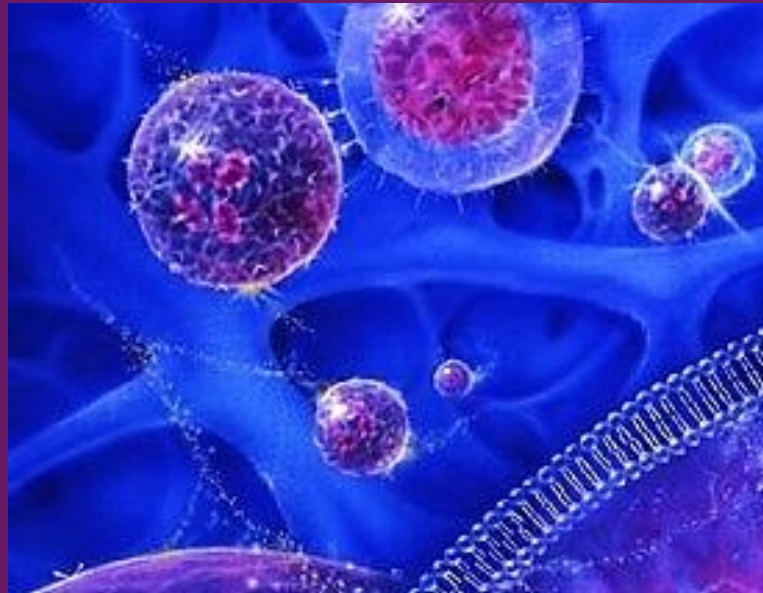


# PATOFYZIOLOGIE ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU



**MOLEKULÁRNÍ PODSTATA  
PATOFYZIOLOGICKÝCH PROCESŮ**

MGR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ

# Endokrinní systém

- řecky: endon - uvnitř, krinein - vylučovat
- vznik hormonů, žlázy z vnitřní sekrecí
- koordinuje funkci buněk v rámci tkáně
- podílí se na udržení homeostázy, reguluje metabolismus, odezvu organismu na stres a je hlavní regulátorem růstu a reprodukce jedince
- uplatňuje se hlavně při pomalejších regulacích dlouhodobého charakteru
- odpověď na endokrinní stimul se objevuje během minut až hodin
- kooperace s nervovou soustavou

## Přehled chemických regulátorů

- Feromony: signalizace mezi organismy
- Hormony: signalizace mezi buňkami

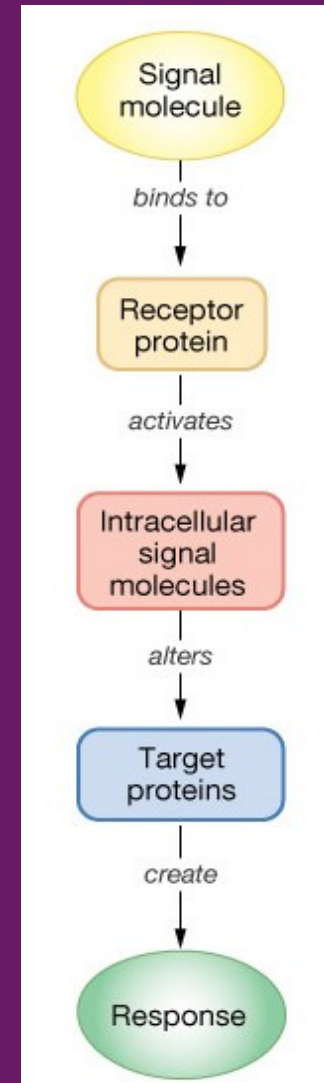
# Přenos informace

## Přenos informací

- Kódování do signálu
- Přenos signálu - hmota nebo energie
- Příjem signálu
- Dekódování informace

## Endokrinní přenos informace - signální kaskáda

- Sekrece hormonu specializovanými b.
- Transport hormonu krví
- Vazba na vzdálený receptor
- Vyvolání odpovědi

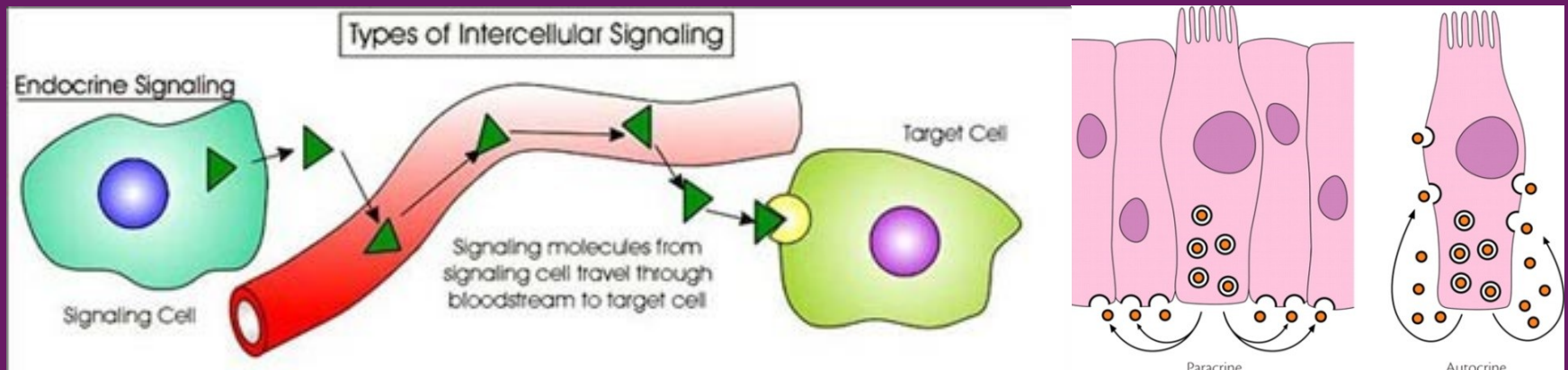


# Přenos informace

## Parakrinní a autokrinní působení

- lokální komunikace
- signální molekuly difundují k cílovým receptorům
- příklad: cytokiny

## Komunikace na velkou vzdálenost: hormony



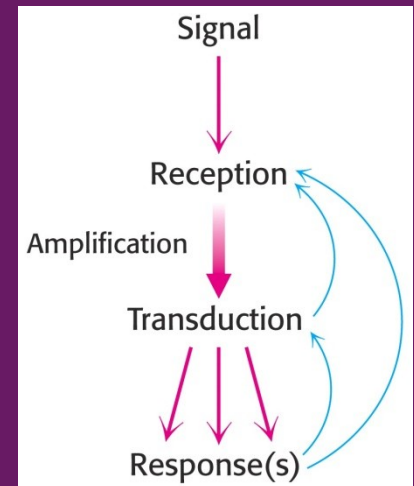
# Formy transdukce signálu

Receptory na membráně přenáší informaci z okolí do buňky

- Některé lipofilní sig. molekuly pronikají do buněk a tam se váží na protein nebo přímo na DNA

Častější interakce ligand - receptor

- Receptor je obvykle integrální protein membrány
- Uvnitř buňky se tvoří druhý posel
- Ireversibilní



Obecnou cestou přenosu informace je fosforylace - kinasy

- Zasaženými místy na enzymech jsou Ser, Thr a Tyr
- Reversibilní
- Terminace přenosu informace - proteinfosfatasy

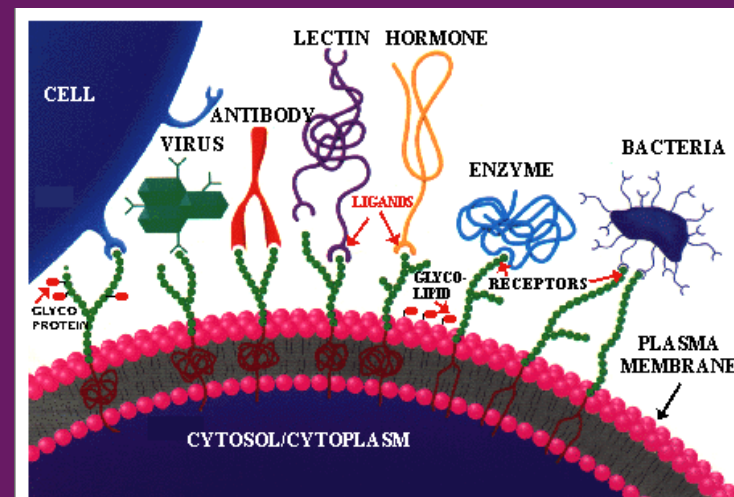
# Receptory

## Povrchové receptory

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

## Intracelulární receptory

- ovlivnění genové exprese = pozdní účinky (proliferace (buněčný růst a buněčné dělení), genomové (syntéza nových proteinů - př. vznik receptoru (up-regulation)



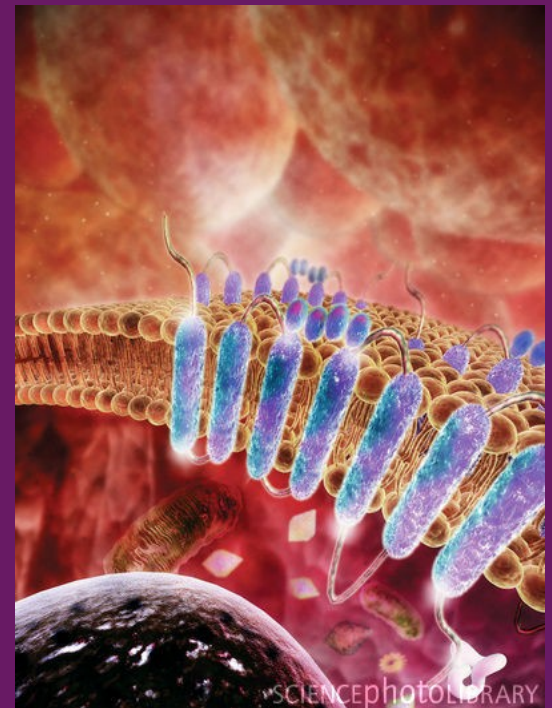
# Receptory

Receptory vážou specifické ligandy

- signální molekuly rozpoznávající cílové b.

Třídy membránových receptorů

- Ligandem řízený kanál
- Receptory s enzymatickou aktivitou
- G - proteiny
- Integriny

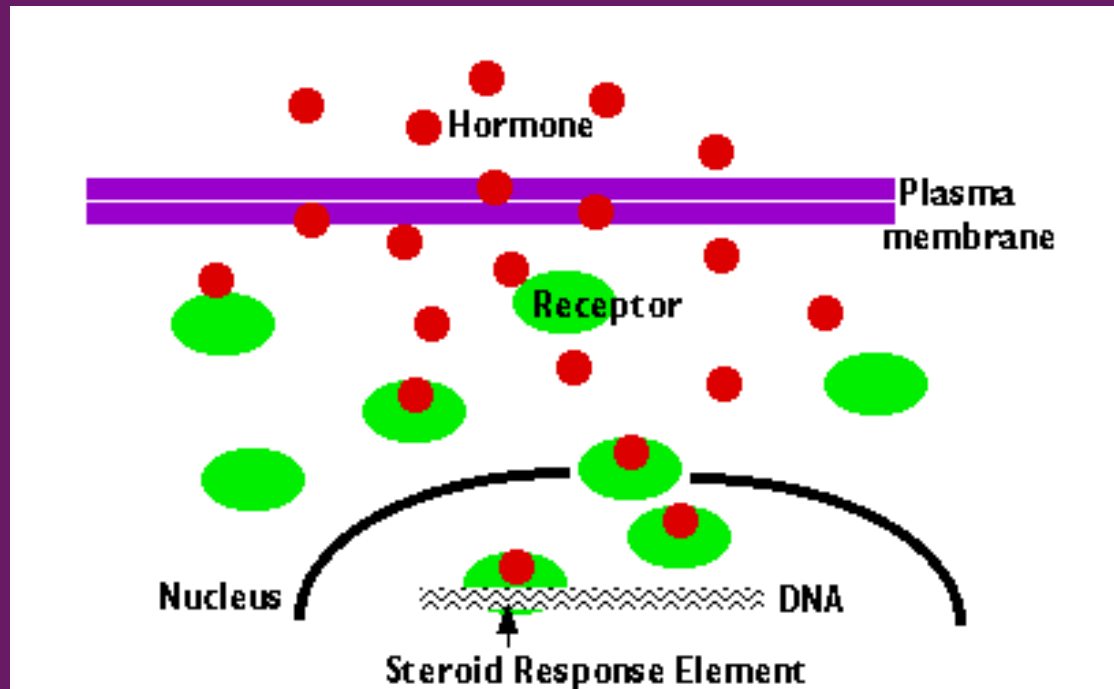


# Interakce hormonů s receptory

## Lokalizace receptorů

### Lipofilní hormony

- hormon se váže na specifické místo intracelulárně, tvorba komplexů hormon - receptor
- aktivace promotorů cílových genů a spuštění transkripce



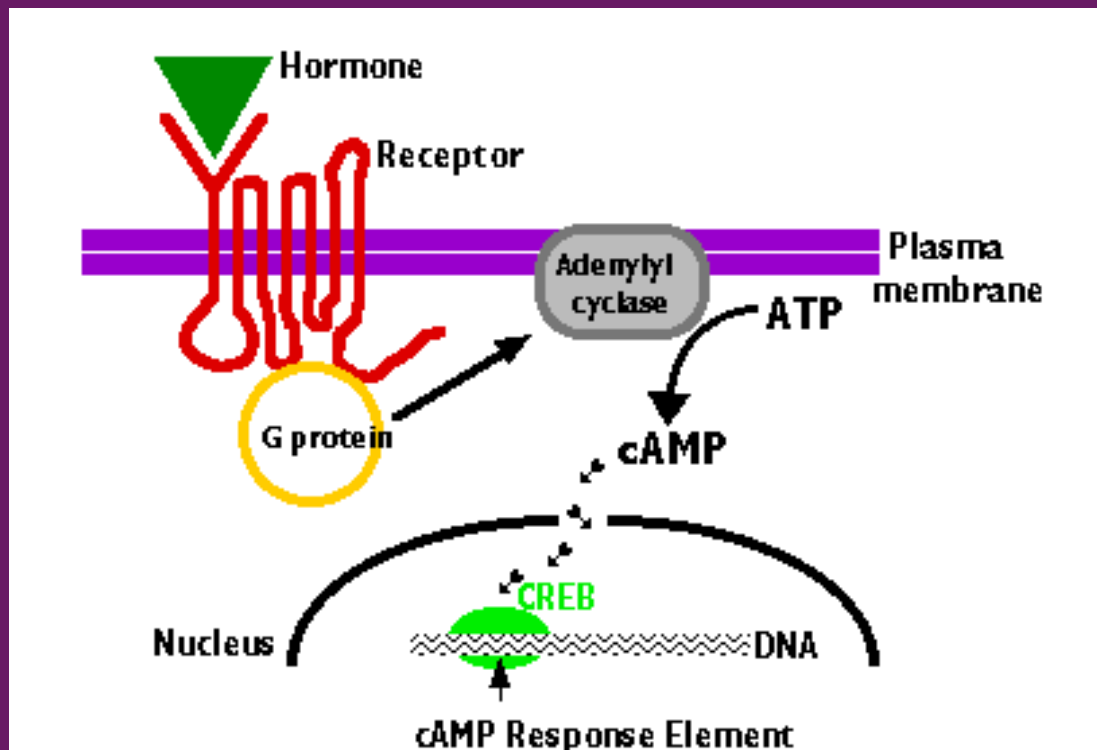


# Interakce hormonů s receptory

## Lokalizace receptorů

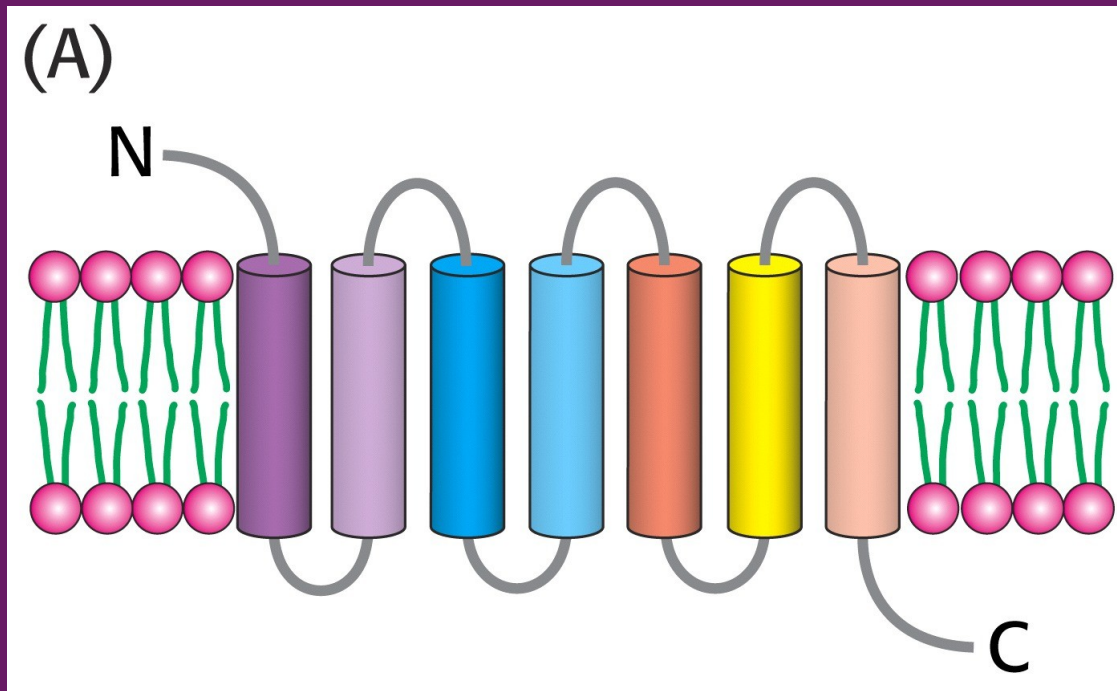
### Hydrofilní hormony

- vážou se extracelulárně na povrchové receptory na membráně cílových buněk
- vazba na receptor vede k aktivaci celé řady dějů intracelulárně
- produkce proteinů intracelulárně



