

Poruchy endokrinního systému

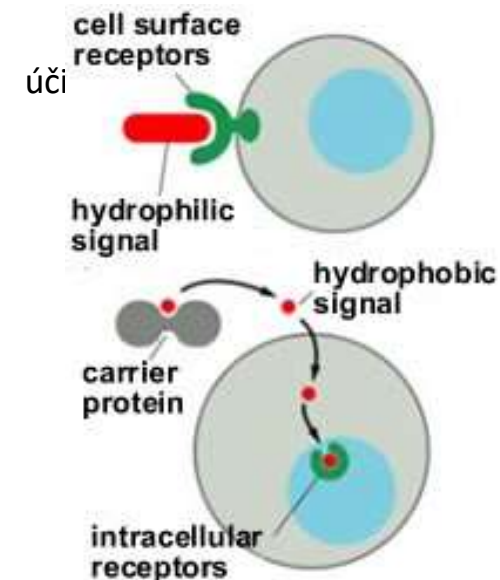
Klasifikace hormonů - struktura

Peptidy a proteiny	Steroidy a jiné deriváty cholesterolu	Deriváty aminokyselin
produkty translace, secernovány jako prohormony, velikost od 3 aminokyselin – velké proteiny	rychlost-limitujícím krokem syntézy je konverze CH na pregnenolon	Tyr (T3, T4, katecholaminy) Trp (serotonin, melatonin) Glu (histamin)
poločas cirkulujících peptidů typicky minuty až hodiny, pak proteolyticky degradovány	metabolicky transformovány a vylučovány močí nebo žlučí, poločas hodiny - dny	poločas hormonů št. žlázy několik dnů, katecholaminy degradovány rychle (několik minut)
ACTH, FSG, TSH, LH, inzulin, parathormon, angiotensinogen, GH, kalcitonin,	aldosteron, glukokortikoidy, testosteron, estrogen, progesteron, vit. D	hormony št. žlázy, adrenalin, noradrenalin, dopamin, serotonin, melatonin, histamin

Receptory hormonů a jejich účinek

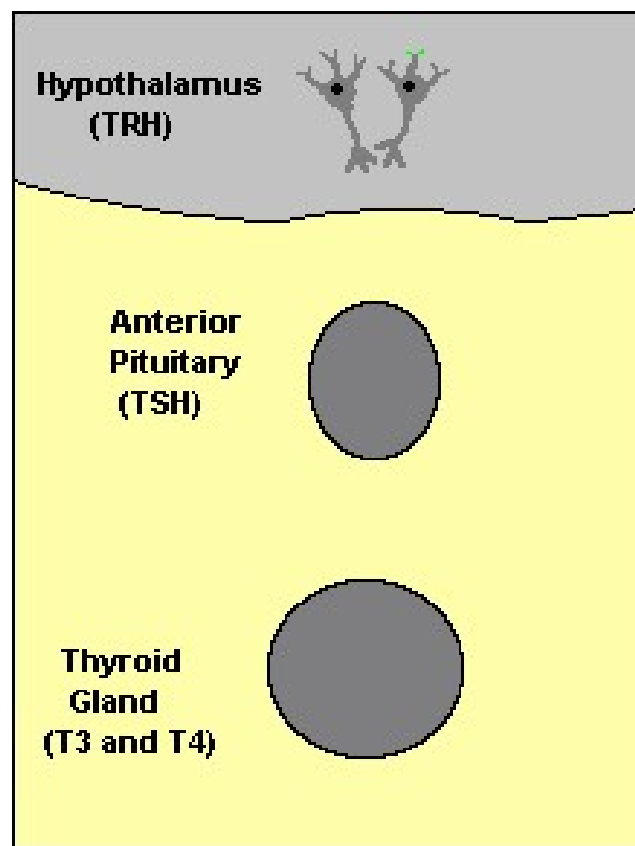
Lokalizace	Hormony	Mechanismus účinku
Buněčný povrch (plazmatická membrána)	proteiny, peptidy, katecholaminy	tvorba druhých poslů a tím změna aktivity dalších molekul (typicky enzymů)
Intracelulární (cytoplazma nebo jádro)	steroidy, hormony št. žlázy, kys. retinová	změna transkripce responsivních genů

- Povrchové receptory
 - aktivace enzymů a ostatních molekul = akutní
 - změna konformace (katalycky aktivní vs. neaktivní)
 - otevření kanálu
 - kovalentní modifikace (P, de-P)
 - degradace receptoru ("down-regulation")
- Intracelulární receptory
 - ovlivnění genové exprese = pozdní účinek
 - transkripce genů a syntéza nových proteinů
 - syntéza enzymu/receptoru ("up-regulation")
 - růst & diferenciace
 - buněčné dělení

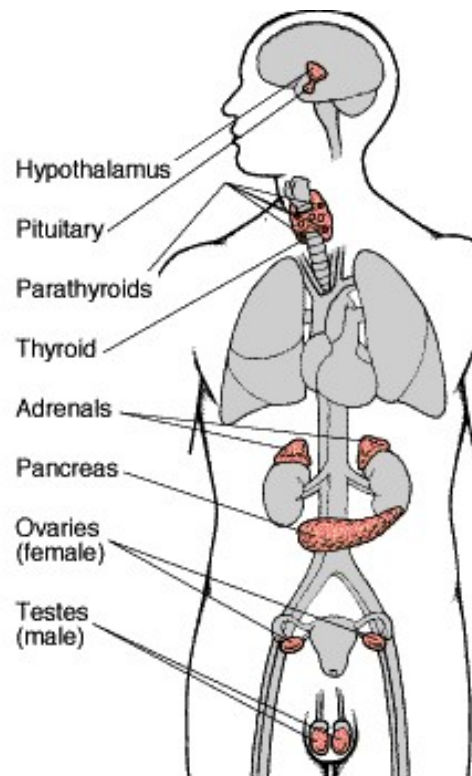


Zpětnovazebná kontrola produkce hormonů

- typicky negativní zpětná vazba
 - hormon - hormon
 - osa hypotalamus – hypofyza – perif. žláza
 - hormon – substrát
 - glukóza – inzulin
 - glukóza – glukagon
 - elektrolyty – ADH
 - Ca – parathormon

