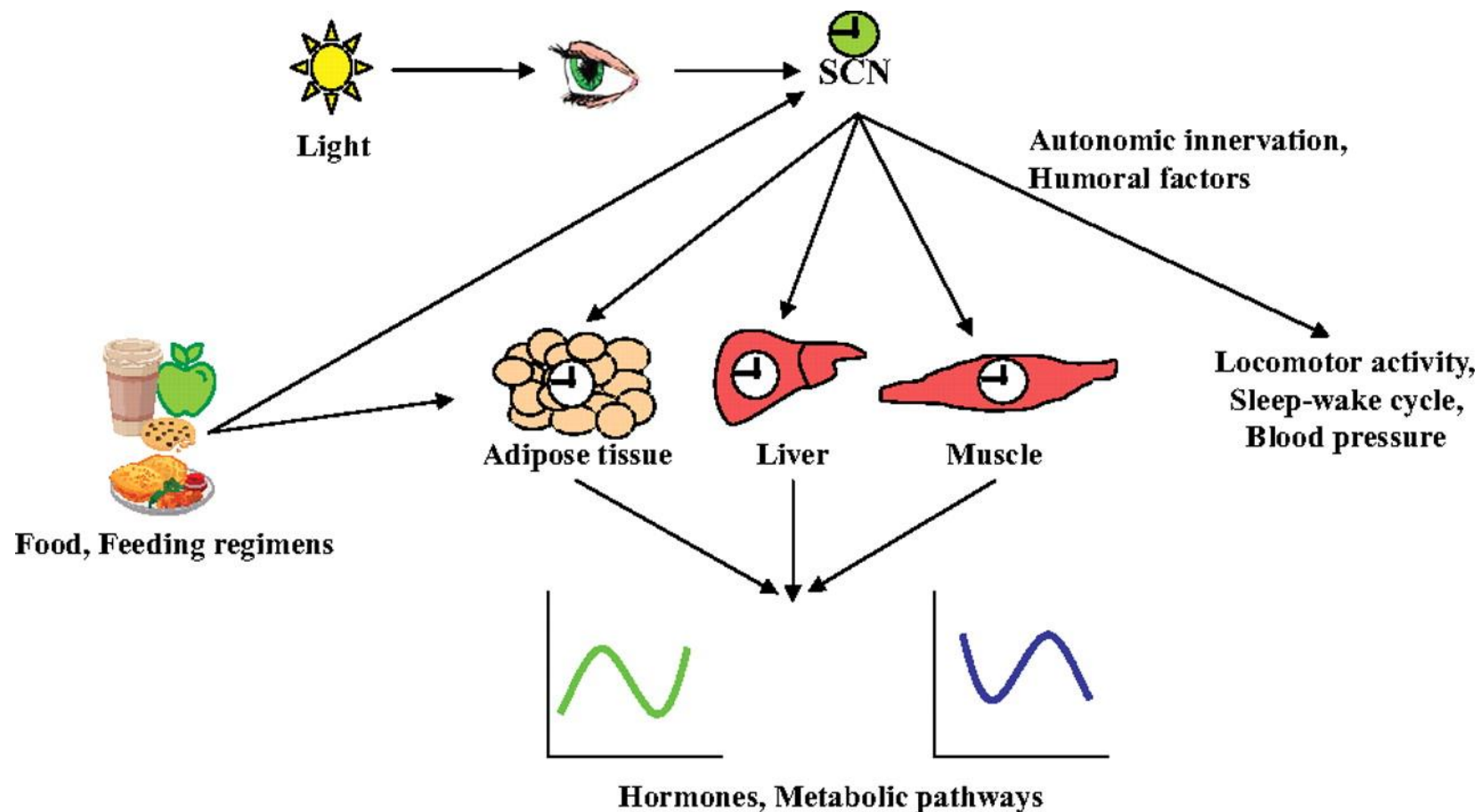
- generování cirkadiánních rytmů spočívá v koordinované expresi specifických „clock“ genů
 - podstatou je stupňovitý a zpožděný proces postupné transkripce a translace
 - většina produktů „clock“ genů funguje jako transkripční faktory
- změny v koncentraci, subcelulární lokalizaci, post-translačních modifikacích (fosforylace, acetylace, deacetylace, SUMOylace aj.) a zpoždění mezi transkripcí a translací ustavuje ~ 24-h cyklus
 - spíše však delší, k 24-hodinové synchronizaci dochází vlivem vnějších podnětů (světlo-tma)
- geny kódující „clock“ mechanismus zahrnují
 - circadian locomotor output cycles kaput (*Clock*)
 - brain and muscle-Arnt-like 1 (*Bmal1*)
 - *Period1* (*Per1*), *Period2* (*Per2*), *Period3* (*Per3*)
 - *Cryptochrome1* (*Cry1*) a *Cryptochrome2* (*Cry2*)

Molekulární podstata cirk. „hodin“

- podstatou rytmicity jsou negativní i pozitivní zpětnovazebné smyčky transkripce určitých genů (CGs), jejich translace, postransl. modifikace a degradace, tyto složí jako transkr. faktory dalších stovek genů (CCGs) v n. suprachiasmaticus a periferně a synchronizují tak podle zevního prostředí organismus
- hypotalamus
 - hodinové geny (clock genes, CGs)
 - Clock
 - BMal1 (Mop3), BMal2
 - Per1, Per2 (Period)
 - Cry1, Cry2 (Cryptochrome)
 - Rev – Erb-a
 - CK1ε CK1δ (kaseinkinase)
 - geny kontrolované hodinami (clock controlled genes, CCGs)
 - Per 3
 - AVP (arginin vasopresin)
 - Dbp (D-element binding protein)
- periferní orgány