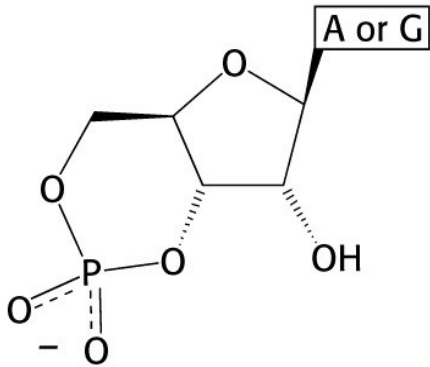
# Receptory

- *G*-protein - sedm transmembránových helixů - 7TM

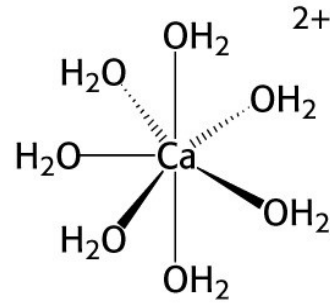


- Rhodopsin = retinal + opsin
- Biochemie vidění: foton změní cis na trans = změna klidového membránového potenciálu buňky = vznik el. signálu

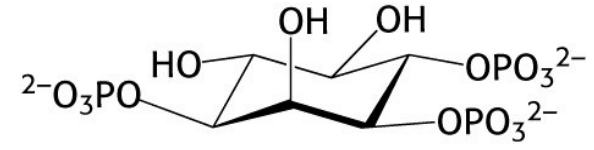
# Druhý posel



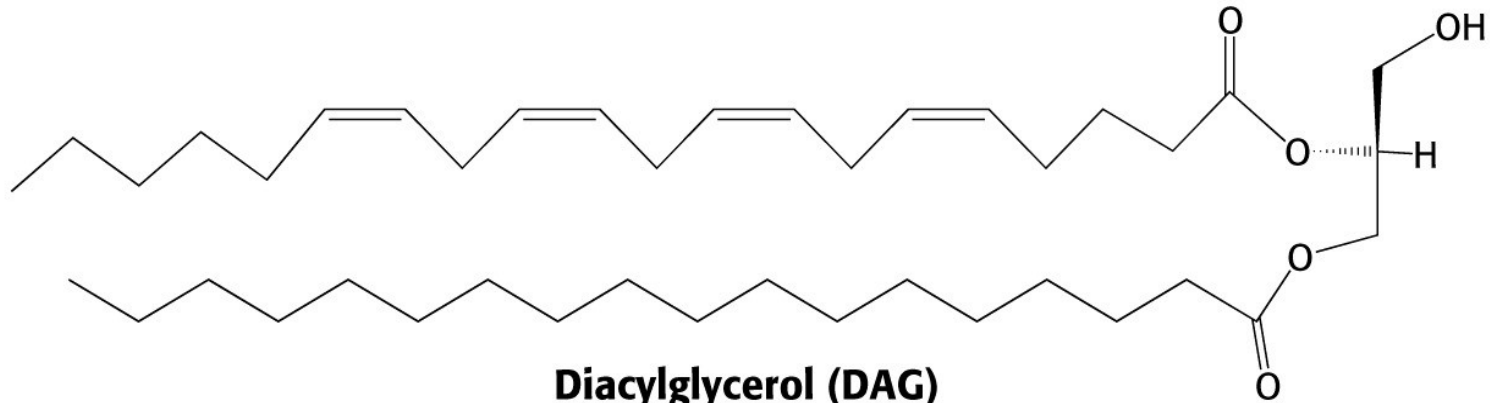
**cAMP, cGMP**



**Calcium ion**

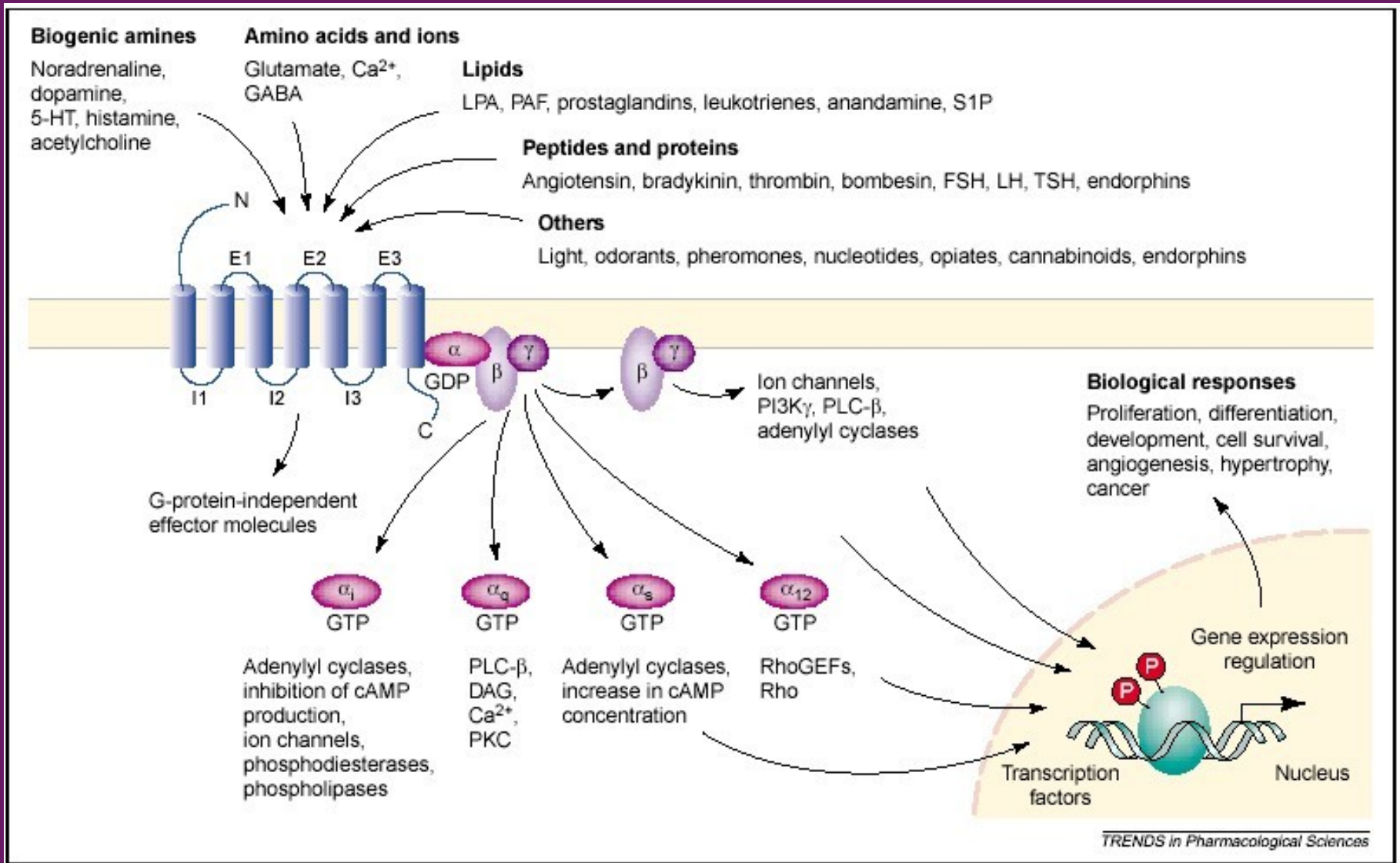


**Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>)**



**Diacylglycerol (DAG)**

# Signalizace



# Adrenergní receptory

- Adrenoreceptor - aktivovaný adrenalinem nebo noradrenalinem a analogickými látkami
- Funkce: velmi různé, podle konkrétního typu adrenergního receptoru

## ■ Adrenoreceptory

- fungují jako most mezi sympatickým nervstvem a kardiovaskulárním systémem
- $\alpha_1$  adrenergní receptory jsou zde spojeny s IP3 dráhou a aktivace nakonec vede k uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$  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

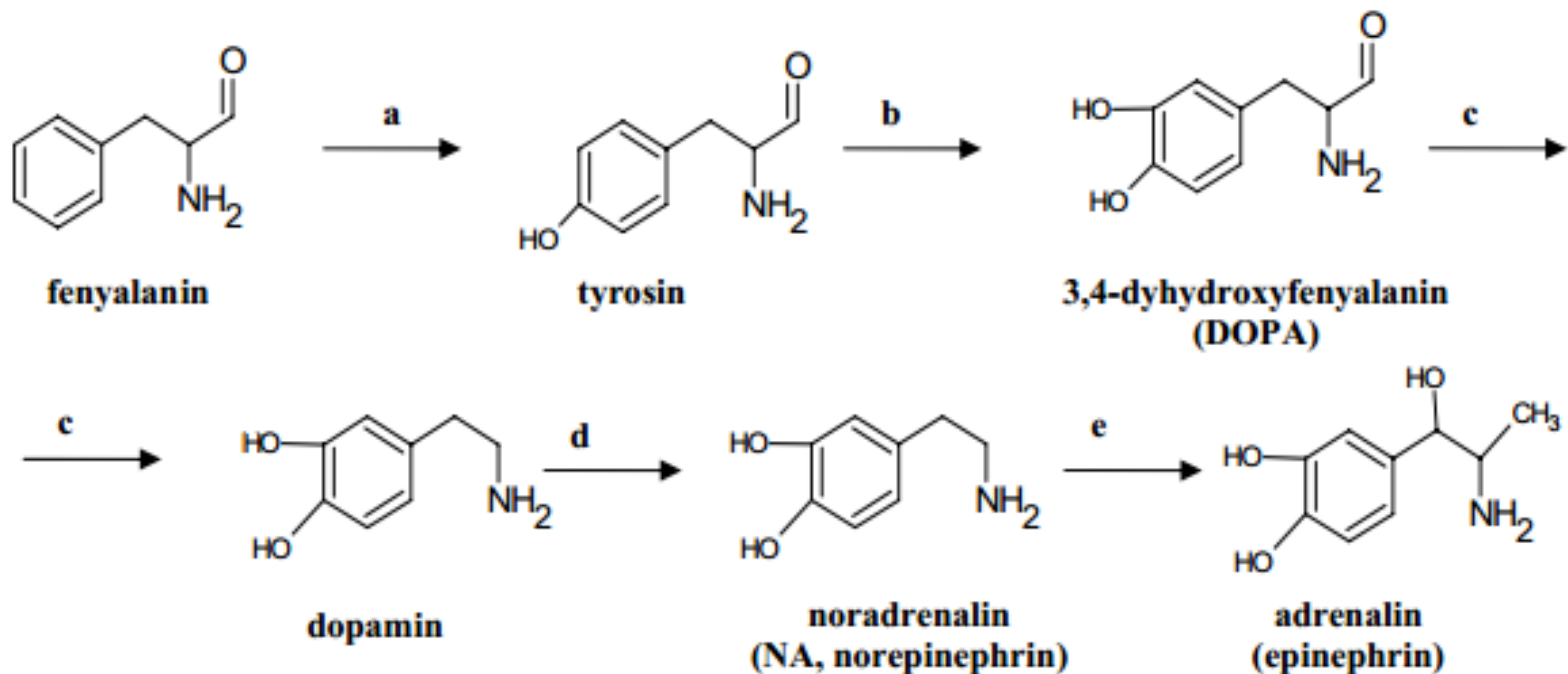
# Adrenergní receptory

## ■ adrenoceptory

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

# Katecholaminy

- a) fenylalaninhydroxylasa
- b) tyrosinhydroxylasa
- c) DOPA-dekarboxylasa
- d) dopamin- $\beta$ -hydroxylasa
- e) norepinephrin-N-methyltransferasa



# Adrenalin

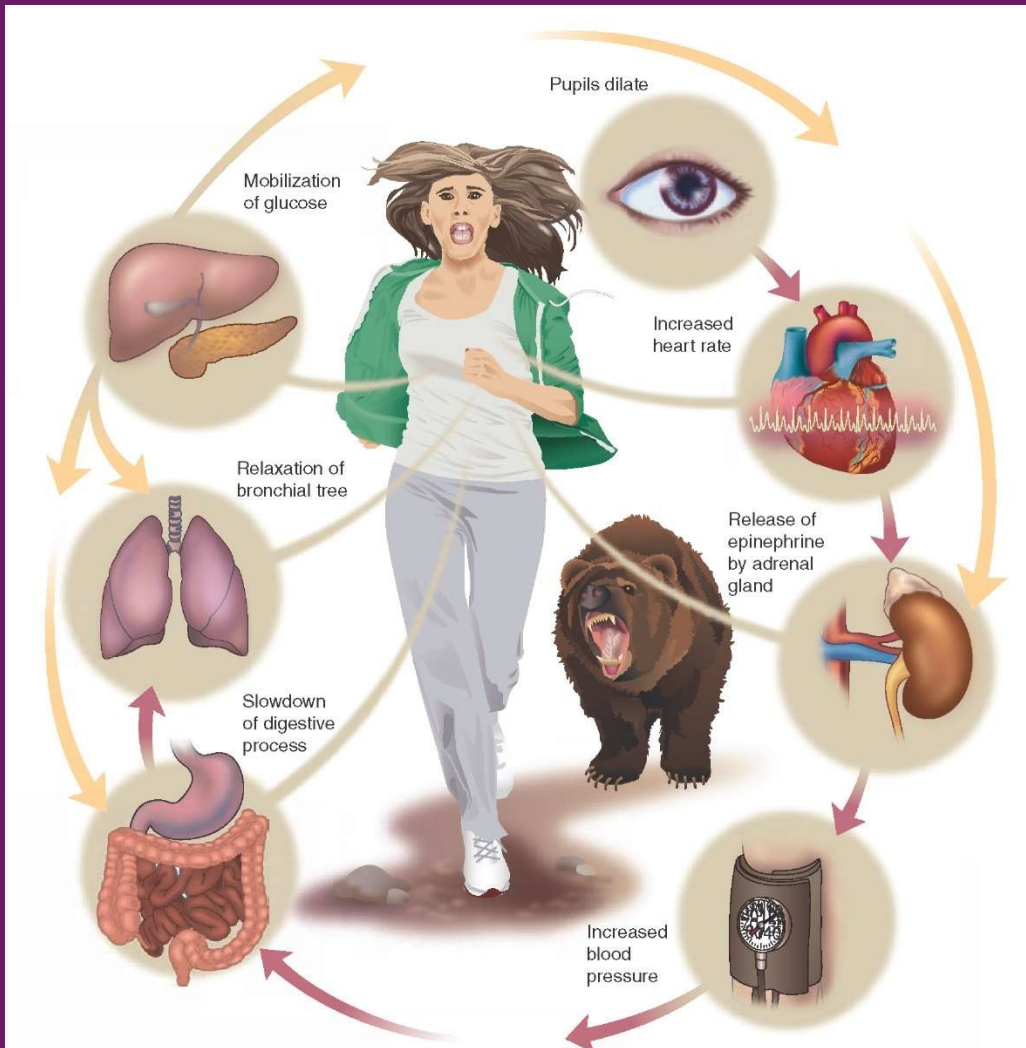
- vazodilatace kosterního svalstva, vazokonstrikce arteriol kůže a vnitřních orgánů
- v cévách převládá ve fyziologických množstvích účinek vazodilatační
- v srdci adrenalin zvyšuje
  - frekvenci stahů (pozitivně chronotropní účinek),
  - stažlivost (pozitivně inotropní účinek)
  - rychlost vedení vzruchu atrioventrikulárním (AV) uzlem (pozitivně dromotropní účinek)
  - srdeční dráždivost (pozitivně bathmotropní účinek)
- účinky na srdeční sval se uskutečňují přes  $\beta$  receptory



