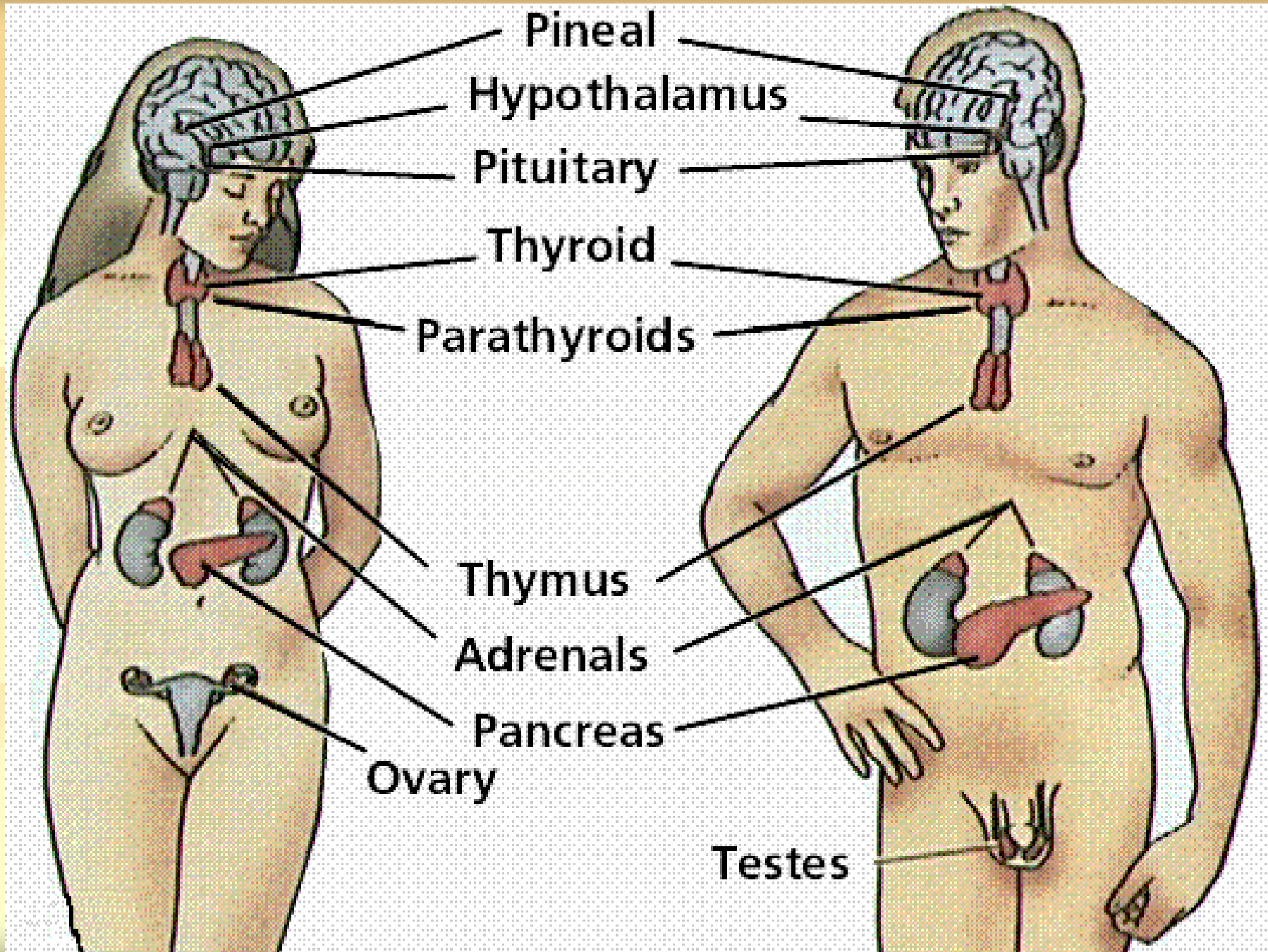


# Patobiochemie endokrinního systému

Drahomíra Springer

ÚLBLD VFN a 1.LF UK Praha



# Hormony - definice

- Hormony jsou endogenní, tělu vlastní látky produkované specializovanými buňkami a jimi vylučované do okolí.
- Parahormony, tkáňové hormony – nejsou tvořeny specializovanými buňkami – histamin, kininy, prostaglandiny
- Sekrece:
  - kontinuální (tyroidální hormony)
  - s diurnálním rytmem (kortizol)
  - s měsíčním rytmem (menstruační cyklus)
  - sezónní rytmus (parathormon)

# Hormony - dělení

## Podle chemické povahy

- Peptidy
- Nízkomolekulární hormony odvozené od modifikovaných AMK
- Steroidy
- prostanoidy

## Skupiny mají stejné charakteristiky:

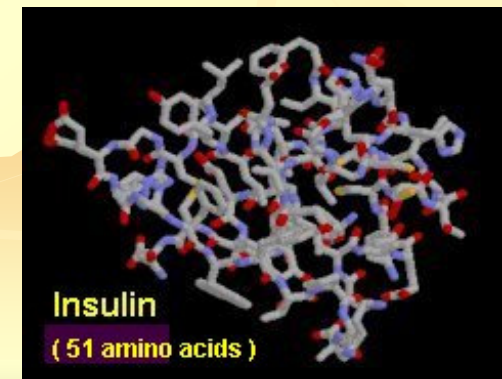
- Kde se v buňce tvoří
- Jak se skladují a secernují
- Umístění receptorů
- Nitrobuněčné signální cesty

# Hormony – peptidové povahy

<b>Hypothalamus</b>	Liberiny, statiny
<b>Neurohypofýza</b>	ADH, oxytocin
<b>Adenohypofýza</b>	STH, ACTH, TSH, FSH, LH, PRL
<b>Příštitná tělíska</b>	Parathormon
<b>Štítná žláza</b> (parafolikulární b.)	Kalcitonin
<b>Langerhansovy ostrůvky pankreatu</b>	Inzulin, Glukagon

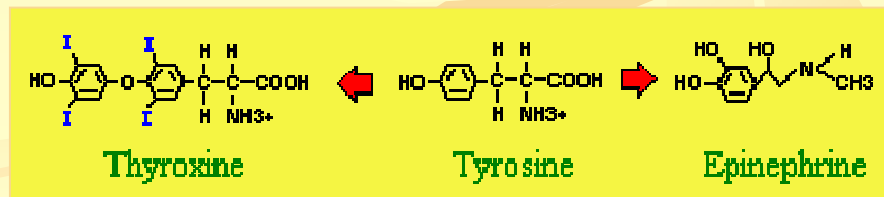
# Hormony – peptidové povahy

- **tvoří se** v endoplazmatickém retikulu jako preprohormony, do aktivní podoby v Golgiho aparátu
- **uchovávání v granulech GA**
- **transport** volný
- **receptory** na povrchu buněk
- **po vazbě na receptor**
  - aktivují enzym v membráně (inzulin)
  - aktivují G protein



# Hormony – deriváty AK

- **tvoří se v cytoplazmě buněk**
- **uchovávání v preformovaných vesikulách**
- **transport volný**
- **receptory na povrchu buněk**
- **po vazbě na receptor otevírají spřažený iontový kanál (acetylcholin, adrenalin, noradrenalin)**



# Hormony – deriváty AK

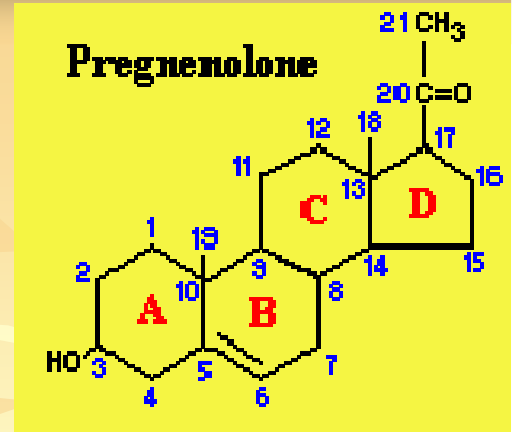
<b>Dřeň nadledvin</b>	Adrenalin Noradrenalin
<b>Epifýza</b>	Melatonin
<b>Štítná žláza (folikulární buňky)</b>	Trijodtyronin (T <sub>3</sub> ) Thyroxin (T <sub>4</sub> )



# Hormony štítné žlázy

- jsou peptidové povahy, ale navázaný iont jodu mění jejich chemické vlastnosti
  - **tvoří se** jako součást velké proteinové molekuly thyreoglobulinu
  - **uchovávání** extracelulárně ve folikulech v podobě thyreoglobulinu, uvolňování podle potřeby
  - **transport** ve vazbě na bílkoviny (specifické i albumin)
  - **receptory** v buněčném jádře
  - **po vazbě na receptor** spouští transkripci DNA

# Hormony steroidní povahy



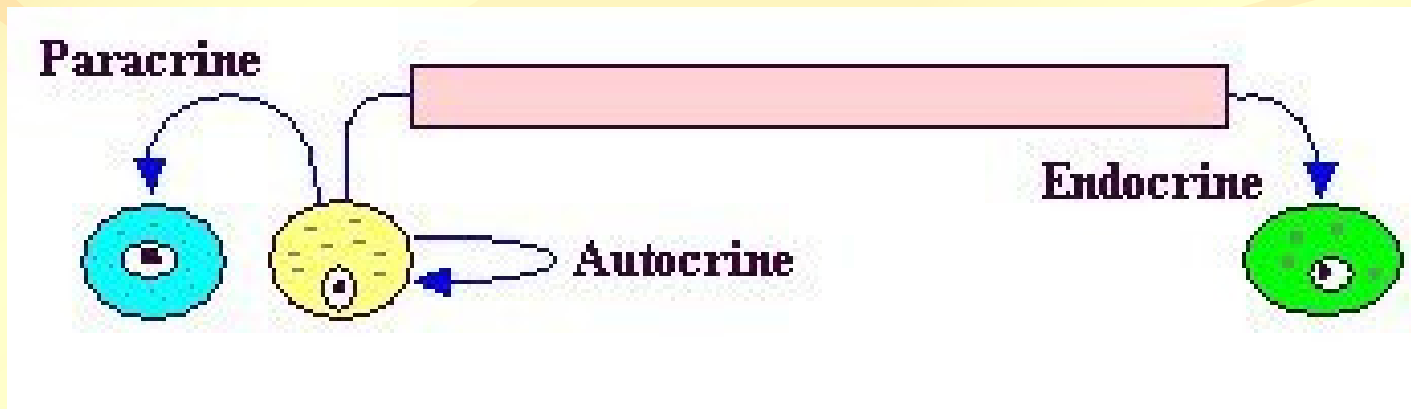
- **tvoří se** v cytoplasmě z cholesterolu, počáteční a konečná fáze probíhá v mitochondriích
- **neuchovávají se** (na podnět se během minut tvoří de novo)
- **receptory** v cytoplasmě buněk
- **po vazbě na receptor**
  - komplex receptor hormon se váže k DNA a spouští transkripci

# Hormony steroidní povahy

<b>Kůra nadledvin</b>	Aldosteron Kortizol Pohlavní hormony
<b>Testes</b>	Testosteron
<b>Ovaria</b>	Progesteron Estrogeny
<b>Placenta</b>	Estrogeny Progesteron

# Účinky hormonů

- Autokrinní - účinek na buňku samotnou
- Parakrinní - účinek na buňky okolní
- Endokrinní - účinek na tkáně vzdálené
- (Neurokrinní - produkovány nervovou tkání)



# Rozdělení endokrinopatií

Stavy

hyperfunkční

hypofunkční

dysfunkční

Poruchy primární (periferní)

sekundární (centrální)

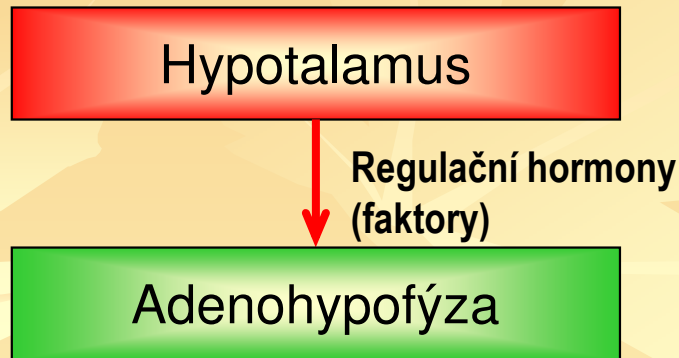
# Laboratorní diagnostika

- Stanovení jednotlivých hormonů
- Sledování metabolismu
- Dynamické testy
  - Stimulační
  - Supresivní

# Endokrinní systémy

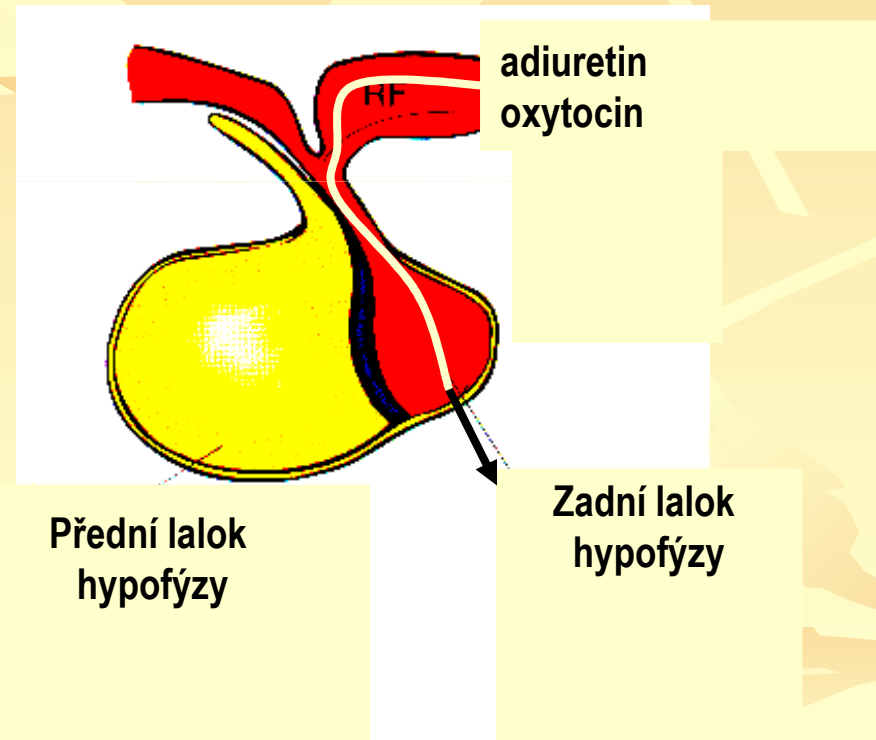
- Hypotalamus
- Hypofýza
- Štítná žláza
- Příštítná tělíska
- Kůra nadledvin
- Dřeň nadledvin
- Gonády

# Hypotalamus



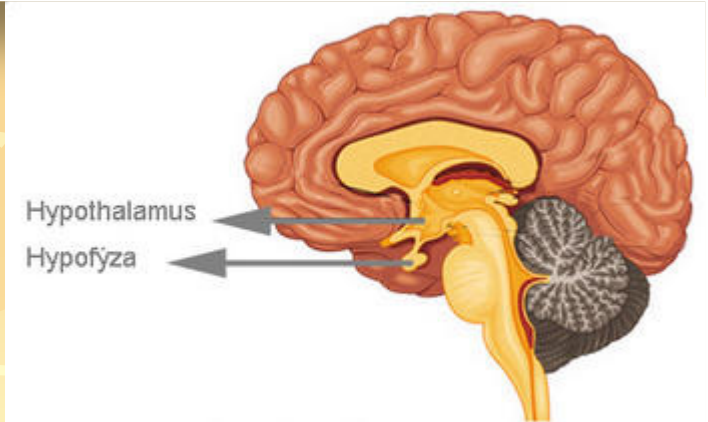
- zesilují
  - zeslabují
- } produkci adenohypofýzy

V hypotalamu se produkují i hormony, které cestují stopkou hypofýzy do zadního laloku, ze kterého se vylučují - **adiuretin** (reguluje vodní hospodářství) a **oxitocin** (reguluje stahy děložního svalstva)





# Hypotalamus



**Příčiny poruch:** tumor, trauma, kongenitální změny, poruchy prokrvení

- **hypotalamický hypopituitarismus** = snížení všech hormonů hypofýzy, kromě prolaktinu
  - porucha sexuálního vyžívání, případně porucha spermatogeneze a menstruačního cyklu
  - snížená odpověď na zátěž (stres)
  - hypotyreóza
  - poruchy růstu
  - galactorhea (nadbytek PRL)
  - diabetes insipidus
- **hypotalamická hypotyreóza**
- **Kallmanův syndrom** (izolovaný deficit gonadotropinů a GHRH)
- **centrální diabetes insipidus**

# Hypofýza - zadní lalok

## ■ ADH

- řízení osmolality, metabolismus vody (zpětná resorpce volné vody)
- řízení krevního tlaku (vazokonstrikce)
- stimuluje činnost Na/K pumpy