Koordinace signálů z centrálních a periferních „hodin“



Froy O Endocrine Reviews 2010;31:1-24

©2010 by Endocrine Society

ENDOCRINE
REVIEWS

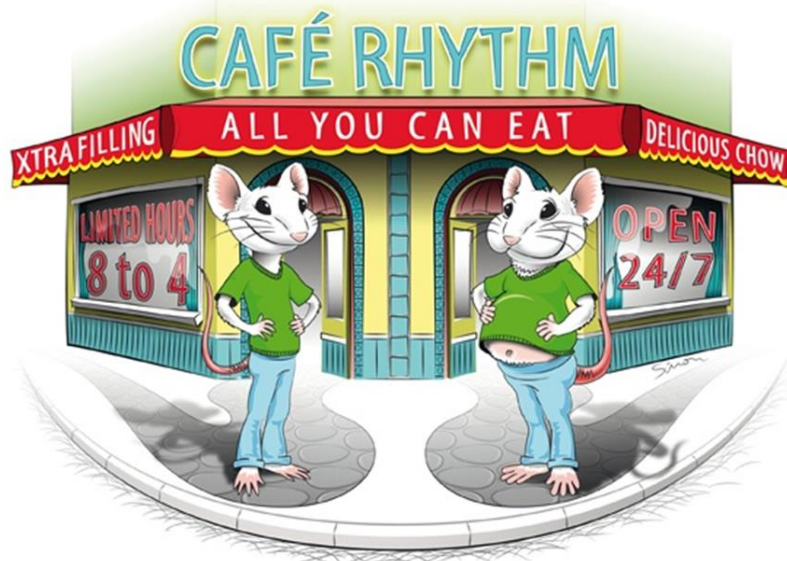
Poruchy cirkadiánní rytmicity

Cell Metabolism

Volume 15
Number 6

June 6, 2012

www.cellpress.com

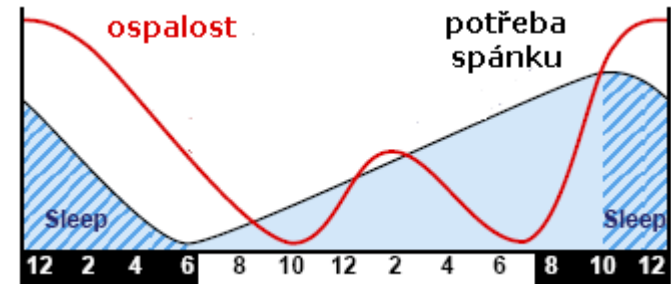


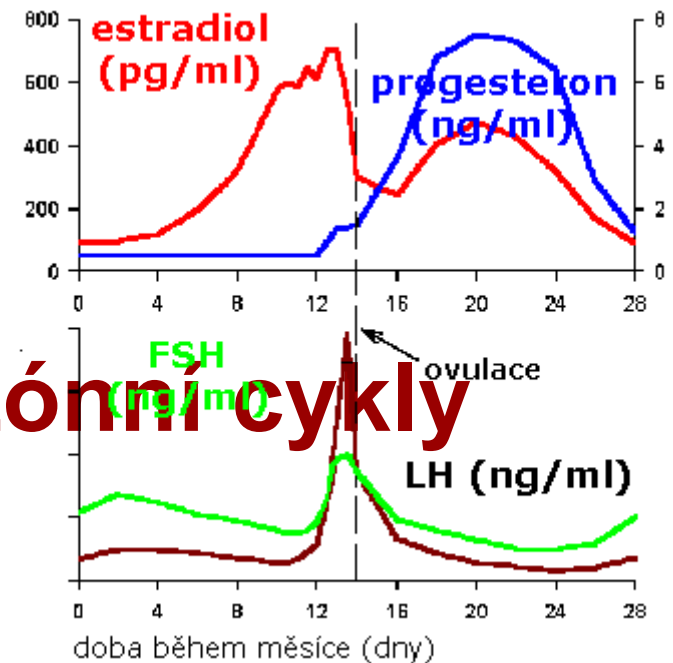
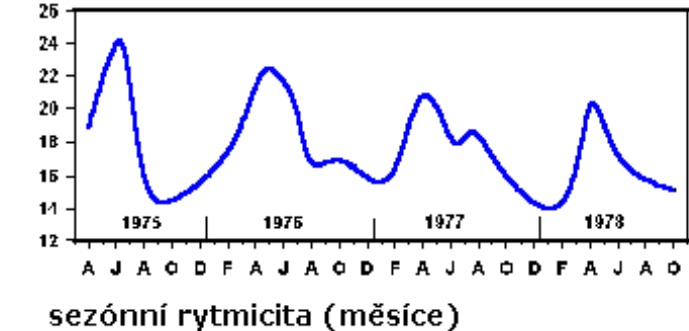
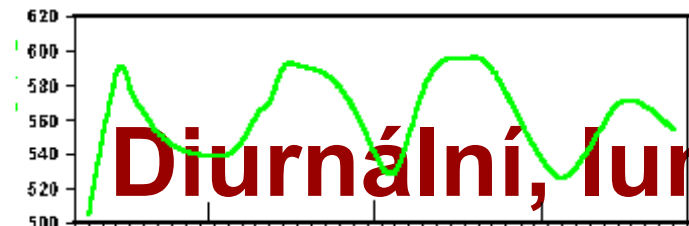
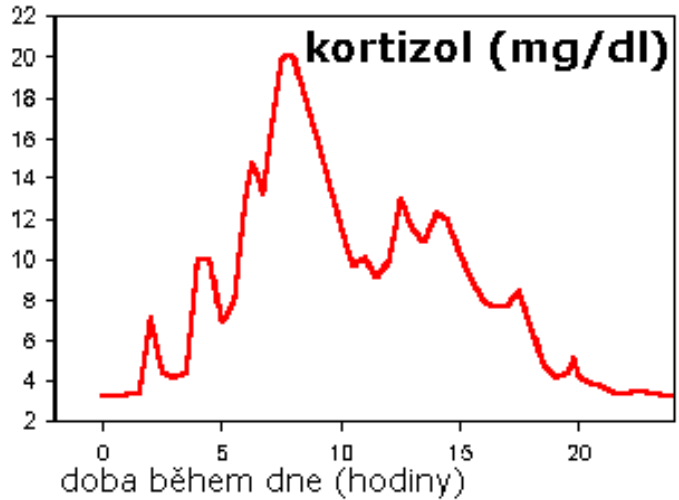
**Time-Restricted Feeding
Prevents Obesity**

- práce na směny
- jet lag
- poruchy spánku
- metabolické onemocnění
 - T2DM
 - obezita
 - kardiovaskulární choroby
- nádory
- psychiatrická onemocnění
 - biopolární poruchy
 - Alzheimerova choroba?

Cyklus spánek & bdění

- další poruchy spánku
 - spánková apnoe
 - insomnie
 - narkolepsie a hypersomnie
 - parasomnie (“náměsíčnost”)
 - prim. noční enuresis

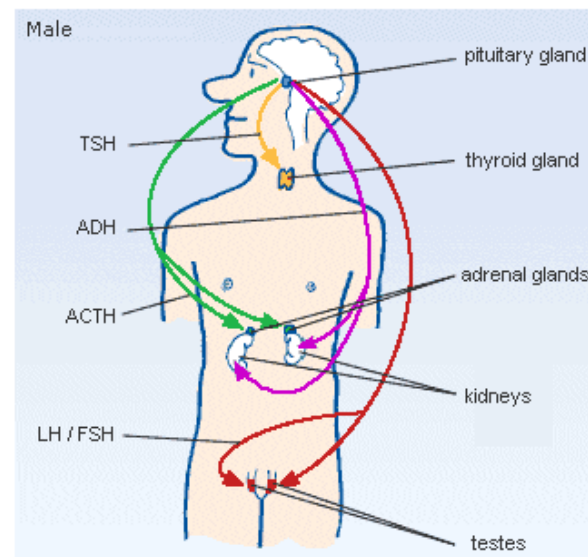
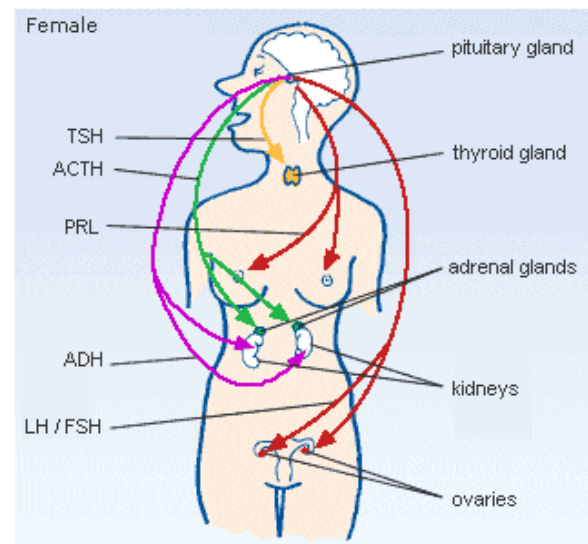




