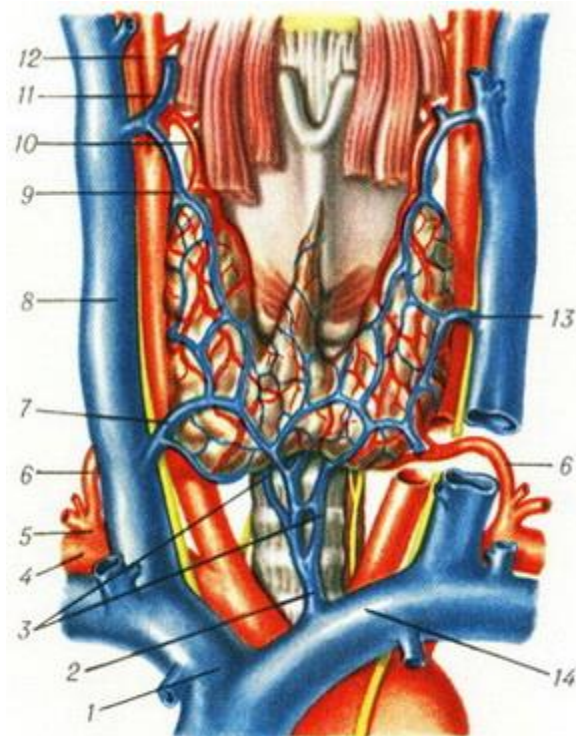


# Štítná žláza (*glandula thyroidea*)

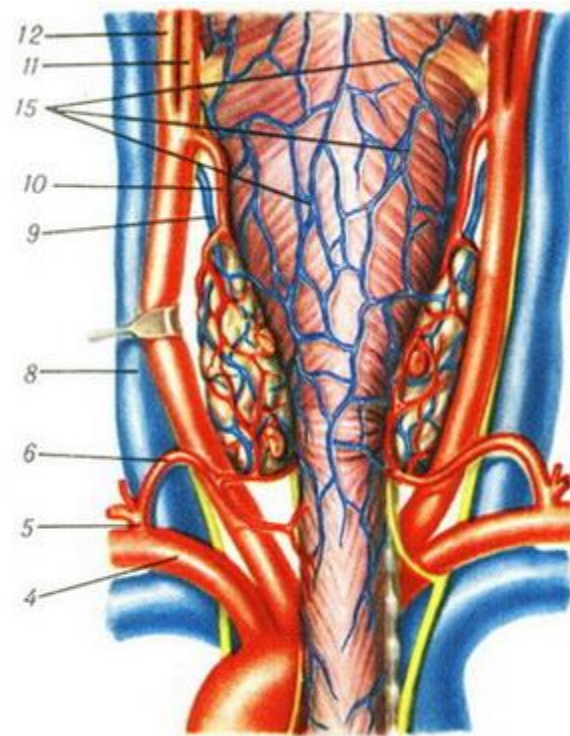


# Štítná žláza – vnější stavba

- přední strana krku, přiložena k hrtanu a průdušnici
- dva laloky propojené isthmem, u některých lidí také lobus pyramidalis
- větší u žen, geograficky dále od moře a ve vyšších nadmořských výškách
- významná krevní i lymfatická cirkulace



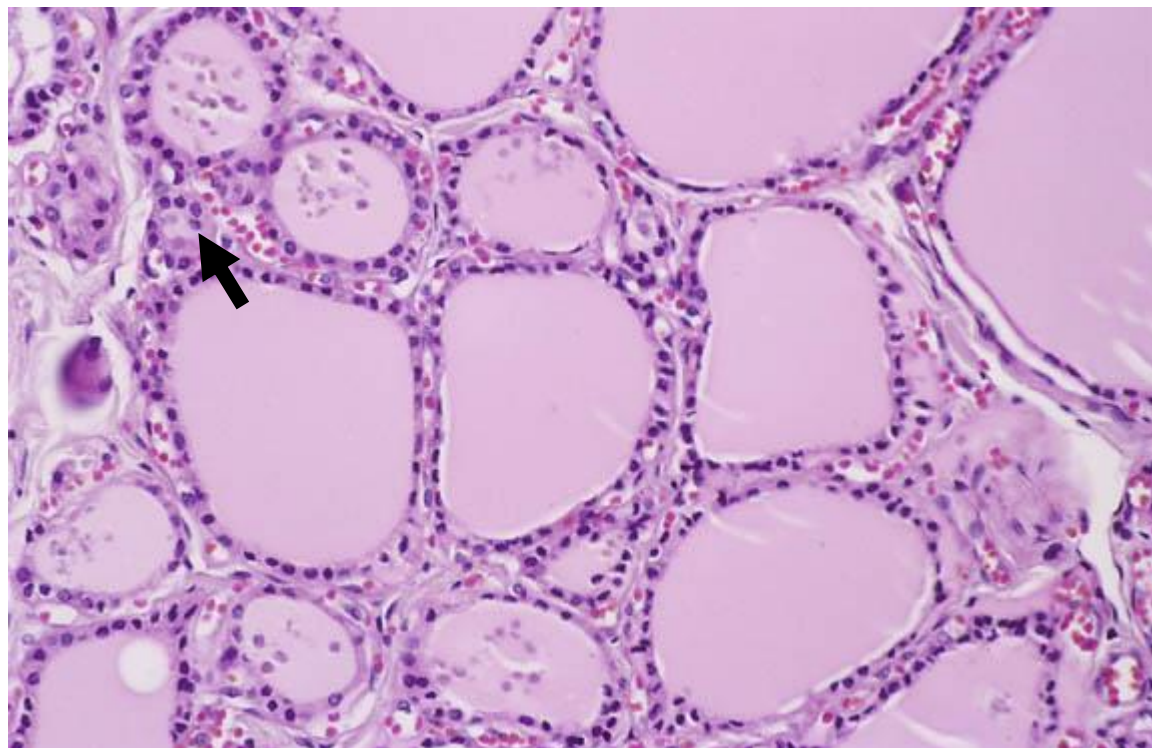
2



3

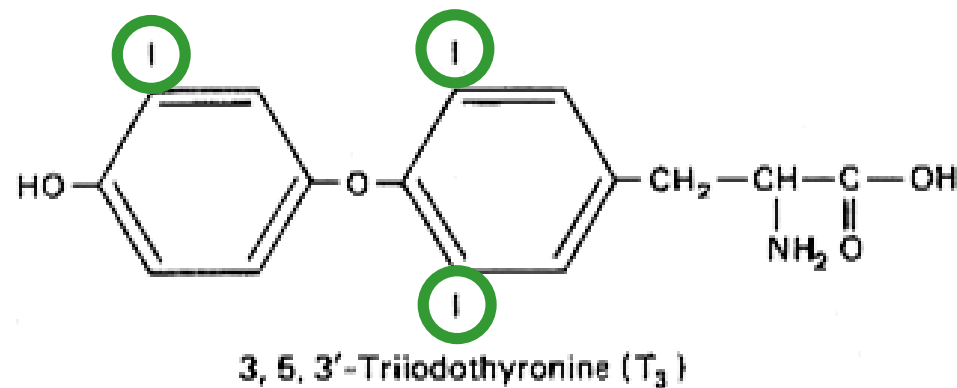
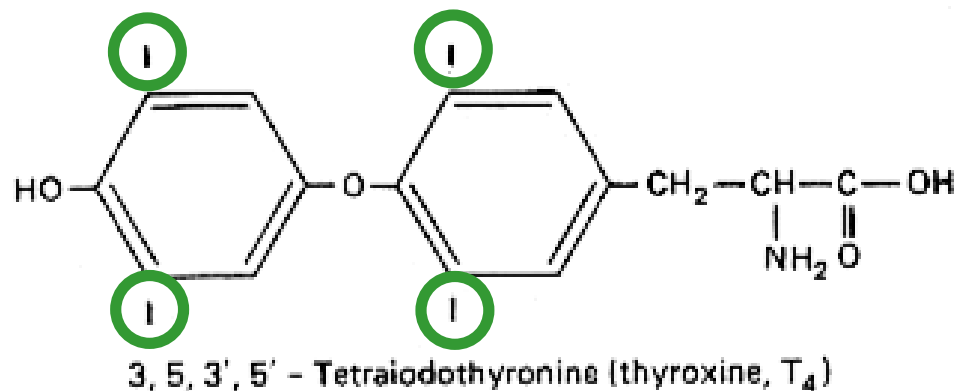
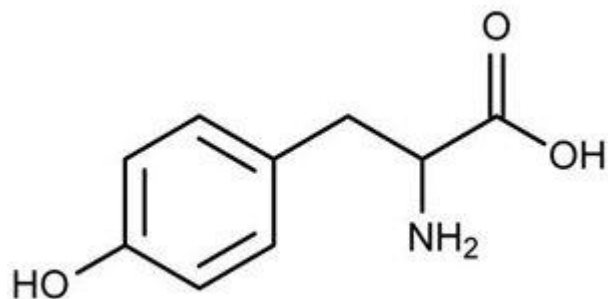
# Štítná žláza – vnitřní stavba