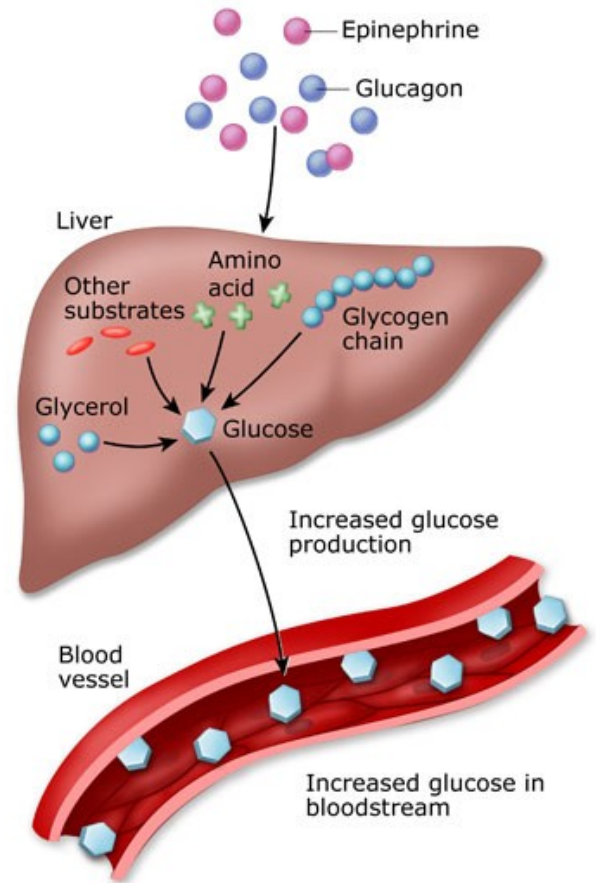
# Adrenalin

- $\beta_1$  adrenergní receptory v srdci aktivují  $\text{Ca}^{2+}$  kanály prostřednictvím aktivace adenylylcyklázy  $\rightarrow$  produkce cAMP, které stimuluje proteinkinázy A a srdce se stahuje víc
- adrenalin zvyšuje systolický TK (zvýšení stažlivosti);
- noradrenalin naopak stimuluje diastolickou složku (zvyšuje periferní odpor cév)
- metabolické účinky katecholaminů jdou cestou  $\beta$  receptorů a převládají u adrenalinu jako anabolické.  
zvyšuje se:
  - metabolismus paralelně s tvorbou tepla (kalorigenní účinek)
  - glykogenolýza v játrech a ve svalech
  - lipolýza v tukové tkáni
  - ovlivňují sekreci hypothalamických hormonů, sekreci reninu a mnoha dalších hormonů

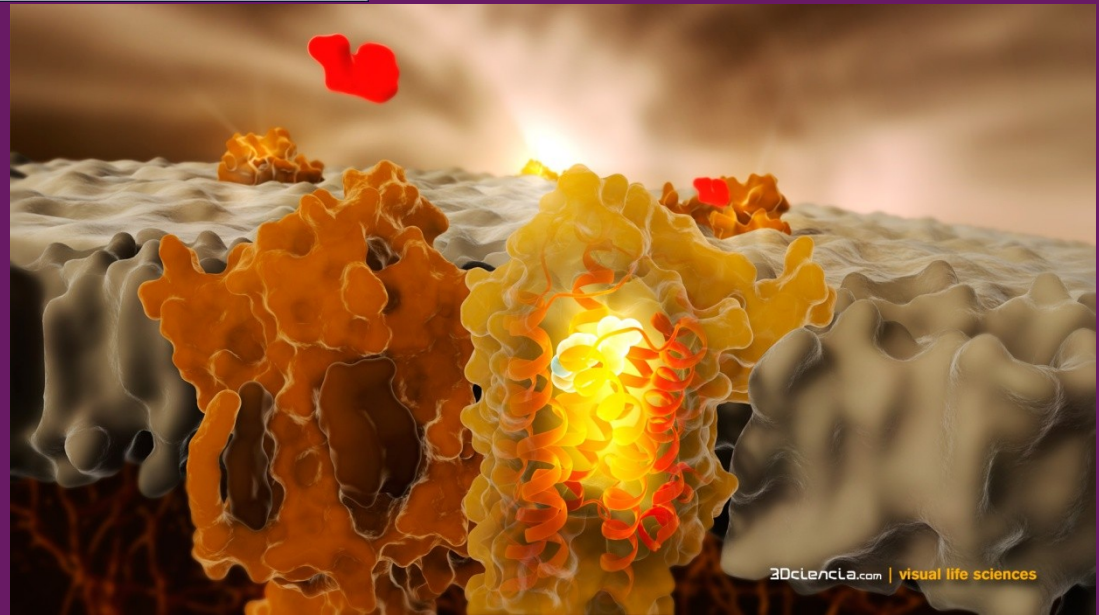
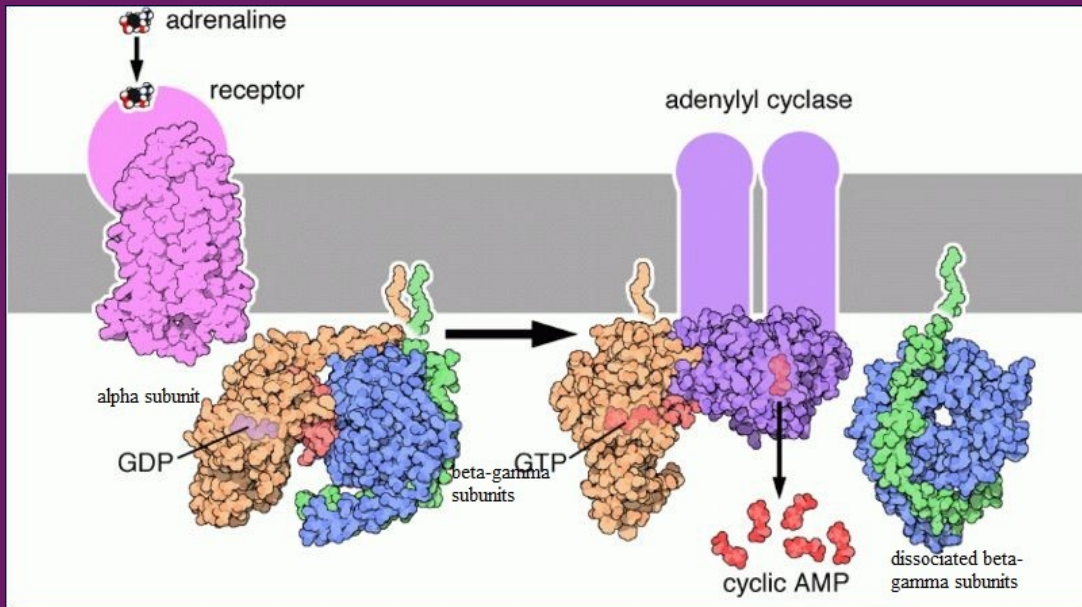
# Adrenalin



## Glucose Counter-regulatory Hormones: Effect on Liver



# Adrenalin



# Endokrinní regulace

- běžně na základě zpětné vazby = 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 regulace

## Pozitivní zpětná vazba

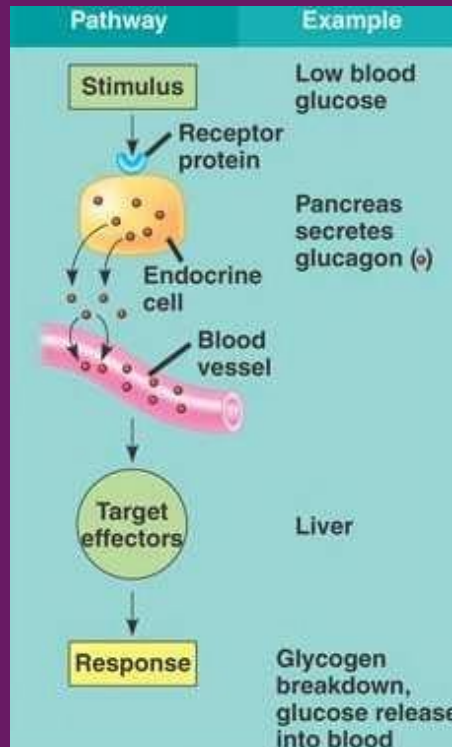
- např. působení oxytocinu při porodu - dojde k odpovědi zesilující původní signál

## Negativní zpětná vazba

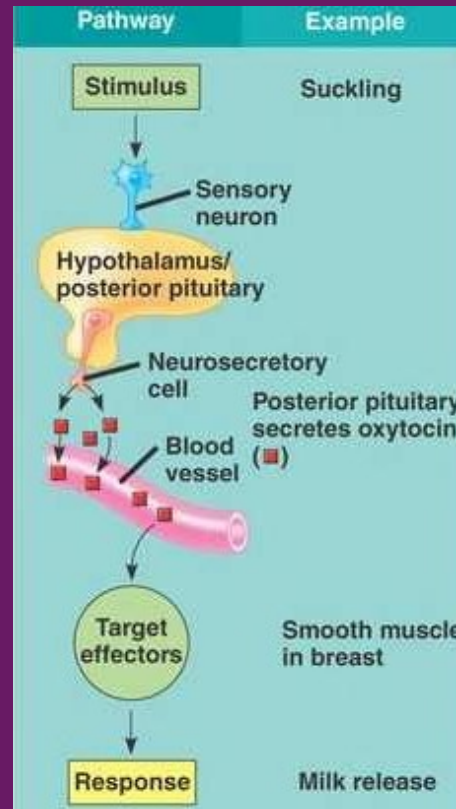
- ZVNJ - např. koncentrace inzulínu v krvi se zvyšuje při vzestupu koncentrace krevní glukózy - při zvyšování glykémie [alimentární (hyper)glykémie, po sladkém jídle]. Pokles glykémie naopak tlumí vylučování inzulínu buňkami Langerhansových ostrůvků.
- ZVNS - např. hormony ŠŽ a hypofyzární thyreotropin - původní signál odpovědi ztlumen



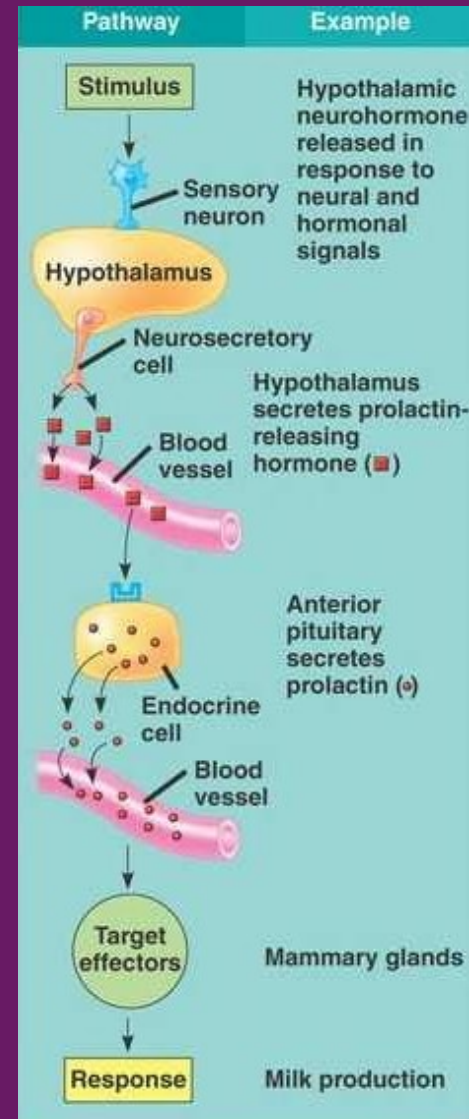
## Jednoduchá endokrinní dráha



## Jednoduchá neurohormonální dráha



## Jednoduchá neuroendokrinní dráha



# Hormony

- hormony ovlivňují metabolismus, hospodaření s vodou a ionty, růst, rozmnožování

## Typy mediátorů dle způsobu účinku

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



# Hormony

- katabolické hormony: kortizol, tyroxin, parathormon, tyreokalcitonin, glukagon
- anabolické hormony: androgeny, estrogeny, gestageny, inzulin, somatotropní hormon

## Tkáňové hormony

- žaludek: gastrin - stimulace peristaltiky, tvorba žaludeční šťávy
- tenké střevo: sekretin - stimuluje žlučník a pankreas; somatostatin - inhibuje žlučník a pankreas; motilin - stimuluje peristaltiku

# Hormony

## Typy mediátorů dle chemické struktury

### Hydrofilní hormony

- Proteiny a peptidy
- Aminokyseliny a deriváty aminokyselin

### Hydrofóbní hormony

- Steroidy a retinoidy

## Transport hormonů

- některé hormony volně rozpuštěny v krvi
- většina hormonů ve vazbě k plazmatickým proteinům (př. steroidy)

# Hormony

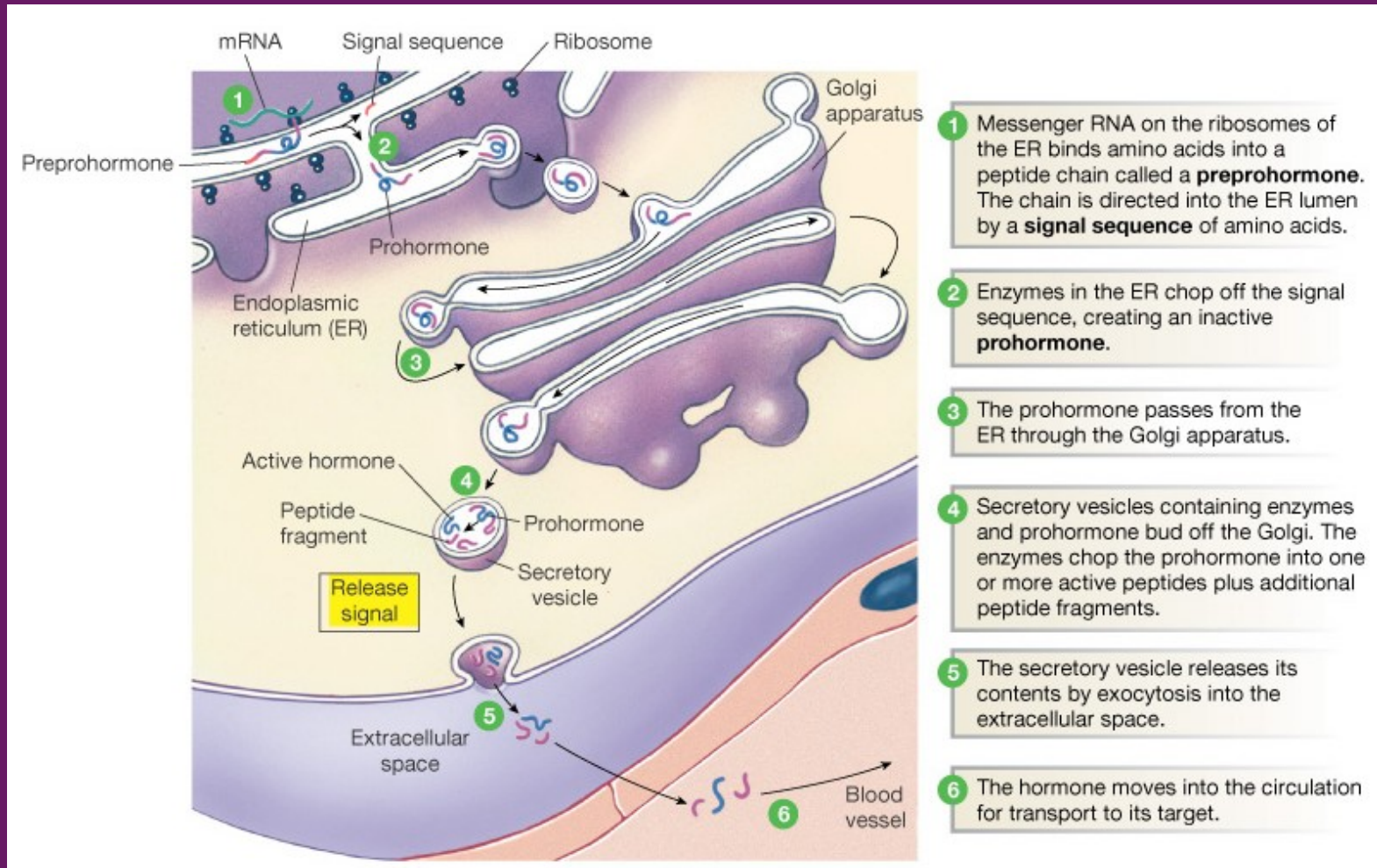
## Typy mediátorů dle chemické struktury