Diurnální, lunární a sezónní cykly

Mechanismus vzniku endokrinopatií

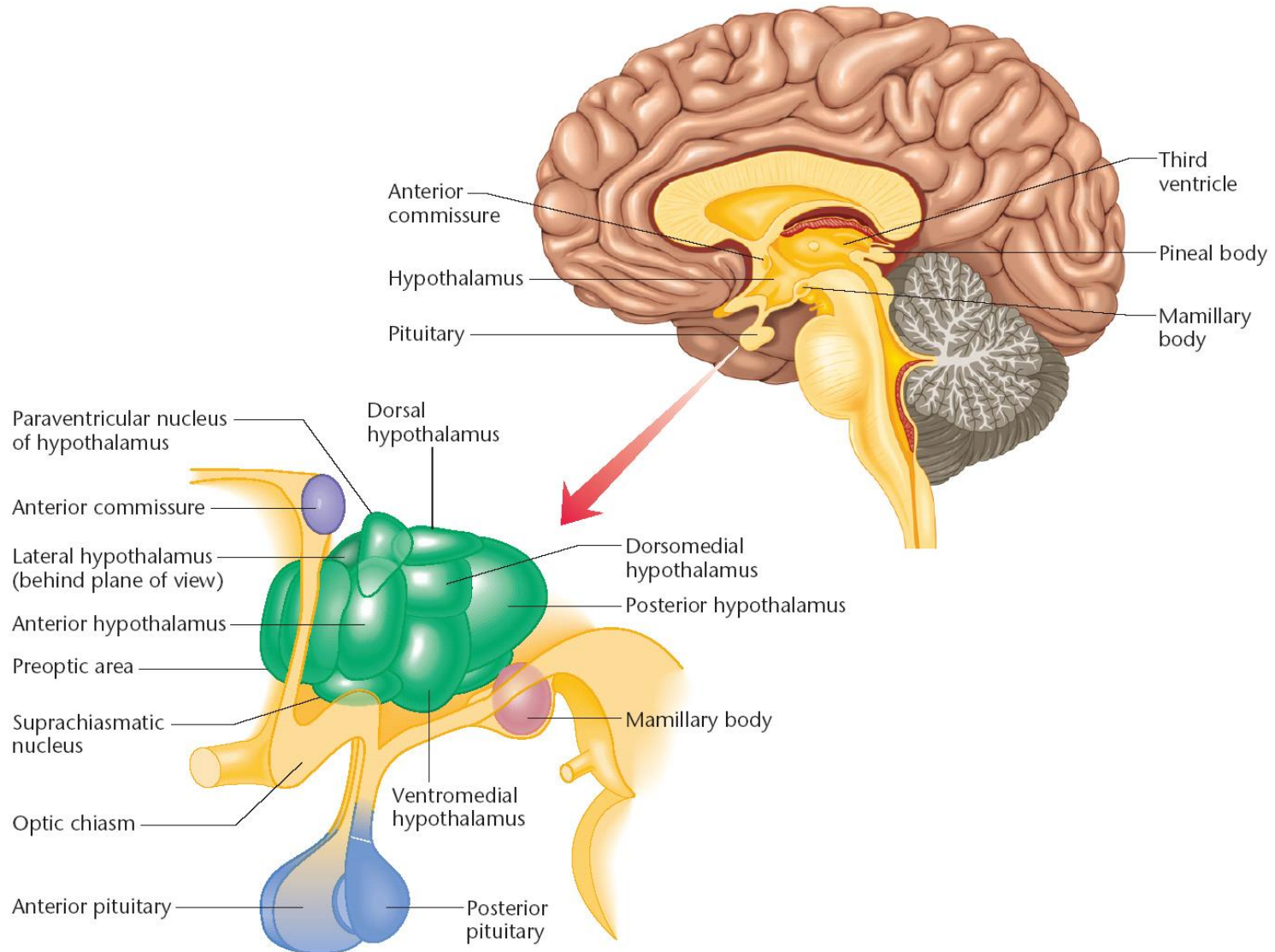
- (1) deficit hormonu
 - destrukční proces postihující žlázu nebo porucha syntézy
 - hereditární
 - ☛ genetický defekt = mutace genu pro hormon nebo enzym nutný k jeho syntéze
 - získaný
 - ☛ infekce
 - ☛ infarkt
 - ☛ komprese tumorem
 - ☛ **autoimunita**
 - » většinou hypersensitivita II. typu
- (2) nadbytek hormonu
 - autotopická sekrece – ve žláze
 - tumor (**adenom**)
 - imunopatologická
 - ☛ hypersensitivita V. typu – stimulace anti-receptorovými Ig
 - ektopická sekrece – jinde
 - tumor
 - exogenní (iatrogenní) – terapeutická nutnost
- (3) rezistence k hormonu
 - abnormální hormon
 - protilátky proti hormonu nebo receptoru
 - receptorový defekt
 - post-receptorový defekt



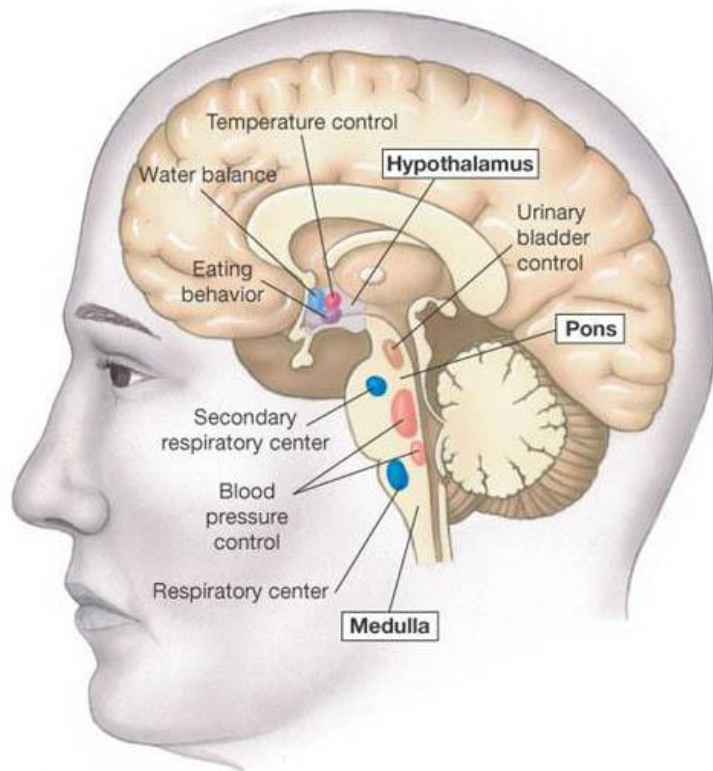
Diagnostika endokrinopatií

- přímé stanovení specifického hormonu [referenční intervaly]
 - RIA, EIA
- dynamické testy – testuje se odpověď na:
 - stimulaci (při podezření na hypofunkci)
 - např. testy nadledvin
 - ☛ podání analogu ACTH – stanovení hladiny kortizolu za 30. a 60. min
 - ☛ hypoglykemie (navozená inzulinem) – normálně stimulace osy CRH/ACTH + STH/kortizol
 - ☛ koncentrační test (krátkodobé přerušení příjmu tekutin) – normálně stimuluje ADH
 - nebo test štítné žl. podáním TSH
 - inhibici (při podezření na hyperfunkci)
 - dexamethasonový – podání inhibuje osu CRH/ACTH/kortizol
 - chemická inhibice syntézy kortizolu v kůře nadledvin (11- β -hydroxyláza) metyraponem – normálně zvýšení ACTH