Poruchy: SIADH, diabetes insipidus

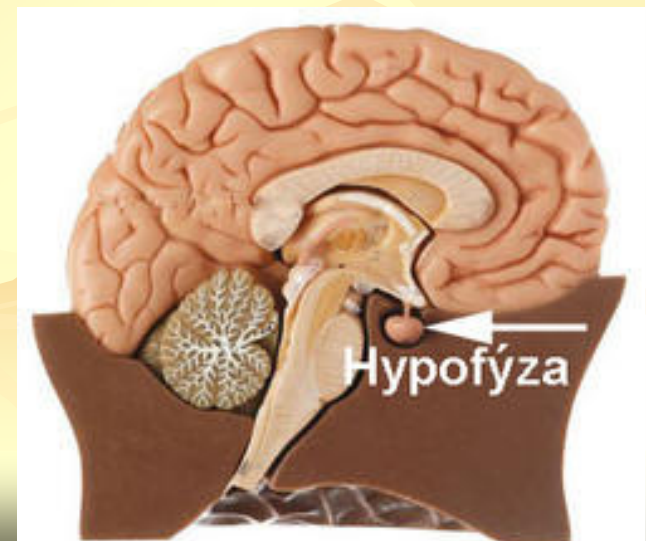
## ■ Oxytocin

- vyvolává kontrakce dělohy na konci gravidity
- po porodu způsobuje ejekci mléka (kontrakcí vývodů mléčných žláz)
- pravděpodobně má vliv na vývoj mateřského chování u všech savců včetně člověka
- vliv na chování ve stresu

Poruchy: nebyly popsány

# Hypofýza - přední lalok

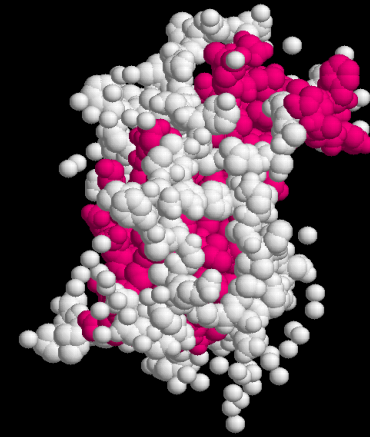
- hormony přímo řídící cílovou tkáň: STH, PRL
- hormony glandotropní (řídí sekreci cílových žláz): ACTH, TSH, FSH, LH

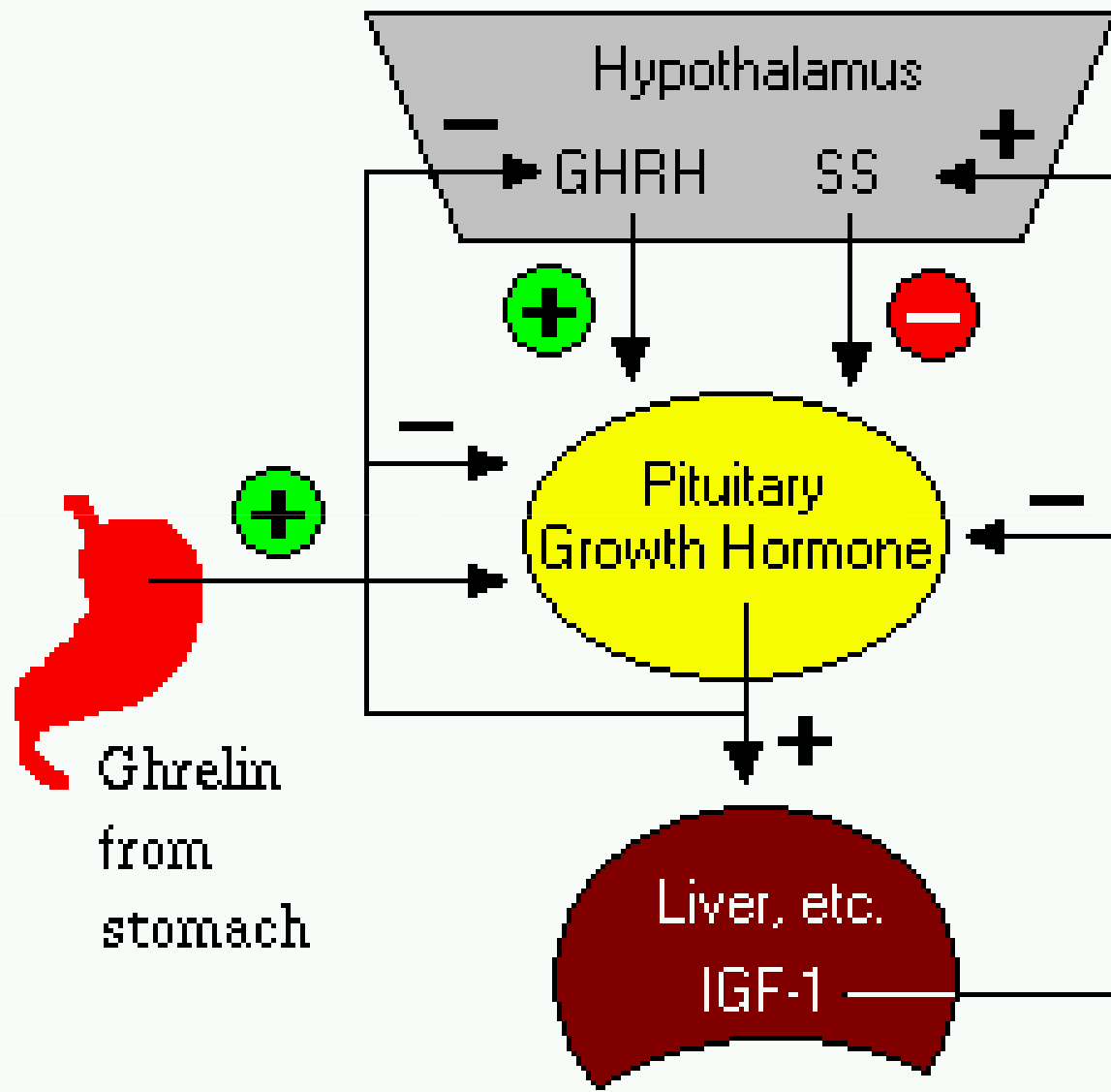


# Růstový hormon

- Somatotropin - STH, GH
- Polypeptid
- Hlavní význam – růst tkání
- Hypofunkce – u mnohočetných deficitů hypofyzární funkce – vždy stimulační testy
- Hyperfunkce – u adenomů hypofýzy se sekrecí růstového hormonu – u dospělých akromegalie, u dětí gigantismus.

Doplnit vyšetření IGF-1





# Růstový hormon

- Řízení: somatostatin a somatoliberin.
- Zvýšená sekrece v noci (hluboké fáze a non REM spánek), hladovění, zátěž (stres), snížení koncentrace volných mastných kyselin.
- Ve stáří se sekrece snižuje.
- Cílová tkáň
  - játra a tuková tkáň -odbourávání triglyceridů, hyperglykemizující účinky. Tvorba somatomedinů (insuline like factor 1 - IGF 1)
  - kosti a chrupavky - prostřednictvím somatomedinů (IGF 1)

# Růstový hormon

- Účinky:
  - podporuje růst svalové hmoty (proteoanabolický účinek)
  - podporuje růst pojivové tkáně, kostí a chrupavek
  - štěpí tuky, jako zdroj energie pro anabolismus (přímý lipolytický účinek)
  - snižuje zpracovávání glukózy (zdrojem energie jsou volné mastné kyseliny, glukóza zůstává v krvi a zvyšuje se glykémie)
  - zadržuje ionty  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$

# Hypersekrece STH v dětství

- Gigantismus

zvýšená tvorba STH před uzavřením růstových chrupavek

- nadměrný vzrůst (220-240 cm)
- někdy i snížené IQ
- poruchy metabolismu (cukrů, tuků, minerálů)



Josef Schippers, hauteur 2.93 mtr.  
Le plus grand Soldate du monde.



# Hypersekrece STH v dospělosti

## ■ Akromegalie

zvýšená tvorba STH po uzavření růstových chrupavek

- růst membranózních kostí a chrupavek
- růst měkkých tkání (zvětšování orgánů)
- nadměrné pocení a nepříjemný zápach, mastná kůže
- svalová slabost a únava
- porucha metabolismu tuků, cukrů a minerálů (riziko vzniku diabetu)
- příznaky dané adenomem (↑)



# Hyposekrece STH

## ■ Nanismus

snížená tvorba STH v dětství

- proporciónální porucha růstu
- ↓ výkonnost svalů
- ↓ denzity kostí
- poruchy metabolismu

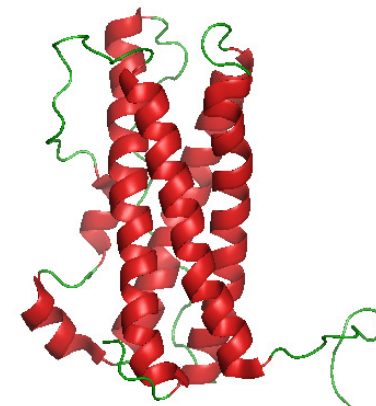
snížená tvorba STH v dospělosti

- ↓ výkonnost svalů, ↓ denzity kostí, poruchy metabolismu tuků, cukrů a minerálů

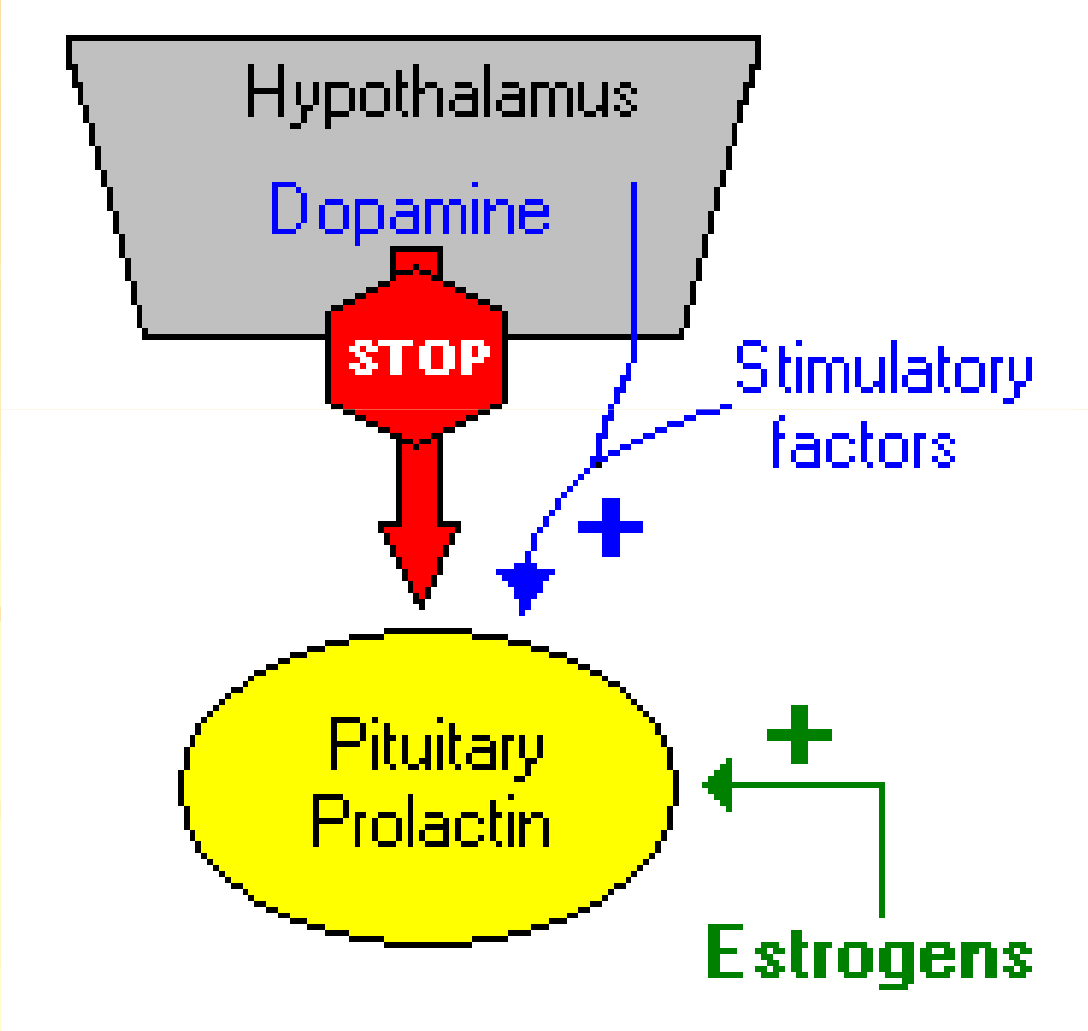
# IGF-1

- Inzulinu podobný růstový faktor, zprostředkovává účinky STH
- Jeho hlavním nosičem je IGFBP 3
- Základní vyšetření při diagnostice akromegalie a gigantismu

# Prolaktin

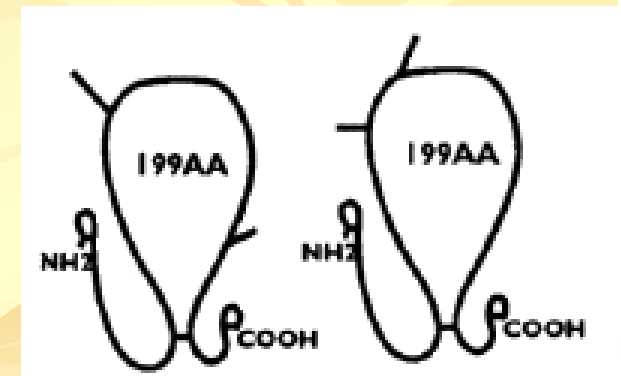
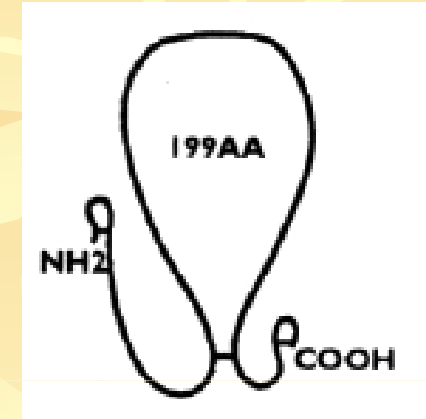


- skládá se ze 198 AK
- jednoduchý polypeptidový řetězec
- fyziologická úloha – zahájení a udržení laktace
- vyskytuje se i ve formě polymerů
- strukturálně podobný HGH a HPL (placentárnímu laktogenu)
- $mw \cong 22\ 500$
- je secernován eosinofilními buňkami předního laloku hypofýzy
- složitá regulace sekrece, nejdůležitější inhibitor je dopamin



# Formy prolaktinu

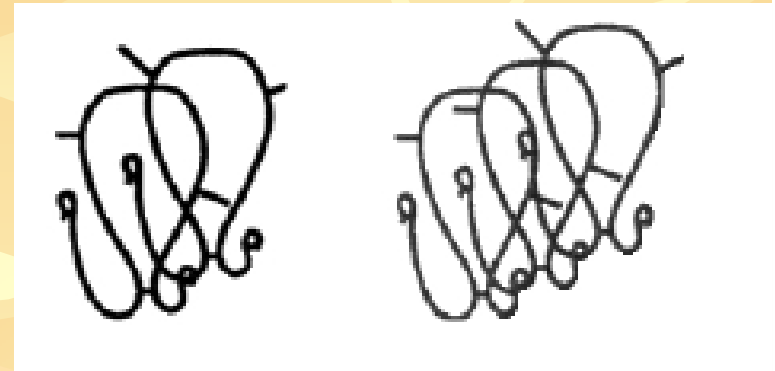
- „little“ PRL
  - MW 23 kD
  - Neglykosylovaný monomer
  - Vysoká bioaktivita a imunoreaktivita
- Glykosylovaný PRL (G-PRL)
  - MW 25 kD
  - Snížená bioaktivita a imunoreaktivita
  - Převládající forma v plasmě.



