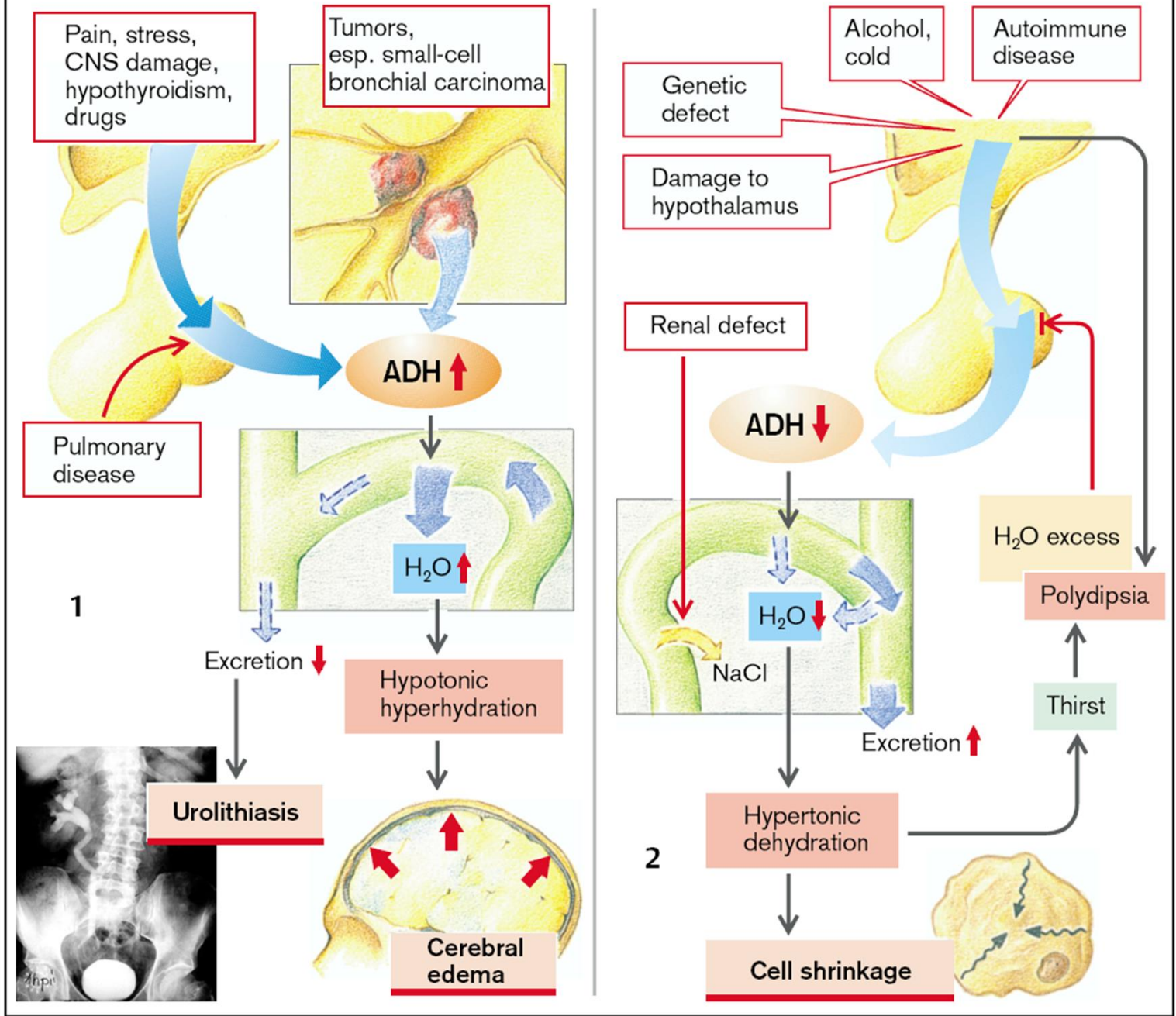


# Patofyziologie endokrinního systému

II

# A. Antidiuretic Hormone (Vasopressin, ADH) Excess and Deficiency

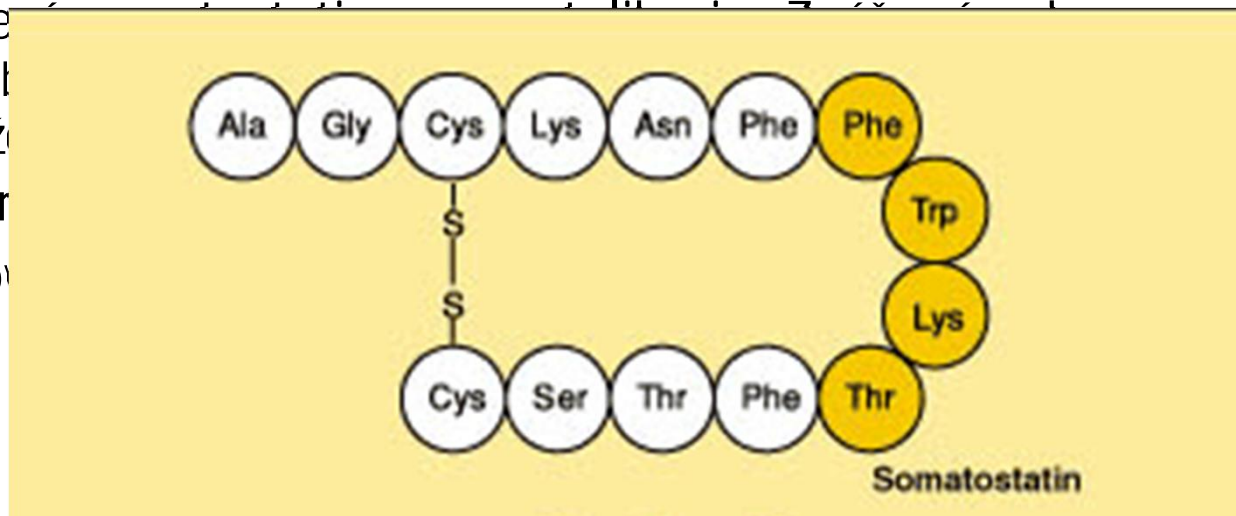


# Somatotropin (STH)

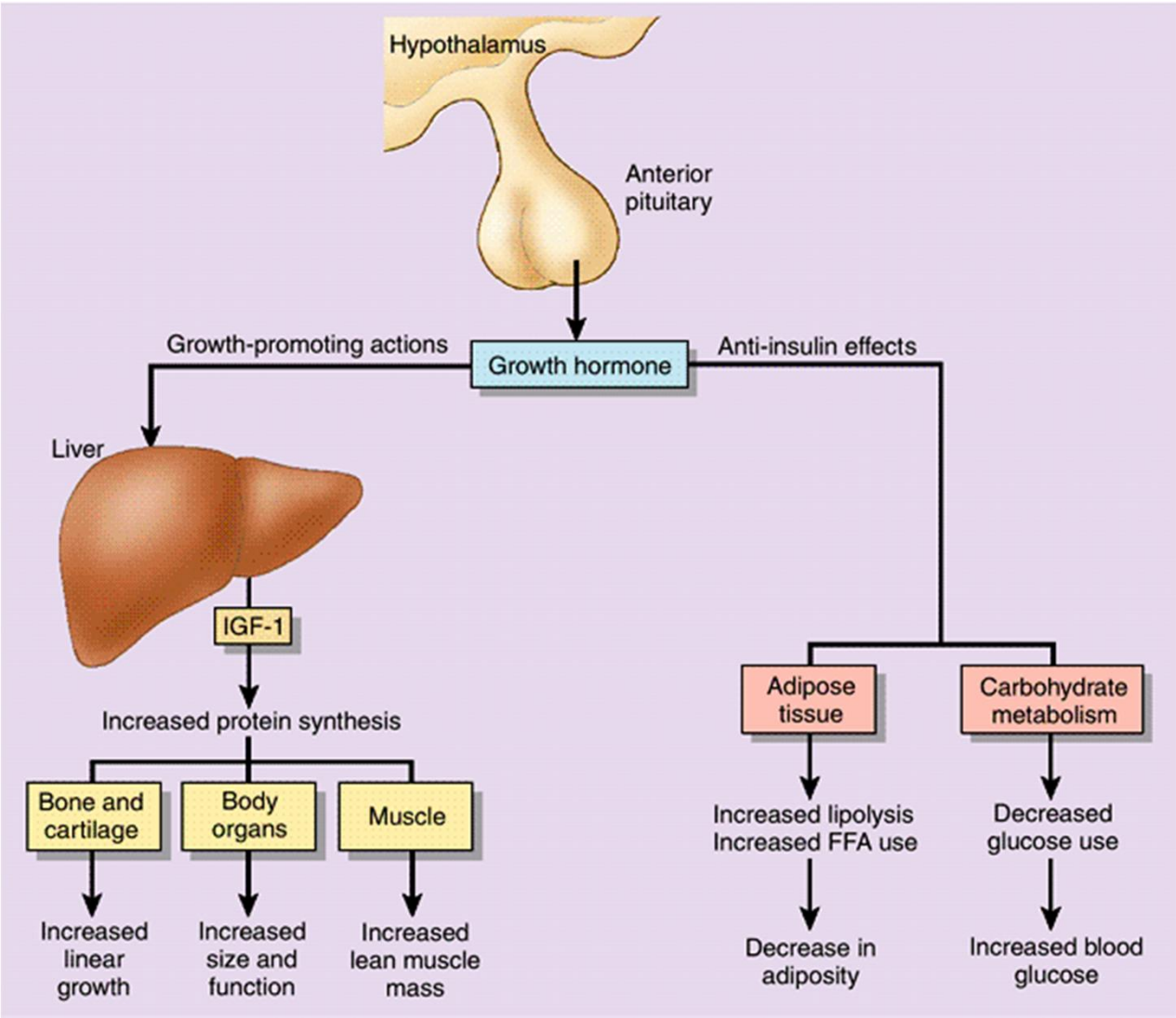
- polypeptid