Hypothalamus

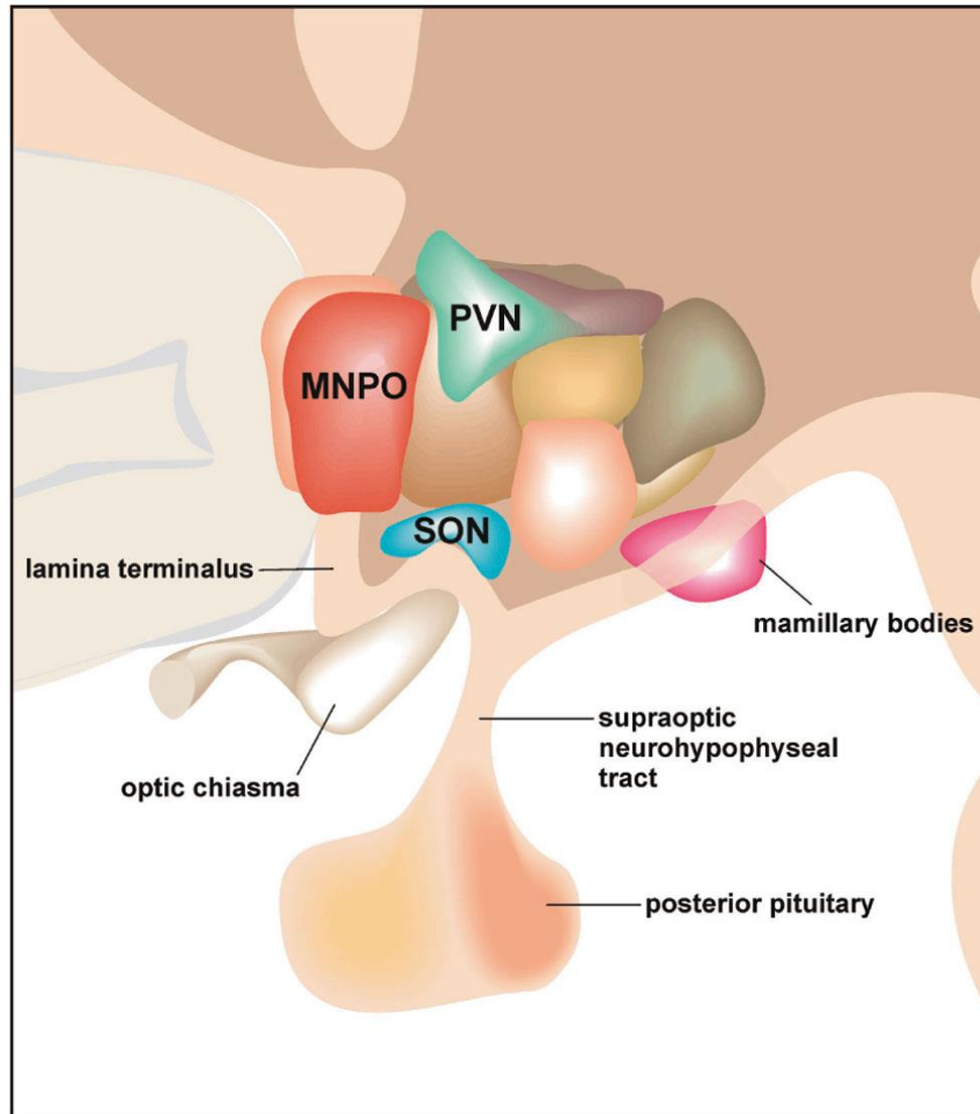


Hypothalamus – fyziol. funkce



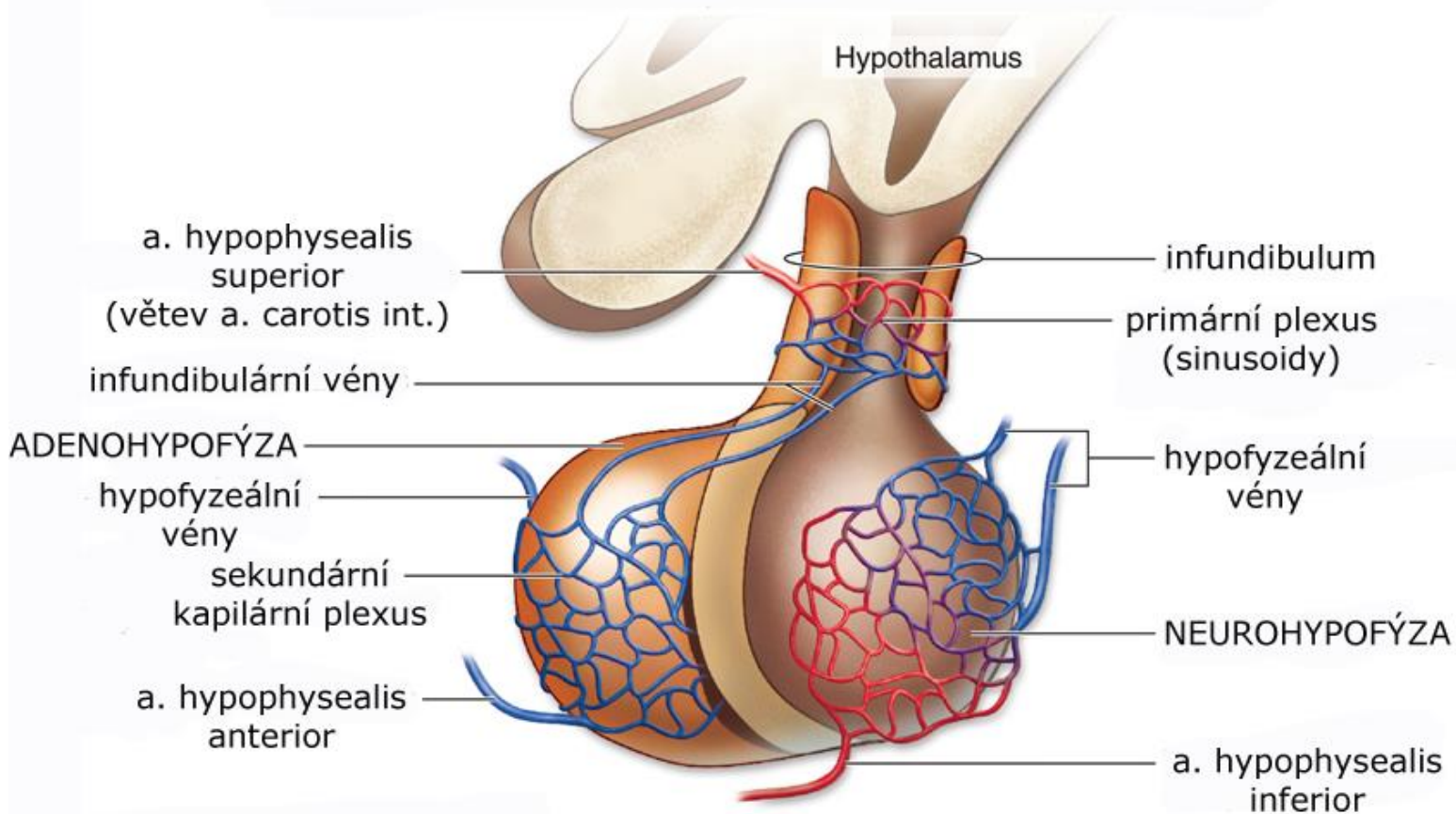
- koordinace funkcí vegetativního a somatického nerv. systému, limbického systému, imunity a endokrinních žláz → **udržování homeostázy**
 - termoregulace
 - chemická homeostáza (osmolarita, acidobáza, cirk. volem)
 - kontrola uvolňování hormonů z adenohypofýzy (hypofyzeotropní hormony)
 - liberiny ("releasing hormony")
 - somatostatiny
 - dopamin (prolaktostatin)
 - produkce hormonů (SON, PVN) transportovaných axonálním transportem do neurohypofýzy
 - ADH (vazopresin) a oxytocin
 - kontrola energetického metabolismu
 - množství tukových zásob
 - pocit sytosti/hladu
 - kontrola reprodukčních (sexuálních) funkcí
 - kontrola vegetativního nerv. systému
 - koordinace stresové reakce
- lokální porušení hematoencefalická bariéry umožňují funkci "-statů"
- hypothalamus 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 hypothalamem a adenohypofýzou