# Formy prolaktinu

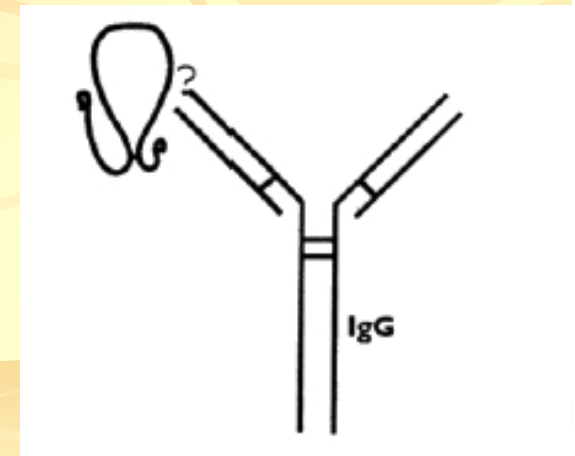
- „Big“ prolaktin

- MW 50 - 70 kD  
směs di- a trimerů G-PRL  
zhoršená vazba na receptor
- může se změnit v malý PRL



- makroprolaktin

- MW 150 - 170 kD  
pravděpodobně G-PRL vázaný na IgG
- Zhoršená vazba na receptor





# Zvyšuje hladinu prolaktinu

- Těhotenství, kojení
- Spánek
- Jídlo
- Stress
- Orgasmus, stimulace prsou
- Nejvyšší hladiny PRL za nočního spánku
- Nejnižší hladina během časných ranních hodin
- vedlejší účinky antipsychotických léků vedoucí k endokrinním a sexuálním poruchám

# Patologické zvýšení hladiny prolaktinu

- **Hypothalamická hyperprolaktinémie**
  - přerušení stopky, infiltrační léze (sarkom, histiocytosa), tumor
- **Hypofyzární adenomy**
  - 70% adenomů jsou prolactinomy
  - ve 25% GH sekretujících adenomů
- **Hypothyroidismus**
- **Renální selhání**
  - 20-30% má hyperprolaktinemii
  - **Vliv abnormalní vazby dopaminu na receptor**
- **Ektopická produkce**
  - Bronchogéní karcinom,
- Hypoprolaktinémie není popsána

# Glandotropní hormony

## ■ Adrenokortikotropní hormon (ACTH)

- stresový hormon
- působí na kůru nadledvin → zvyšuje sekreci glukokortikoidů

## ■ Thyroideu stimulující hormon (TSH)

- řídí sekreci štítné žlázy

## ■ Folikuly stimulující hormon (FSH)

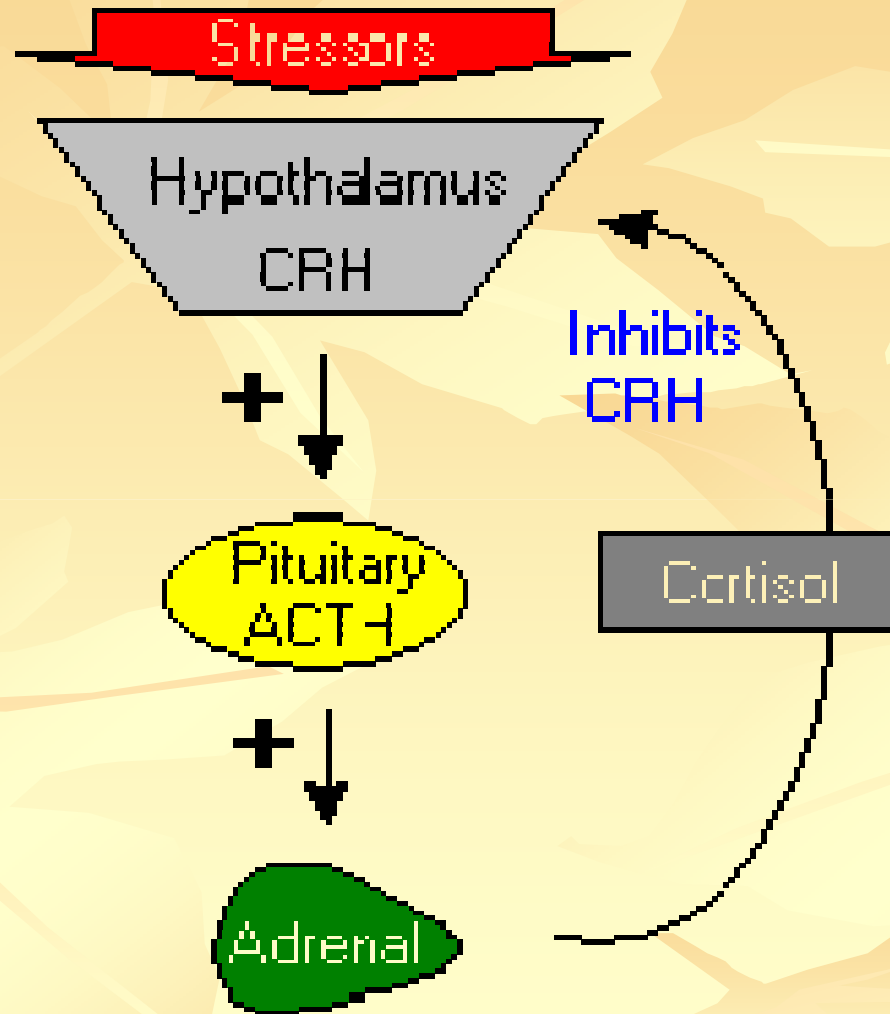
- řídí funkce pohlavních žláz

## ■ Luteinizační hormon (LH)

- řídí funkce pohlavních žláz

# ACTH

- Adrenokortikotropní hormon řídí sekreci glukokortikoidů a androgenů z kůry nadledvin
- Má výrazný cirkadiánní rytmus. Předchází hladiny kortizolu – nejvyšší hladiny 7 – 8 ráno, nejnižší 20 – 22 večer
- Centrální hypokortizolismus – normální nebo snížený ACTH
- Periferní (nadledvinový) hypokortizolismus – výrazně zvýšený ACTH



# Gonadotropiny

- FSH – folikulostimulační hormon
- LH – luteinizační hormon

Stejné podjednotky  $\alpha$

Vzájemně se doplňují při řízení funkce gonád –  
menstruační cyklus a ovulace u žen,  
spermatogeneze u mužů

Periferní hypogonadismus – zvýšené LH i FSH

Centrální hypogonadismus – normální nebo snížené

Menopauza, předčasná puberta – zvýšené hladiny

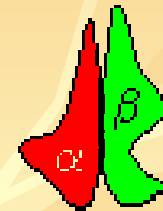
# TSH



Thyroid-stimulating hormone



Luteinizing hormone



Follicle-stimulating hormone

- Tyreostimulační hormon
- je produkován předním lalokem hypofýzy
- Regulace probíhá po ose hypotalamus-adenohypofýza - štítná žláza:
  - z hypotalamu se uvolňuje neurosekreční hormon tyreoliberin (tyreotropin releasing hormon TRH)
  - vyvolává sekreci TSH v adenohypofýze
    - sekrece TSH se inhibuje somatostatinem
  - TSH se váže na své receptory na membráně tyreocytu

# Štítná žláza





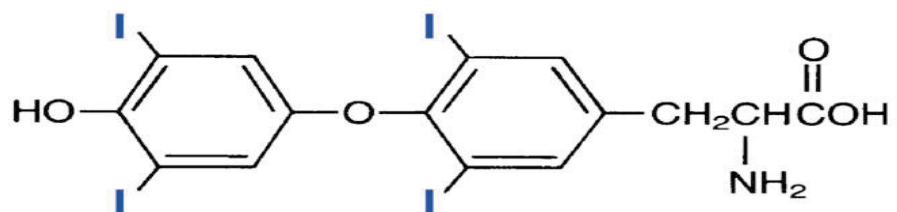
# Účinek hormonů štítné žlázy

- Zvyšují syntézu bílkovin
- Nezbytné pro normální vývoj CNS (zránění neuronů, tvorba myelinu, rozvoj kapilárního řečiště)
- Nedostatek po dokončení vývoje CNS – snížení výkonnosti CNS (útlum, spavost)
- Nezbytné pro vývoj kostí a zubů
- Regulují oxidační reakce organismu
- Regulují metabolismus základních živin, iontů, vody, vit. B
- Regulují rychlost životních funkcí (oběh krevní, nervosvalový přenos, psychické reakce, pasáž GIT)
- Ovlivňují tvorbu a výdej tepla, kardiovaskulární systém, spotřebu kyslíku
- Zvyšují lipolýzu a resorpci sacharidů z GIT

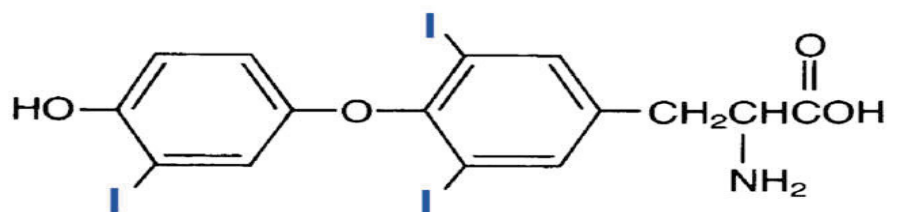
# Hormony štítné žlázy

Tvoří se v buňkách folikulů štítné žlázy

jodované deriváty aromatické aminokyseliny tyroninu  
složené ze 2 zbytků tyrosinu



THYROXINE (T<sub>4</sub>)



TRIIODOTHYRONINE (T<sub>3</sub>)

# Hormony štítné žlázy

- způsobují zvýšení metabolické aktivity  
⇒ vyšší spotřeba  $O_2$  a produkce tepelné energie
- stimulace syntézy RNA a proteosyntézy
- ovlivnění intramediálního metabolismu cukrů, tuků i bílkovin
- zvyšují glykémii

## T4 tyroxin (tetrajodtyronin)

### Tyroxin vzniká proteolytickým štěpením

- v krvi je z 99,97 % vázaný:
  - na tyroxin vázající globulin (TBG 60-70 %)
  - prealbumin (30 % - transtyreтин)
  - zbytek na albumin
- Štítná žláza produkuje za fyziologických okolností až 100x více T4 než T3
- T4 je prohormon pro T3

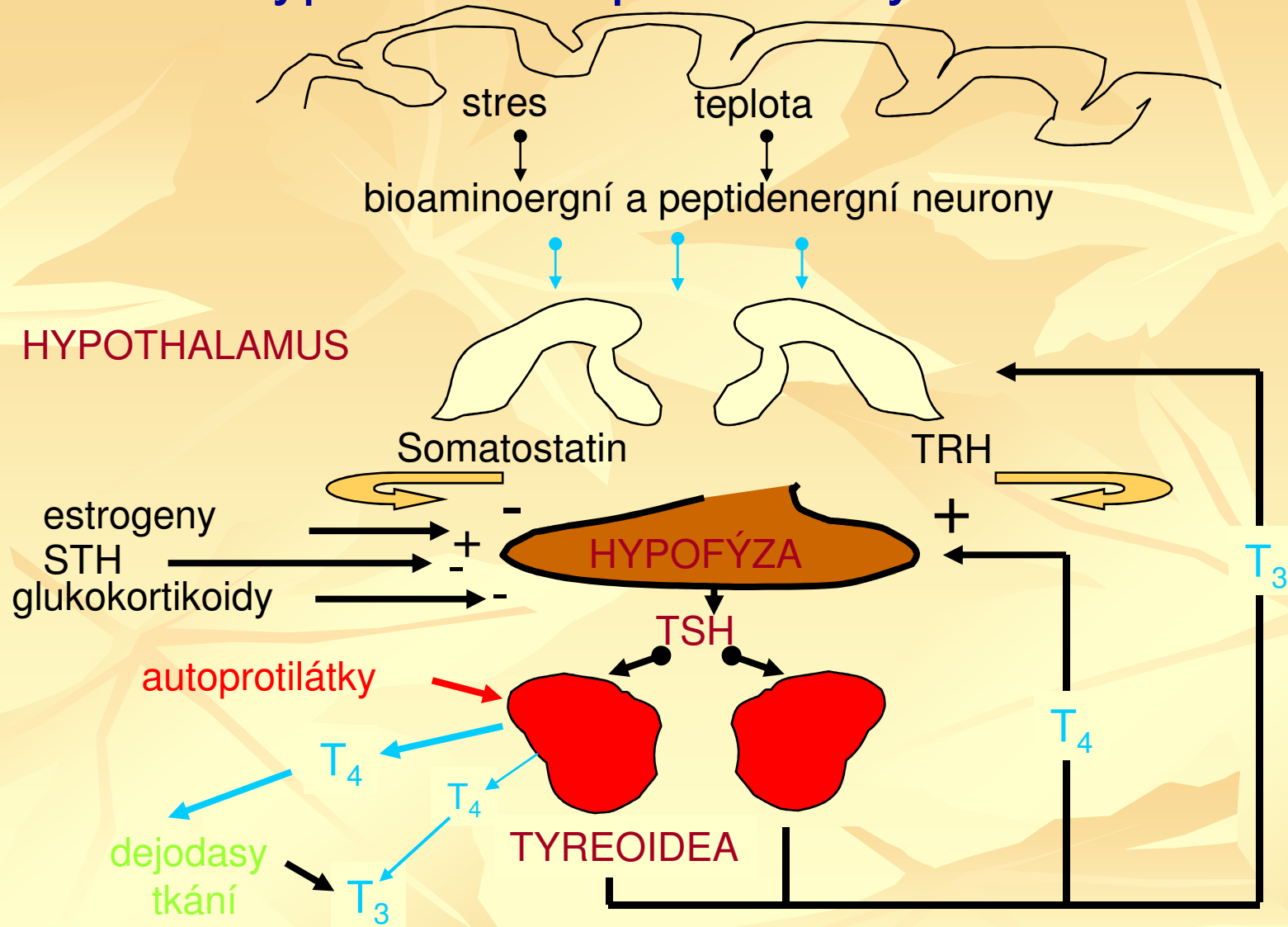
## T3 trijodtyronin

- vzniká dejodací T4 z 20 % ve štítné žláze a z 80 % v periferních tkáních (játrech, ledvinách, svalech)
  - T3 se váže na bílkoviny jen z 99,7 %
  - účinná je pouze volná frakce (FT3), která může vstupovat do cílových buněk
  - podíl účinné volné frakce je 10x vyšší než u T4
- Malá část T4 je dejodována v poloze 5 – vzniká neúčinný reverzní trijodtyronin (rT3)

# Regulace sekrece hormonů štítné žlázy

- Regulace probíhá po ose **hypotalamus-adenohypofýza-štítná žláza**:
  - z hypotalamu se uvolňuje neurosekreční hormon **tyreoliberin (TRH)**
  - vyvolává sekreci **TSH** v adenohypofýze
    - sekrece TSH se inhibuje **somatostatinem**
  - TSH se váže na své receptory na membráně tyreocytu
- T3 a T4 působí negativní zpětnou vazbou**
  - vztah mezi koncentrací **FT4** a produkcí TSH je logaritmicko-lineární
    - pokles FT4 na polovinu způsobí vzrůst TSH 160x
    - proto má stanovení TSH klíčovou úlohu

# Hypothalamo-pituitární-tyreoidální osa



# Hladina tyreoidálních hormonů

## **závisí na:**

- nitrobuněčné proteosyntéze TG
- nabídce jódu a jodaci
- sekreční aktivitě hypotalamu
- koncentraci a funkčním stavu transportních bílkovin
- degradaci hormonů v játrech, ledvinách a svalech



# Primární kongenitální hypothyreóza

- Snížení T4, zvýšení TSH
- Identifikace dětí neonatálním screeningem – suchá kapka krve 72 h po porodu
  - 3.-7. den kapilární krev z patičky, vyšetření TSH
  - při pozitivním nálezu opakované vyšetření z venózní krve za 2 týdny
  - je-li oddálena diagnóza o 3 měsíce od narození –většinou permanentní neurologické postižení
- Kongenitální deficit TBG – 1 / 10 000 živě narozených, snížení T 4 a normální TSH

# Primární kongenitální hypothyreóza

- Dysgeneze štítné žlázy, defektní syntéza hormonů ŠŽ
- Tranzientní kongenitální hypothyreóza
  - transplacentárně přenesené matkou užívané strumigeny
- Hypothyreóza novorozence se strumou
  - defektní syntéza či efekt hormonů, léčená mateřská struma, těžký deficit jodidů
- Incidence 1: 4 000 živě narozených dětí
- Převaha chlapců nad devčátky 2:1

# Hypertyreóza

- Stav hypermetabolismu a hyperaktivity kardiovaskulárního a neuromuskulárního systému indukovaný vysokými hladinami hormonů štítné žlázy

## primární postižení

- Gravesova-Basedova choroba (difuzní toxická struma)
- toxický adenom
- T3 tyreotoxikóza

## sekundární hypertyreozy

- při Hashimotově nemoci
- při subakutní tyreoditidě
- u folikulárních karcinomů štítné žlázy
- u adenomů hypofýzy

## thyreotoxická krize



# Hashimotova thyreoditida

- Autoimunní, lymfocytární, nejčastější příčina strumy u starších dětí a v pubertě
- U 50% pacientů antithyreoglobulinové a antimikrozomální protilátky
- Destrukce parenchymu ŠŽ (fibróza a atrofie)
- Klinika:
  - struma eufunkční nebo hypofunkční, zřídka hyperfunkční
  - asociace s jinými AI - DM, hypoparathyreóza, adrenální insuf.
  - biopsie zřídka indikována

# Hypotyreóza

## primární postižení

–nedostatečnost štítné žlázy

- Vrozená
- Lymfocytární tyreoiditida
- Deficience jódu
- Thyroidectomie

## sekundární postižení

- nedostatečnost hypofýzy

**myxedémové koma**



# Hypothyreóza

- Často u žen kolem 50 let, kde se příznaky skryjí za obraz menopauzy



## ■ Poporodní thyreoiditida

- Destruktivní autoimunní onemocnění, - začíná jako hypertyreóza a je následována hypotyreózní fází
- Bývá příčinou poporodních depresí – laktační psychóza
- 80-85% pacientek má pozitivní antityroidální protilátky

# Vyšetřování funkce štítné žlázy

- TSH
- T4, FT4
- T3, FT3
- TgAb, TPOAb
- TRAK
- Tg, TBG...



