

MUNI  
MED

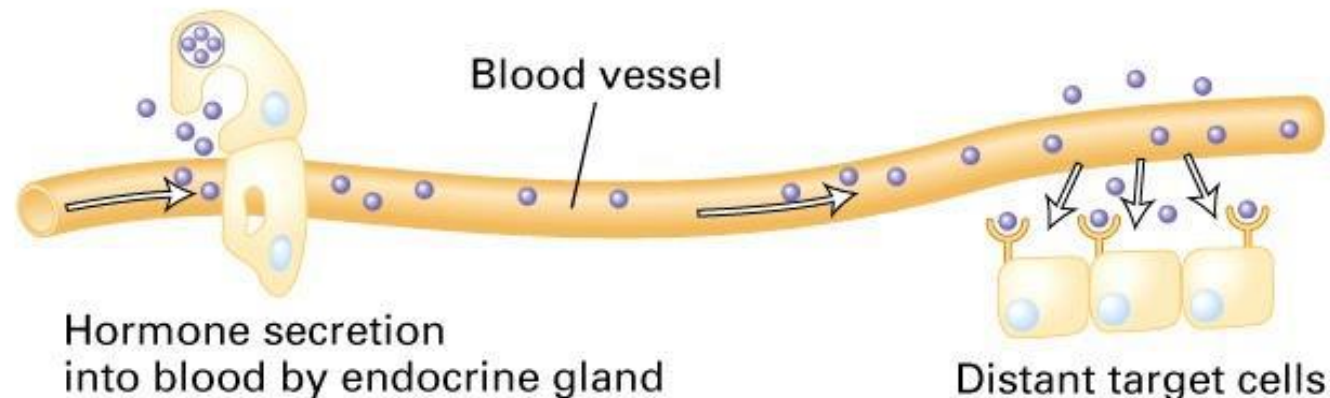
# Patofyziologie endokrinního systému

Mgr. Katarína Chalásová, PhD.

Ústav patologické fyziologie, LF MU

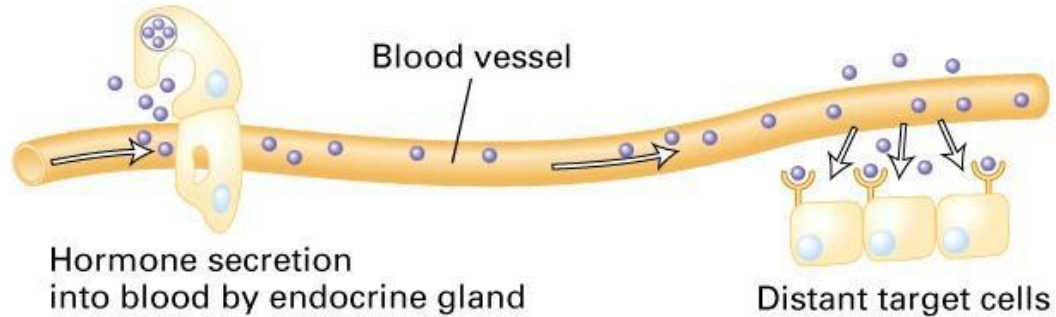
# Endokrinní žlázy člověka

- orgány určeny pro tvorbu hormonů
- v různých částech těla, různý původ
- bez speciálních vývodů na povrch – produkty do krve
  - ↳ **endokrinní signalizace**
  - ↳ produkty = hormony (chemický posel) – krví\* k cílovým buňkám - receptor, působení vzdálené, v minutách

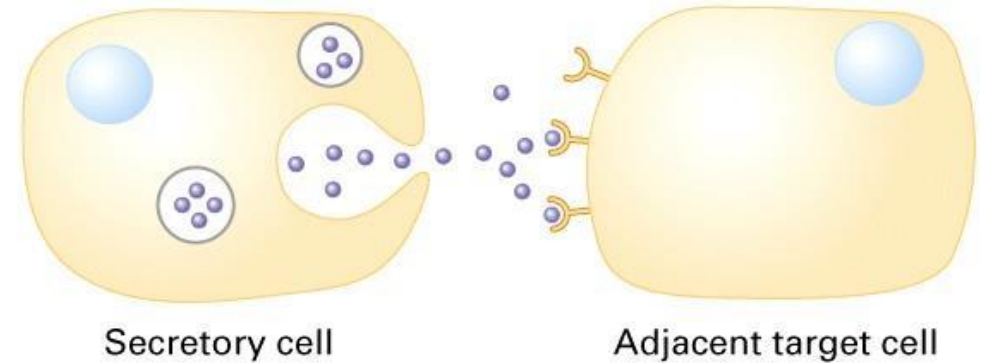


# Endokrinní žlázy člověka

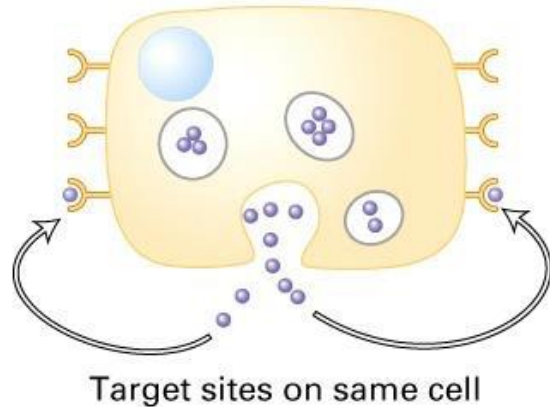
(a) Endocrine signaling



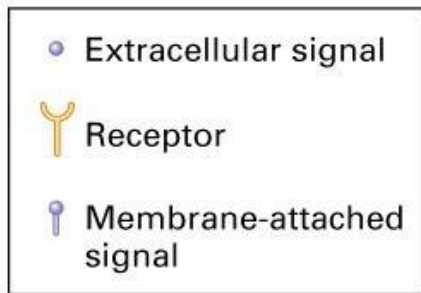
(b) Paracrine signaling



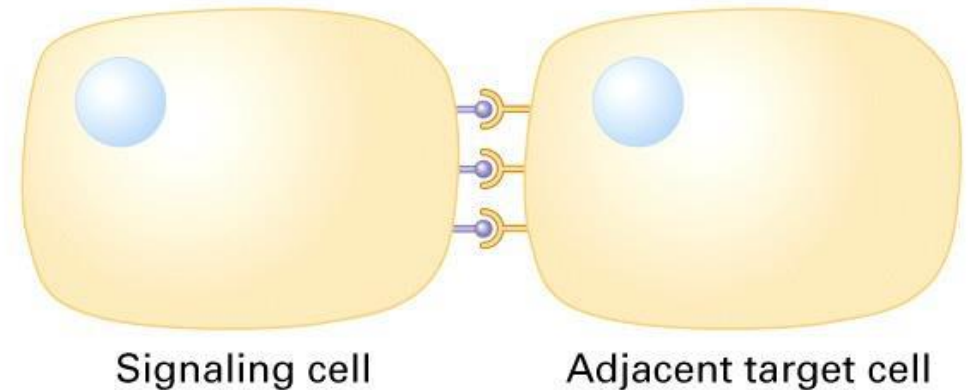
(c) Autocrine signaling



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 (difusní endokrinní systém):
  - 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:

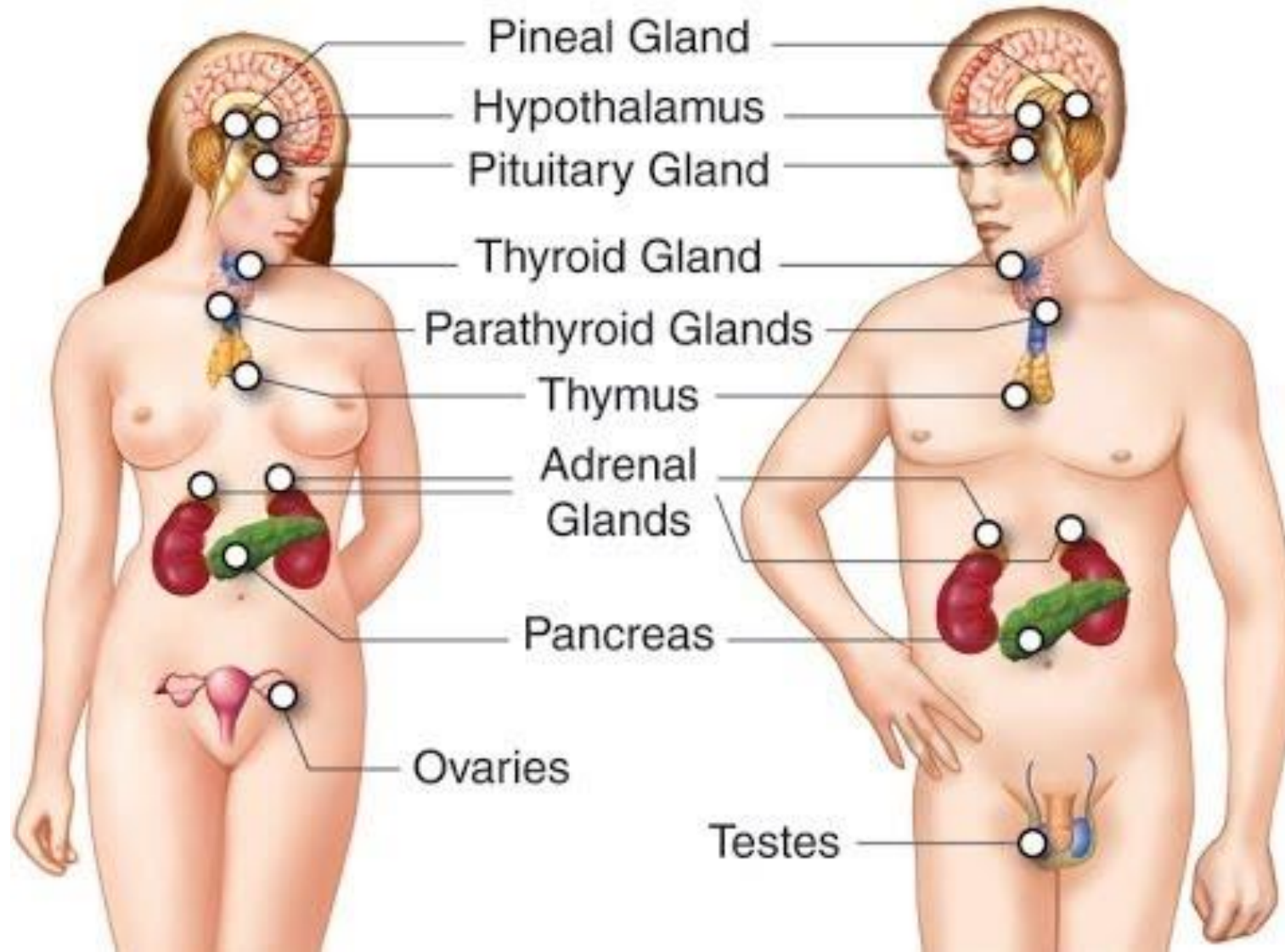
- hormony cirkulují ve velmi malých koncentracích ( $10^{-9}$ – $10^{-15}$  mol/l)
  - ↳ dostatečný efekt je docílen jinak:
- specifické receptory na cílových bb.
  - **membránové** = povrchové
    - ↳ aktivace enzymů a ostatních molekul = akutní účinek
  - **intracelulární**
    - ↳ ovlivnění genové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