- Řízení růstu (hlavně u dětí) - snižuje sekreci STH

- Cílové orgány



- kosti a chrupavky - prostřednictvím somatomedinů (IGF 1)



# Hlavní význam STH

= růst tkání

è účinky:

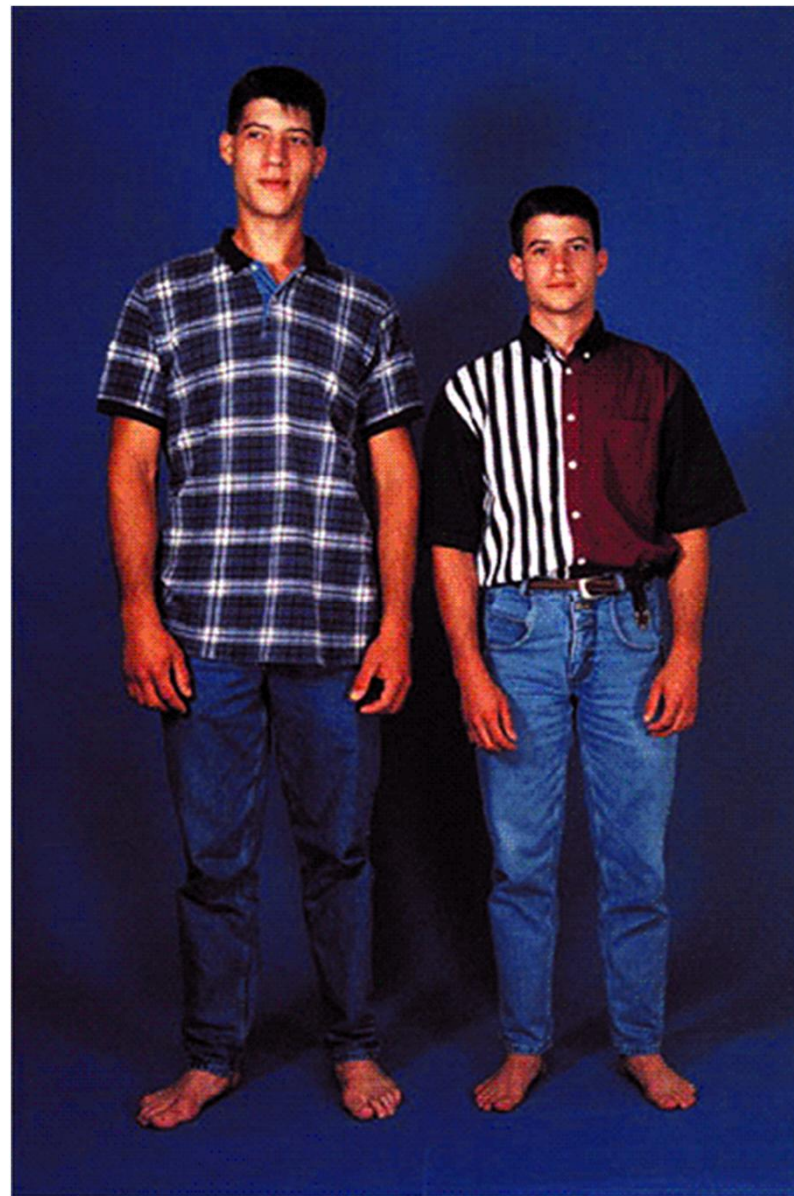
- podporuje růst svalové hmoty (proteoanabolický účinek)
- podporuje růst pojivové tkáně, kostí a chrupavek
- štěpí tuky, jako zdroj energie pro anabolismus (přímý lipolytický účinek)
- snižuje zpracovávání glukózy (zdrojem energie jsou volné mastné kyseliny, glukóza zůstává v krvi a zvyšuje se glykémie)