- vazivová septa rozdělují žlázu na lalůčky (lobuli), které se skládají z váčků (folliculi, 50 - 500  $\mu\text{m}$ ) oddělených vazivem a kapilárními a lymfatickými pleteněmi
- folikuly z jedné vrstvy kubických folikulárních buněk a vyplněné koloidem (viskózní a homogenní tekutina, tyreoglobulin)
- parafolikulární buňky (C-buňky - **kalcitonin**) z neuroektodermu (neurální lišta)



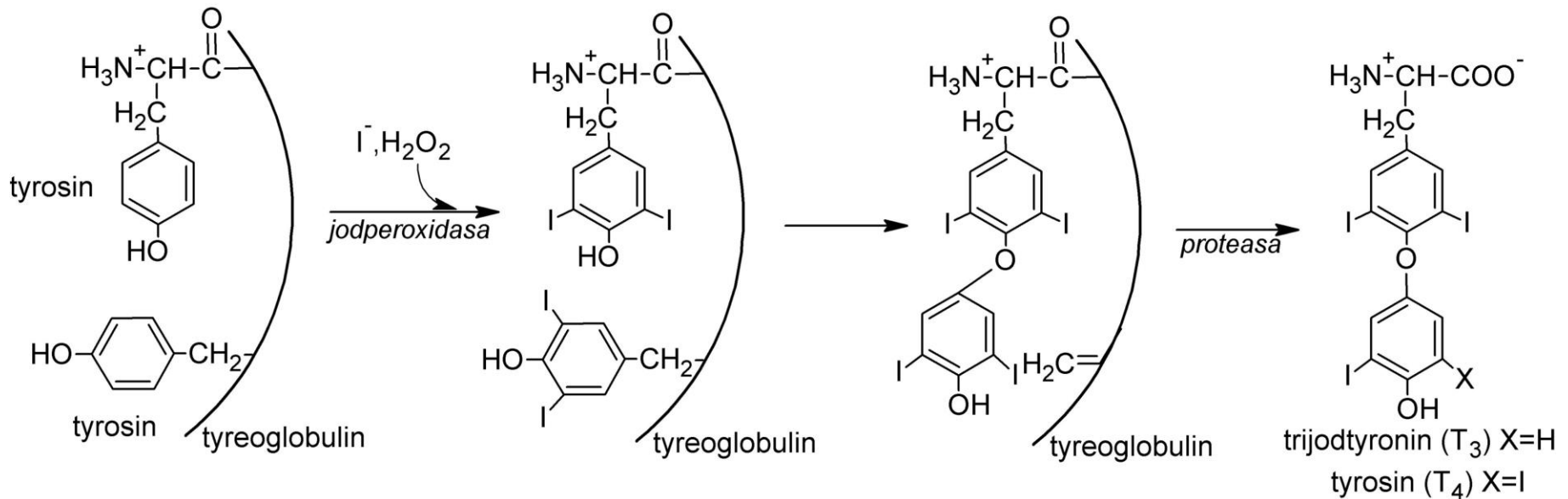
# Hormony štítné žlázy: trijodtyronin ( $T_3$ ) a tetrajodtyronin/tyroxin ( $T_4$ )

- odvozeny od AMK tyrosinu
- v podstatě dvojitý tyrosin s třemi nebo čtyřmi atomy jódu
- rozpustné v tucích



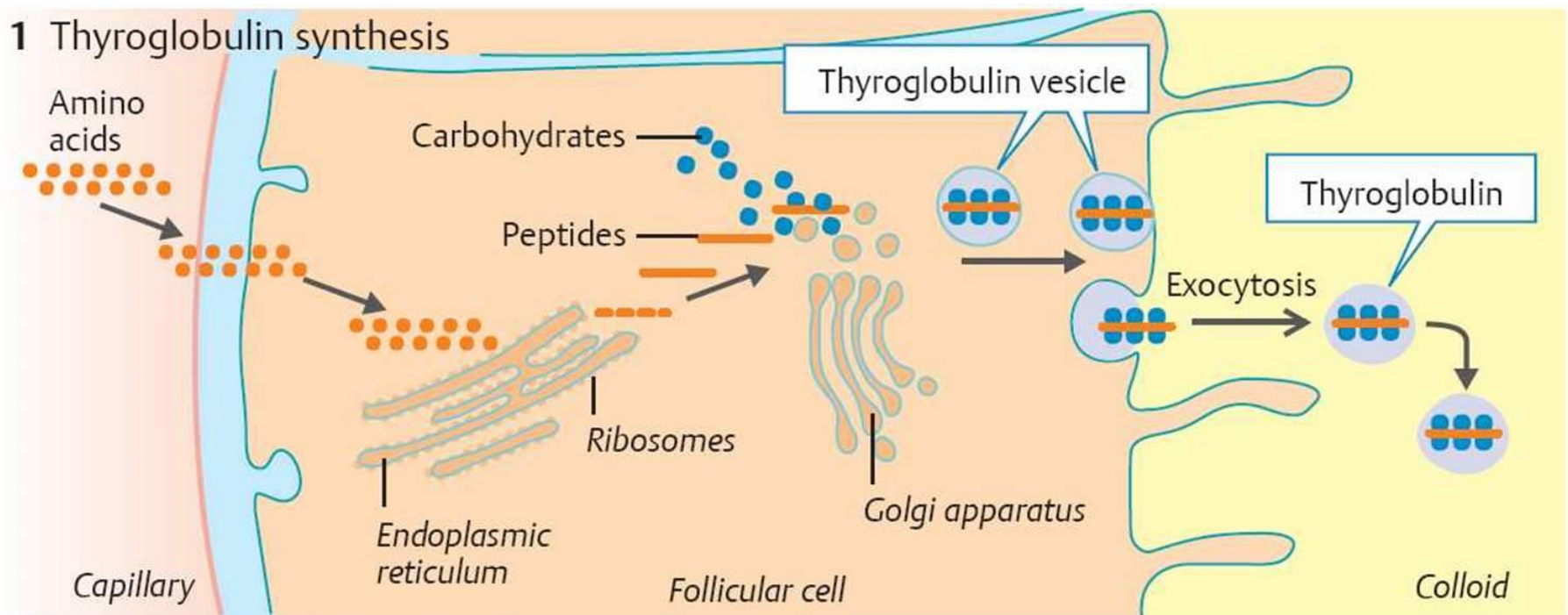
# Hormony štítné žlázy - syntéza

- modifikace tyrosinů navázaných na tyreoglobulinu
- posttranslační modifikace navázáním jódu
- proteolytické štěpení
- uvolnění jako  $T_3$  nebo  $T_4$
- vazba na globuliny a transport



# Hormony štítné žlázy - syntéza tyreoglobulinu

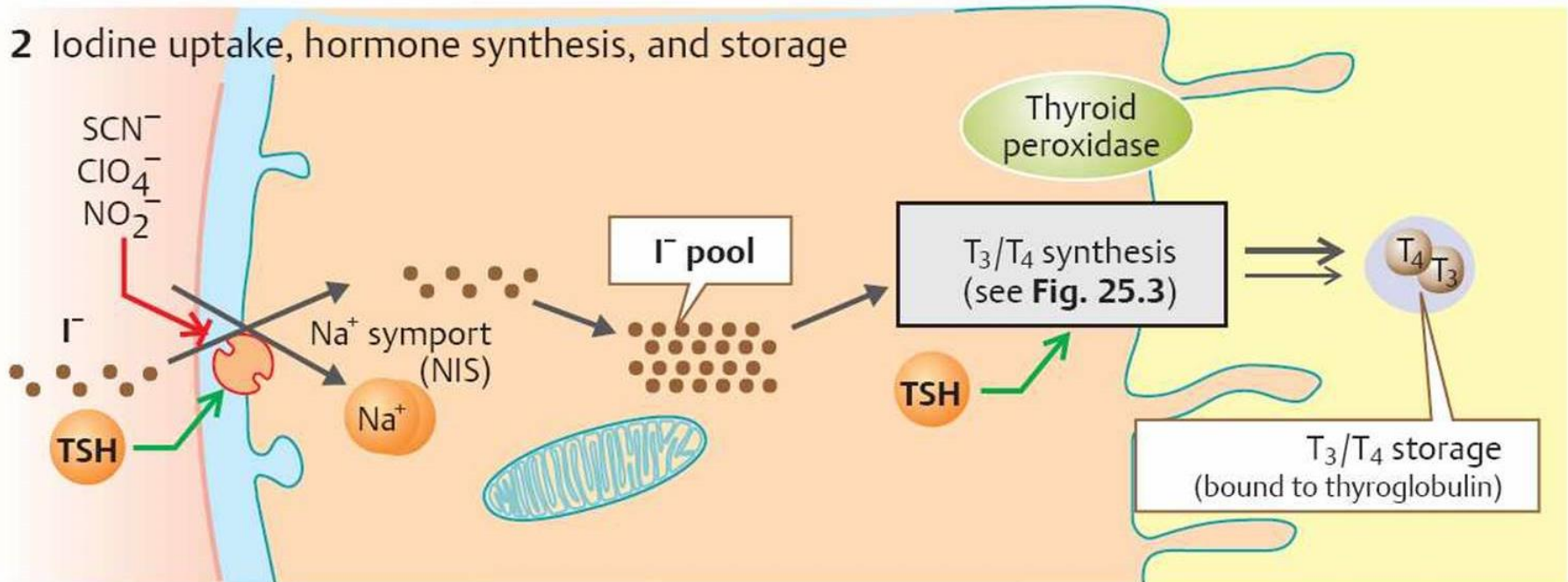
- 660kDa protein
- syntéza na ribozomech folikulárních buněk
- glykace v Golgiho aparátu
- balen do granul
- exocytóza z folikulárních buněk do koloidu