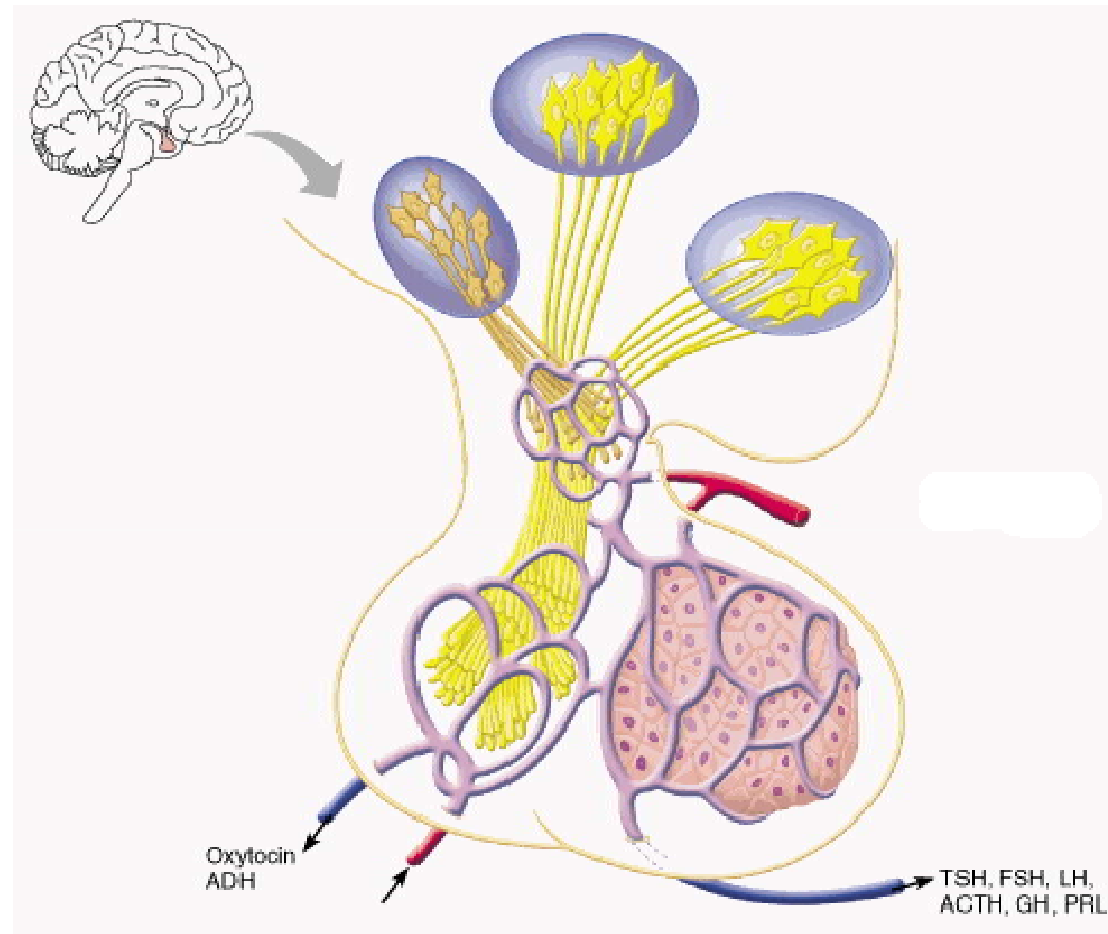


“Klasické” a “neklasické” endokrinní žlázy a tkáně



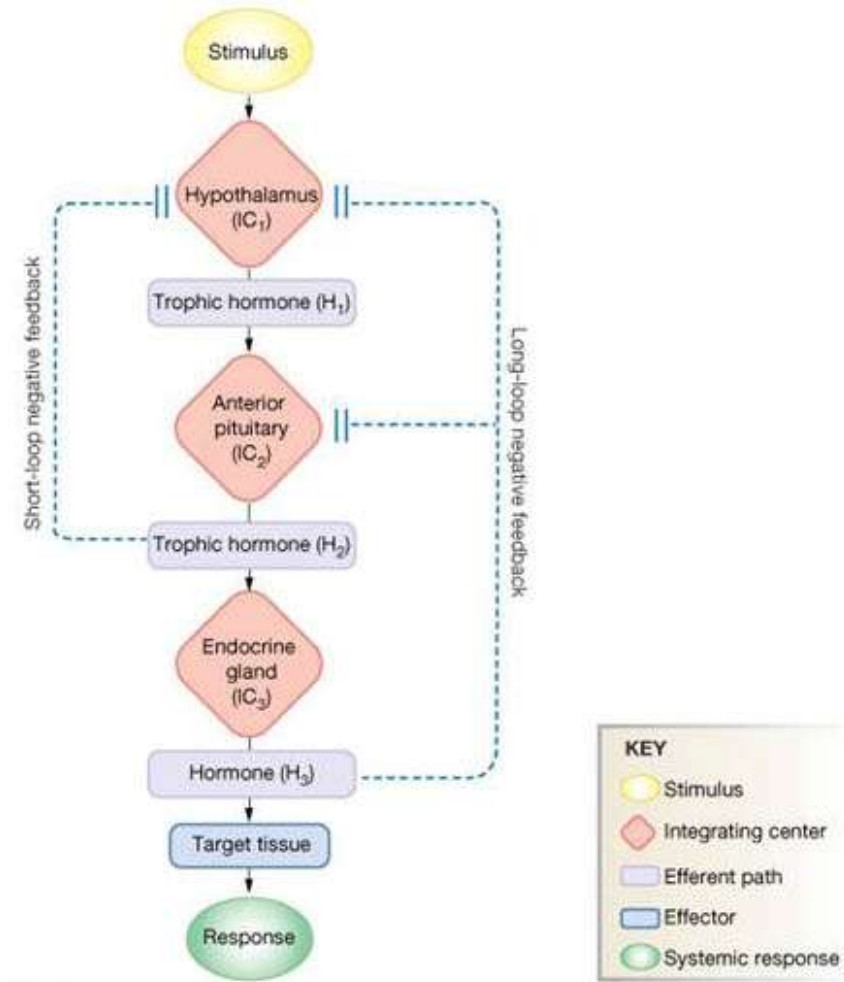
- srdce
 - atriální natriuretický peptid (ANP)
- ledvina
 - erythropoetin, renin, 1,25-dihydroxyvitamin D
- játra
 - insulin-like growth factor (IGF-1)
- GIT
 - cholecystokinin (CCK), gastrin, sekretin, VIP, enteroglukagon, gastrin-releasing peptid, ...
- tuková tkáň
 - leptin, resistin, adiponektin, ...
- epifýza
 - melatonin

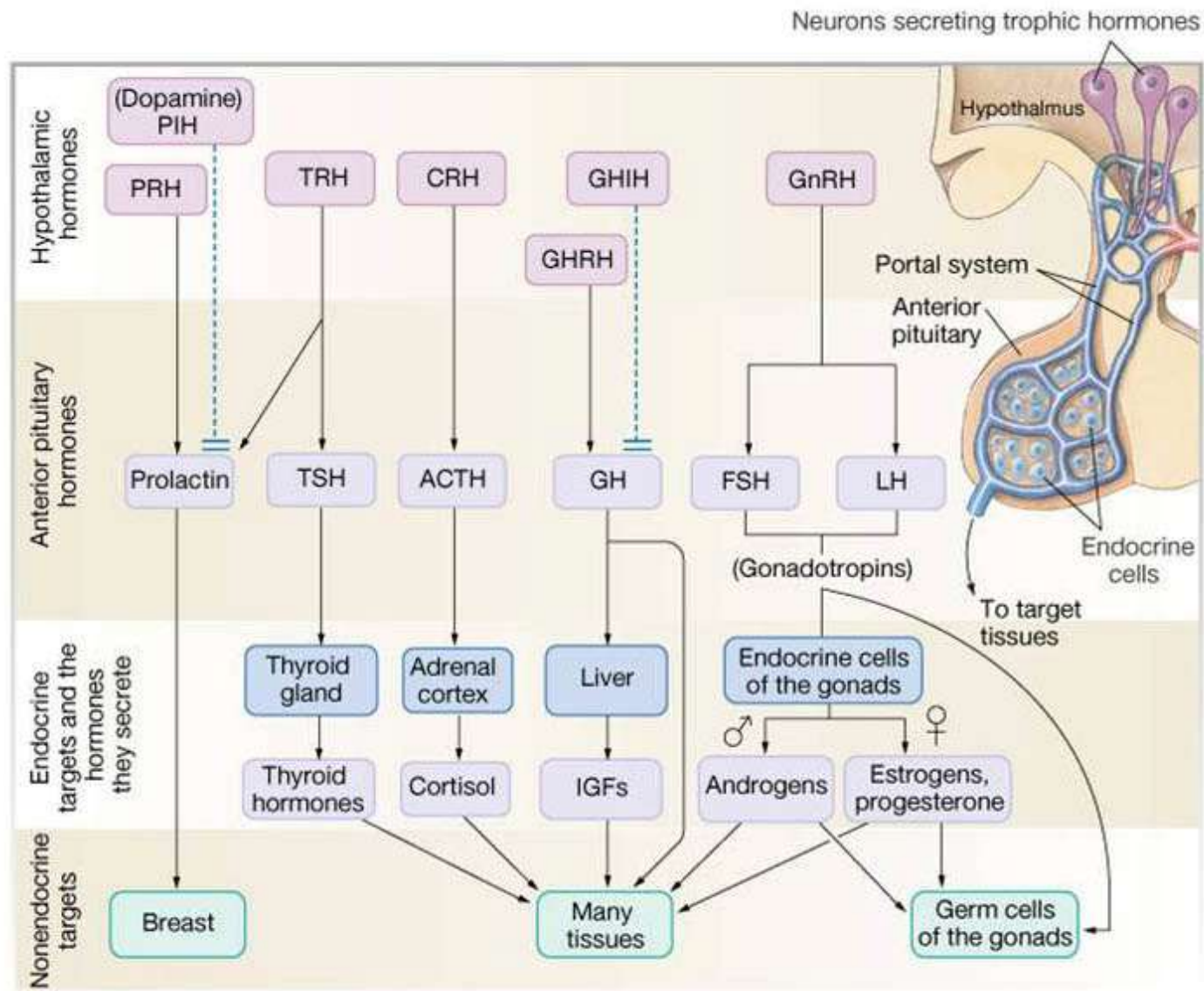
Hypothalamus - hypofýza



Sekrece hypofyzeotropních hormonů

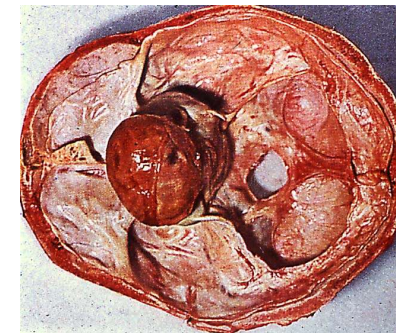
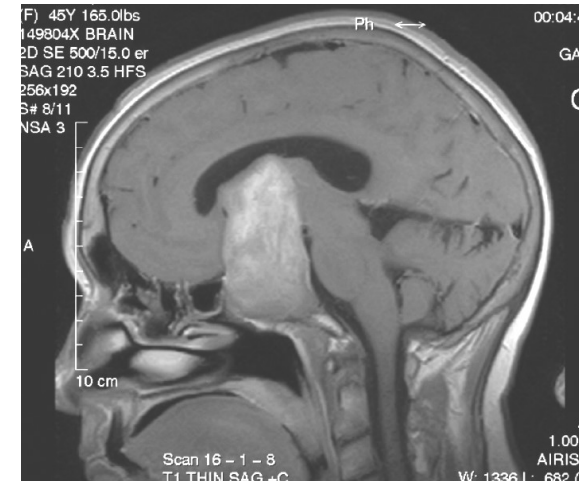
- thyreotropin-releasing hormon (TRH)
- korticotropin-releasing hormon (CRH)
- gonadotropin-releasing hormon (GnRH)
- growth hormone-releasing (GHRH) a growth hormone-inhibiting hormon (GHIH)
- prolaktin-releasing (PRF) a prolaktin-inhibiting hormon (PIH)
 - PIH = dopamin