Hypothalamus – jádra a centra

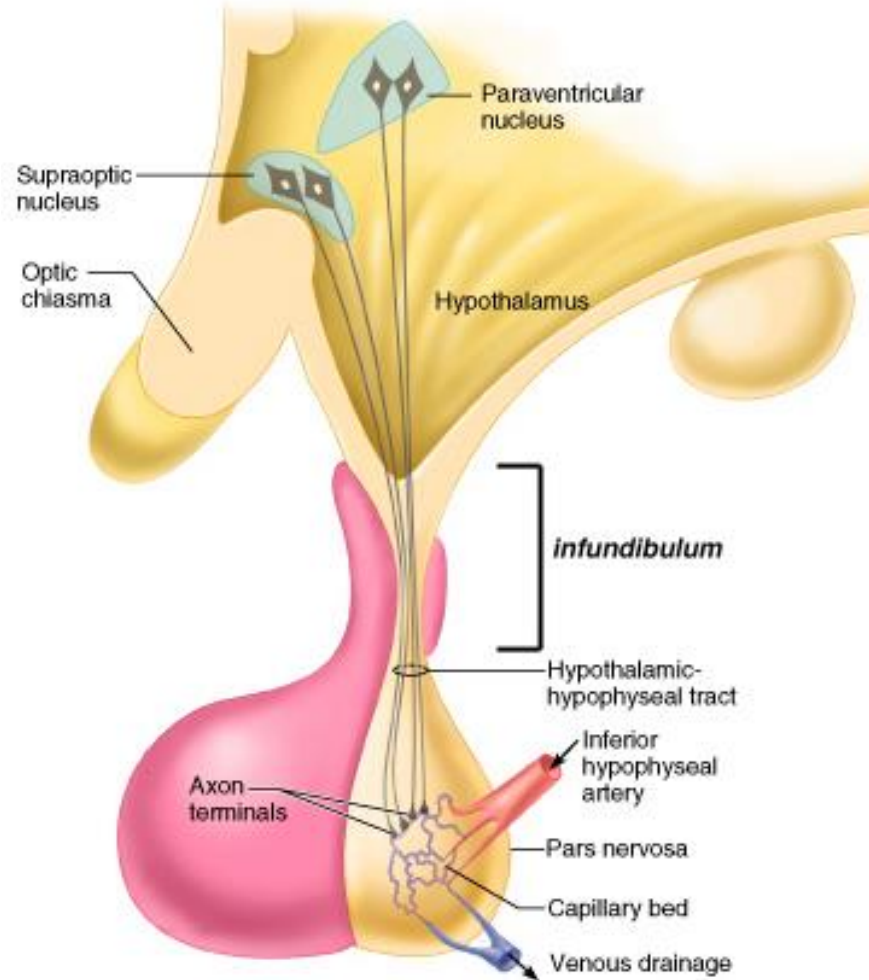


Endokrinní funkční jednotka hypotalamus - adenohypofýza

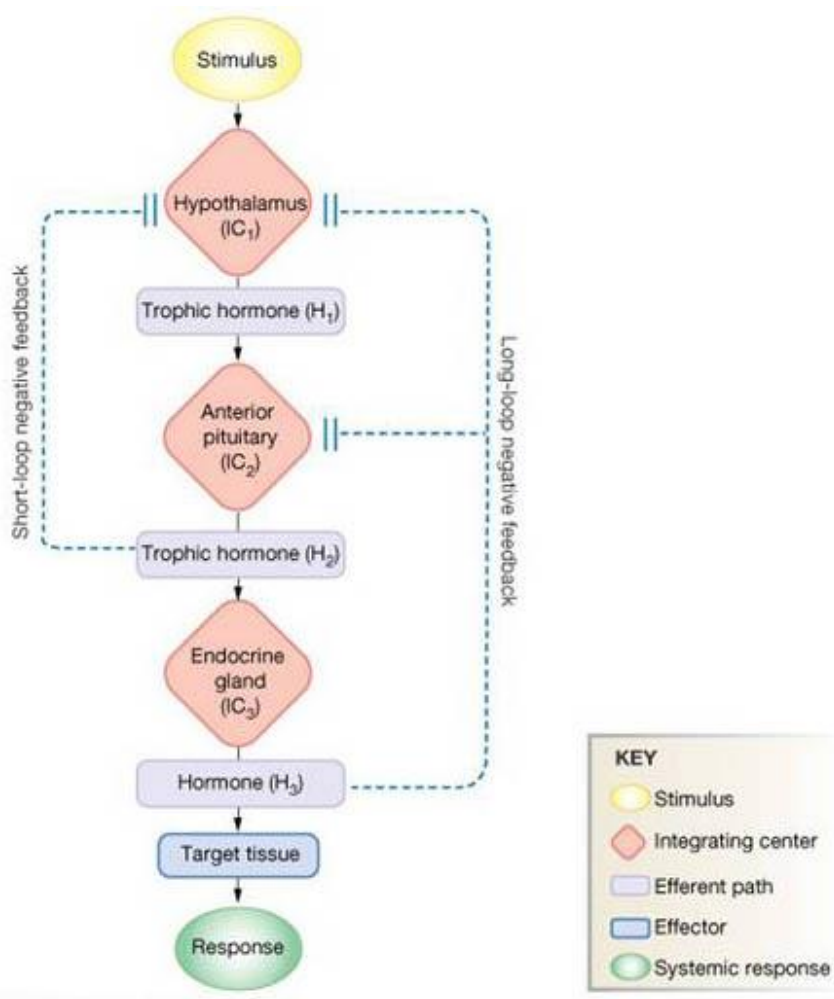
HYPOTHALAMO-HYPOFYZEÁRNÍ PORTÁLNÍ SYSTÉM



Endokrinní funkční jednotka hypotalamus - neurohypofýza



Sekrece hypofyzeotropních hormonů



- thyreotropin-releasing hormon (TRH)
- korticotropin-releasing hormon (CRH)
- gonadotropin-releasing hormon (GnRH)
- growth hormone-releasing (GHRH) a growth hormone-inhibiting hormon (GHIH)
- prolaktin-releasing (PRF) a prolaktin-inhibiting hormon (PIH)
 - PIH = dopamin

Poruchy funkce hypotalamu

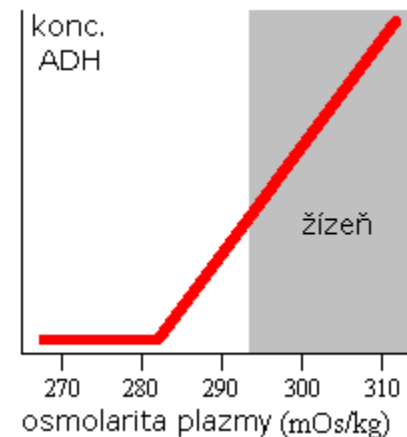
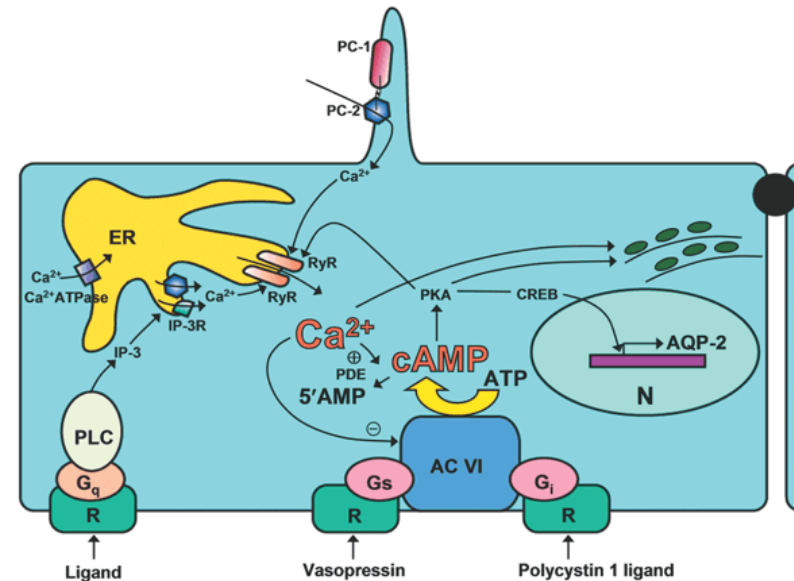
- důsledek
 - poúrazové a pooperační stavy (zlomeniny báze lebny)
 - nádorů CNS a metastáz do CNS
 - hemoragie
 - ischemie
 - autoimunity
 - infekce, TBC a sarkoidózy
- endokrinologické symptomy často provázeny dalšími
 - poruchy příjmu potravy (hypothal. obezita)
 - poruchy spánku a bdění
 - poruchy termoregulace (hypertermie)
 - poruchy sexuálního chování
- vzácné vrozené komplexní hypothalamické syndromy
 - Prader-Willy (hyperfagie)
 - Fröhlichův (obezita a hypogonadismus)

Poruchy funkce hypotalamu

- (A) hypofunkční syndromy
 - (1) hypothalamický hypopituitarismus
 - porucha GnRH (→ hypogonadismus)
 - porucha GHRH (→ nanismus)
 - (2) centrální diabetes insipidus
- (B) hyperfunkční syndromy
 - (1) pubertas praecox
 - předčasné zahájení pulzní sekrece GnRH
 - pokud je důvodem předč. produkce pohl. hormonů v kůře nadledvin nebo gonádách, jedná se o pseudopubertas praecox
 - (2) syndrom nadměrné produkce ADH (Schwartz-Barterův syndrom)
 - vede k retenci tekutiny (hyponatremii) a hypertenzi

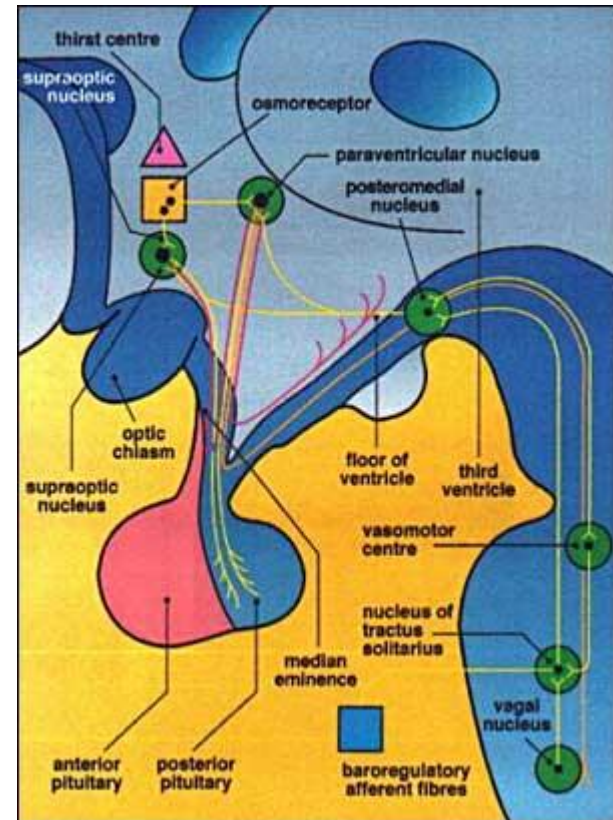
Diabetes insipidus (DI)