# Hormony štítné žlázy - syntéza

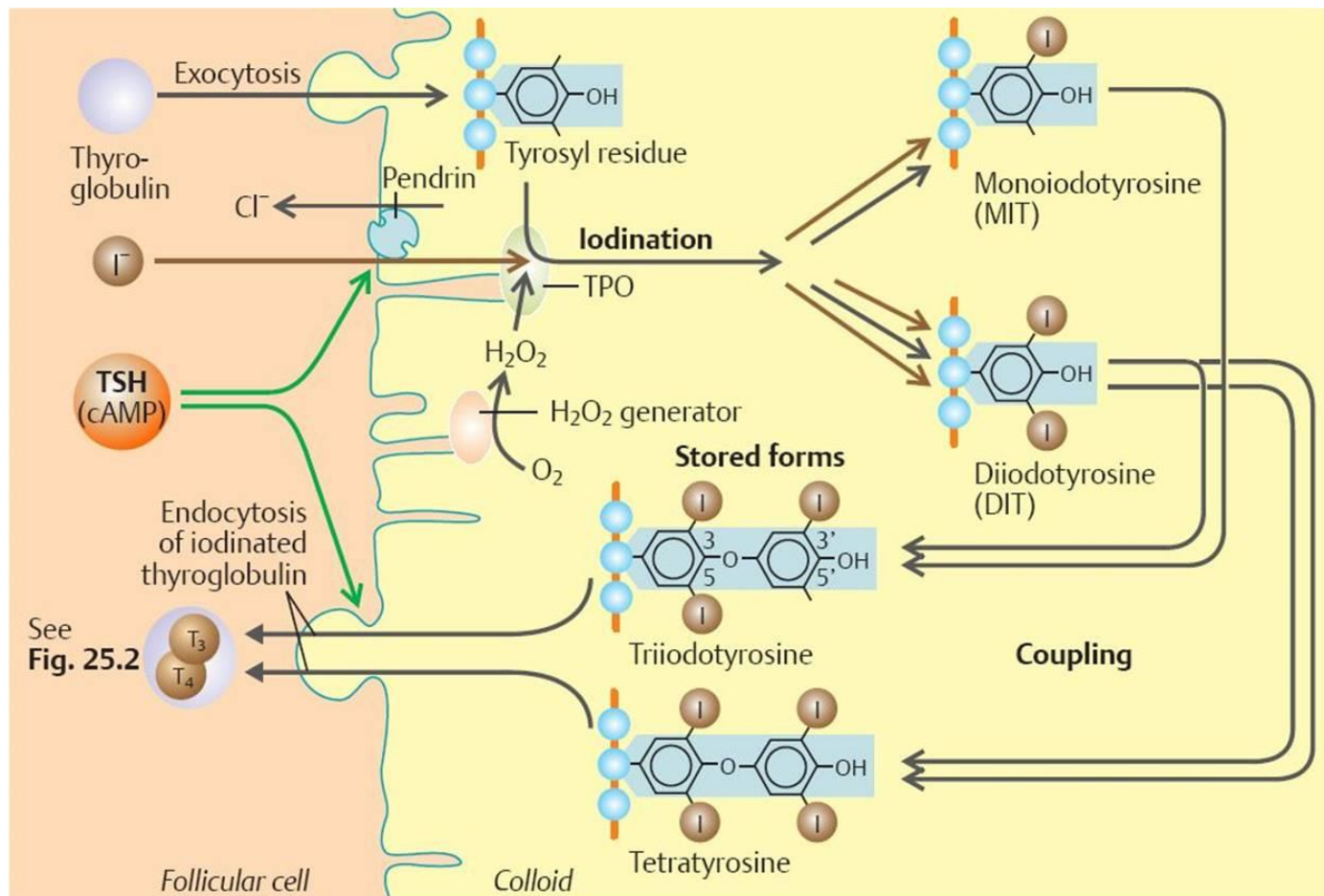
- sekundární aktivní transport jódu do folikulárních buněk (dva  $\text{Na}^+$  na jeden  $\text{I}^-$ )
- cca 25x koncentrován (stimulace TSH přes cAMP > 250x koncentrován)
- kompetice s ostatními anionty
- přestup do koloidu zajišťuje protein pendrin (transport oproti  $\text{Cl}^-$ )
- další zpracování **jodperoxidázou/tyreperoxidázou** na mikrovilli membrány folikulárních buněk přivrácené ke koloidu (oxidace  $\text{I}^-$  na  $\text{I}^0$ )

## 2 Iodine uptake, hormone synthesis, and storage



# Hormony štítné žlázy - syntéza

- jodování tyreoglobulinu stimulováno TSH přes  $IP_3$
- reakce jodovaných tyrozinových zbytků na tyreoglobulinu mezi sebou  $> T_3/T_4$
- skladování v koloidu ve formě  $T_3$  a  $T_4$

