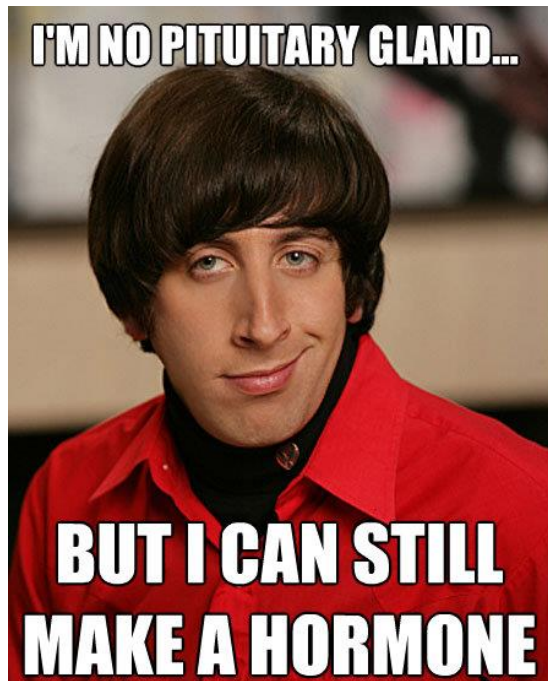




MASARYKOVA UNIVERZITA



MPPP 2018
Patofyziologie
endokrinního systému



Mgr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D.

Endokrinní systém

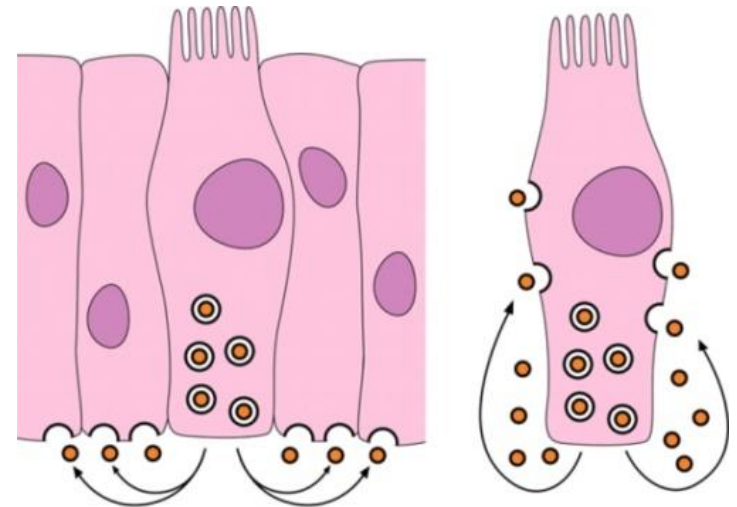
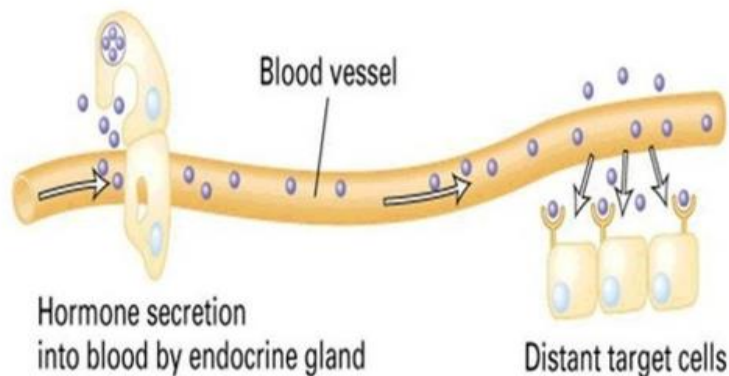
- řecky: endon – uvnitř, krinein – vylučovat
- vznik hormonů, žlázy z vnitřní sekrecí
- **pomalejší regulace dlouhodobého charakteru**
- odpověď na endokrinní stimul během minut až hodin
- kooperace s nervovou soustavou

Endokrinní systém

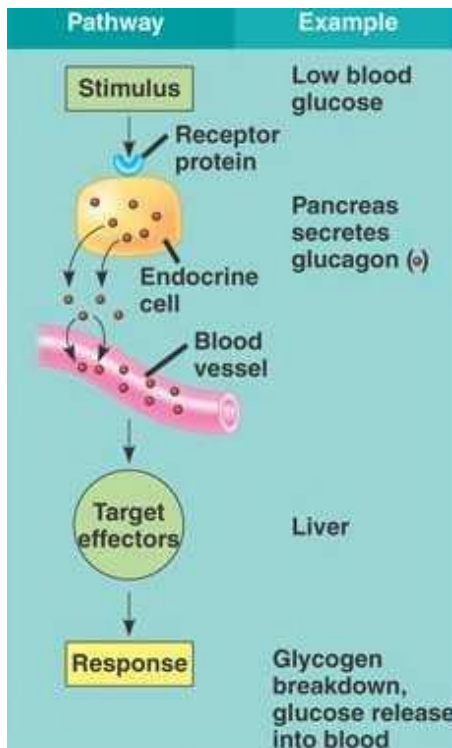
- udržení **homeostázy**
- regulace **MTB a růstu**
- **reprodukce** jedince
- **odezva** organismu **na stres** na nociceptivní podnět (poranění, infekce atd.)
- koordinace funkce buněk v rámci tkáně

Endokrinní systém

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

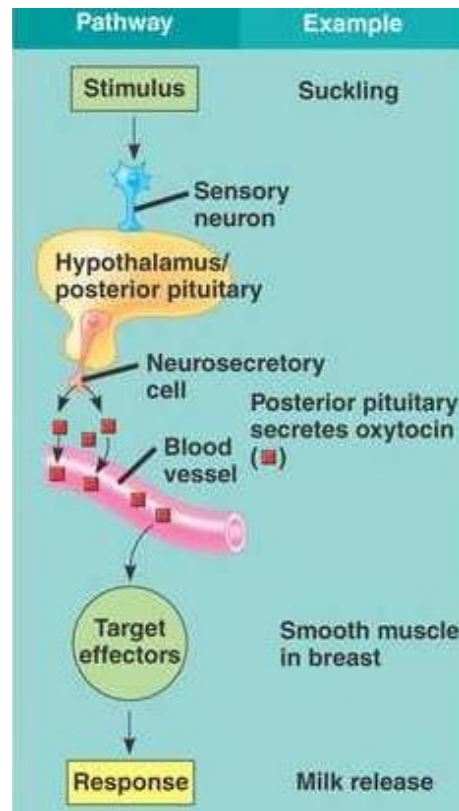


Endokrinní systém



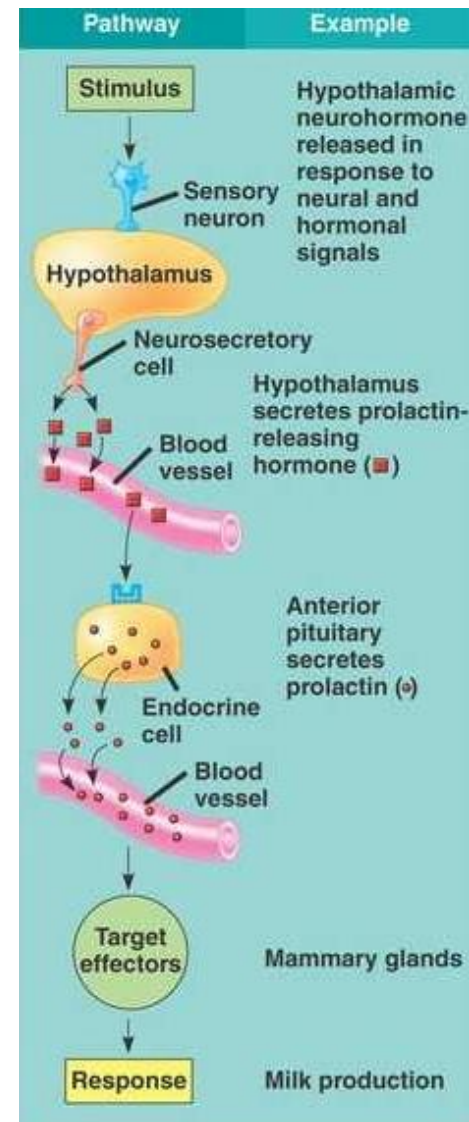
Jednoduchá
endokrinní
dráha

Vedení
signálu



Jednoduchá
neurohormonální
dráha

Jednoduchá
neuroendokrinní
dráha



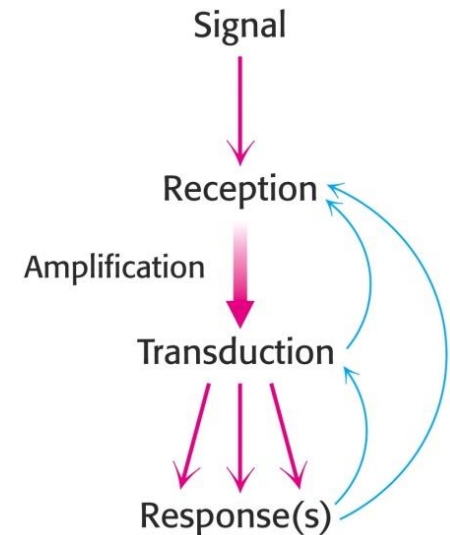
Endokrinní systém

Přenos informace

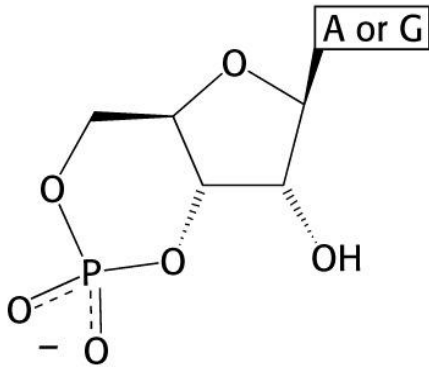
- signální kaskáda

Formy transdukce signálu

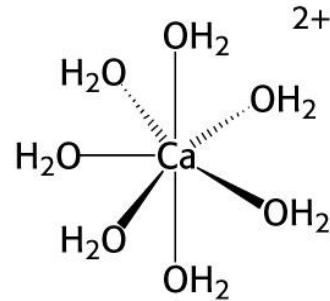
- **receptory na membráně, v cytoplazmě, v jádře**
- **interakce ligand – receptor** (obvykle integrální protein membrány), uvnitř buňky se tvoří druhý posel (cAMP, cGMP, DAG, Ca²⁺, IP₃), ireverzibilní
- **fosforylace – kinázy**, zasaženými místy na enzymech jsou Ser, Thr a Tyr, terminace přenosu informace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



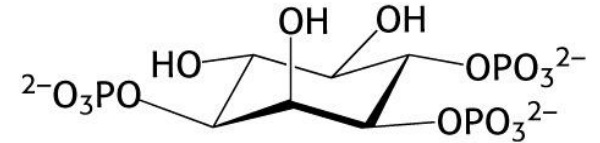
Druhý posel



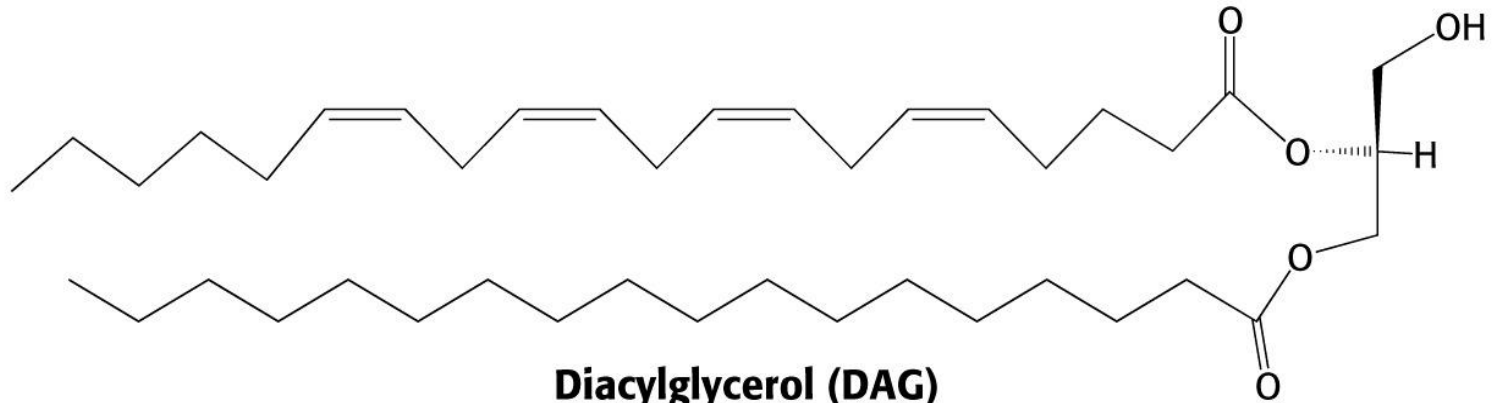
cAMP, cGMP



Calcium ion



Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃)



Diacylglycerol (DAG)

Endokrinní systém

Povrchové receptory

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

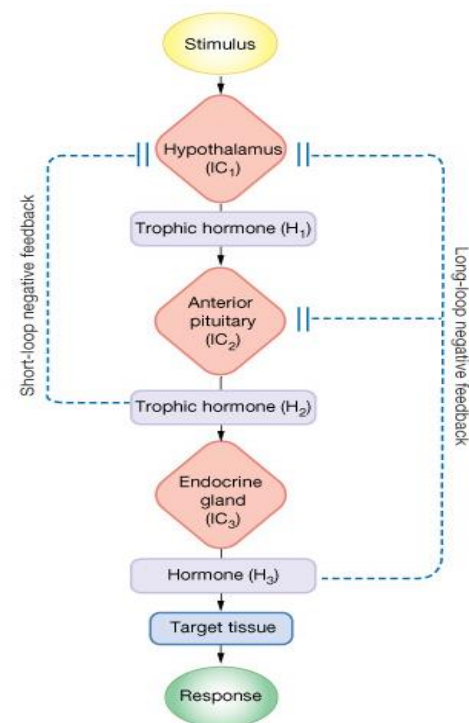
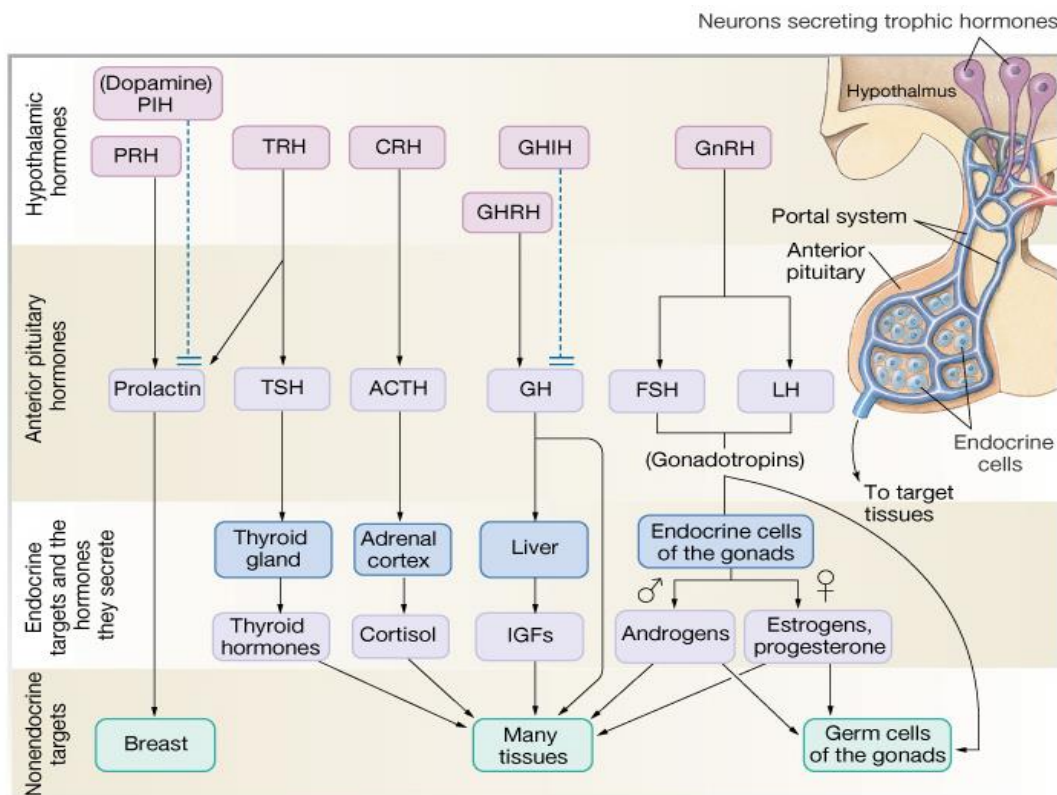
Intracelulární receptory