# Vyšetřování poruch funkce ŠŽ

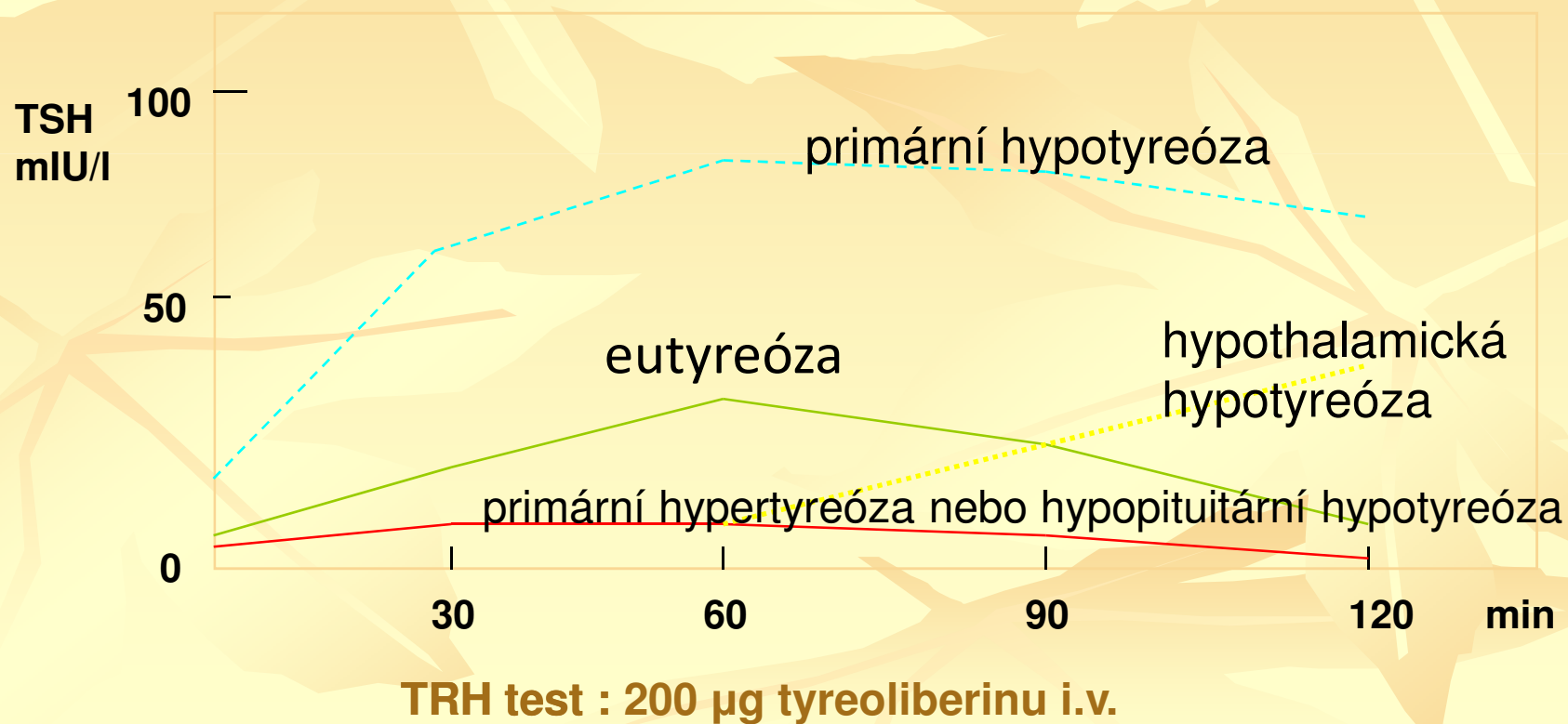
- **osa hypotalamus – hypofýza – štítná žláza neporušena**  $\Rightarrow$  vyšetření TSH - normální  
TSH vylučuje poruchu štítné žlázy
- **při poruše**  $\Rightarrow$  FT4 nebo FT3
  - **hypertyreóza:** TSH  $< 0,1$  mU/l a obvykle FT3 a FT4  $\uparrow$
  - T3 - tyreotoxikóza:  $\uparrow$  jen FT3

## Vyšetřování poruch funkce ŠŽ

- *hypothyreóza*: TSH > 20 mU/l a FT4 ↓
- TSH mimo normu a tyreoidální hormony v normě ⇒ subklinická *hypo*- nebo *hypertyreóza* ⇒ klinická ⇒ změny **FT3 a FT4**
- hypofyzární adenom (produkuje TSH):  
↑ TSH, FT4 a FT3
- nedostatečnost adenohypofýzy (hypopituitarismus) ↓ TSH, FT4 a FT3

## ■ Funkční test s TRH

- odráží sekreci TSH z hypofýzy po stimulaci tyreoliberinem
- indikuje se u sekundárních hypotyreóz
  - při rezistenci na léčbu tyreoidálními hormony



# Protilátky proti štítné žláze

- Lze je najít u všech imunologicky podmíněných nemocí štítné žlázy
- Vnější faktory podmiňující tato onemocnění
  - Infekce
  - Metabolické změny
  - Změny výživy
  - Psychické faktory

# Typy protilátek

- Anti Tg
- Anti TPO
- TRAK – proti TSH receptorům
- Anti T3
- Anti T4
- Anti TSH
- Proti orbitální tkáni

# Anti TPO

- Tyroidální peroxidáza –jodace tyrozinu v tyreoglobulinu
- Vysoká konc.u chronické autoimunní tyreoiditidy, u začínající Hashimotovy tyreoiditidy
- Zvýšené hodnoty Ab u ostatních autoimunních onemocnění
- U fibrózní tyreoiditidy – bez zvýš. antiTg
- Vysoká prognostická hodnota u sledování M.Basedow

# Anti Tg

- Silný autoantigen
- Vysoká konc.u Hashimotovy tyreoiditidy, u chronické autoimunní tyreoiditidy
- U karcinomů při měření Tg – anti Tg ho může vyvázat
- Jako nádorový marker

# Indikace k vyšetření Ab

- Nález strumy
- Náhlý vzestup hladiny TSH
- Při užívání léků – amiodaron, lithium, cytokiny
- V průběhu těhotenství
- U příbuzných pacientů s autoimunním onemocněním
- Při diferenciální diagnostice u hypertyreózy.
- Karcinom štítné žlázy (antiTg)

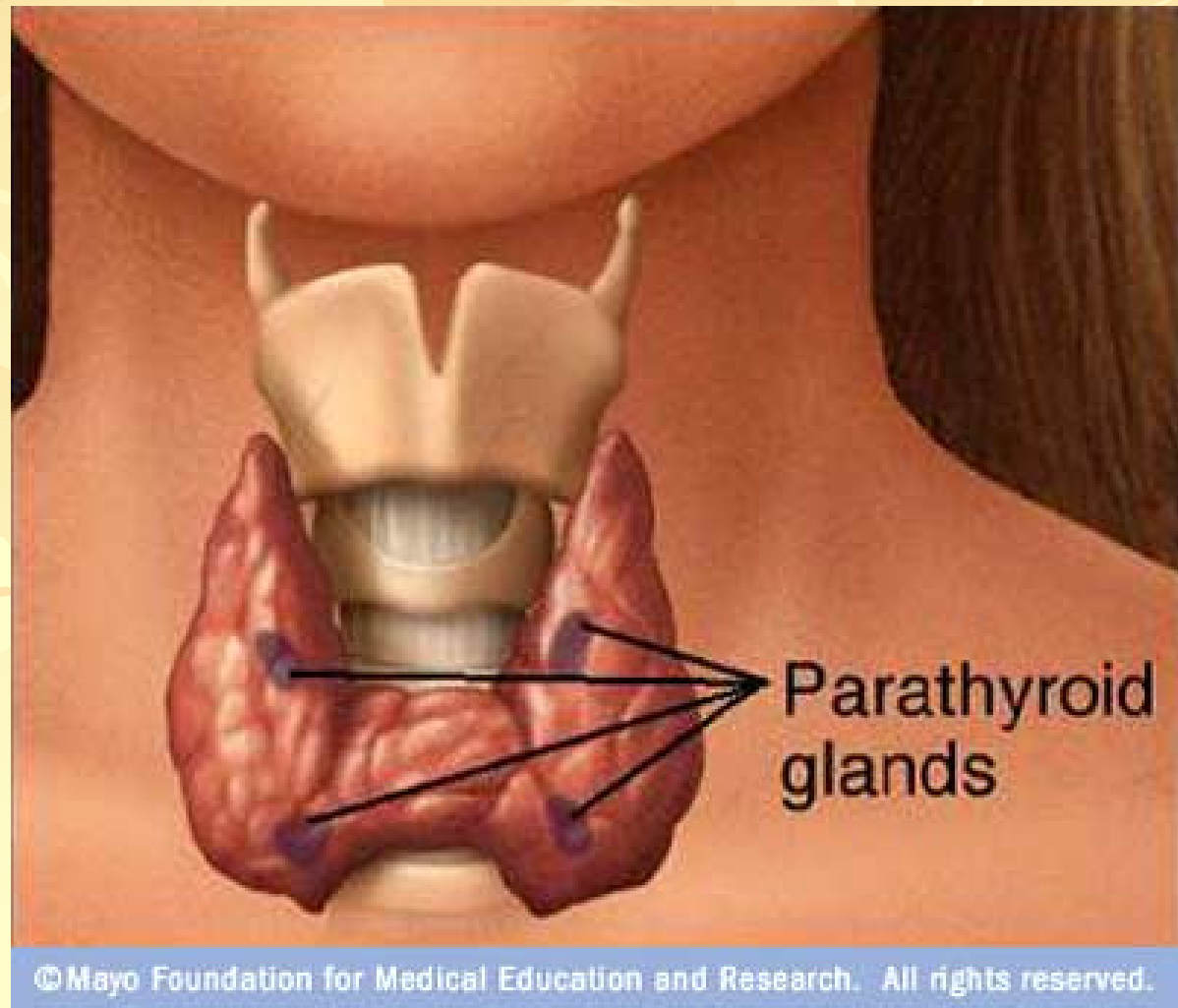


# Thyroidální malignity

- Adenom
  - Papilární karcinom
  - Folikulární karcinom
  - Medulární karcinom
  - Anaplastický karcinom
    - Velkobuněčný
    - Malobuněčný
- Různé
    - Sarkom
    - Lymfom
    - Squamous cell karcinom
    - Plazmabuněčné tumory
    - Metastazující
      - Přímo
      - Ledviny
      - Střeva
      - Melanom

# Příštítná tělíska

- **dva páry** oválných žlázek na zadní straně štítné žlázy (4x2 mm)



# Příštítná tělíska

- **Parathormon** – základní hormon příštítných tělísek, diagnostika primární hyperparatyreózy, diferenciální diagnostika hypokalcémií
- PTH reguluje množství vápníku a fosforu v krvi
- odbourávání vápníku z kostí a uvolňování do krve
- PTH má cirkadiánní rytmus
  - Max 14 – 16.h
  - Min 8.h
  - Odběr do ledové tříště, plazma nebo sérum, -20°C
  - Současně měřit kalcium

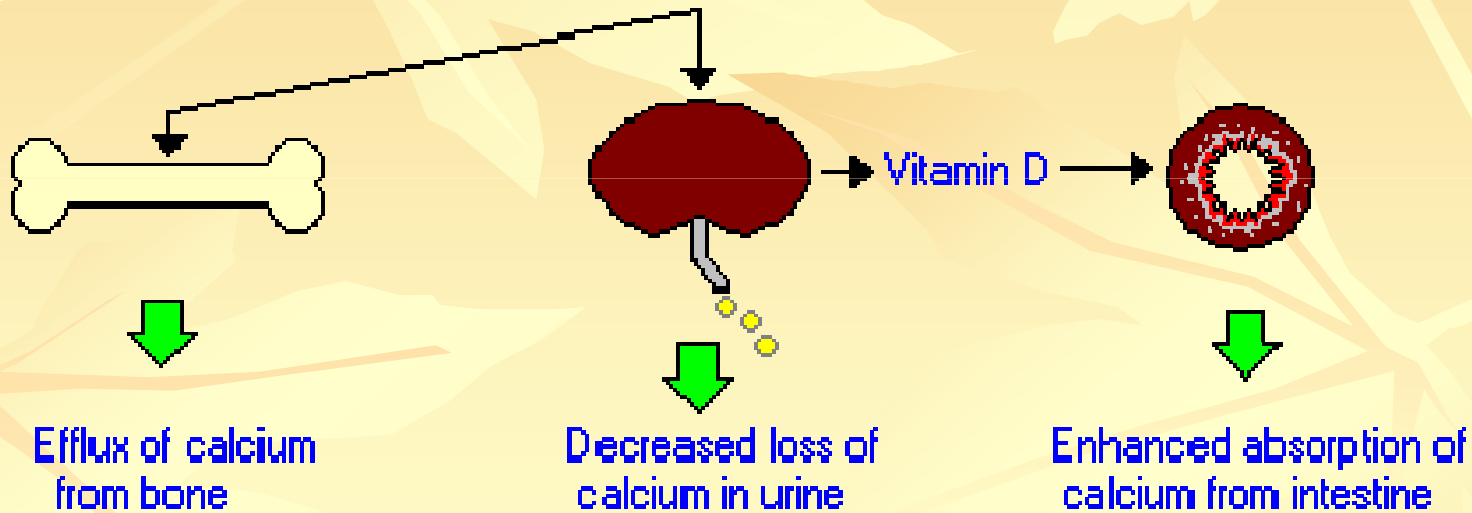
# Primární hyperparatyreóza

- Generalizovaná porucha kalciového, fosfátového a kostního metabolismu – dlouhodobě zvýšená sekrece PTH – nejčastěji adenom
  - Hyperkalcémie, pak se zjišťuje kalciurie ( $\uparrow$ ), fosfatémie ( $\downarrow$ )

**Low concentration of calcium in blood**

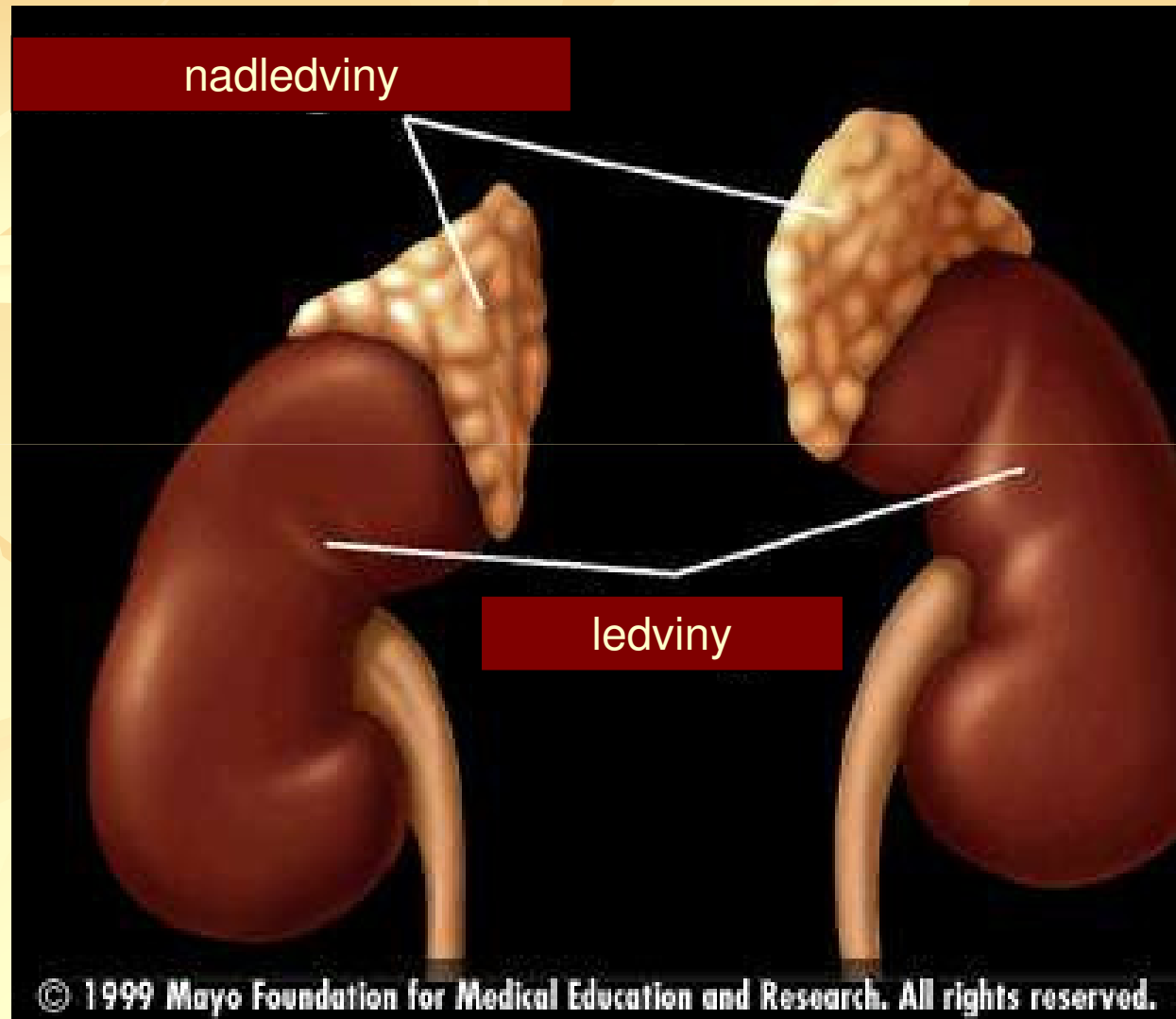


**Release of parathyroid hormone**

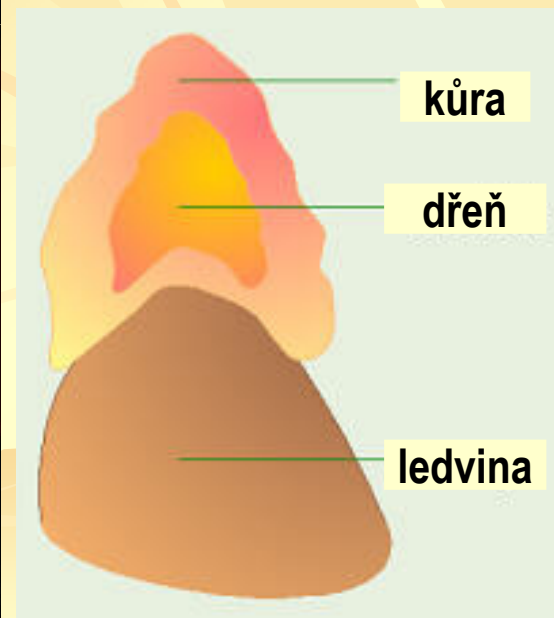


**Increased concentration of calcium in blood**

# Nadledviny



- Dřeň
- Kůra



# Nadledviny

- **Kůra nadledvin (steroidní hormony)**
  - tvorba glukokortikoidů (kortizol)
  - mineralokortikoidů (aldosteron)
  - pohlavních hormonů
  - z cholesterolu tzv. steroidogeneze
- **Dřeň nadledvin (deriváty aminokyselin)**
  - adrenalin a noradrenalin