# Mechanismus vzniku endokrinopatií

## Mechanismus vzniku endokrinopatií:

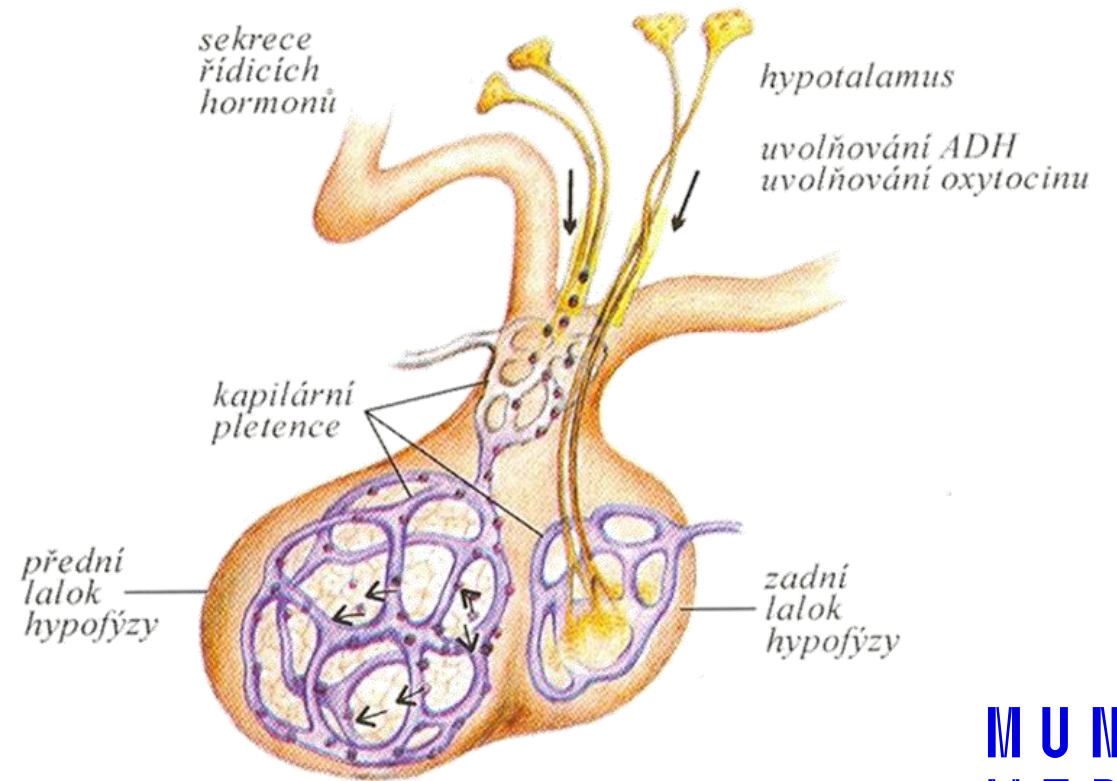
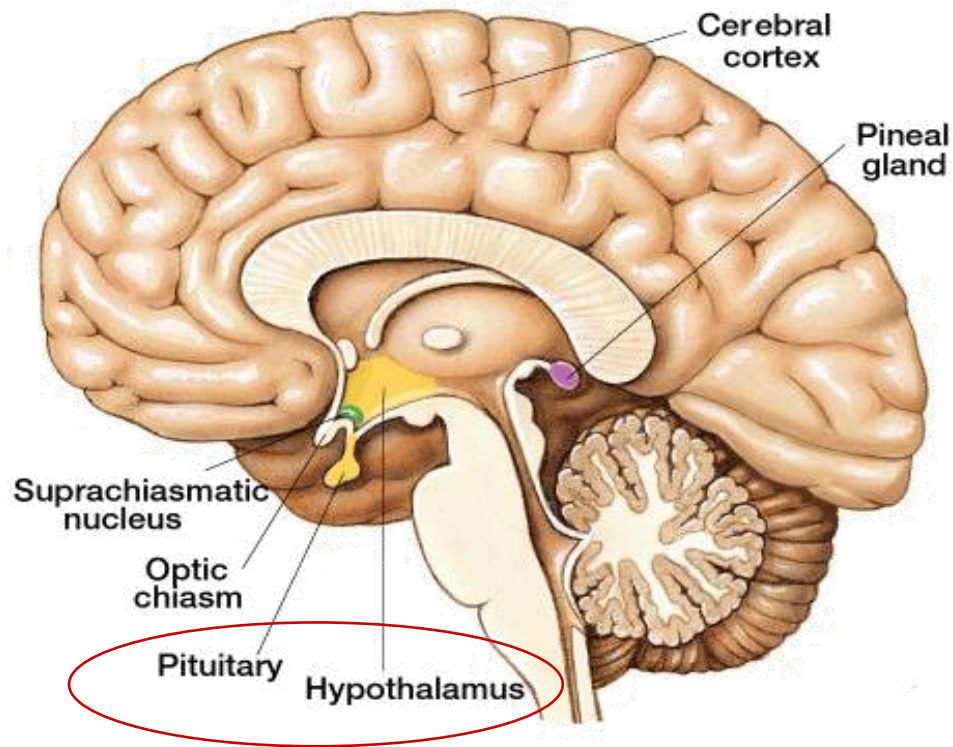
- 1) **deficit hormonu** (destrukce žlázy, porucha syntézy)
  - a) hereditární - genetický defekt, mutace
  - b) získaný – infekce, infarkt, komprese tumorem, autoimunita
- 2) nadbytek hormonu
  - a) autotopická sekrece (ve žláze – tumor, imunita, hypersenzitivita)
  - b) ektopická sekrece (mimo žlázu – tumor)
- 3) rezistence k hormonu  
(abnormální hormon, protilátky vůči hormonu, nebo receptoru, defekt receptoru, post-receptorový defekt)

# Endokrinní žlázy člověka



# A) Hypotalamus

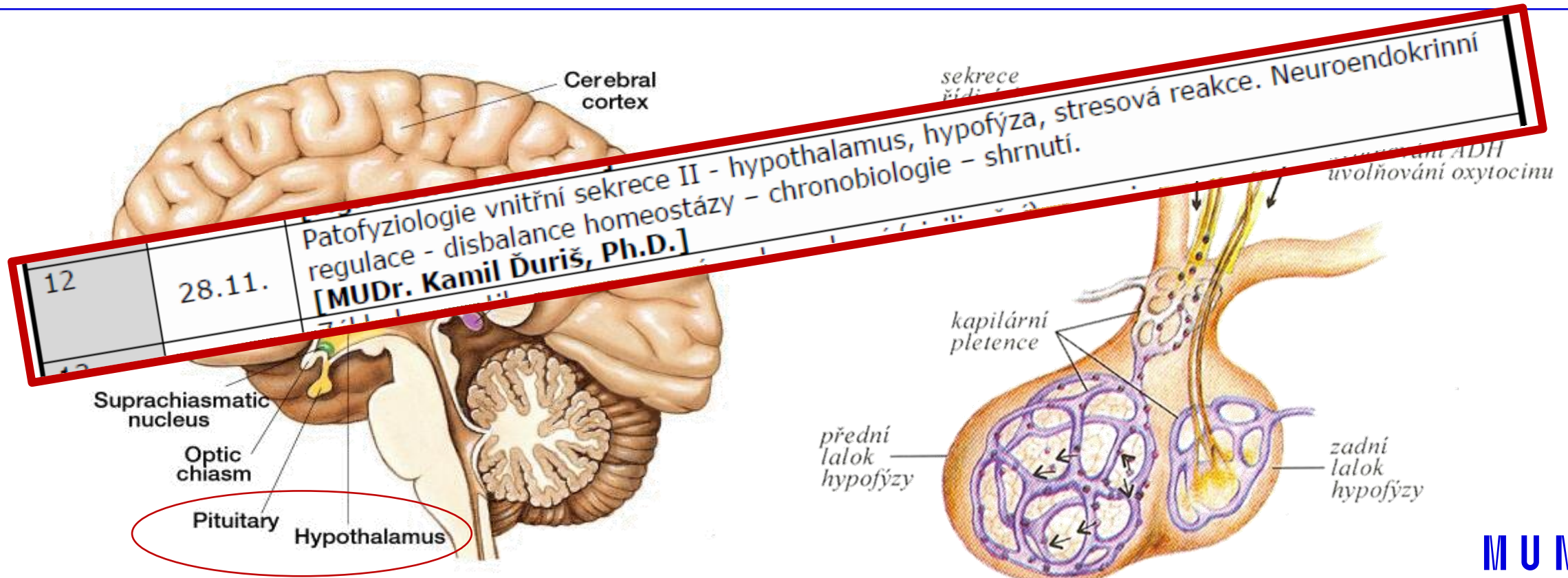
# B) Hypofýza





# A) Hypotalamus

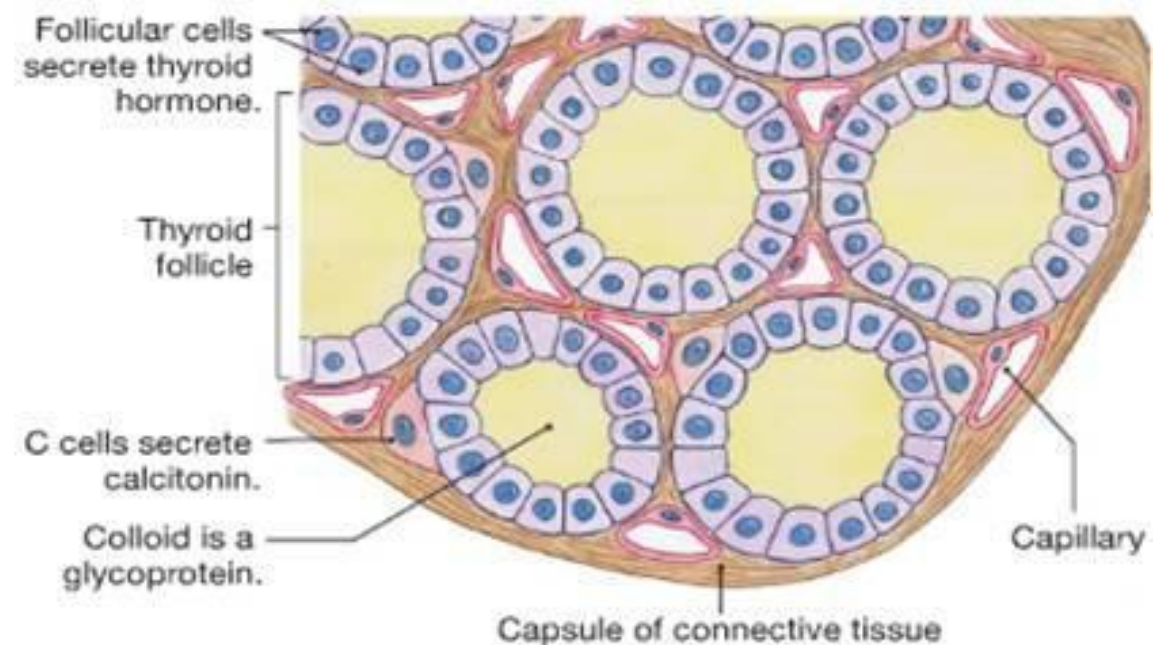
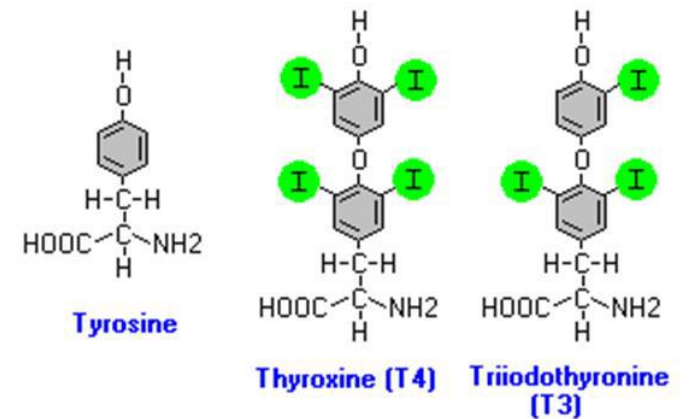
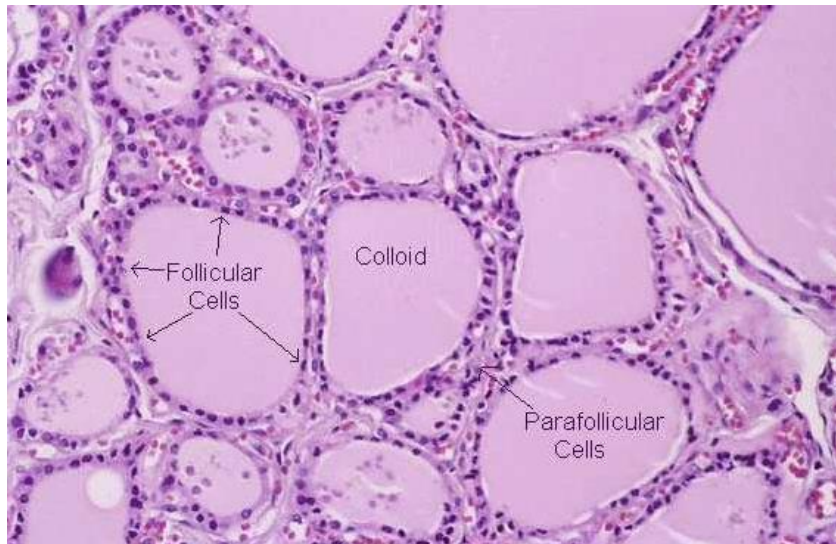
# B) Hypofýza



# C) Štítná žláza

## Mikroskopická stavba:

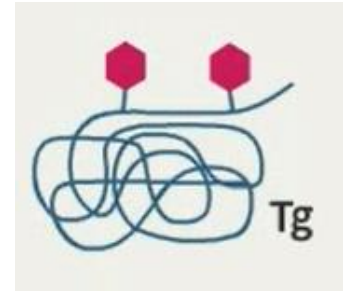
- folikul, folikulární buňky → tyreoglobulin
- koloid
- parafolikulární buňky → kalcitonin



## C) 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



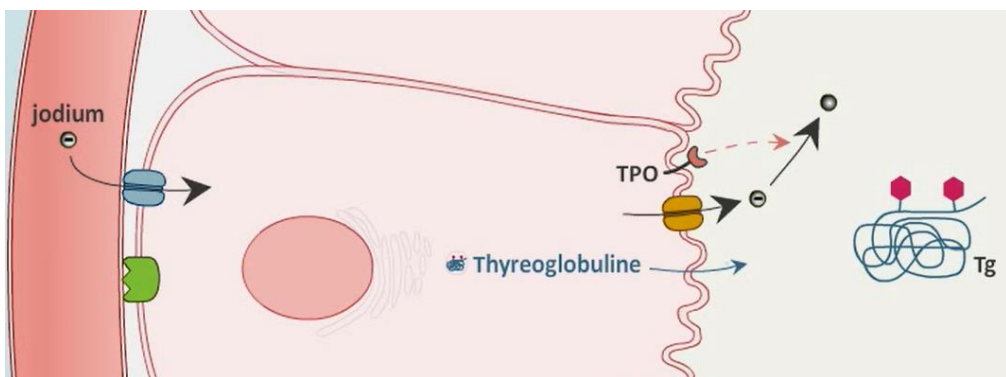
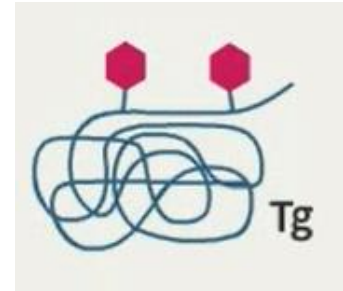
# C) Štítná žláza