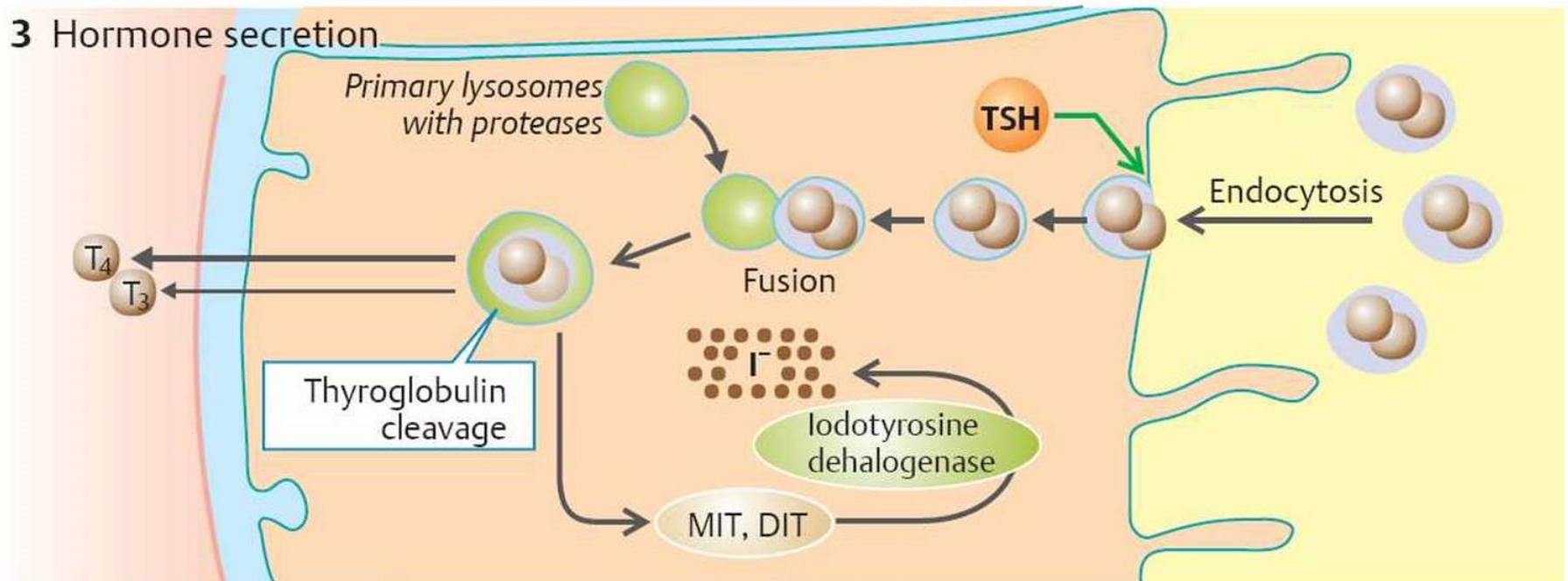




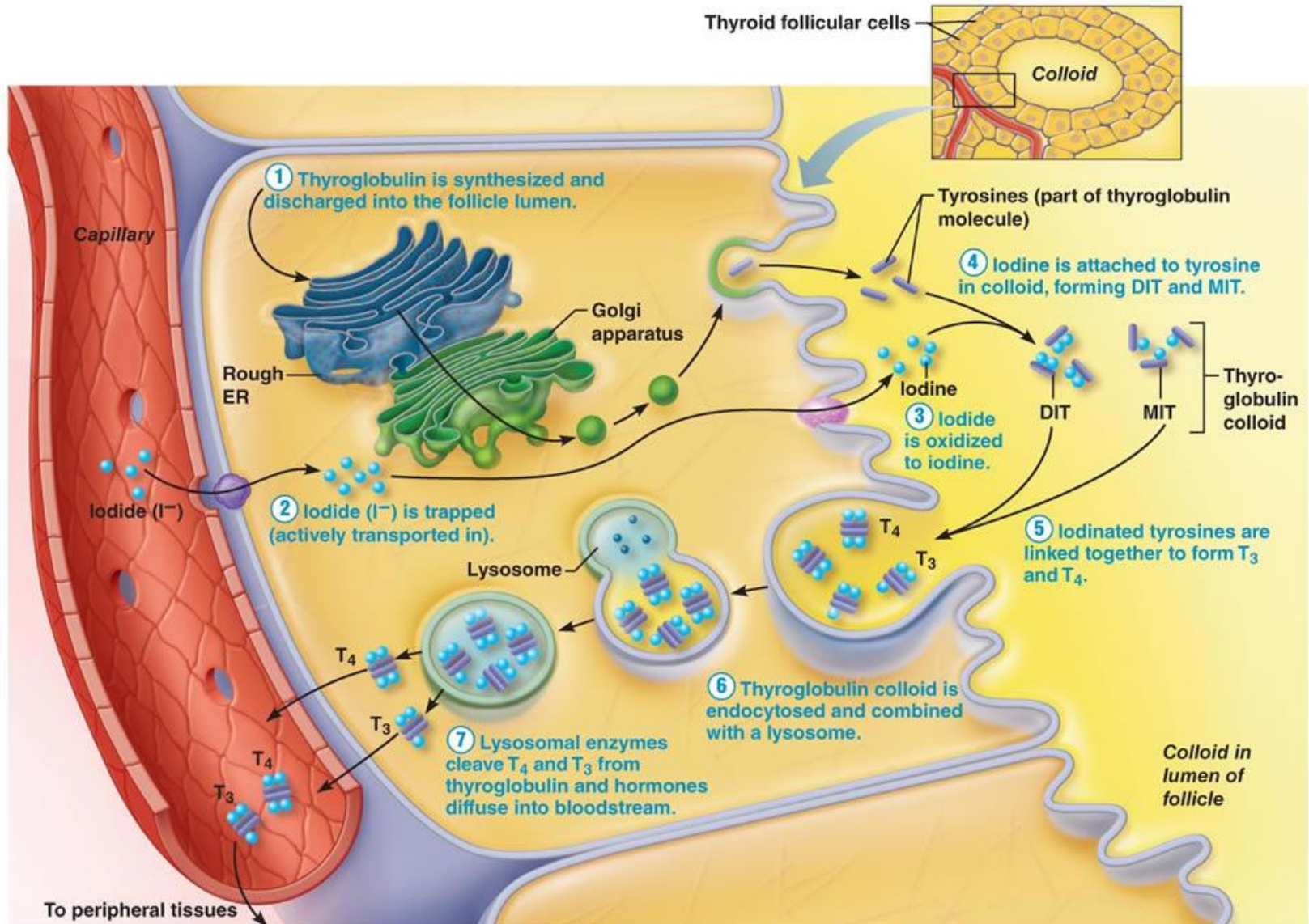
# Hormony štítné žlázy - sekrece

- tyreoglobulin přenesen endocytózou do folikulárních buněk
- tvorba fagolyzosomů
- proteázy odštěpují  $T_3$  a  $T_4$  z tyreoglobulinu
- $T_3$  a  $T_4$  do krve
- zbytek monojodtyrosinu (MIT) a diiodtyrosinu (DIT) použity pro recyklaci jódu

## 3 Hormone secretion

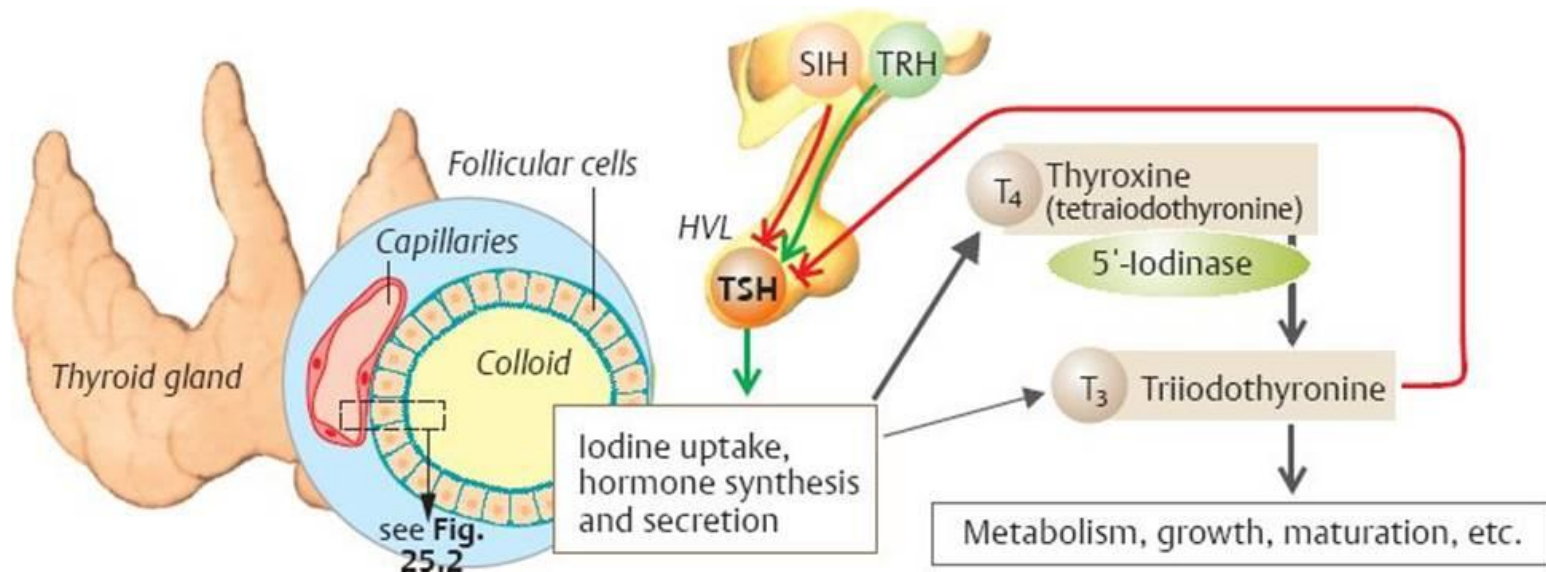


# Hormony štítné žlázy - shrnutí syntézy a sekrece



# Hormony štítné žlázy - regulace a transport

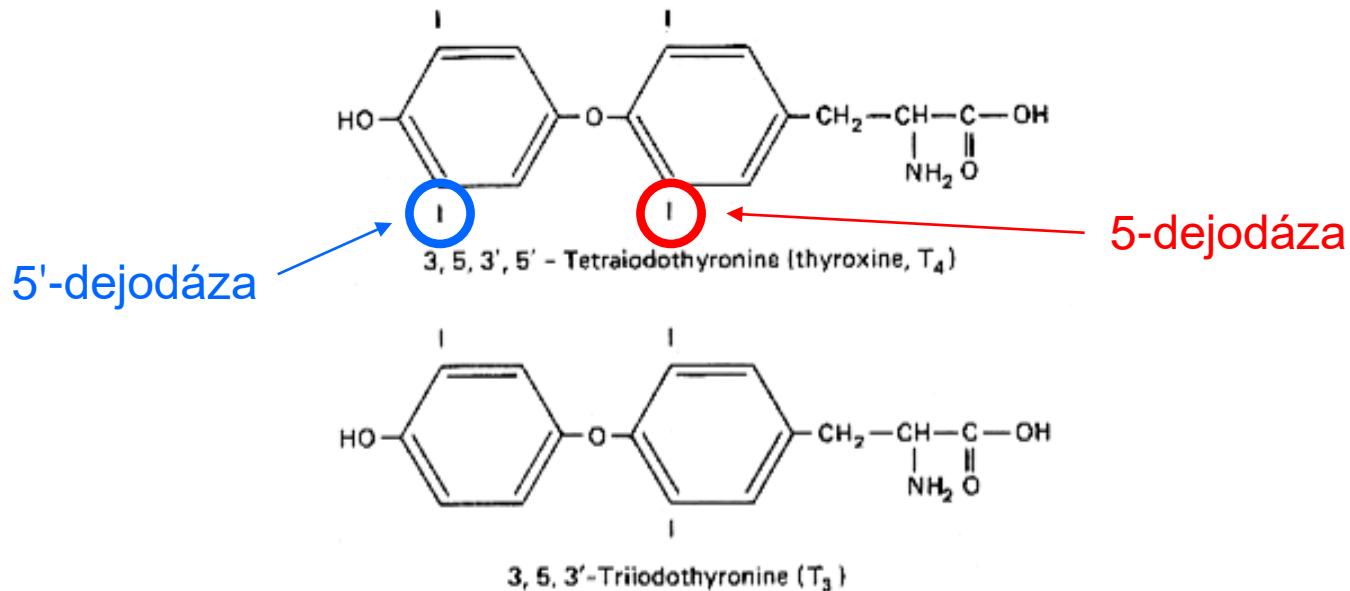
- osa hypothalamus-hypofýza (stimulace **tyreoliberin-tyreotropin, TRH-TSH**; inhibice **somatostatinem, SIH**)
- stimulace poklesem titru tyroxinu ( $T_4$ ; intracelulárně dejodován na  $T_3$ ), poklesem BMR, hypotermií
- negativní zpětná vazba (cvičení > zvýšení tělesné teploty > inhibice tvorby)