# Kortizol

- steroidní hormon, tvořený v kůře nadledvin
- nejvyšší o půlnoci, maximum kolem 6 hodiny ráno, ↑ při stresu
- regulace ACTH, CRH
- metabolismus cukrů na úkor metabolismu proteinů
- **účinky**
  - glukoneogeneze z AK a MK
  - Proteolýza- proteokatabolismus - hlavně ve svalech
  - Lipolýza
  - snížení citlivosti receptorů pro inzulin
  - potlačení proteoanabolismu- imunosupresivní , antialergické a antiflogistické účinky, snížené vstřebávání  $\text{Ca}^{2+}$  v GIT
  - ↑ sekrece dřeně nadledvin, ↑ sekrece gastrinu



# Onemocnění kůry nadledvinek

- Syntéza steroidů:
  - zevní zona glomerulosa (produkce mineralokortikoidů – balance Na a K)
  - střední zona fasciculata
  - vnitřní zona reticularis - produkce kortizolu a pohlavních steroidů
- Osa hypothalamus → hypofýza → nadledvinky, negativní zpětná vazba (CRH a ACTH)
- ACTH → syntéza a uvolňování kortizolu a androgenů
- Exogenní kortizol také suprimuje produkci ACTH
- Renin-angiotensin-aldosteronový systém (stejně jako kalium)
- Prekurzor steroidů – cholesterol

# Onemocnění kůry nadledvinek

- **Deficit kortizolu**
  - Hypoglykémie, nezvládnutí stresu, vazomotorický kolaps, hyperpigmentace, apnoické pauzy, hypoglykemické křeče, svalová slabost, únavnost
- **Deficit aldosteronu**
  - Zvracení, hyponatremie, ztráty Na močí, hyperkalémie, acidóza, neprospívání, deplece objemu cirkulující tekutiny, hypotenze, dehydratace, šok, průjem, svalová slabost
  - Exces androgenů a obojetný genitál – pseudohermafroditismus
- **Enzymatické defekty**
  - deficit 21-hydroxylázy
  - deficit 11-beta hydroxylázy
  - deficit 17-hydroxylázy

# DEFICIT 21-HYDROXYLÁZY (6p)

## Kongenitální hyperplázie nadledvinek

- = virilizující steroidní enzymopatie, převaha androgenů
- 3/4 pacientů: ↓ tvorba kortizolu i aldosteronu → ohrožení na životě **solnou poruchou**
- 1/4 pacientů: virilizující forma CAH bez solné poruchy
- ↓ kortizol → stimulace ACTH → nadprodukce androgenů + hyperplázie kůry nadledvin

# Kongenitální hyperplázie nadledvinek (Congenital adrenal hyperplasia = CAH) (Adrenogenitální syndrom)

- AR dědičnost, 1:14 500 (Evropa 1:5 500 – 17 000)
  - 95% - deficit 21-hydroxylázy
  - 4% - deficit 11 $\beta$ -hydroxylázy
  - 1% - další enzymatické defekty
- Součást novorozeneckého screeningu (suchá kapka krve z paty)

# Hypofunkce kůry nadledvinek

## Addisonova choroba

hypokortikalismus (příčina: autoimunita, hypoplazie, atrofie)

↓ sekrece kortizolu, aldosteronu i pohlavních hormonů

- poruchy metabolismu živin při zátěži
- poruchy vodního a minerálového hospodářství (hypotenze, slabost (↑ K<sup>+</sup>))
- kožní pigmentace (při ↑ sekreci ACTH)
- addisonská krize - život ohrožující situace



# Addisonova choroba

## Diagnóza

- Ranní hladina kortizolu ↓ ( $< 50 \mu\text{g/l}$ )
- Ranní hladina ACTH ↑ ( $> 200 \text{ pg/ml}$ )
- Plazmatická reninová aktivita ↑
- Plazmatická hladina aldosteronu ↓
  - ACTH test: nedochází ke zvýšení kortizolu
  - autoprotilátky proti cytoplasmatickým antigenům a buňkám kůry nadledvinek

# Hyperfunkce kůry nadledvinek

Cushingova choroba, syndrom - v 70% hypofýza, 15% ektopie, 10% adenom kůry, iatrogenně)

- porucha metabolismu bílkovin (proteokatabolismus)
  - silné tělo, tenké končetiny, měsíčitý obličej
  - atrofie svalů a podkoží
  - převislá tenká kůže, strie
  - špatné hojení ran
- porucha metabolismu cukrů, tuků, iontů a vody
  - diabetes
  - osteoporóza
  - hypertenze
- hirsutismus (při ↑ ACTH → ↑ pohl. hormonů kůry)
- žaludeční vředy
- lokálně: poruchy zraku

# Cushingův syndrom



- U dětí progresivní centrální obezita, opoždění v růstu, slabost, akné, býčí šíje, hypertenze, strie, pletora, hyperpigmentace, osteoporóza
- Zvýšená hladina plazmatického kortizolu, hypokalémie, hypochloremická alkalóza
- Příčiny:
  - adenom, karcinom, nodulární hyperplázie, vzácně zvýšená sekrece ACTH
  - Iatrogenní syndrom daleko častější



# Aldosteron

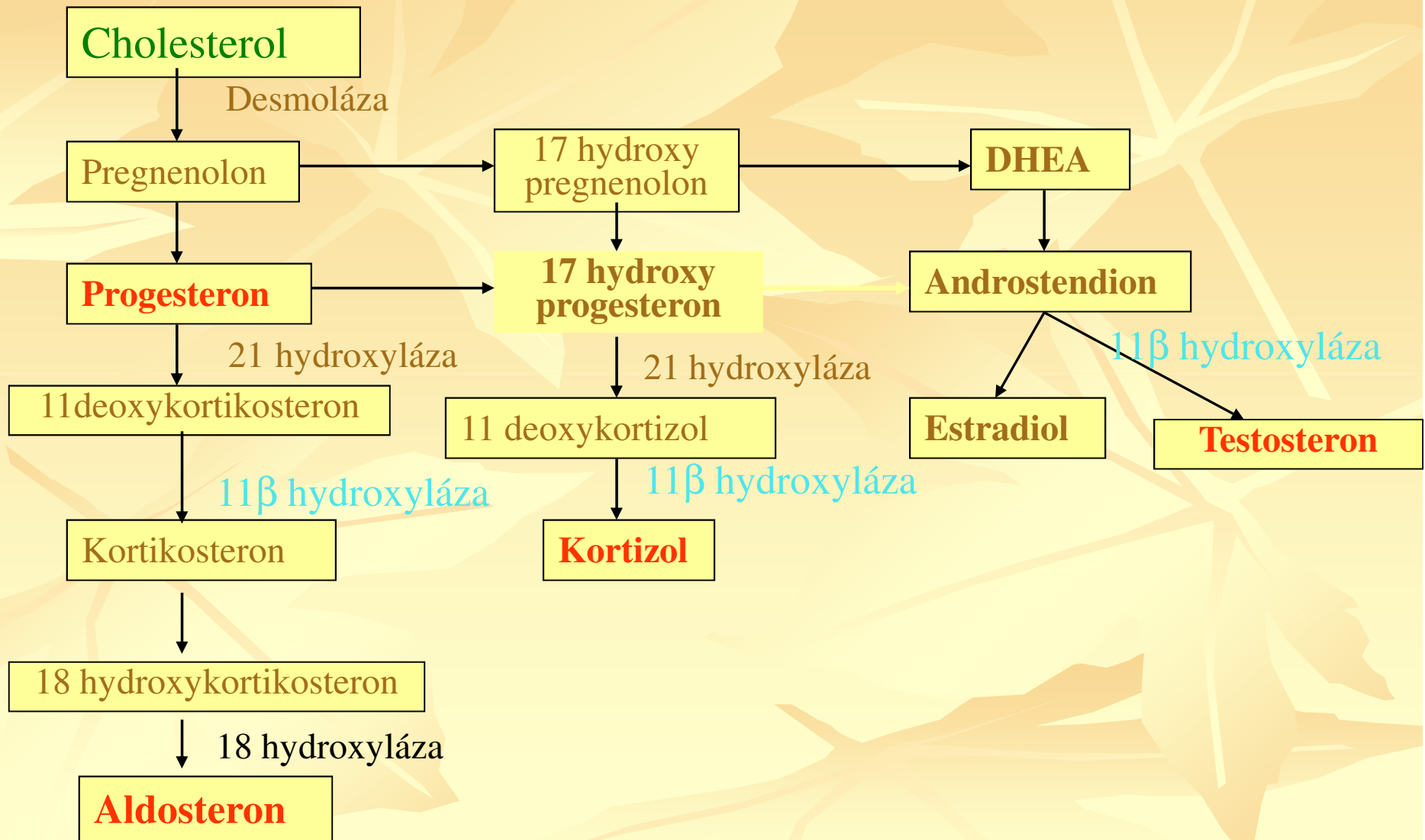
- steroidní hormon
- ACTH není zpětná vazba (!)
- **zadržuje v těle sodík (v ledvinách ho mění za draslík)**
- **zvyšuje vylučování draslíku močí**
- **zvyšuje krevní tlak**

Poruchy: Connův syndrom

- hypertenze
- hypokalémie

Addisonova choroba

# Steroidogeneze v kůře nadledvin



# Dřeň nadledvin

## Adrenalin

- působí na srdeční sval (zrychluje frekvenci a zesiluje stah)
- rozšiřuje věnčité tepny srdce
- rozšiřuje tepny svalů a mozku
- zvyšuje srdeční výdej a krevní tlak
- rozšiřuje dýchací cesty
- zvyšuje rozkládání zásobních cukrů
- zvyšuje využití kyseliny mléčné
- snižuje pohyby zažívacího traktu

# Dřeň nadledvin

## Noradrenalin

- působí na srdeční sval (zrychluje frekvenci a zesiluje stah)
- rozšiřuje věnčité tepny srdce
- zužuje tepny svalů a mozku
- zvyšuje srdeční výdej a krevní tlak
- rozkládá tuky

# Nadledviny - Dřeň

## **Hypersekrece: feochromocytom**

- hypertenze (záchvatová) → bolesti hlavy, nervozita, třes, úzkost
- tachykardie
- bledost, pot
- v moči kyselina vanilmandlová

# Pohlavní hormony

## testosteron, estron, estradiol, progesteron

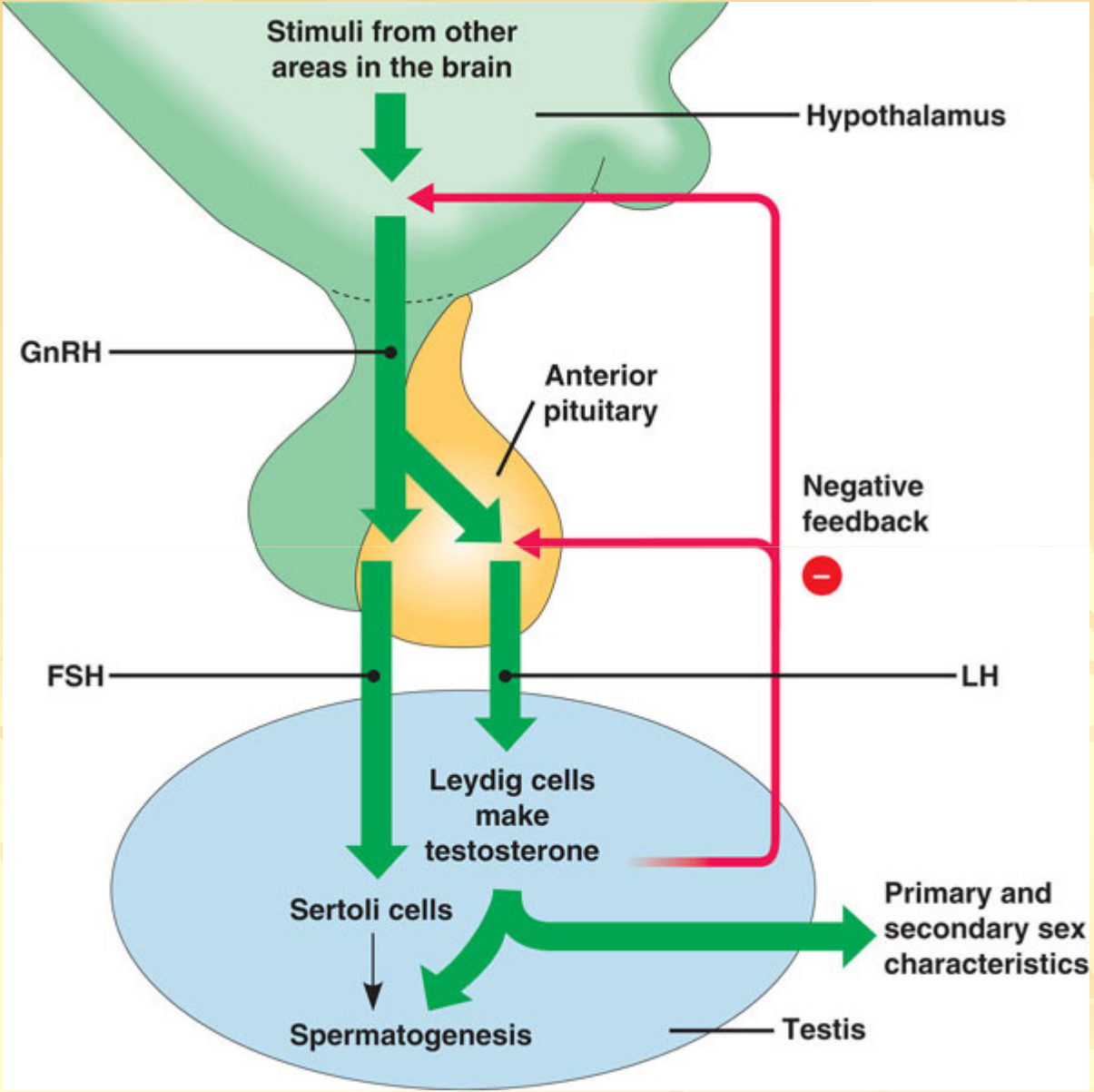
### ■ zvýšená sekrece

- při diabetes mellitus (spillover sy inzulínu)
- zvýšená sekrece při akromegalii (spillover sy IGF 1)
- adrenogenitální sy (enzymatický blok tvorby kortizolu)
  - **u žen** hirsutismus, plešatost  
omezený vývoj sekundárních ženských pohlavních znaků  
vyvinuté svaly
  - **u mužů** - předčasná puberta

# Testosteron

je produkován ve varlatech

- **ovlivňuje vývoj pohlavních orgánů**
- **ovlivňuje sekundární pohlavní znaky**
- **zvyšuje syntézu bílkovin**
- **zesiluje tvorbu kostí**
- **zvyšuje růst svalové tkáně**