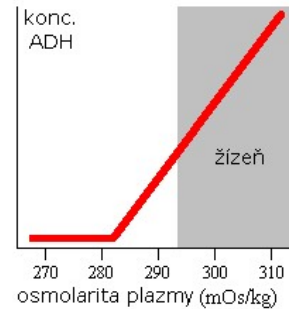
Poruchy funkce adenohypofýzy

- Hyperfunkční stavy (hyperpituitarismus)
 - nejč. benigní nádory (adenomy)
 - prolaktinom
 - STH nebo ACTH produkující adenom
 - ostatní vzácně
- Hypofunkční stavy (hypopituitarismus)
 - často postihuje nespecificky všechny typy bb.
 - úrazem, hemoragií, ischemií
 - Sheehanův syndrom
 - v těhotenství adenohypofýza hypertrofuje, je citlivá k ischemii
 - při velkých poporodních ztrátách krve může dojít k ischemii a akutní nekróze

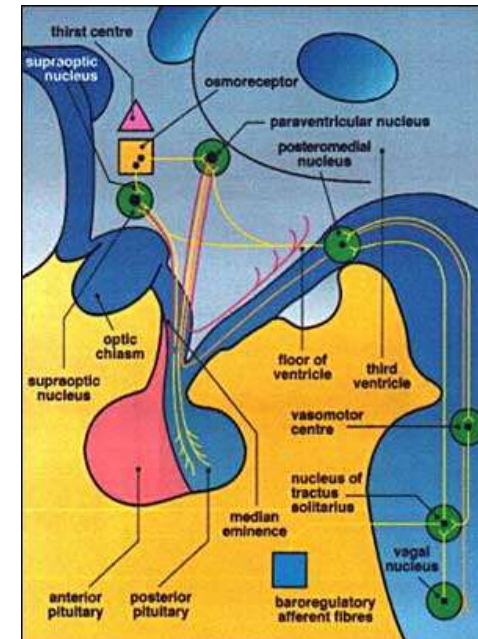
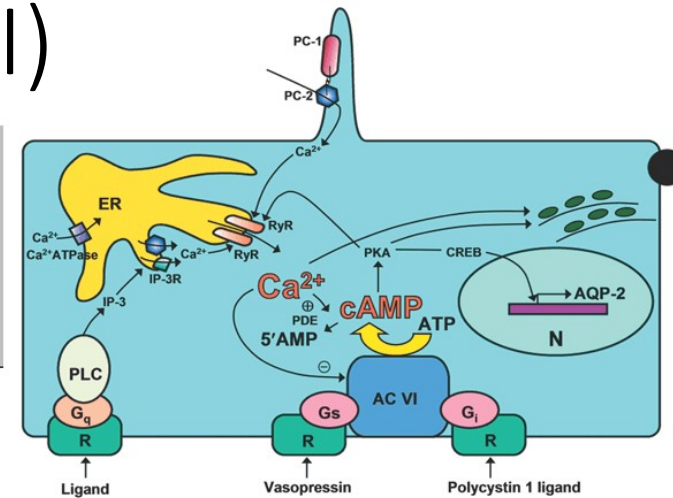


Diabetes insipidus (DI)

- hypotalamický "osmostat" a ADH
 - reaguje na 1% odchylky od normy [275 – 295 mosm/l]
 - produkcí ADH tlumí
 - snížení osmolarity, alkohol, chlad



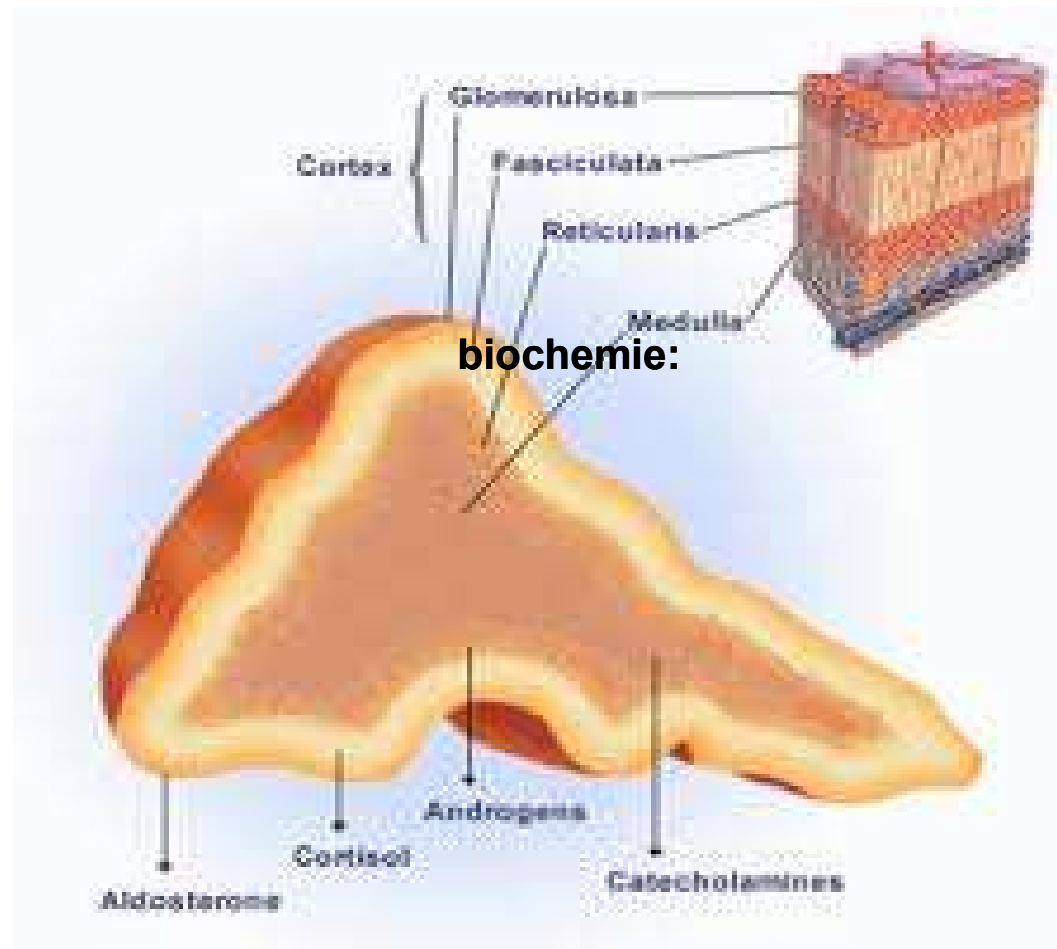
- (a) centrální DI
 - při poškození >85% ADH-produkujících neuronů PVN a SON nebo neurohypofýzy = ↓ ADH
- (b) renální DI
 - z důsledku mutací v genech pro ADH-receptory (V2) nebo aquaporin-2 = ↑ ADH
 - diuréza až 20l/den (↓↓ osmolarita moči / ↑ osmolarity plazmy)
 - hypernatremie (Na >145mmol/l)
 - pocit žízně a příjem tekutin může DI kompenzovat
 - ale při poruše příjmu tekutin nebo poruše pocitu žízně (hypodipsie, adipsie) hrozí dehydratace