# Hypersekrece STH v dětství

## Gigantismus

zvýšená tvorba STH před uzavřením  
růstových chrupavek

- nadměrný vzrůst (220-240 cm)
- někdy i snížené IQ až do pásma debility
- poruchy metabolismu (cukrů, tuků, minerálů)
- příznaky dané adenomem: bolesti hlavy, poruchy zorného pole, sekundární hypopituitarismus -např. porucha sexuální maturace, sekundární hypotyreóza, insuficience nadledvin



# 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 (á)



# Hyposekrece STH

## Nanismus

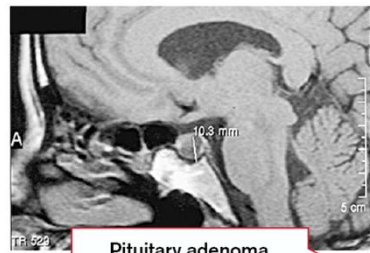
### snížená tvorba STH v dětství

- proporcionální porucha růstu
- â výkonnost svalů
- â denzity kostí
- poruchy metabolismu

### snížená tvorba STH v dospělosti

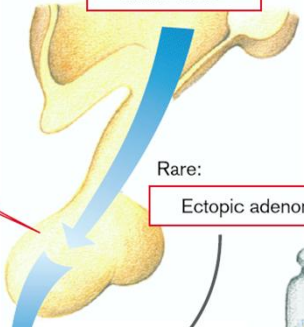
- â výkonnost svalů, â denzity kostí, poruchy metabolismu tuků, cukrů a minerálů

# A. Somatotropin Excess

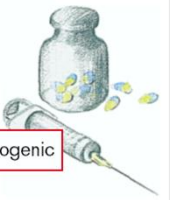


Magnetic resonance image kindly supplied by R. Saran, Düsseldorf Univ., Endocrinology Clinic

Stress,  
NREM sleep,  
hypoglycemia,  
amino acids



Rare:  
Ectopic adenoma



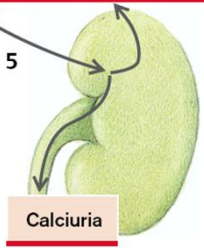
1 Iatrogenic

Somatotropin ↑

Before epiphyseal fusion:

Gigantism

Hyperphosphatemia



5 Calciuria

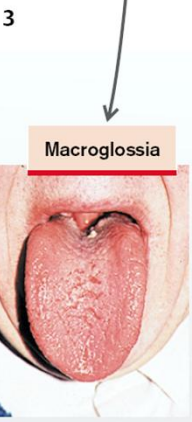
Acromegaly



Enlargement of  
cheek bones,  
hands and feet

2

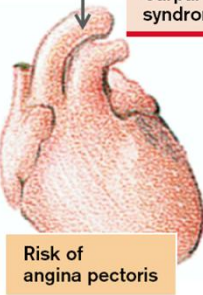
Secretion of  
sweat and sebum



Macroglossia

3

Visceromegaly

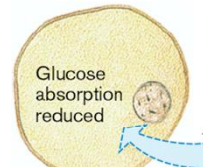


Risk of  
angina pectoris

Hypertension

Carpal tunnel  
syndrome

4



Glucose  
absorption  
reduced

Hyperglycemia

7 Gonadotropin  
deficiency

Amenorrhea,  
loss of libido  
and impotence

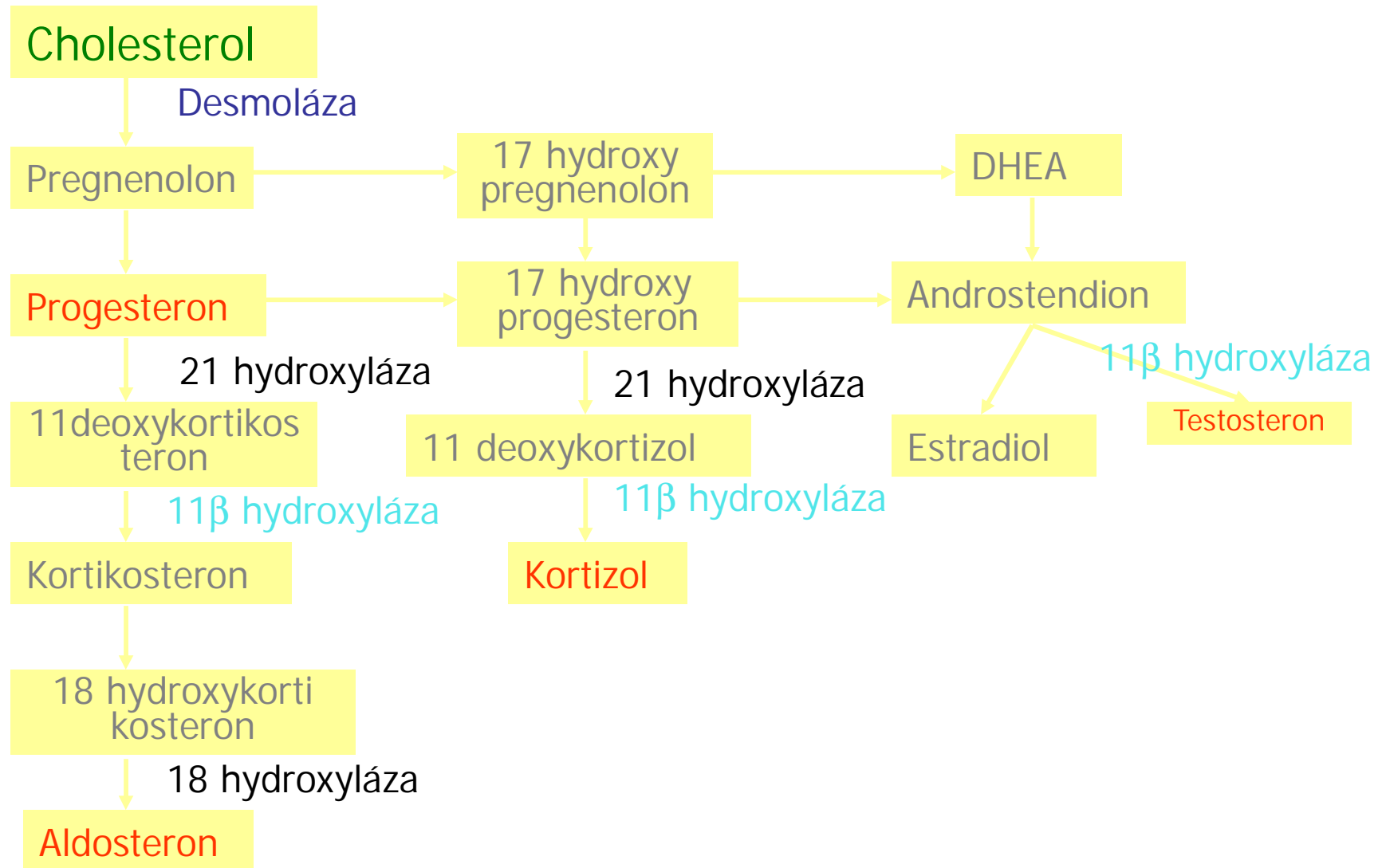
6 Compression of  
optic chiasma

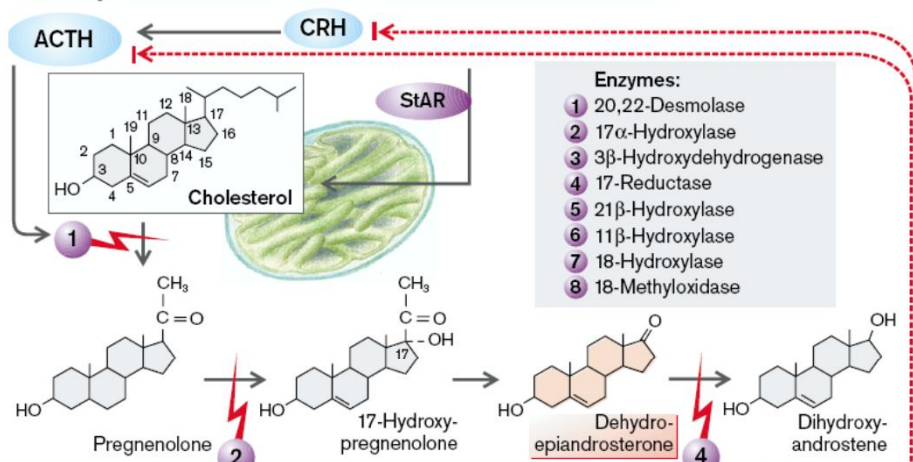
Visual field  
defects

# Hypotalamicko - hypofyzárně – nadledvinová osa

- Glukokortikoidy vs. Mineralokortikoidy
- Glukokortikoidy
  - Adaptace metabolismu na stres – tzn. masivní fyzické i psychické zatížení
