



MASARYKOVA UNIVERZITA

Patofyziologie endokrinního systému



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

Obsah přednášky

- **Endokrinní systém**
 - regulace a mechanismus účinku hormonů, žlázy s vnitřní sekrecí
 - fyziologie a endokrinopatie
 - štítná žláza
 - reprodukční endokrinologie

Endokrinní systém

- řecky: endon – uvnitř, krinein – vylučovat
- vznik hormonů, žlázy z vnitřní sekrecí
- koordinace funkce buněk v rámci tkáně
- udržení **homeostázy**, regulace MTB, růstu a reprodukce jedince, odezva organismu na stres na nociceptivní podnět (poranění, infekce atd.)
- **pomalejší regulace dlouhodobého charakteru**
- odpověď na endokrinní stimul během minut až hodin
- kooperace s nervovou soustavou

Chemické regulátory

- Feromony: signalizace mezi organismy (Jacobsonův orgán)
- Hormony: signalizace mezi buňkami

MHC - výběr partnera

Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment.

[Milinski M](#)¹, [Croy I](#), [Hummel T](#), [Boehm T](#).

Proc Biol Sci. 2013 Mar 22;280(1755):20130381.

Abstract

In many animal species, social communication and mate choice are influenced by cues encoded by the major histocompatibility complex (MHC). The mechanism by which the MHC influences sexual selection is a matter of intense debate. In mice, peptide ligands of MHC molecules activate subsets of vomeronasal and olfactory sensory neurons and influence social memory formation; in sticklebacks, such peptides predictably modify the outcome of mate choice. Here, we examine whether this evolutionarily conserved mechanism of interindividual communication extends to humans. In psychometric tests, volunteers recognized the supplementation of their body odour by MHC peptides and preferred 'self' to 'non-self' ligands when asked to decide whether the modified odour smelled 'like themselves' or 'like their favourite perfume'. Functional magnetic resonance imaging indicated that 'self'-peptides specifically activated a region in the right middle frontal cortex. Our results suggest that despite the absence of a vomeronasal organ, humans have the ability to detect and evaluate MHC peptides in body odour. This may provide a basis for the sensory evaluation of potential partners during human mate choice

HA – výběr partnera

Partner Choice, Relationship Satisfaction, and Oral Contraception: The Congruency Hypothesis.

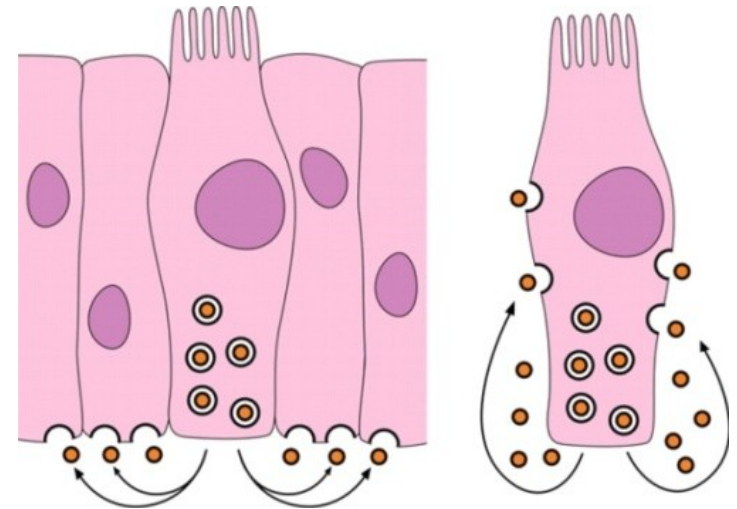
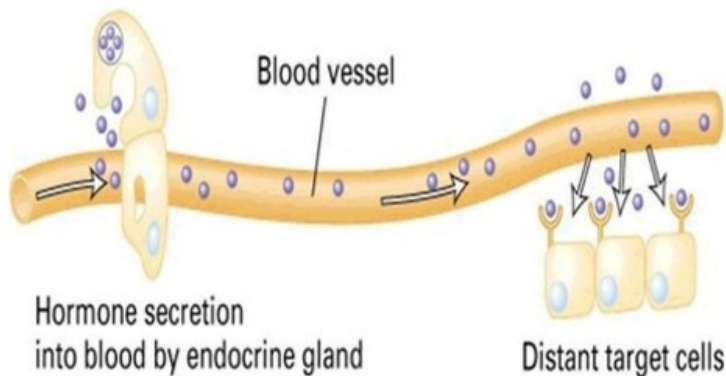
[Roberts SC](#)¹, [Little AC](#)², [Burriss RP](#)³, [Cobey KD](#)², [Klapilová K](#)⁴, [Havlíček J](#)⁵, [Jones BC](#)⁶, [DeBruine L](#)⁶, [Petrie M](#)⁷.

Psychol Sci. 2014 May 12;25(7):1497-1503.

Hormonal fluctuation across the menstrual cycle explains temporal variation in women's judgment of the attractiveness of members of the opposite sex. Use of hormonal contraceptives could therefore influence both initial partner choice and, if contraceptive use subsequently changes, intrapair dynamics. Associations between hormonal contraceptive use and relationship satisfaction may thus be best understood by considering whether current use is congruent with use when relationships formed, rather than by considering current use alone. In the study reported here, we tested this congruency hypothesis in a survey of 365 couples. Controlling for potential confounds (including relationship duration, age, parenthood, and income), we found that congruency in current and previous hormonal contraceptive use, but not current use alone, predicted women's sexual satisfaction with their partners. Congruency was not associated with women's nonsexual satisfaction or with the satisfaction of their male partners. Our results provide empirical support for the congruency hypothesis and suggest that women's sexual satisfaction is influenced by changes in partner preference associated with change in hormonal contraceptive use.

Endokrinní systém

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



Endokrinní systém

Typy hormonů dle způsobu účinku

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

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

Endokrinní systém

Typy hormonů dle chemické struktury

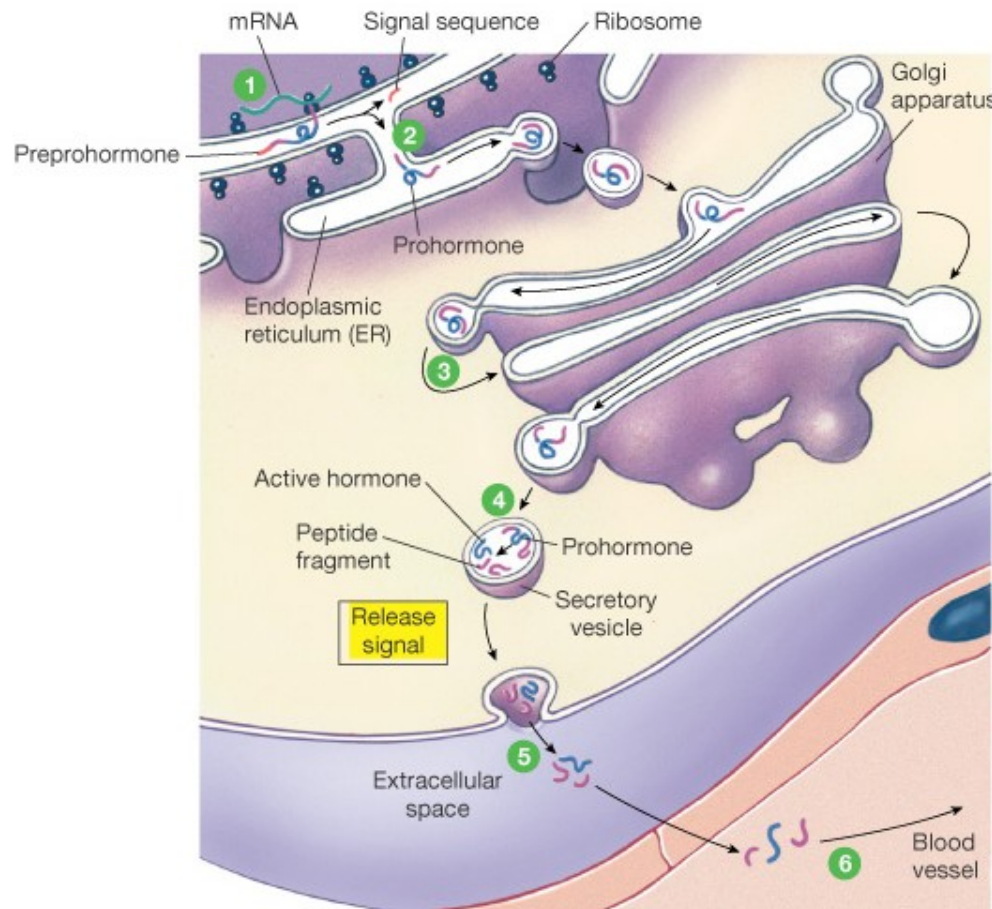
- **hydrofilní** - AA a jejich deriváty, peptidy a proteiny
- **hydrofóbní** - steroidy a thyreoidní hormony

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

Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

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



1 Messenger RNA on the ribosomes of the ER binds amino acids into a peptide chain called a **preprohormone**. The chain is directed into the ER lumen by a **signal sequence** of amino acids.

2 Enzymes in the ER chop off the signal sequence, creating an inactive **prohormone**.

3 The prohormone passes from the ER through the Golgi apparatus.

4 Secretory vesicles containing enzymes and prohormone bud off the Golgi. The enzymes chop the prohormone into one or more active peptides plus additional peptide fragments.

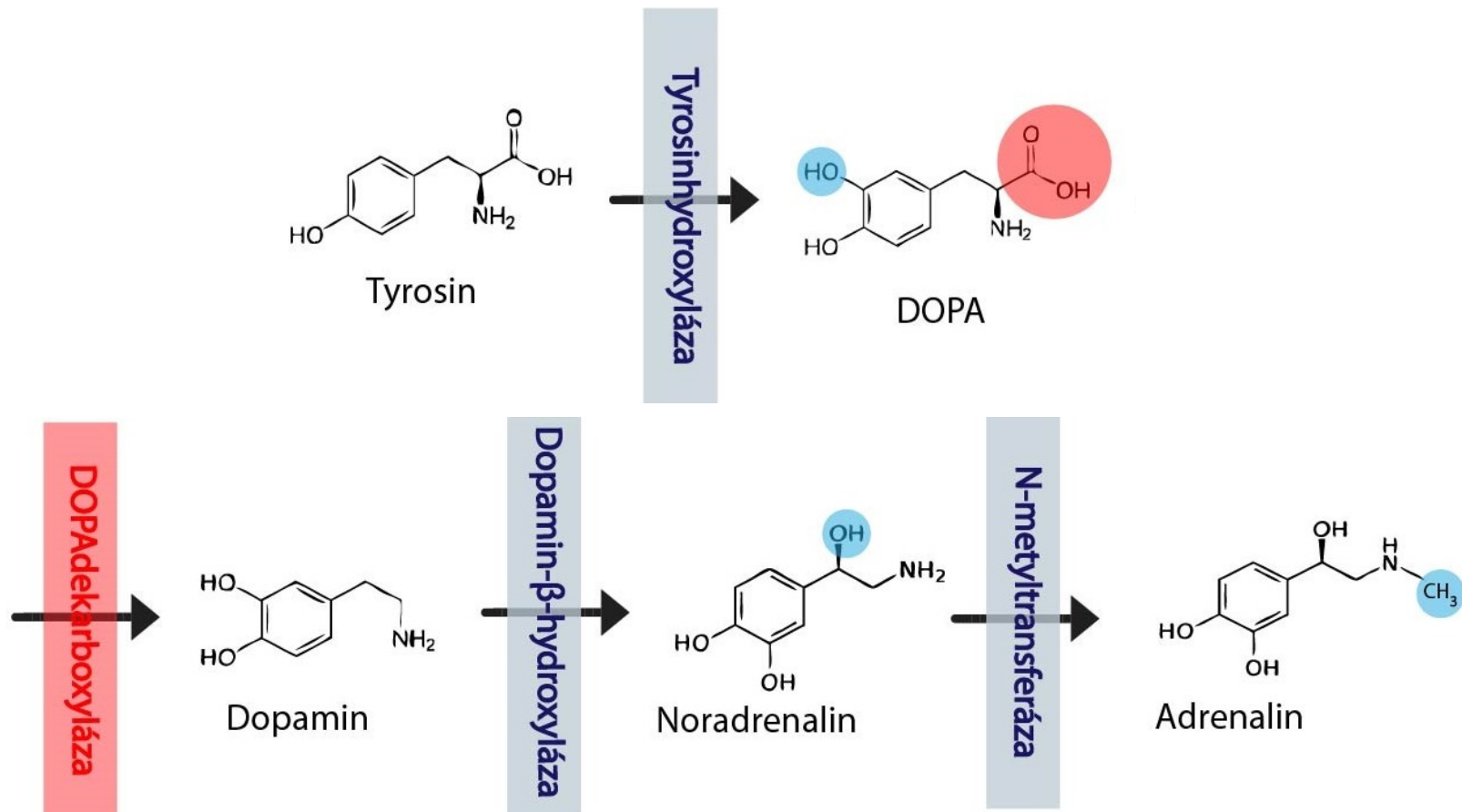
5 The secretory vesicle releases its contents by exocytosis into the extracellular space.

6 The hormone moves into the circulation for transport to its target.

Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

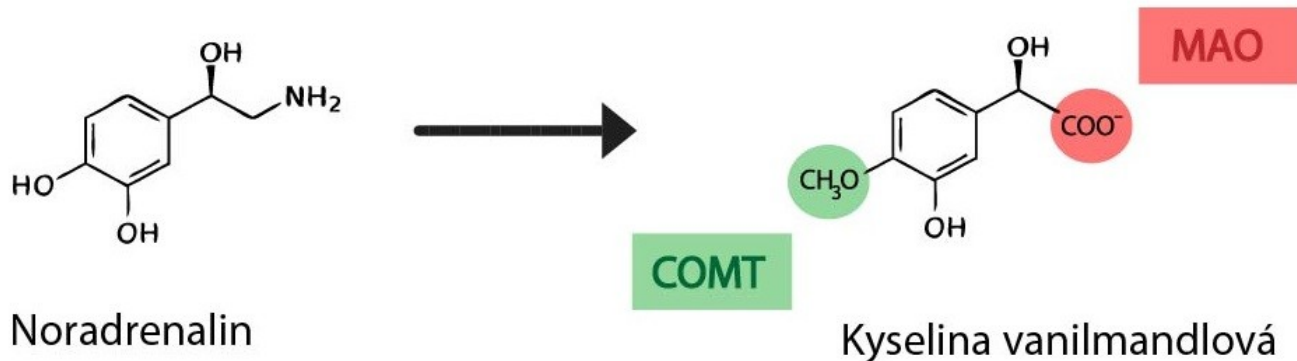
- peptidové hormony - kódované specifickými geny
- **syntéza katecholaminů** – z Tyr (Kde?)



Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

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



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

Endokrinní systém

Adrenergní receptory

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

α -adrenoreceptory

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

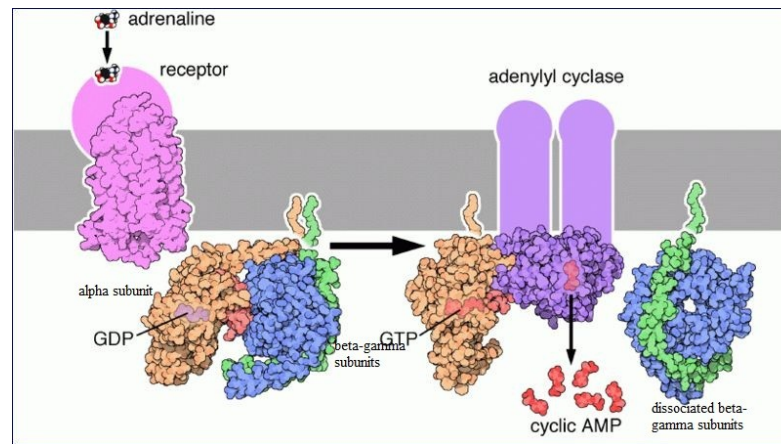
β -adrenoreceptory

- 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

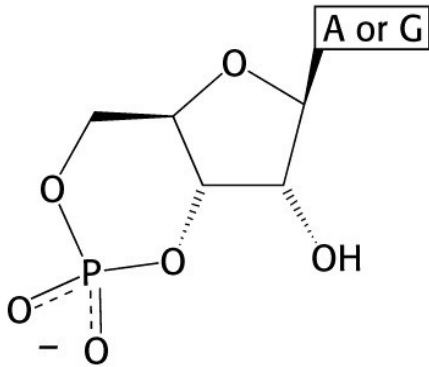
Endokrinní systém

Adrenalin

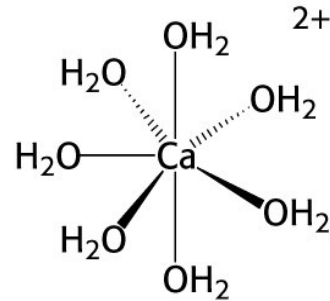
- vazodilatace kosterního svalstva, vazokonstrikce arteriol kůže a vnitřních orgánů
- v cévách převládá ve fyziologických množstvích účinek vazodilatační
- v srdci přes β receptory zvyšuje frekvenci stahů, stažlivost (TK), rychlost vedení vzruchu AV uzlem a srdeční dráždivost
(pozitivně chrono, iono, dromo a bathmotropní účinek)
- účinky na srdeční sval se uskutečňují β_1 adrenergní receptory v srdci aktivují Ca^{2+} kanály prostřednictvím aktivace adenylylcyklázy \rightarrow produkce cAMP, které stimuluje proteinkinázy A a srdce se stahuje víc



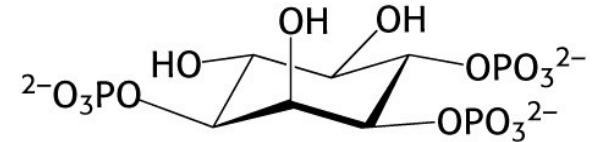
Druhý posel



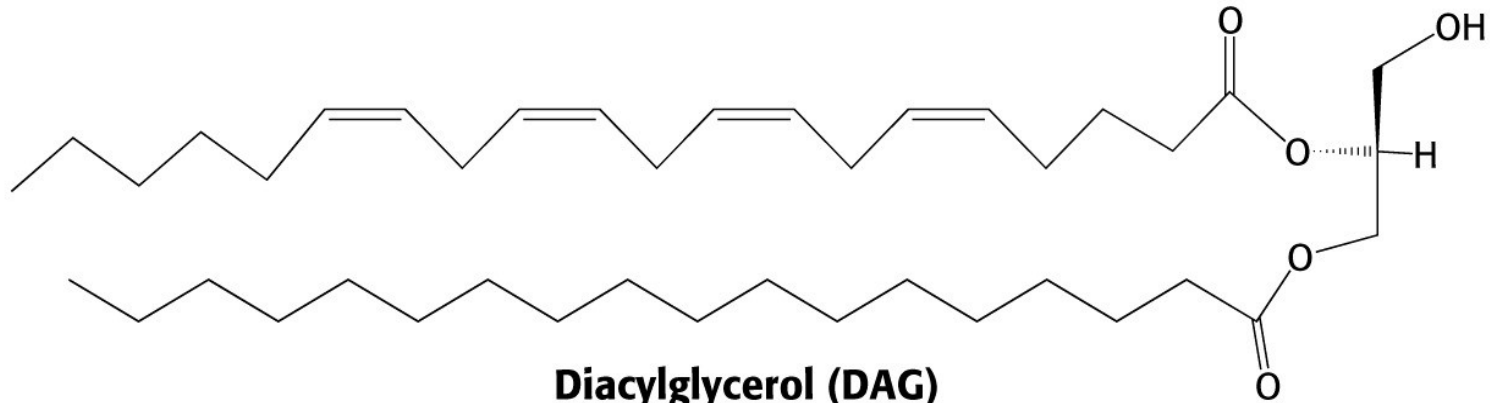
cAMP, cGMP



Calcium ion



Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃)



Diacylglycerol (DAG)

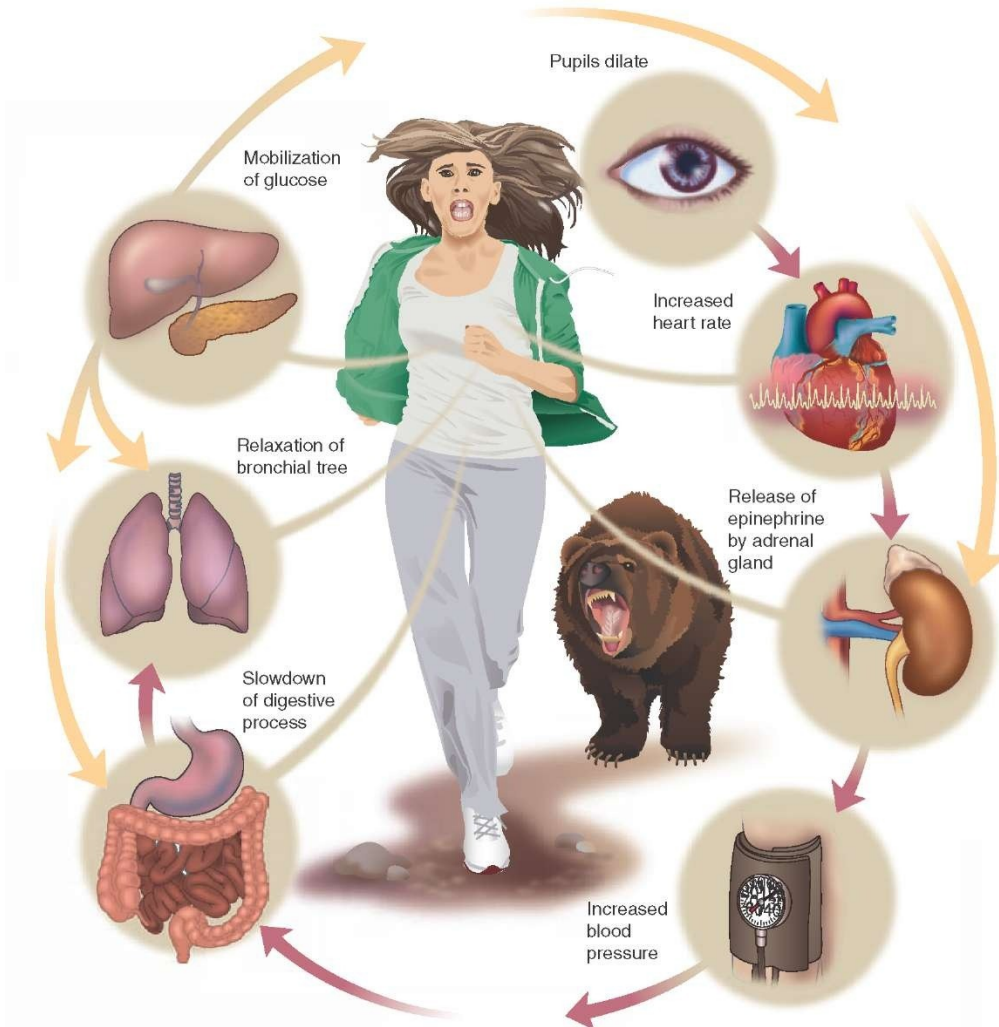
Endokrinní systém

Adrenalin

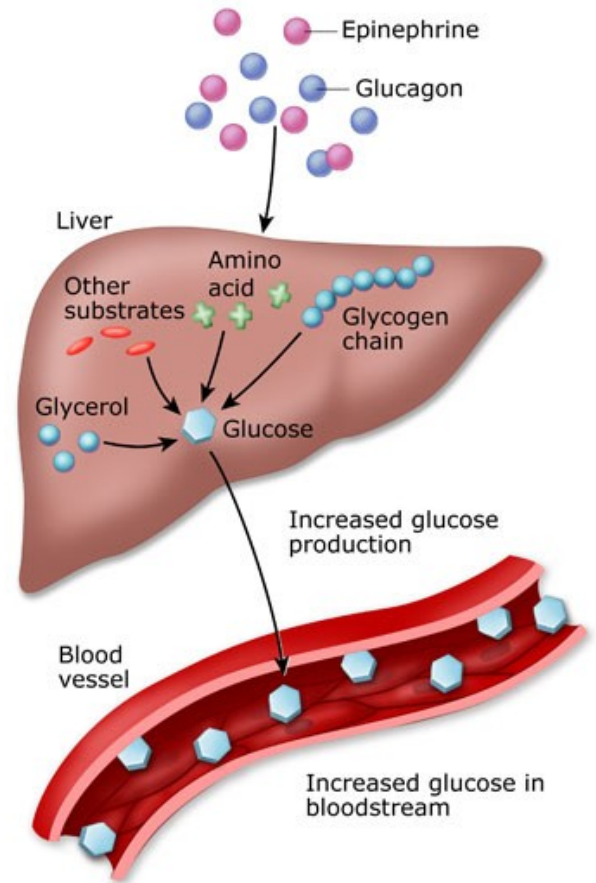
- zvyšuje systolický TK, noradrenalin naopak stimuluje diastolickou složku (zvyšuje periferní odpor cév)
- metabolické účinky katecholaminů jdou cestou β receptorů a převládají u adrenalinu jako anabolické: zvyšuje se MTB paralelně s tvorbou tepla (kalorigenní účinek), glykogenolýza v játrech a ve svalech, lipolýza v tukové tkáni
- ovlivňují sekreci hypothalamických hormonů, sekreci reninu a mnoha dalších hormonů