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** (dieta) → sodium-iodidový symport → koloid → jod
- **tyreoperoxidáza** v koloidu → MIT, DIT, T3, T4 → folikulární bb



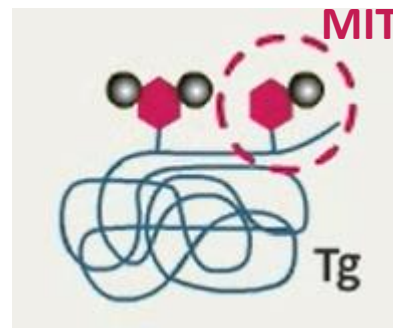
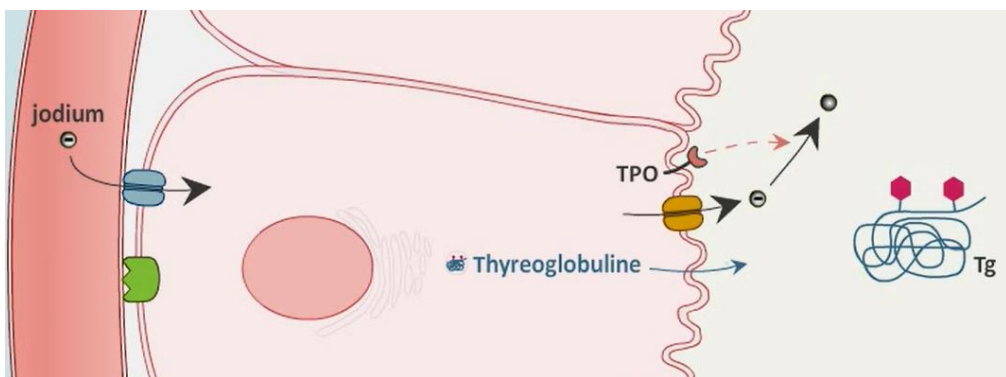
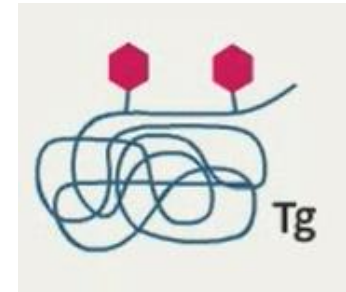
# C) Štítná žláza

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



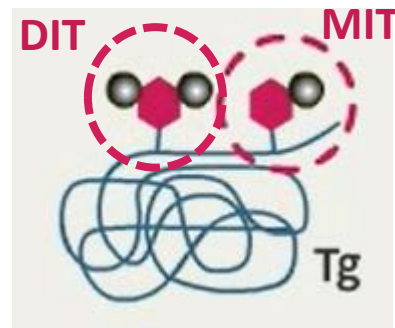
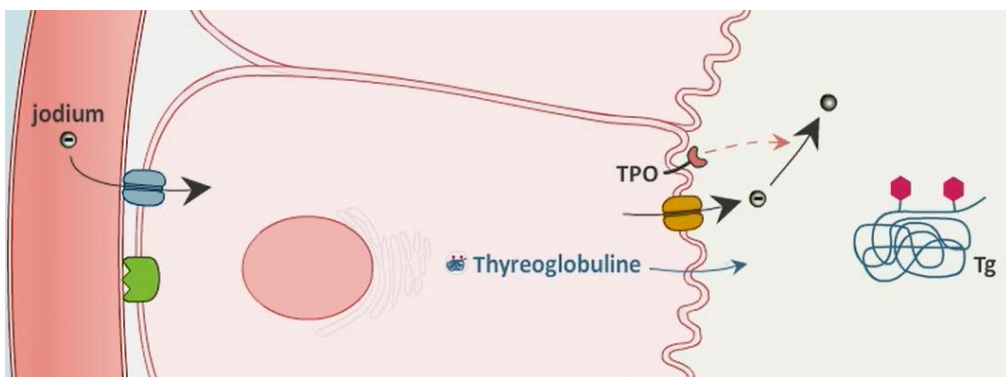
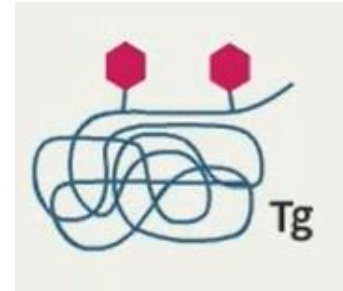
# C) Štítná žláza

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



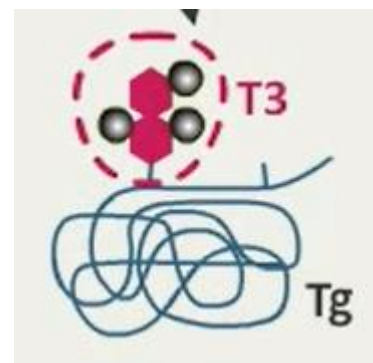
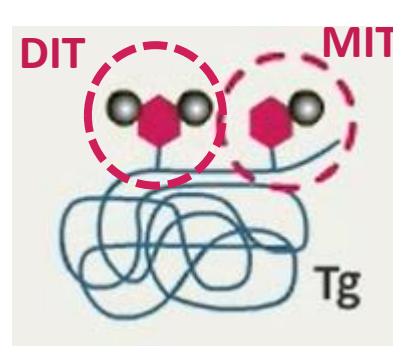
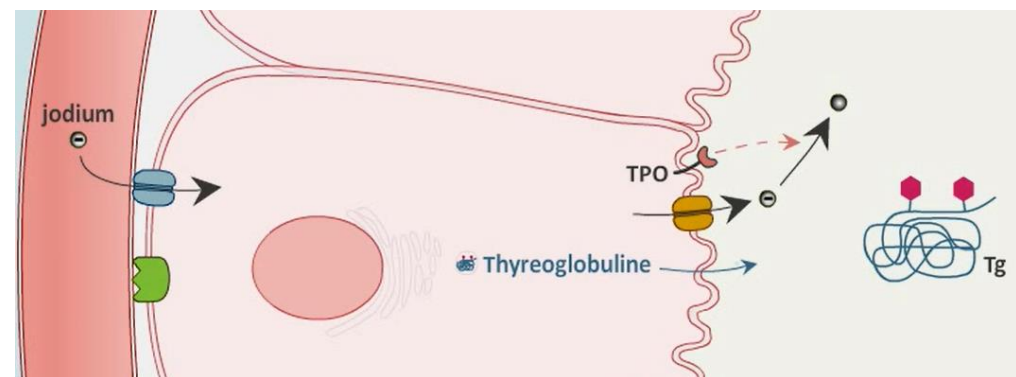
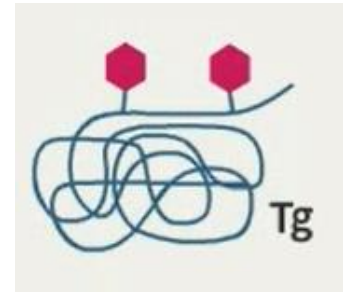
# C) Štítná žláza

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



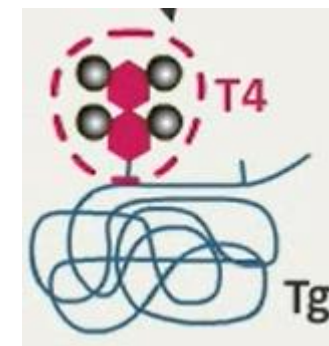
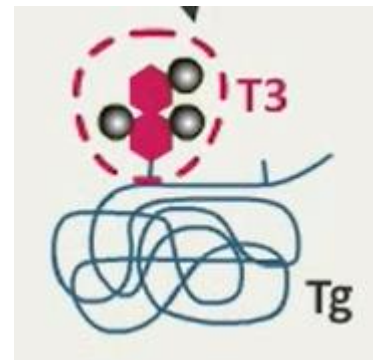
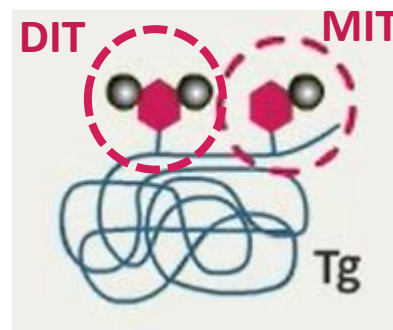
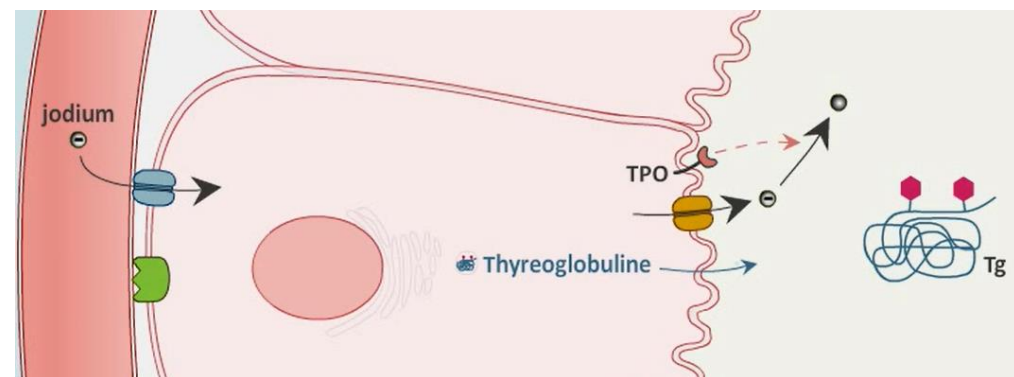
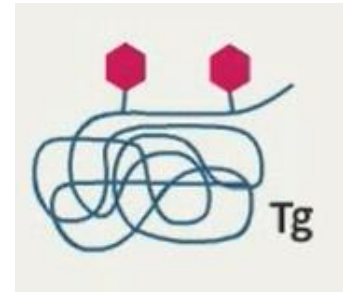
# C) Štítná žláza

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





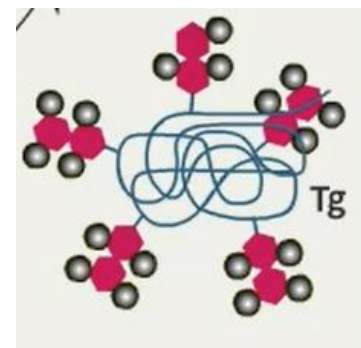
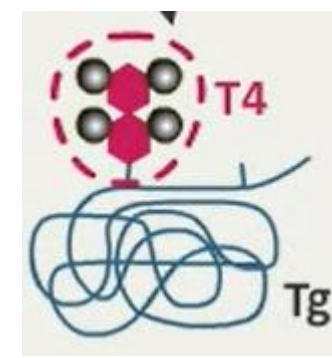
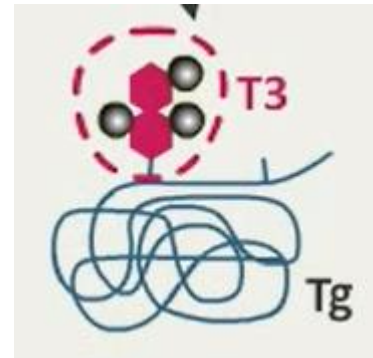
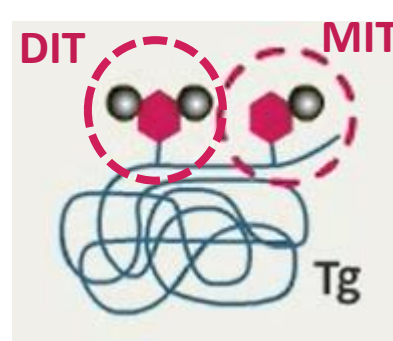
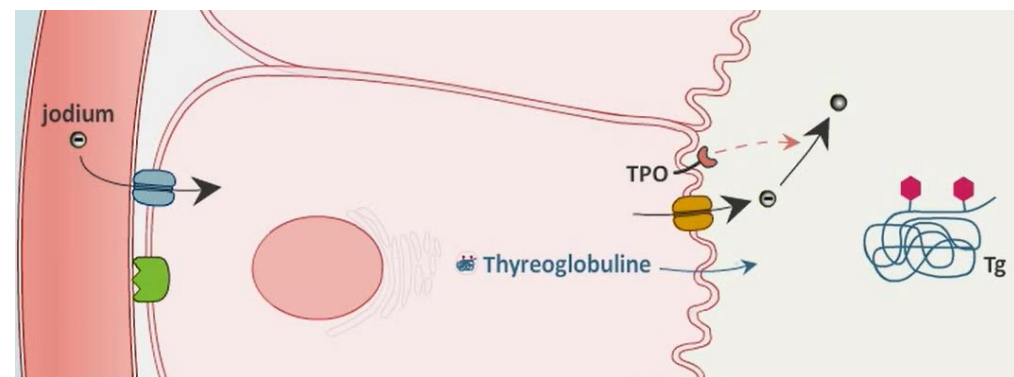
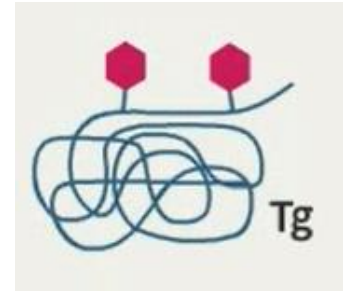
# C) Štítná žláza