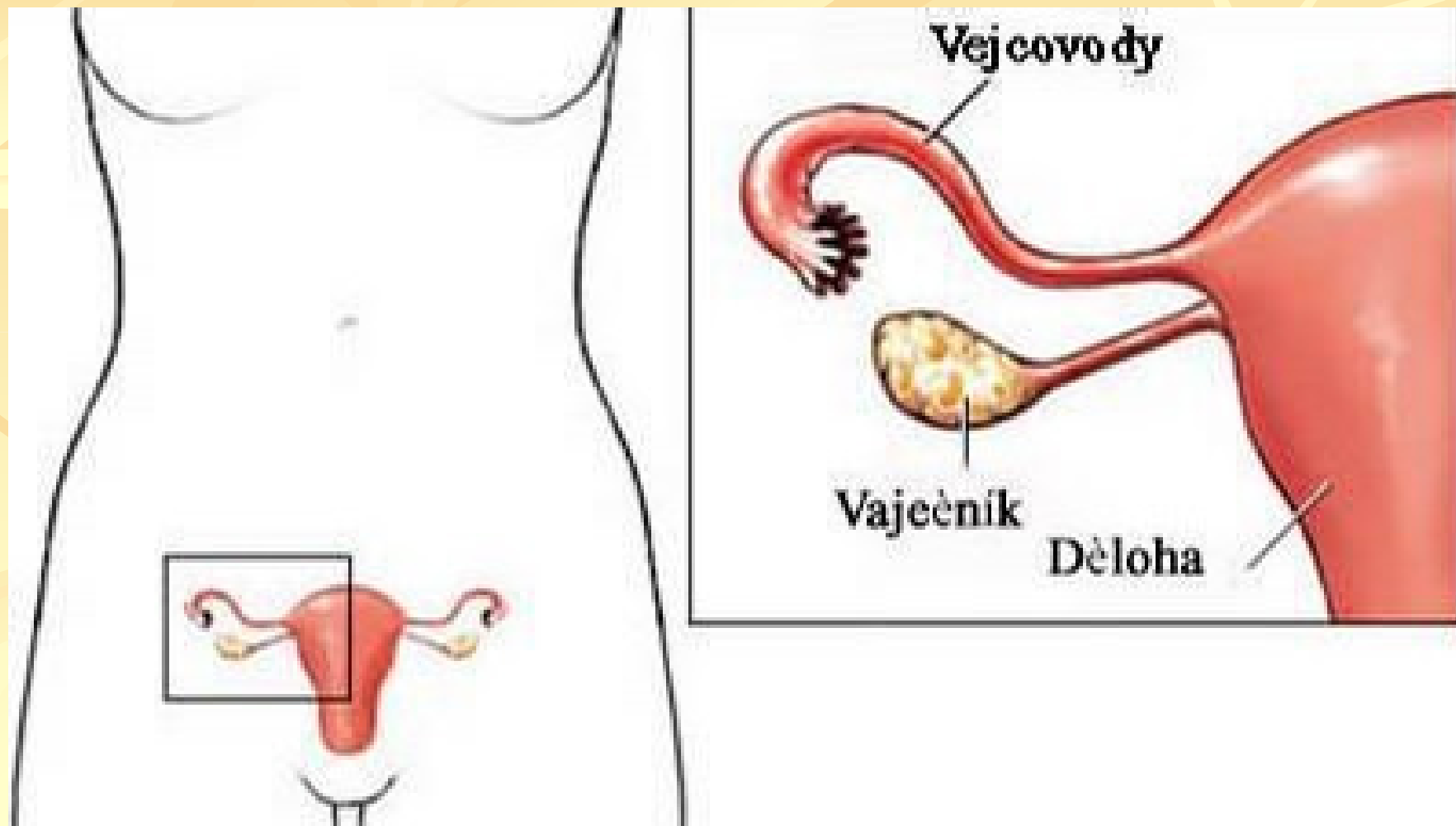




# Estrogeny

- působí na vývoj ženských pohlavních znaků
- zvyšují dráždivost děložního svalstva
- navozují menstruační cyklus
- podporují tvorbu mléka
- ovlivňují tvorbu a ukládání tuků na bocích, na stehnech a na prsou
- zadržují vodu
- mají anabolický účinek (daleko menší než testosteron)
- ovlivňují ženské chování

# Vaječník

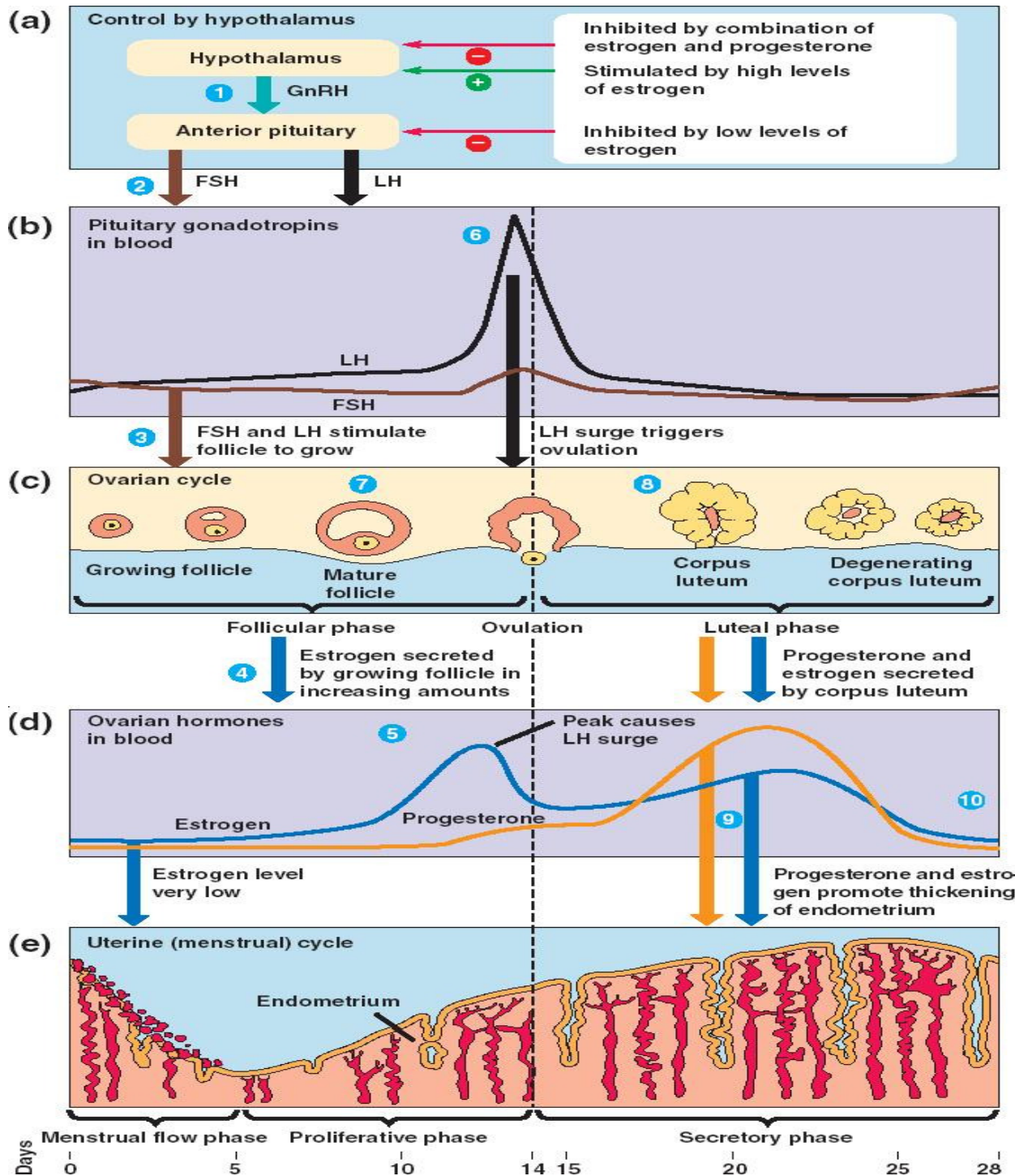


# Progesteron

- vzniká ve žlutém tělísku, které zbude po vyplavení vajíčka do vejcovodu
- působí na další fázi menstruačního cyklu - připravuje děložní sliznici k uhnízdění vajíčka
- způsobuje růst mléčné žlázy
- snižuje vliv estrogenů
- zvyšuje tělesnou teplotu

# Ovulační cyklus

- Cyklické změny produkce pohlavních hormonů – cyklické změny pohlavních orgánů
- Vaječníky procházejí ovulačním a děloha menstruačním cyklem
- Folikulární fáze:
  - Ve vaječníku vzniká váček Graafův folikul, v němž je zralé vajíčko.
  - Asi 12. – 15. den po menstruaci je vajíčko uvolněno (ovulace ), je zachyceno nálevkou vejcovodu a postupuje do dělohy
- Luteální fáze:
  - Místo Graafova folikulu vzniká žluté tělísko.
  - Produkce progesteronu – v případě otěhotnění má vliv na průběh těhotenství, jinak žluté tělísko zaniká, vzniká nový Graafův folikul a nastupuje folikulární fáze

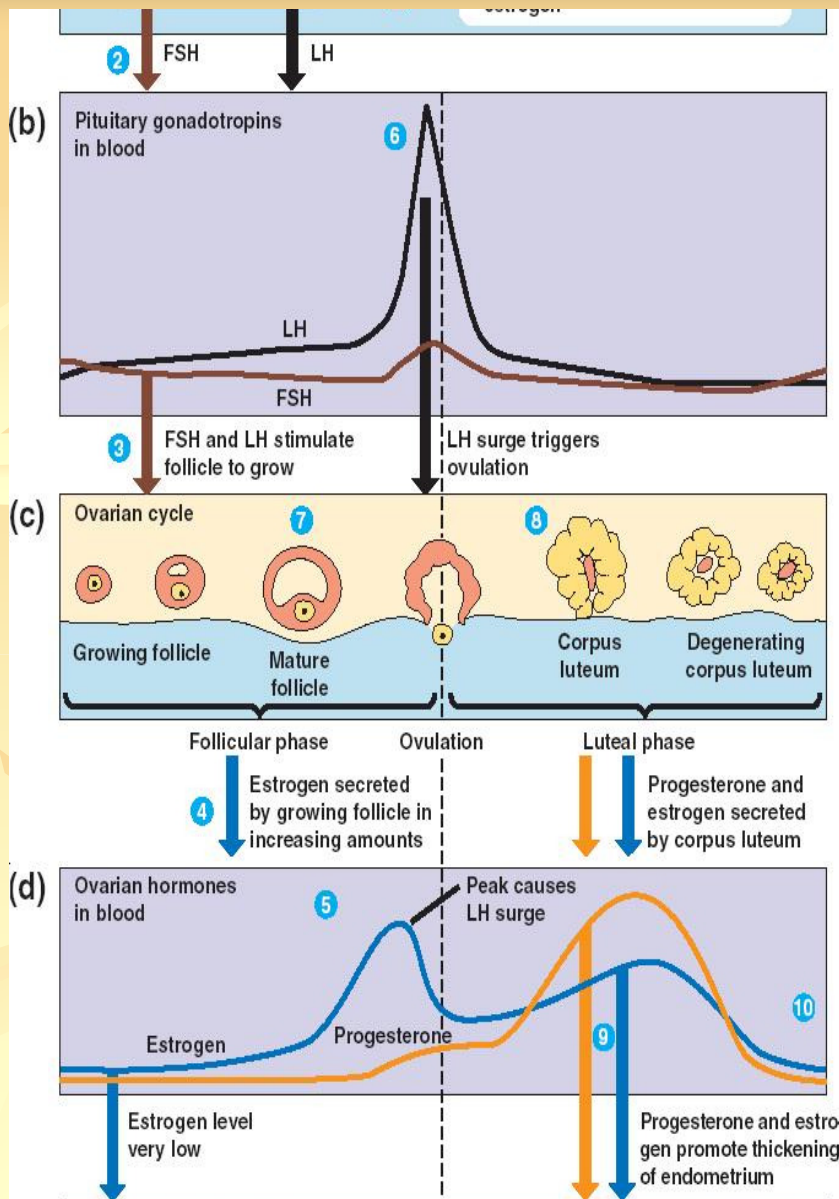


Hypotalamus uvolňuje GnRH, který stimuluje hypofýzu k produkci malého množství FSH a LH

FSH stimuluje folikul k růstu, rovněž pomáhá LH

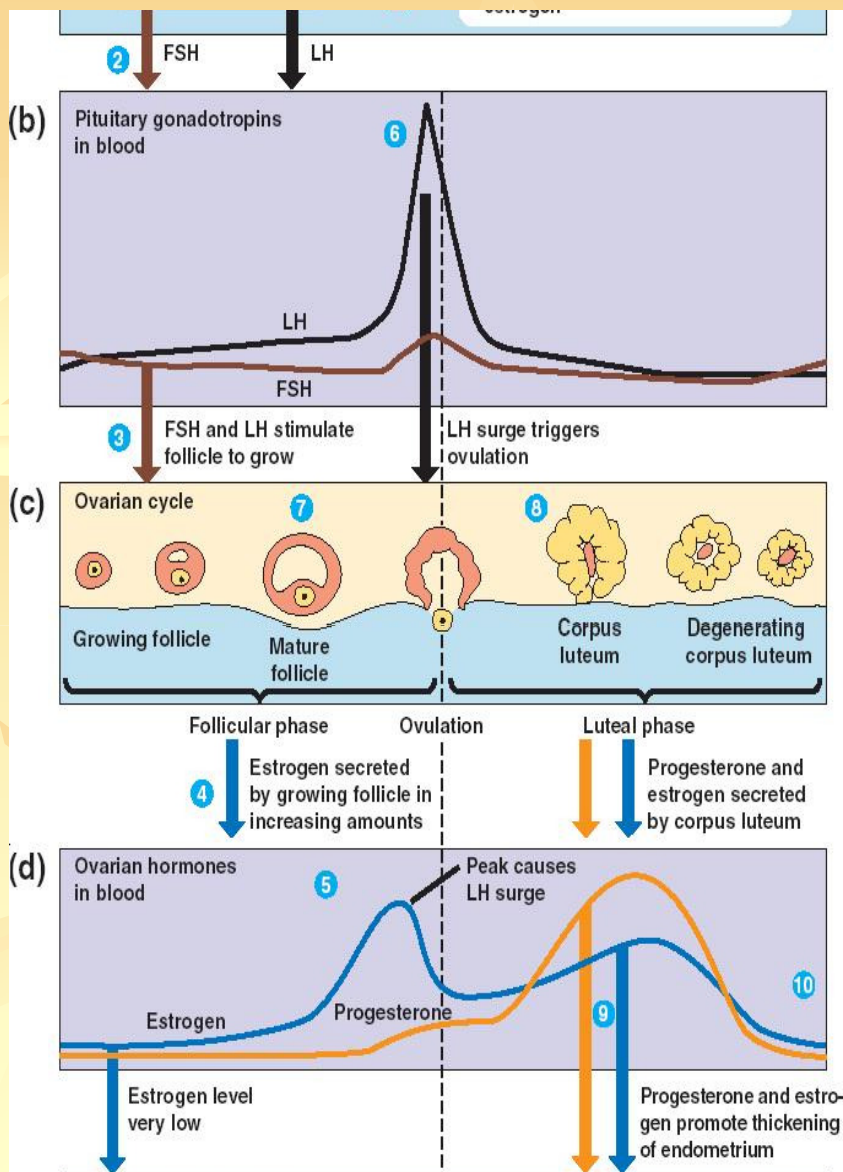
Každý cyklus začne růst několik folikulů, ale jen jeden dozraje

Buňky rostoucího folikulu začínají produkovat estrogen – během tzv. folikulární fáze dochází k mírnému nárůstu estrogenu



Nízká hladina estrogenu inhibuje hypofýzu, která tvoří málo FSH a LH  
 Rostoucí folikul ovšem produkuje stále větší množství estrogenu a následně se prudce zvyšuje i sekrece FSH a LH  
 Zatímco nízká koncentrace estrogenu inhibuje hypofýzu, vysoká koncentrace estrogenu ji stimuluje

Je možno vidět, jak pík estrogenu je následován píkem FSH a LH. Efekt je vyšší pro LH, neboť vysoká koncentrace estrogenu zvyšuje citlivost LH-produkující buňky hypofýzy pro GnRH  
 Folikul nyní silně odpovídá na LH, buňky jsou citlivé na LH.  
 Nastává pozitivní zpětná vazba: více estrogenu znamená více LH, více LH znamená růst folikulu a více estrogenu



Folikul se nachází u kraje ovaria. Asi den po vrcholu LH folikul praská a uvolňuje sekundární oocyt, nastává ovulace

Po ovulaci nastává luteální fáze, LH stimuluje prasklý folikul do přeměny v corpus luteum

Corpus luteum produkuje estrogeny a progesteron

Nastává negativní zpětná vazba: estrogeny a progesteron působí negativně na hypotalamus, který inhibuje adenohipofýzu v produkci FSH a LH

Corpus luteum degeneruje a hladina progesteronu a estrogenů prudce klesá

Tím se ruší negativní zpětná vazba, uvolňuje se činnost hypotalamu a nastává nový cyklus

# Hormonální kontrola u mužů

- z mužských pohlavních hormonů, androgenů, je nejdůležitější testosteron
- androgeny jsou steroidní hormony, které produkují tzv. Leydigovy buňky v testes
- testosteron odpovídá za primární pohlavní znaky i za sekundarismy
  - prohloubení hlasu
  - růst vousů
  - růst svalů (androgeny stimulují syntézu proteinů)