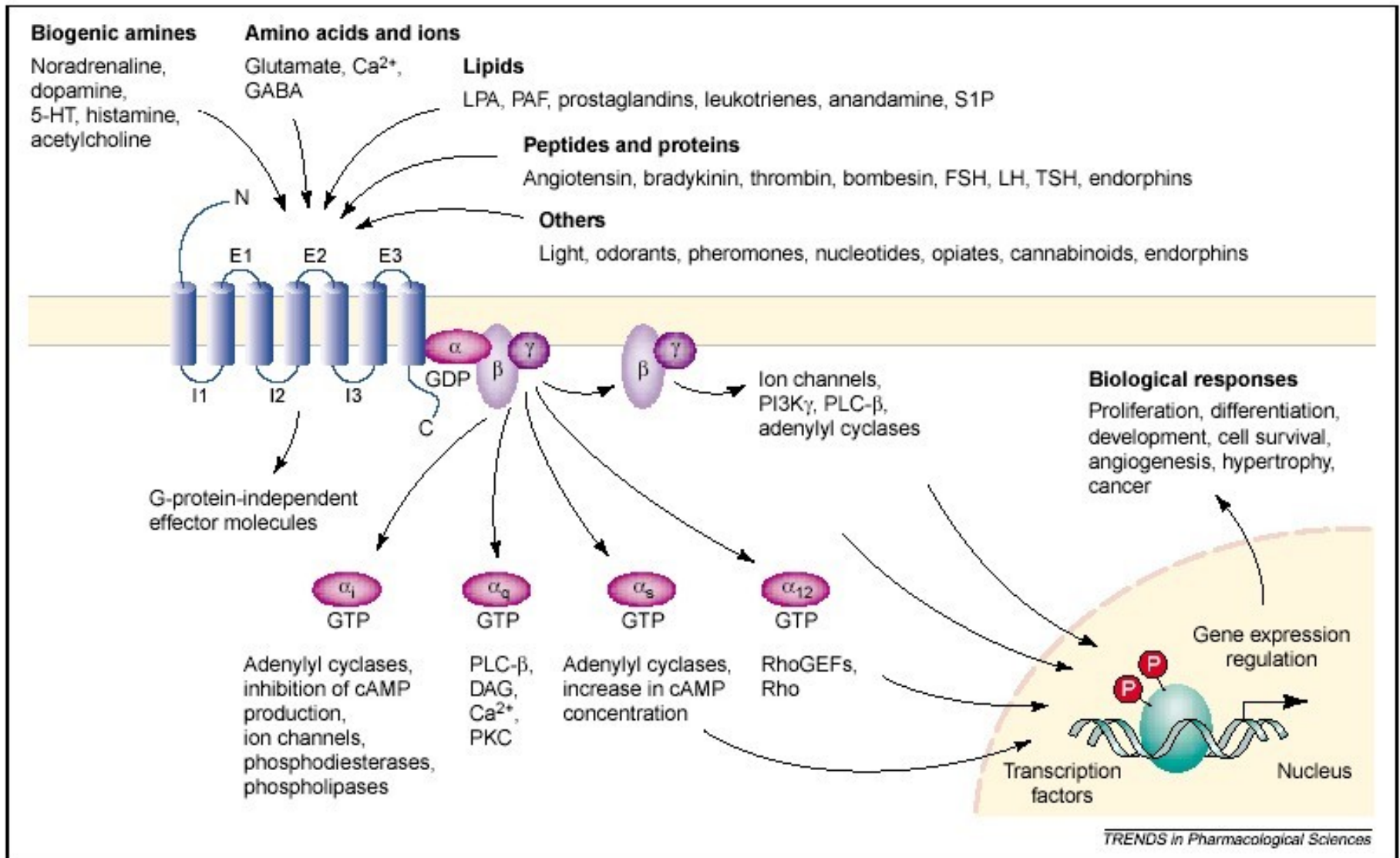
Adrenalin



Glucose Counter-regulatory Hormones: Effect on Liver



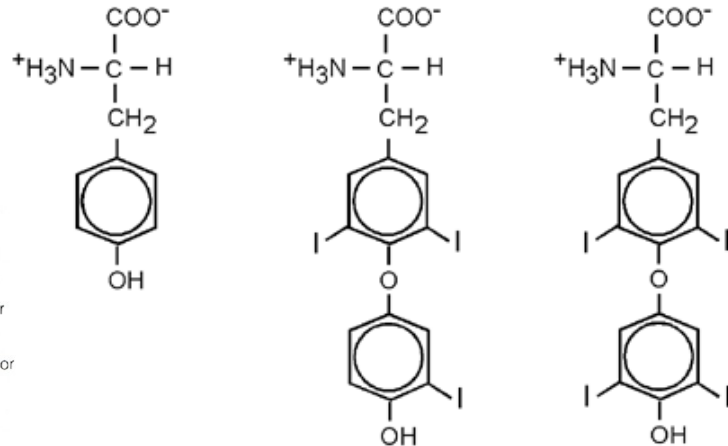
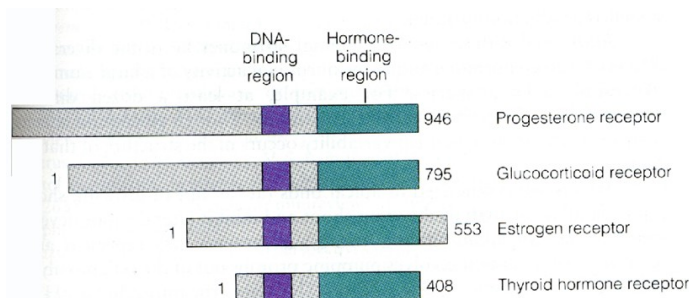
Signalizace



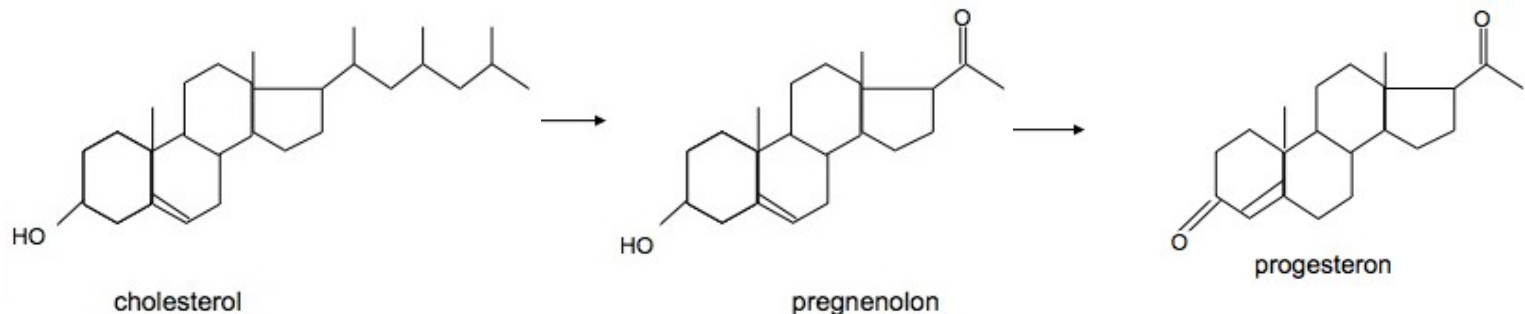
Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

- **thyroidní hormony**

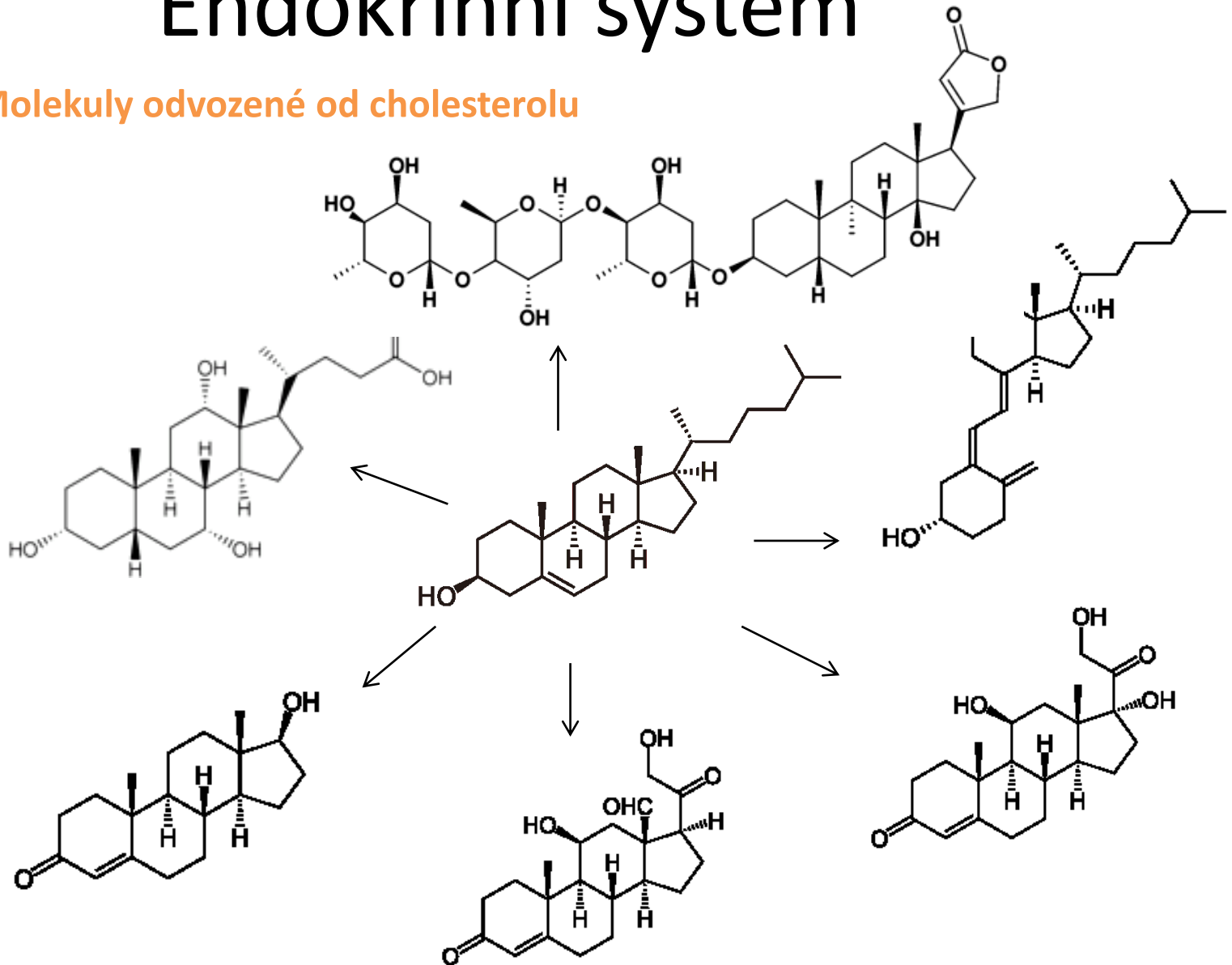


- **steroidní hormony** (z cholesterolu procesem steroidogeneze) – zánět, stres, MTB kostí, kardiovaskulární fce, reprodukce, chování, nálada, emoce



Endokrinní systém

Molekuly odvozené od cholesterolu



Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

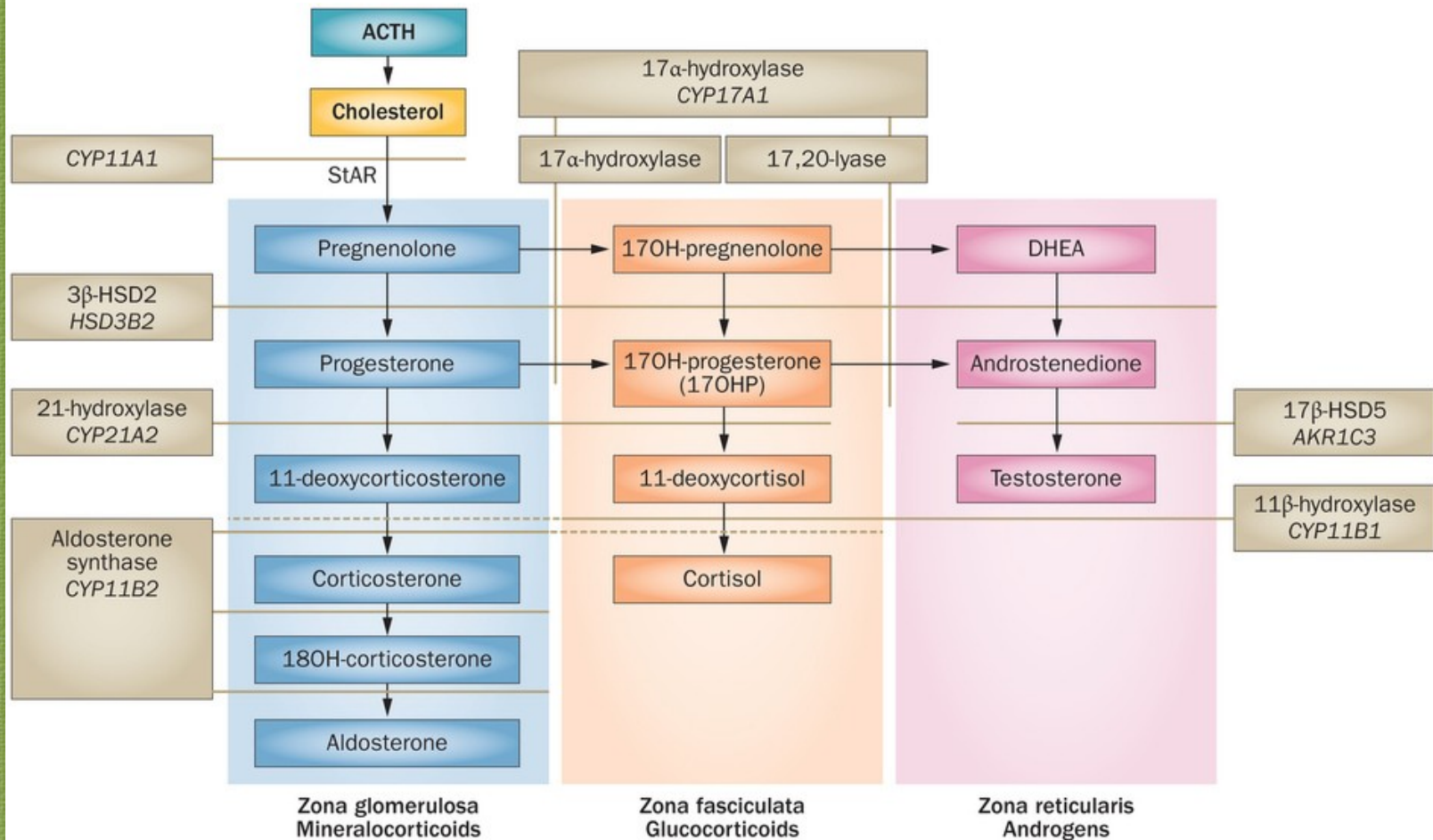
- z b. se uvolňují bezprostředně po dokončení syntézy
- nejsou ukládány do zásoby, ale v případě potřeby se zvyšuje jejich syntéza