### Hydrofilní hormony

- Proteiny a peptidy
  - sestávají ze specifických AMK
  - obvykle syntetizovány jako velké prekurzory
  - skladovány intracelulárně
  - tyreotropin, luteinizační hormon...
- Aminokyseliny a deriváty aminokyselin
  - glycin
  - GABA, histamin, tyroxin, katecholaminy

# Hormony

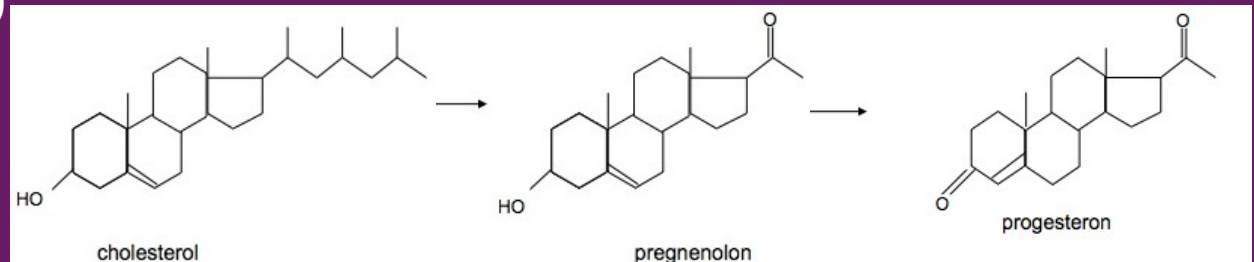
## Proteinové a peptidové hormony



# Hormony

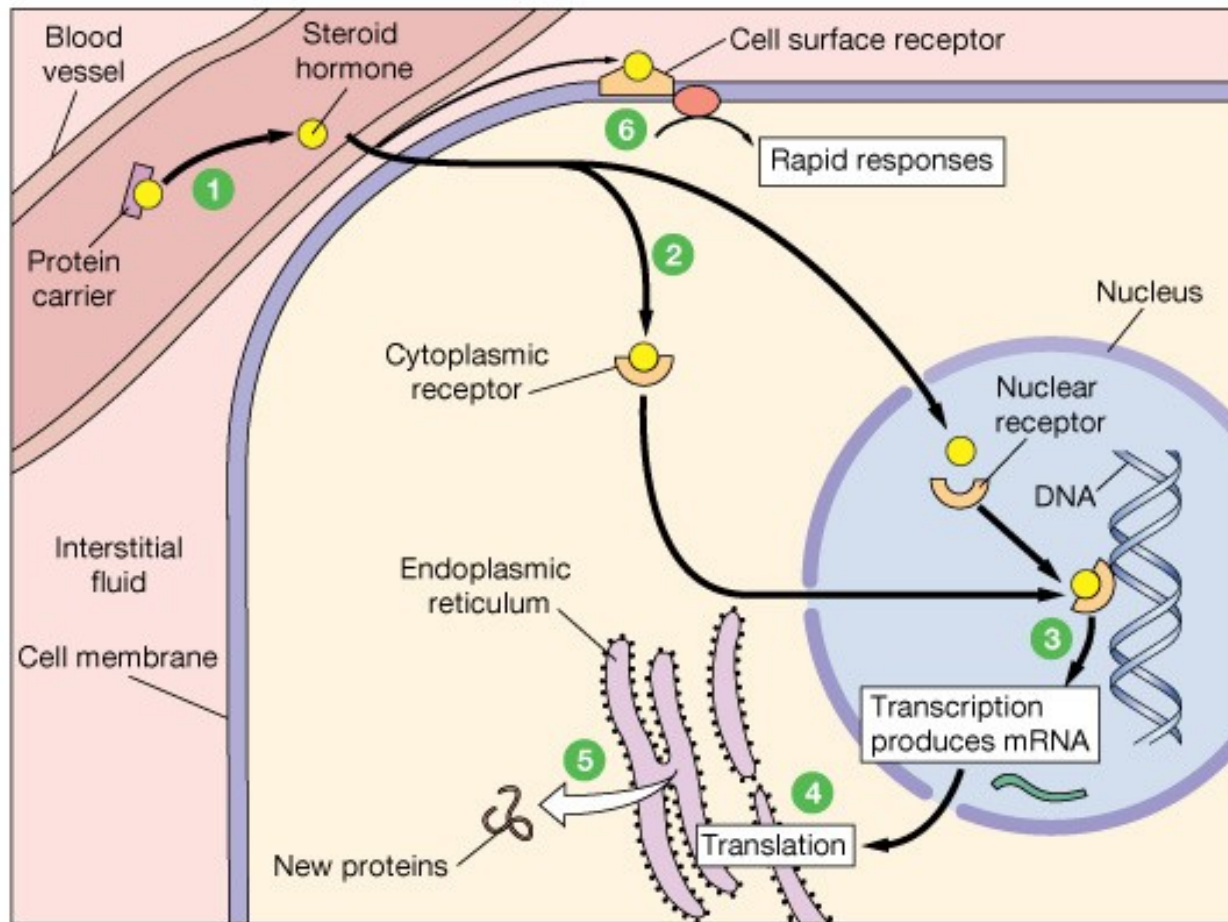
## Hydrofóbní hormony

- vznikají z cholesterolu procesem steroidogeneze
  - z b. se uvolňují bezprostředně po dokončení syntézy
  - nejsou ukládány do zásoby, ale v případě potřeby se zvyšuje jejich syntéza
  - v krvi jsou transportovány z velké části navázané na plazmatické bílkoviny, malá část steroidních hormonů je v plazmě ve volné (nenavázané) formě
  - v cílové tkáni působí cestou nitrobuněčných receptorů (cytoplazmatické a nukleární)
  - aktivují přes specifické responzivní elementy syntézu proteinů
- 
- Glukokortikoidy (kortizol)
  - Mineralokortikoidy (aldosteron)
  - Androgeny (testosteron)
  - Estrogeny (estradiol)
  - Progesteron
  - Kalcitriol



# Hormony

## Steroidní hormony



- 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.

# Hormony

## Hormonální regulace

- hladiny hormonů cirkulujících v krvi jsou důsledně kontrolovány třemi homeostatickými mechanismy:
  1. Když jeden hormon stimuluje produkci druhého, druhý potlačuje produkci první. Příklad: FSH stimuluje uvolňování estrogenů z vaječnicku folikul → vysoká úroveň estrogenu naopak potlačuje další produkci FSH.
  2. Protichůdné dvojice hormonů. Příklad: Zvýšením koncentrace inzulínu dojde k poklesu hladiny krevního cukru (glukózy), glukagon stimuluje játra k odbourávání glykogenu.
  3. Hormonální sekrece jednoho hormonu se zvyšuje (snižuje) působením druhého hormonu, jehož koncentrace se snižuje (nebo zvyšuje). Příklad: stoupající hladina  $\text{Ca}^{2+}$  v krvi potlačuje produkci PTH, nízká úroveň  $\text{Ca}^{2+}$  ho stimuluje.

# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypotalamus

Epifýza

Hypofýza (adenohypofýza a neurohypofýza)

Štítná žláza

Příštitná tělíska

Srdce

Kůže

Žaludek a střevo

Játra

Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Tuková tkáň

Nadledvinkové žlázy (kůra a dřeň)

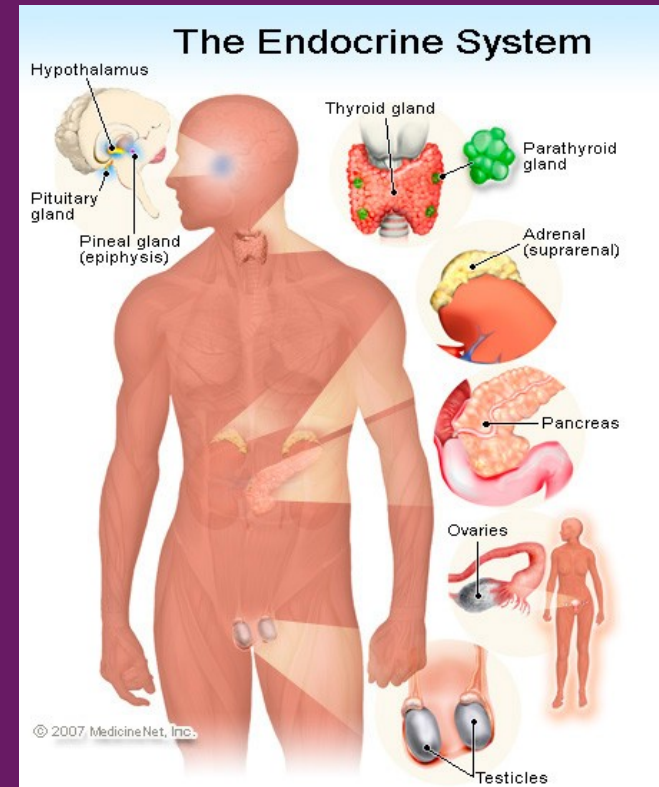
Ledviny

Varlata

Vaječníkový folikul

Žluté tělísko

Placenta





# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypotalamus (bazální část mezimozku)

- **Liberiny (hormone releasing)**
- hormon uvolňující thyrotropin (thyrotropin-releasing hormone - TRH), (Prolactin-releasing hormone)
- hormon uvolňující gonadotropin (gonadotropin-releasing hormone - GnRH)
- hormon uvolňující růstový hormon (growth hormone-releasing hormone - GHRH)
- hormon uvolňující kortikotropin (corticotropin-releasing hormone - CRH)

# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypotalamus (bazální část mezimozku)

- **Statiny**
- somatostatin - růst a vývoj
- dopamin (PIH) - neurotransmitér, (Prolactin-inhibiting hormone)



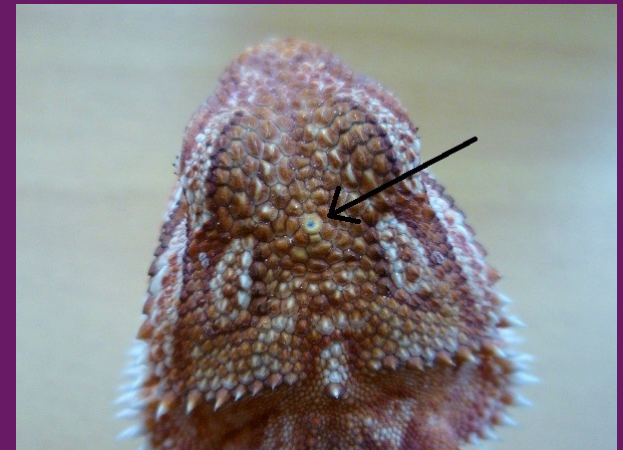
# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Epifýza (šišinka)

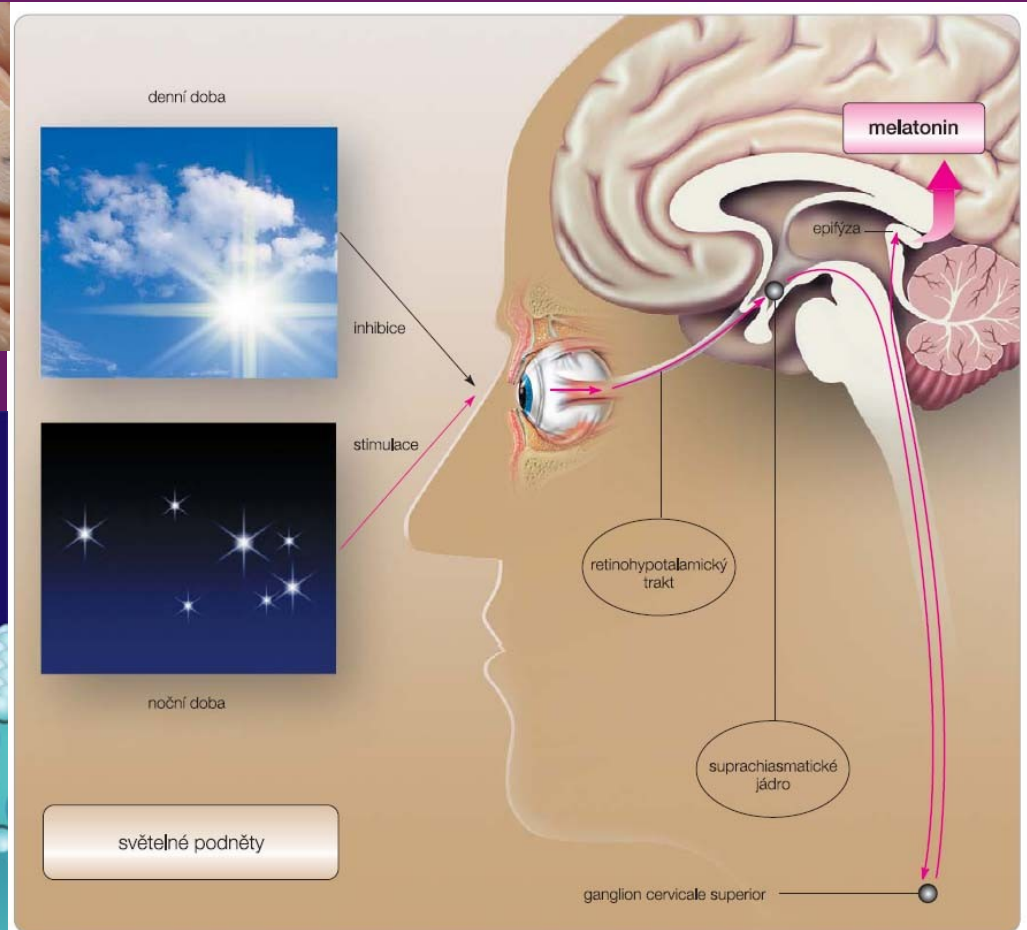
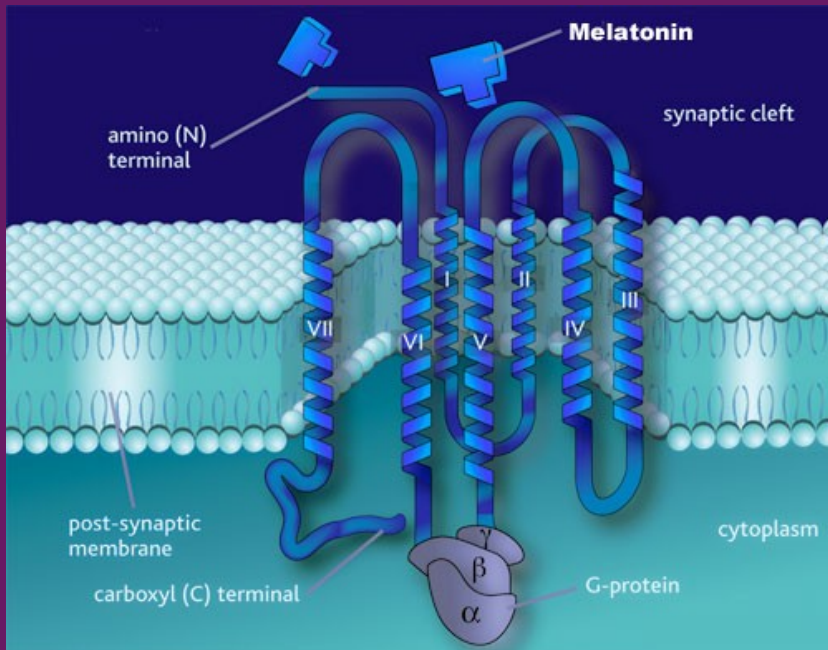
- vznikla jako vychlípenina mezimozku (parietální oko)
- trofický hormon (glomerulotrofin)
- serotonin - hormon štěstí (deprese)
- melatonin
- jeho tvorba je řízena intenzitou světla, podílí se na 24 hodinových i ročních biorytmech (cirkadiánní cykly)
- chemicky podobný hormonu serotoninu a kožnímu pigmentu melaninu
- světlo blokuje syntézu melatoninu
- 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