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

Endokrinní systém

Regulace

- 3 úrovně kontroly



Endokrinní systém

Regulace

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

Základní účinky hormonů při regulaci jsou

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

Endokrinní systém

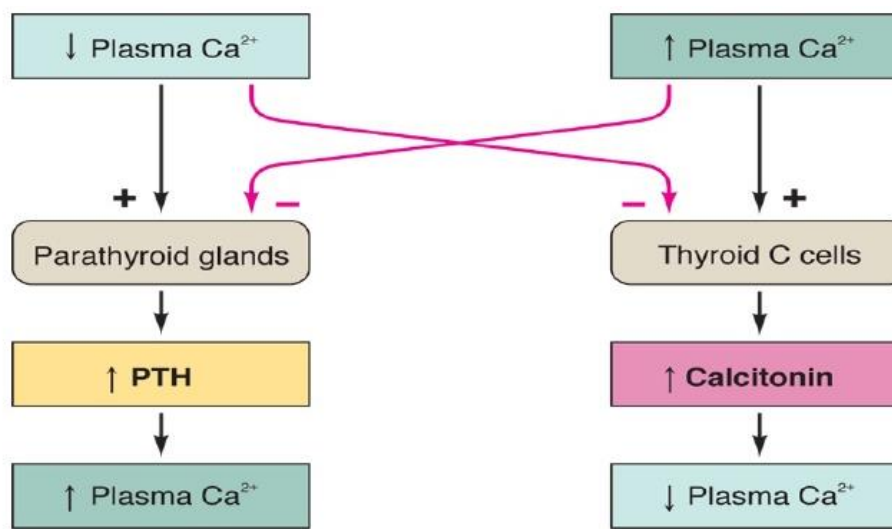
Regulace

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

Endokrinní systém

Negativní zpětná vazba

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



© Brooks/Cole - Thomson Learning

Endokrinní systém

Pozitivní zpětná vazba

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



Endokrinní systém

Typy hormonů dle způsobu účinku

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

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

Endokrinní systém

Typy hormonů dle chemické struktury

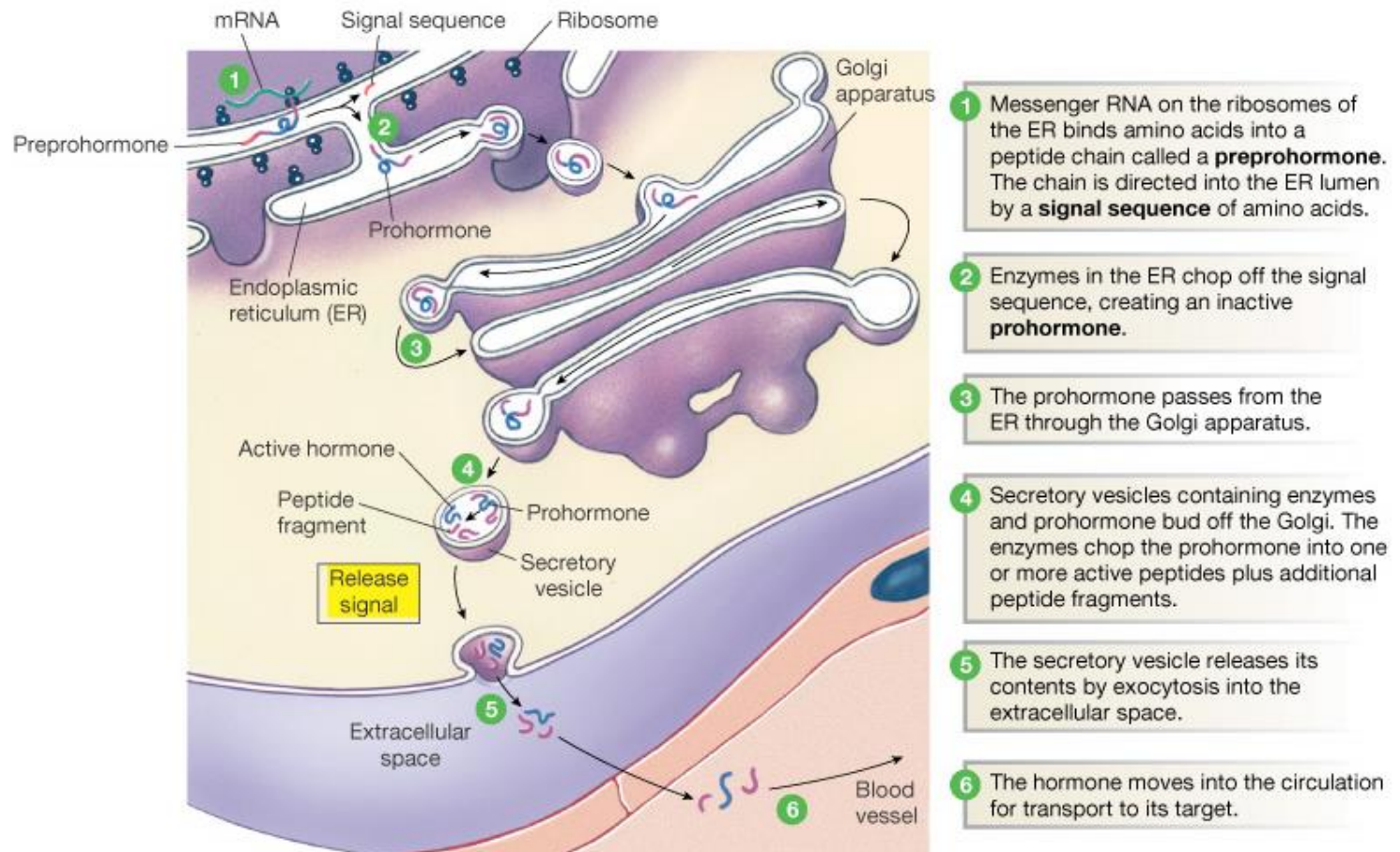
- **hydrofilní** - AA a jejich deriváty, peptidy a proteiny
- **hydrofóbní** - steroidy a tyroidní hormony

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

Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

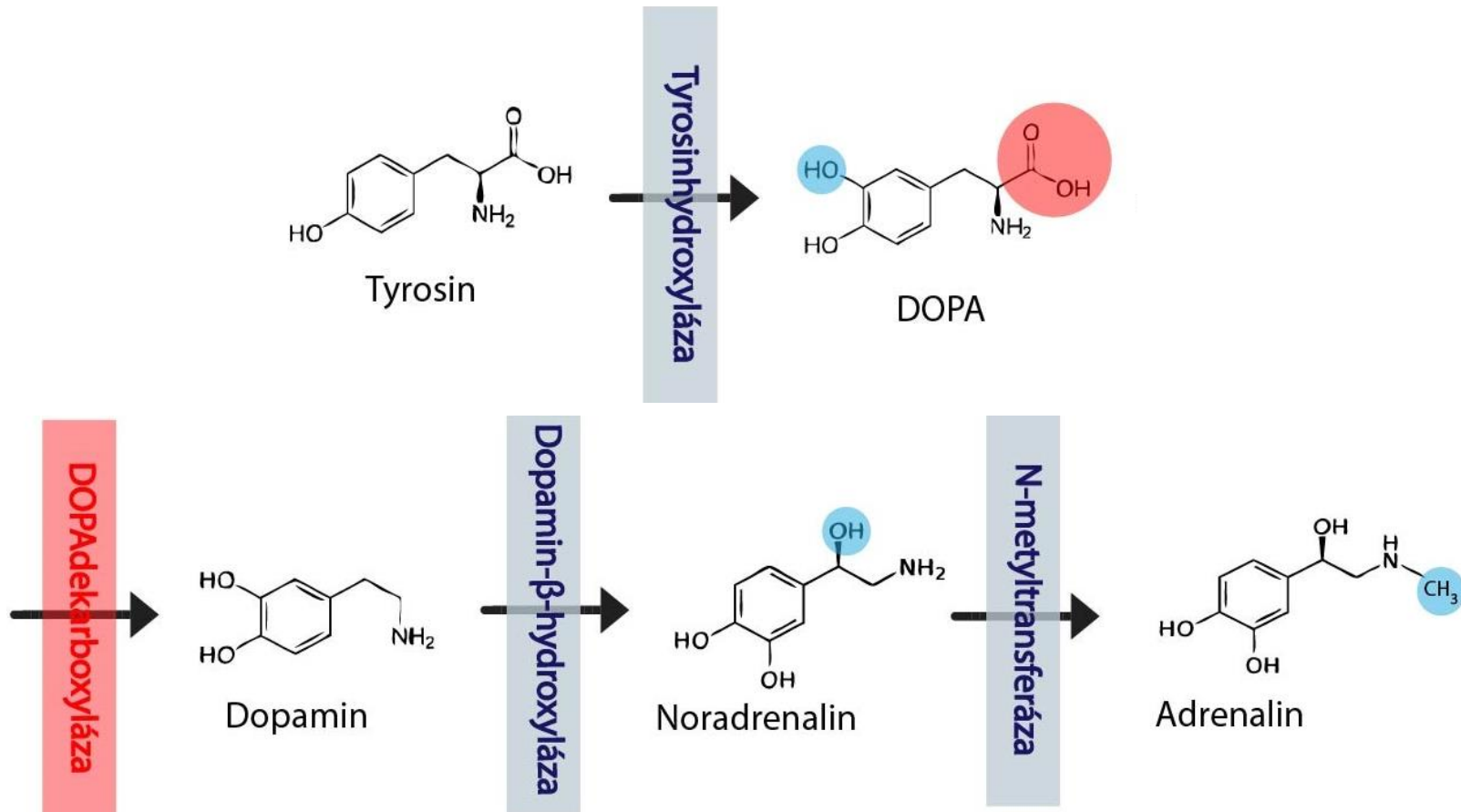
- obvykle syntetizovány jako velké prekurzory, skladovány intracelulárně
- krátký poločas života (s, min)



Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

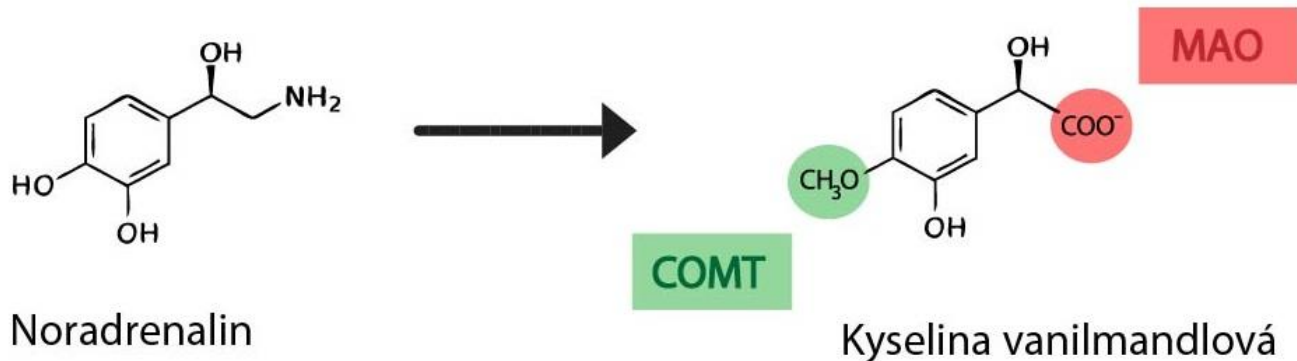
- peptidové hormony - kódované specifickými geny
- **syntéza katecholaminů** – z Tyr (Kde?)



Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

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

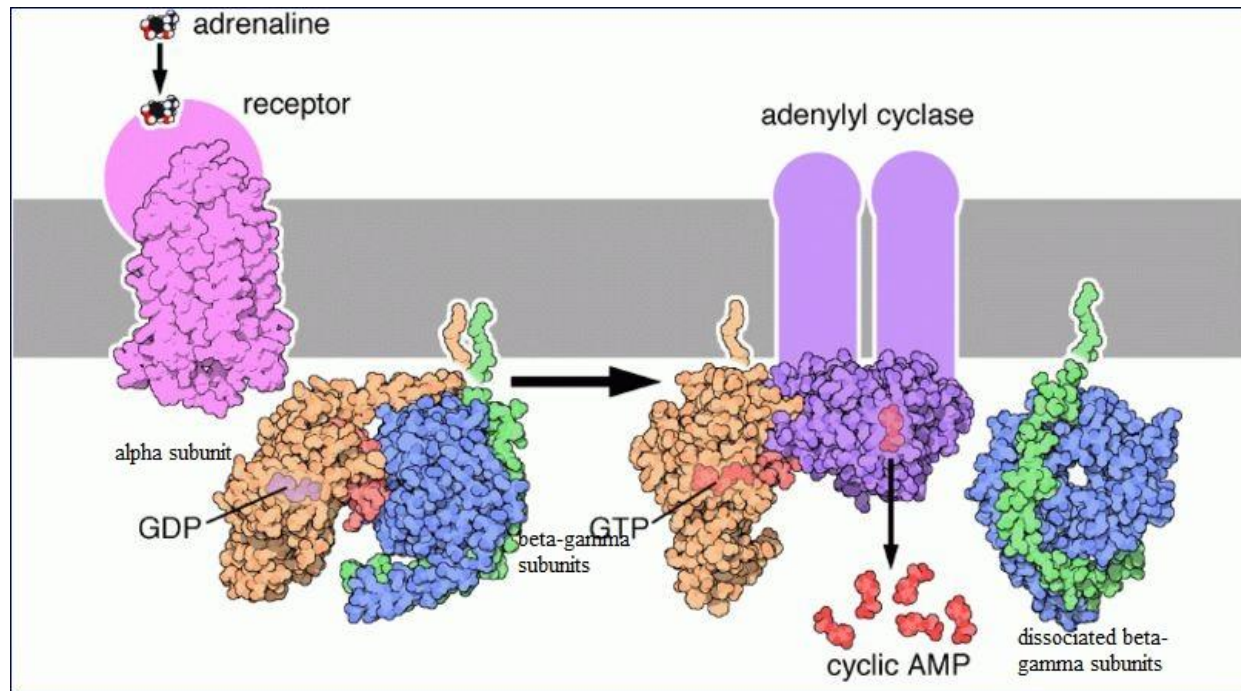


Pozn. inhibitory MAO se používají pro léčbu deprese či Parkinsonovy choroby

Endokrinní systém

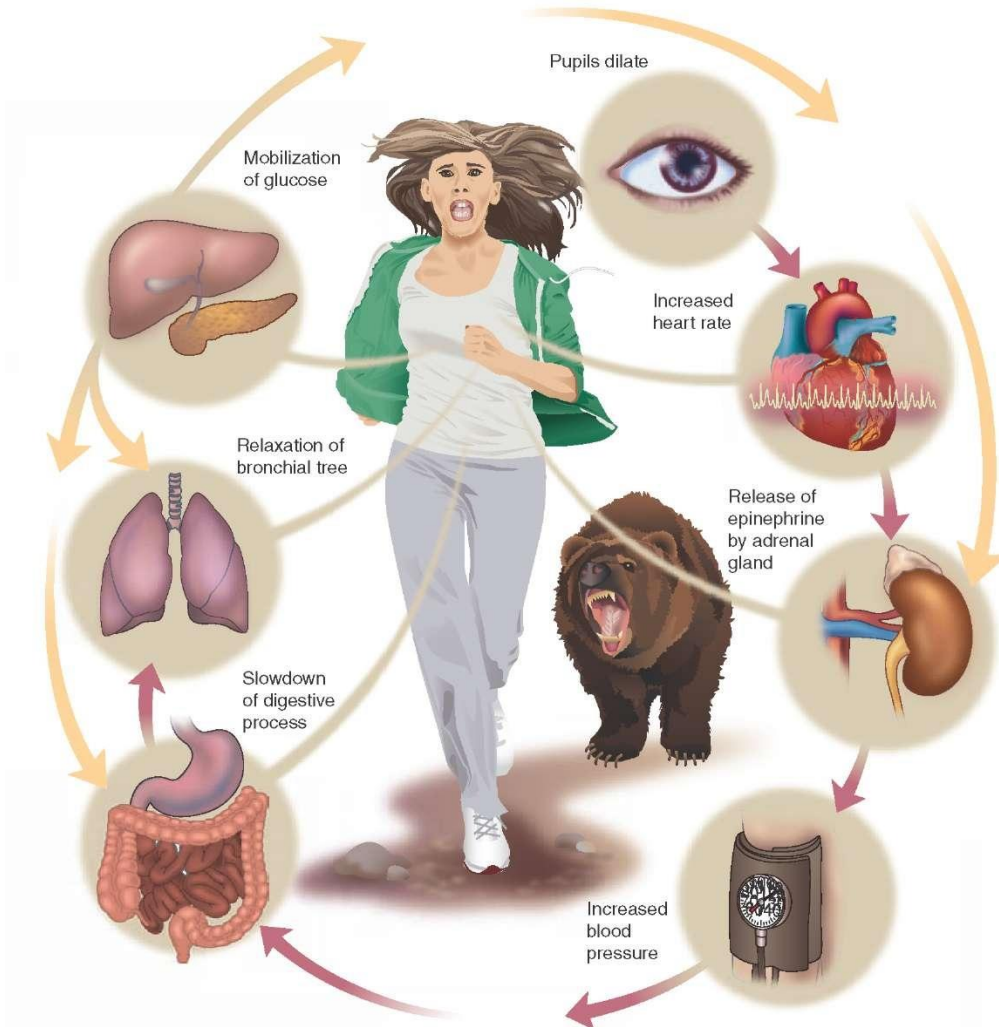
Adrenalin

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

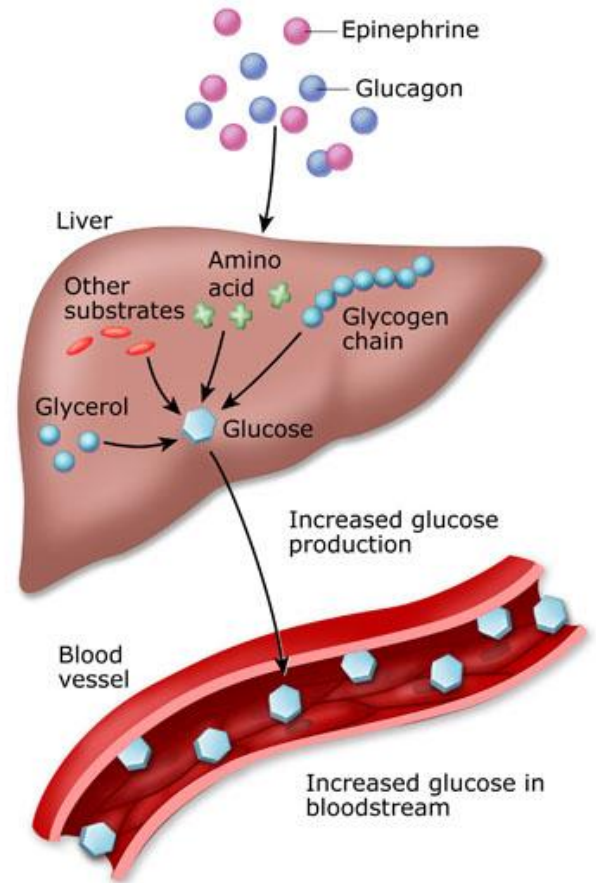




Adrenalin



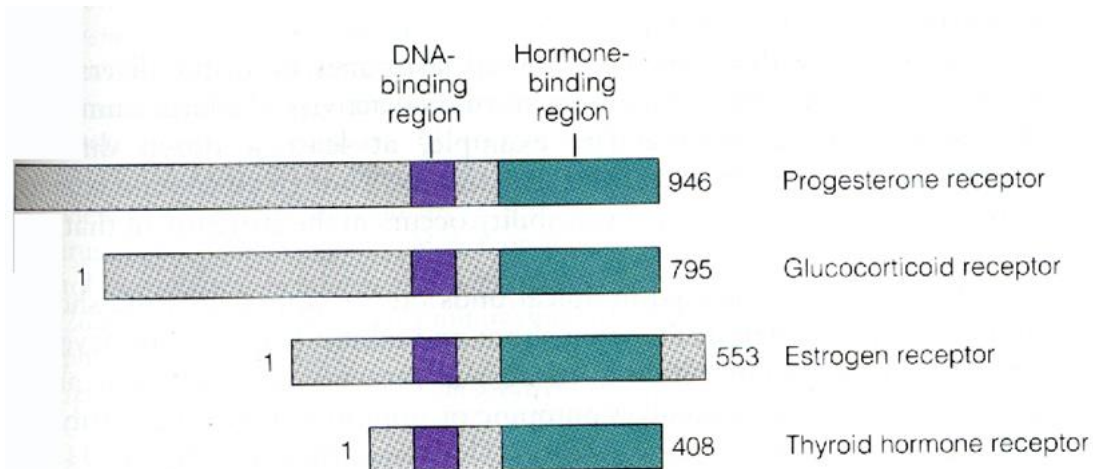
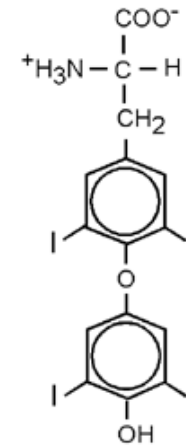
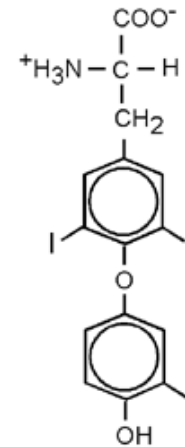
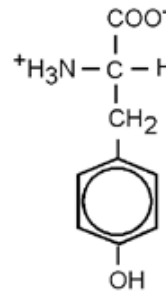
Glucose Counter-regulatory Hormones: Effect on Liver



Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

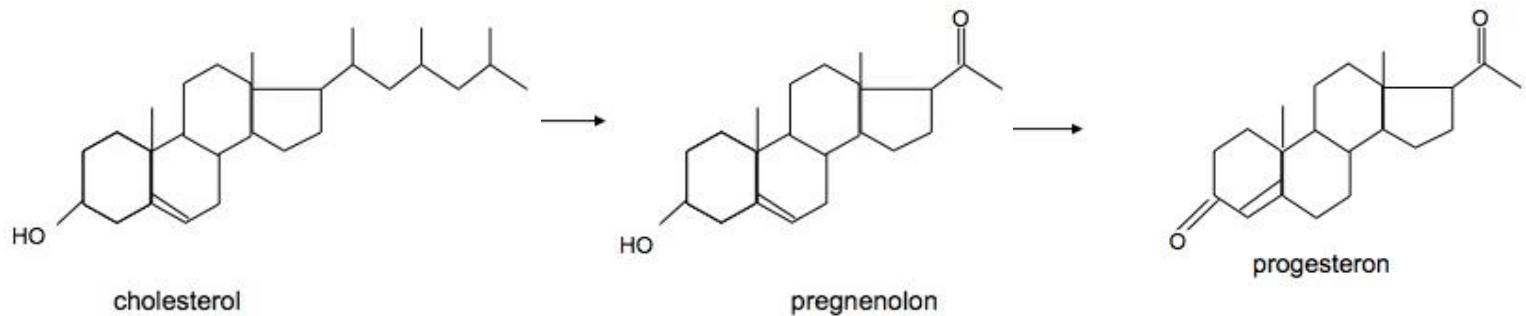
- tyroidní hormony



Endokrinní systém

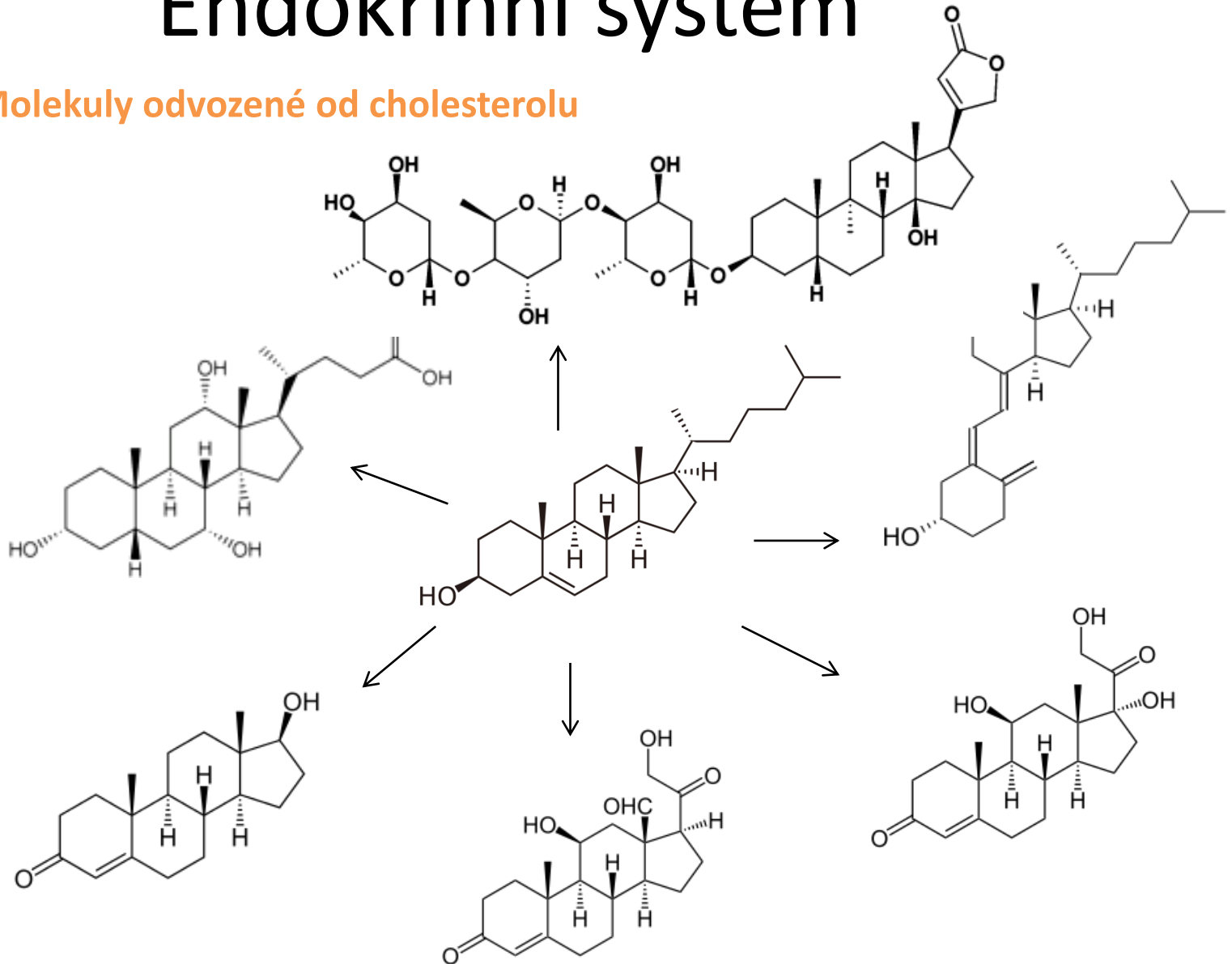
Hydrofóbní hormony

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



Endokrinní systém

Molekuly odvozené od cholesterolu



Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

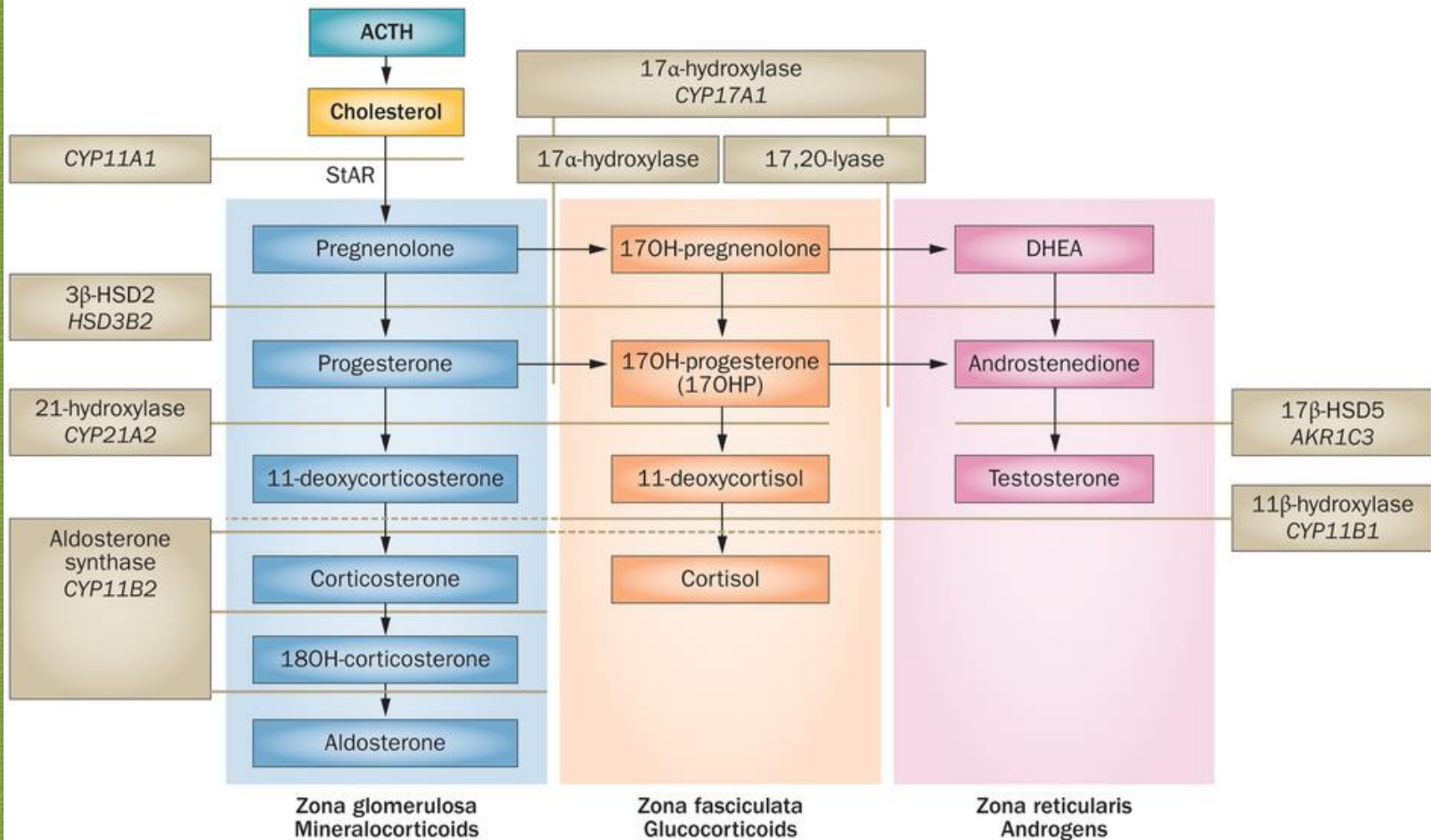
- z b. se uvolňují bezprostředně po dokončení syntézy
- nejsou ukládány do zásoby, ale v případě potřeby se zvyšuje jejich syntéza

Stimulace syntézy steroidů

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

Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů



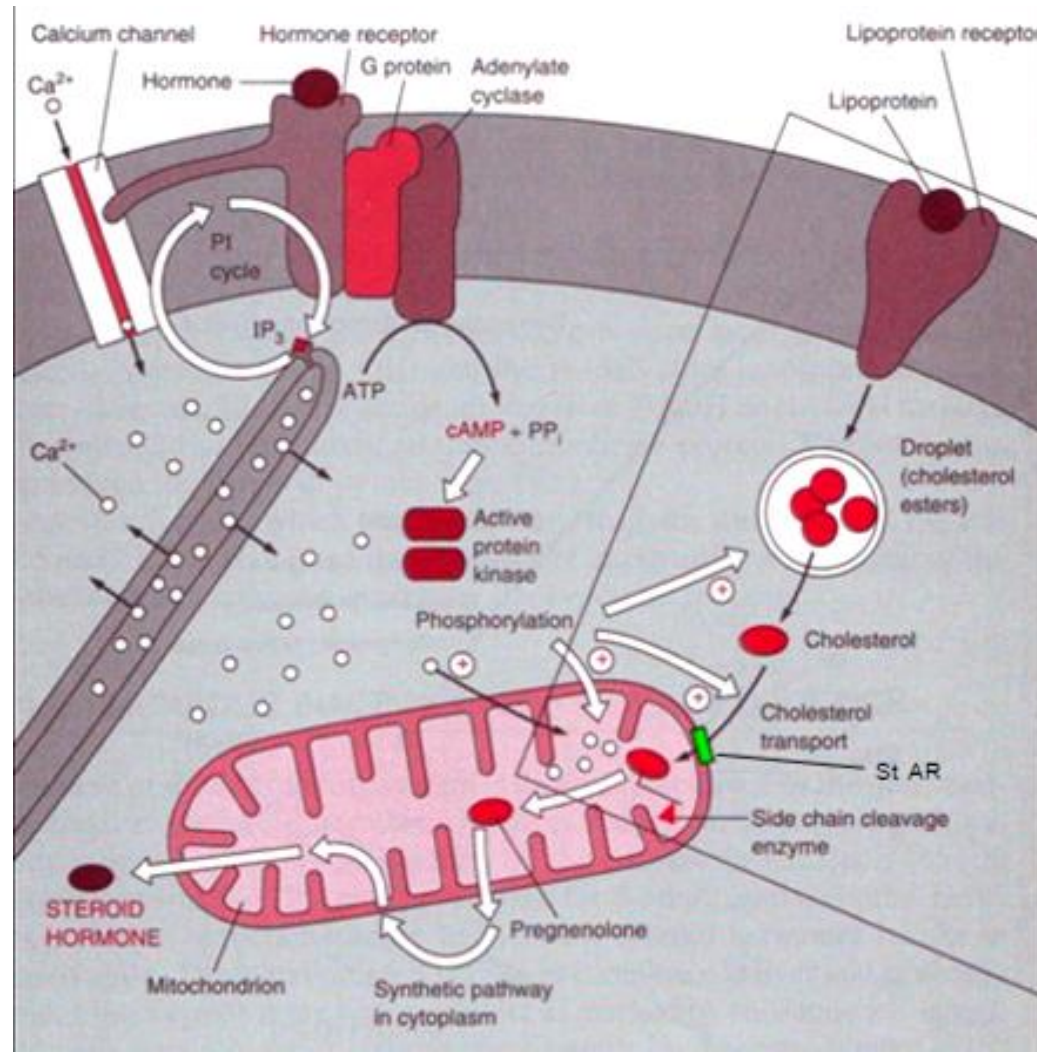
Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů

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

Endokrinní systém

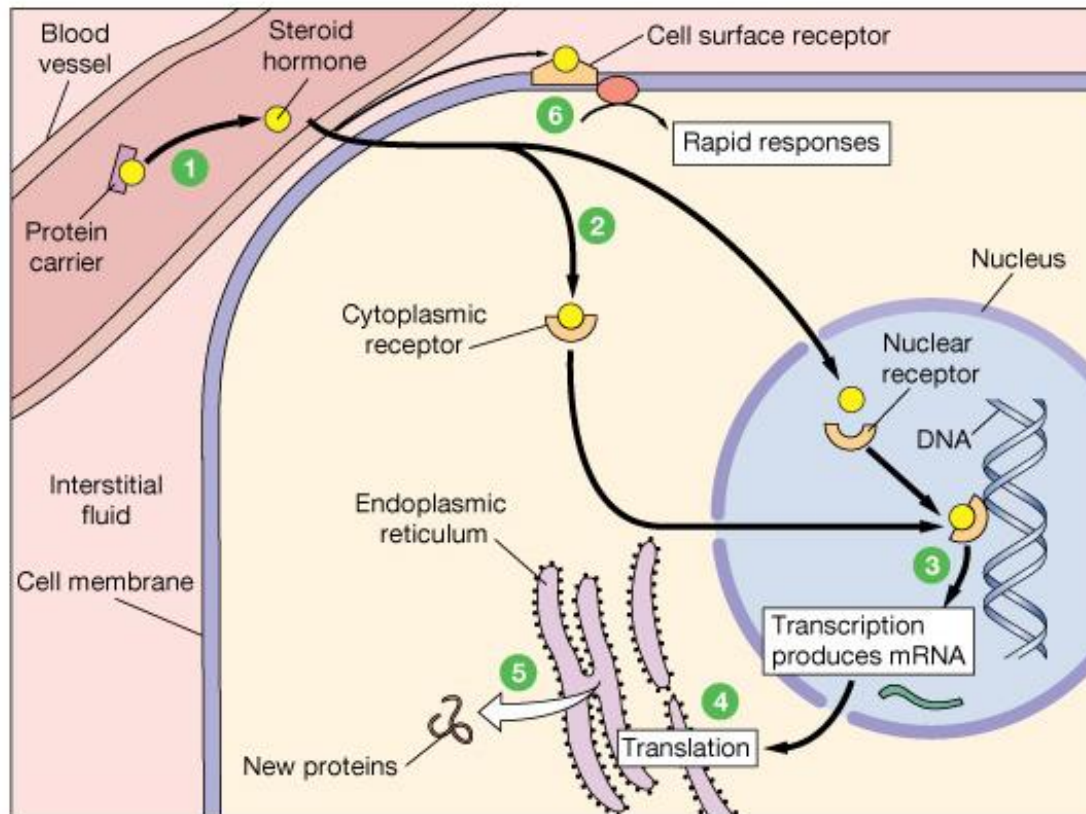
Stimulace syntézy steroidů



Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

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



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

Endokrinní systém

Interakce steroidních a tyroidních hormonů s receptory

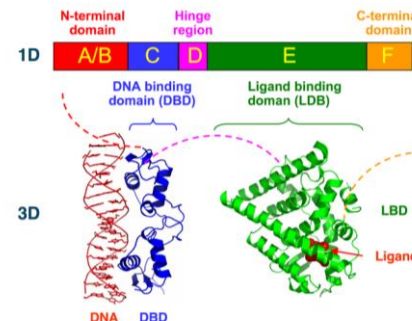
- aktivace promotorů cílových genů (TF) a spuštění transkripce - pomalý nástup účinku, ale dlouhodobý charakter
- transkripce genů kódujících polymerázy – větší nabídka enzymů pro transkripci
- intracelulární receptory mají několik **fčních domén**

1. aktivační doména – aktivuje cílové geny

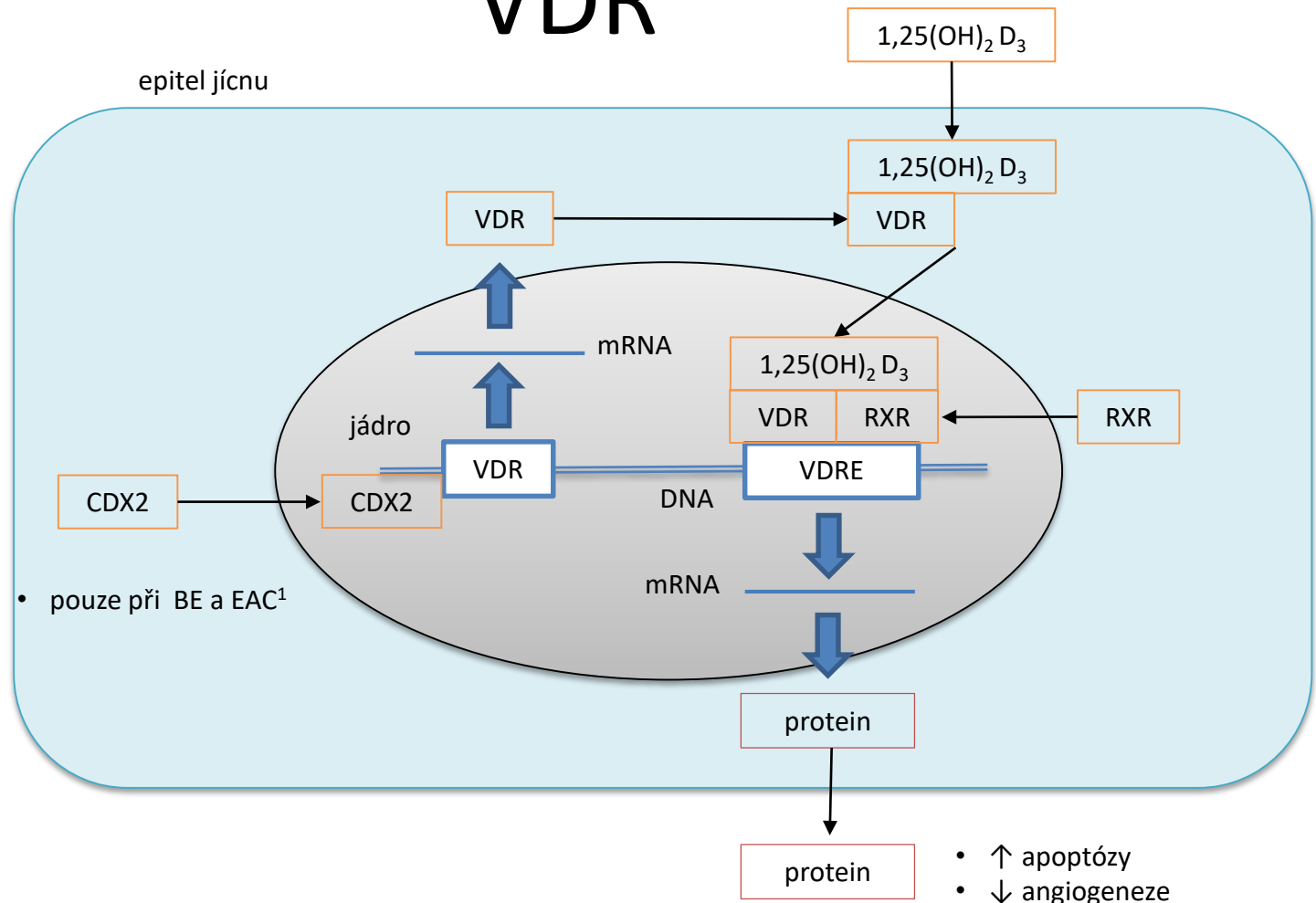
2. DNA-vazebná doména – k ní se váže receptor k DNA (struktura Zn prstu)