Stimulace syntézy steroidů

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

Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů



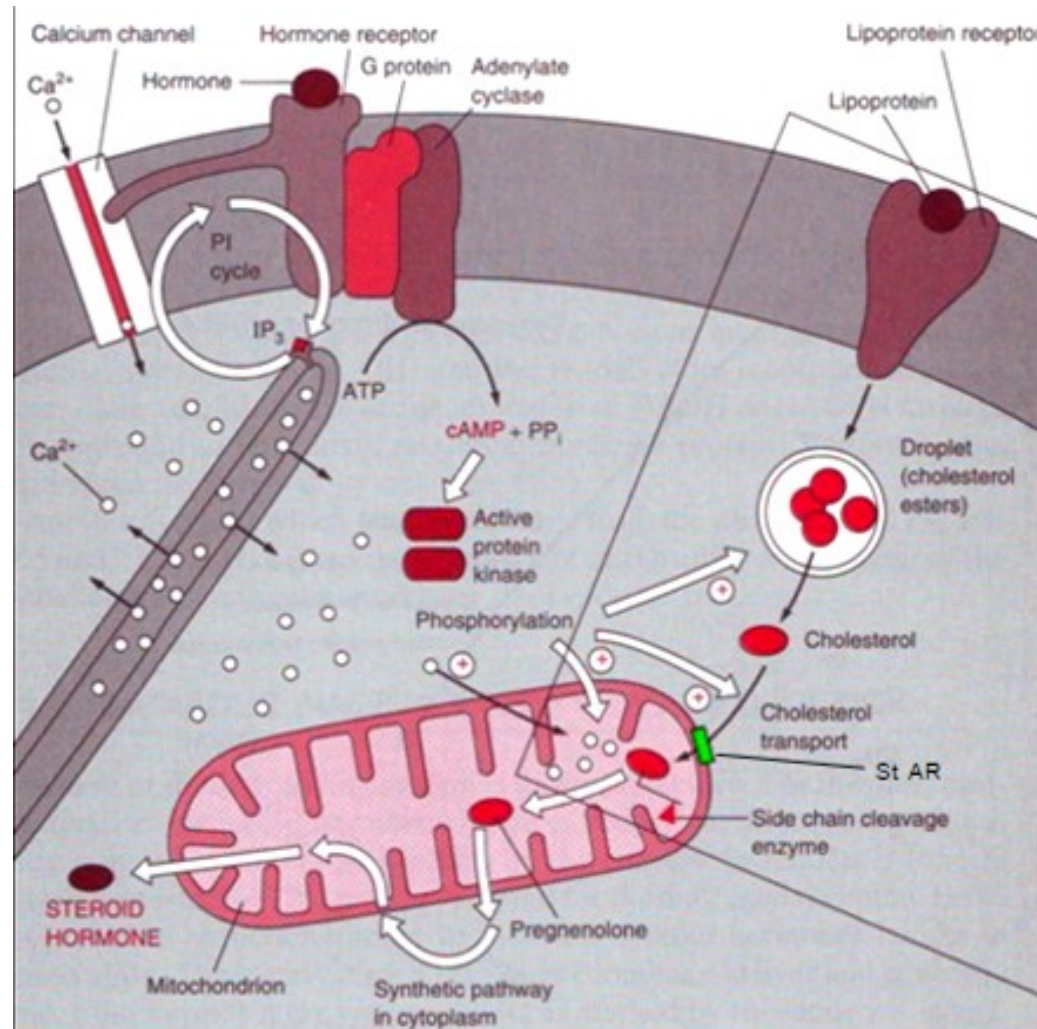
Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů

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

Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů



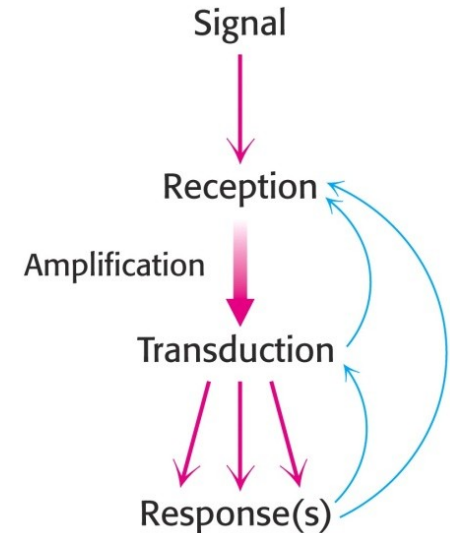
Endokrinní systém

Přenos informace

- signální kaskáda

Formy transdukce signálu

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



Endokrinní systém

Povrchové receptory

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

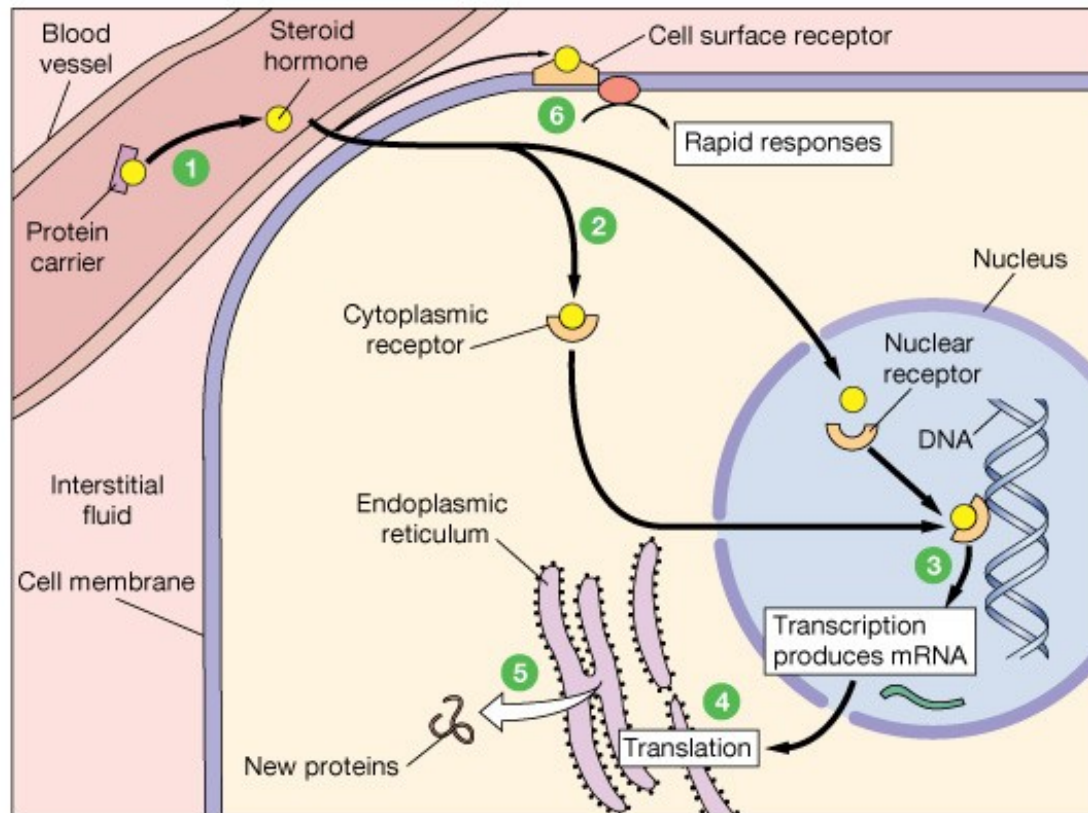
Intracelulární receptory

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

Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

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



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

Endokrinní systém

Interakce steroidních a thyroidních hormonů s receptory

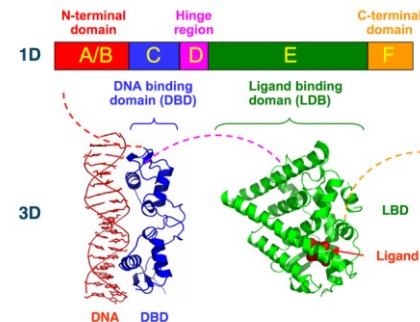
- aktivace promotorů cílových genů (TF) a spuštění transkripce - pomalý nástup účinku, ale dlouhodobý charakter
- transkripce genů kódujících polymerázy – větší nabídka enzymů pro transkripci
- intracelulární receptory mají několik **účinných domén**

1. aktivační doména – aktivuje cílové geny

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

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

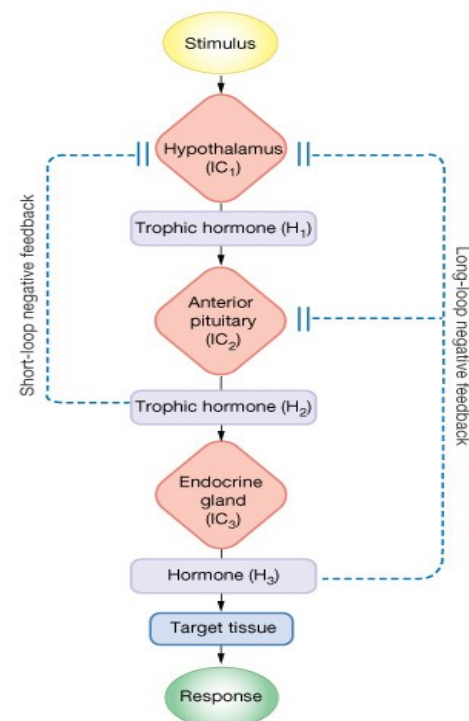
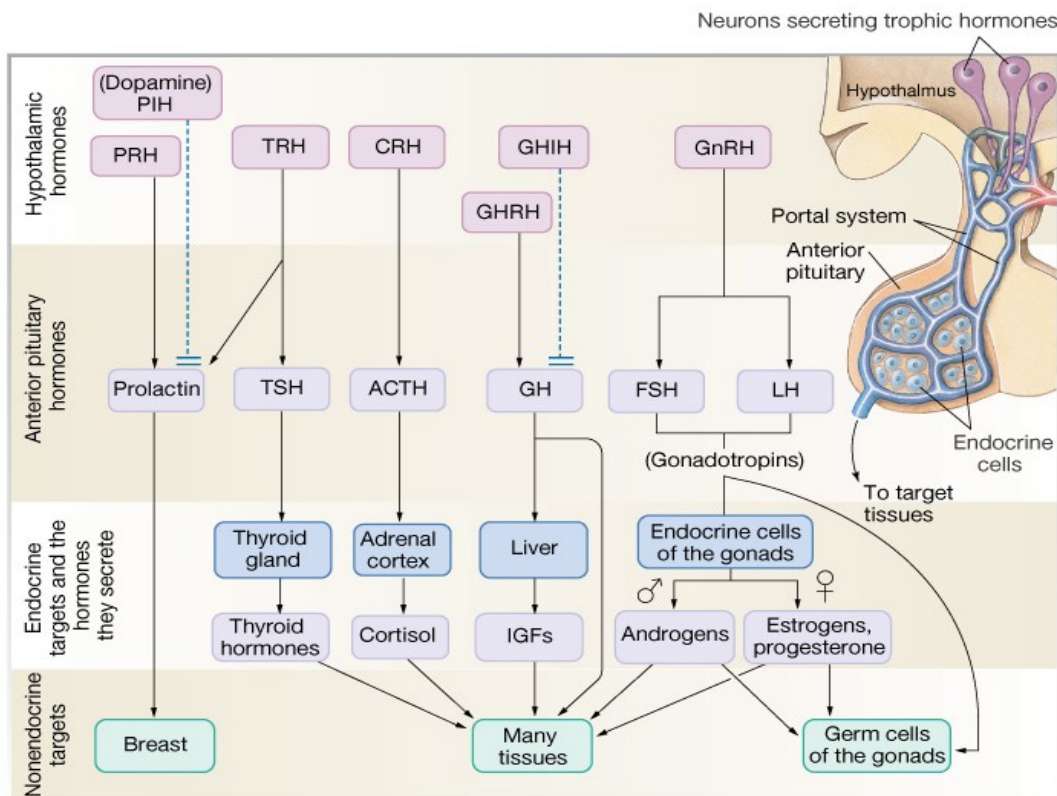
4. doména pro vazbu hormonu