- vazba na globulin (thyroxine-binding globulin, TBG – primárně  $T_4$ ), v menším množství na prealbumin a sérumalbumin
- volné  $T_3$  a  $T_4$  transportovány ve stopovém množství (0,3 %), ale jsou aktivní

# Hormony štítné žlázy - působení

- $T_3$  3x - 8x účinnější než  $T_4$ , který je považován za zásobní formu hormonu
- $T_3$  působí rychleji
- poločas rozpadu 1 den ( $T_3$ ) a 7 dní ( $T_4$ )
- 80 %  $T_3$  vzniká odštěpením jódu z  $T_4$  v játrech, ledvinách a dalších cílových buňkách (mozek, hypofýza, placenta, hnědá tuková tkáň): **5'-dejodáza**
- **5-dejodáza** produkuje inaktivní **reverzní  $T_3$**  odštěpením jódu na vnitřním kruhu > regulace produkce TSH při hladovění
- **transport do buněk za spotřeby ATP a vazba na jaderné receptory**



# Hormony štítné žlázy - aktivita

- hormon + jaderný receptor (monomer nebo dimer TR/RXR) > vazba na responzivní elementy DNA (koaktivátor, RNA polymeráza) > exprese genů
- zvyšují bazální metabolismus (zvýšení počtu mitochondrií, křist, zpracování cholesterolu)
- **↑energetický metabolismus – ↑spotřeba kyslíku – ↑produkce tepla**  
(+ podpora štěpení hnědého tuku přes kontrolu exprese potřebných enzymů)
- synergie s růstovým hormonem
- T<sub>3</sub> stimuluje růst (kostra, mozek) a zrání, zvyšuje srdeční výdej a tepovou frekvenci, podporuje katabolismus proteinů a sacharidů, zvyšuje citlivost k jiným hormonům a jejich účinek (inzulin, glukagon, somatotropin, adrenalin)

# Hormony štítné žlázy - patofyziologie

- porucha se může objevit v kterémkoli z kroků syntézy  $T_3$  a  $T_4$  nebo na úrovni jejich transportérů a receptorů
- poruchy se mohou projevit zvětšením štítné žlázy (**struma**, vole, goiter) – uvolňování  $T_3$  a  $T_4$  může být jak zvýšené (např. proliferace následkem vazby autoprotilátek), tak snížené (např. nedostatek jódu > pokles tvorby  $T_3$  a  $T_4$  > zvýšená produkce TSH > proliferace folikulárních buněk)



# Hormony štítné žlázy - nadbytek

**Hypertyreóza = zvýšená produkce hormonů štítné žlázy**

## **Příčiny:**

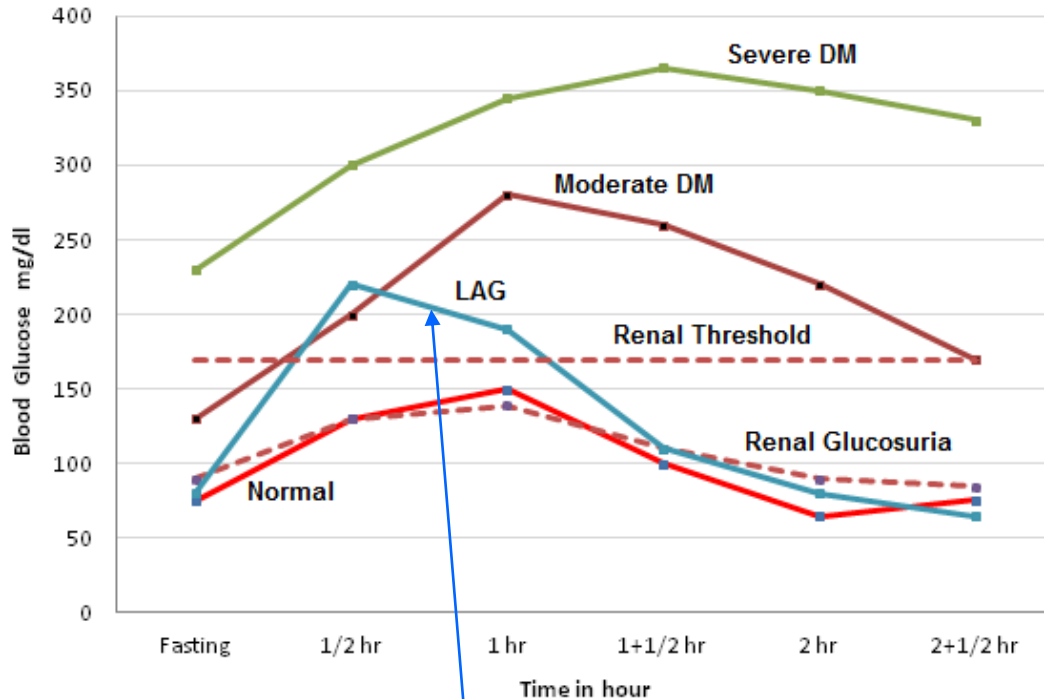
- tumory
- zánět štítné žlázy (*tyreoiditida*)
- zvýšená sekrece TSH (jeho uvolňování zesiluje např. stres)
- autoprotilátky, které se vážou na receptory pro TSH (**Graves-Basedowova choroba** – při ní se na receptory pro TSH váže autoprotilátka, která má stejný účinek jako TSH a stimuluje tvorbu hormonů)

## **Projevy:**

- zvýšení látkové a energetické přeměny (ztráta hmotnosti, hyperventilace)
- zvýšení produkce tepla (zvýšení bazálního metabolismu až 2x)
- u pacientů se objevuje nesnášenlivost tepla a zvýšené pocení
- zvýšená lipolýza a proteolýza (ubývání svalové hmoty a osteoporóza)
- účinky na metabolismus cukrů podporují vznik reverzibilního diabetes mellitus (hyperglykemie)
- u dětí může být urychlen růst
- zvýšený minutový srdeční výdej a systolický krevní tlak (až fibrilace síní)
- zvýšená glomerulární filtrace v ledvinách a funkce střevní svaloviny (průjmy)
- zvýšená neuromuskulární dráždivost (třes, svalová slabost, nespavost)

# Hormony štítné žlázy - nadbytek

## Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)



hypertyreóza



## Graves-Basedowova choroba (morbus Basedowi)

- otok měkkých tkání za bulbem způsobuje exoftalmus, dvojité vidění, slzení
- zvýšené sérové hodnoty  $T_3$ ,  $T_4$ , **snížená hladina TSH**, přítomnost protilátek proti TSH-receptorům



# Hormony štítné žlázy - nedostatek

**Hypotyreóza = snížená produkce hormonů štítné žlázy**

## **Příčiny:**

- nedostatek jódu v potravě
- zánětlivá poškození štítné žlázy nebo odstranění štítné žlázy
- nastává i v případech, kdy ani zvětšená štítná žláza není schopná dodat potřebné množství hormonů
- méně často kvůli nedostatečnému působení osy TRH-TSH
- syntézu produkce hormonů štítné žlázy tlumí thiouracil, thiocyanát, glutathion a další redukující látky

## **Projevy:**

- pokles bazálního metabolismu až na polovinu, chladová intolerance
- pokles vstřebávání látek (anémie), pokles lipolýzy (růst hmotnosti, hypercholesterolemie zapříčiňující aterosklerotické změny), hypoglykémie
- těstovitá konzistence kůže (kvůli ukládáním mukopolysacharidů, **myxedém**), kůže suchá, chladná a hyperkeratinická (chybí vitamin A)
- bradykardie, zpomalené dýchání, snížená funkce ledvin (otoky) a střevní svaloviny (zácpa)
- často chraplavý hlas

# Hormony štítné žlázy - nedostatek

- pokles neuromuskulární dráždivosti
- poruchy vnímání, snížená reaktivita, nechutenství, únava, poruchy paměti, deprese, ve vážnějších případech kóma
- u dospělých je narušení funkce nervové soustavy reverzibilní
- **ireverzibilní poškození mozku u fetu a novorozence!**
- snížená produkce hormonů štítné žlázy u novorozenců > retardace růstu (nanismus) a poškození CNS (kretenismus) > podávání hormonů během prvních 6 měsíců

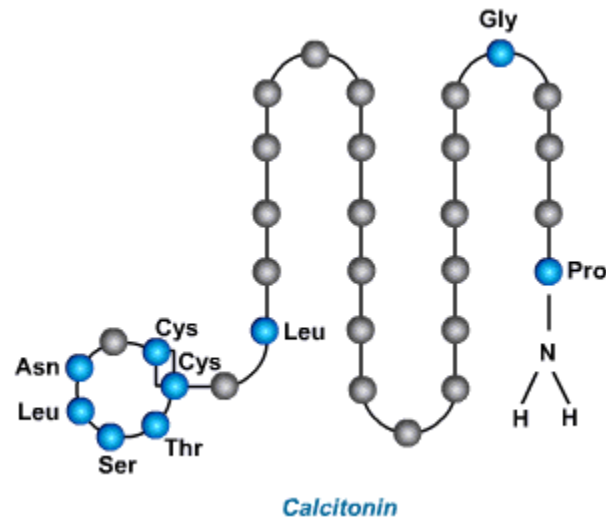


# Kalcitonin (tyreokalcitonin, CT)

- 32 AMK
- calcitonin-like rodina proteinů (alternativní sestřih genového produktu např. na calcitonin gene-related peptide > vazodilatační účinek)
- parafolikulární buňky štítné žlázy (C-buňky) s receptory pro  $\text{Ca}^{2+}$