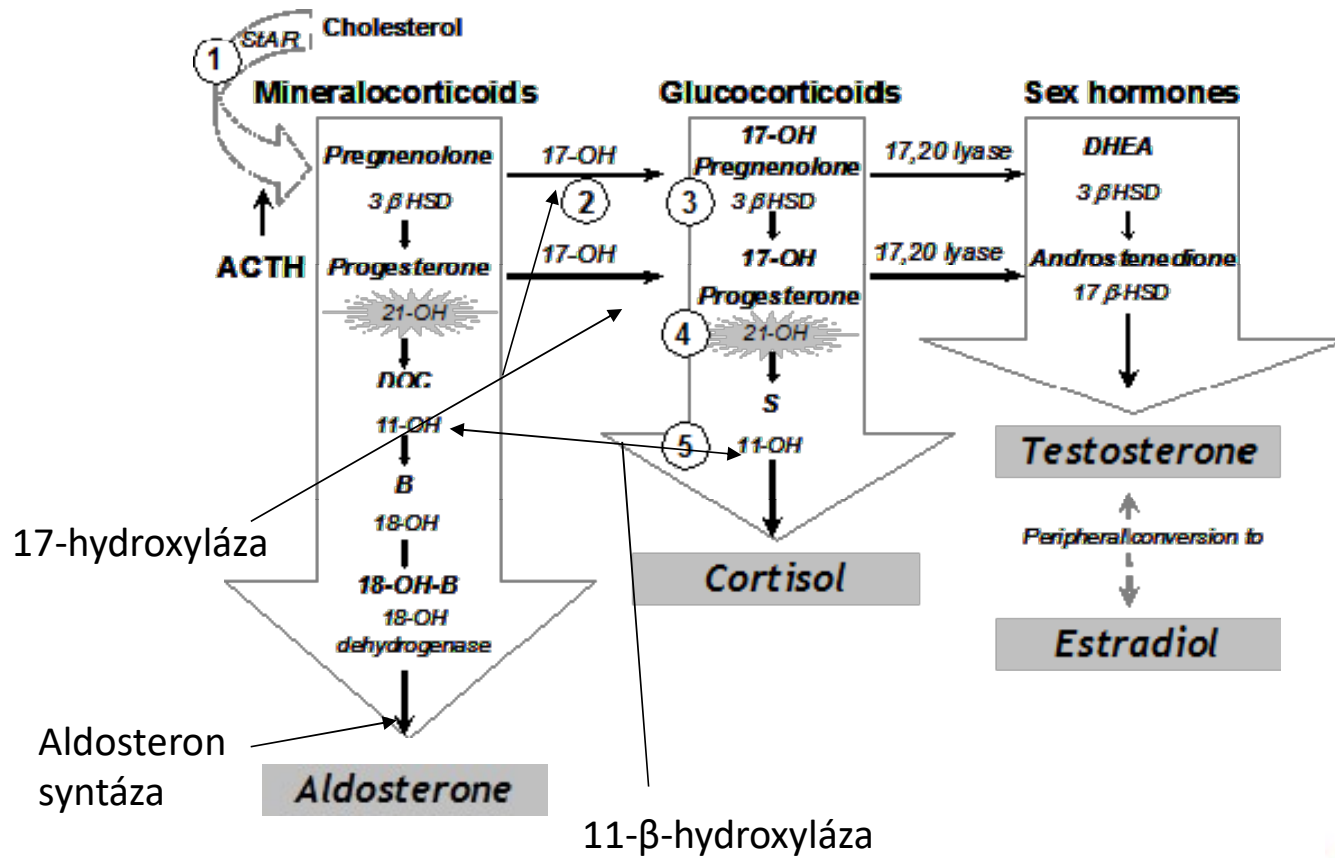
SIADH

- Euvolemičtí/hypervolemičtí hyponatremičtí pacienti s nádorem mají výrazně zvýšený intracelulární volum, zatímco extracelulární volum může být normální nebo mírně zvýšený kvůli syndromu „**inappropriate antidiuretic hormone (SIADH)**“.
- ADH podporuje vychytávání vody v distálním tubulu vazbou na V2 receptor. Mechanismus žízně utlumen - (u laboratorních zvířat zástava příjmu tekutin, lidské pacienti obvykle pijí i při nízké osmolaritě).
- SIADH se nejčastěji rozvíjí u tumorů plic, pleury, tymu a mozku (např. 10% až 45% pacientů s malobuněčným plicním karcinomem má příznaky SIADH).
- Iatrogenní příčiny (cytostatika)

Nadledvina



Kůra nadledvin:



Nadprodukce mineralokortikoidních hormonů - aldosteron

- **Hyperaldosteronismus:**

- Získaný (adenom nadledvin – Connův syndrom, hyperplázie)
- Vrozený – dexamethazon supresibilní hyperaldosteronismus
 - geny pro 11- β -hydroxylázu a aldosteron syntázu jsou z 95% identické
 - může dojít k translokaci regulační sekvence z 11- β -OH na aldosteron syntázu, čímž se enzym stane senzitivní k ACTH
 - na rozdíl od Connova syndromu DSH reaguje na podávání glukokortikoidů – zpětnovazebná suprese osy hypothalamus-hypofýza

Connův syndrom – příznaky:

- Hypertenze, hypervolémie (edémy spíše při sekundárním hyperaldosteronismu při ↑reninu)
- Hypokalémie
- Metabolická alkalóza

Nadprodukce mineralokortikoidních hormonů -
deoxykortikosteron

- **Nadprodukce deoxykortikosteronu (DOC):**

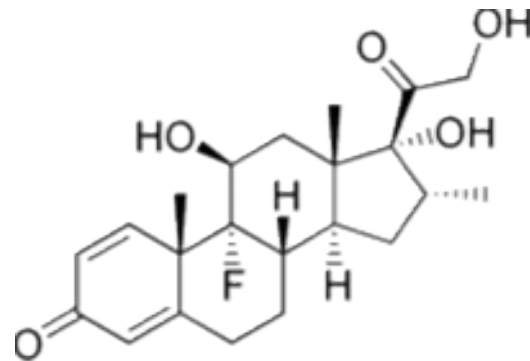
- **Deficit 11- β -hydroxylázy** způsobí pokles syntézy kortizolu, zpětnovazebně nadprodukce ACTH
 - ACTH stimuluje tvorbu DOC a 11-deoxykortisolu
 - zároveň se zvýšeně tvoří androgeny -> virilismus u žen, předčasná puberta
- **Deficit 17-hydroxylázy:** zvýšeně se tvoří DOC, ne však 11-deoxykortisol, androgeny ani estrogeny: porucha pohlavního vývoje

Mineralokortikoidní účinky glukokortikoidů

- Vazba kortizolu na mineralokortikoidní receptory:
 - kortizol se dobře váže na mineralokortikoidní receptory
 - enzym 11- β -hydroxysteroidní dehydrogenáza jej v renálních tubulech konvertuje na neaktivní kortison, a tak ponechává mineralokortikoidní receptory neobsazené
 - při jeho deficitu (nebo výrazně zvýšených koncentracích glukokortikoidů) jsou tyto receptory aktivovány kortizolem, který je v plasmě v mnohem větších koncentracích než mineralokortikoidy

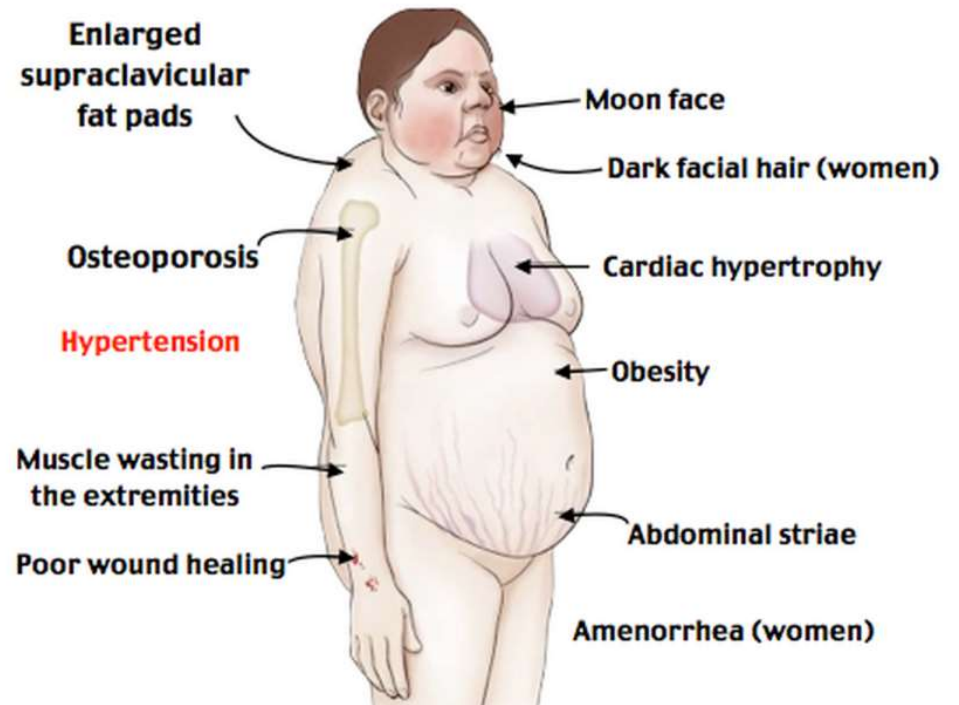
Nadprodukce glukokortikoidů – Cushingův syndrom

- Rozlišujeme formy:
 - centrální (Cushingova nemoc -nadprodukce ACTH hypofýzou)
 - periferní (tumor či hyperplázie nadledvin, ACTH nízké)
 - ektopickou (tumory secernující ACTH a CRH, většinou plicní)
 - iatrogenní (podávání glukokortikoidů jako imunosupresiv)
- U centrální a ektopické formy také nadprodukce DOC



Cushingův syndrom - příznaky

- Centrální obezita
- Strie
- Zhoršené hojení ran
- Androgenní projevy u žen
- ↓ androgenů u mužů (inhibice LH)
- Osteoporóza
- Hypertenze
- Steroidní diabetes
- Psychické poruchy