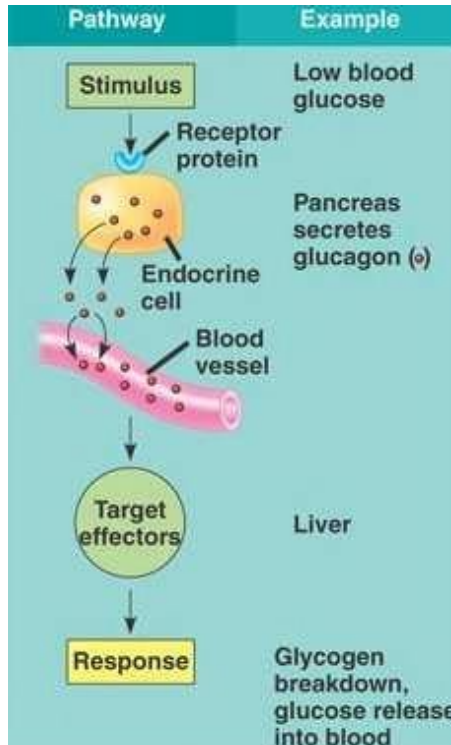
Endokrinní systém

Regulace

- 3 úrovně kontroly

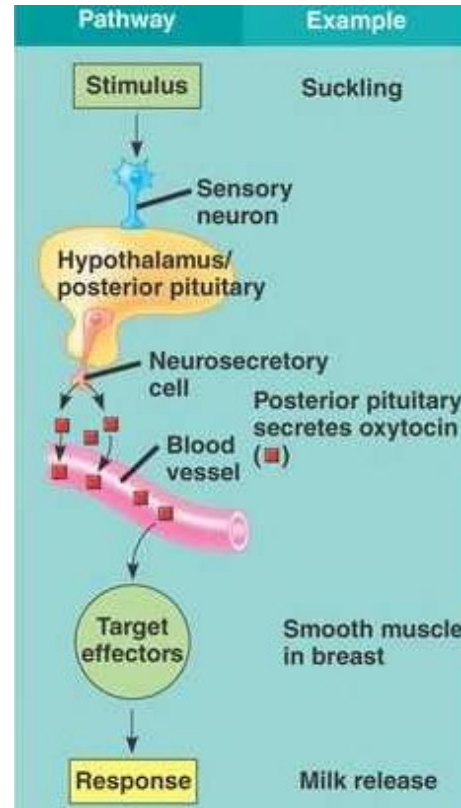


Endokrinní systém



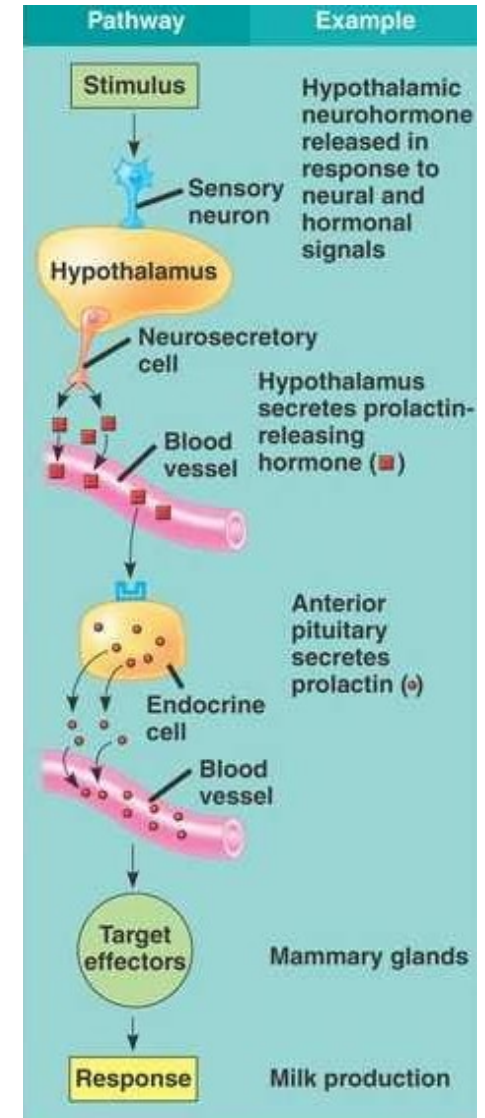
Jednoduchá
endokrinní
dráha

Vedení
signálu



Jednoduchá
neurohormonální
dráha

Jednoduchá
neuroendokrinní
dráha



Endokrinní systém

Regulace

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

Základní účinky hormonů při regulaci jsou

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

Endokrinní systém

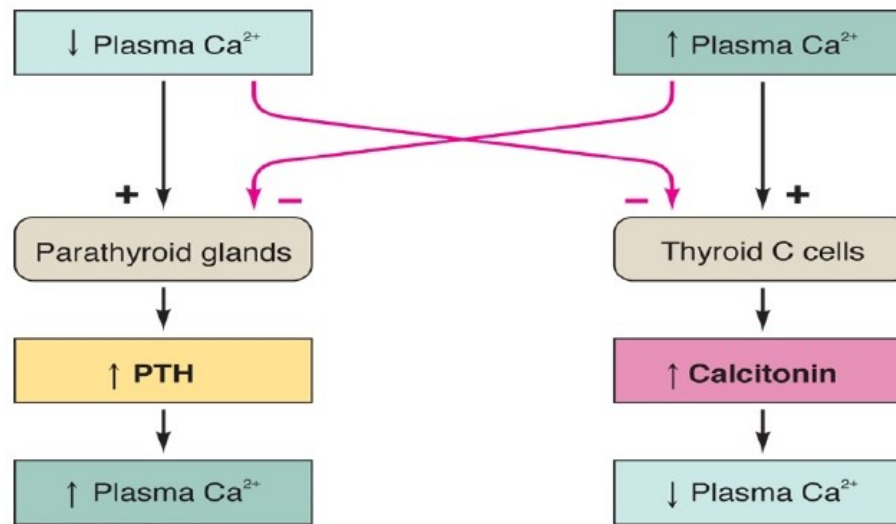
Regulace

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

Endokrinní systém

Negativní zpětná vazba

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

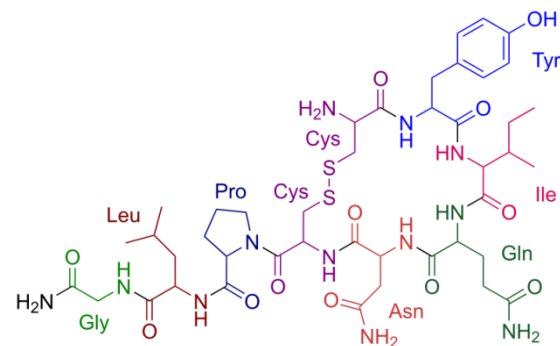
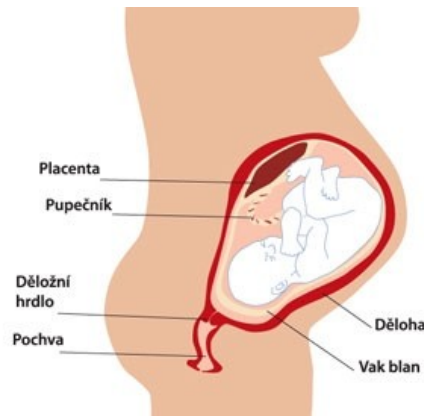


© Brooks/Cole - Thomson Learning

Endokrinní systém

Pozitivní zpětná vazba

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



Endokrinopatie

Endokrinní porucha

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

Projevy endokrinopatií

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

Endokrinopatie

Mechanismus vzniku

1. Primární - deficit hormonu

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

2. Sekundární - nadbytek hormonu

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

3. Terciární - rezistence k hormonu

- abnormální hormon
- protilátky proti hormonu

Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypotalamus

Epifýza

Hypofýza (adenohypofýza a neurohypofýza)

Štítná žláza

Příštítná tělíska

Srdce

Kůže

Žaludek a střevo

Játra

Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Tuková tkáň

Nadledvinkové žlázy (kůra a dřeň)

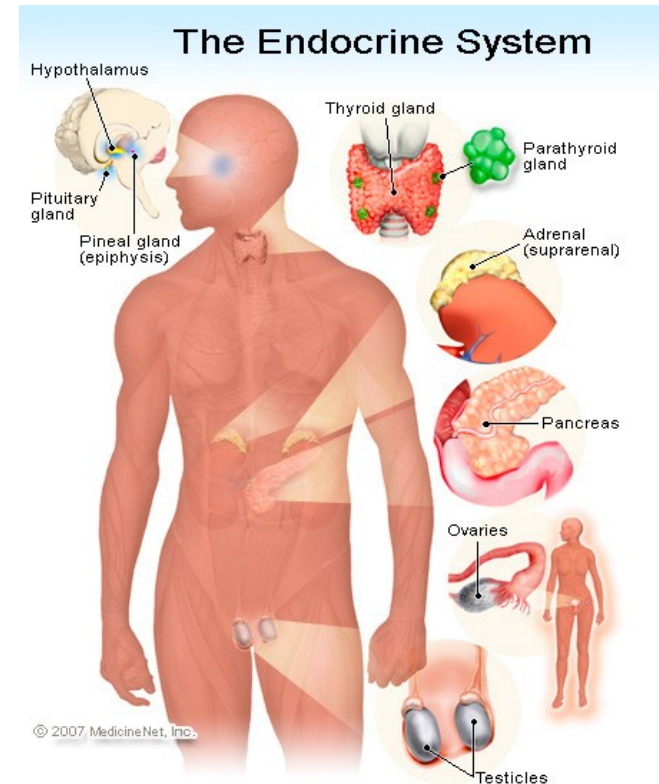
Ledviny

Varlata

Vaječníkový folikul

Žluté tělísko

Placenta



Hypotalamus

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

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

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

Hypotalamus

Fce:

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

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

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

Hypotalamus

Hypofunkční syndromy

hypothalamický hypopituitarismus

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

Hyperfunkční syndromy

pubertas praecox

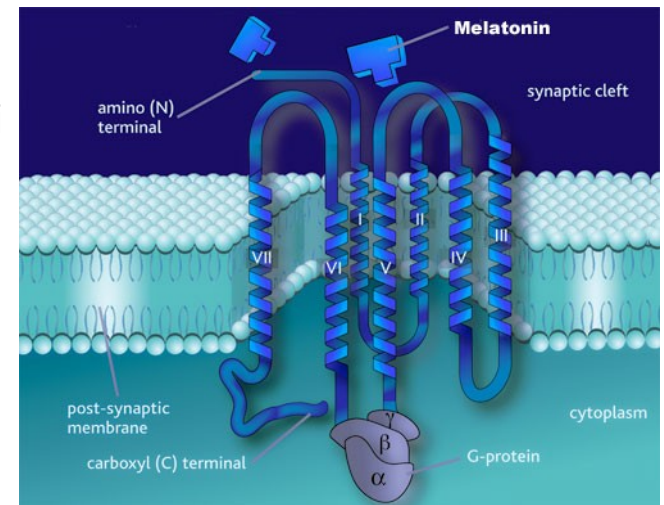
- předčasné zahájení pulzní sekrece **GnRH**
- pokud je důvodem předč. produkce pohl. hormonů v kůře nadledvin nebo gonádách, jedná se o pseudopubertas praecox

Epifýza

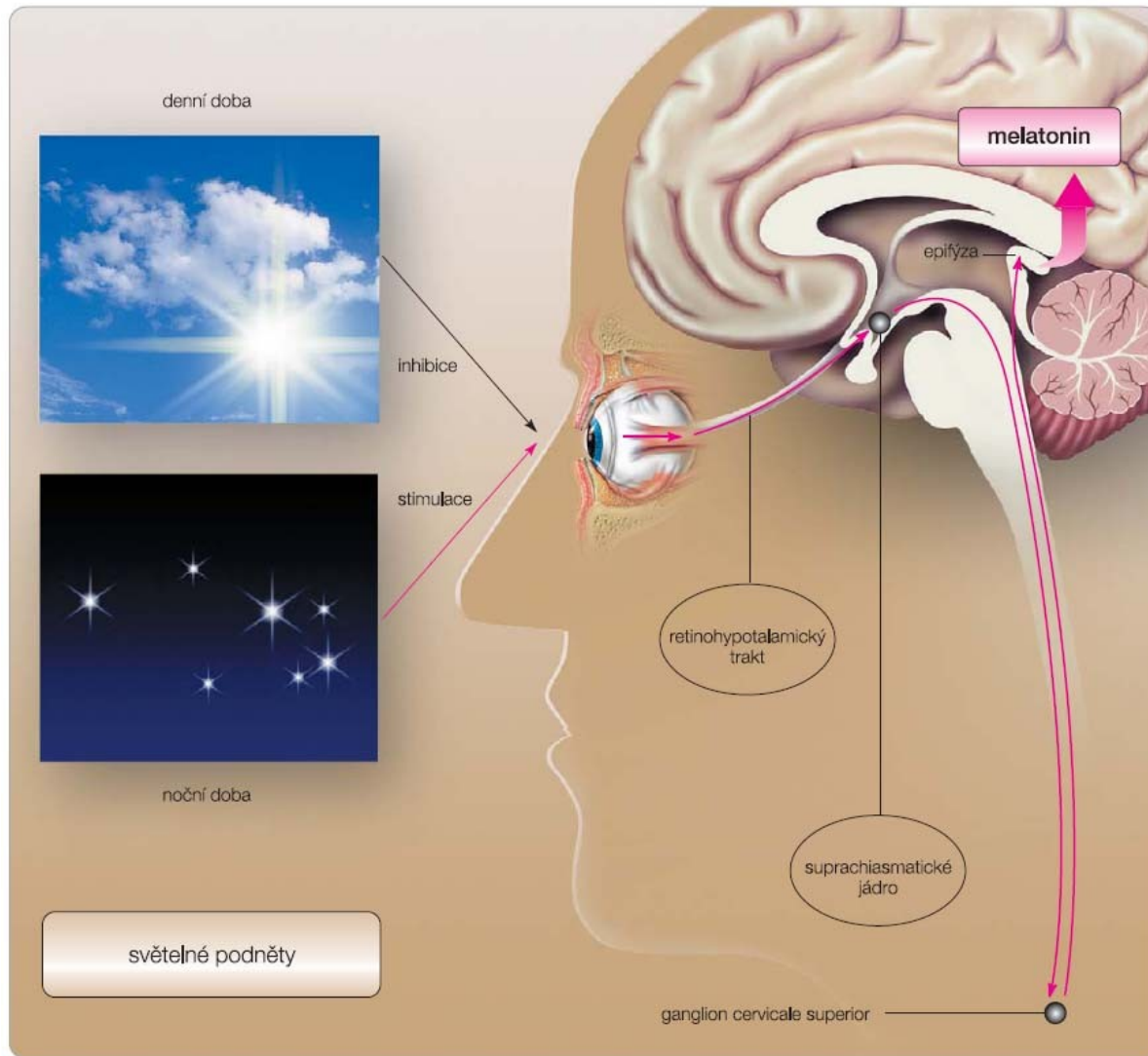
- vznikla jako vychlípenina mezimozku (parietální oko)
- trofický hormon (glomerulotrofin)
- **melatonin**
- jeho tvorba je řízena intenzitou světla, podílí se na 24 hodinových i ročních biorytmech (cirkadiánní cykly)
- chemicky podobný hormonu serotoninu a kožnímu pigmentu melaninu
- světlo blokuje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



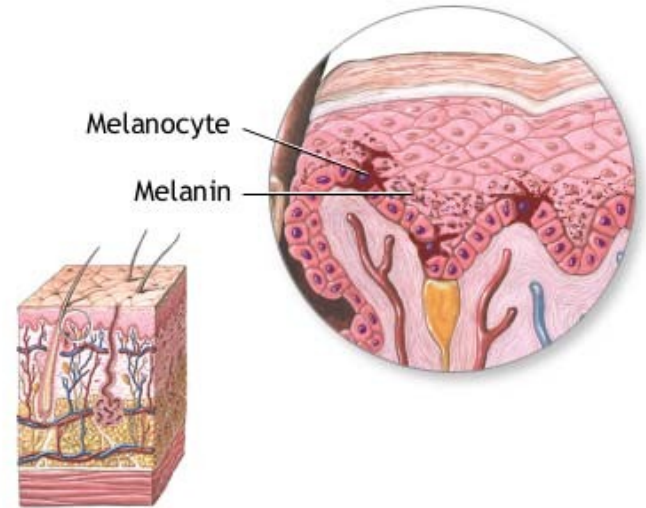
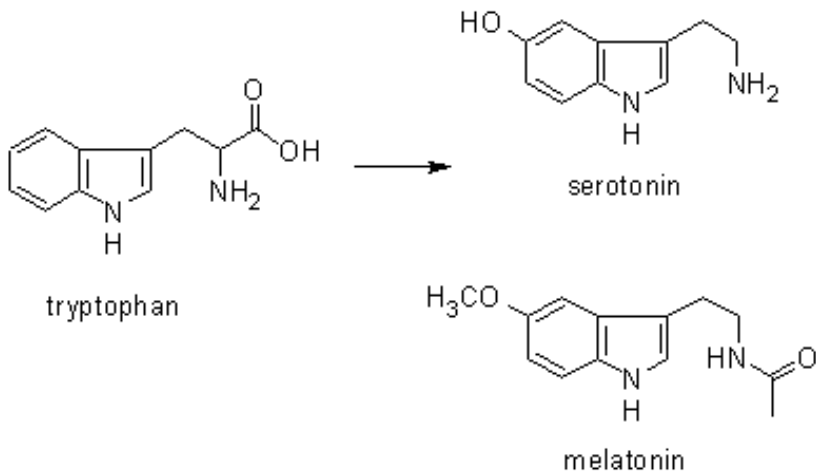
Melatonin