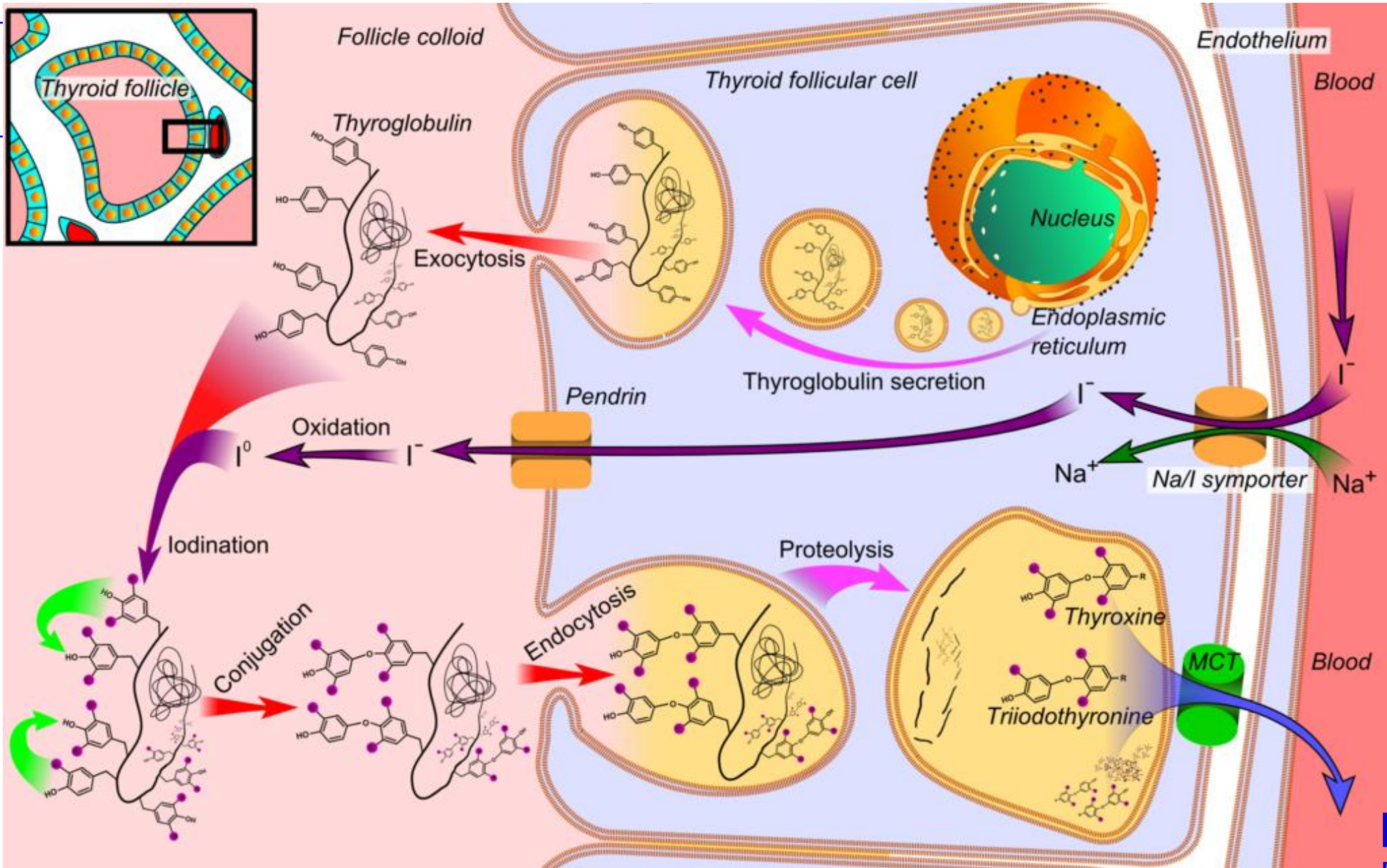
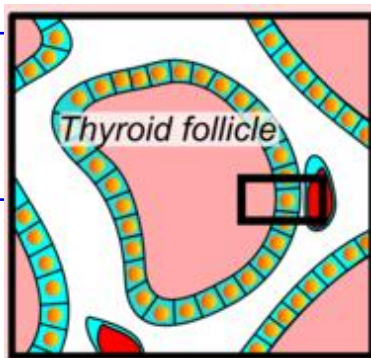
Syntéza a sekrece hormonů štítné žlázy:

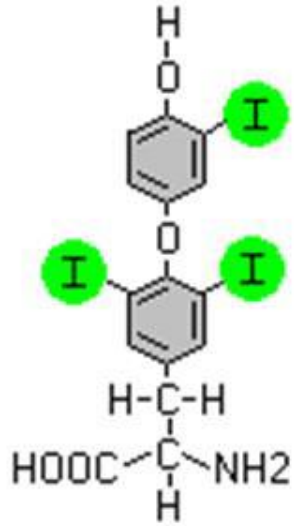
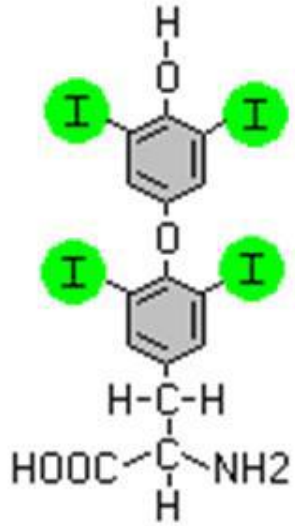
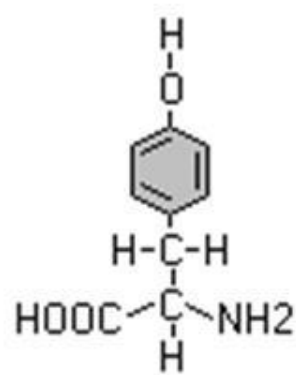
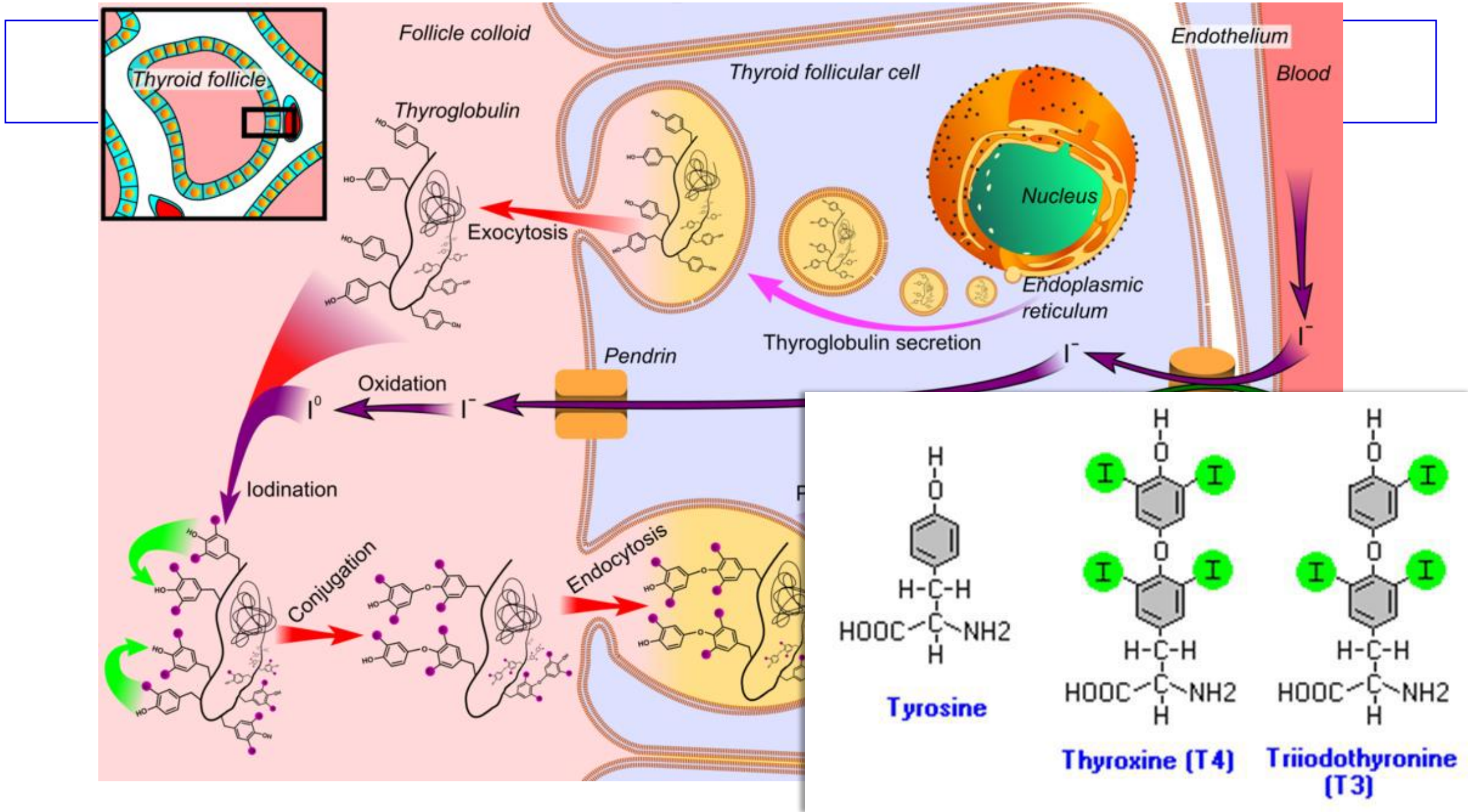
a) 3, 5, 3'-**trijodtyronin** (T3)

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



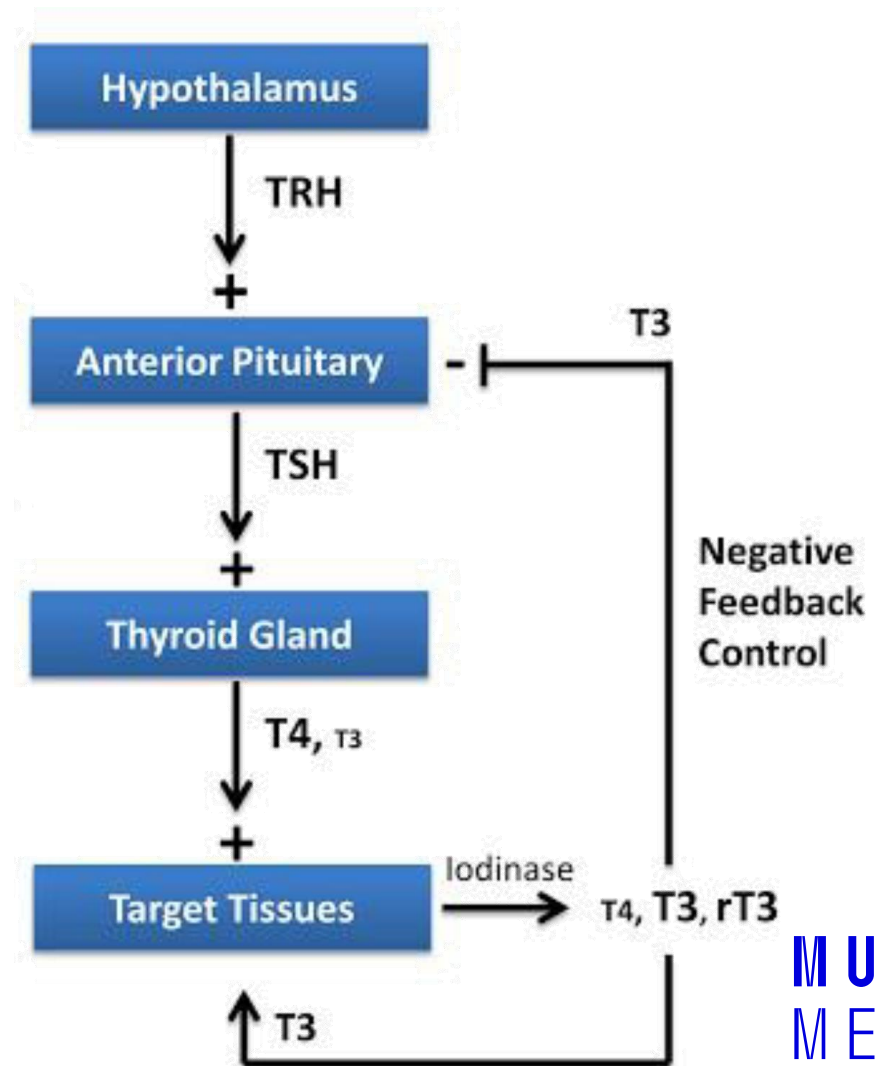
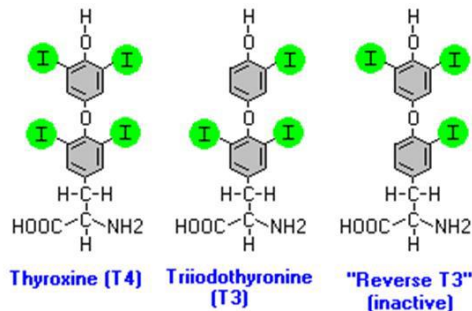