Nedostatek kortikoidů – Addisonova choroba

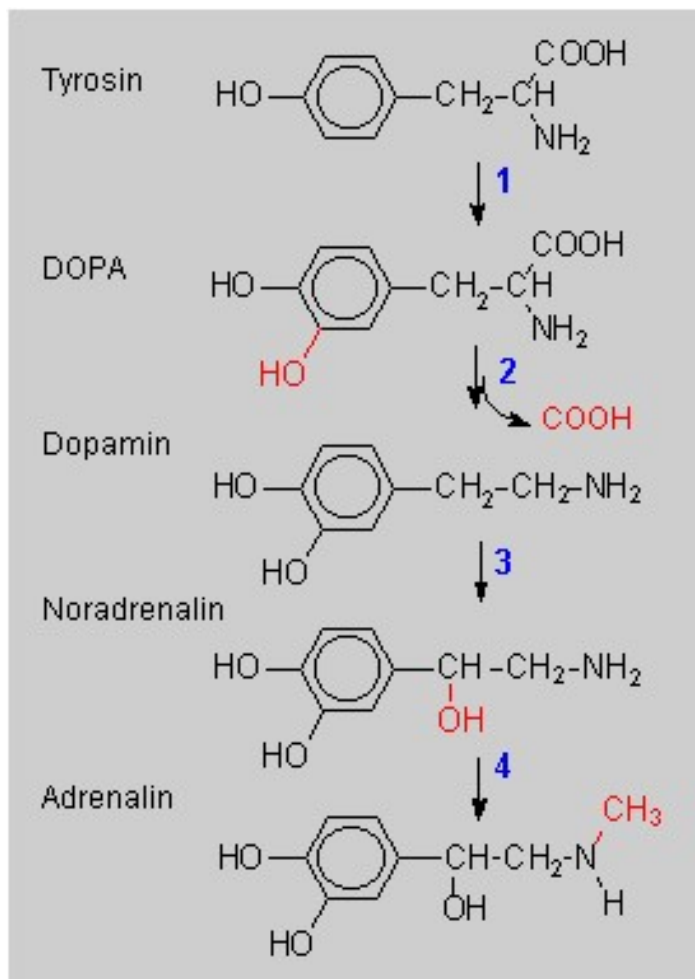
- Obvykle autoimunitní – tvorba autoprotilátek proti 21-hydroxyláze
- Vzácněji metastáza nádoru, prokrvácení nadledviny při meningitidě (Waterhouse-Fridrichsenův syndrom)
- Centrální příčiny – snížený CRH a ACTH (u periferních zvýšený).
- Příznaky:
 - únava
 - hubnutí
 - hypoglykemie
 - Hypotenze - šok
 - hyponatrémie, hypochlorémie, hyperkalémie, metabolická acidóza
 - U periferních příčin hyperpigmentace (POMC → ACTH + α -MSH + β -endorfin)
 - U centrální formy symptomy méně vyjádřené (produkce mineralokortikoidů normální)



Anabolicko-androgenní steroidy

- Deriváty testosteronu - poprvé izolován Fredem Conradem Kochem r. 1926 a použit v léčbě hypogonadismu
- Anabolické účinky
 - růst svalové hmoty (žádoucí)
 - srdeční hypertrofie
- Androgenní účinky
 - Psychické změny (nеспavost, agresivita)
 - Hirsutismus u žen
 - Akné
- Estrogenní účinky (konverze aromatázou – např. v tukové tkáni)
 - Gynekomastie
- Mineralokortikoidní účinky
 - Hypertenze, srdeční hypertrofie

Nadprodukce hormonů dřeně nadledvin



- Příčinou feochromocytom, nádor chromafinní tkáně
- Často záchvatovité vyplavování -> paroxysmální hypertenze
- V 90% lokalizovaný v nadledvině, v 10% mimo (paragangliom)
- Produkují většinou noradrenalin a dopamin, kromě paragangliomů i adrenalin
- Při nadprodukci noradrenalinu převažuje vasokonstrikční mechanismus (α -receptory) a diastolický typ hypertenze
- V případě adrenalinu převažují účinky mediované β -receptory – tachykardie, systolický typ hypertenze
- Nedostatek hormonů dřeně – někdy ortostatická hypotenze, hypoglykémie (většinu funkcí SNS pokryje neurotransmise)

Hyperthyreóza

- - Thyroxin a trijodthyronin, zvyšují množství β_1 -adrenergních receptorů v srdci, zároveň snižují počet α -receptorů
 - výsledkem je zvýšení srdečního výdeje a snížení periferní cévní rezistence
 - klinicky tachykardie a zvýšený systolický krevní tlak, diastolický TK spíše nižší



- - riziko tachyarytmií
- - zrychlený metabolismus
- - periodická svalová paralýza, atrofie

Hyperthyreóza - příčiny

- Uzlová struma (toxická)
 - Mnohuzlová
 - adenom
- Neuzlová struma
 - Graves-
Basedowova
choroba
- Ostatní
 - Adenom hypofýzy
 - Hypofyzární
rezistence

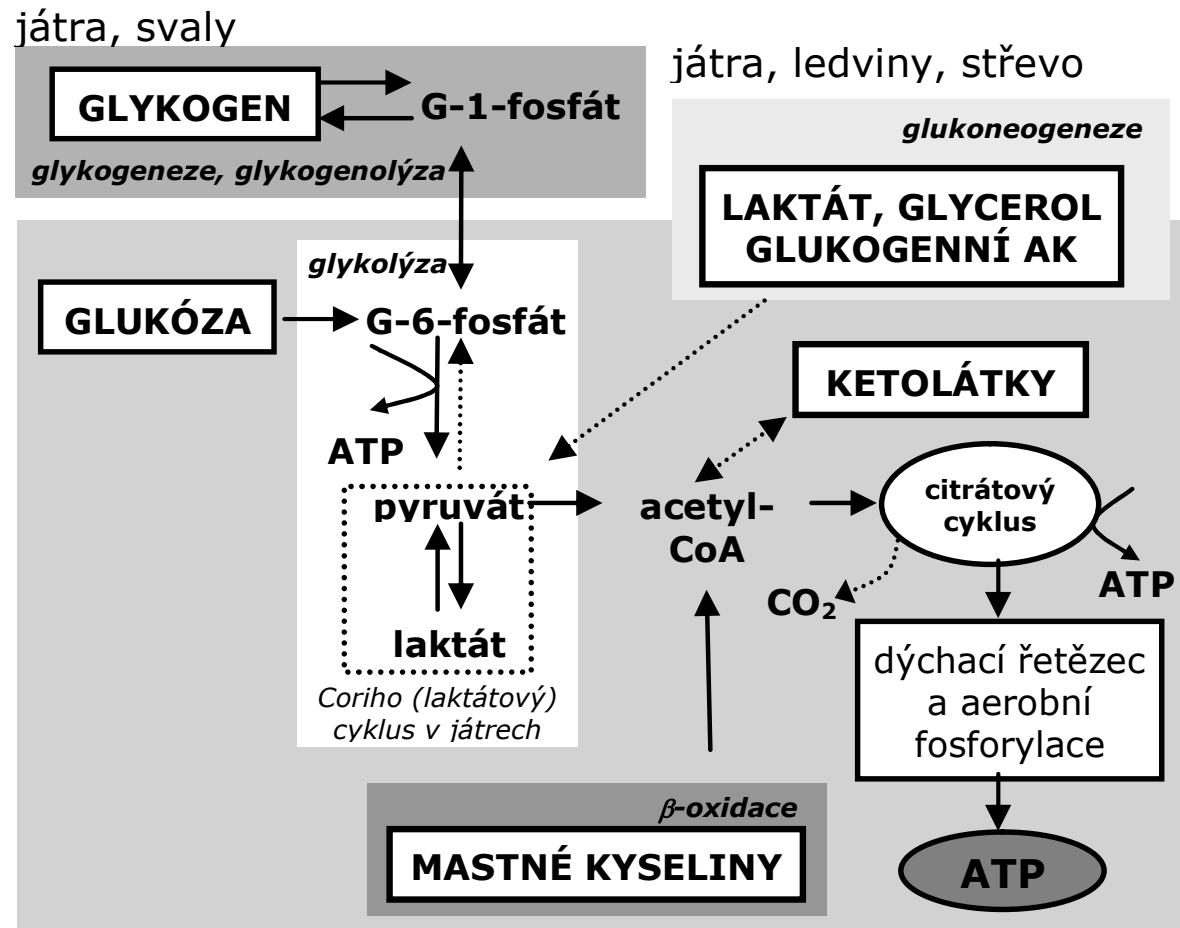
Hypothyreóza

- „Charvátova trias“: hlas polnice, chůze tanku, plechové předloktí (myxedém)
- Myxedém
 - nakupení mukopolysacharidů pod kůží → ↑ onkotický tlak v intersticiu
- Bradykardie
- Hypotermie
- Únava, zmatenost
- V dětství kretenismus
- Příčiny: autoimunitní (Hashimotova thyreoiditis), postoperační, karence jódu