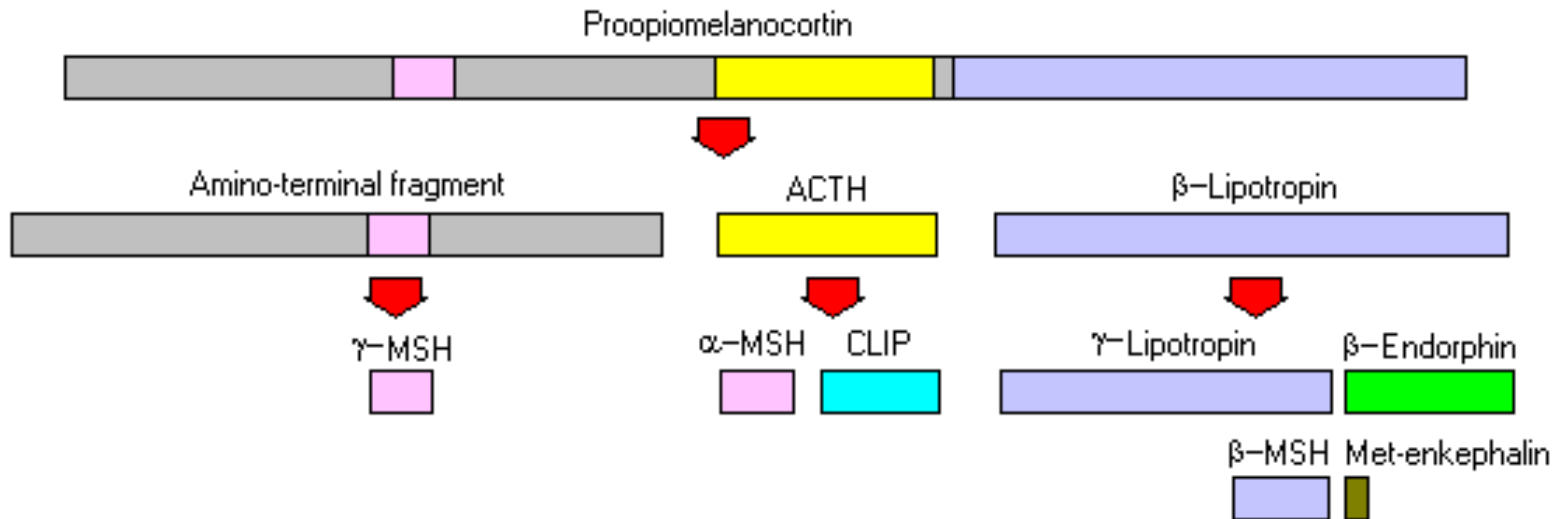
Obr. 1 Regulace produkce melatoninu – schematické znázornění signální dráhy.

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 sympatiky do epifýzy. Světlo synchronizuje cirkadiální pacemakerový mechanismus v SCN s vnějšími podmínkami a vede k blokadě stimulační transmise v epifýze – potlačuje produkci melatoninu. Po expozici světlu (nebo po podání propranololu) je vylučování noradrenalinu z nervových zakončení v epifýze zredukováno nebo zastaveno [1].

Melatonin



ADAM.



Hypofýza

Hypofýza (podvěsek mozkový)

Neurohypofýza (zadní lalok)

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

Neurohypofýza

Hypofunkční syndromy

centrální diabetes insipidus

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

Hyperfunkční syndromy

syndrom nadměrné produkce ADH (Schwartz-Barterův syndrom)

- vede k retenci tekutiny (hyponatremii) a hypertenzi

Adenohypofýza

(přední lalok)

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

Glandotropní hormony

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

Adenohypofýza

Hypofunkční stavy

Hypopituitarismus

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

Hypofyzární kóma – např. Sheehanův syndrom

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

Adenohypofýza

Hyperfunkční stavy

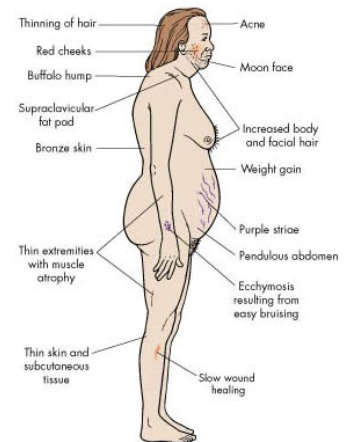
- nejč. benigní nádory (**adenomy**) – prolaktinom, STH nebo ACTH produkující adenom, ostatní vzácně

Hyperpituitarismus - gigantismus a akromegalie

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

Cushingova choroba

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



Prolaktinom

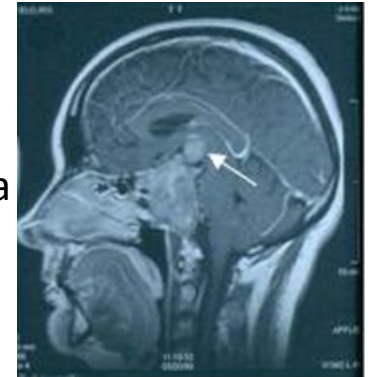
- adenom hypofýzy, benigní nádor (nitrolební hypertenze, ztráta zraku)
- produkuje **prolaktinu** (hyperprolaktinémie)

Příznaky

- galaktorea, amenorea, impotence a neplodnost, snížení libida

Hladina prolaktinu fyziologicky zvýšena:

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



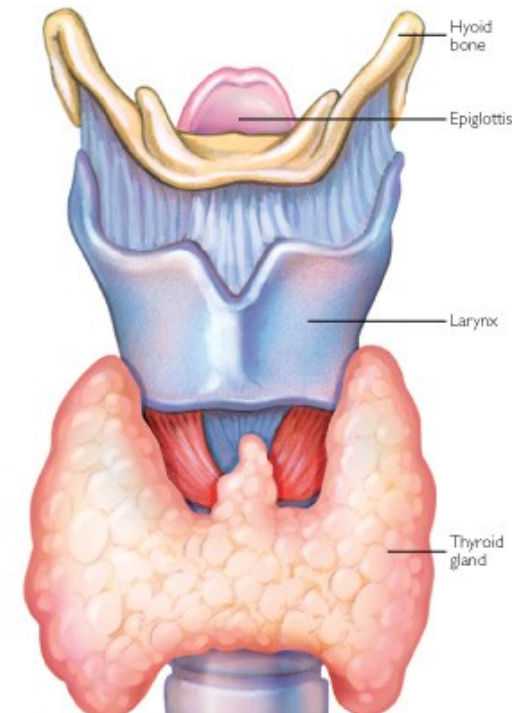
Pseudoprolaktinom

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

Štítná žláza

Fce

- **↑ metabolické aktivity tkání** – ↑ aktivity Na^+/K^+ ATPázy, ↑ spotřeby O_2 a ↑ produkce tepla
- pozitivní vliv na **růst a vyhrávání tkání**
- **↑ lipolýzy a resorpce glycidů z GIT**
- **↑ exprese adrenergických receptorů** např. na myokardu
- v prenatálním vývoji důležitá při **vývoji skeletu (STH), nervového systému**



Štítná žláza

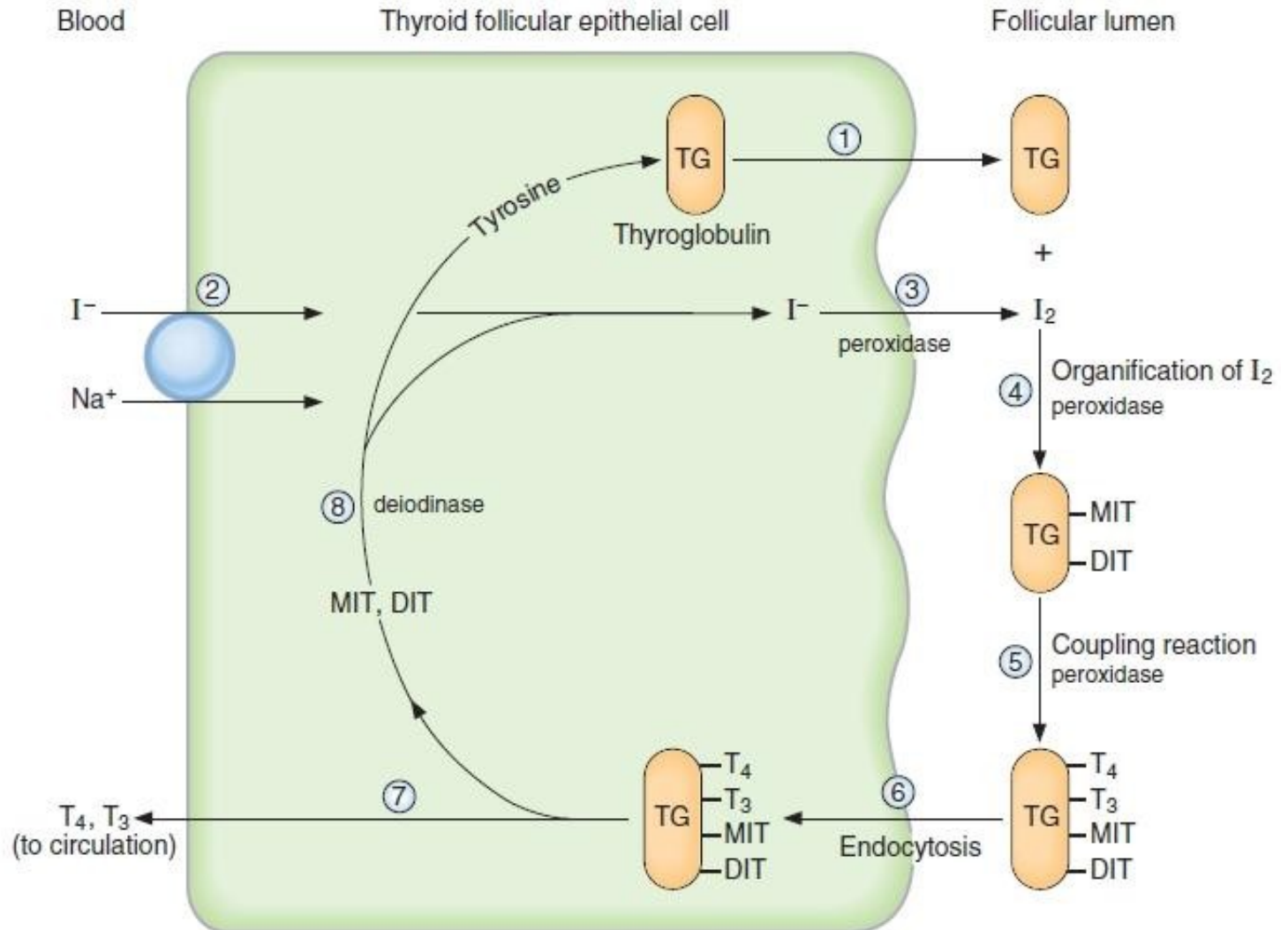
- **thyroxin** (T4) – hlavní, fce: MTB, růst a vývoj
- **trijodothyronin** (T3) – 10x biologicky aktivnější
- vazba na nukleární receptory → ↑ exprese řady MTB enzymů

Syntéza thyroïdních hormonů

- z Tyr vázaném v thyreoglobulinu ŠŽ
- počáteční krok je transport jodu do folikulárních b. ŠŽ – jodidová pumpa (c jodu vně b. je 25x < uvnitř b.)

Štítná žláza

Syntéza thyroidních hormonů



Štítná žláza

Kontrola syntézy a sekrece

- **thyreotropin (TSH)**
- ↑ aktivity jodidové pumpy
- stimulace endocytózy jodovaného thyreoglobulinu a následnou sekreci proteolýzou uvolněného T3 a T4
- produkce TSH je stimulována **TRH** a regulována NZV thyroidními hormony

Transport thyroidních hormonů krví

- 99,9 % T4 je vázáno na plazmatické bílkoviny
- T4 je převážně transportován TBG s afinitou pro T4 10x > pro T3
- další transportní proteiny: thyroxin vázající prealbumin, albumin
- v periferiích je částečně T4 dejodován na T3

Štítná žláza - endokrinopatie

Thyreopatie

- onemocnění ŠŽ tvoří kolem 90 % všech endokrinopatií
- postihuje 5 – 7 % české populace, ženy jsou postiženy 4 – 6krát častěji než muži
- **hlavní příčiny tyreopatií:**
 - nedostatek jódu a přítomnost strumigenů v potravě (látky narušující vstřebávání a organifikaci jódu), infekční nemoci, tumor, ozáření krku, traumata, genetická predispozice, vrozené poruchy receptorů a enzymů ...