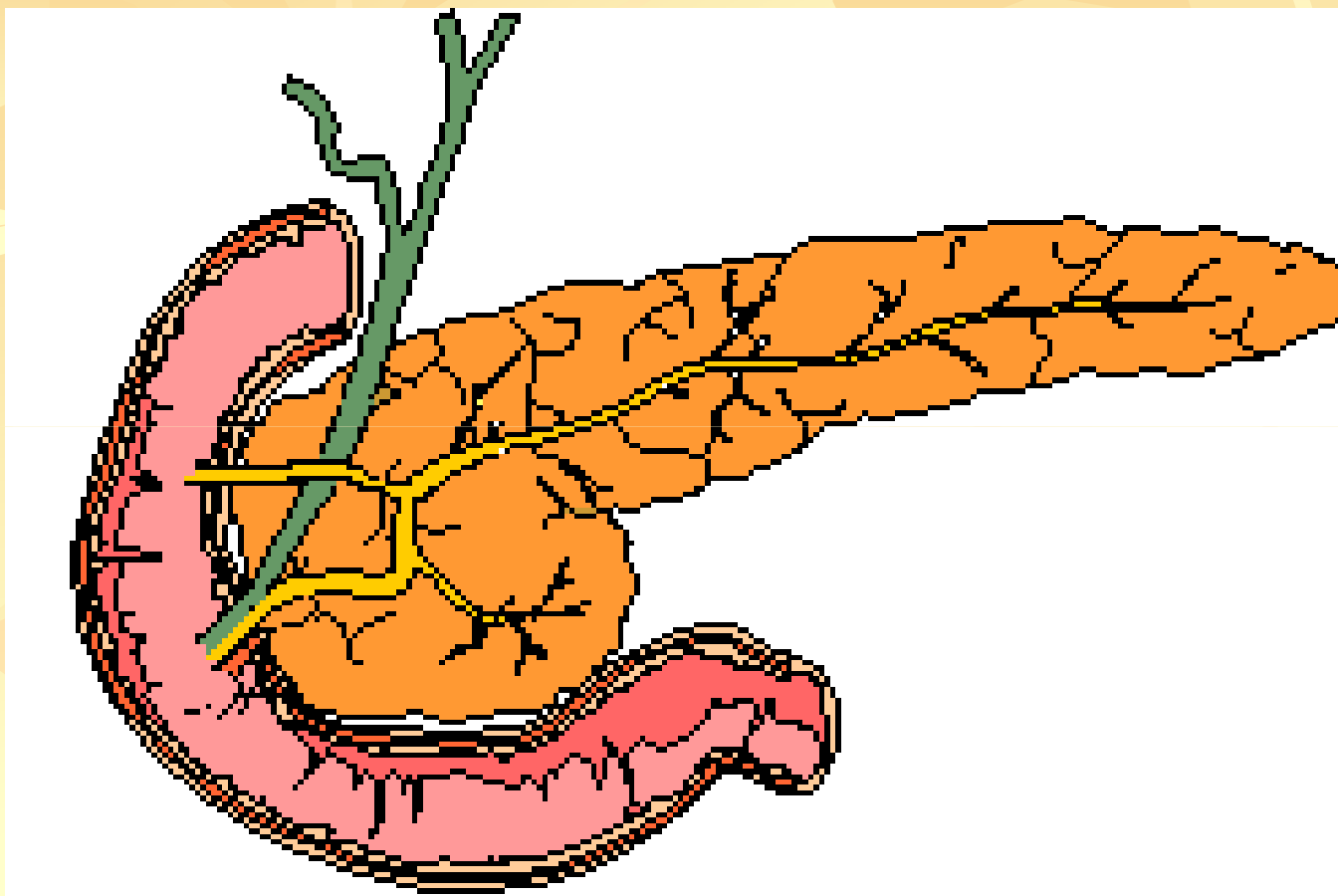
# Fertilizace

- sekundární oocyt je uvolněn z tzv. Graafova folikulu při ovulaci
- oocyt je kryt granulózními buňkami
- mezi granulózními buňkami a plazmatickou membránou je ještě vrstva, která se nazývá zona pellucida



Proniknutí spermie do zona pellucida

# Pankreas



**Většina má exokrinní funkci (enzymy zažívacího traktu).  
1%-2% endokrinní funkce - Langerhansovy ostrůvky**

# Langerhansovy ostrůvky pankreatu

- Buňky **B (beta)** produkují **inzulín**
- Buňky **A (alfa)** produkují **glukagon**
- Buňky **D (delta)** produkují **somatostatin**
- Buňky **F** produkují **pankreatický polypeptid (PP)**

# Jaterní regulace glykémie

- **Strava bohatá na cukry - glukóza do intestinálních kapilár - nepravidelná utilizace**
- **Cestou v. portae do jater.**
- **Játra pomáhají stabilizovat glykémii - nadbytečná glukóza vstupuje do jaterních buněk - konvertuje se na glykogen**
- **Přesahuje-li glykémie glykogenovou kapacitu jater mění se na tuk.**
- **Stoupne-li potřeba glukózy, mění se glykogen zpět na glukózu.**

# Glukagon

## ■ Regulace

1. Inhibice hyperglykemií, stimulace hypoglykemií (opak inzulínu),
2. Inhibice sacharidy a tuky v potravě, inzulínem a somatostatinem
3. Stimulace adrenalinem (stres), kortizolem, střevními hormony, aminokyselinami z potravy a vagem

## ■ Účinek

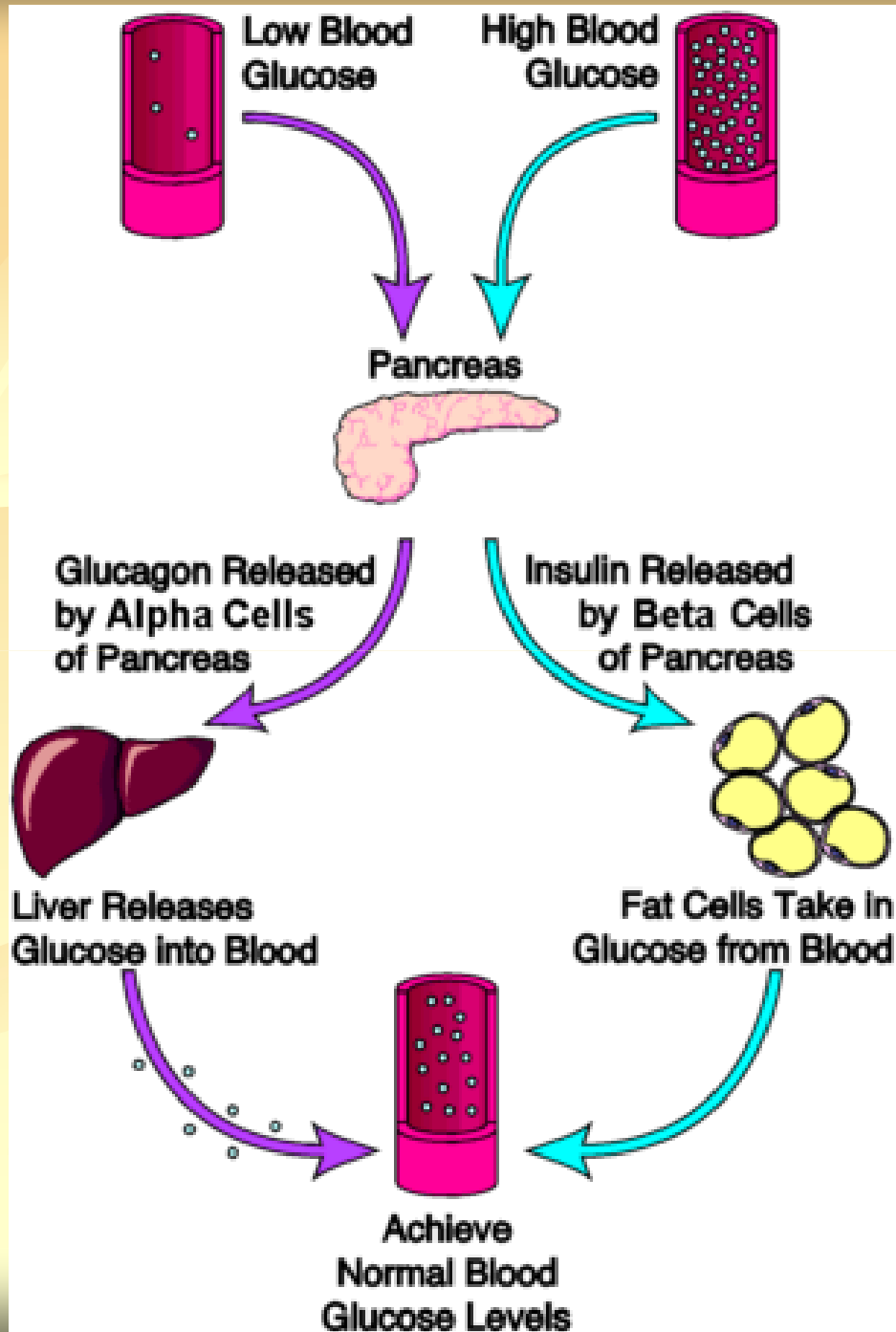
Glykogenolytický, glukoneogenetický, lipolytický a ketogenní (stimulace adenylcyklázy a tvorba cAMP)

# Glukagon

- Nedostatek se nevyskytuje
- Nadbytek = slabý diabetes (jako nedostatek inzulínu)  
je často spojen se stresem, chronickým onemocněním  
jater a ledvin
- Doprovází často diabetes mellitus (zesiluje jeho příznaky)

# Somatostatin

inhibuje sekreci inzulínu a glukagonu přímo v  
Langerhansových ostrůvcích („šetří“ A a B buňky)



Glukóza z potravy zvyšuje svou hladinu v krvi

Stimulace buněk pankreatu ke tvorbě inzulínu

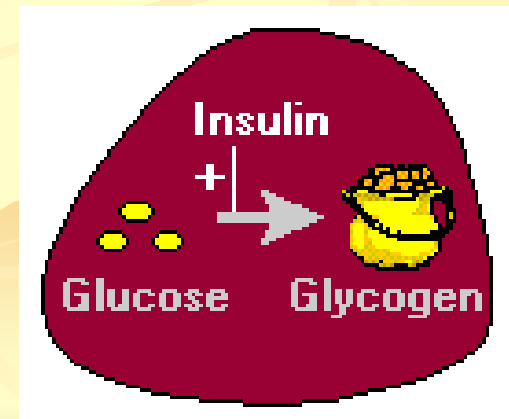
Inzulín usnadňuje vstup glukózy do buněk.

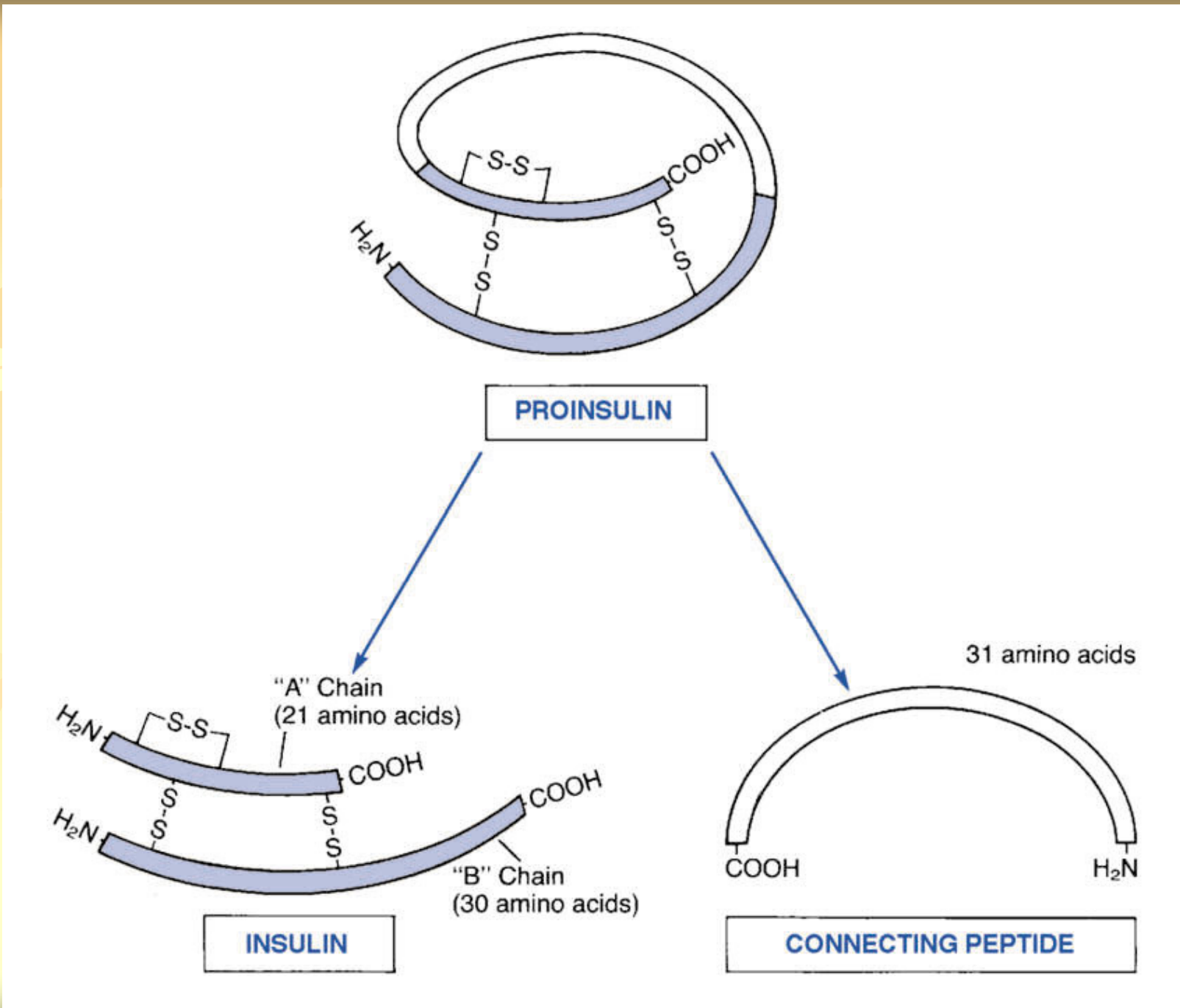
Zpětná vazba na omezení produkce inzulínu.



# Inzulín

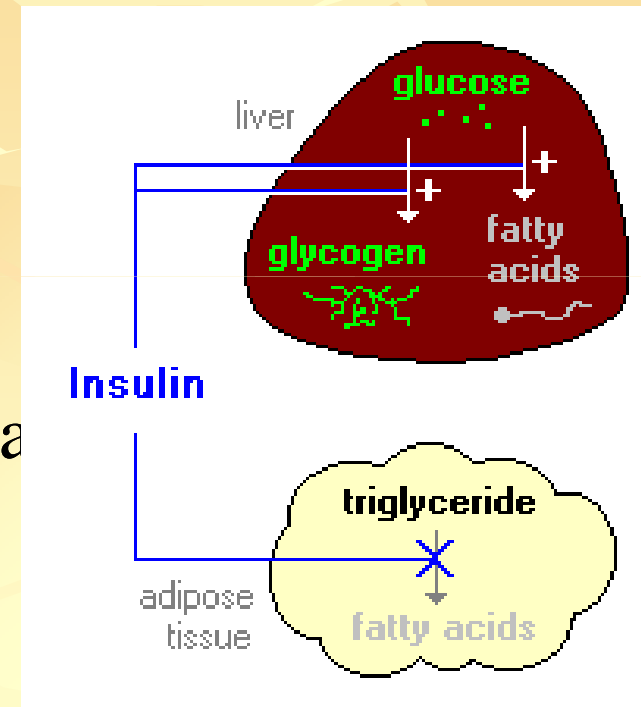
- Syntetizován beta buňkami pankreatu
- Usnadňuje vstup glukózy do svalové, tukové a dalších tkání
- Stimuluje ukládání glukózy ve formě glykogenu





# Inzulín a lipidový metabolismus

- Inzulín podporuje syntézu mastných kyselin v játrech
- inhibuje uvolňování tuku z tukové tkáně
- Usnadňuje vstup glukózy do adipocytů, glukóza může být použita k syntéze glycerolu
- Nepřímo stimuluje tvorbu tukové tkáně.



# Typy DM

- Type 1 (IDDM) na inzulínu závislý
  - Destrukce beta buněk pankreatu
  - Žádná produkce inzulínu
- Type 2 (NIDDM) na inzulínu nezávislý
  - Buňky méně odpovídají na inzulín
  - Změněná produkce inzulínu

# Diabetes mellitus

- Vysoká glykémie
- Překročení ledvinového „prahu“ sacharidů = velká exkrece cukrů ledvinami (glykosurie)
- Vzestup osmotického tlaku moči = redukce zpětné sekrece vody = zvýšení objemu moči (polyurie) = žízeň (polydipsie)

# Tkáňové hormony

- Látky tvořené rozptýlenými buňkami ve stěnách některých orgánů (např. střevní stěna, ledviny)
- Přenos krví nebo tkáňovou tekutinou
- Možný i účinek na místě vzniku
- Tkáňové hormony produkují
  - Trávící systém
  - Ledviny
  - Srdce

# Hormony tkáňových žláz a jejich fce

## ■ Trávící systém

### ■ ŽALUDEK

#### ■ GASTRIN

- Stimuluje trávení
- Tvořen v buňkách žaludeční sliznice
- Podporuje produkci žaludeční šťávy a  $H^+$  a  $Cl^-$ .