# C) Štítná žláza

## Regulace:

- hlavní podnět: **TSH**
  - ↳ transport jódu, jodace, sekrece
- up-stream TRH z hypotalamu
- v krvi T4:T3 = 20:1
- prohormon T4 → monodejodázou T3
- rT3



# C) 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

## C) Štítná žláza

### Kalcitonin:

- produkován parafolikulárními buňkami (C-buňkami)
- antagonist parathormonu
- účinky:
  - oběh: ↓ hladinu Ca a P v krvi (přesouvá ho do kosti)
  - kost: zadržuje  $\text{Ca}^+$  a P, inhibice osteoklastů
  - ledvina: ↓ zpětnou resorpci  $\text{Ca}^+$  a P = ↑ vylučování
- zvýšená hladina bez projevů

# Endokrinopatie štítné žlázy

- poruchy štítné žlázy jsou vůbec nejčastějšími endokrinopatiemi !!!!
  - primární
    - postižení štítné žlázy
  - sekundární
    - postižení hypofýzy
  - terciární
    - postižení hypotalamu
- sekundární + terciární = centrální

# Endokrinopatie štítné žlázy

## 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!!



# Struma

= abnormální zvětšení štítné žlázy, spojeno s:

a) normální produkcí hormonů = netoxická (euthyroidní)

příčiny:

- endemická

↳ důsledek deficitu jodu v dietě (vnitrozemní oblasti)

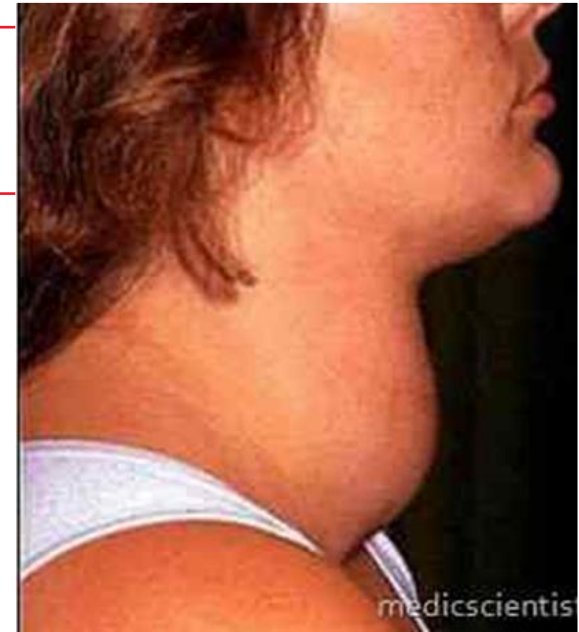
- sporadická

↳ “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



# 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, zimomřivost, spavost, únava
- 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

- vývojová porucha - hypotyreóza u plodu, kojenců a malých dětí
- vzniká v důsledku vrozeného deficitu hormonů štítné žlázy
  - ↳ prenatální deficit T3 (např nedostatečný jód ve stravě matky)
  - ↳ včasná léčba substitucí T4 nebo jódu – obnovení vývoje
  - ↳ endemický v ČR vymizel ve 20. letech 20. století (I v soli a kojen stravě)
- 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, ↑ spotřeba kyslíku, intolerance tepla
- kardiovaskulární systém - ↑ srdeční výdej
- dýchací systém - ↓ vitální kapacita
- nervosvalové projevy, tachykardie, nespavost, pocení, hubnutí
- GIT - ↑ motilita, až hyperfagie, průjmy
- kost - ↑ aktivita osteoklastů, osteoporóza
- kůže - teplá, vlhká
- aktivace glykogenolýzy a lipolýzy - ↓ zásob glykogenu a tuk.tkáně
- aktivace proteokatabolismu
- zvýšený chvějící se hlas

# Graves-Basedowova nemoc

- 85 % všech hypertyreóz
- autoimunitní onemocnění
  - protilátky proti TSH receptoru → aktivace
  - ↑ produkce hormonů š.z. = hypertyreóza
  - endokrinní dermatopatie
  - endokrinní orbitopatie
    - ↳ protilátky taky v retrobulbárním prostoru
    - ↳ příznakem je exoftalmus (zvýšený tlak tlačí bulbus dopředu, ven z orbity → neschopnost dovřít víčka = lagoftalmus)



## D) Příštítná tělíska

parathormon:

- antagonist kalcitoninu
- účinky:
  - oběh: ↑ hladinu  $\text{Ca}^+$  v krvi
  - kost: aktivuje osteoklasty (odbourávání kostí)
  - ledvina: ↓ vylučování  $\text{Ca}^+$  a ↑ vylučování P
  - střevo: ↑ vstřebávání  $\text{Ca}^+$  a P

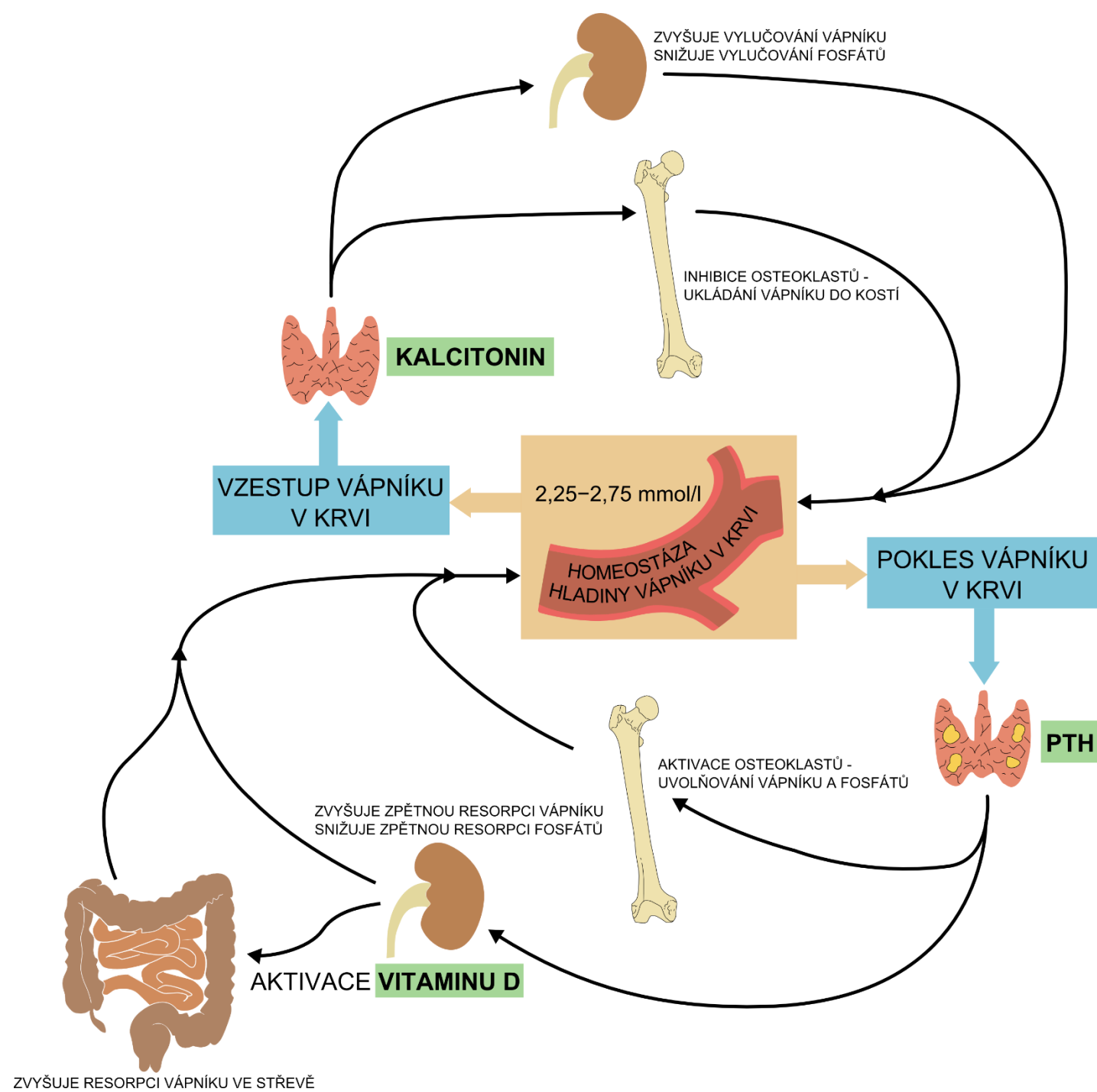


# Poruchy kalciofosfátového metabolismu

- abnormální hladiny vápníku a/nebo fosforu - zahrnují poruchy vstřebávání, transportu, skladování a utilizace těchto minerálů
- kalcemii udržuje:
  - vit. D
  - parathormon
  - kalcitonin

\* Ca je z 99 % uloženo v mineralizované kostní hmotě a 1 % je ve formě kalciových iontů součástí vnitřního prostředí

	Vitamin D	Parathormon	Kalcitonin
ledviny	↑ reabsorpci $\text{Ca}^{2+}$ a fosfátů	↑ resorpci $\text{Ca}^{2+}$ a exkreci fosfátů, stimuluje produkci kalcitriolu	↑ vylučování $\text{Ca}^{2+}$ , ↑ vylučování fosfátů
kost	<b>mineralizace kostí;</b> vysoké hladiny naopak odvápnují	resorpce kostí (aktivace osteoklastů), <b>kalcemie</b> a fosfatemie stoupá	inhibice osteoklastů, ukládání $\text{Ca}^{2+}$ do kostí
střevo	stimuluje resorpci $\text{Ca}^{2+}$ a fosfátů	stimuluje produkci kalcitriolu → stimuluje resorpci $\text{Ca}^{2+}$ a fosfátů	–



# Hyperparatyreóza

- ↑ vyplavování Ca z kostí = řídnutí kostí
- hyperkalcémie ( $> 2,6$  mmol/l)
- snížená motilita GIT, nauzea, zácpa, bolesti břicha
- polyurie, polydipsie
- svalová slabost, únava
- poruchy paměti, deprese, poruchy vědomí, halucinace, kóma
- hypertenze, tachykardie, změny na EKG
- u novorozenců a kojenců – neprospívání, nechutenství, dehydratace, hypotonie, anemie
- terapie – furosemid, kortikoidy, kalcitonin

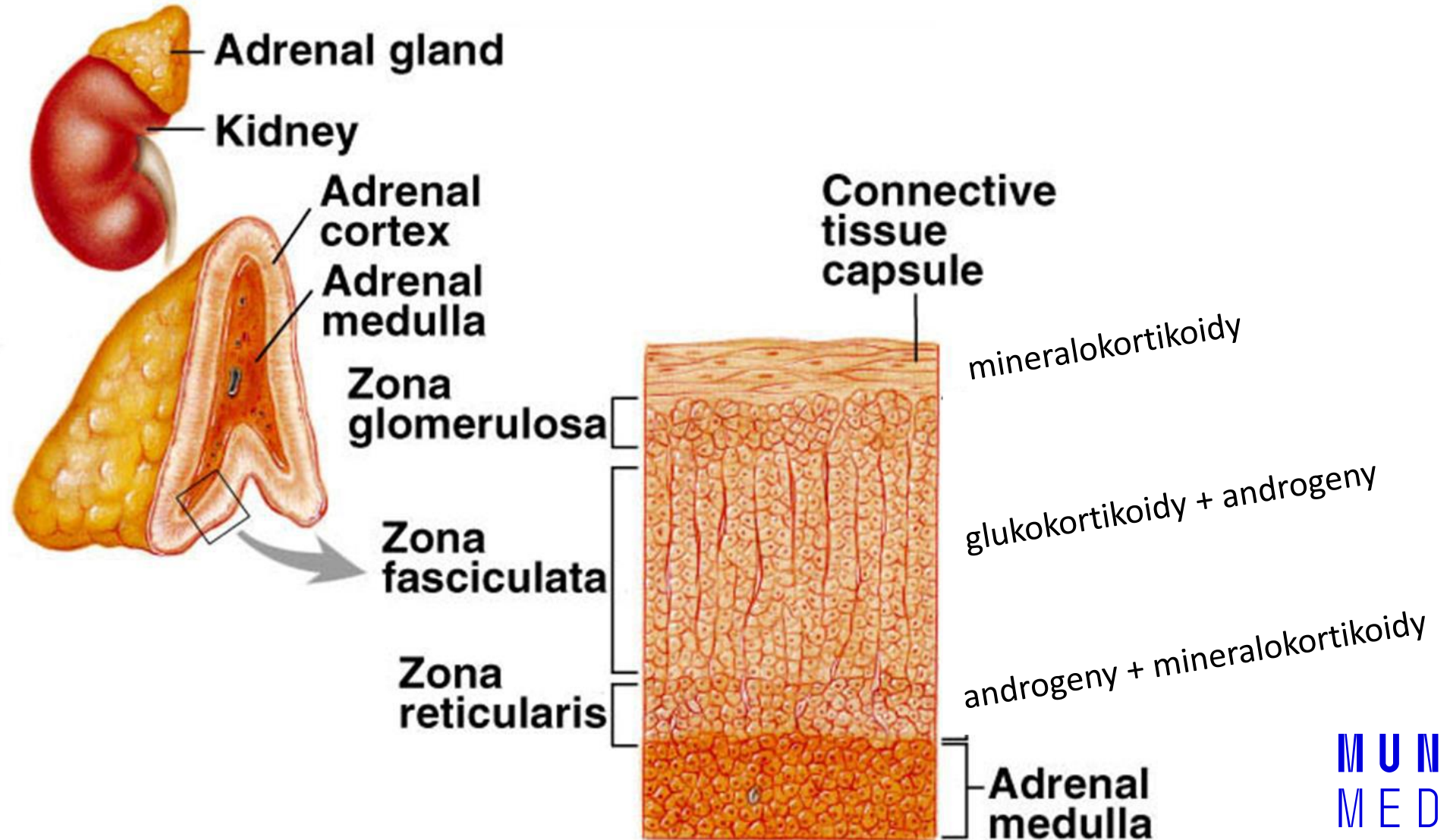
# Hypoparatyreóza

- nedostatek Ca v krvi = hypokalcémie (< 2,0 mmol/l)
- zvýšená nervovo-svalová dráždivost → křeče, tetanie
- hyperfosfatémie
- poruchy růstu vlasů a nehtů
- ukládání kalcia do měkkých tkání → katarakta, kalcifikace baz. ganglií
- u novorozence – apnoe
  