- (a) centrální DI
 - při poškození >85% ADH-produkujících neuronů PVN a SON nebo neurohypofýzy = ↓ **ADH**
- (b) renální DI (hereditární)
 - z důsledku mutací v genech pro ADH-receptory (V2) nebo aquaporin-2 = ↑ **ADH**
- patofyziologie
 - ADH (vazopresin) se váže na své receptory
 - V1a – hl. sval. bb. medie cév
 - ☛ → vazokonstrikce
 - V1b – kortikotropní bb. adenohypofýzy
 - ☛ → produkce ACTH
 - **V2 – bb. sběracího kanálku**
 - ☛ → tvorba a translokace kanálů pro vodu (aquaporin-2) z cytoplazmy do membrány → resorpce vody do hypertonické dřeně
 - diuréza až 20l/den (↓↓ osmolarita moči / ↑ osmolarity plazmy)
 - hypernatremie ($\text{Na} > 145\text{mmol/l}$)
 - pocit žízně a příjem tekutin může DI kompenzovat
 - ale při poruše příjmu tekutin nebo poruše pocitu žízně (hypodipsie, adipsie) hrozí dehydratace
 - diff. dg.
 - primární polydipsie
 - ☛ psychogenní nadměrný příjem tekutin, není ale hypernatremie!!!
 - těhotenský DI
 - ☛ placenta produkuje enzym vazopresinázu (štěpí ADH)

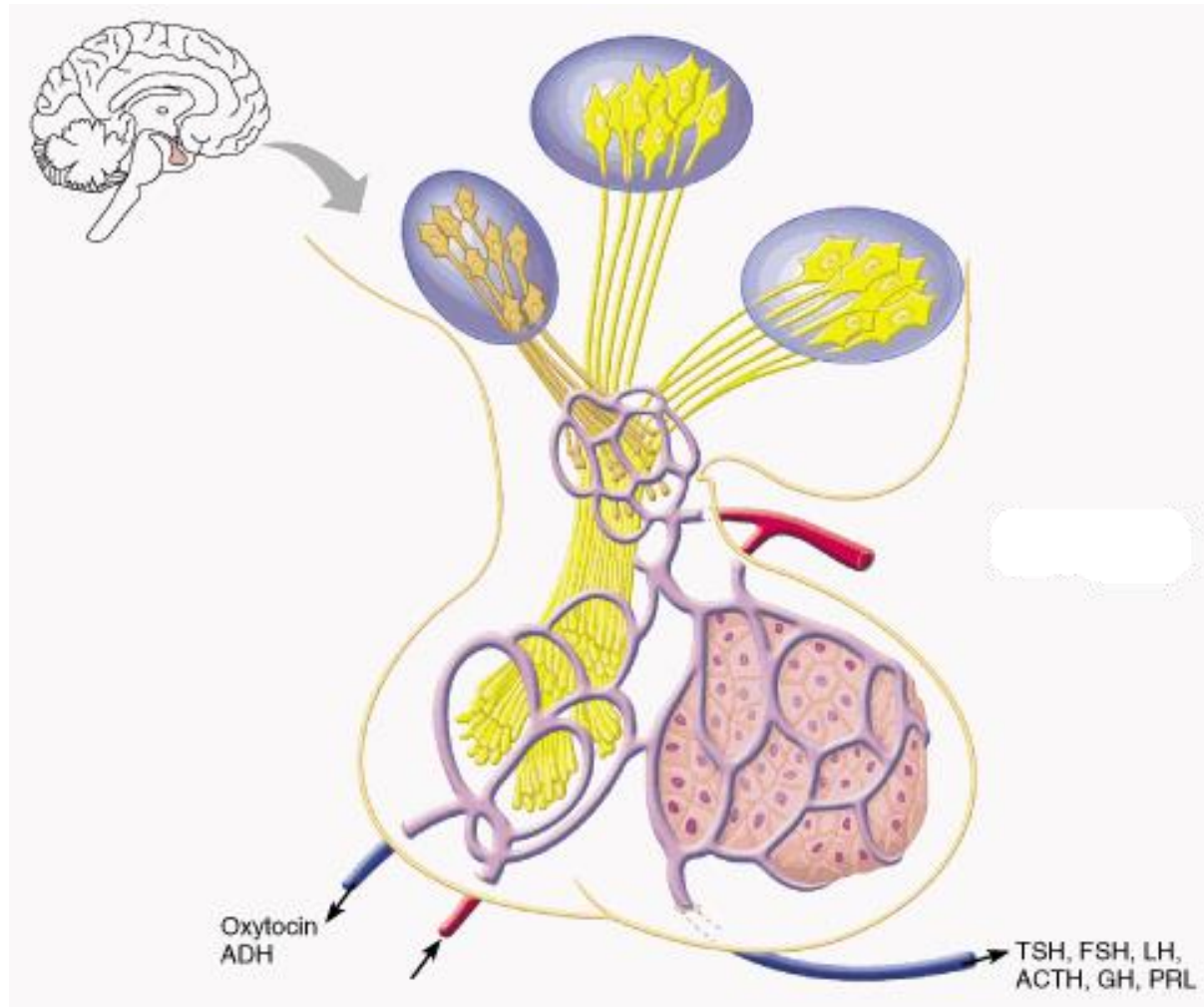


Hypotalamický "osmostat" a ADH

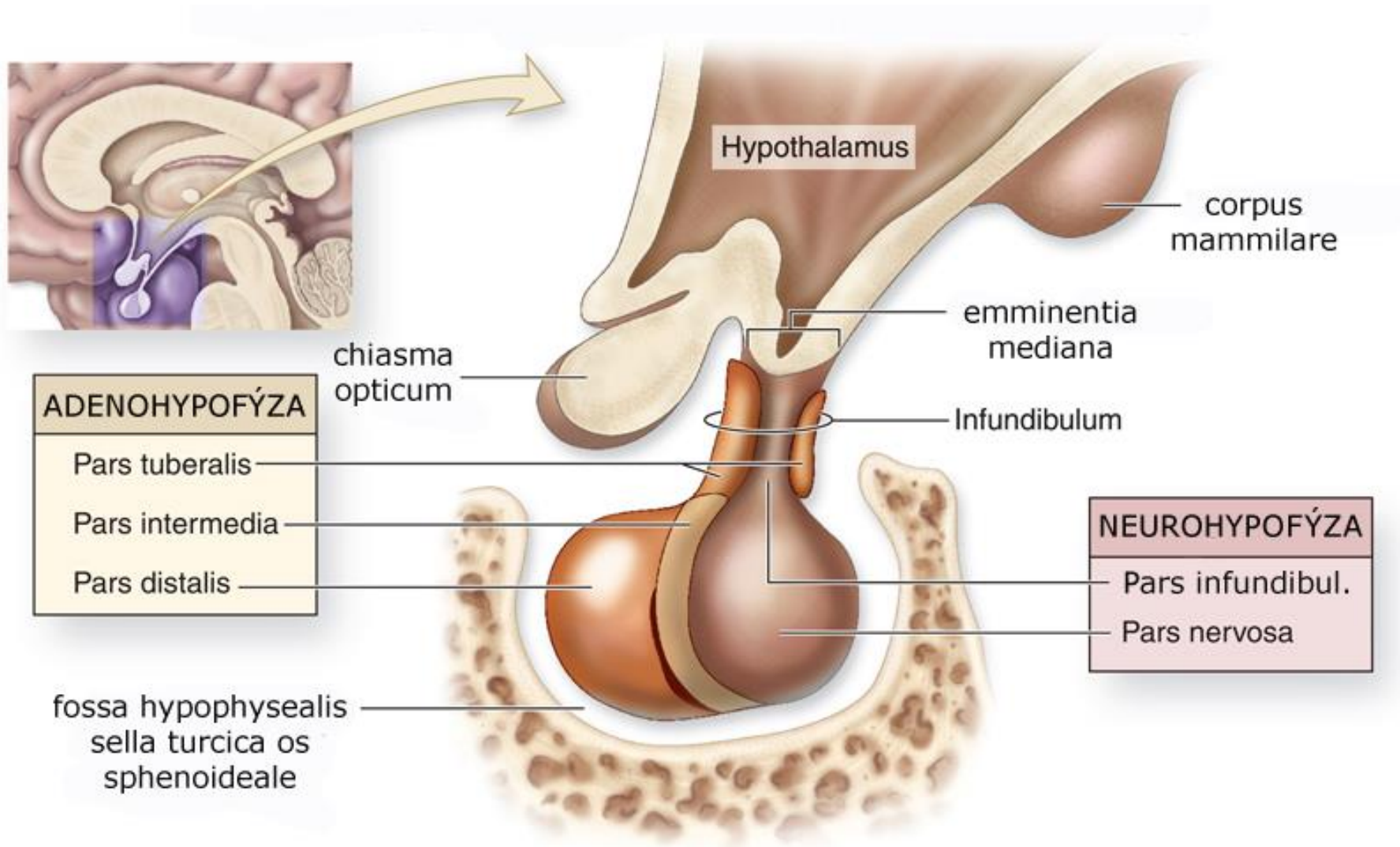
- reaguje na 1% odchylky od normy [275 - 295mosm/l]
- produkci ADH tlumí
 - snížení osmolarity
 - alkohol
 - chlad