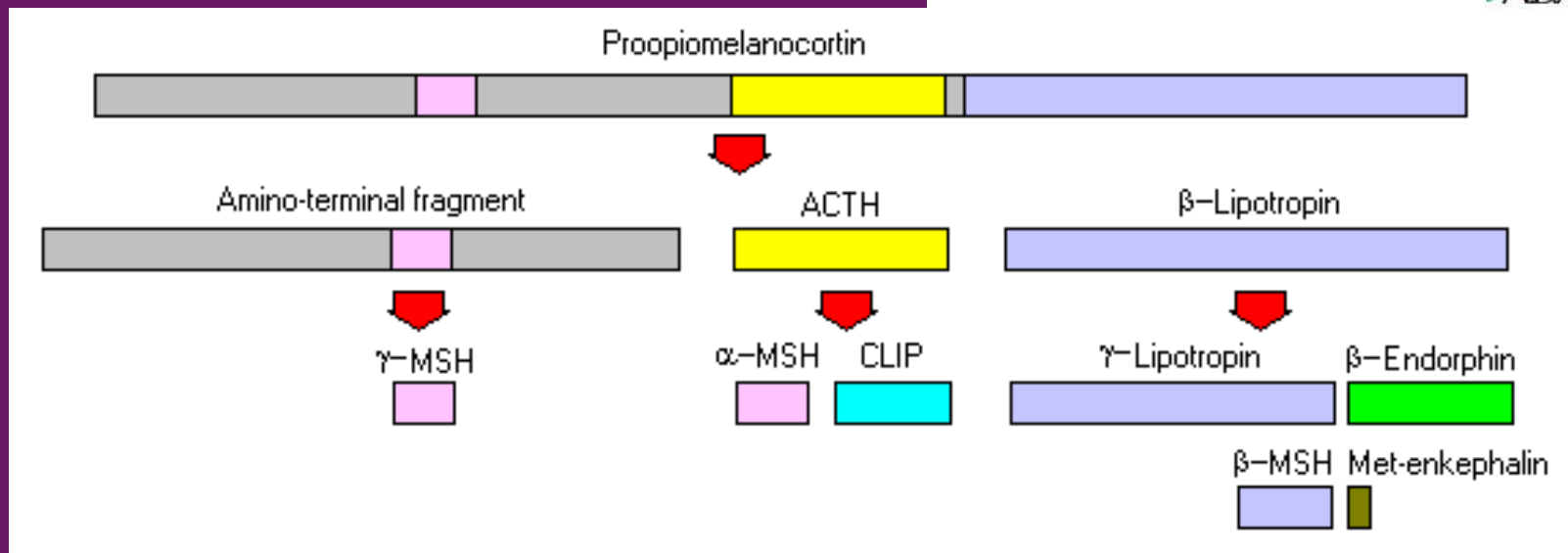
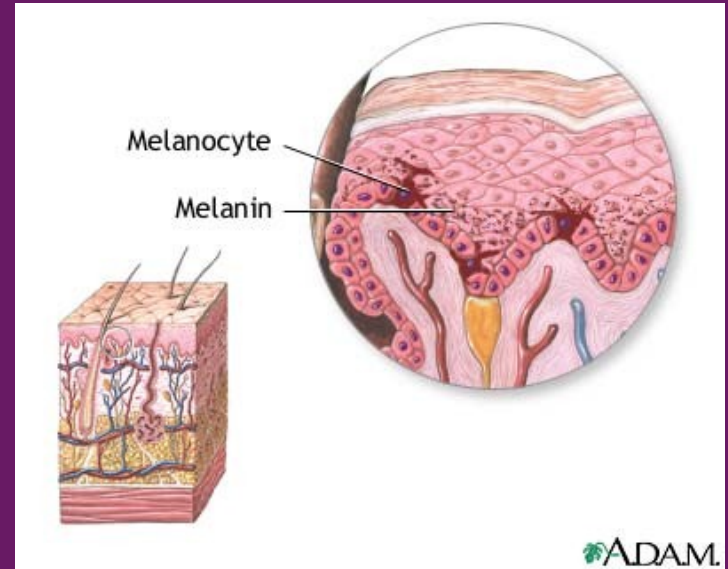
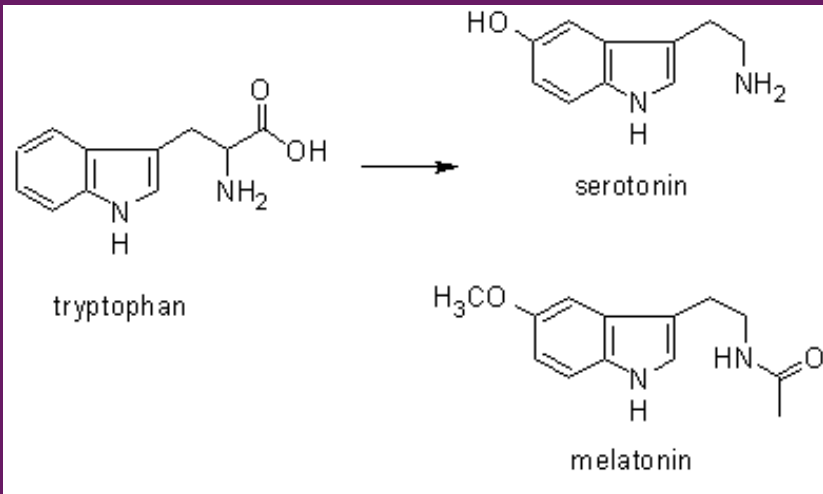
# Melatonin



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

Hlavním regulátorem syntézy melatoninu je světlo. Suprachiasmatické jádro hypotalamu (SCN) dostává fotosenzorickou informaci z očí skrze retinohypotalamický trakt. Dráha pak vede přes ganglion cervicale superior nervovými vlákny sympatiku do epifýzy. Světlo synchronizuje cirkadiální pacemakerový mechanismus v SCN s vnějšími podmínkami a vede k blokáde 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

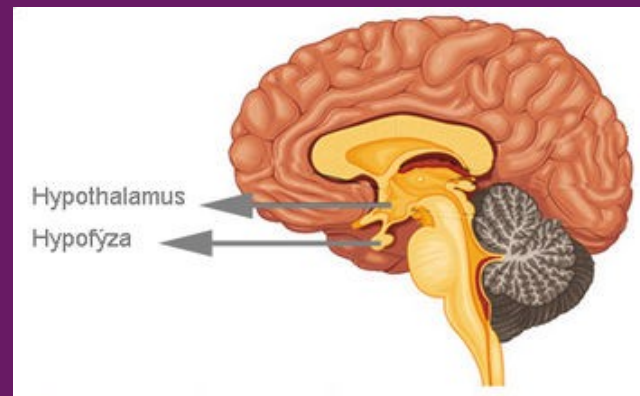


# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Hypofýza (podvěsek mozkový)

### Neurohypofýza (zadní lalok)

- tvoří 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
- antidiuretický hormon (vasopresin , ADH) - reabsorpce vody v ledvinných kanálcích



# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypofýza (podvěsek mozkový)

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)
- stimuluje
  - růst kůry nadledvinek a tím i produkci glukokortikoidů (kortizol)
  - tvorbu prekursorů aldosteronu - hormonu ze skupiny mineralokortikoidů
  - lipolýzu
- působí i na melanocyty v nichž zvyšuje produkci melaninu
- ústřední stresový hormon

# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypofýza (podvěsek mozkový)

Adenohypofýza (přední lalok)

Glandotropní hormony

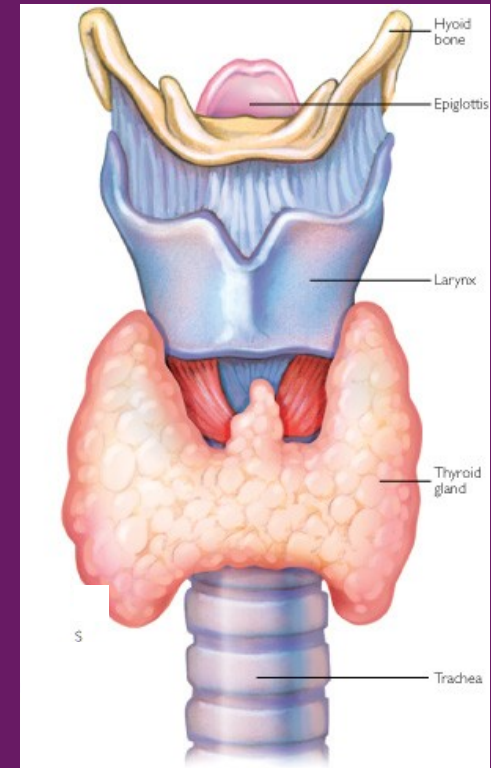
- thyreotropní hormon (thyroid-stimulating hormone, TSH)- stimuluje syntézu a uvolňování hormonů štítné žlázy
- gonadotropní hormony
- folikuly stimulující hormon (follicle-stimulating hormone, FSH) tvorba estrogenu, růst folikulů, spermií
- luteinizační hormon (LH), luteinizace = vývoj žlutého tělíska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



# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Štítná žláza - funkce

- Zvýšení metabolické aktivity tkání - zvýšení aktivity  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPázy, zvýšení spotřeby  $\text{O}_2$  a zvýšení produkce tepla
- Pozitivní vliv na růst a vyžívání tkání
- Zvýšení lipolýzy a resorpce glycidů z GIT
- Zvýšení exprese adrenergických receptorů např. na myokardu
- V prenatálním vývoji důležitá při vývoji skeletu (STH), nervového systému



# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Příštitná tělíska

- Čtyři tělíska v „rozích“ štítné žlázy
- Produkuje PTH (peptid)
- Regulace hladiny ionizovaného Ca - reaguje na nízké hladiny
- PTH ovlivňuje b.
  - ledvin - zvýšení reabsorpce profiltrovaného  $\text{Ca}^{2+}$ , snížení reabsorpce  $\text{PO}_4^-$ , zvýšení tvorby vitamínu  $\text{D}_3$
  - kostí - uvolnění mobilizovaného  $\text{Ca}^{2+}$ , aktivace osteoklastů
  - střev - zvýšená absorpce  $\text{Ca}^{2+}$



# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Štítná žláza

- thyroxin (T4) - MTB, růst a vývoj
- trijodthyronin (T3) - ovlivňuje oxidace, termoregulaci a urychluje odbourávání tuků a cukrů
- kalcitonin - snižuje hladinu vápenatých a fosforečnanových iontů v krvi jejich ukládáním do kostí
- kalcitriol - aktivní forma vitamínu D, zvyšuje tvorbu Ca vázajícího proteinu = zvýšení plazmatické hladiny vápníku vázaného ze střeva

## Příštitná tělíska

- parathormon (parathyroid hormone, PTH) zvyšuje hladiny  $\text{Ca}^{2+}$  v krvi (z kostní tkáně), stimuluje tvorbu kalcitriolu
- zvýšené vyplavování  $\text{HPO}_4^{2-}$

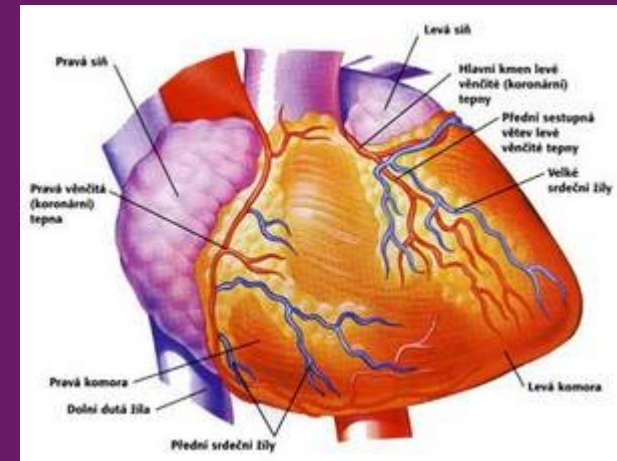
# Žlázy s vnitřní sekrecí

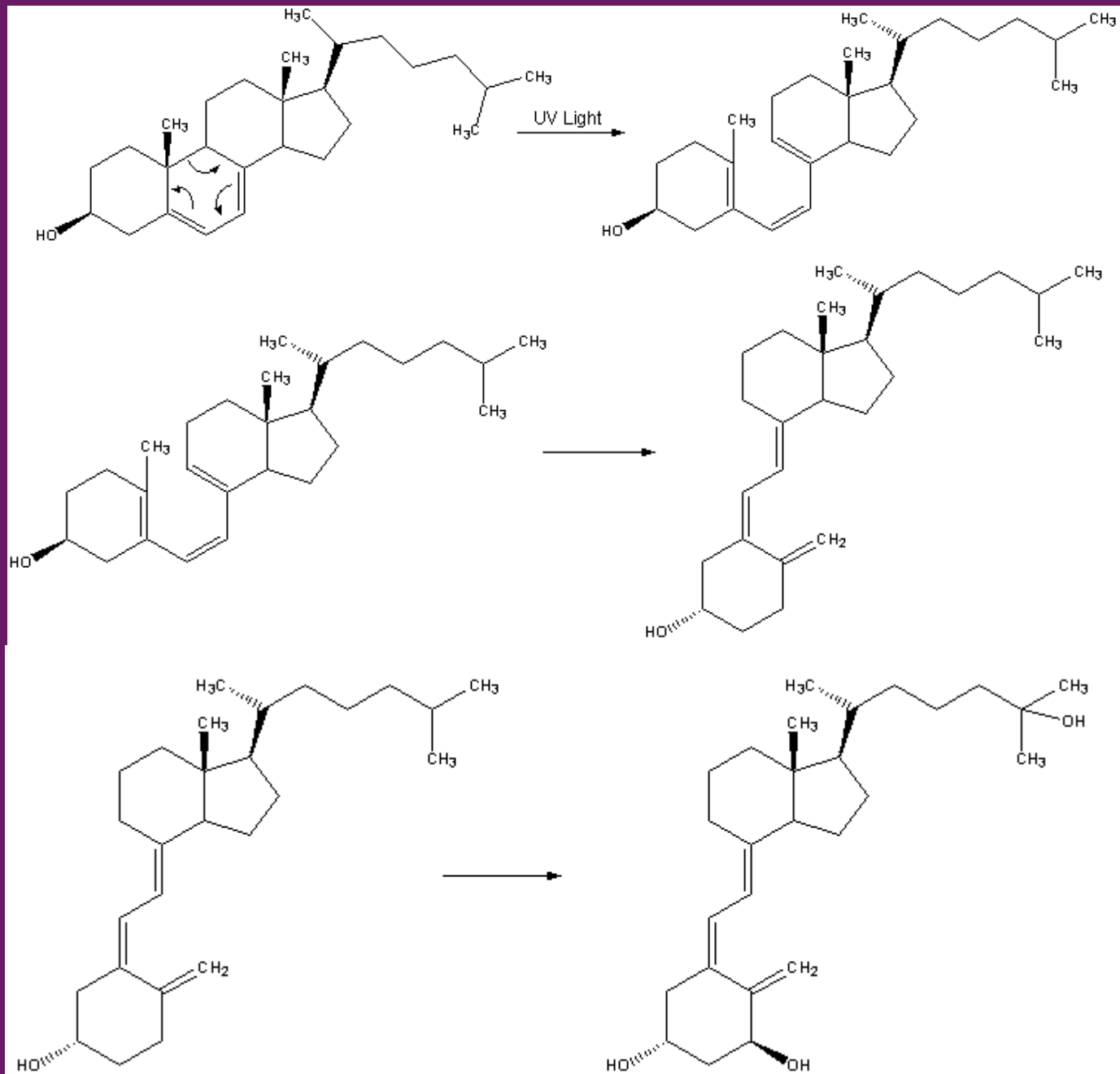
## Srdce

- 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  $D_3$  - prekurzor kalcotriolu)
- 7-dehydrocholesterol - provitamin  $D_3$  - vitamin  $D_3$  - kalcitriol





# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Žaludek a střeva

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

## Játra

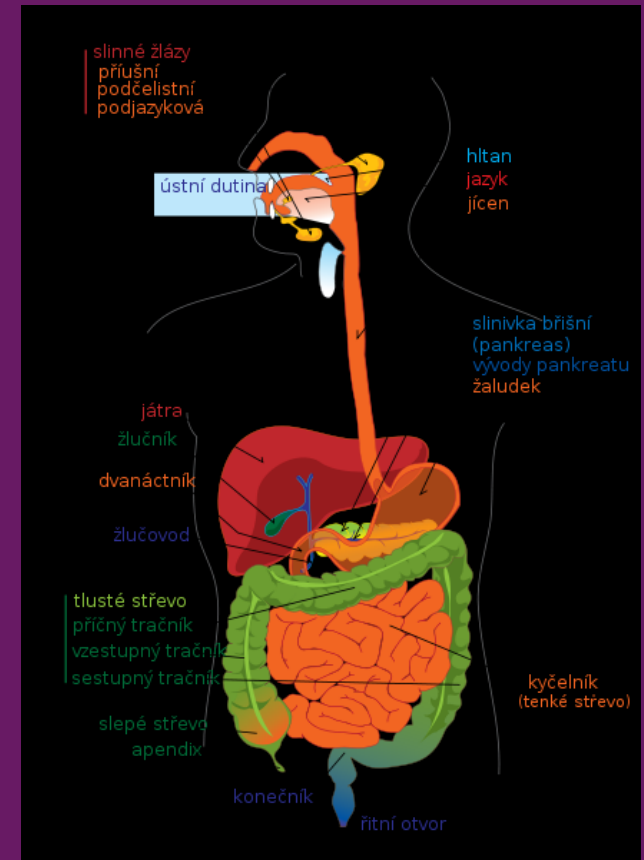
- somatomedin (růst kostí)
- angiotenzinogen
- trombopoetin

## Langerhansovy ostrůvky v pankreatu (slinivce břišní)

- inzulin
- glukagon
- somatostatin
- pankreatický polypeptid

## Tuková tkáň

- leptin - přísun jídla, MTB, reprodukce



# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Nadledvinkové žlázy

### Nadledvinková kůra

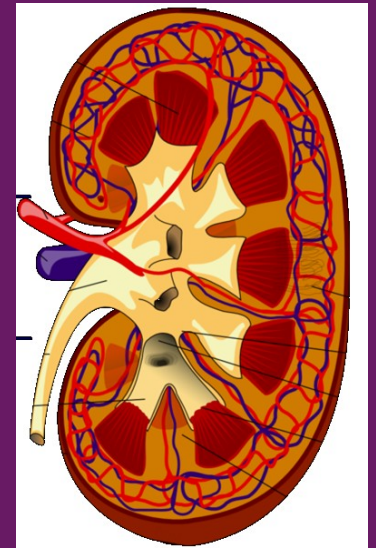
- glukokortikoidy (kortizol - stresová odpověď)
- mineralokortikoidy (aldosteron - řídí homeostázu  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  iontů)
- androgeny (testosteron)

### Nadledvinková dřeň

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

## Ledvina

- renin (RAAS)
- erythropoetin (EPO)



# Renin

- enzym (nikoliv hormon v pravém slova smyslu), který se tvoří v buňkách juxtaglomerulárního aparátu
- štěpí alfa-globulin krevní plazmy a tak dává vzniknout angiotensinu I (po další přeměně angiotensin II - tkáňový hormon).
- RAAS (renin-angiotensinový systém), který se podílí na řízení vylučování vody a iontů ledvinami

Sekrece reninu je regulována:

a) tlakem krve v ledvinné tepně (přívod krve do ledviny) - pokles tlaku zvyšuje jeho vylučování

b) koncentrací  $\text{Na}^+$  iontů v krvi - pokles koncentrace zvyšuje jeho produkci

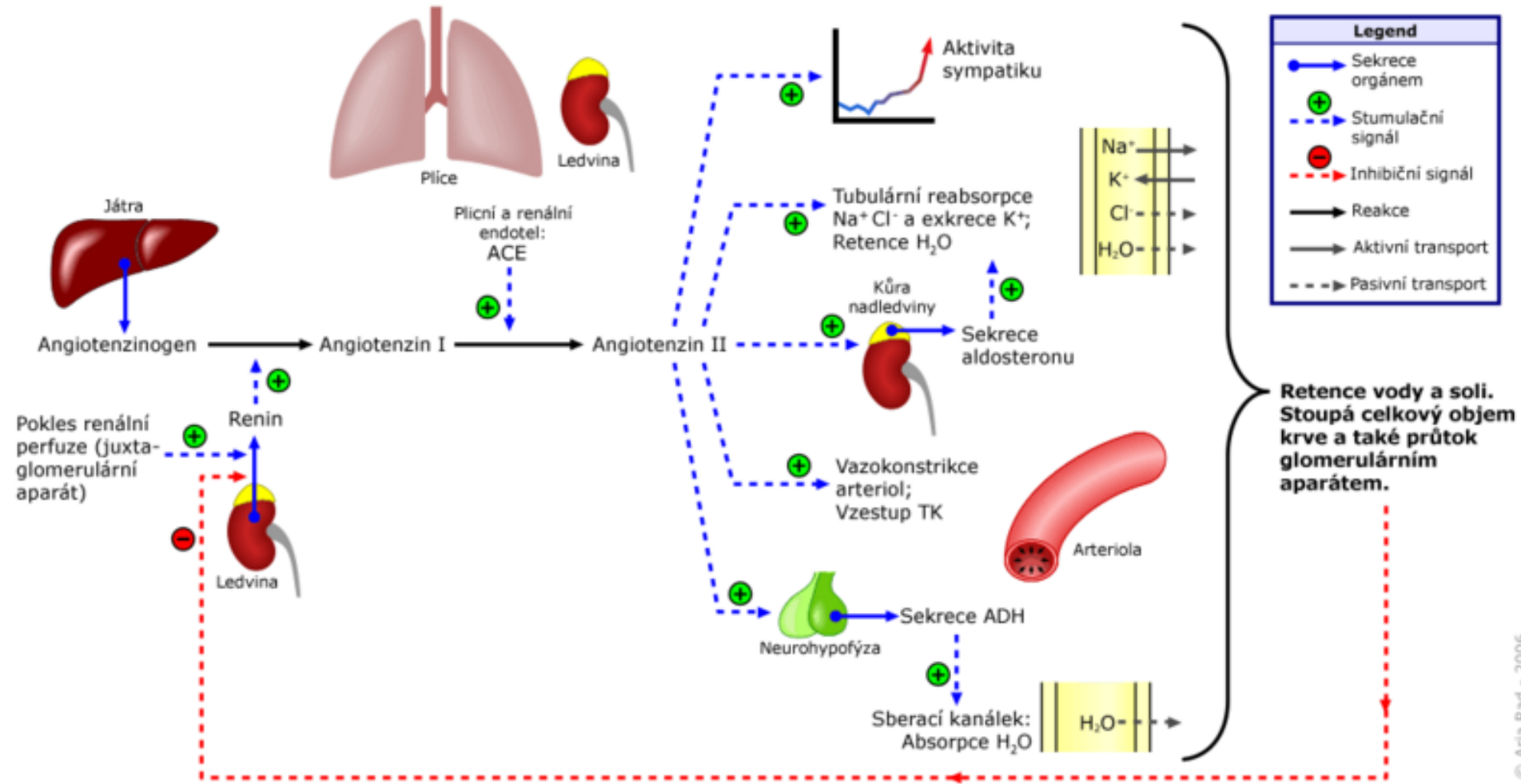
c) koncentrace  $\text{Na}^+$  iontů v Henleově kličce (část tubulárního systému ledviny) zvýšená koncentrace stimuluje produkci

d) adrenergní nervové impulsy způsobují jeho vyplavení

Ovlivnění sekrece reninu je zpětnovazebné - tzn. po snížení intenzity vyvolávajícího impulsu se snižuje i intenzita jeho vyplavování do krve.



# System renin-angiotenzin-aldosteron



# Žlázy s vnitřní sekrecí

Muži

Varlata - Leydigovy buňky

- androgeny (testosteron)

Ženy

Vaječnickový folikul

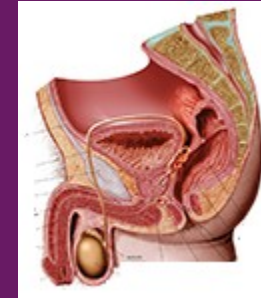
- estrogen

Žluté tělísko

- progesteron

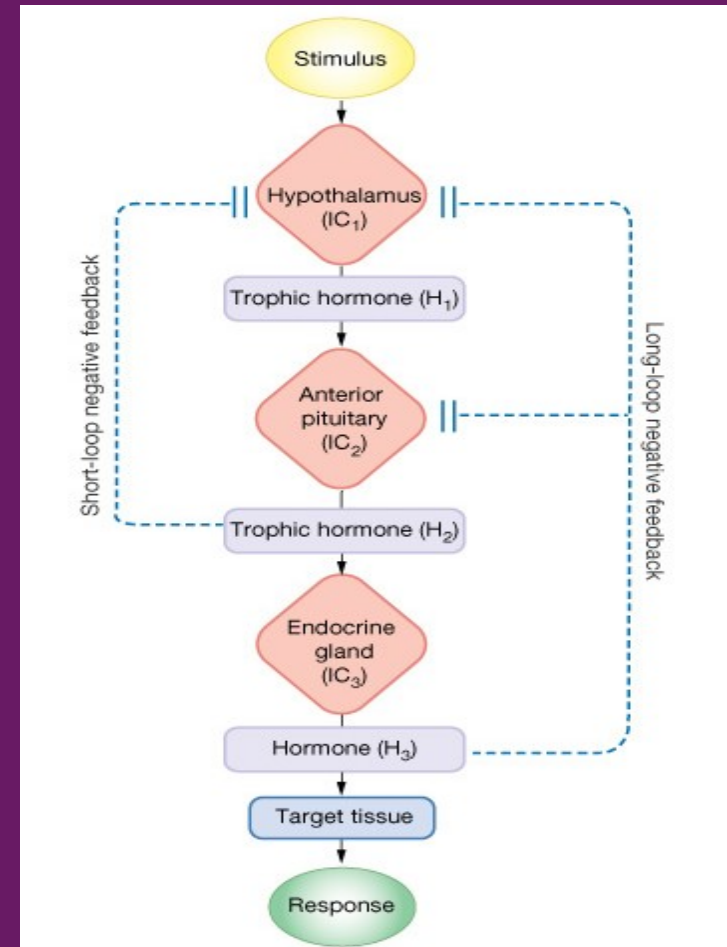
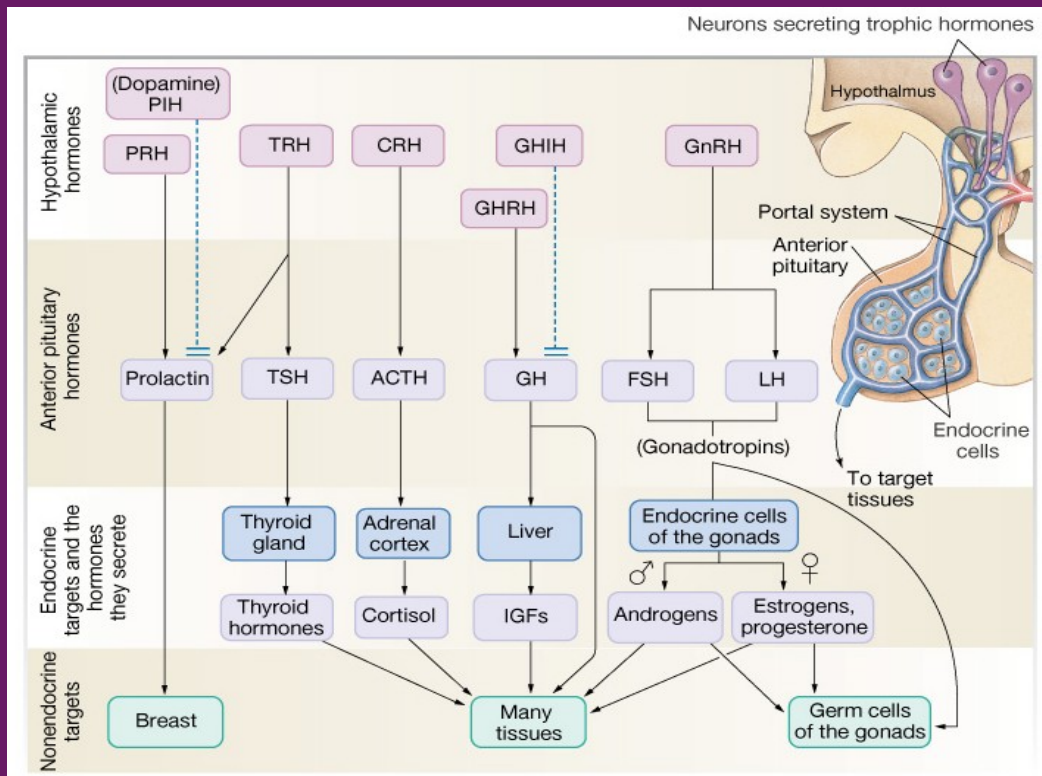
Placenta (v těhotenství)

- estradiol, progesteron
- chorionický gonadotropin (hCG - řídí MTB a fudržení CL)
- chorionický somatotropin (hCS - fce jako STH a prolaktin)
- placentální laktogen (hPL)



# Žlázy s vnitřní sekrecí

Endokrinní kontrola - tři úrovně integrace



# Endokrinopatie

## Mechanismus vzniku

### 1. Primární - deficit hormonu

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

### 2. Sekundární - nadbytek hormonu

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

### 3. Terciární - rezistence k hormonu

- abnormální hormon
- protilátky proti hormonu nebo receptoru
- receptorový defekt
- post-receptorový defekt

# 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

## Diagnostika

- Analýza hladin hormonů
- Dynamické testy

# 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 tvořen jádry v okolí 3. komory

- nervová spojení s ostatními částmi CNS (front. laloky a mozk. kmenem) vč. **axonálního transportu** do neurohipofýzy
- **portální systém** mezi hypothalamem a adenohipofýzou

# Hypotalamus

Poruchy fce:

## 1. hypofunkční syndromy

hypothalamický hypopituitarismus

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

## 2. 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

# Neurohypofýza

## Poruchy fce:

### 1. 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)

### 2. hyperfunkční syndromy

#### syndrom nadměrné produkce ADH (Schwartz-Barterův syndrom)

- vede k retenci tekutiny (hyponatremii) a hypertenzi



# Adenohypofýza

Poruchy fce:

1. 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

Poruchy fce:

2. hyperfunkční stavy

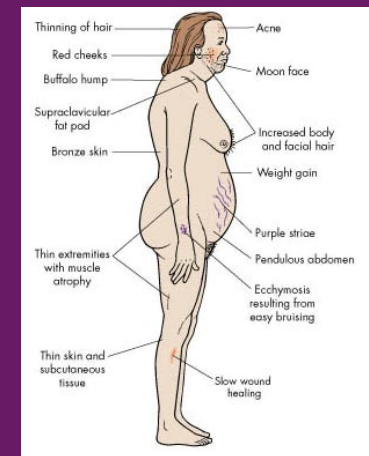
- nejč. benigní nádory (adenomy) - prolaktinom, STH nebo ACTH produkující adenom, ostatní vzácně

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 - vylučování mateřského mléka mimo období laktace
- amenorea - vynechání menstruace minimálně ve dvou cyklech
- 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.