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

4. doména pro vazbu hormonu



VDR



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

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

Endokrinopatie

Endokrinní porucha

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

Projevy endokrinopatií

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

Endokrinopatie

Mechanismus vzniku

1. Primární - deficit hormonu

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

2. Sekundární - nadbytek hormonu

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

3. Terciární - rezistence k hormonu

- abnormální hormon
- protilátky proti hormonu

Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypotalamus

Epifýza

Hypofýza (adenohypofýza a neurohypofýza)

Štítná žláza

Příštítná tělíska

Srdce

Kůže

Žaludek a střevo

Játra

Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Tuková tkáň

Nadledvinkové žlázy (kůra a dřeň)

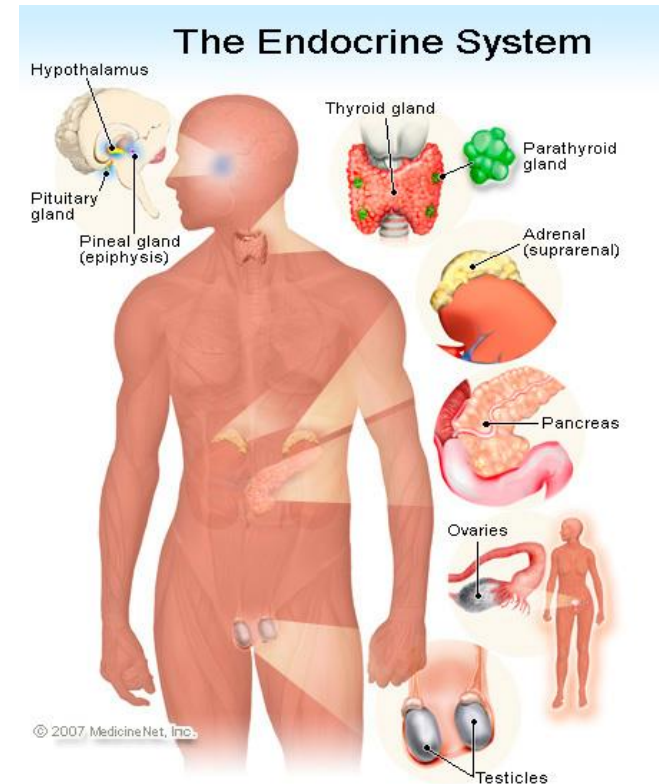
Ledviny

Varlata

Vaječníkový folikul

Žluté tělísko

Placenta



Hypotalamus

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

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

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

Hypotalamus

Fce:

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

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

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

Hypotalamus

Hypofunkční syndromy

hypotalamický hypopituitarismus

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

Hyperfunkční syndromy

pubertas praecox

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

Hypofýza

Hypofýza (podvěsek mozkový)

Neurohypofýza (zadní lalok)

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

Neurohypofýza

Hypofunkční syndromy

centrální diabetes insipidus

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

Hyperfunkční syndromy

syndrom nadměrné produkce ADH (Schwartz-Barterův syndrom)

- vede k retenci tekutiny (hyponatremii) a hypertenzi

Adenohypofýza

(přední lalok)

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

Glandotropní hormony

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

Adenohypofýza

Hypofunkční stavy

Hypopituitarismus

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

Hypofyzární kóma – např. Sheehanův syndrom

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

Adenohypofýza

Hyperfunkční stavy

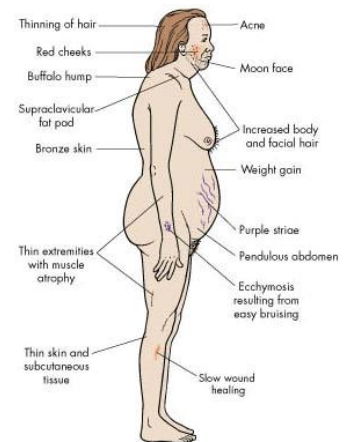
- nejč. benigní nádory (**adenomy**) – prolaktinom, STH nebo ACTH produkující adenom, ostatní vzácně

Hyperpituitarismus - gigantismus a akromegalie

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

Cushingova choroba

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



Prolaktinom

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

Příznaky

- galaktorea, amenorea, impotence a neplodnost, snížení libida



Hladina prolaktinu fyziologicky zvýšena:

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

Pseudoprolaktinom

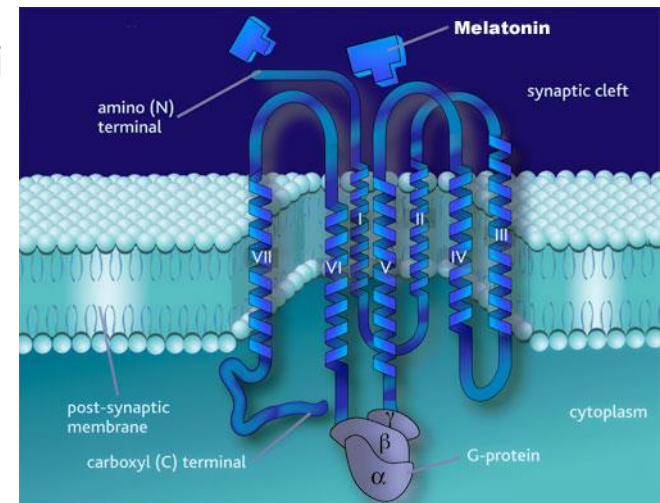
- hormonálně neaktivní adenom hypofýzy, který ale svou přítomností naruší spojení hypothalamus-hypofýza, čímž zabrání uvolnění dopaminu přirozeného antagonisty prolaktinu

Epifýza

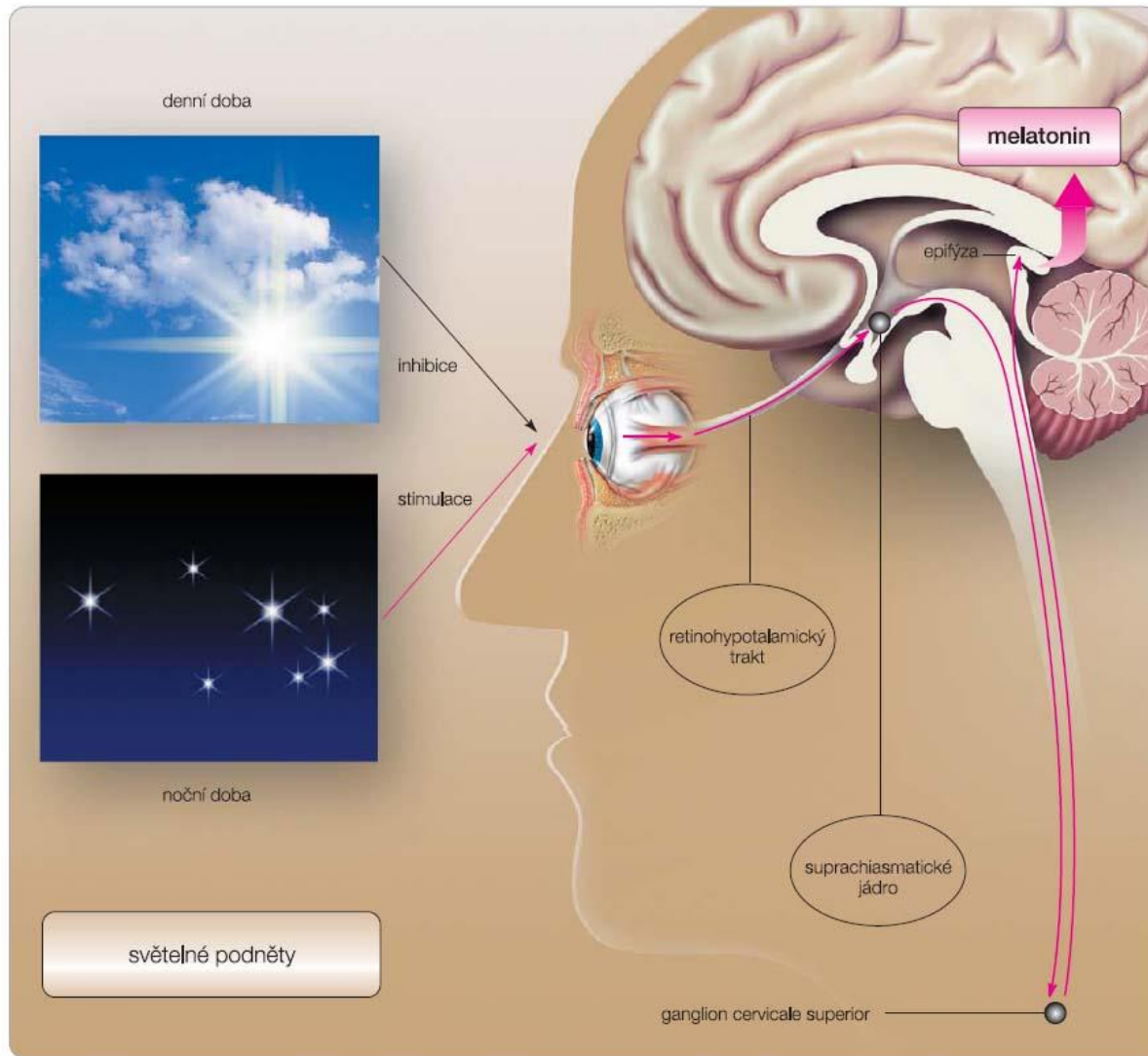
- vznikla jako vychlípenina mezimozku (parietální oko)
- trofický hormon (glomerulotrofin)
- **melatonin**
- jeho tvorba je řízena intenzitou světla, **světlo blokuje syntézu melatoninu**
- podílí se na 24 hodinových i ročních biorytmech (cirkadiánní cykly)
- chemicky podobný hormonu serotoninu a kožnímu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

Zvýšená produkce MSH

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



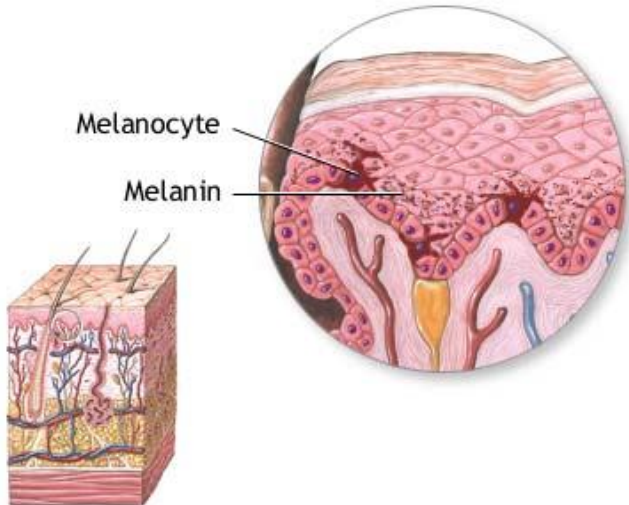
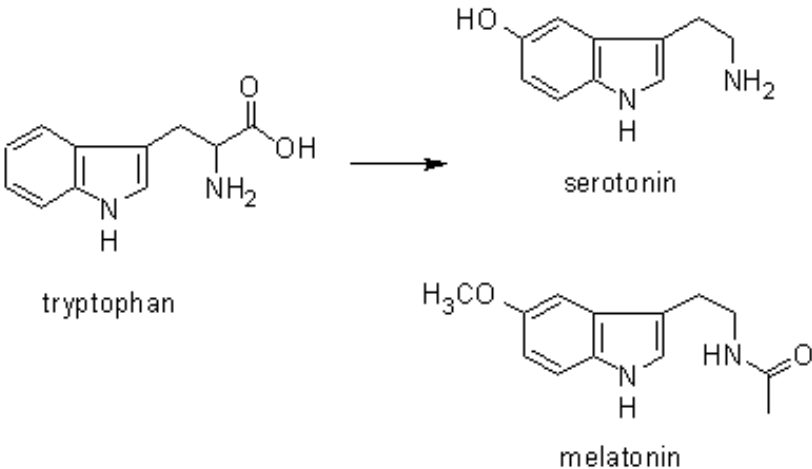
Melatonin



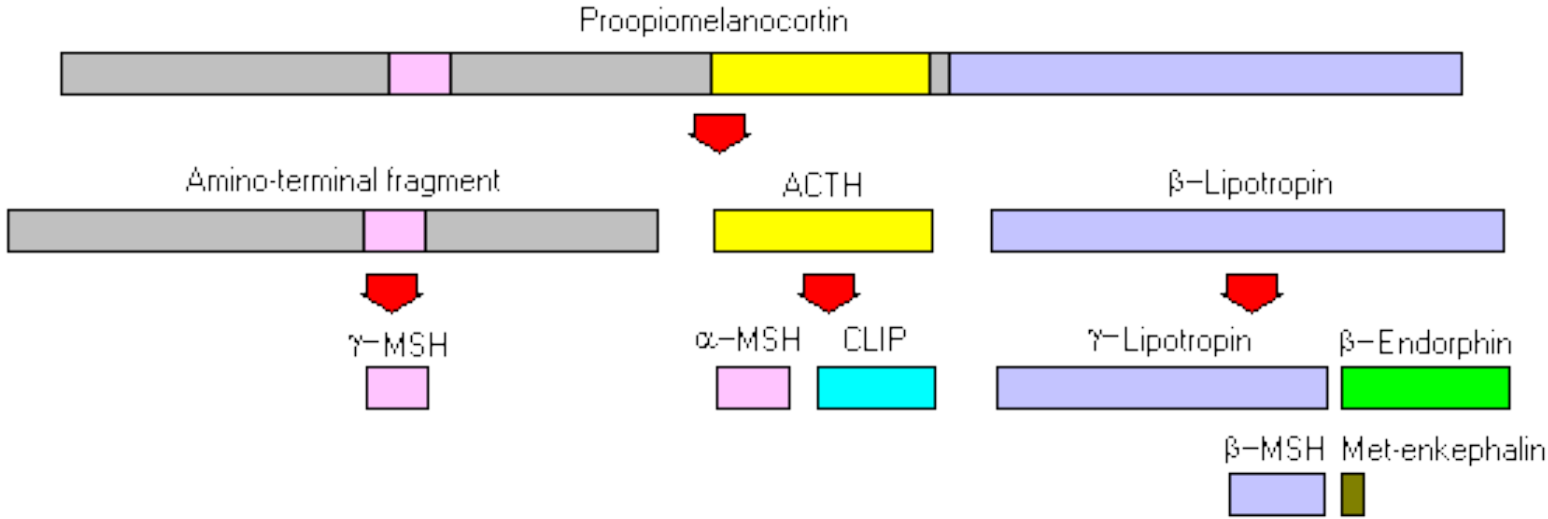
Obr. 1 Regulace produkce melatoninu – schematické znázornění signální dráhy.

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

Melatonin



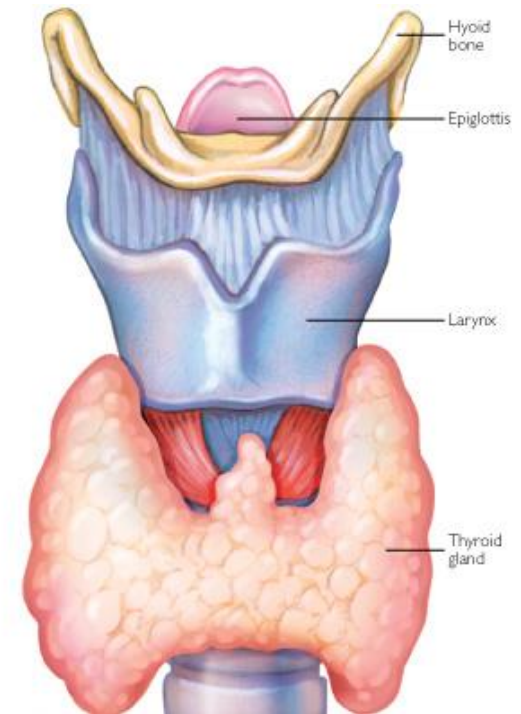
ADAM.