- terapie – Calcium gluconicum
  
- *pseudohypoparatyreóza* = rezistence cílových orgánů k PTH

# \*Rachitida

- rachitida z nedostatku vitaminu D (děti) / **osteomalacie** (dospělí)
- vzniká při nedostatku vitaminu D a/nebo kalcia
- $\text{Ca}^{2+}$  při dolní hranici, poté snížený, parathormon  $\uparrow$ , vitamin D  $\downarrow$ ;
  1. fáze:  $\downarrow$  kalcémie  $\rightarrow$   $\uparrow$  parathormon  $\rightarrow$  normalizace kalcémie  $\rightarrow$   $\uparrow$  aktivita osteoklastů
  2. fáze: resorpce kostí (parathormon+kalcitriol)  $\rightarrow$  klasické klinické příznaky rachitidy a typický RTG obraz na skeletu
  3. fáze: vyčerpání zásob kalcitriolu, bez kterého PTH nedokáže odbourávat kost  $\rightarrow$   $\downarrow$  kalcémie  $\rightarrow$  klinické příznaky hypokalcémie
- léčba: vitamin D, při manifestní tetanii 10 % calcium gluconicum

# E) Nadledviny

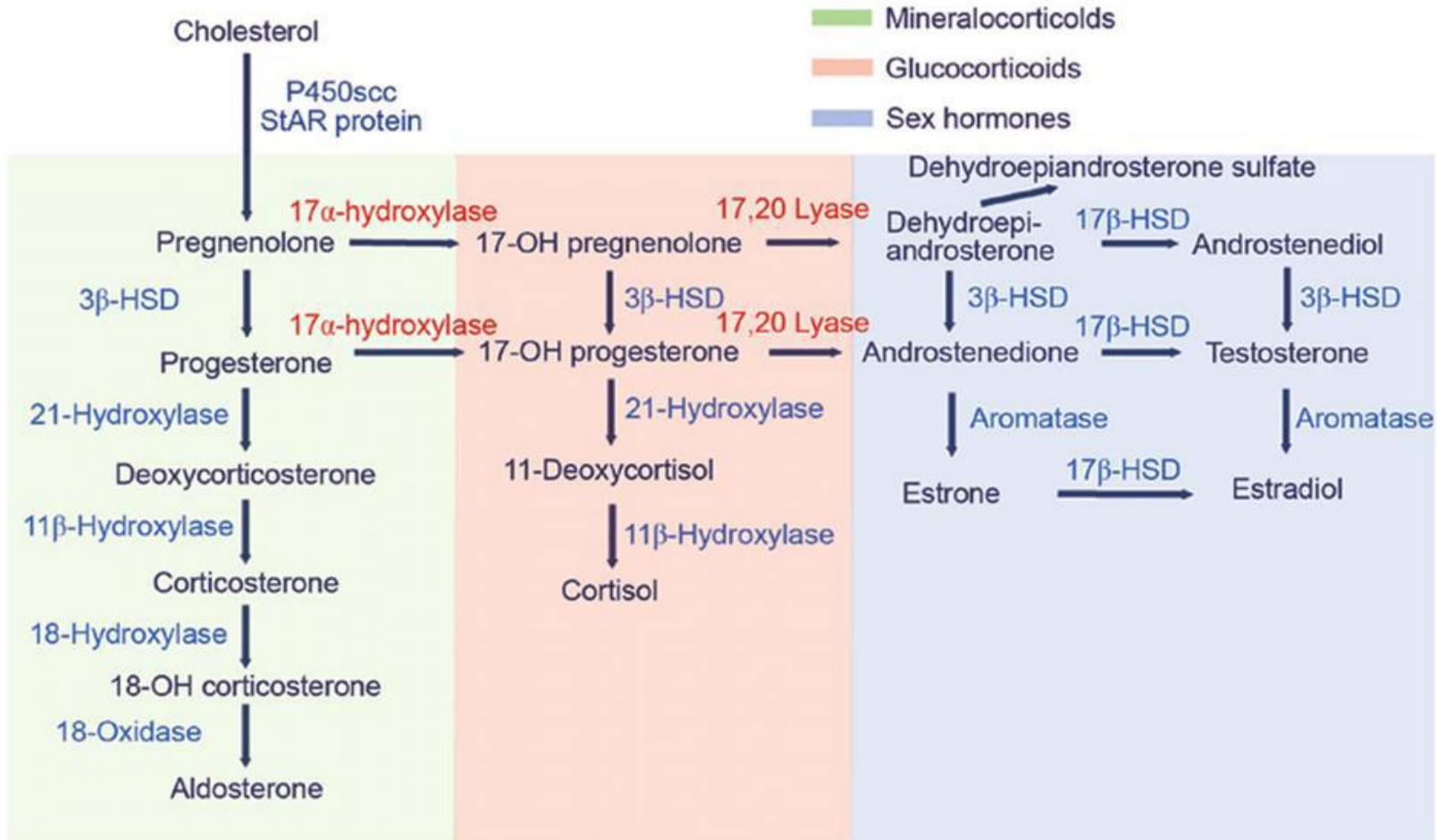


## Ei) Kůra nadledvin

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

# Ei) Kůra nadledvin

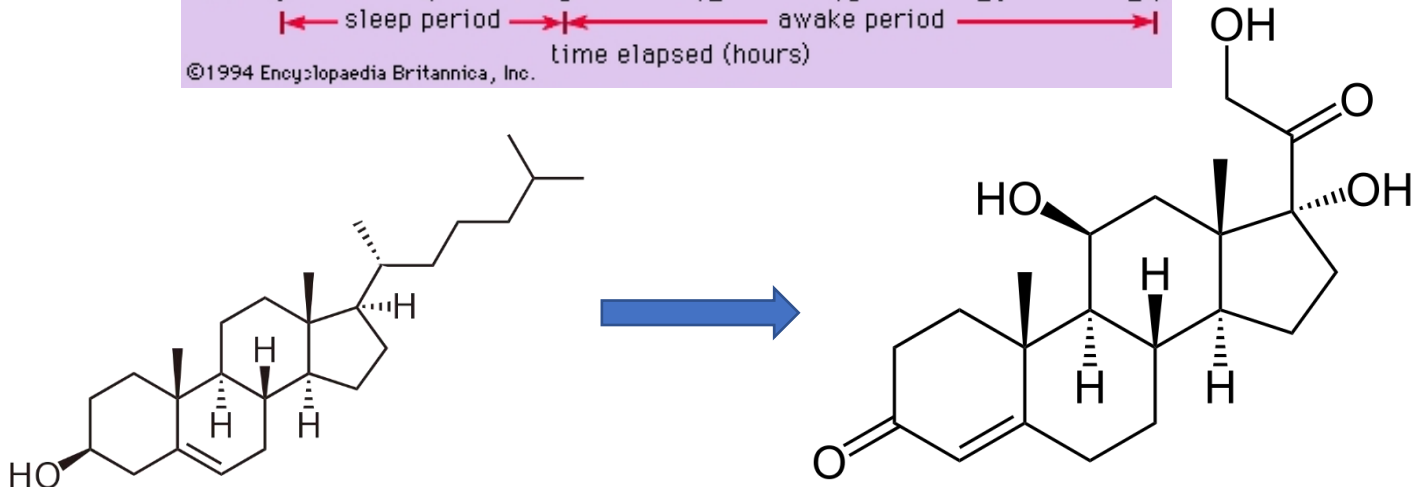
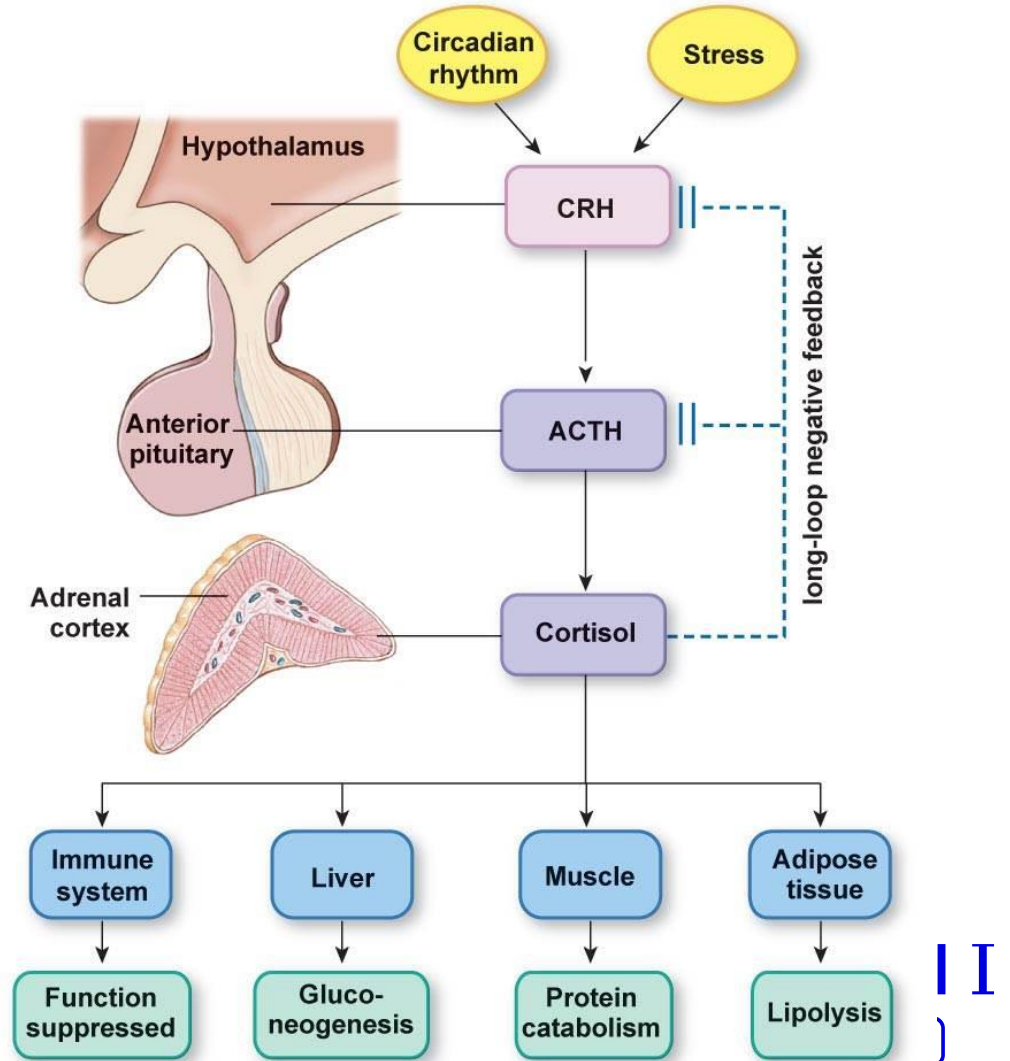
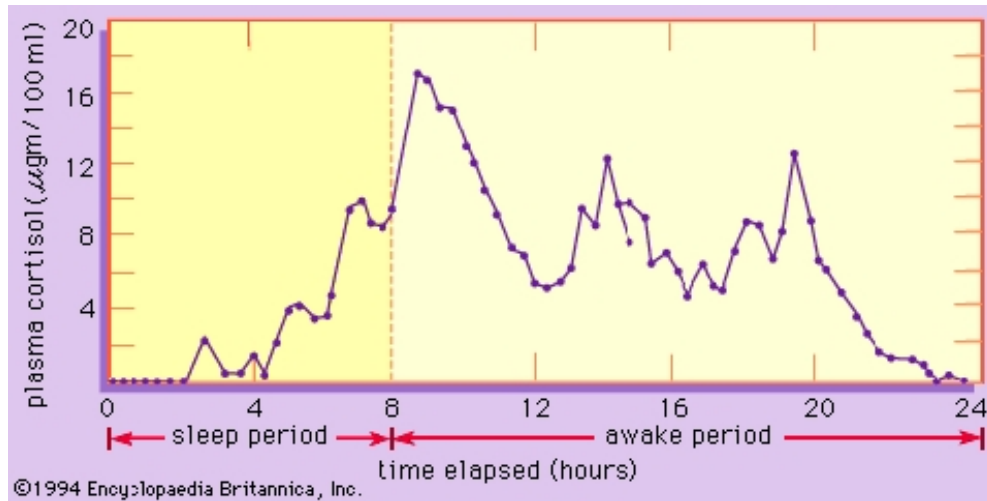
Adrenal steroidogenesis pathway