# Štítná žláza

## Poruchy fce:

### Eufunkční struma

- zvětšení ŠŽ
- příčina:
  - tyreotoxikóza, zánět, tumor
  - nedostatek hormonů ŠŽ díky enz. defektům, nedostatek substrátu pro tvorbu hormonu (jód) ... prostá struma

### 1. Hypofunkce

- zpomalení MTB, růstu kostí, hyperlipidémie a kardiomyopatie

### Kretenismus

- v dětství (i plod i utero) - deficit jódu, v dospělosti myxedém

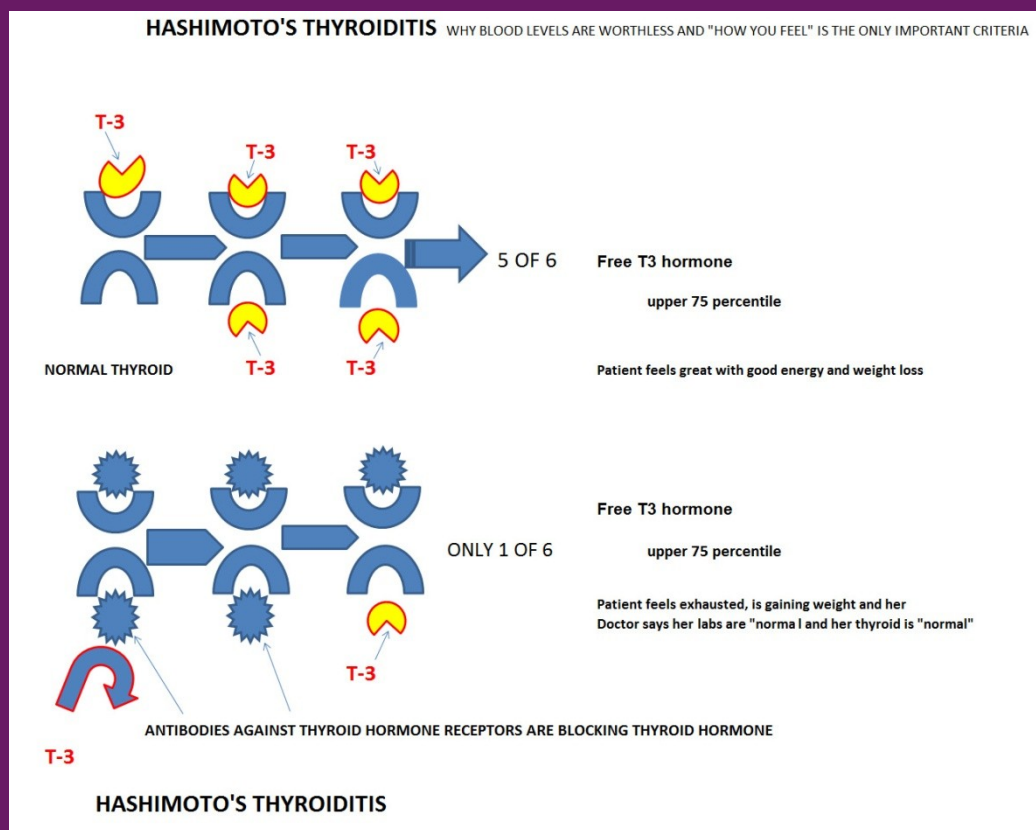
### Hashimotova tyreoiditida

- autoimunitní

# Štítná žláza

## Hashimotova tyreoiditida

- defekt fce supresorových T lymf, Th lymf pak stimulují B lymf k tvorbě protilátek (Tg Ab, TPO Ab, TSH-R (block) Ab) proti antigenům ŠŽ
- lymf uvolňují cytokiny, rozvoj zánětu a destrukce ŠŽ



# Štítná žláza

Poruchy fce:

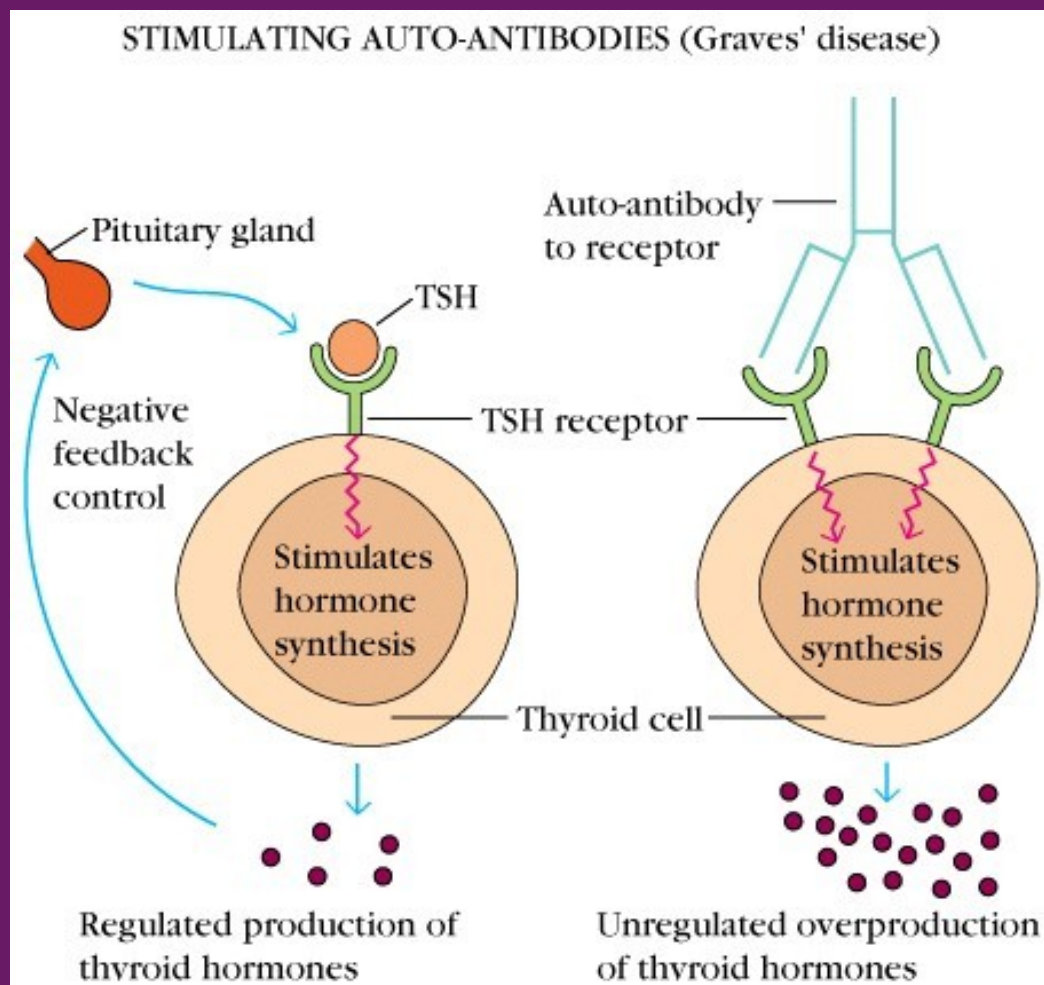
## 2. Hyperfunkce

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) - např. Graves-Basedowova nemoc

- autoimunitní
- tvorba abnormálního stimulatoru (TSH-R(stim)Ab), který se váže na TSH receptory a aktivuje adenylacyklázu, což vyvolává hypersekreci tyreoidních hormonů
- u mladších žen (5:1)

# Štítná žláza

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) - např. Graves-Baseowova nemoc



# Příštítná tělíska

## Poruchy fce:

- Primární poruchy - poruchy vlastní žlázy
- Sekundární poruchy - způsobené změnami koncentrace vápenatých iontů v důsledku jiných chorob
- Poruchy reaktivity tkání pseudohypoparatyreoidismus

## 1. Hypofunkce

### Hypoparatyreóza

- způsobuje hyperfosfatémii a hypokalcémii (s tím je spojena tetanie), psychické poruchy
- primární - chirurgické odstranění, autoimunitní poškození
- sekundární - např. zvýšený příjem nebo zvýšená produkce vitamínu D (tlumí sekreci PTH a zvyšuje uvolňování kalcia z kostí)



# Příštitná tělíska

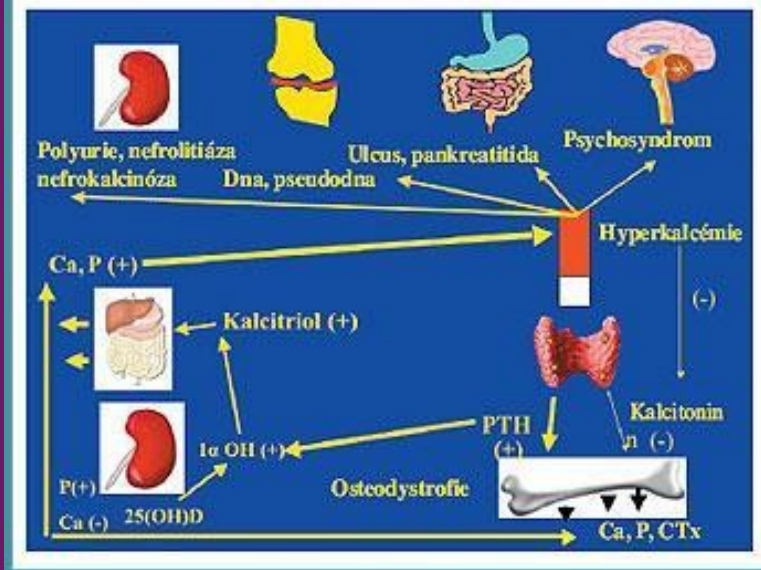
Poruchy fce:

2. Hyperfunkce

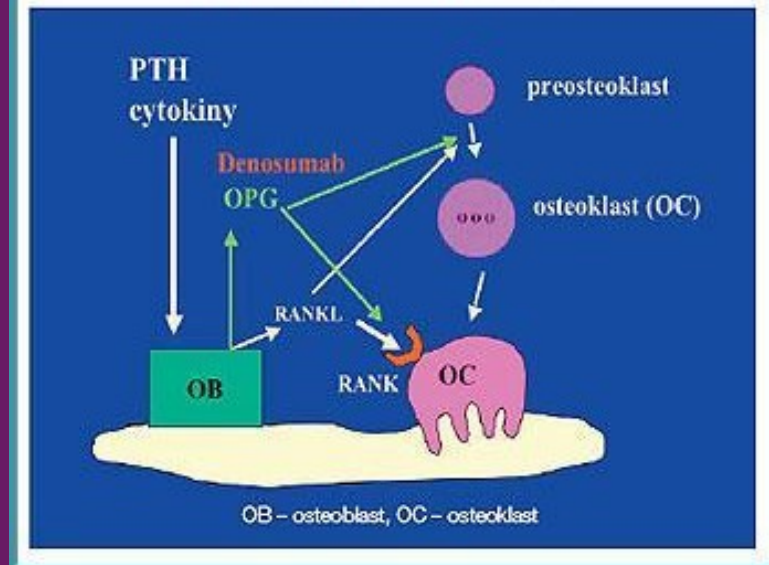
Hyperparatyreóza

- primární - příčinou je hyperplazie nebo adenom, hyperkalciurie, úbytek kostní hmoty

Obr. 1 – Klinické příznaky primární hyperparatyreózy



Obr. 2 – Mechanismus působení parathormonu na kost



# Příštítná tělíska

Poruchy fce:

2. Hyperfunkce

Hyperparatyreóza

- sekundární - příčinou je porucha, kt. snižuje koncentraci ionizovaného kalcia v plazmě a tk. moku, hypovitaminóza vit. D, chronické selhání ledvin (nedostatečné vylučování fosfátů) - osteodystrofie, hyperfosfatémie

# Příštitná tělíska

↓Ca<sup>2+</sup>

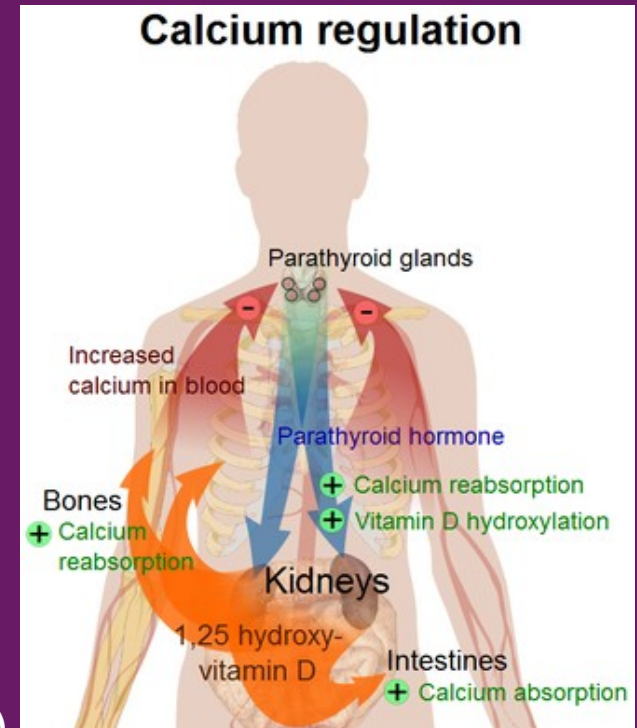
Etiologie:

- Hypoparatyreóza (↓PTH, ↑HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>)
- Vitamin D3 deficiencie (↑PTH, ↓HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>)
- Pankreatitida
- Chronické selhání ledvin (↑PTH, ↑HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>)
- Malnutrice (↑PTH, ↓Mg<sup>2+</sup>)

↑Ca<sup>2+</sup>

Etiologie:

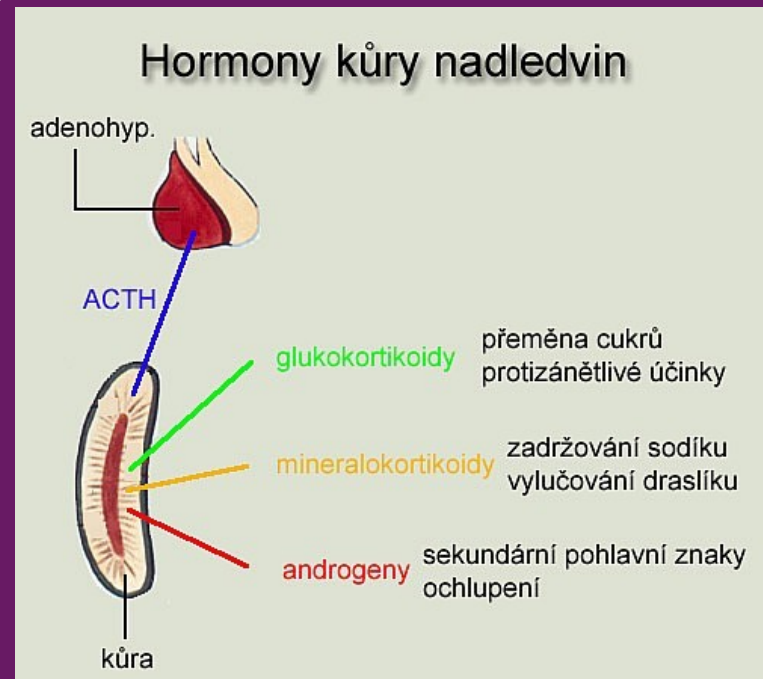
- Primární hyperparatyreóza (↑PTH, ↓HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>)
- Vit. D3 intoxikace (↓PTH, ↑HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>)
- Insuficience kůry nadledvin (kortizol inhibuje resorpci Ca<sup>2+</sup> ve střevě)
- Malignity (ca prsu, bronchogenní ca, myelom) - (PTHrP, IL-6 nebo jiný cytokin)
- Imobilizace
- Sarkoidóza (tvorba 1,25-OH-D3 vit. v makrofázích)