Štítná žláza

Fce

- **↑ metabolické aktivity tkání** – ↑ aktivity Na^+/K^+ ATPázy, ↑ spotřeby O_2 a ↑ produkce tepla
- pozitivní vliv na **růst a vyžívání 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

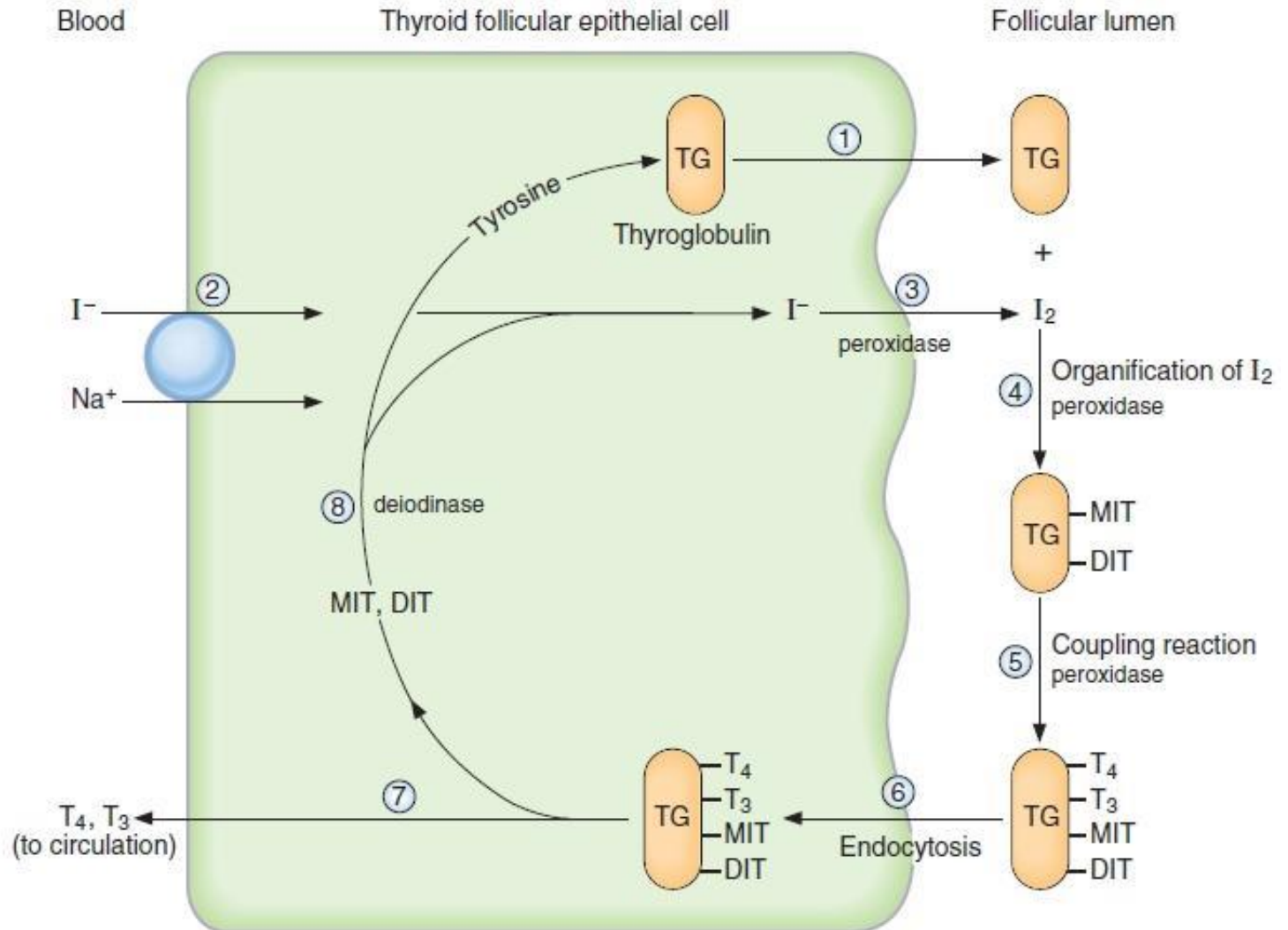
- **thyroxin** (T4) – hlavní, fce: MTB, růst a vývoj
- **trijodothyronin** (T3) – 10x biologicky aktivnější
- vazba na nukleární receptory → ↑ exprese řady MTB enzymů

Syntéza thyroïdních hormonů

- z Tyr vázaném v thyreoglobulinu ŠŽ
- počáteční krok je transpost 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) (KDE?)**
- ↑ aktivity jodidové pumpy
- stimulace endocytózy jodovaného thyreoglobulinu a následnou sekreci proteolýzou uvolněného T3 a T4
- produkce TSH je stimulována **TRH (KDE?)** a regulována NZV thyroïdními hormony

Transport thyroïdních 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

Tyreopatie

- 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

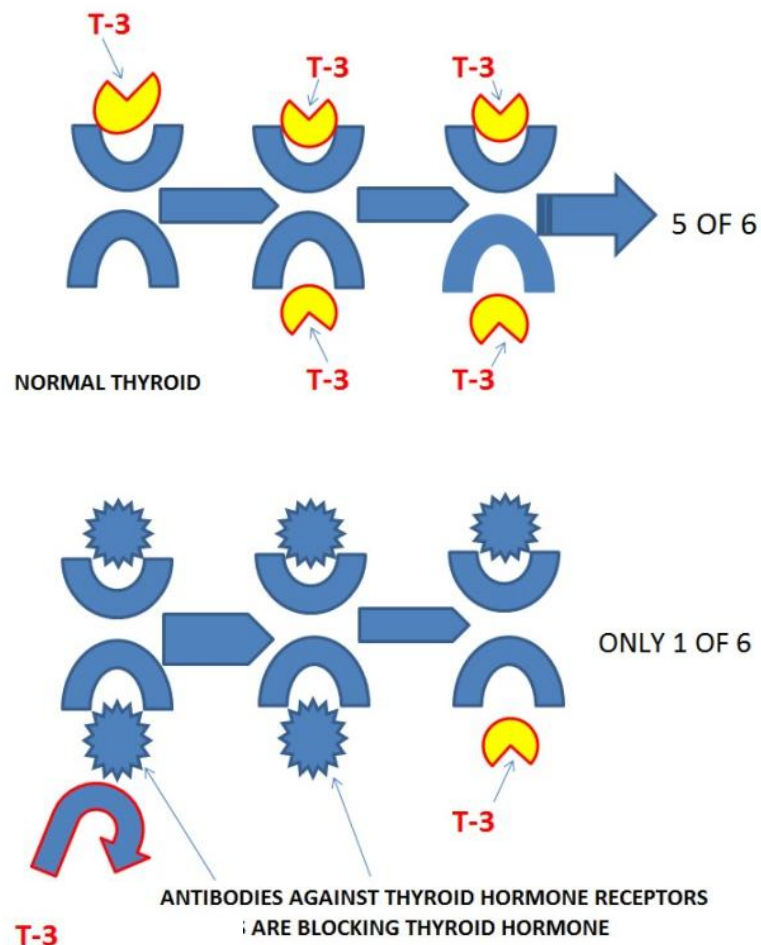
| | Hypofce | Hyperfe |
|------------------------------|--|---|
| Bazální MTB obrat | ↓ | ↑ |
| Senzitivita na katecholaminy | ↓ | ↑ |
| Znaky | rysy myxedému, hluboký hlas, útlum růstu (v dětství) | exoftalmus, pomalé mrkání |
| c CHL | ↑ | ↓ |
| chování | mentální retardace, bradypsychismus, somnolence | 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

- autoimunní
- 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



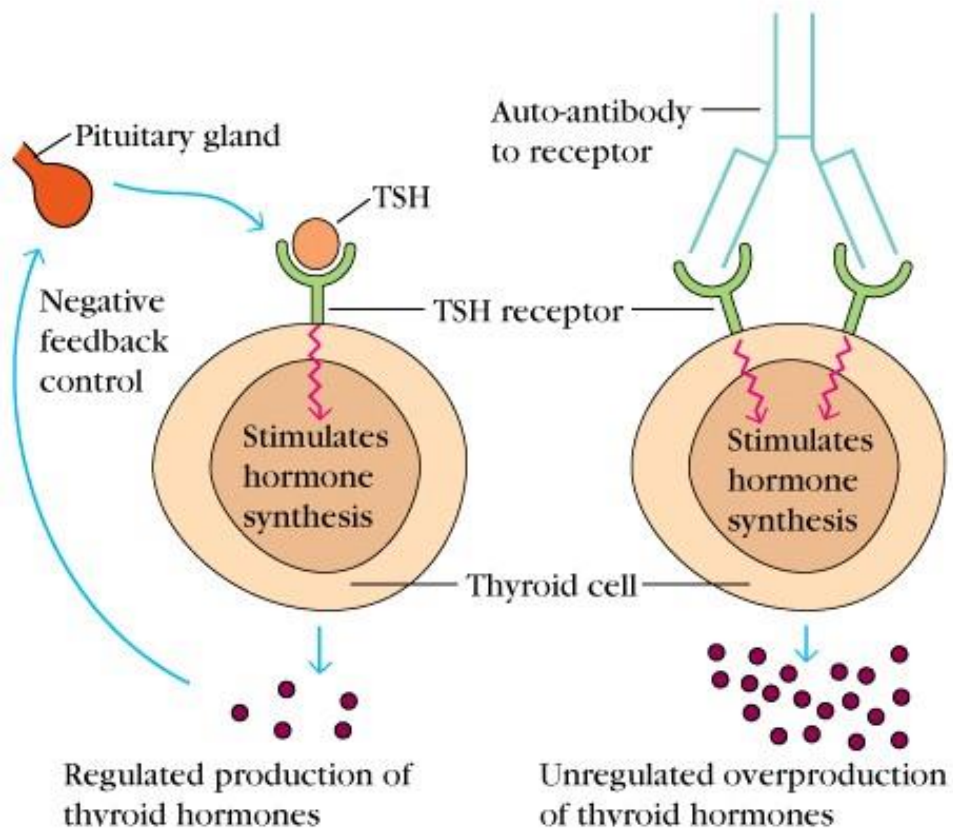
Štítná žláza - endokrinopatie

Hyperfce

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) – např. Graves-Basedowova nemoc

- autoimunitní
- tvorba abnormálního stimulantu (TSH-R(stim)Ab), který se váže na TSH receptory a aktivuje adenylácyklázu, 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

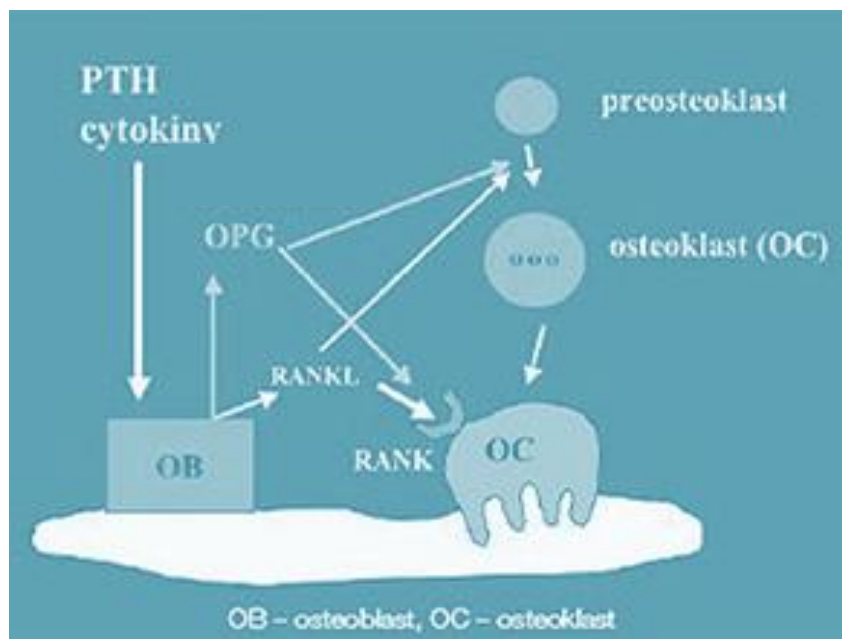
Fce

- 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

1. 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

Poruchy fce

2. Hyperfce

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

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní hormony

- vývoj a fce reprodukčních orgánů a sexuální charakteristiky
- neurony hypotalamu produkují peptid **gonadoliberin (GnRH)** → portální krví transportován do adenohipofýzy, kde na gonadotropních buňkách aktivuje vlastní receptory (GnRHR) a stimuluje tvorbu **gonadotropinů: FSH a LH**
- **GnRH, FSH a LH** produkovány v pulsech, jejichž síla a frekvence je u mužů konstantní, u žen se frekvence pulsů cyklicky mění

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní hormony

- **FSH** - vývoj folikulů, časná spermatogeneze
- **LH** - induktor ovulace, luteinizace zralých folikulů a v gonádách stimulace produkce:
 - pohlavních steroidů (zejména **estrogenů: estradiolu a progesteronu**)
 - **androgenů** (zejména **testosteronu**) a
 - **nesteroidních hormonů (inhibinů, aktivinů, folistatinu)**

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní hormony

FSH

- **u žen** - stimulace vývoje folikulu a jeho růst (příprava na ovulaci) a podpora produkce estrogenů v ovariu
- **u mužů** - vazba na Sertoliho b. – podpora syntézy androgeny vázajícího proteinu = **ABP** (přenos **testosteronu** a **estradiolu** z Leydig. b. do lumen semenotvorných kanálků – místo spermatogeneze)

LH

- **u žen** - napomáhá finálnímu vývoji folikulu a podmiňuje ovulaci, ovlivňuje produkci progesteronu v ováriích
- **u mužů** - působí na Leydigovy buňky - ovlivnění produkce testosteronu

Reprodukční endokrinologie

Transport steroidních hormonů v krvi

Testosteron a estradiol

- vazba na **SHBG** (globulin vázající pohlavní hormony)
- afinita SHBG k testosteronu 5x vyšší než k estradiolu
- před pubertou je c SHBG stejná u mužů i žen, v pubertě u mužů klesá více než u žen → zajištění dostatku volných biologických hormonů

Progesteron

- vazba na **transkortin**

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy muže

Testes

- **Sertoliho b.**
 - **dihydrotestosteron** - většinou konverzí z testosteronu mimo testes
 - **17beta-etradiol** - inhibice syntézy testosteronu
 - **inhibin** - inhibice **FSH**
 - **anti-Müllerský hormon** – c AMH v seminální tekutině koreluje s koncentrací spermií, i v ovariích, (sexuální diferenciacie lidského plodu)

- **Leydigovy b.**

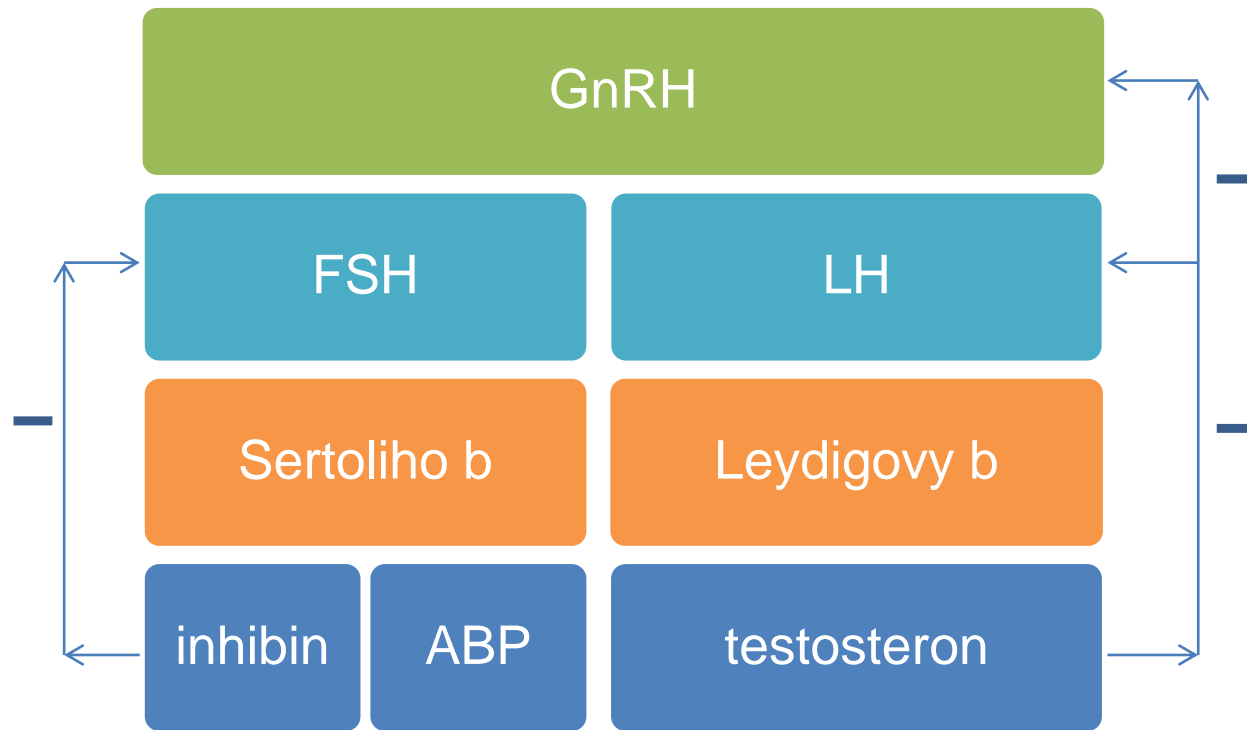
Testosteron

- od puberty (**androsteron** – od narození), i v ovariích
- ↑ bazální MTB, produkci ery a svalové hmoty



Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy muže - regulace



Reprodukční endokrinologie

Endokrinopatie - muži

- ↓c androgenů – výskyt s civilizační onemocnění (obezita, inzulinová rezistence, dyslipidemie, HT, metabolický sy, DM nebo KVS choroby)
- příznakem DM nebo KVS choroby je **erекtilní dysfunkce** (časný projev poškození endotelu ... fyzické cvičení!!!)
- **hypotyreóza** - ↓ apetenci a oslabuje ejakulační reflex
- **hypertyreóza** - ↑ pravděpodobnost **předčasné ejakulace** a zhoršuje erektilní funkci
- **gynekomastie** - **prolaktin**
- **hypogonadismus** – př. **Klinefelterův syndrom** – XXY
- poruchy sexuální diferenciacie – pravý **hermafroditismus**

Reprodukční endokrinologie

Endokrinopatie - muži

Diagnostika

- **AMH** v séru - marker spermatogenní odpovědi při dlouhodobé léčbě gonadotropiny u mužského **hypogonadotropního hypogonadizmu**
- **AMH** a **inhibin B** v séru - nedetekovatelné u pacientů s **anorchíí**
- u **centrálního hypogonadizmu** jsou testikulární markery nízké - léčba **FSH** vyvolává ↑**AMH**, léčba ↑**hCG** vzestup **testosteronu** (při postižení jen Leydigových b → **AMH** a **inhibin B** v normě)

Reprodukční endokrinologie



Pohlavní žlázy ženy

Ovaria

- **granulosové b. folikulu**
 - estrogeny – **17beta-estradiol**, **estriol** – distribuce podkožního tuku, růst kostní tkáně, vazodilatace, proliferační fáze menstruačního cyklu
 - **AMH** - hladina souvisí s počtem vajíček
 - **inhibin** - inhibice **FSH**
- **b. theca interna**
 - **androgeny** (jinak v kůře nadledvinek) – aromatizace v periférii (u postmenopauzálních žen – **estron**)
- **žluté tělísko** (u Graafova folikulu)
 - gestageny - **progesteron** – po ovulaci, příprava a udržení těhotenství, sekreční fáze menstruačního cyklu

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy ženy

Placenta (v těhotenství)