# Ei) Kůra nadledvin

## kortizol – denní profil a regulace



## Ei) Kůra nadledvin

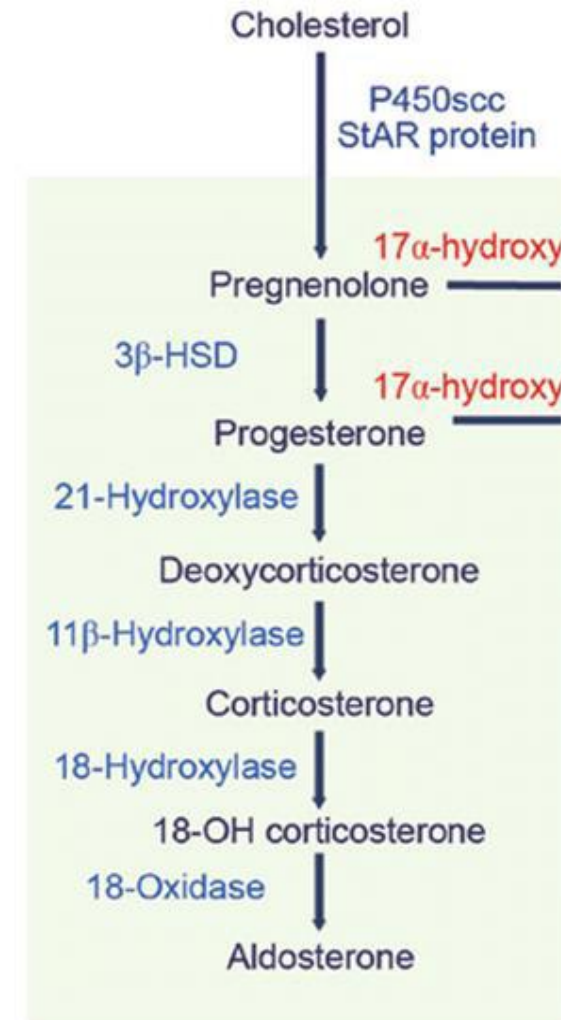
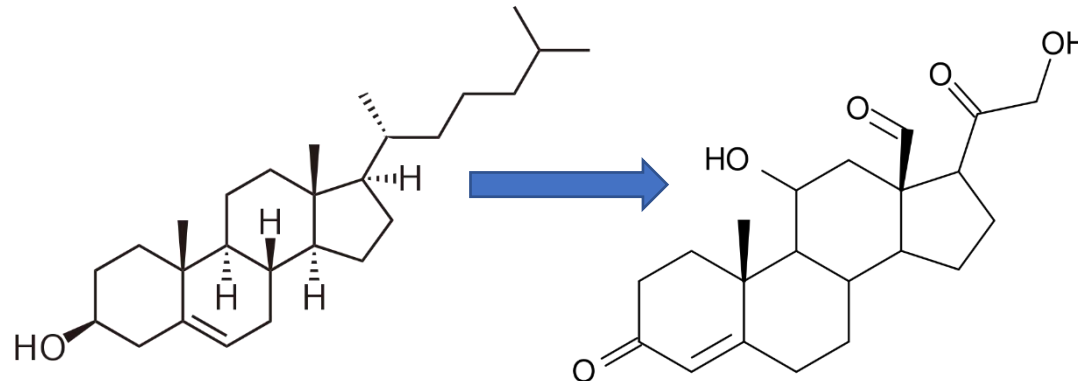
účinky **kortizolu** – mobilizace organismu při stresové zátěži = hormon stresu

- 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

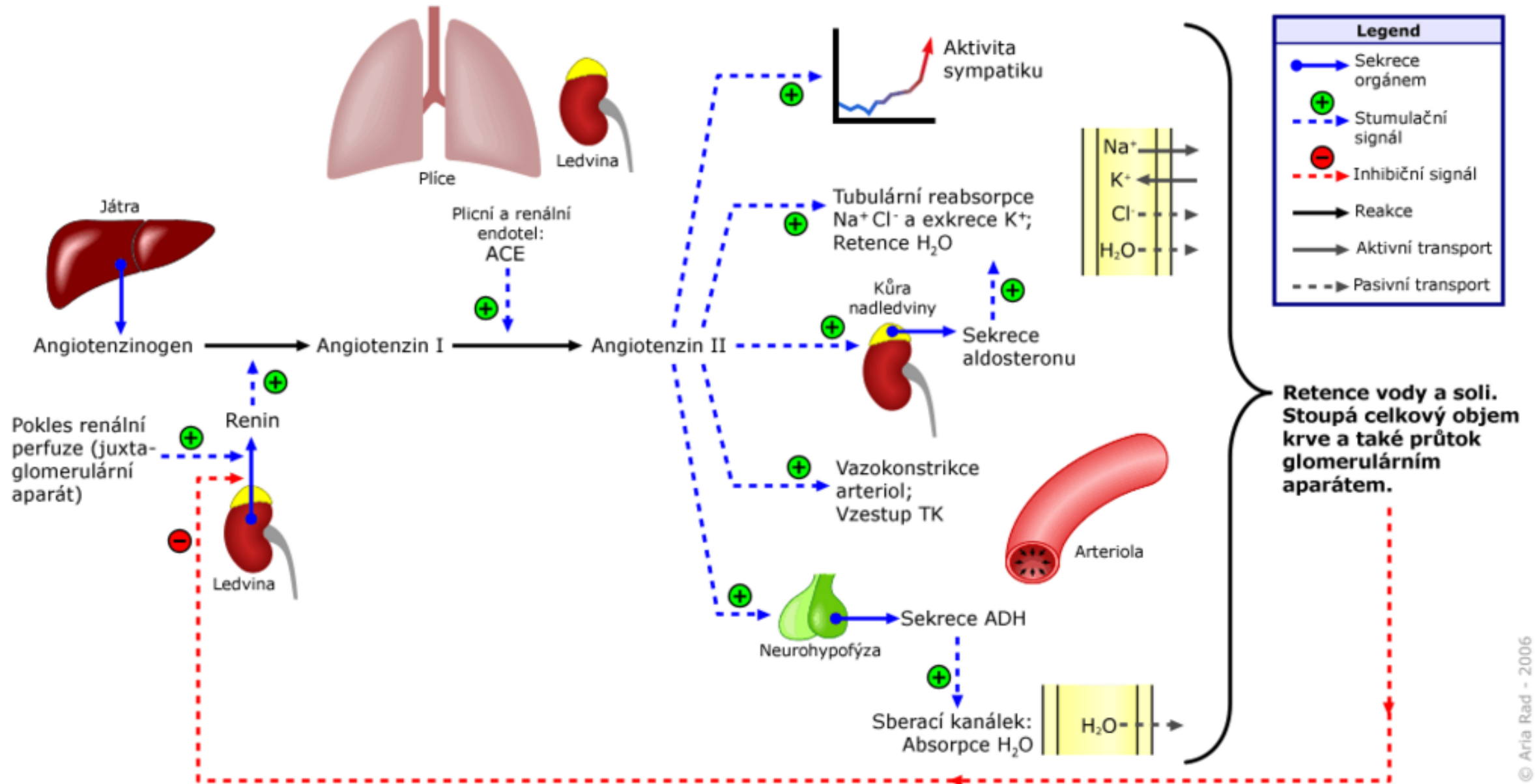
# Ei) Kůra nadledvin

## mineralokortikoidy - aldosteron

- hlavní regulátor natrémie, kalémie a objemu ECT
- působí zejména v ledvinách
- ↑ resorpci  $\text{Na}^+$  a exkreci  $\text{K}^+$
- zadržování vody těle → ↑ KT
- součást **RAAS**
  - ↳ renin – angiotenzin – aldosteron system



# System renin-angiotenzin-aldosteron



# Eii) Dřeň nadledvin

## ii. dřeň nadledvin – katecholaminy

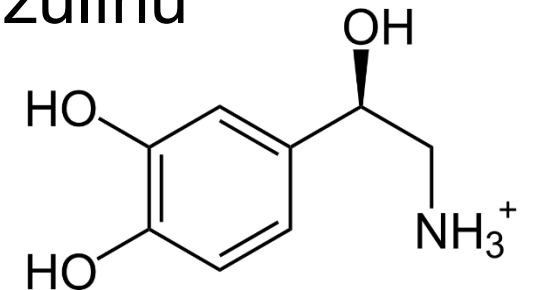
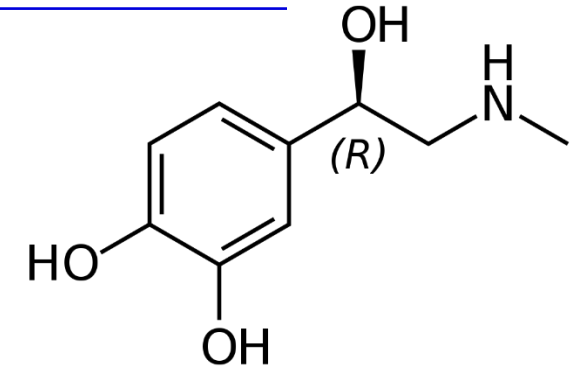
➤ stimul: hypothalamus → sympatikus

• **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

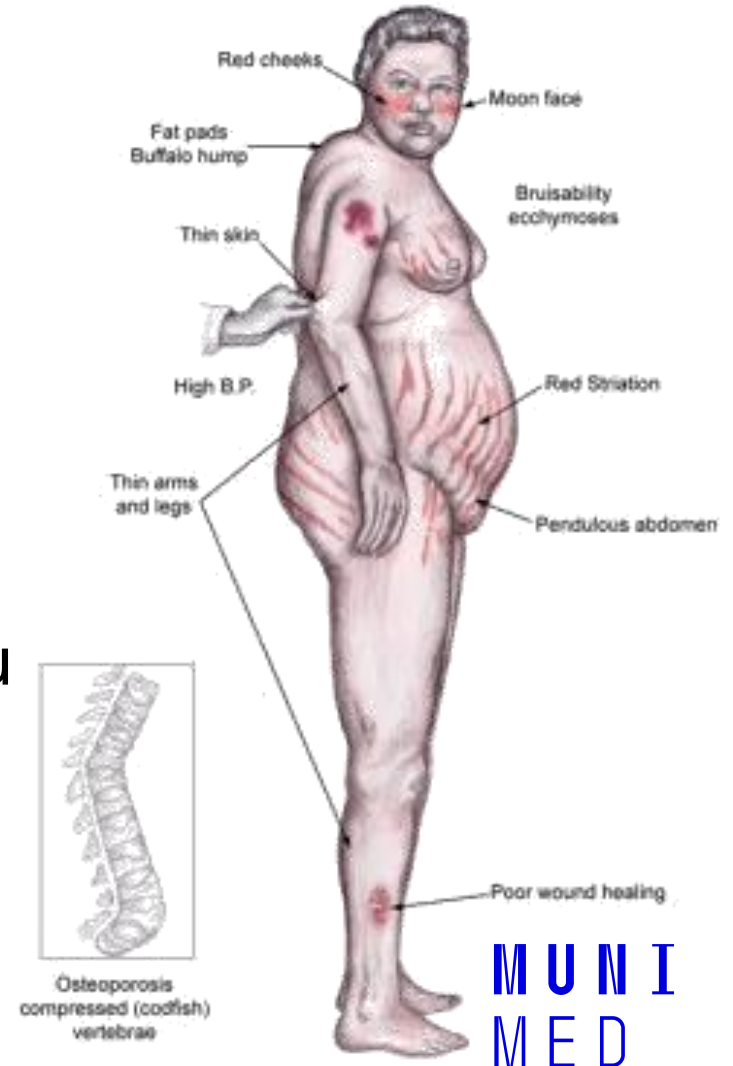
- ACTH-produkující nádor adenohypofýzy
- CRH -produkující nádor hypotalamu
- ektopická produkce ACTH (karcinom plic)
- ektopická sekrece CRH

➤ výsledkem je vždy zvýšená hladina glukokortikoidů

# 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

- ↑ ACTH nebo ↑ RAAS

### c) terciární

- snížené odbourávání aldosteronu (poločas odbourávání ~20 min)
  - ↳ jaterní onemocnění