Hypofýza

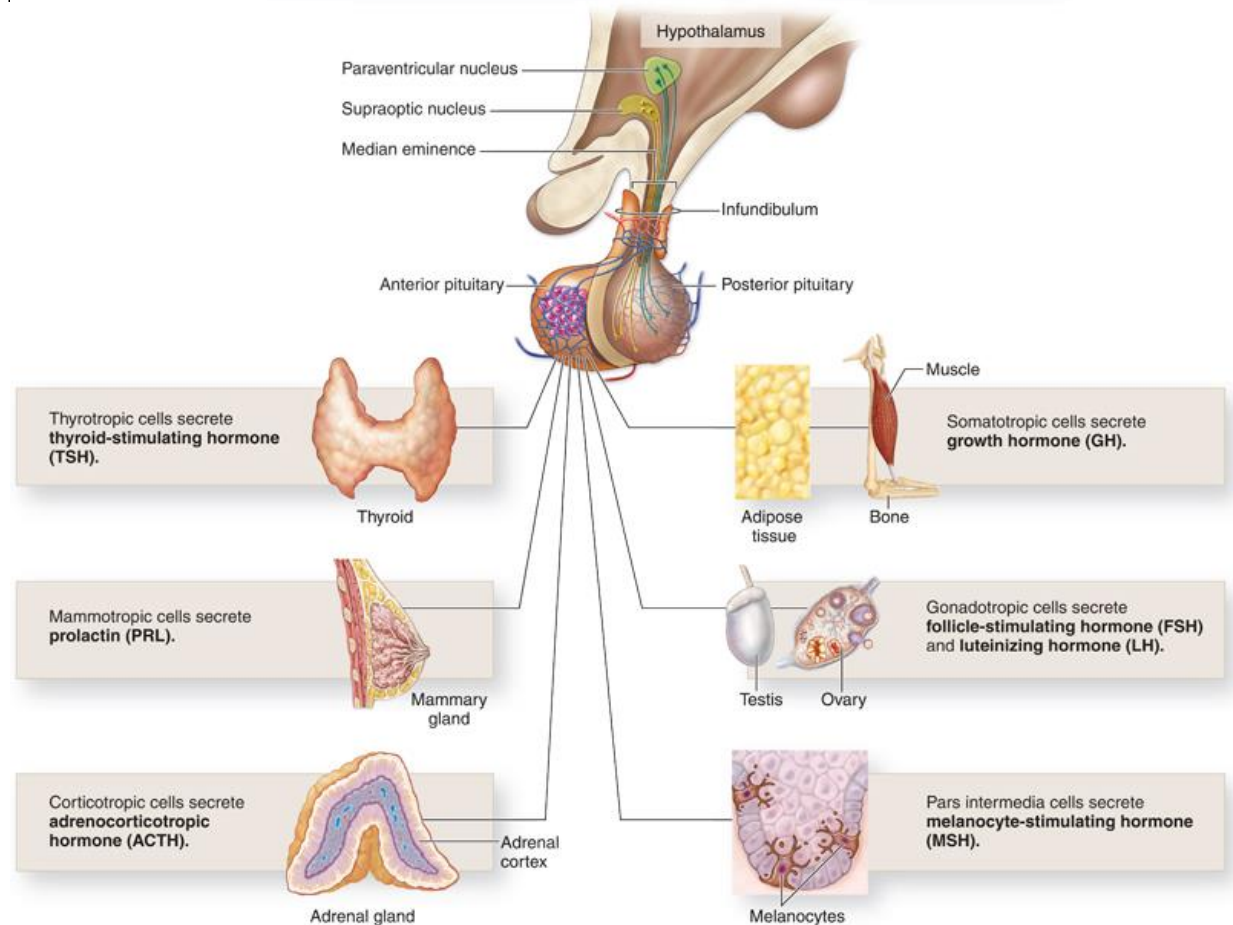


Hypofýza - anatomie

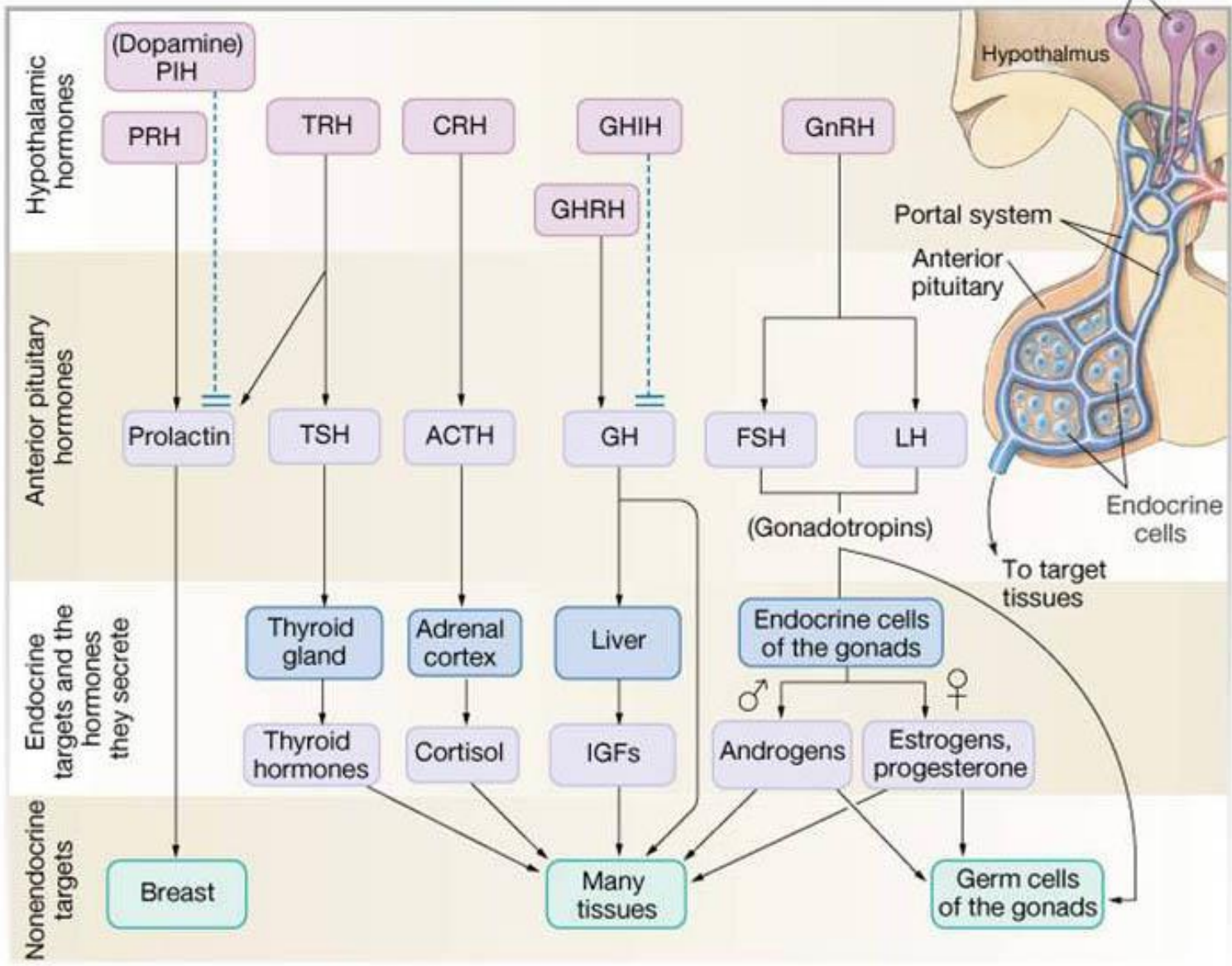


Adenohypofýza

- 5 typů endokrinně aktivních bb.
 - TSH
 - FSH + LH
 - ACTH + MSH + β -endorfin (z proopiomelanokortinu)
 - růstový hormon (STH)
 - prolaktin (PRL)



Neurons secreting trophic hormones

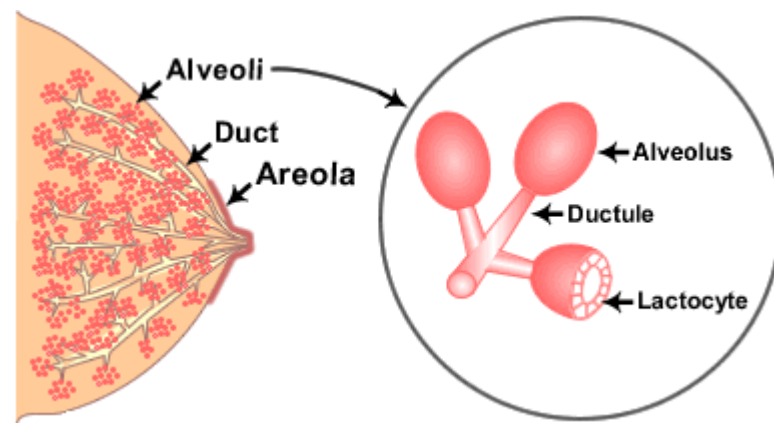
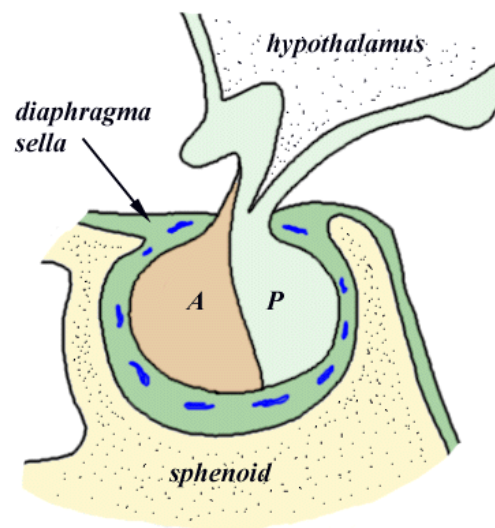


Poruchy funkce adenohypofýzy

- Hyperfunkční stavy (hyperpituitarismus)
 - nejč. benigní nádory (adenomy)
 - prolaktinom
 - STH nebo ACTH produkující adenom
 - ostatní vzácně
- Hypofunkční stavy (hypopituitarismus)
 - často postihuje nespecificky všechny typy bb.
 - úrazem, hemoragií, ischemií
 - Sheehanův syndrom
 - ☛ v těhotenství adenohypofýza hypertrofuje, je citlivá k ischemii
 - ☛ při velkých poporodních ztrátách krve může dojít k ischemii a akutní nekróze