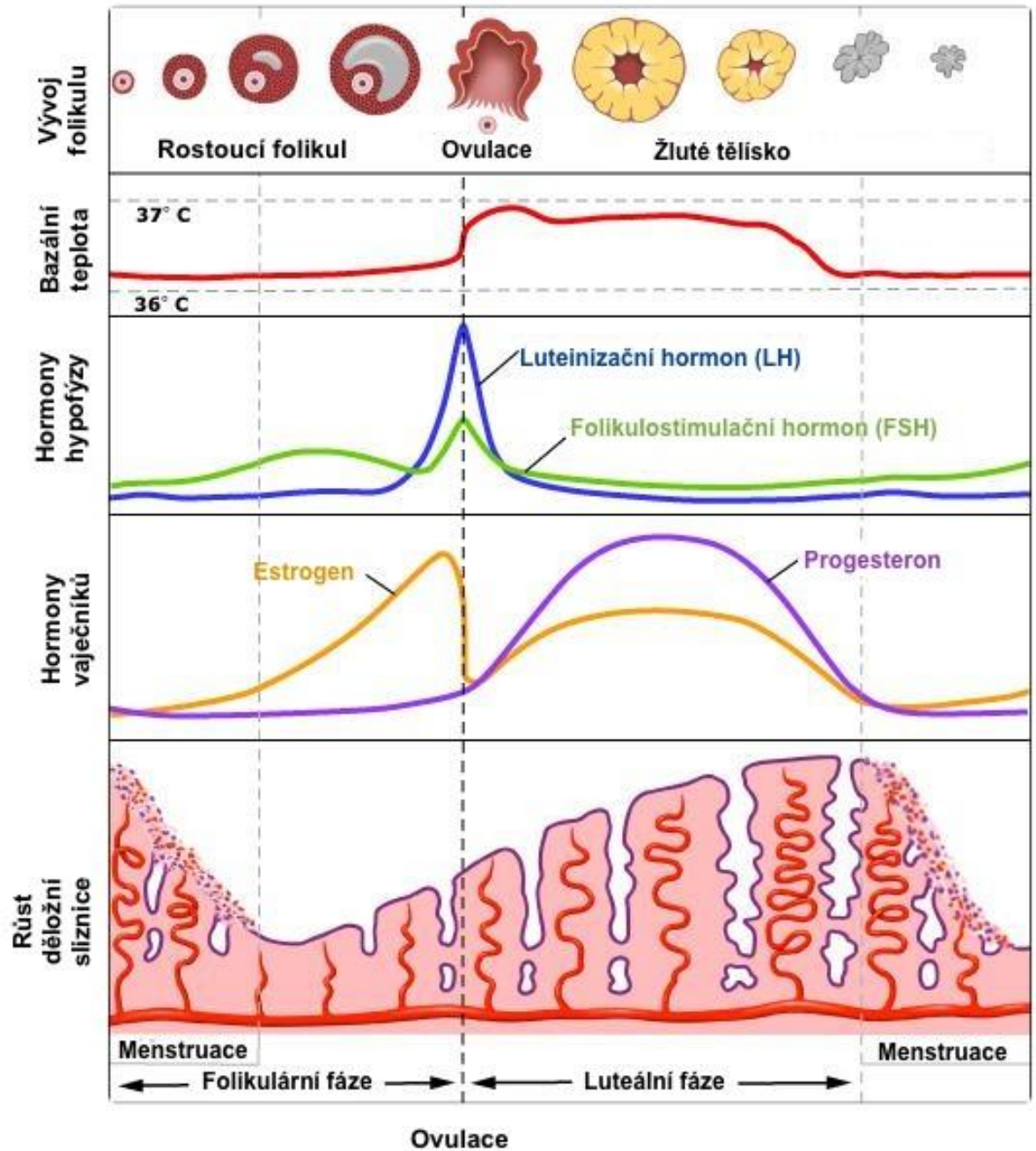
- **estradiol, progesteron** – udržení těhotenství, rozvoj mléčné žlázy
- **chorionický gonadotropin (hCG)** – řídí MTB a vývoj placenty (trofoblast)
- **chorionický somatotropin (hCS)** – fce jako STH a prolaktin – proteoanabolické úč.
- **placentální laktogen (hPL)**- má galaktogenní a luteotropní funkci, podporuje růst plodu - lipolýzy

Reprodukční endokrinologie

Menstruační cyklus

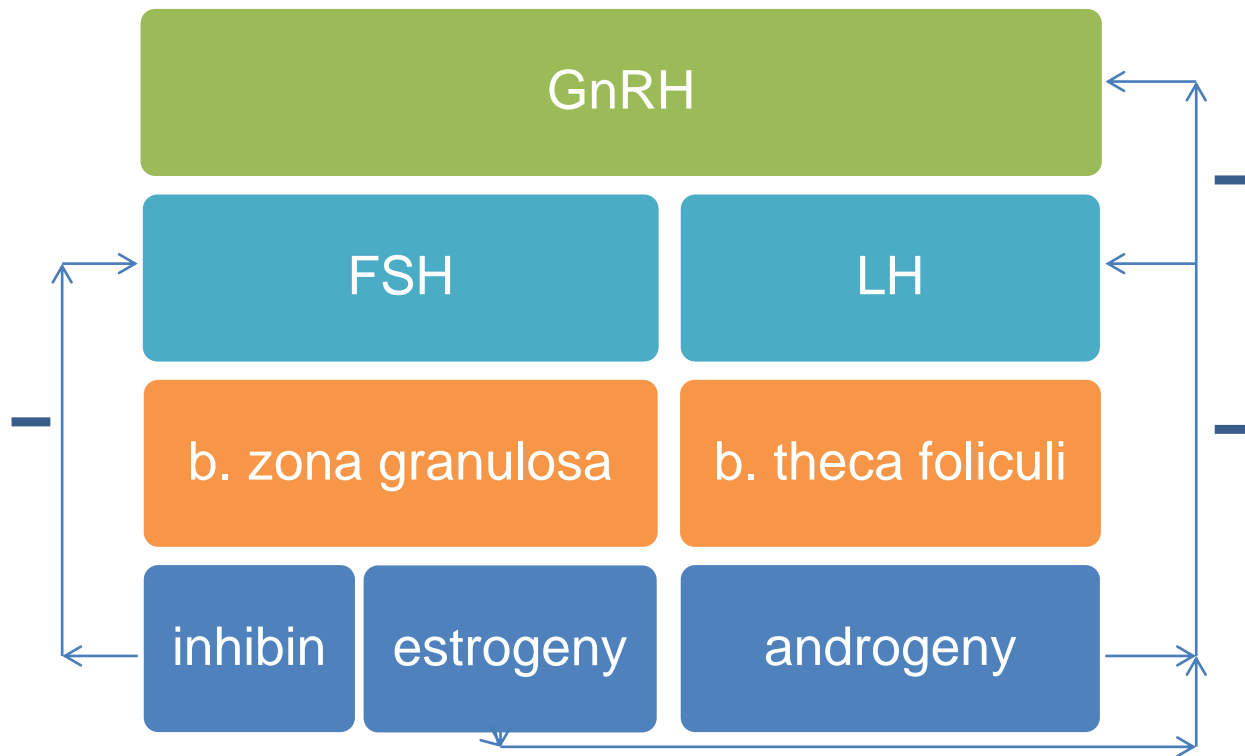
- 25 – 35 dní (28)
- **folikulární fáze: FSH, LH, estradiol** – proliferace děložního myometria, vaginálního epitelu a mlékovodů, aktivace receptorů pro **progesteron**
- **ovulace: LH**
- **luteální fáze (14):** progesteron - vývoj acinů mléčné žlázy, přechod do **sekreční fáze** (děloha)
- **menstruace** – po zániku žlutého tělíska **ischemická fáze**
- po implantaci - místo **LH** působí **hCG** placenty

Cykly



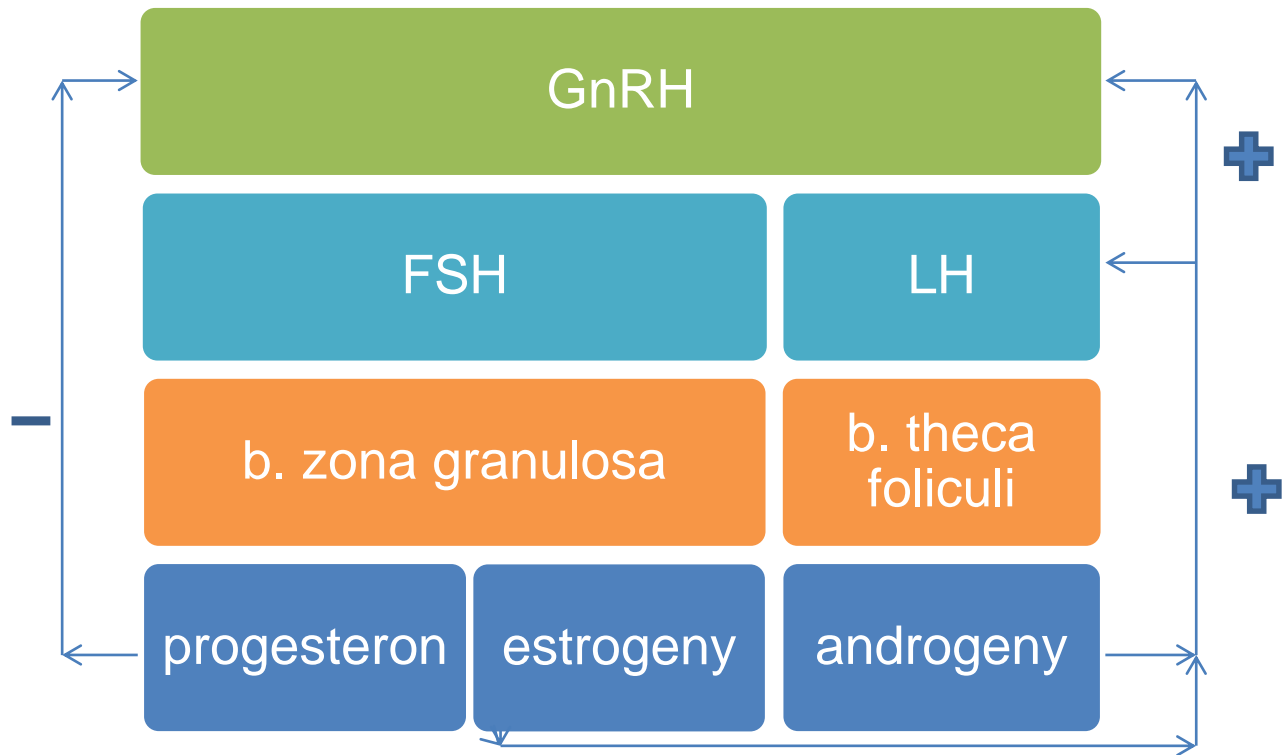
Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy ženy – regulace: folikulární fáze



Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy ženy – regulace: před ovulací



Reprodukční endokrinopatie

Poruchy menstruačního cyklu

- **dysfunkce některé z části hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy**
- anatomický defekt, poruchy sexuální diferenciacce, jiná endokrinní onemocnění či multifaktoriální příčiny (syndrom polycystických ovarií)

Anovulace

- dochází k tvorbě folikulů, ale nedochází k uvolnění vajíčka z ovaria
- příčiny
 - nedokonalá funkce hypofýzy, ve které neprobíhá odpovídající tvorba gonadotropinů
 - zvýšená hladina **prolaktinu**
 - porucha fce ŠŽ

Reprodukční endokrinopatie

Poruchy menstruačního cyklu

Amenorea (nepřítomnost krvácení)

- poruchy délky a intenzity krvácení (včetně dysfunkčního krvácení)

Diagnostika poruch menstruačního cyklu

- zjištění anamnézy, celkové a gynekologické vyšetření, případně ultrasonografické vyšetření dělohy a hormonální cytologie, a **hormonální vyšetření z krve** (tzv. hormonální profil)
- vzorek krve pro hormonální vyšetření se odebírá ve specifický den menstruačního cyklu, při amenoree možno odebrat kdykoli
- při hormonální léčbě se odběr provádí 7. den po vysazení léků

Reprodukční endokrinopatie

Diagnostika poruch menstruačního cyklu

- nejjednodušší je stanovení **TSH**, **prolaktinu** a **FSH** (v normě = anatomický defekt → ↑ c testosteronu v séru = syndrom androgenní necitlivosti), potom doplnit další vyšetření hormonů

TSH

↑ nebo ↓

Thyroidální poruchy

Endokrinní vyšetření

Prolaktin

↑

Hyperprolaktinémie/
prolaktinom
hypothyry

MRI

FSH

↓

Chronická anovulace
(PCOS,
hypotalam.
amenorea)

FSH

↑

Gonadální dysgeneze
→ Ovariální selhání
Menopauza

Reprodukční endokrinopatie

Diagnostika poruch menstruačního cyklu

Hypotalamická amenorea

- Fyz **Kdy?**
- Pat **Kdy?**

Hypoandrogenémie

- snížení až ztráta libida, redukce svalové hmoty a tělesného ochlupení, změna poměru tukové a netukové tkáně a distribuce tuku
- únava a snížení pocitu pohody (well-being), ↑ riziko osteopenie a osteoporózy
- ovariectomie, ovariální selhání, poléková: kortikoidy, estrogeny

Diagnostika

- **index volných androgenů (FAI)** = poměr testosteronu k SHBG x100
- výpočet **biologicky dostupného testosteronu (BAT)** s pomocí c albuminu, testosteronu a SHBG a jejich asociačních konstant

Reprodukční endokrinopatie

Hyperandrogenémie

- maskulinizace, virilizace
- ovariální nebo adrenální nadprodukce androgenů - vrozené, změny regulace produkční žlázy, nádory, změny metabolizace androgenů nebo zvýšené aktivace receptorových mechanismů
- příznak metabolického sy
- v 82 % PCOS

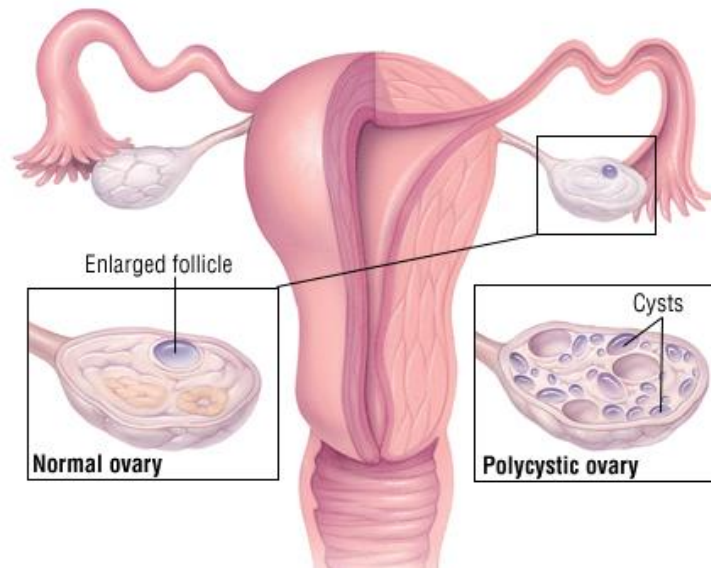
Diagnostika

- **c testosteronu a DHEA**
- v diferenciální diagnóze jsou nejdůležitější **kongenitální adrenální hyperplasie (CAH) a PCOS**
- **CAH** - adrenální enzymopatie s vážnoucím posledním krokem biosyntézy glukokortikoidů, neonatální screening

Reprodukční endokrinopatie

PCOS

- 5 - 15 % žen v reprodukčním věku
- příčinou poruchy je nerovnováha v produkci mužských a ženských pohlavních hormonů (\downarrow FSH ... a \uparrow LH \rightarrow \uparrow mužských pohl. hormonů)
- 2 ze 3 kritérií: **menstruační dysfunkce, hyperandrogenémie a polycystická ovaria**
- \rightarrow **hyperandrogenémie, poruchy fertility, \uparrow inzulínová rezistence**



Endokrinní systém

Substituční hormonální terapie (HRT)

- pouze steroidní hormony a deriváty AA pro p.o. terapii
- klimakterický sy, estrogen deficitní sy
- KI: neléčený karcinom prsu, endometria, hluboká žilní trombóza, těžké poškození jater
- **u mužů – proč a KI?**

Hormonální antikoncepce

- trend snižování estrogenů v p.o. HA, jinak gestageny nebo kombi
- p.o., topické vaginální aplikace formou vaginálního kroužku nebo transdermální systém v podobě náplastového preparátu, nitroděložní atd.

Reprodukční medicína

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

Milinski M¹, 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.

Reprodukční medicína

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

Roberts SC, Little AC, Burriss RP, Cobey KD, Klapilová K, Havlíček J, Jones BC, DeBruine L, Petrie M.

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

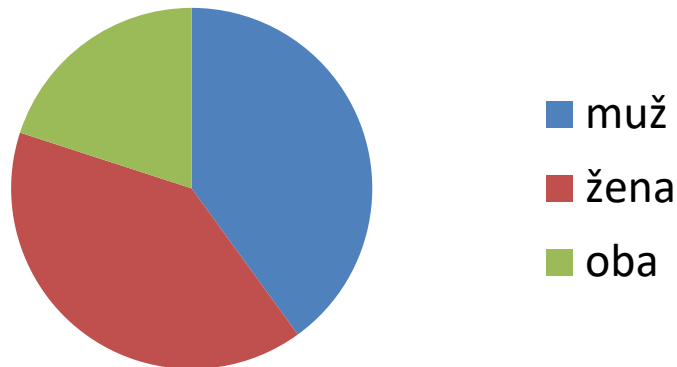
Hormonal fluctuation across the menstrual cycle explains temporal variation in women's judgment of the attractiveness of members of the opposite sex. Use of **hormonal contraceptives could therefore influence both initial partner choice and, if contraceptive use subsequently changes, intrapair dynamics.** 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.

Reprodukční medicína

Infertilita

- neschopnost otěhotnět po jednom roce pravidelného nechráněného styku (u žen nad 32 let - již po půl roce)
- jedna příčina nebo kombinace faktorů
- u 10% párů není možno jednoznačně určit příčinu neplodnosti

Neplodnost



Reprodukční medicína

Infertilita ženy

- **ovariální faktor hormonální poruchy** - nemohou ve vaječnících dozrát folikuly a nedochází k ovulaci, se zvyšujícím věkem (po 35. roku) přirozeně klesá počet vajíček
- **tubulární faktor** - jedná se o příčinu sterility způsobenou uzávěrem vejcovodů (nejčastěji u žen po prodělaných gynekologických zánětech nebo s endometriózou) nebo nepřítomností vejcovodů
- **endometrióza** - přítomnost ložisek děložní sliznice mimo její obvyklou lokalizaci (neprůchodnost vejcovodů, srůsty, poruchy IS)
- **imunologický faktor** - přítomné imunologické protilátky negativně ovlivňují pohyb spermií, oplodnění a vývoj časného embrya
- **genetické poruchy** - poruchy v chromozomální výbavě

Reprodukční medicína

Infertilita ženy

Diagnostika

- UZ, hysteroskopie, laparoskopie, RTG
- c FSH, LH, AMH (info o množství vajíček), PRL, TSH fT4, protilátky proti spermiím, vajíčkům a embryím, antifosfolipidové protilátky, vyšetření buněčné imunity (NK buňky), genetické vyšetření

In vitro fertilizace

1. fáze – stimulace ovaríí a vyvolání ovulace

- hormonální preparáty (**ovariální hyperstimulační syndrom**)

Reprodukční medicína

Infertilita muže

- **nízký počet spermií** (oligospermie) - méně než 15 miliónů spermií na jeden mililitr spermatu
- **nedostatečná pohyblivost spermií** (astenospermie) - spermie nejsou schopny dostat se k vajíčku a oplodnit ho
- **špatný tvar** (morfologie) - spermie nemohou proniknout obalem vajíčka
- **nepřítomnost spermií v ejakulátu** (azoospermie) - příčinou je chybějící produkce spermií nebo poruchy jejich transportu
- **problémy s pohlavním stykem** - může jít o potíže s ejakulací nebo impotenci
- **genetické poruchy** - poruchy ve chromozomální výbavě, cystická fibróza...
- neplodnost u mužů po zánětech, operaci, úrazech, onkologické terapii...