Diabetes mellitus

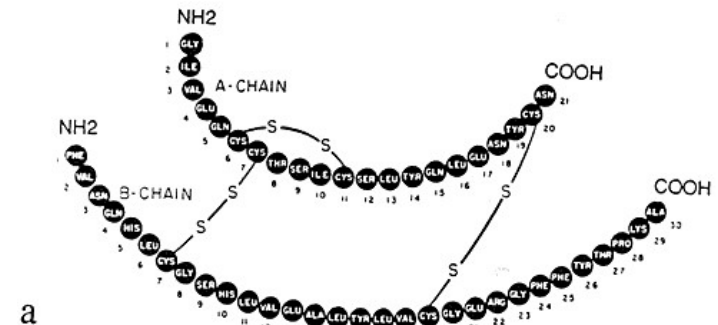
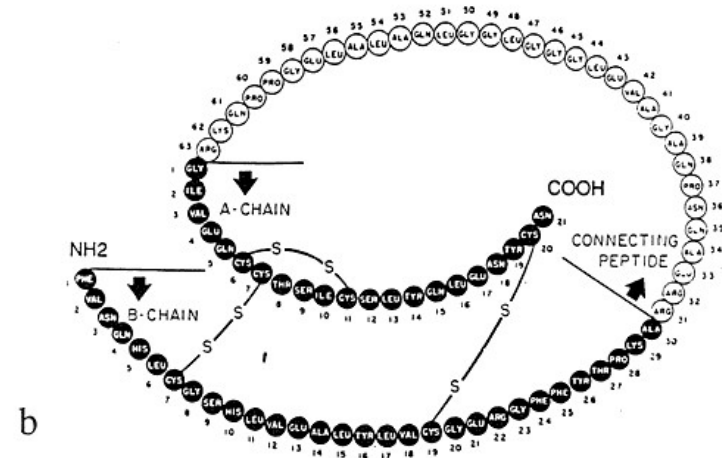
- DM je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných **hyperglykemií** v důsledku **nedostatečného účinku inzulínu**
 - absolutní deficit
 - relativní deficit
- extrémní hyperglykemie může akutně ohrozit život
- chronická hyperglykemie vede ke vzniku **pozdních projevů** (komplikací) DM
 - sítnice
 - ledviny
 - nervy
 - velké cévy

Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu

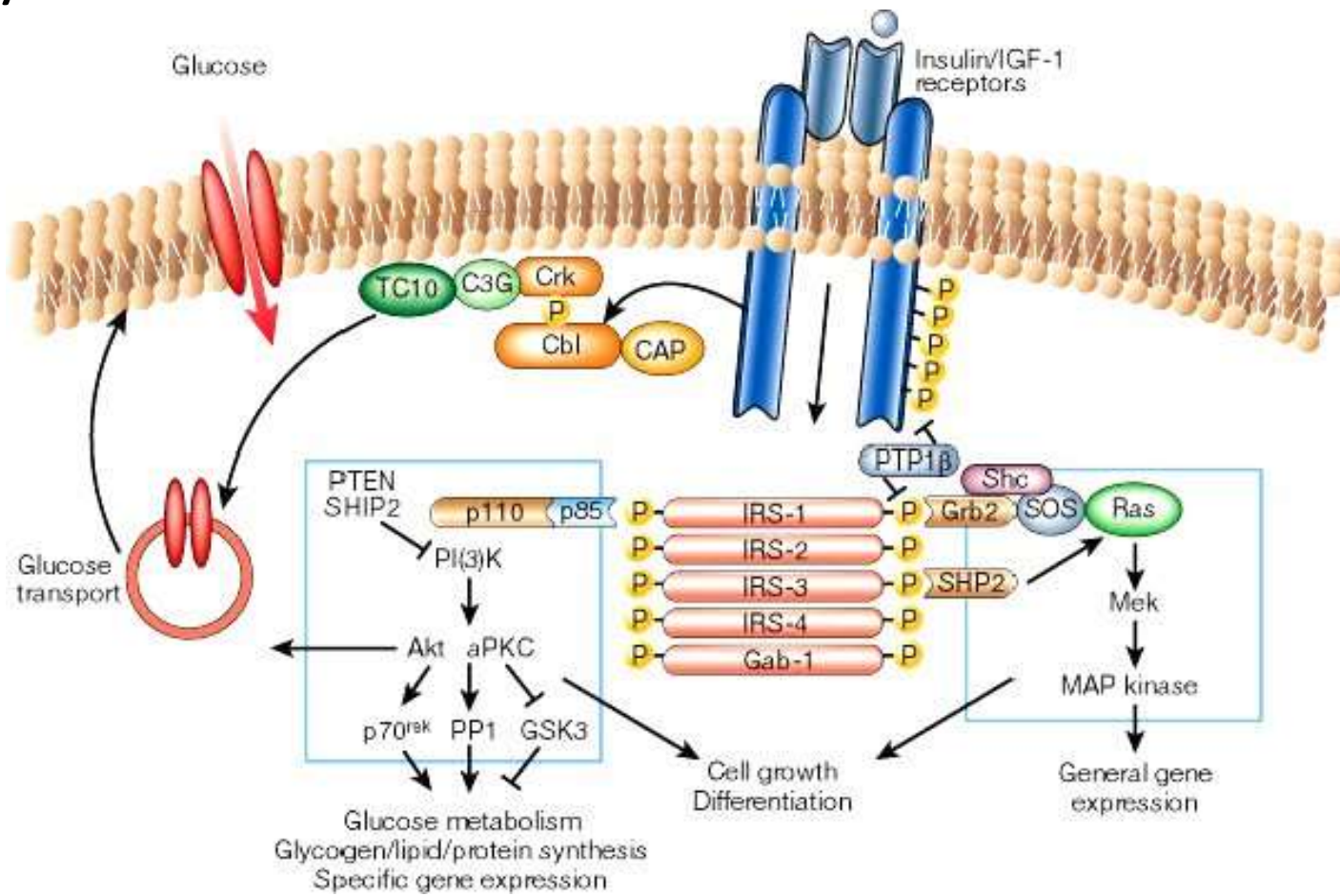


Inzulin

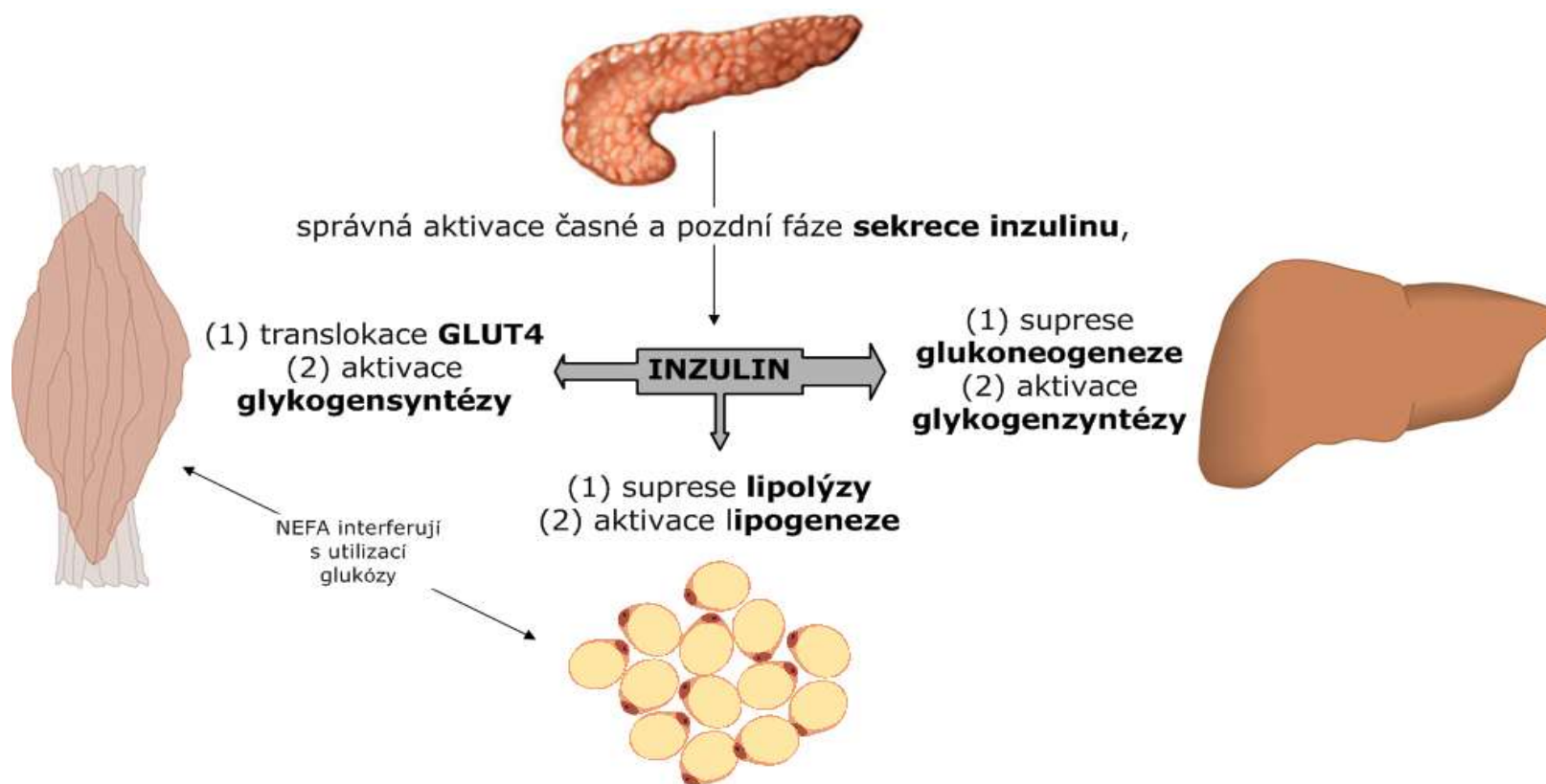
- exocytózou do portální krve
 - 50% odbouráno při prvním průchodu játry
- denní produkce ~20-40 U
 - 1/2 bazální sekrece
 - 1/2 stimulovaná
- bazální sekrece pulzatilní
 - 5-15 min intervaly
- stimulovaná – glukóza, AK, MK, GIT hormony
 - časná fáze (hotový inzulin)
 - pozdní fáze (syntéza *de novo*)