➤ výsledkem je vždy zvýšená hladina aldosteronu

# Hyperaldosteronizmus

## Projevy:

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

# Addisonova choroba

hypofunkce – hypokortikalismus - etiologie:

a) sekundární = ↓ ACTH

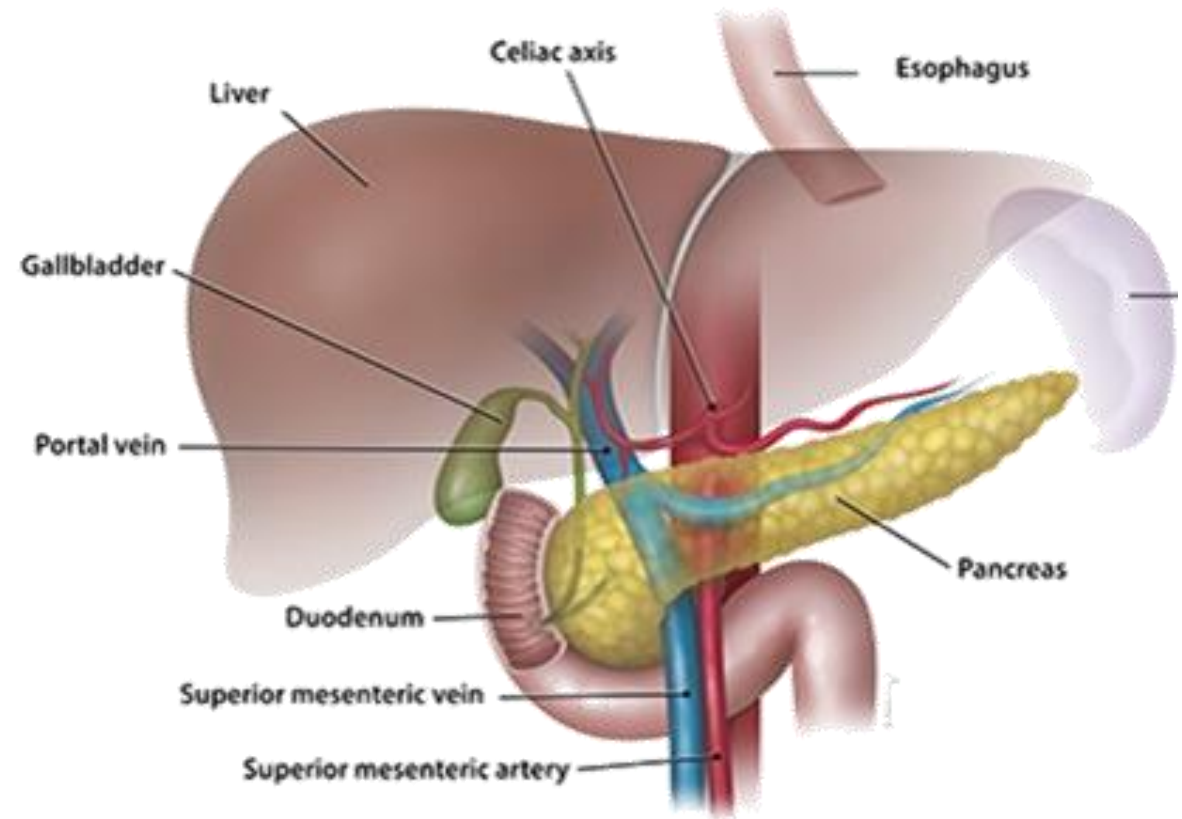
b) primární adrenokortikální insuficience

↳ 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

# F) Pankreas

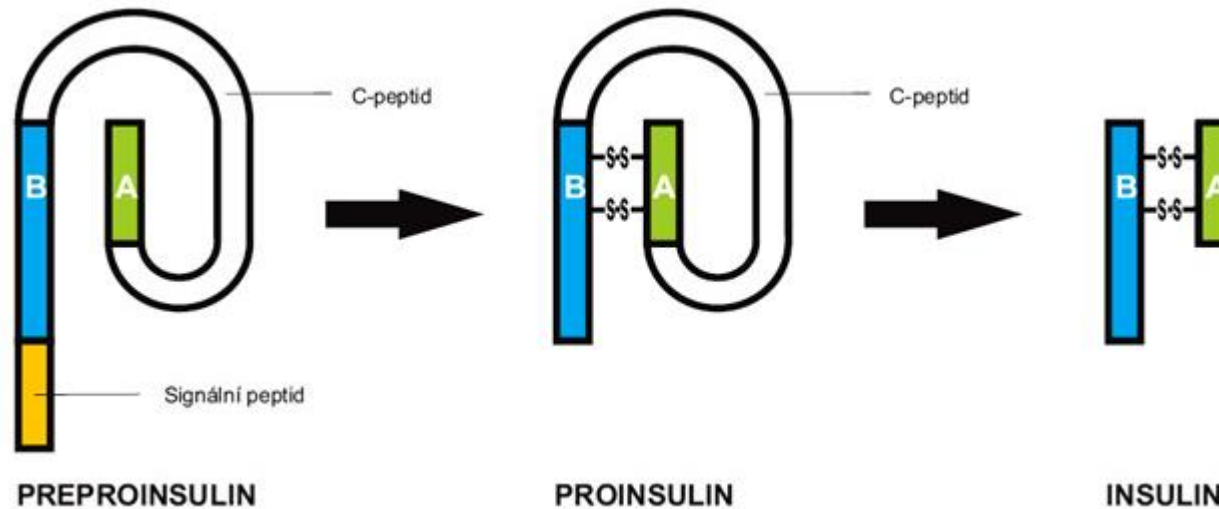
- vychlípenina trávicí trubice
- endokrinní + exokrinní část
- Langerhansovy ostrůvky
- $\beta$  buňky
  - **inzulín** ( $\downarrow$  glykémii)
- $\alpha$  buňky
  - **glukagon** ( $\uparrow$  glykémii)
- $\delta$  buňky
  - **somatostatin** (antagonista gastrinu)



# F) Pankreas

## ➤ Inzulin

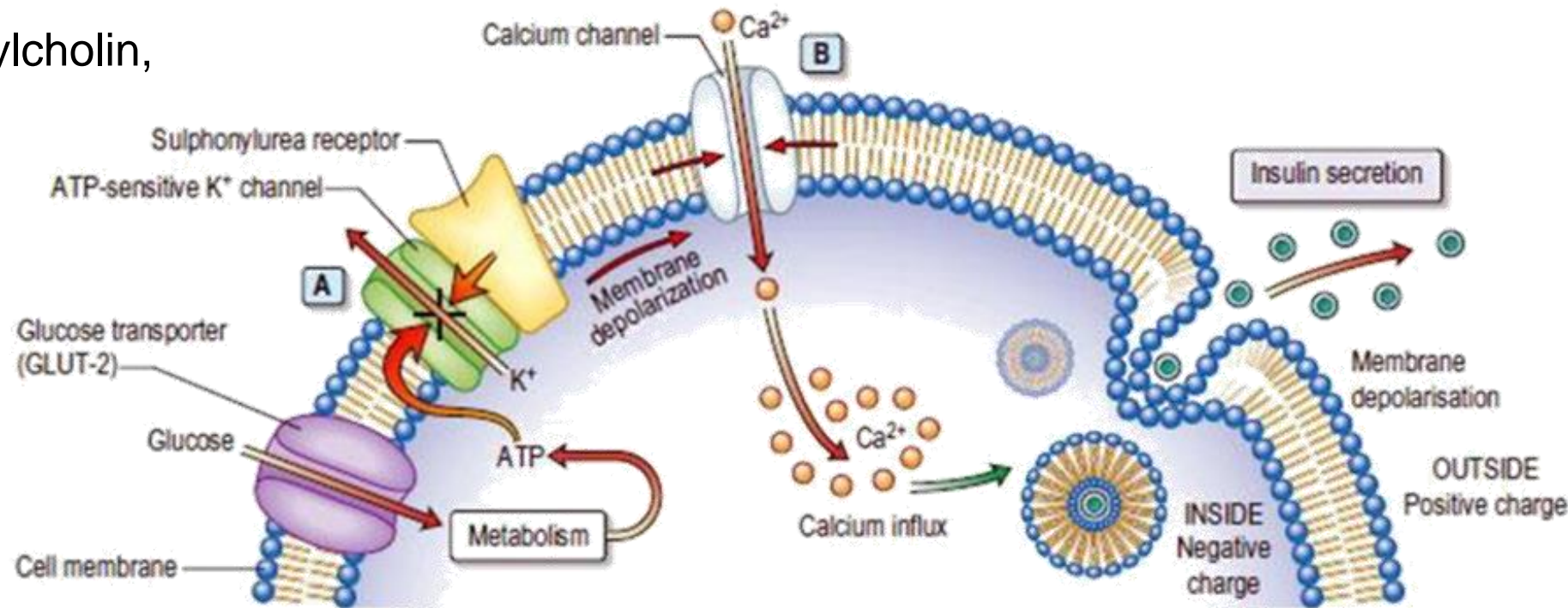
- ↓ glykémii, ↑ glykogensyntézu, ↑ glykolýzu, ↓ glukoneogenezi
- ↑ syntézu bílkovin v kosterním svalstvu, stimuluje růst
- ↑ lipogenezi



# F) Pankreas

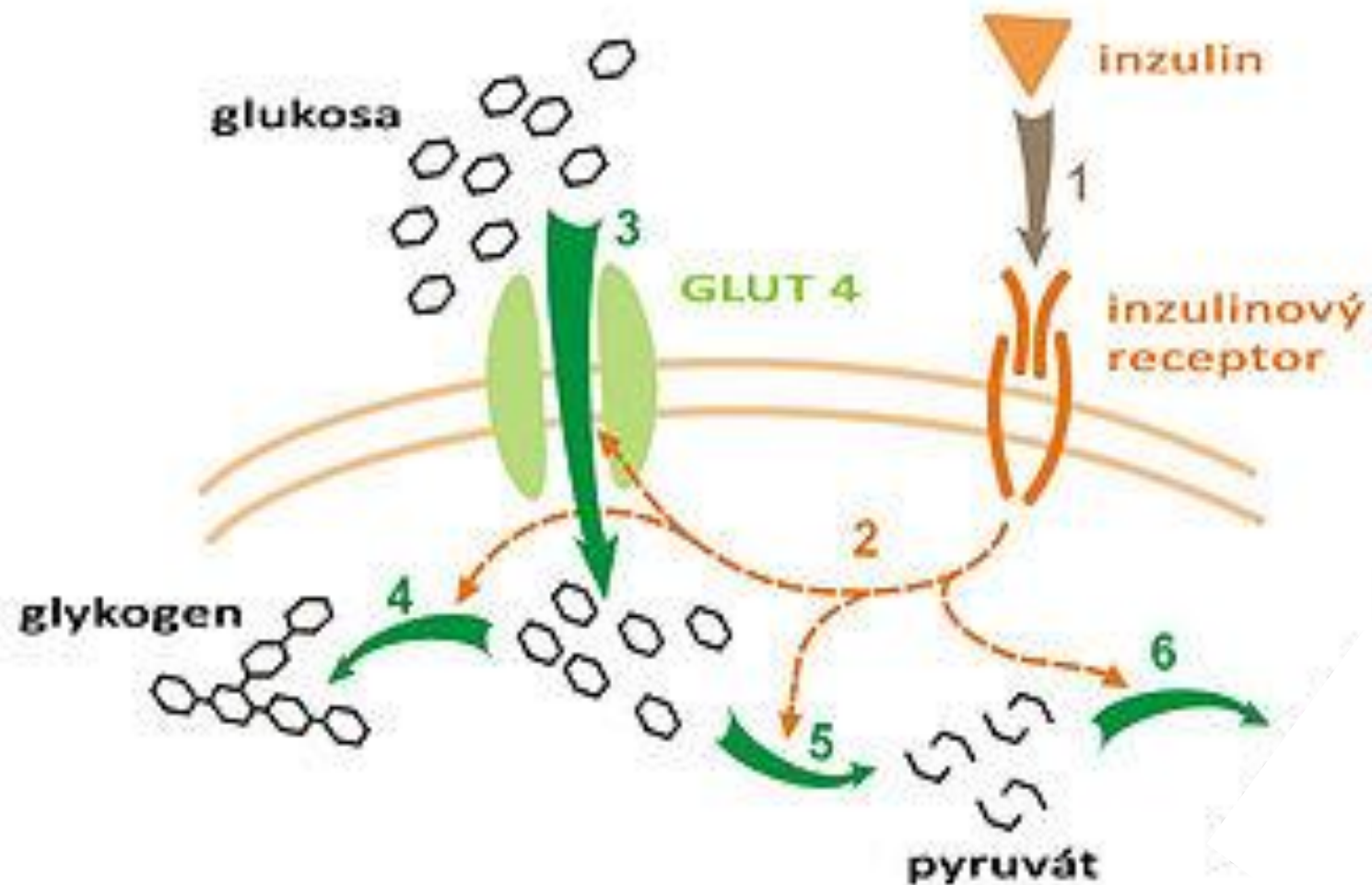
- Sekrece inzulínu

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



# F) Pankreas

- působení inzulínu



# F) 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