## Regulace:

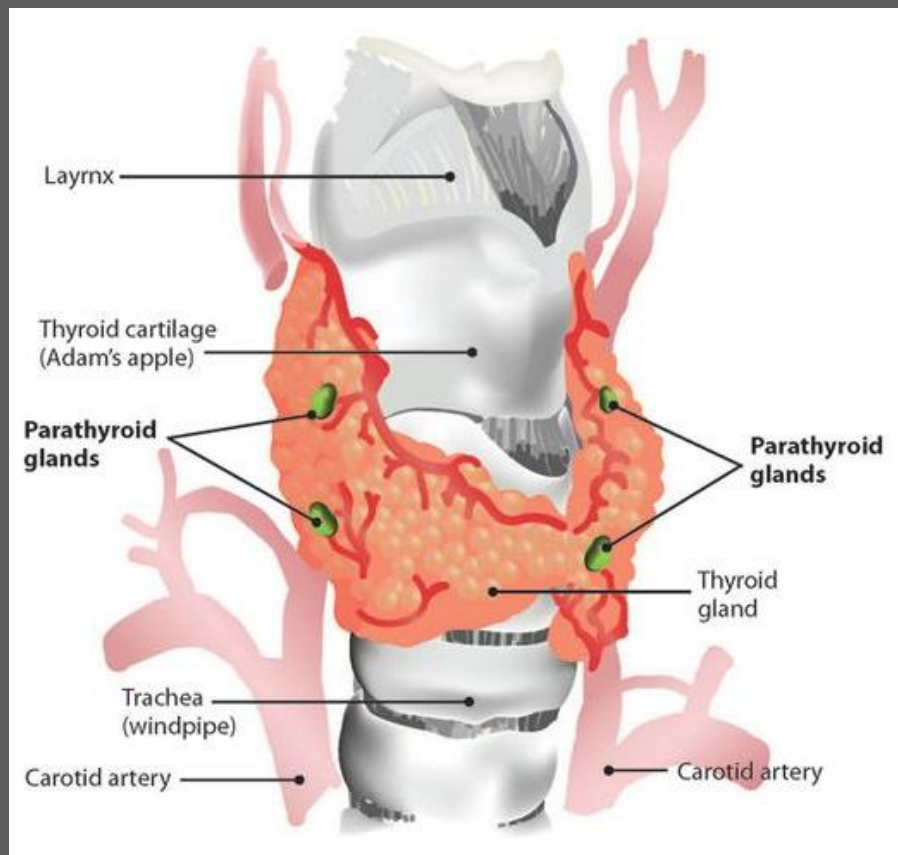
- hyperkalcemie > indukce tvorby CT; hypokalcemie > inhibice tvorby CT
- stimulační účinek gastrinu a dalších gastrointestinálních hormonů na sekreci CT



# Kalcitonin (tyreokalcitonin, CT) - působení

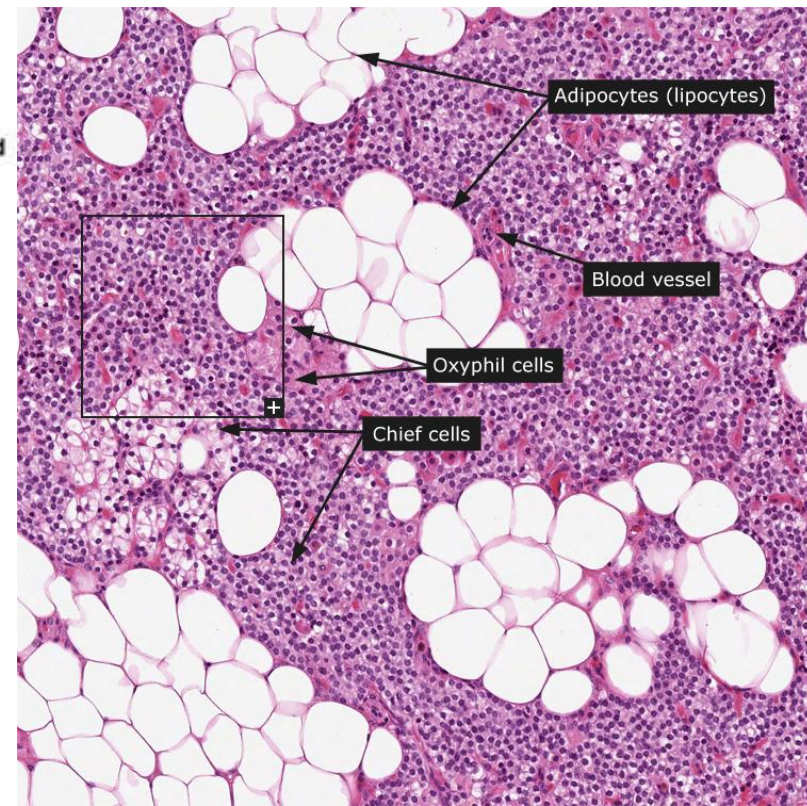
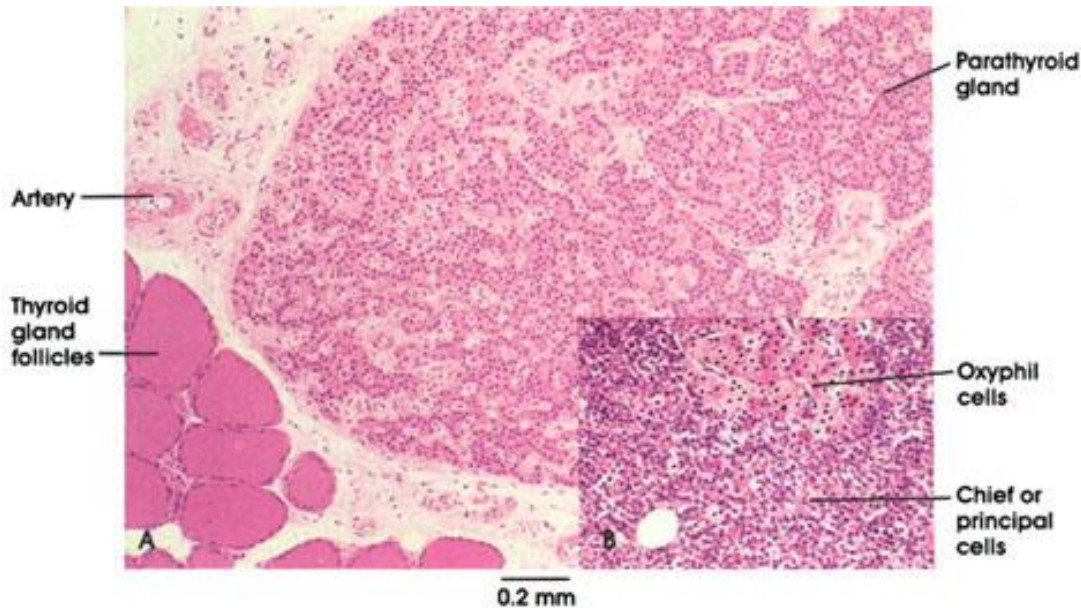
- G protein > adenylát cykláza > cAMP
- **redukuje zvýšenou koncentraci  $\text{Ca}^{2+}$  v krvi** (antagonista parathormonu)
- 99 %  $\text{Ca}^{2+}$  v kostech; 1 % v tělních tekutinách (60 % difuzibilní a 40 % vazba na albuminy a další plazmatické bílkoviny)
- celková koncentrace vápníku v séru 2,1 - 2,6 mmol/l; normální koncentrace ionizovaného  $\text{Ca}^{2+}$  je 1,25 mmol/l
- $\text{Ca}^{2+}$  potřeba pro nervový přenos, svalovou kontrakci i srážení krve
- důležitý je součin koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  a fosfátu > pokud je vysoký vypadávají soli kalciumfosfátu z roztoku a ukládají se v organismu
- regulace přes střevo, ledviny a kosti
  
- tlumí tvorbu a aktivitu osteoklastů
- snižuje absorpci  $\text{Ca}^{2+}$  ve střevě
- zvýšené ukládání  $\text{Ca}^{2+}$  v kostech
- zvyšuje vylučování  $\text{Ca}^{2+}$  a fosfátů ledvinami
- zabraňuje hyperkalcemii po příjmu potravy
- působí v rámci ochrany kostí během těhotenství a laktace