Účinky insulínu



Souhrn hlavních metabolických efektů inzulínu



Příčiny inzulínové deficiencie

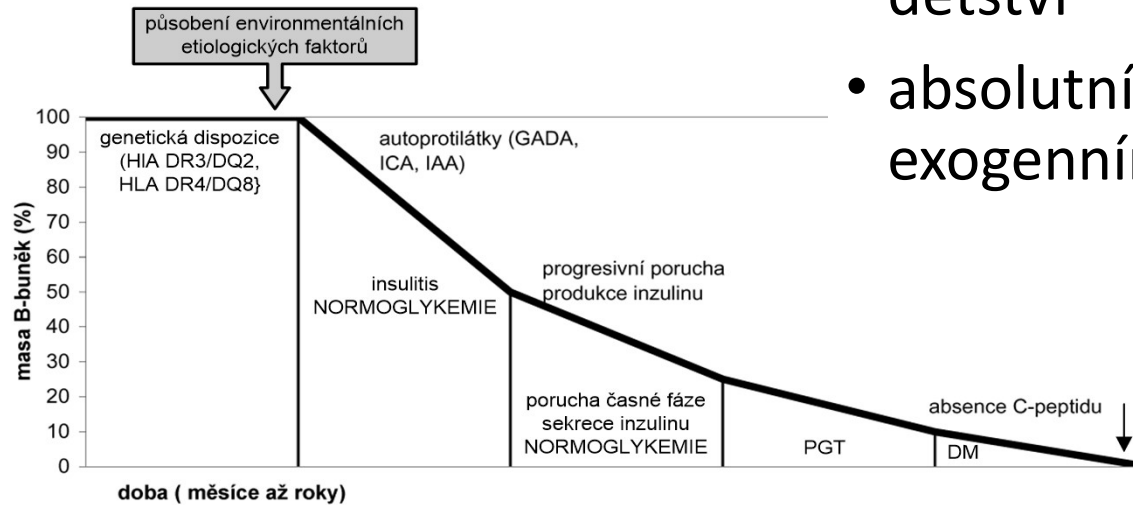
- absolutní
 - destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků
 - Snížená syntéza inzulínu
- relativní
 - abnormální inzulín
 - abnormální molekula inzulínu (mutace)
 - defektní přeměna preproinzulínu na inzulín
 - cirkulující protilátky proti inzulínu nebo receptoru
 - inzulínová rezistence v cílové tkáni
 - receptorový defekt
 - **postreceptorová porucha**

Klasifikace DM

I. DIABETES MELLITUS
Diabetes mellitus typu 1 (T1DM)
Diabetes mellitus typu 2 (T2DM)
Gestační diabetes mellitus
Další specifické typy - genetické defekty funkce β buněk (zejm. MODY) - geneticky založené abnormality inzulinového receptoru - choroby exokrinního pankreatu - endokrinopatie - iatrogenní - některé další genetické syndromy
II. PORUŠENÁ GLUKÓZOVÁ TOLERANCE (PGT)
- s obezitou - bez obezity - spojená s jinými syndromy a stavy

DM 1. typu (dříve IDDM)

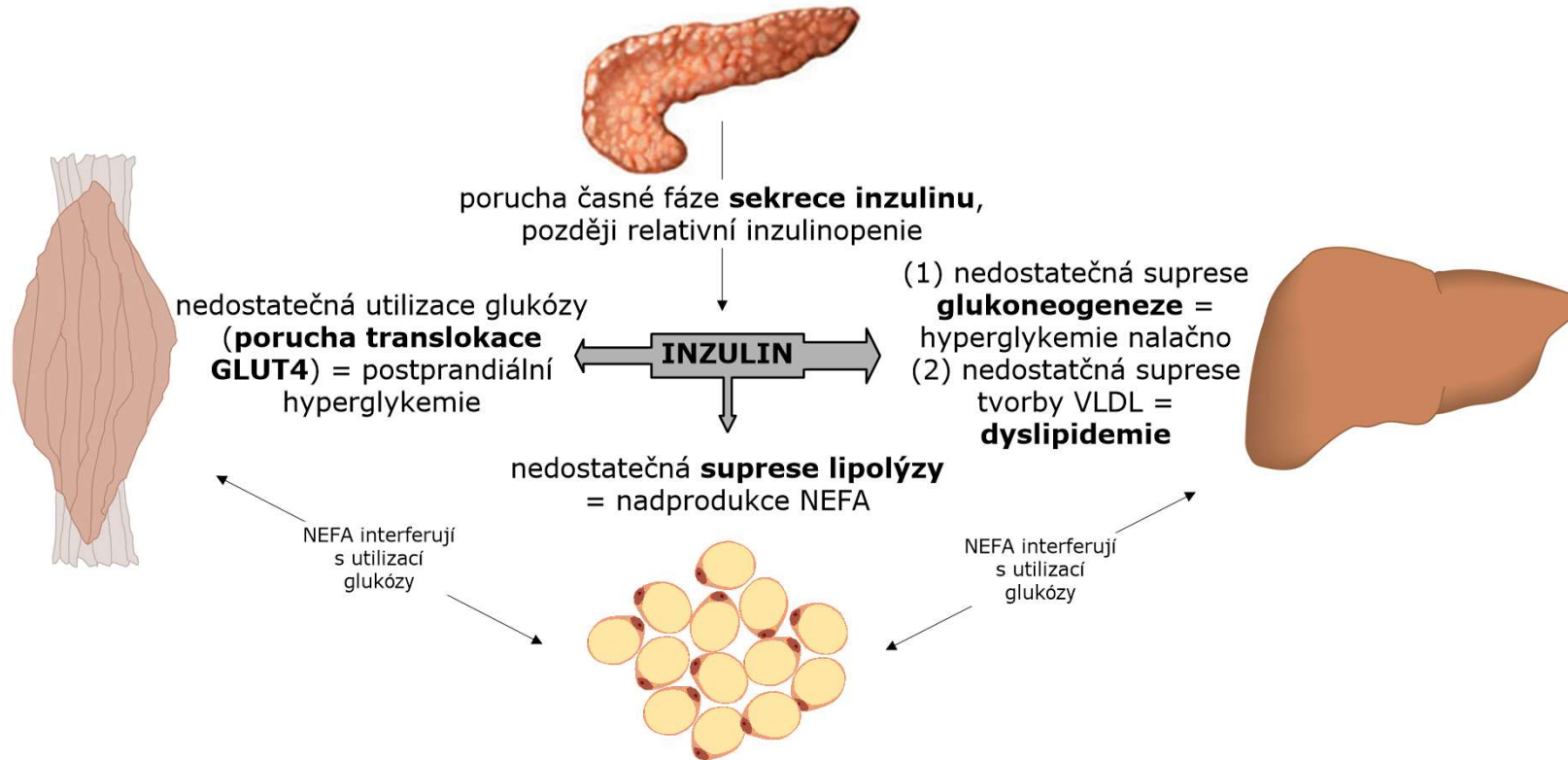
- selektivní **destrukce** β -bb LO (autoimunitní) u **geneticky disponovaných** jedinců
 - chrom. 6 - HLA (DR3-DQ2 a DR4-DQ8)
 - chrom. 11 - gen pro inzulin (VNTR)
- **autoimunita**
 - provokace infekcí (viry)
 - zprostředkovaná T-lymfocyty, ale tvoří se i protilátky proti β buňkám (ICA, GAD)
- manifestace obvykle v dětství
- absolutní závislost na exogenním inzulinu