Eufunkční struma

- zvětšení ŠŽ

Hypofce

Kretenismus

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

Štítná žláza - endokrinopatie

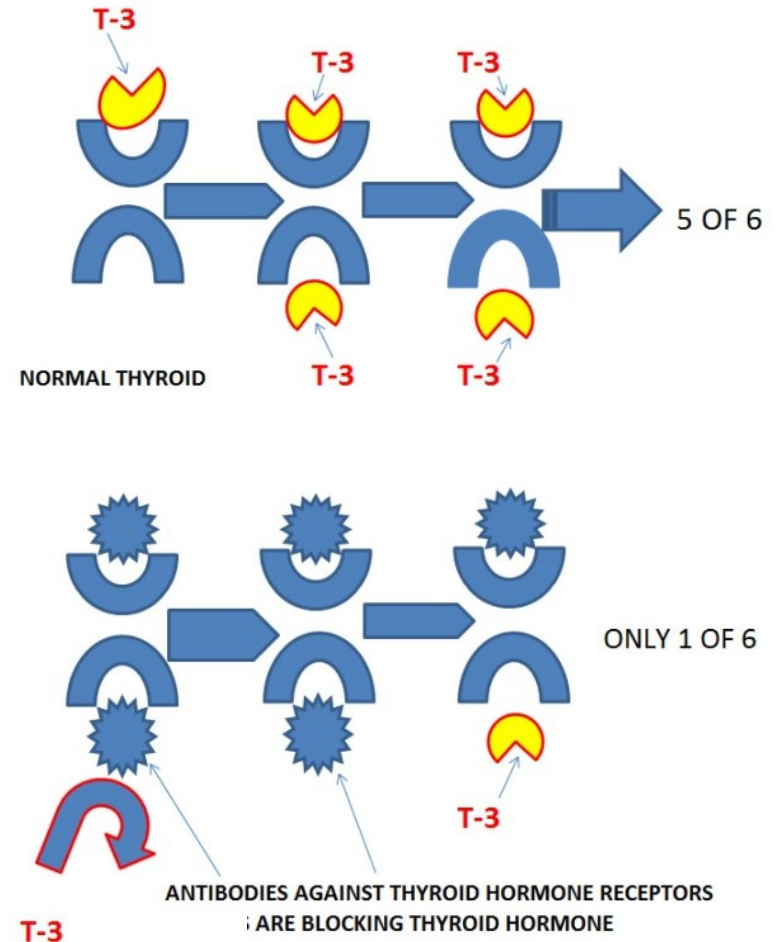
	Hypofce	Hyperfce
Bazální MTB obrat	↓	↑
Senzitivita na katecholaminy	↓	↑
Znaky	rysy myxedému, hluboký hlas, útlum růstu (v dětství)	exoftalmus, pomalé mrkání
c CHL	↑	↓
chování	mentální retardace, bradypsychismus, somnolence	neklid, iritabilita, úzkost, hyperkineza, neschopnost odpočívat
KVS	↓ srdeční výdej bradykardie	↑ srdeční výdej tachykardie a palpitace
GIT	obstipace, ↓ chuť k jídlu	diarhea
další	lomivá a suchá kůže, intolerance chladu, ↓ pocení	tenká a lesklá kůže, intolerance tepla, ↑ pocení

Štítná žláza - endokrinopatie

Hypofce

Hashimotova tyreoidita

- autoimunitní
- 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



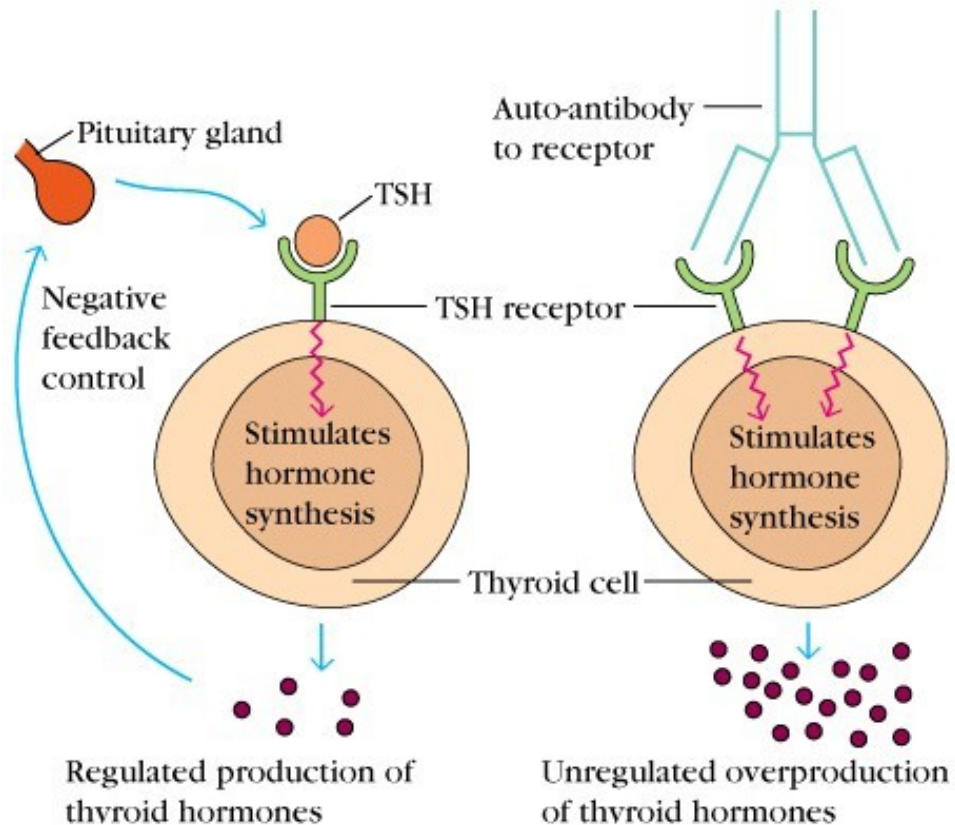
Štítná žláza - endokrinopatie

Hyperfce

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) – např. Graves-Basedowova nemoc

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

STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)



Štítná žláza

- **thyreokalcitonin** - ↓ c Ca^{2+} a PO_4^{4-} v krvi jejich ukládáním do kostí (proti **PTH**)
- **kalcitriol** (játra, ledviny- vliv **PTH**) – aktivní forma vit. D, ↑ tvorbu Ca vázacího proteinu = zvýšení plazmatické hladiny Ca vázaného ze střeva, ↑ reabsorbce PO_4^{4-} v ledvinách (proti **PTH**) - kvalita kostí a imunitní systém
- **VDR** – v mnoha tkáních, vit. D ovlivňuje transkripci stovek genů
- **další fce vit. D** - preventivní a terapeutické v souvislosti s nádorovými a autoimunitními chorobami (T1DM), T2DM, KVS a infekční choroby, neuropsychiatrické poruchy, HT a preeklampsie

Příštítná tělíska

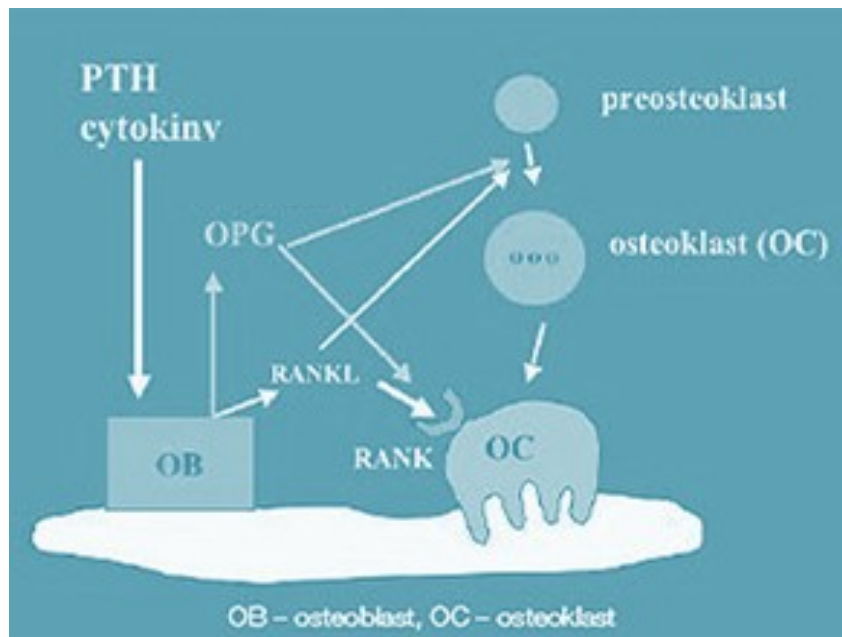
Fce:

- čtyři tělíska v „rozích“ štítné žlázy
- regulace hladiny ionizovaného Ca - reaguje na nízké hladiny PTH
- ovlivňuje b.
 - ledvin – ↑ reabsorpce profiltrovaného Ca^{2+} , ↓ reabsorpce PO_4^{4-} , ↑ tvorby vitamínu D_3
 - kostí – uvolnění mobilizovaného Ca^{2+} , aktivace osteoklastů
 - střev – ↑ absorpce Ca^{2+}

Příštítná tělíska

parathormon (PTH)

- ↑ c Ca^{2+} v krvi (z kostní tkáně), stimuluje tvorbu kalcitriolu
- ↑ vyplavování HPO_4^{2-}



Příštítná tělíska

Poruchy fce

- primární poruchy – poruchy vlastní žlázy
- sekundární poruchy – způsobené změnami koncentrace vápenatých iontů v důsledku jiných chorob
- poruchy reaktivity tkání pseudohypoparatyreoidismus

Hypofce

Hypoparatyreóza

- způsobuje hyperfosfatémii a hypokalcémii (s tím je spojena tetanie), psychické poruchy
- primární – chirurgické odstranění, autoimunitní poškození
- sekundární – např. zvýšený příjem nebo zvýšená produkce vit. D

Příštítná tělíska

Hyperfće

Hyperparatyreóza

- primární - příčinou je hyperplazie nebo adenom, hyperkalciurie, úbytek kostní hmoty
- sekundární – příčinou je porucha , kt. snižuje koncentraci ionizovaného Ca v plazmě a tk. moku, hypovitaminóza vit. D, chronické selhání ledvin (nedostatečné vylučování fosfátů) - osteodystrofie, hyperfosfatémie

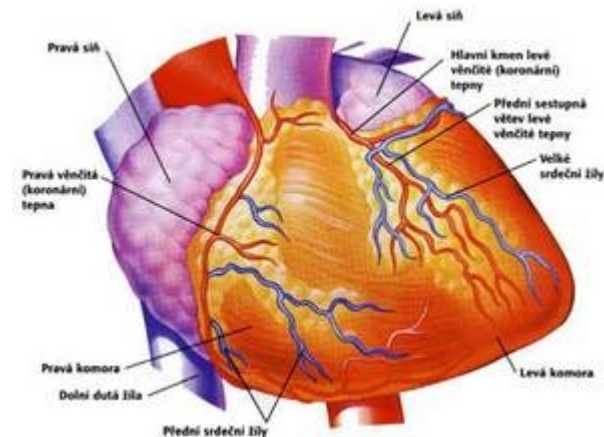
Žlázy s vnitřní sekrecí

Srdce

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

Kůže

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



Žlázy s vnitřní sekrecí

Žaludek a střevo

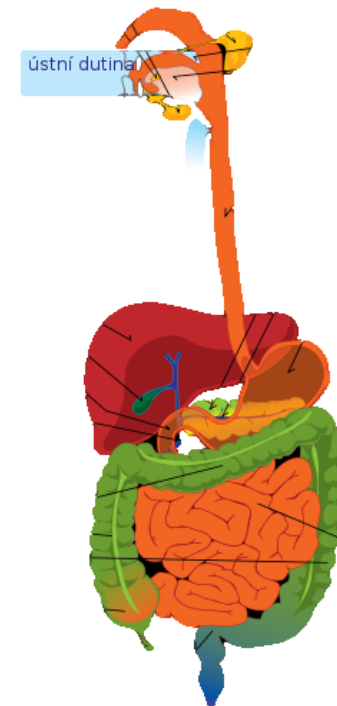
- **gastrin**
- **sekretin**
- **cholecystokinin (CCK)**
- **somatostatin**
- **neuropeptid Y**
- **ghrelin**

Játra

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

Tuková tkáň

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



Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

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

Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Hypofunkce – snížený účinek **inzulinu**

T1DM

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

T2DM

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

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

Hyperfunkce

Inzulinom nebo iatrogeně

- hypoglykémie a poruchy CNS

Žlázy s vnitřní sekrecí

Nadledvinková kůra

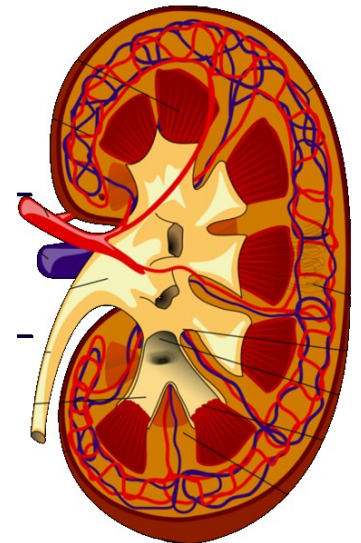
- **glukokortikoidy (kortizol** – stresová odpověď) – zona glomerulosa (zevní)
- **mineralokortikoidy (aldosteron** – řídí homeostázu Na⁺ a K⁺ iontů) – zona fasciculata
- **androgeny (testosteron)** – zona reticularis

Nadledvinková dřeň

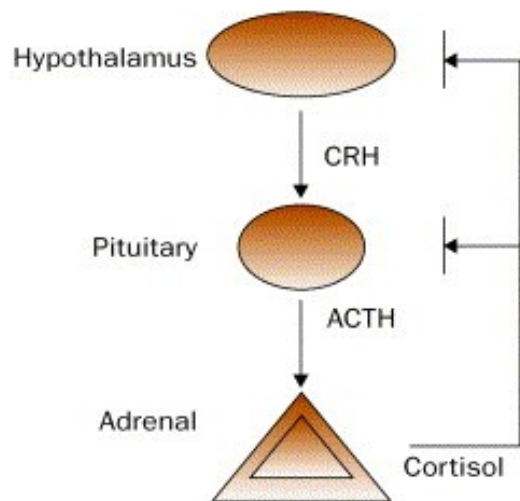
- **adrenalin** (epinefrin) - zvyšuje srdeční frekvenci
- **noradrenalin** (norepinefrin) - zužuje cévy (zvyšuje krevní tlak)

Ledvina

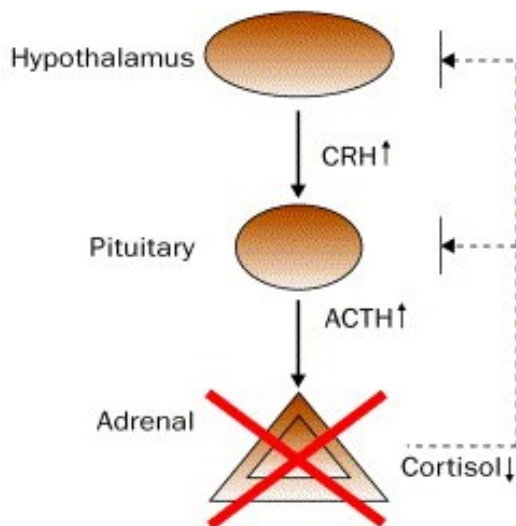
- **renin** (RAAS)
- **erythropoetin** (EPO)