# Příštítná tělíska (*glandulae parathyroideae*)

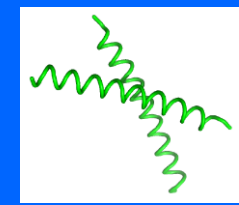


# Příštítná tělíska – stavba

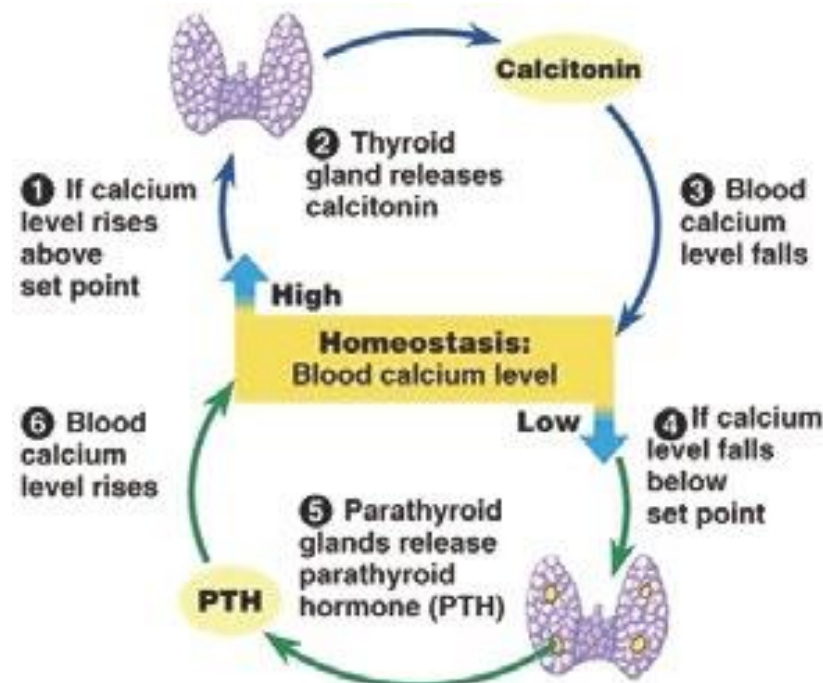
- obvykle 4 tělíska čočkovitého tvaru na zadní straně štítné žlázy (společné krevní a lymfatické zásobení)
- pouzdro z kolagenního vaziva, septa (při stárnutí se objevují více adipocyty)
- receptory pro  $\text{Ca}^{2+}$
- **hlavní buňky** barvitelné stříbrem (sekreční granula, produkují parathormon)
- **oxyfilní buňky** (množství mitochondrií, glykogenu, bez sekrečních granul; objevují se kolem 10. roku života)



# Parathormon (PTH)

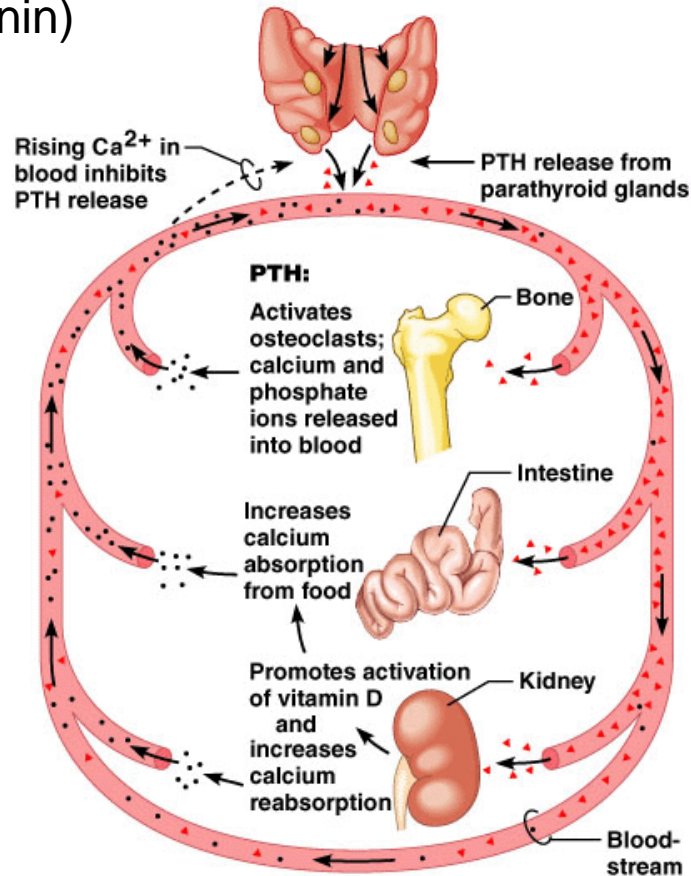


- 84 AMK, dimer s helikální strukturou
- syntézu a výdej řídí koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  v příštítných těliscích ( $\uparrow\text{Ca}^{2+} > \downarrow\text{PTH}$ ; opak při hypokalcemii)
- poločas rozpadu přibližně 4 minuty
- cílovými orgány hlavně kosti, ledviny a střevo (*parathyroid hormone 1 receptor*), dále CNS, slinivka, varlata, placenta (*parathyroid hormone 2 receptor*)



# Parathormon (PTH) - působení

- **zvýšení koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  po jeho poklesu:**
  - aktivace osteoklastů (odbourávání kostí a uvolňování vápníku a fosfátů)
  - zvyšuje syntézu kalcitriolu v ledvinách a resorpci  $\text{Ca}^{2+}$
  - stimuluje syntézu kalcitriolu v ledvinách > resorpce  $\text{Ca}^{2+}$  ve střevě
  - tlumí resorpci fosfátů > hypofosfatemie > uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$  z kostí (součin rozpustnosti, viz kalcitonin)





# Parathormon (PTH) - patofyziologie

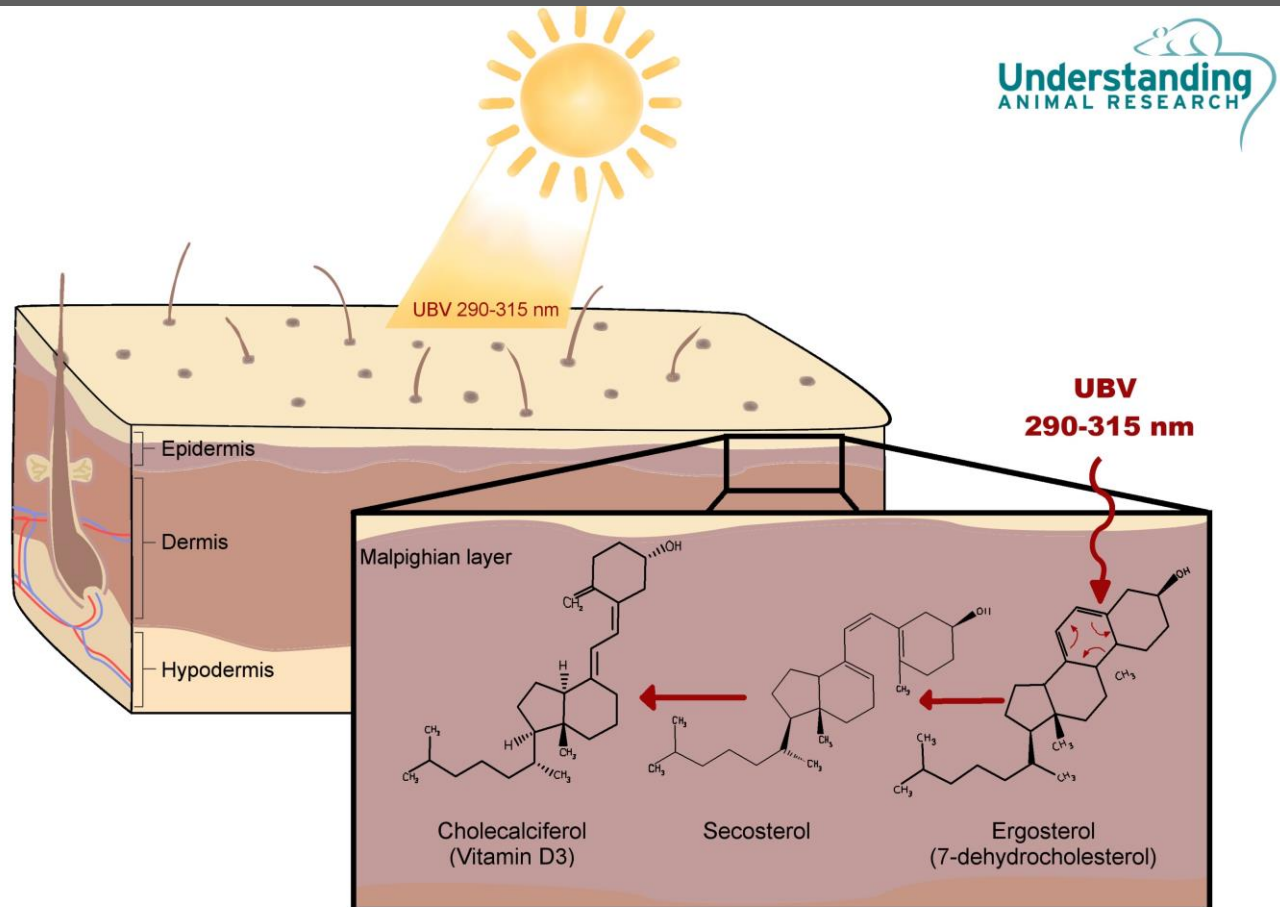
## **Nedostatek** parathormonu (*hypoparatyreoidismus*)

- hypokalcemie
- destabilizace klidového membránového potenciálu
- křeče (tetanie)
- sekundární deficit kalcitriolu (viz dále)