Prolaktinom/hyperprolaktinemie

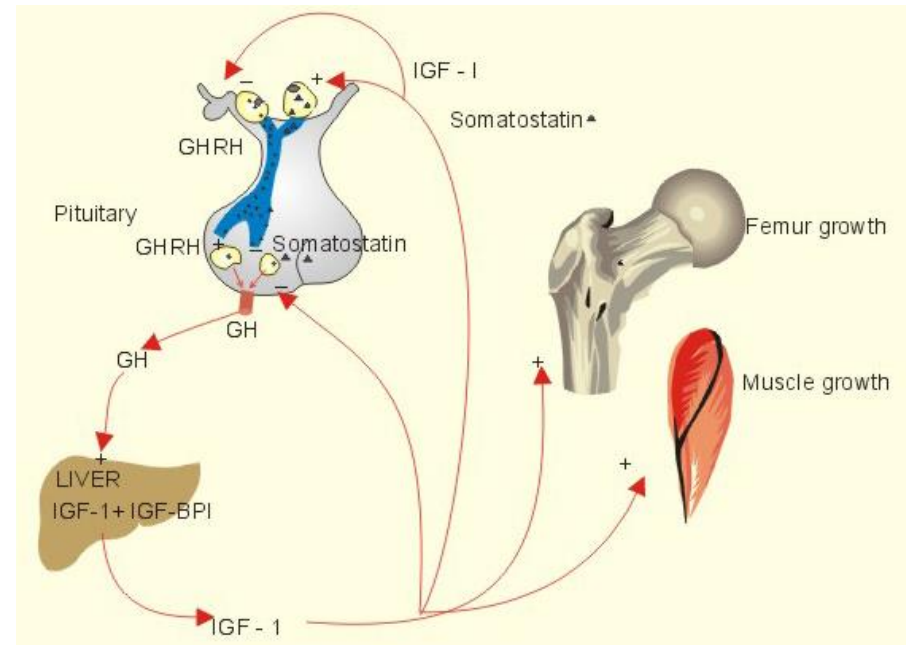
- jeden z nejčastějších adenomů hypofýzy
- produkce tlumena dopaminem z hypothalamu
- příznaky:
 - galaktorhea (mimo období kojení u žen nebo u mužů)
 - gynekomastie u mužů
 - amenorhea, infertilita
 - prolaktin periferně inhibuje účinky estrogenů a centrálně tlumí produkci GnRH v hypothalamu

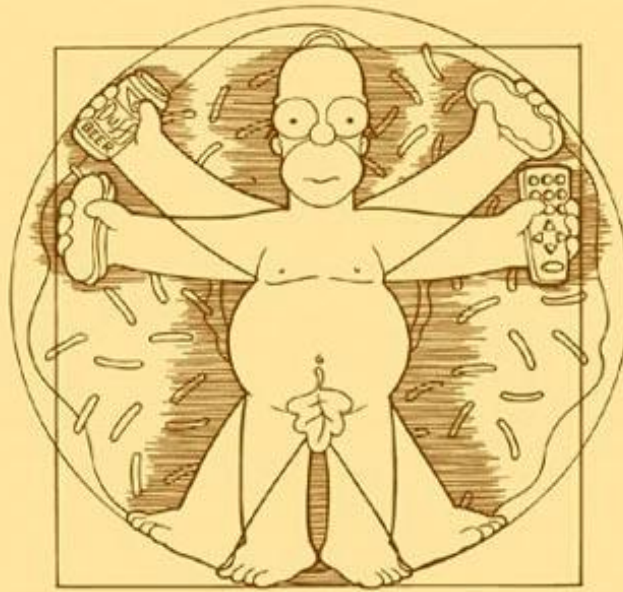


Adenom produkující GH/akromegalie

- v dětství (před uzávěrem epifyzárních chrupavek) způsobují **gigantismus**, v dospělosti (resp. po uzávěru ep. chr.) **akromegalii**

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





HOMER - HOMO NEANDERTHALIS
Mmmm...Business Deal...Mmmm...Crumbled-up Cookie Things
Fresh Mmmm...Spinal Fresh...Mmmm...Purple
Mmmm...Unprocessed fish Sticks...Mmmm...Fritos...Doritos