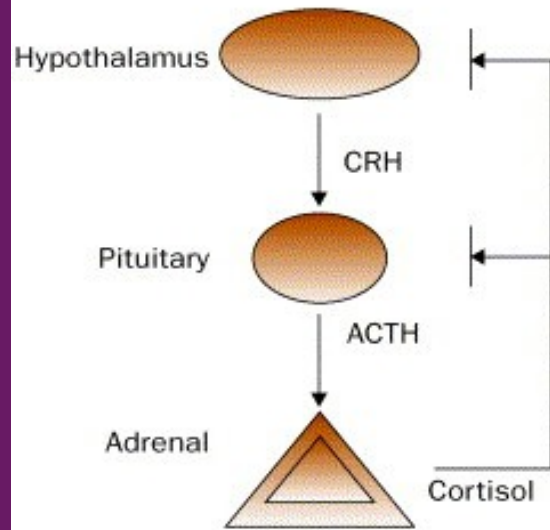
# Kůra nadledvin

Fce:

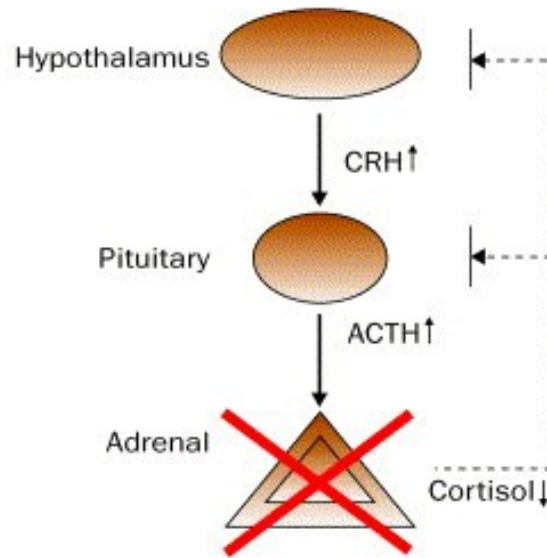
- steroidogeneze
- tři zóny
  - Glomerulosa (zevní) mineralkortikoidy - aldosteron, angiotensin
  - Fascikulata (střední) glukokortikoidy, ACTH
  - Retikularis (vnitřní) androgeny, ACTH
- různá enzymová výbava
- enzymové defekty



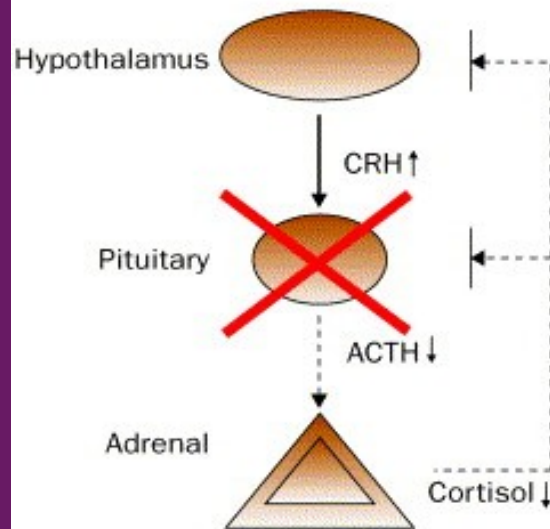
### Physiological situation



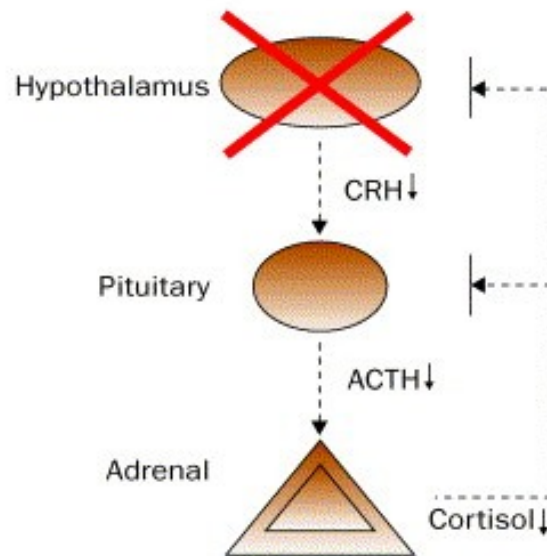
### Primary adrenal insufficiency



### Secondary adrenal insufficiency



**Pituitary disease**



**Hypothalamic disease**

# Kůra nadledvin

Poruchy fce:

Primární /sekundární

## 1. Hypofunkce

Hypokortikalismus

- primární

Addisonova choroba (autoimunnitní)

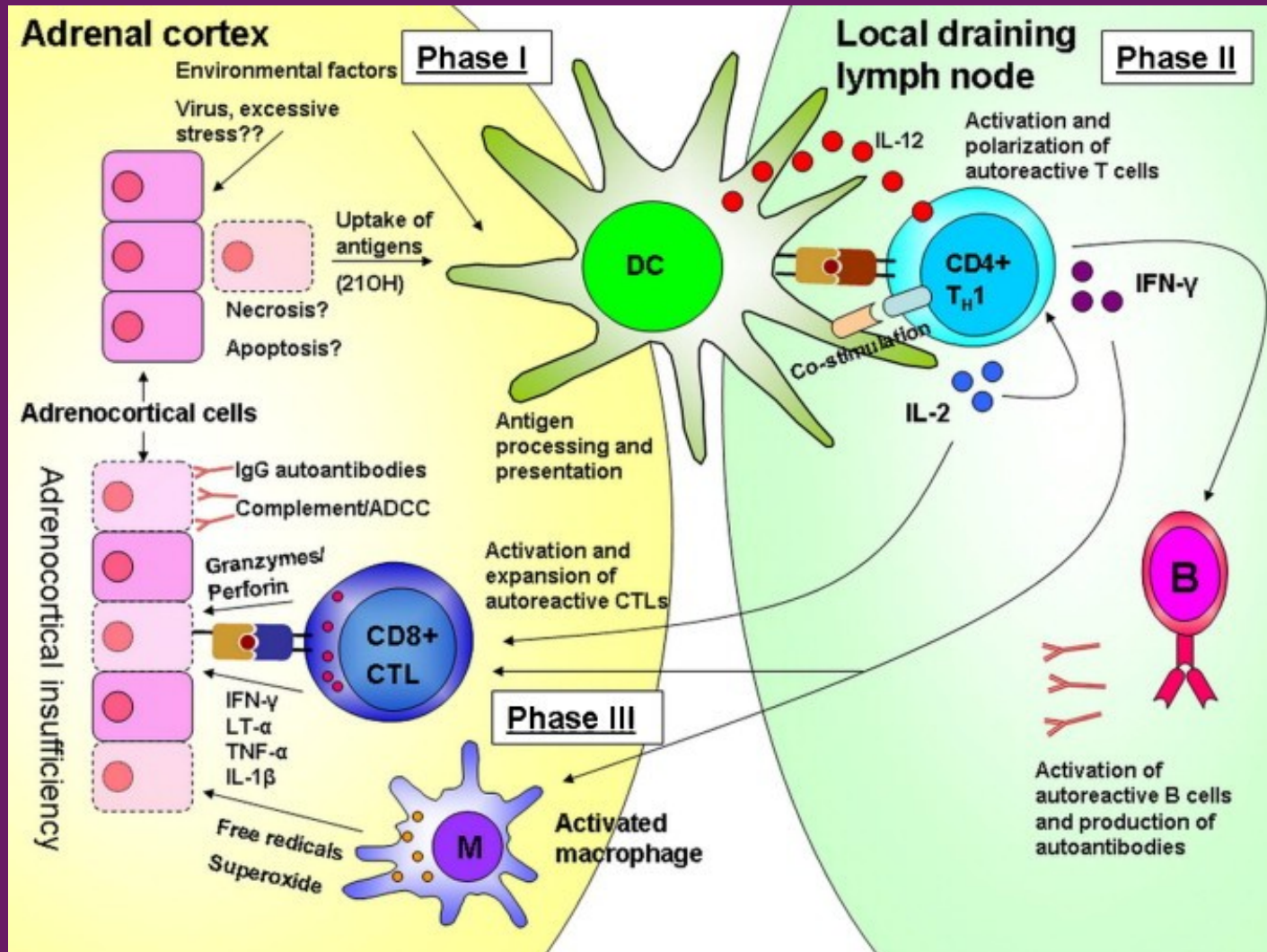
- destruktivní proces zpravidla v celém rozsahu kortexu - při postupné destrukci kůry nadledvin zpočátku snížená tolerance stresu, adrenální insuficience se manifestuje až v okamžiku zničeno ~90% žlázy
- je snížena produkce kortizolu, aldosteronu a adrenálních androgenů - život ohrožující stav (tzv.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

Adrenokortikální krize

Hypofunkce s dostatečnou produkcí mineralokortikoidů

- sekundární - způsobena nedostatečnou stimulací nadledvin ACTH

# Addisonova choroba



# Kůra nadledvin

## 2. Hyperfunkce

### Hyperkortikalismus

#### Cushingův syndrom

- tumor kůry nadledvin

#### Hyperaldosteronismus

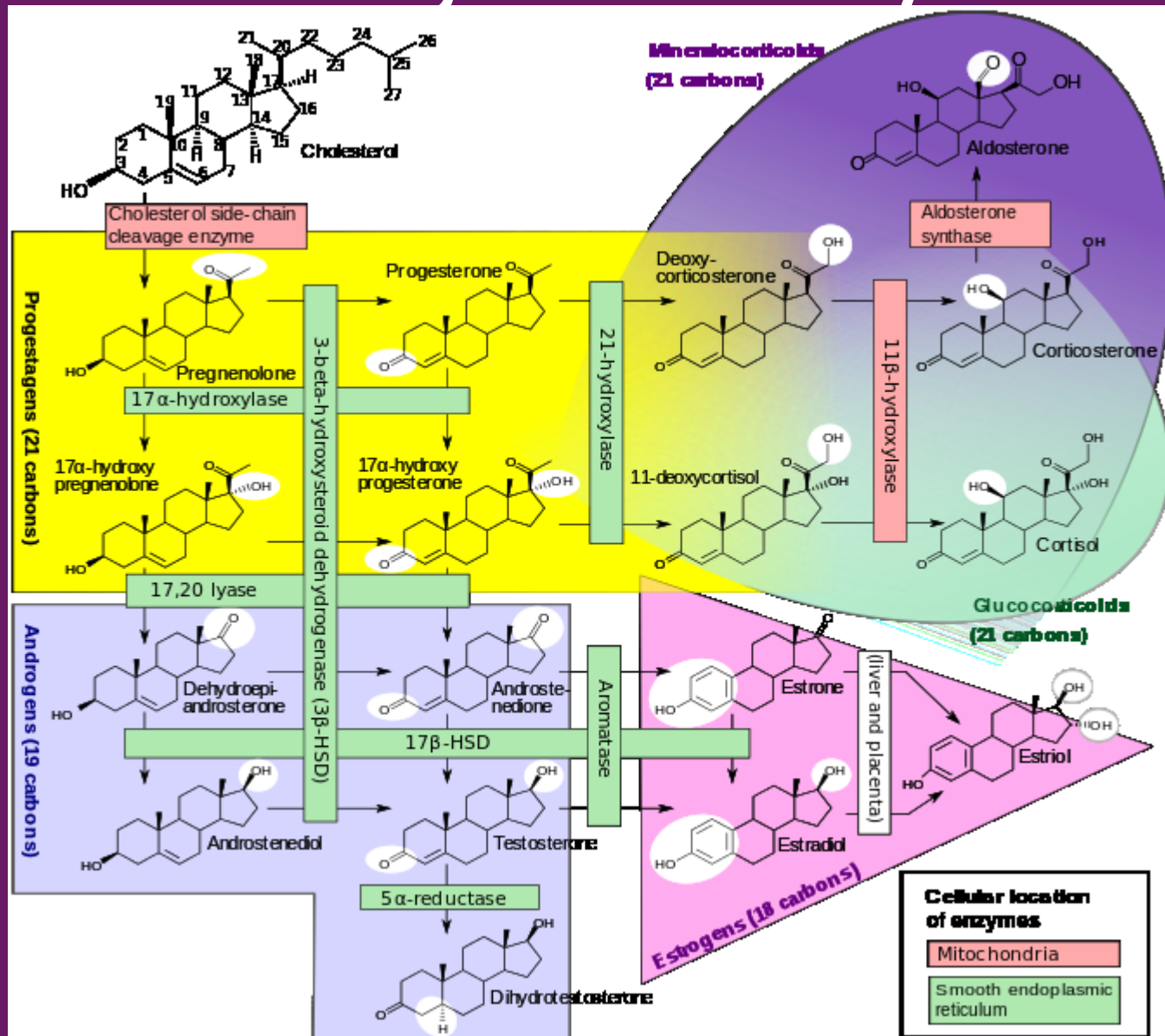
- Primární - Connův syndrom - tumor
- Sekundární - zvýšená sekrece reninu juxtaglomerulárním aparátem ledviny ( $\uparrow$ RAAS a  $\uparrow$ ACTH)
- Tercinární - snížené odbourávání aldosteronu - jaterní onemocnění
- projevy: retence  $\text{Na}^+$  (HT), ztráty  $\text{K}^+$  (únava, malátnost, alkalóza - výměna  $\text{K}^+/\text{H}^+$ )

#### Adrenogenitální syndrom

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



# Adrenogenitální syndrom



# Dřeň nadledvin

Fce:

- Produkuje katecholaminy - adrenalin, noradrenalin a dopamin -
- adrenalin : noradrenalin 4:1

Efekty na periferní tkáně jsou dány typem receptoru

- $\alpha 1 \uparrow \text{Ca}^{2+}$
- $\alpha 2 \downarrow \text{cAMP}$
- $\beta 1-3 \uparrow \text{cAMP}$

# Dřeň nadledvin

## Poruchy fce:

### 1. Hypofunkce

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

### 2. Hyperfunkce

#### Feochromocytom

- nádor produkující hormony (noradrenalin a adrenalin) - často paroxysmální sekrece
- Projevem je HT, pocity úzkosti, tachykardie (záchvatovitá), bolesti hlavy, hyperglykemie

# Feochromocytom

- nádor z chromafinních buněk produkujících katecholaminy, které vyvolávají hypertenzi, bolesti hlavy, bušení srdce, pocení, nevolnost, úzkost a brnění v končetinách
- Přibližně 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

# Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Langerhansovy ostrůvky obsahují několik typů buněk:

- 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

Poruchy fce:

1. Hypofunkce - snížený účinek inzulinu

IDDM

- ztráta produkce inzulinu 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)

# Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Poruchy fce:

1. Hypofunkce - snížený účinek inzulínu

NIDDM

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

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

2. Hyperfunkce

Inzulinom nebo iatrogeně

- hypoglykémie a poruchy CNS

# Reprodukční systém

## Testes

- spermatogeneze - regulována FSH a testosteronem
- Leydigovy b. produkují testosteron - sek. pohlavní znaky
- Hypogonadismus - př. Klienefelterův syndrom - XY

Poruchy sexuální diferenciacce - pravý hermafroditismus

## Gynekomastie

- asymetrické zvětšení mléčné žlázy u muže zvýšením hladiny estrogenů uvolňovaných z nádoru

## Placenta

- Steroidní - progesteron - nidace blastocysty
- Proteinové - hCG - produkován plodem nebo při nádorovém onemocnění

# Reprodukční systém

## Ovarium

- regulováno hypofyzárními gonadotropiny, LH a FSH, které jsou řízeny hypotalamovým gonadoliberinem

Syndrom polycystických ovárií - produkce  $\uparrow$  produkce LH a  $\downarrow$  FSH  
→ zvýšená produkce ovariálních androgenů → hirsutismus a narušení zrání folikulů ovaria, kt. se mění v cysty