### ■ TENKÉ STŘEVO

#### ■ CHOLECYSTOKININ

- Stimuluje vylučování žluče a pankreatické šťávy
- Navozuje pocit sytosti

#### ■ SEKRETIN

- Podporuje sekreci žluče a pankreatické šťávy

## ■ MOTILIN

- Podporuje peristaltiku

## ■ SOMATOSTATIN

- Produkován i langerhansovými ostrůvky a buňkami hypotalamu
- Tlumí uvolňování růstového hormonu
- Antagonista cholecystokininu a sekretinu
- Ovlivňuje kontrakce žaludku a střev
- Synteticky připravený somatosatin (oktreodit) se užívá při léčbě akromegálie

## ■ ŽALUDEČNÍ INHIBIČNÍ PEPTID

- Tlumí sekreci HCl



## ■ LEDVINY

### ■ RENIN

- Zvyšuje tlak → vylučování do krve při nízkém tlaku
- Zadržuje v těle vodu a sodík
- Podporuje produkci ALDOSTERONU

### ■ ERYTROPOETIN

- Podporuje tvorbu červených krvinek

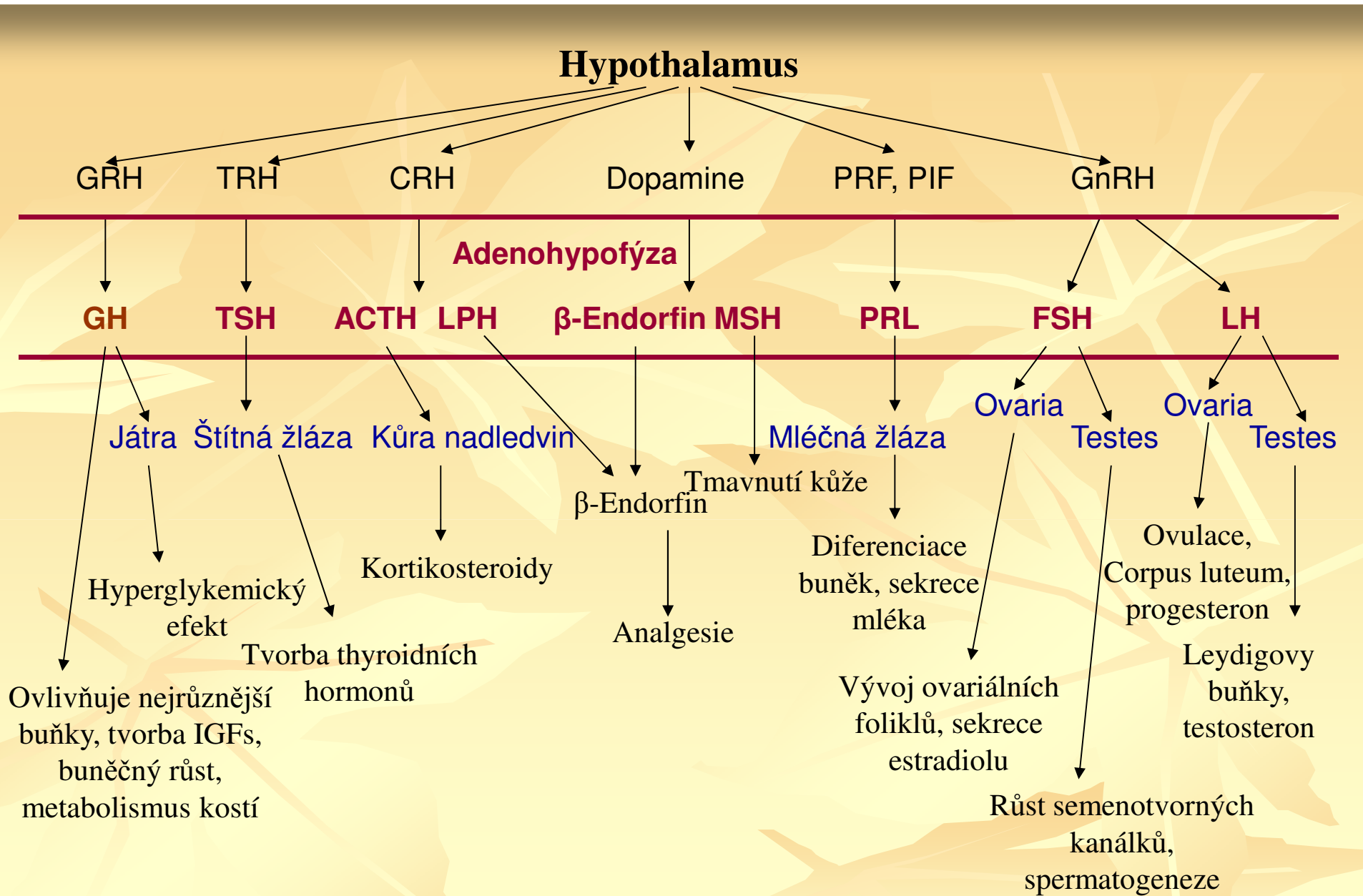
## ■ SRDCE

### ■ Atriový Natriuretický Faktor (ANF)

- Zvyšuje vylučování sodíku z ledvin
- Rozšiřuje cévy → snížení tlaku



# **Regulace tvorby hormonů**



GH-Růstový hormon, TSH-Thyreoidu stimulující hormon, ACTH-Adrenokortikotropní hormon, LPH-Lipotropin, MSH-Melanocyty stimulující hormon, PRL-Prolaktin, FSH-Folikly stimulující hormon, LH-Luteinizační hormon

**Hormonální kaskáda**  
**Amplifikace signálu**

Vnější či vnitřní signál →

**CNS**

Elektricko-chemický signál

**Limbický systém**

Elektricko-chemický signál

**Hypothalamus**

Uvolňující hormony (ng)

**Adenohypofýza**

Adenohypofyzární hormony ( $\mu\text{g}$ )

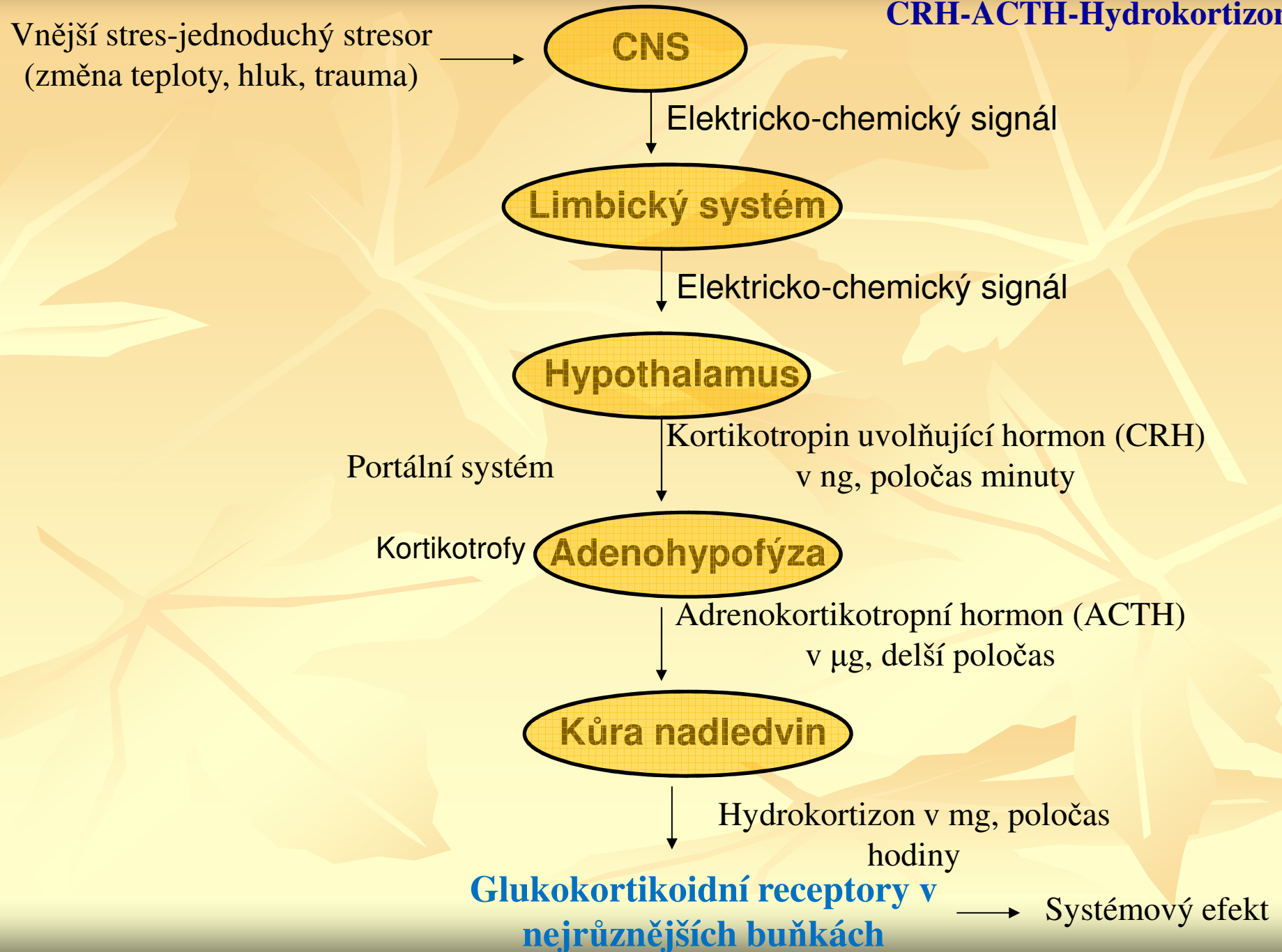
**Cílová „žláza“**

Gonády, štítná žláza, kůra nadledvin

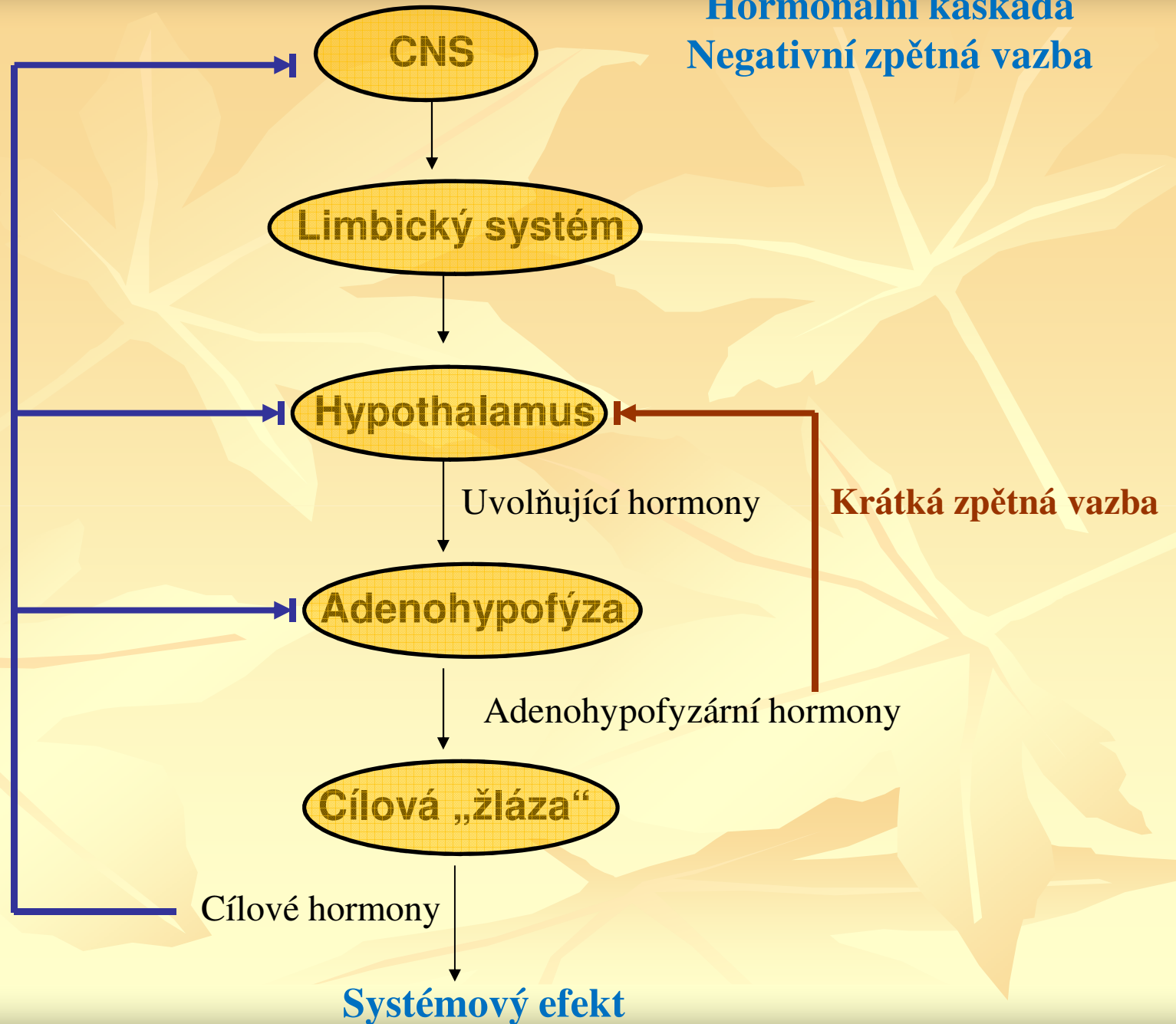
Cílové hormony (mg)

**Systemový efekt**

## CRH-ACTH-Hydrokortizon



**Hormonální kaskáda**  
**Negativní zpětná vazba**



# Klinická korelace hormonální kaskády

## Testování aktivity adenohipofýzy

Infertilita (insuficience hypothalamu, adenohipofýzy či gonád)

### Krok 1 **Ověření fungování gonád**

Podání LH či FSH

Testujeme, zda jsou tvořeny hormony gonád

### Krok 2 **Funkce adenohipofýzy**

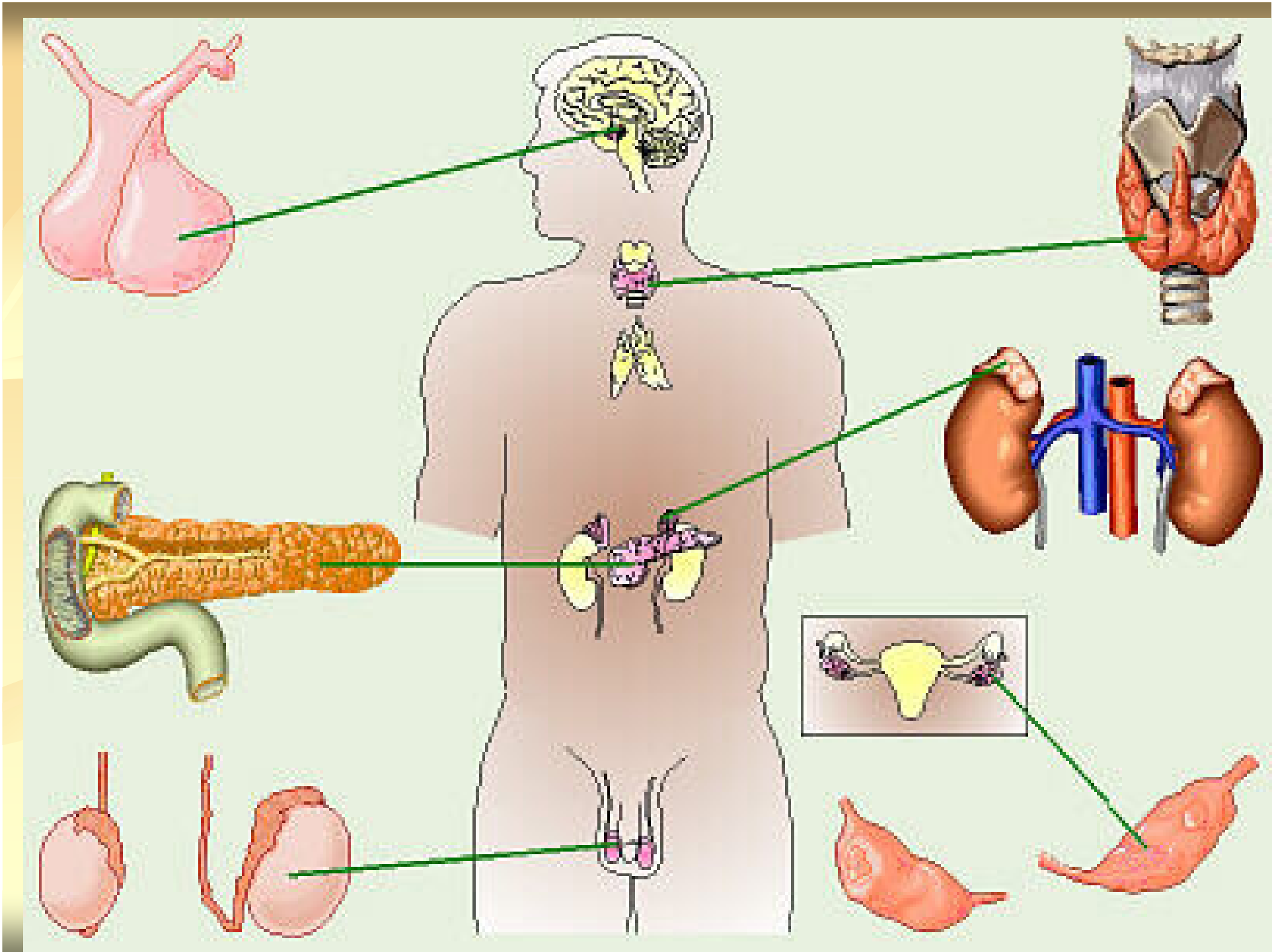
Syntetický GnRH (zvyšuje hladinu LH a FSH)

**Odpověď je**

→ Hypofýza funguje dobře a patologie se týká hypothalamu

**Odpověď není**

→ Poškozená funkce adenohipofýzy





# Literatura

- <http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/index.html>
- Bureš: Základy vnitřního lékařství, Galén, 2003
- Harperova biochemie, HaH, 2002
- Cibula: Základy gynekologické endokrinologie, Grada, 2002
- Stárka: Endokrinologie, Maxdorf, 1997