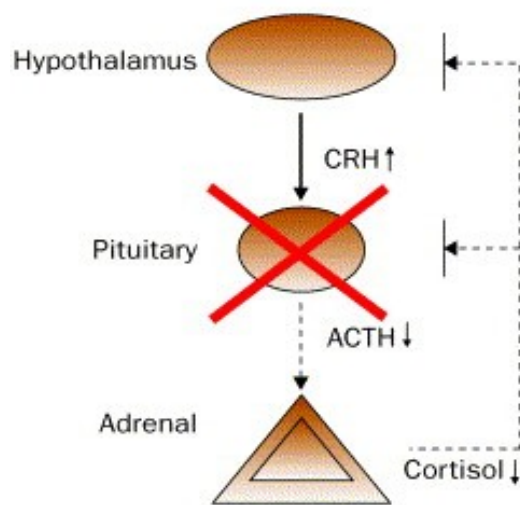
Physiological situation



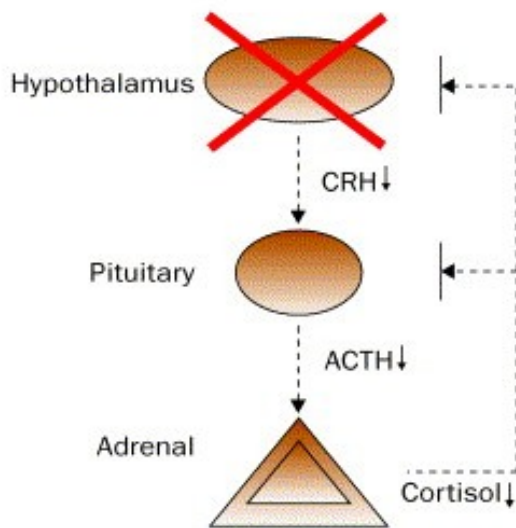
Primary adrenal insufficiency



Secondary adrenal insufficiency



Pituitary disease



Hypothalamic disease

Kůra nadledvin

Poruchy fce: primární /sekundární

Hypofunkce

Hypokortikalismus

- primární

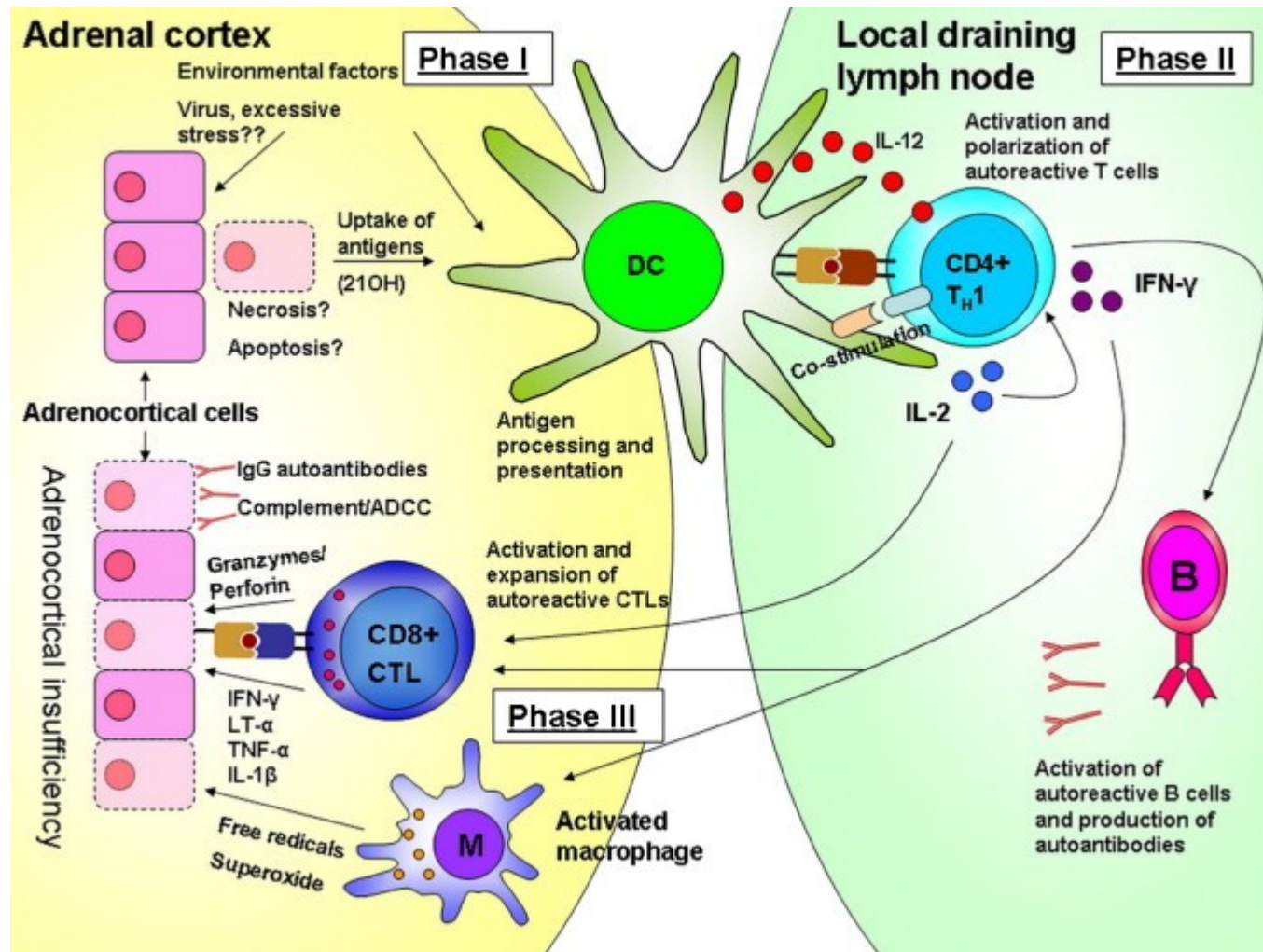
Addisonova choroba (autoimunitní)

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

Adrenokortikální krize

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

Addisonova choroba



Kůra nadledvin

Hyperfunkce

Hyperkortikalismus

Cushingův syndrom

- tumor kůry nadledvin

Hyperaldosteronismus

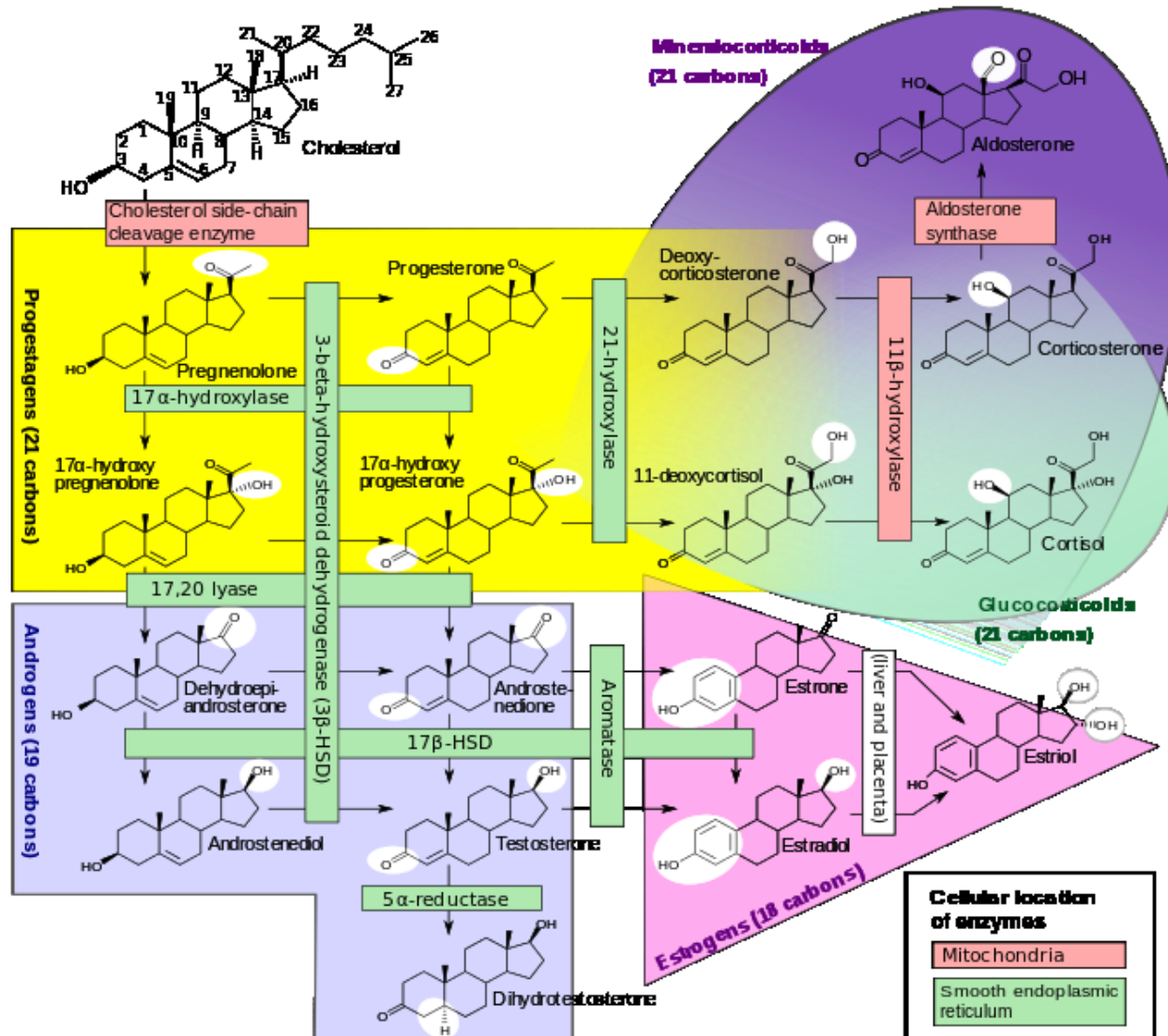
- primární - Connův syndrom – tumor
- sekundární – zvýšená sekrece **reninu** juxtaglomerulárním aparátem ledviny (\uparrow RAAS a \uparrow ACTH)
- terciární - snížené odbourávání **aldosteronu** - jaterní onemocnění
- projevy: retence Na^+ (HT), ztráty K^+ (únava, malátnost, alkalóza - výměna K^+/H^+)

Endokrinopatie

Adrenogenitální syndrom

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

Adrenogenitální syndrom



Dřeň nadledvin

Fce:

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

- efekty na periferní tkáň jsou dány typem receptoru

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

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

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

Hypofunkce

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

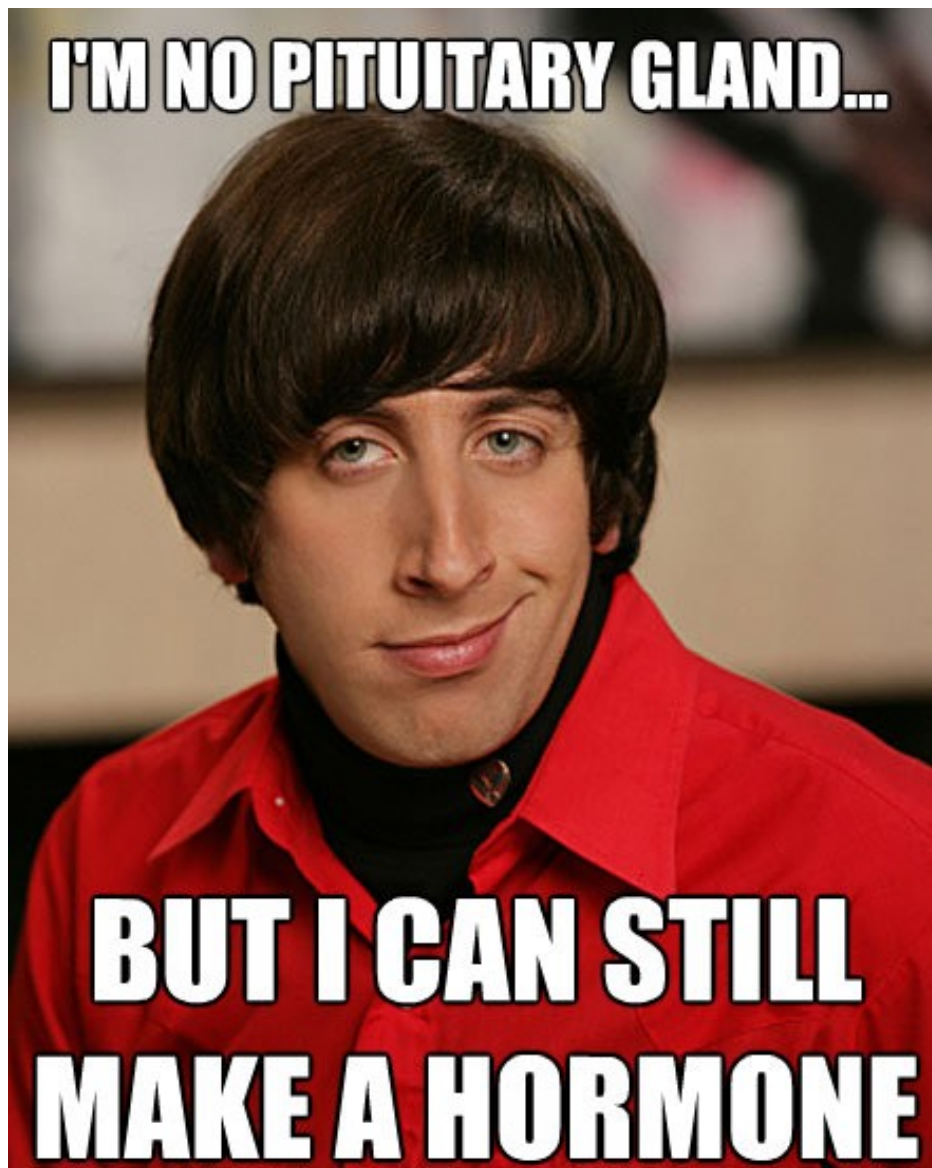
Dřeň nadledvin

Hyperfunkce

Feochromocytom

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

I'M NO PITUITARY GLAND...



**BUT I CAN STILL
MAKE A HORMONE**