## **Nadbytek** parathormonu (*hyperparatyreoidismus*)

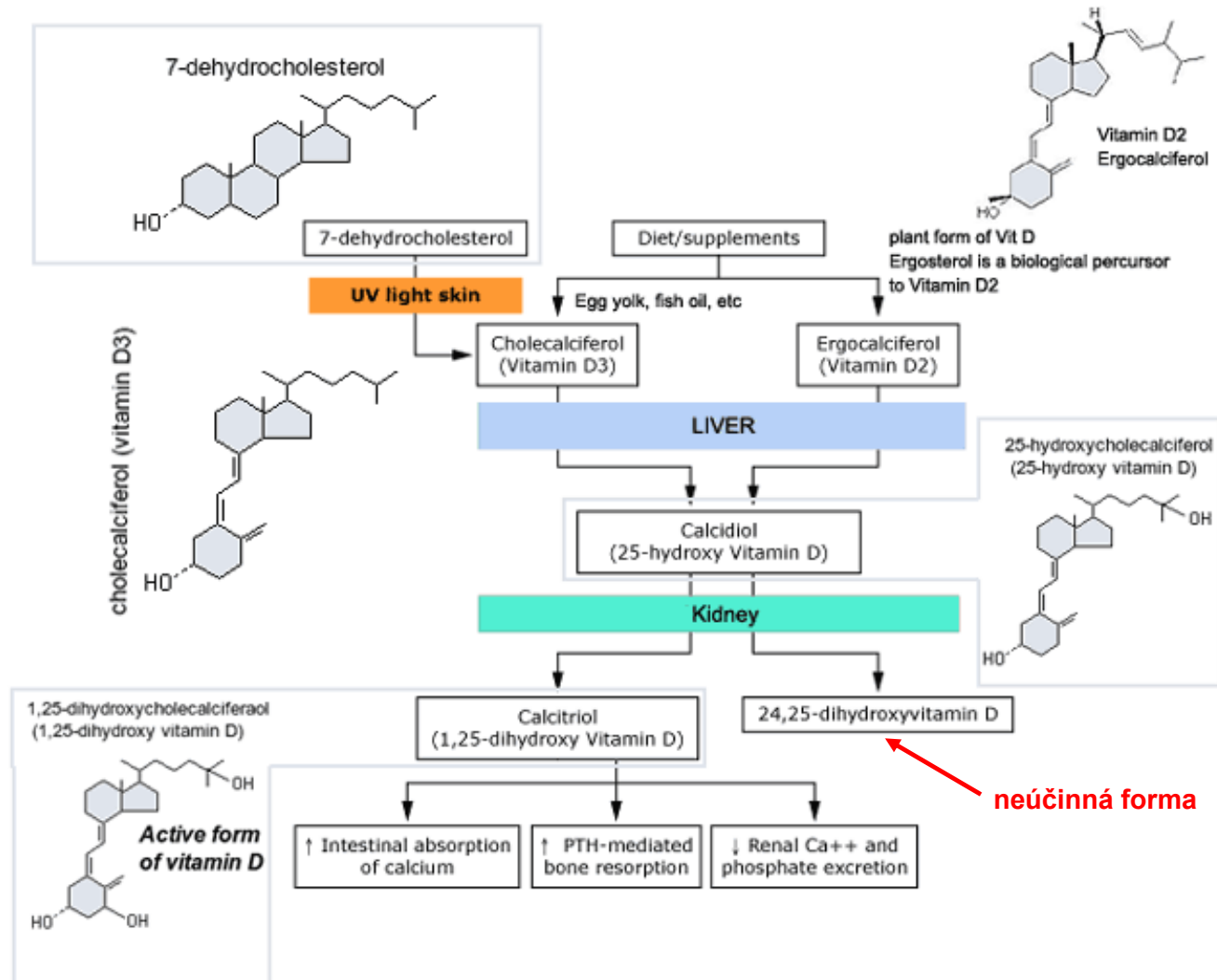
- při chronickém nadbytku dochází ke kalcifikaci orgánů (např. ledviny)
- v kombinaci s nedostatkem vitamínu D nastává demineralizace kostí (osteomalacie; u dětí rachitis) – nedostatek vitamínu D vyvolává chronickou hypokalcemii, která zvyšuje produkci parathormonu
- při překročení hladiny  $3,5 \text{ mmol/l Ca}^{2+}$  v krvi (hyperkalcemický syndrom) hrozí kóma, nedostatečnost ledvin a poruchy srdečního rytmu

# Metabolismus vápníku a další orgány



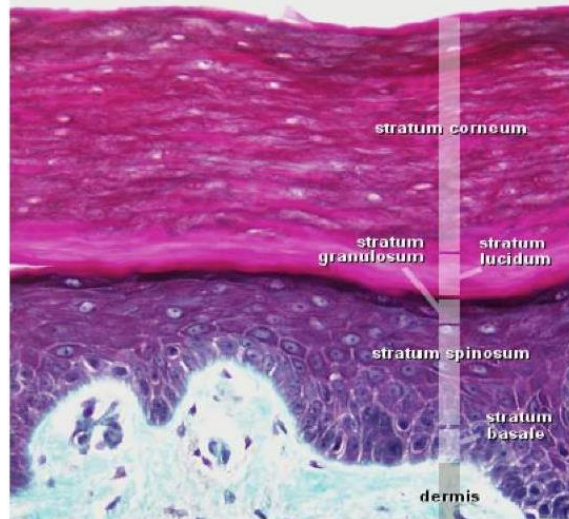
# Kalcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-cholecalciferol)

- steroid, aktivní forma vitamínu D
- syntéza závislá na více orgánech (kůže, játra, ledviny)



# Kalcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-cholekalCIFerol) - syntéza

- vznik v kůži ze **7-dehydrocholesterolu** účinkem UVB záření (270 - 300 nm)
- přes provitamin D na **vitamin D<sub>3</sub> (kalcIol)**
- vitamin D<sub>3</sub> (cholekalCIFerol) živočišný, vitamin D<sub>2</sub> (ergokalCIFerol) rostlinný
- transport krví ve vazbě na bílkovinný přenašeč (přednostně vitamin D<sub>3</sub>)
- při nedostatečné expozici UV záření je nutné dodávat vitamin D<sub>3</sub> orálně
- v játrech přeměna na 25-OH-cholekalCIFerol (**kalcidiol**; zásobní forma s poločasem rozpadu kolem 15 dní)
- v ledvinách (a placentě) přeměna na 1,25-(OH)<sub>2</sub>-cholekalCIFerol (**kalcitriol**; přeměnu katalyzuje **1-α-hydroxyláza**)
- 24-hydroxyláza produkuje inaktivní formu hormonu
- regulace přes enzymy katalyzující syntézu v ledvinách

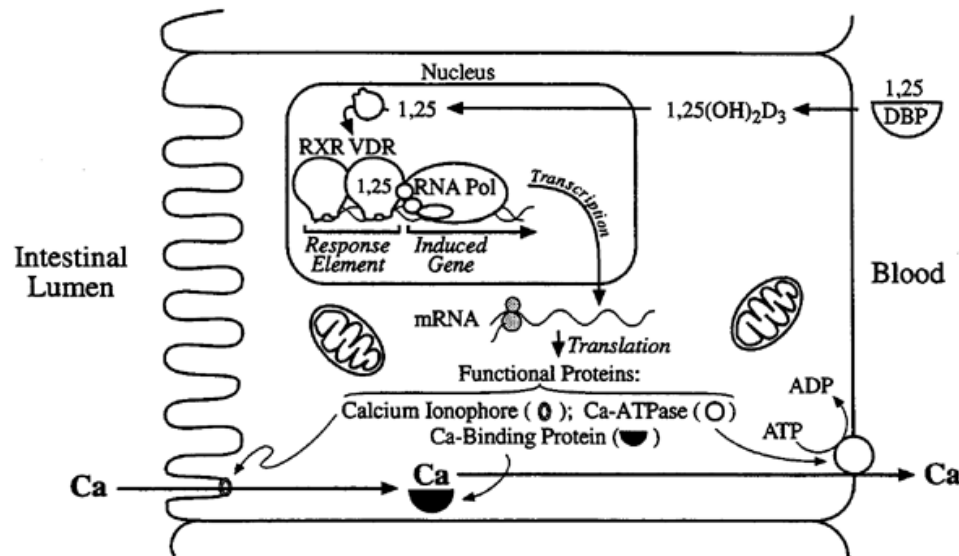


*stratum spinosum*

*stratum basale*

# Kalcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-cholecalciferol) - působení

- cílovým orgánem střevo, kosti, ledviny, placenta, mléčné žlázy (prolaktin > laktace), kůže a další
- vazba na jaderné receptory (VDR > transkripční faktor)
- indukce exprese vazebného proteinu pro vápník a Ca<sup>2+</sup>-ATPázy



- stimulace resorpce Ca<sup>2+</sup> ve střevě
- podporuje mineralizaci kostí x při vysokých koncentracích je odvádí
- resorpce Ca<sup>2+</sup> v ledvinách
- kalcitriol je produkován také monocyty/makrofágy, na které působí jako cytokin a stimuluje tak vrozený imunitní systém