Reprodukční medicína

Infertilita muže

Diagnostika

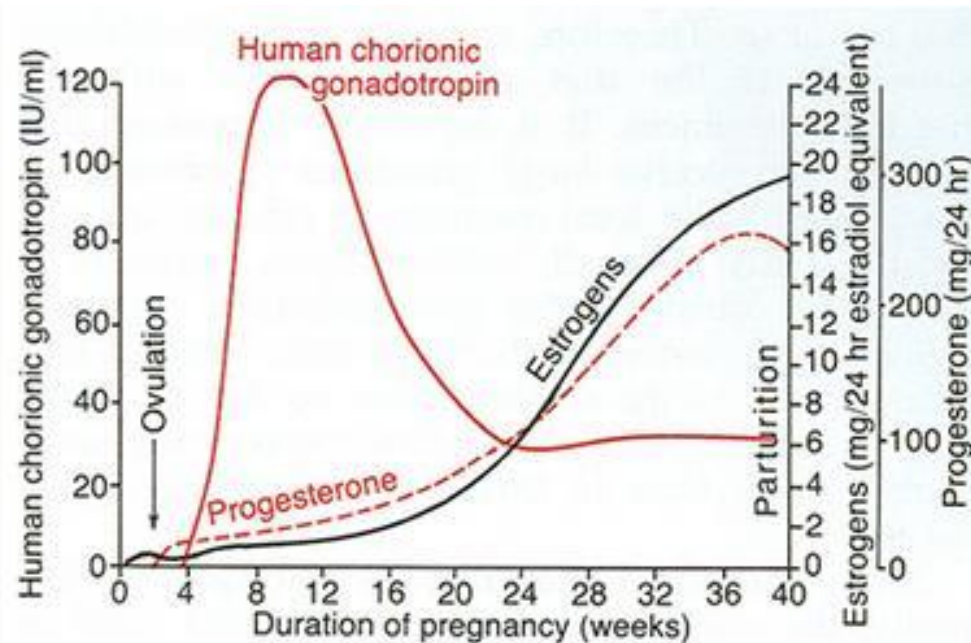
- spermogram, kultivace spermatu, vyšetření integrity akrozomu spermií, DNA fragmentace spermií
- andrologické a hormonální vyšetření, imunologické a genetické vyšetření

Reprodukční medicína

Ovulační test – KTERÝ HORMON SE STANOVUJE?

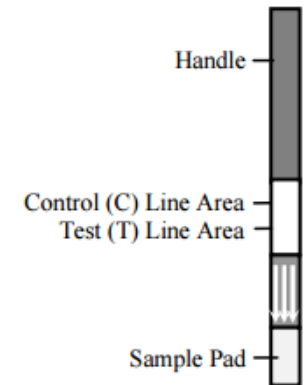
Těhotenský test

- test využívá monoklonální protilátky specifické k hCG v jedнокrokovém imunochromagrafickém testu k přesné detekci hCG v hladinách blízkých nebo vyšších než je 25 IU/ml



Reprodukční medicína

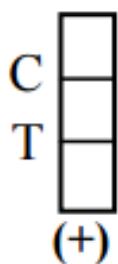
- testovací proužek obsahuje:
 - 1) podušku obsahující myší monoklonální anti-hCG protilátky konjugované ke koloidnímu zlatu
 - 2) nitroceluzovou membránu obsahující testovací a kontrolní linii
- **Linie T** je potažena anti-hCG protilátkami – vazba hCG ze vzorku na konjugát protilátka-zlato ještě v polštářku a poté putuje podél proužku - hCG se váže k vazebné protilátce nanesené v linii T a způsobí objevení karmínově červené linie
- **Linie C** je potažena kozími anti-myšími protilátkami, které by se měly vázat na konjugát protilátka-zlato a vytvořit karmínově červenou linii bez ohledu na přítomnost hCG



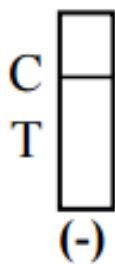
Prenatální diagnostika

Těhotenský test

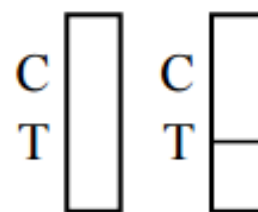
- vzorek musí být odebrán do čisté nádoby a uchováván max. 8 hodin při teplotě 15-30°C nebo 3 dny při teplotě 2-8°C
- test při pokojové teplotě - na 10 s – horizontální poloha - vyhodnocení do 2-3 minut (5), neodečítat po 10 minutách!



POSITIVE



NEGATIVE



INVALID

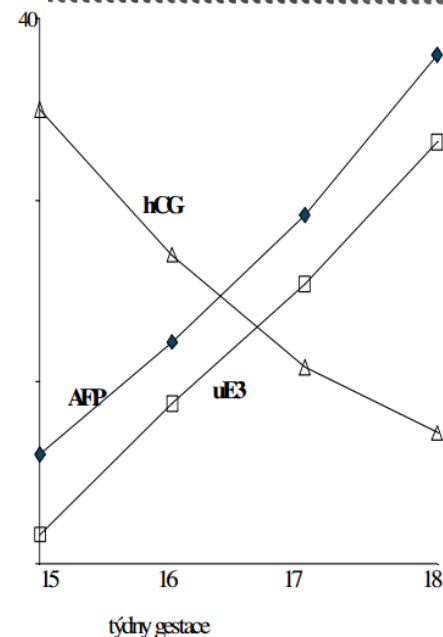
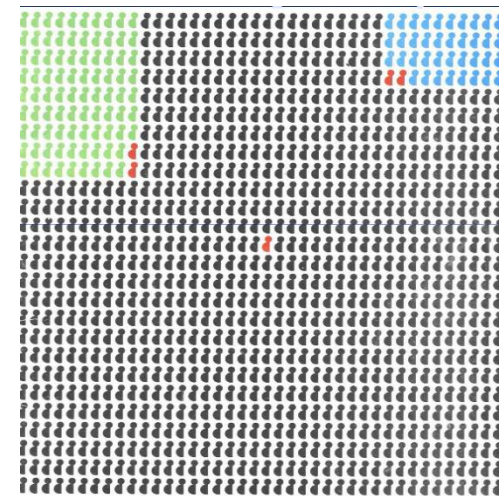
Prenatální diagnostika

- \downarrow **c hCG** = \uparrow pravděpodobnost spontánního potratu a doprovázejí 99 % mimoděložních těhotenství
 - \uparrow **c hCG** = vícečetné těhotenství, placentární a testikulární nádory
- + stanovením c AFP a uE3 (\downarrow) \rightarrow včasná diagnóza Downova sy

Prenatální diagnostika

triple test

- 16. týden
- věk, hmotnost těhotné a přesná délka gestace, velikost plodu dle sonografie
- výpočet individuálního rizika Down sy a NTD
- falešně pozitivní (záchyt jen 65 %)
- při pozitivě – amnio nebo kordocentéza (Down sy), UZ (NTD)
- skutečné postižení



HORMONES? MORE LIKE "HORROR"-MONES,



AM I RIGHT???

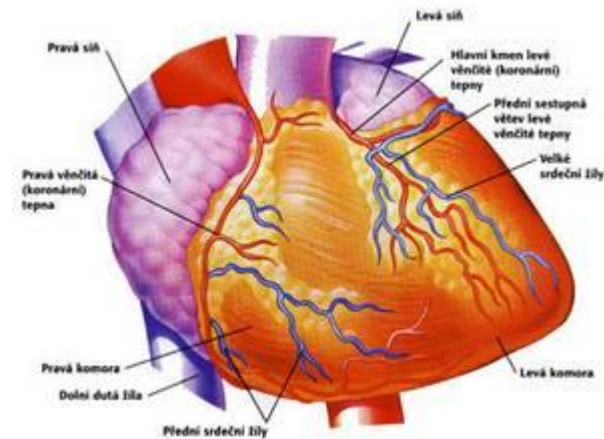
Žlázy s vnitřní sekrecí

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 střeva

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

Játra

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

Tuková tkáň

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



Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

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

Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Hypofunkce – snížený účinek **inzulinu**

T1DM

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

T2DM

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

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

Hyperfunkce

Inzulinom nebo iatrogeně

- hypoglykémie a poruchy CNS

Žlázy s vnitřní sekrecí

Nadledvinková kůra

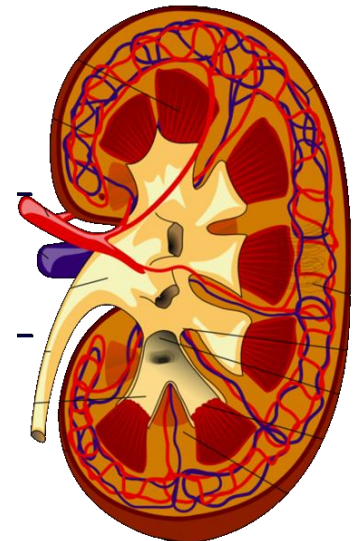
- **glukokortikoidy (kortizol** – stresová odpověď) – zona glomerulosa (zevní)
- **mineralokortikoidy (aldosteron** – řídí homeostázu Na⁺ a K⁺ iontů) – zona fasciculata
- **androgeny (testosteron)** – zona reticularis

Nadledvinková dřeň

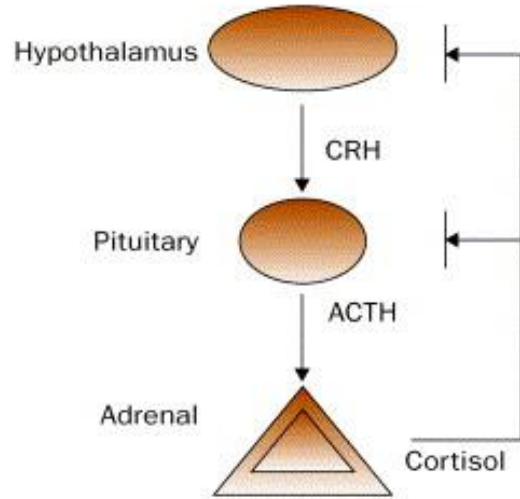
- **adrenalin** (epinefrin) - zvyšuje srdeční frekvenci
- **noradrenalin** (norepinefrin) - zužuje cévy (zvyšuje krevní tlak)

Ledvina

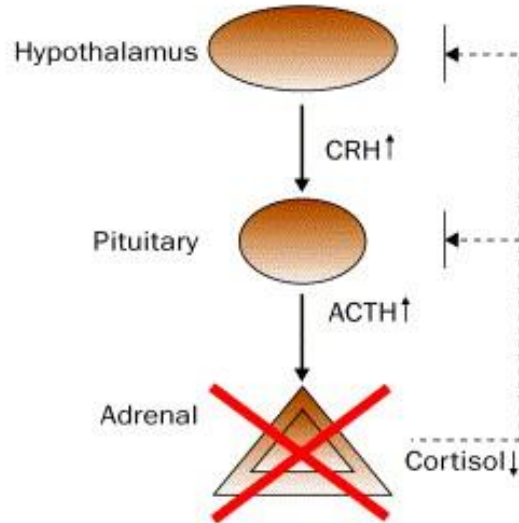
- **renin** (RAAS)
- **erythropoetin** (EPO)



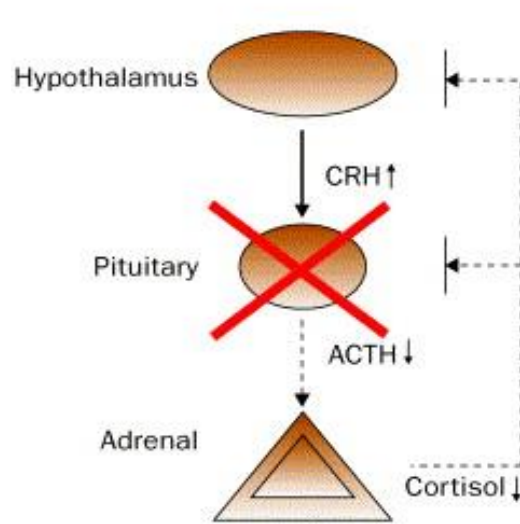
Physiological situation



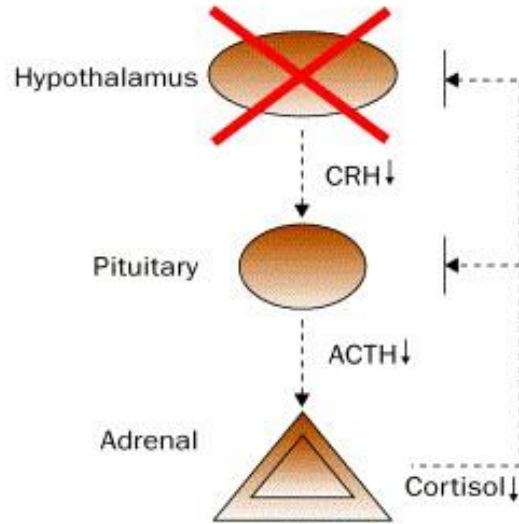
Primary adrenal insufficiency



Secondary adrenal insufficiency



Pituitary disease



Hypothalamic disease

Kůra nadledvin

Poruchy fce: primární /sekundární

Hypofunkce

Hypokortikalismus

- primární

Adrenokortikální krize

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

Kůra nadledvin

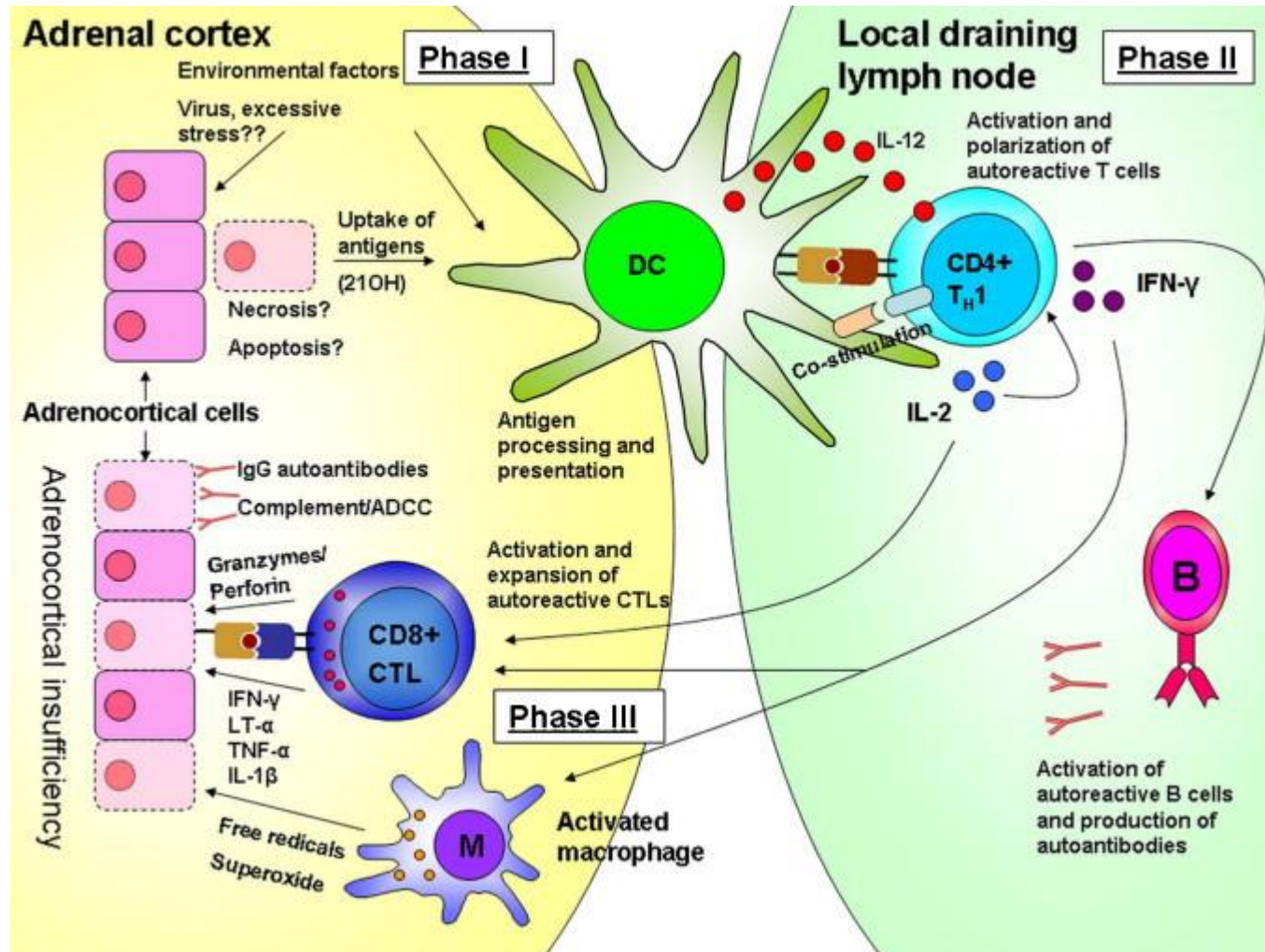
Poruchy fce: primární /sekundární

Hypofunkce

Addisonova choroba (autoimunitní)

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

Addisonova choroba



Kůra nadledvin

Hyperfunkce

Hyperkortizolismus

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

Kůra nadledvin

Hyperfunkce

Hyperaldosteronismus

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

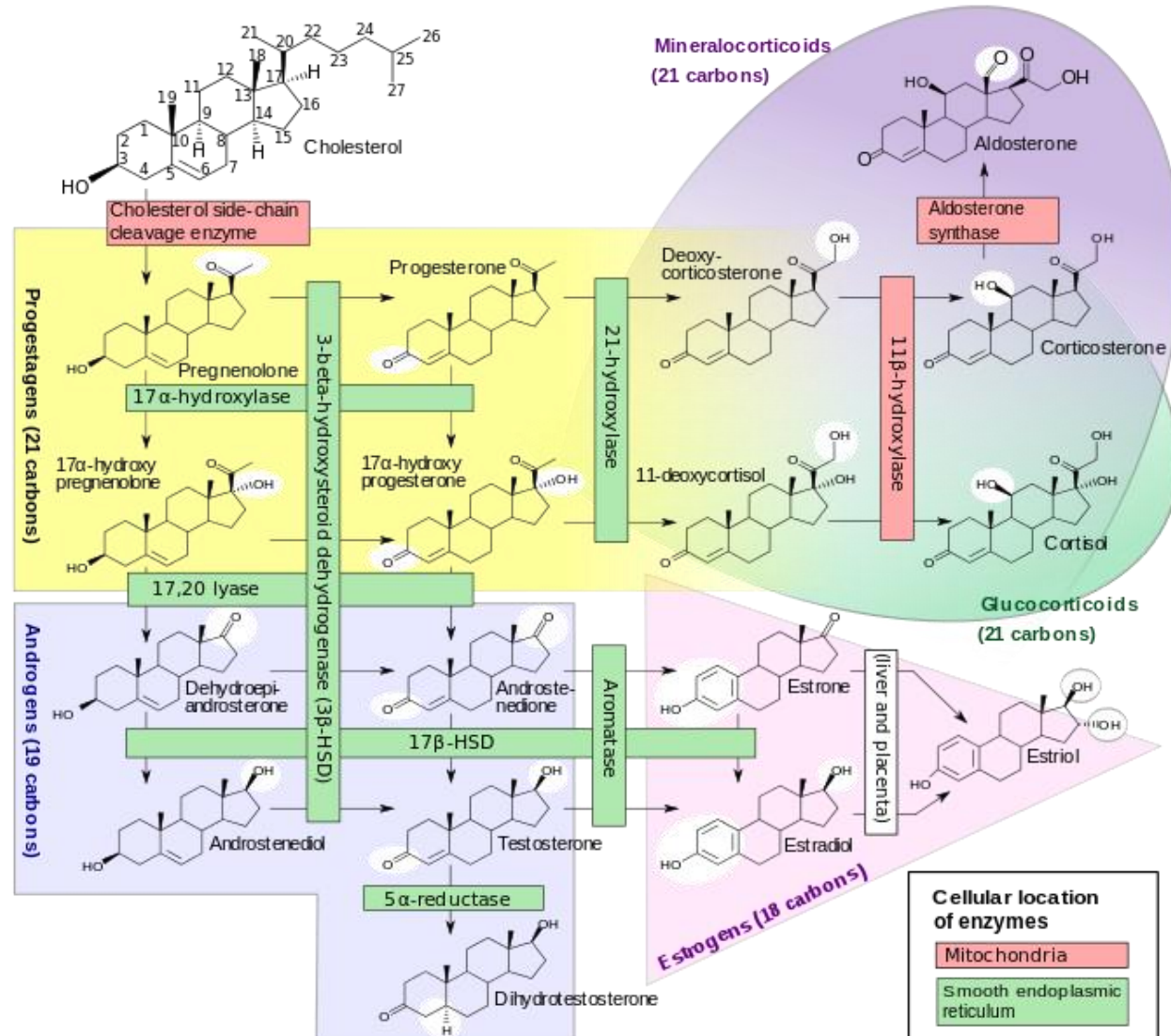
Endokrinopatie

Adrenogenitální syndrom

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

Endokrinopatie

Adrenogenitální syndrom



Dřeň nadledvin

Fce:

- produkuje katecholaminy – **adrenalin, noradrenalin a dopamin**
adrenalin : noradrenalin 4:1
- efekty na periferní tkáň jsou dány typem receptoru
 - $\alpha 1 \uparrow \text{Ca}^{2+}$
 - $\alpha 2 \downarrow \text{cAMP}$
 - $\beta 1-3 \uparrow \text{cAMP}$

Hypofunkce

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

Dřeň nadledvin

Hyperfunkce

Feochromocytom

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

Biochemie Ca^{2+}

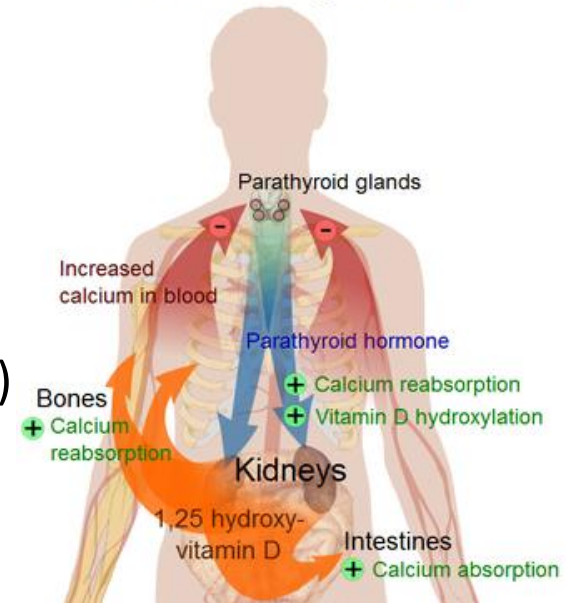
↓ Ca^{2+}

- Hypoparatyreóza (↓PTH, ↑ HPO_4^{2-})
- Vitamin D3 deficiencie (↑PTH, ↓ HPO_4^{2-})
- Pankreatitida
- Chronické selhání ledvin (↑PTH, ↑ HPO_4^{2-})
- Malnutrice (↑PTH, ↓ Mg^{2+})

↑ Ca^{2+}

- Primární hyperparatyreóza (↑ PTH, ↓ HPO_4^{2-})
- Vit. D3 intoxikace (↓PTH, ↑ HPO_4^{2-})
- Insuficience kůry nadledvin (kortizol inhibuje resorpci Ca^{2+} ve střevě)
- Malignity (ca prsu, bronchogenní ca, myelom) - (PTHrP, IL-6 nebo jiný cytokin)
- Imobilizace
- Sarkoidóza (tvorba 1,25-OH-D3 vit. v makrofázích)

Calcium regulation



Biochemie - endokrinopatie

Vyšetřovací metody

Bazální koncentrace

- Bazální plazmatické hladiny
- Diurnální dynamika hormonů
- Další cykly
- Koncentrace v moči
- Hormonální metabolity – močové a plazmatické
- Nepřímé hodnocení – měření MTB odpovědi (inzulín ... glykémie apod.)

Funkční testy

- stimulační
- inhibiční

Zobrazovací metody (SONO, CT, MRI atd.) **a další** (endoskopie atd.)

Biochemie - endokrinopatie

Bazální plazmatické hladiny

- jednorázové stanovení

| Analyt | Hormon, onemocnění |
|----------------------------------|---|
| Na ⁺ , K ⁺ | aldosteron, kortizol, ADH, natriuretické peptidy, inzulín |
| Ca ²⁺ | PTH, vit. D, (kalcitonin) |
| FGP (glykémie) | inzulín, glukagon, kortikoidy, STH, katecholaminy |
| CHL | hypotyreóza, Cushigův sy |

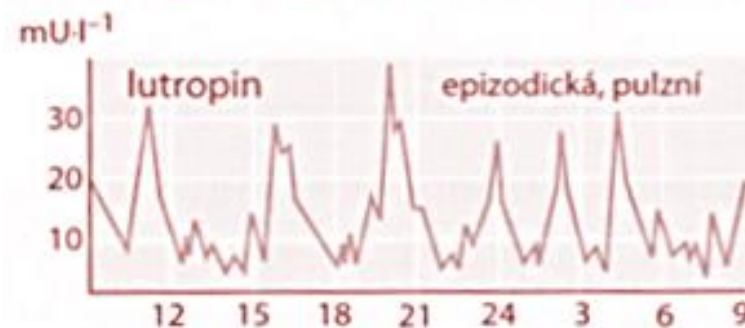
Biochemie - endokrinopatie

Plazmatické hladiny a diurnální variabilita

- jednorázový odběr je u většiny hormonů dostatečně validní
- hormony s diurnální variabilitou (kortizol, STH) – opakované měření v průběhu 24 h období (intervaly 4 - 6 h)

Kortizol

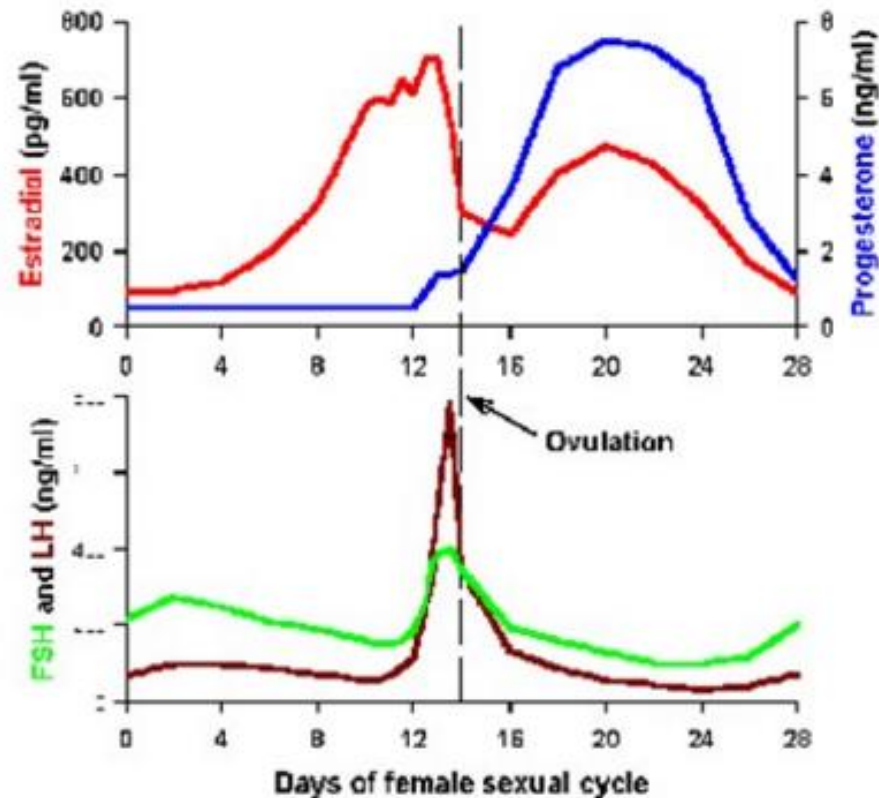
- fyziologický cirkadiální rytmus s typickým nočním poklesem o více než 50 % max. hodnot



Biochemie - endokrinopatie

Další hormonální cykly

- menstruační cyklus – cyklické změny LH, FSH, estrogenů a progesteronu
- odběry načasovány dle fází cyklu



Biochemie - endokrinopatie

Koncentrace v moči

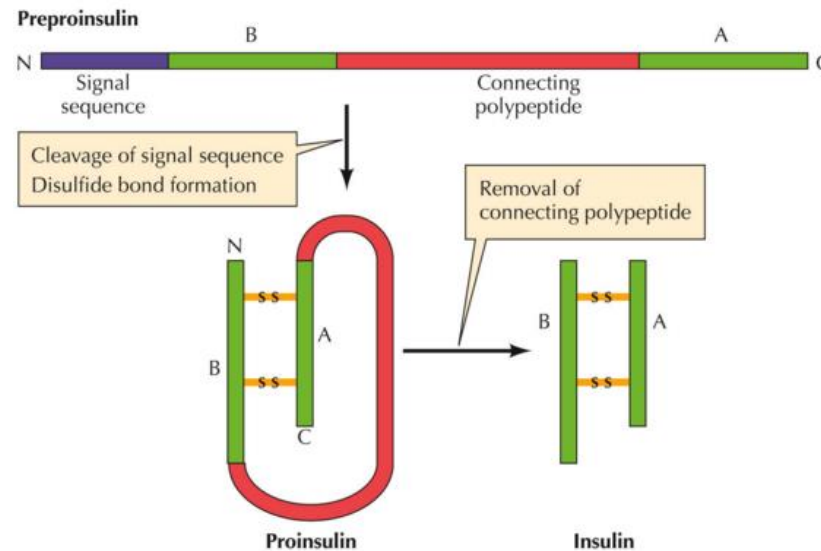
- osmolarita/diuréza
 - vodní diuréza – diabetes insipidus centralis/renalis, psychogenní polydipsie
 - osmotická diuréza – glykosurie (komp DM), kalciurie (hyper-PTH, kostní metastázy, sarkoidóza), natriurie (Addison sy)
- 24 h sběr moči
- alternativní metoda stanovení hormonů s výraznou cirkadiální dynamikou (aldosteron) nebo pulzní sekrecí (katecholaminy)

Biochemie - endokrinopatie

Hormonální metabolity – plazmatické a močové

• př. C peptid

- vedlejší produkt při syntéze inzulínu
- dlouhý poločas a není degradován z portální krve játry → vyšší plazmatické c → snazší stanovení
- c C peptidu reflektuje endogenní produkci inzulínu
(Diagnostické využití?)



Biochemie - endokrinopatie

Funkční testy

- bazální c hormonů často nedostačují pro diagnózu hypo/hyperfce
- principy
 - NZV – využívá stimulaci/inhibici
 - přímá stimulace/inhibice

Stimulační testy (suspektní hypofce)

- posouzení fční rezervy žlázy

Inhibiční testy (suspektní hyperfce)

- posouzení senzitivity žlázy k fyziol. inhibičním podnětů

Biochemie - endokrinopatie

Stimulační testy

Inzulínový hypoglykemický test

- STH > 10 ng/ml
- P-kortizol > 18 µg/dl

Odběr
krve
v 0. min

Inzulín
i.v.
0,1 IU/kg

Stimulace
kontraregulačních
hormonů (STH,
ACTH, kortizol)

Odběr krve
v intervalech
hypoglykémie
FGP < 2,2 mmol/l
c STH, kortizolu

- KI: DM, věk < 4 roky, !!! 10 % zdravých osob má FP
(Diagnostické využití?)

Biochemie - endokrinopatie

Stimulační testy

Test s levodopou

Argininový infuzní test

- dochází k \uparrow produkci STH
- bezpečnější než IHT

Clonidinový test

Metiraponový (metapironový) test

- blokáce syntézy kortizolu, kortikosteronu a aldosteronu metopironem
- NZV dochází k \uparrow produkci ACTH
- diagnostika Cushingova sy

GnRH test

CRH test

Biochemie - endokrinopatie

Stimulační testy

TRH test

- bazální c TSH mezi 0,1 - 0,3 mIU/L popř. 3,5 - 10 mIU/L → TRH test
- i.v., p.n., p.o. aplikace TRH evokuje odpověď TSH a PRL
- KI: gravidita

| Odpověď TSH | c T3 a T4 | ŠŽ |
|-------------------|---|--|
| c < 2 mIU/l | <ul style="list-style-type: none">•OK•↑•↓ | <ul style="list-style-type: none">•začínající thyroidální autonomie, raná forma G-B ch, terapie hormony ŠŽ•potvrzení klinicky manifestované hypertyreózy nebo dostatečné dávkování hormonů při substituci•sekundární hypotyreózu |
| 2 – 25 mIU/l = OK | <ul style="list-style-type: none">•OK | <ul style="list-style-type: none">•vyloučení funkční poruchy |
| 25 mIU/l | <ul style="list-style-type: none">•OK•↓ | <ul style="list-style-type: none">•latentní hypotyreóza, porucha využití jódu, extrémní alimentární nedostatek jódu, začínající stádium chronické tyreoidy•manifestní hypotyreóza |

Biochemie - endokrinopatie

Inhibiční testy

Glukózový test

Test s dopaminergními látkami

Dexamethazonový test

- **Cushingův sy** - ↑ c **GK** (diagnostika po vysazení léč. preparátů a HA – 6 týdnů před)
- princip: syntetický kortikoid – NZV na produkci **ACTH** a následnou produkci **GK**
- overnight nebo 2 dny a podávání DEX
- sbíraná moč a stanovení U-kreatininu
- ↓ c plazmatického **kortizolu** pod 50 % jeho bazální hodnoty - hypofyzární etiologie **ACTH** nadprodukce s přibližně 80% spolehlivostí
- Falešně pozitivní – alkoholismus, deprese, stres, gravidita ...
- Falešně negativní – při hypothyreóze a chron. selhání ledvin

Biochemie - endokrinopatie

Testy na autoprotiátky

- **autoimunitní thyreotitidy** - 4-8x častěji u žen, orgánově specifické protiátky
- buněčná imunita je v patogenezi rozhodující, diagnostika využívá **markery humorální imunity** (jejich patogenetická role je min., asi chrání před působením cytotox T_{lym} obsazením cílových antigenů)

Tyreopatie

- auto-Ab proti **TSH-R** – váží se na různé epitopy:
 - růst **strumy**
 - stimulace - **G-B ch**
 - inhibice – **hypothyreózní idiopat. myxedém**
- Ab antimikrosomální proti thyreoidní peroxidáze (**TPO**) – **chron. lymf. thyreoiditida, Hashimotova thyreoiditida**
- auto-Ab proti **Tg** - nejsou patogenetické
- auto-Ab proti **T3** – u 40% **autoimunních thyreoiditid**

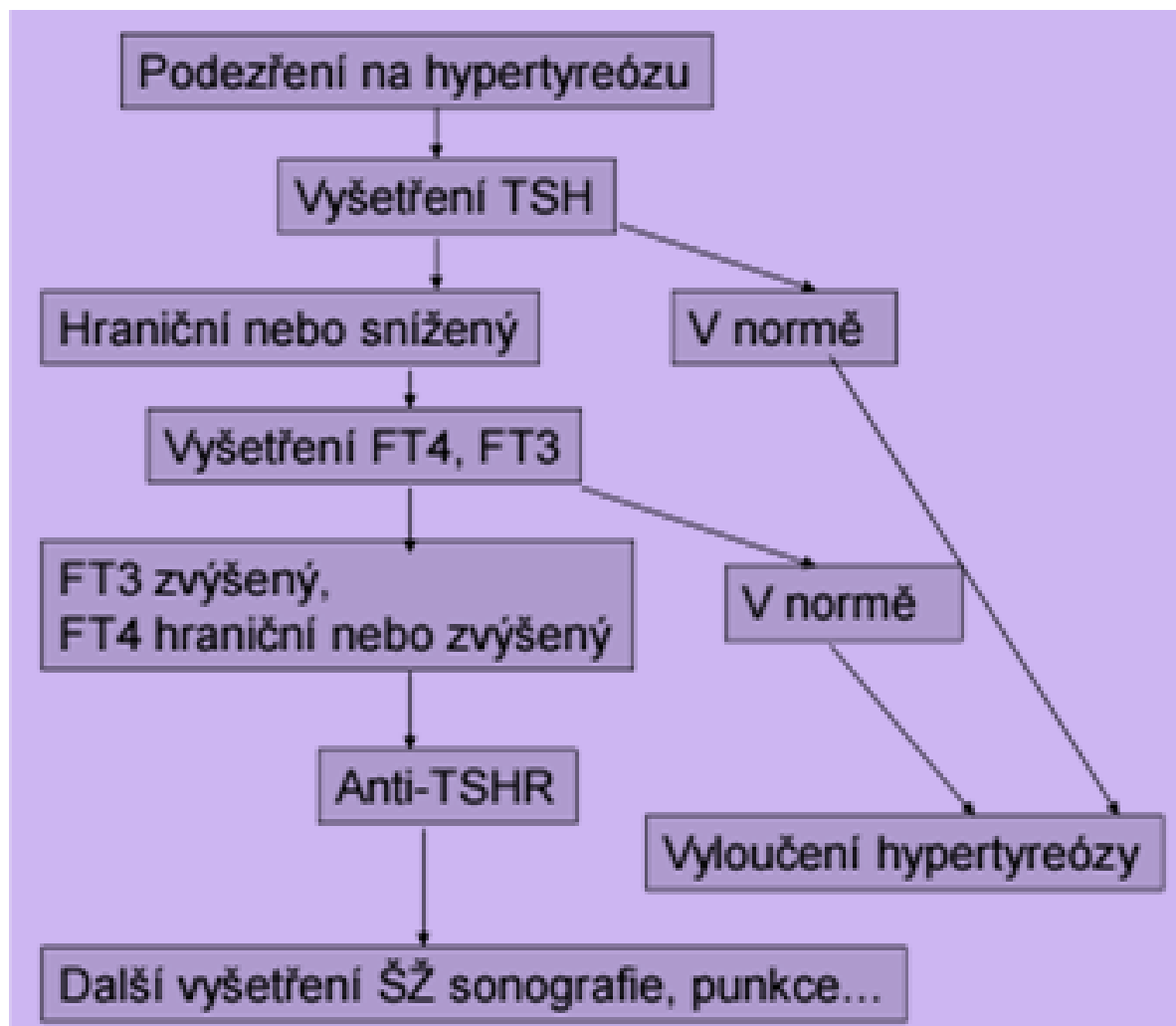
Biochemie - endokrinopatie

Tyreopatie - rizikové skupiny a vyšetření

- **těhotné ženy** - TSH, FT4 a anti-TPO na začátku gravidity (c jódu v krvi)
- **pacientky s poruchou fertility** – TSH a anti-TPO
- **ženy nad 50 let** - TSH 1x za 4 roky
- **pacienti s jinými autoimunitními onemocněními** (T1DM, celiakie atd.) - TSH 1x ročně, stanovení anti-TPO, anti –Tg se doporučuje při negativním nálezu 1x za 2-3 roky
- **pacienti s manifestní ICHS, tachyarytmiemi** - TSH 1x ročně.
- **pacienti s léky či léčbou indukující tyreopatie** (amiodaron, lithium, interferony gama i další, radioterapie v oblasti krku a hrudníku) - při léčbě každých 6 měsíců vyšetření TSH

Biochemie - endokrinopatie

Hypertyreóza – schéma vyšetření



Biochemie - endokrinopatie

Hypotyreóza – schéma vyšetření