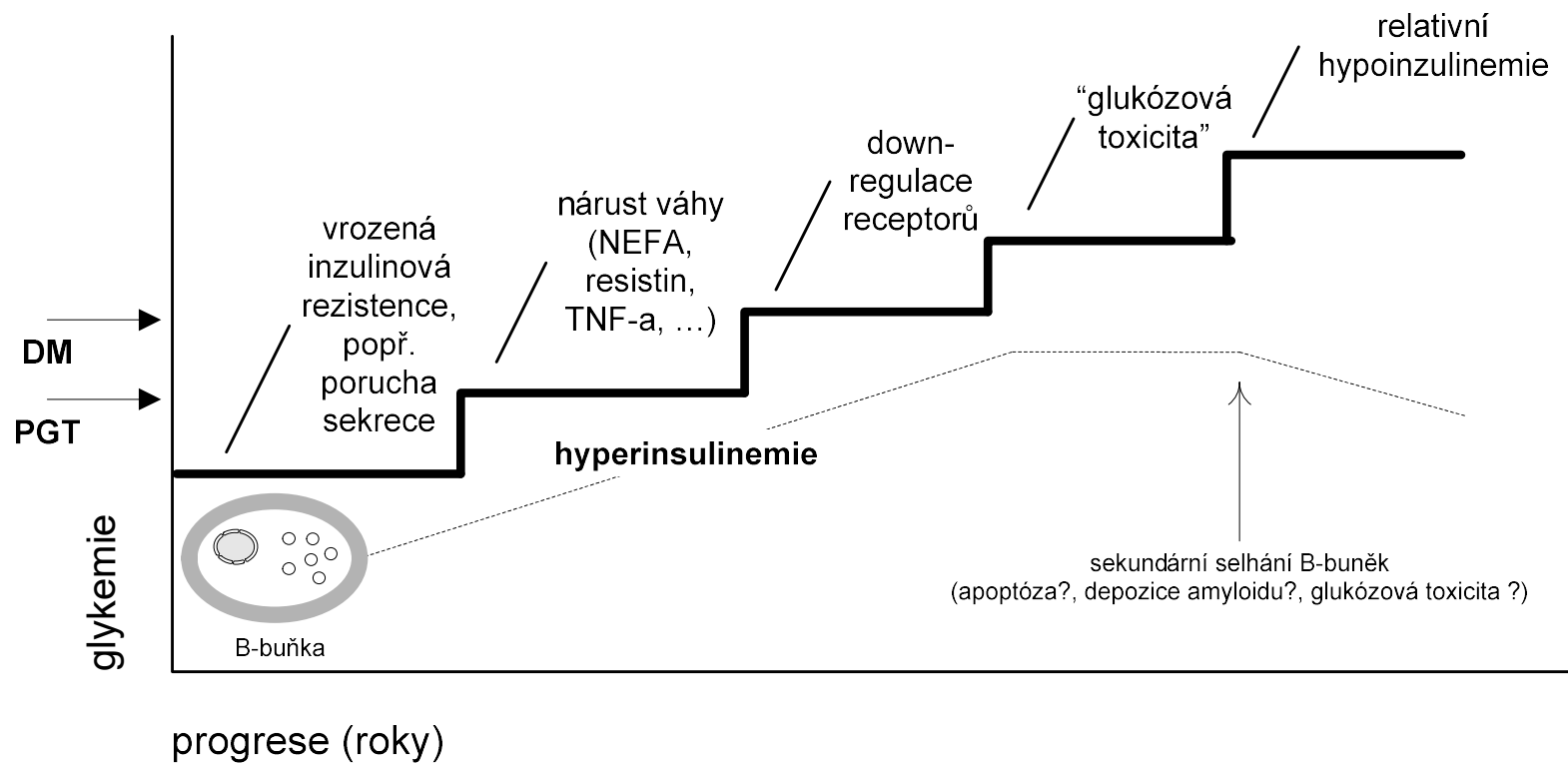
DM 2. typu (dříve NIDDM)

- nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu
- genetická predispozice – **polygenní**
 - inzulínová rezistence
 - vrozená složka
 - „střádavý genotyp“
 - získaná složka
 - glukóza vs. NEFA
 - adipokiny
 - ↓ mobilizace GLUT4 (fyzická inaktivita)
 - down-regulace inzulínových receptorů
 - porucha sekrece
 - vrozená složka
 - menší množství B b.
 - porucha první fáze sekrece inzulínu
 - získaná složka
 - glukózová toxicita pro B b.
- při manifestním T2DM **současně přítomná inzulínová rezistence i porucha sekrece inzulínu**
 - v důsledku faktorů zevního prostředí
 - typicky ve středním věku
- 90% jedinců obézních – metabolický syndrom
- komplexní nemoc

Patogeneze T2DM



Dynamika T2DM



Maturity-onset diabetes of the young (MODY1-6)

- skupina **monogenních** autozomálně dominantních typů DM
- manifestace v dětství, adolescenci či časně dospělosti
 - familiární výskyt diabetu s mendelistickým přenosem
- geneticky podmíněná **dysfunkce β -buněk**
 - ale dlouhodobě měřitelný C-peptid bez známek autoimunity
- dvě podskupiny
 - MODY v důsledku mutací v **glukokináze** (MODY2)
 - glukokináza = glukózový senzor (vážne uvolňování a produkce inzulínu)
 - lehčí forma bez výrazného rizika pozdních komplikací
 - MODY v důsledku mutací v **transkripčních faktorech** (ostatních 5 typů)
 - těžké defekty β -buněk progresivně vedoucí k diabetu se závažnými pozdními následky
 - postižena glukózou stimulovaná tvorba a uvolnění inzulínu a proliferace a diferenciacie β -buněk

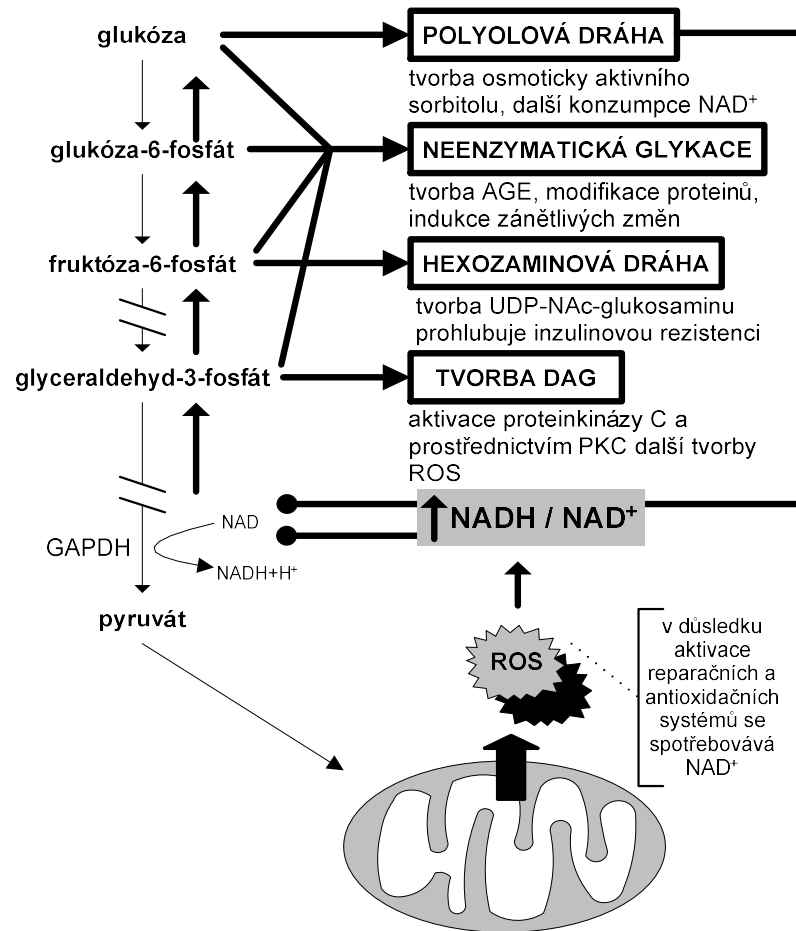
Základní charakteristiky T1DM, T2DM a MODY

	T1DM	T2DM	MODY
Nástup	mládí (výjimečně v dospělosti LADA)	dospělost	mládí
Gen. predispozice	ano (oligogenní)	ano (polygenní)	ano (monogenní)
Klinická manifestace	často akutní	pozvolná či náhodné zjištění	pozvolná
Autoimunitní proces	ano	ne	ne
Inzulinová rezistence	ne	ano	ne
Závislost na inzulinu	ano	ne	ne
Spojení s obezitou	ne	ano	ne

Klinický obraz manifestního DM

- důsledkem vzestupu **osmolality** krve, **osmotické diurézy** a **dehydratace**
 - **klasické příznaky**
 - polyurie (nokturie)
 - žízeň
 - polydipsie
 - únavnost a malátnost
 - přechodné poruchy zrakové ostrosti
 - poruchy až ztráta vědomí
 - dech páchnoucí po acetonu
 - **další příznaky**
 - časté infekce močového ústrojí a kůže
 - zvýšená kazivost chrupu a paradentóza
- **extrémní hyperglykemie** (>40 mmol/l, osmolalita >350 mosmol/l)
 - **diabetická ketoacidóza**
 - hyperketonemie, metabolická acidóza a hyperglykemie
 - **hyperosmolární neketoacidotická hyperglykemie**
 - hyperglykemie, dehydratace a prerenální uremie bez výrazné ketoacidózy
 - **laktátová acidóza**
 - terapii biguanidy (typ perorálních antidiabetik)
 - přidruženými hypoxickými stavy (sepe, šok, srdeční selhání)

Pozdní projevy (komplikace) DM



- mikrovaskulární
 - diabetická retinopatie
 - diabetická nefropatie
 - diabetická neuropatie (senzorická, motorická, autonomní)
- makrovaskulární
 - zvýšená prevalence ICHS, ICHDK, COM
- kombinované
 - diabetická noha
- další
 - periodontitida, katarakta, glaukom