  - Hlavním zástupcem KORTIZOL
- Mineralokortikoidy
  - Zasahují pomocí renální retence sodných iontů a eliminace draselných iontů do vodního a minerálového hospodářství
  - Hlavním zástupcem ALDOSTERON

# Steroidogeneze v kůře nadledvin





**Enzyme Defect**  
(→ A 1 – 8)

**Androgenic Action**

**Glucocorticoid Action**

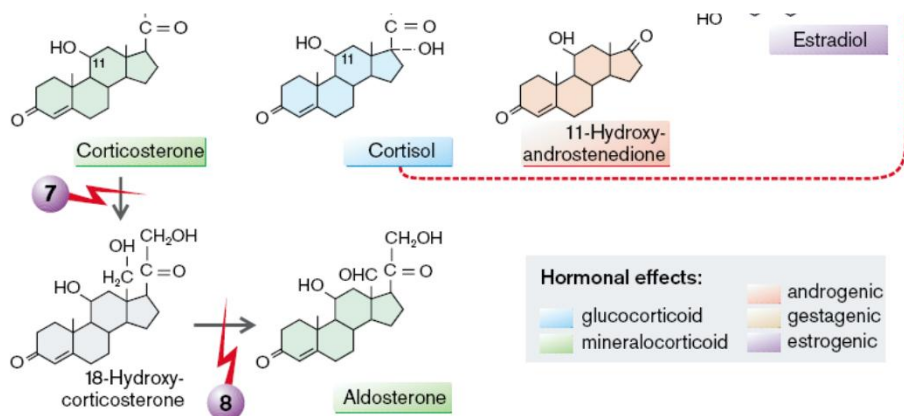
**Mineralcorticoid Action**

- ❶ 20,22-Desmolase (P450scc, StAR)
- ❷ 17 $\alpha$ -Hydroxylase (P450c17)
- ❸ 3 $\beta$ -Hydroxydehydrogenase
- ❹ 17-Reductase
- ❺ 21 $\beta$ -Hydroxylase (P450c21)
- ❻ 11 $\beta$ -Hydroxylase (P450c11)
- ❼ 18-Hydroxylase (P450c11AS)
- ❽ 18-Methyloxidase (P450c11AS)

↓  
↓  
↑ (♀) ↓ (♂)

↓  
↓  
↓  
↓  
↓  
↓  
-

↓  
↑  
↓  
↓  
↑  
↓  
↓



**Hormonal effects:**

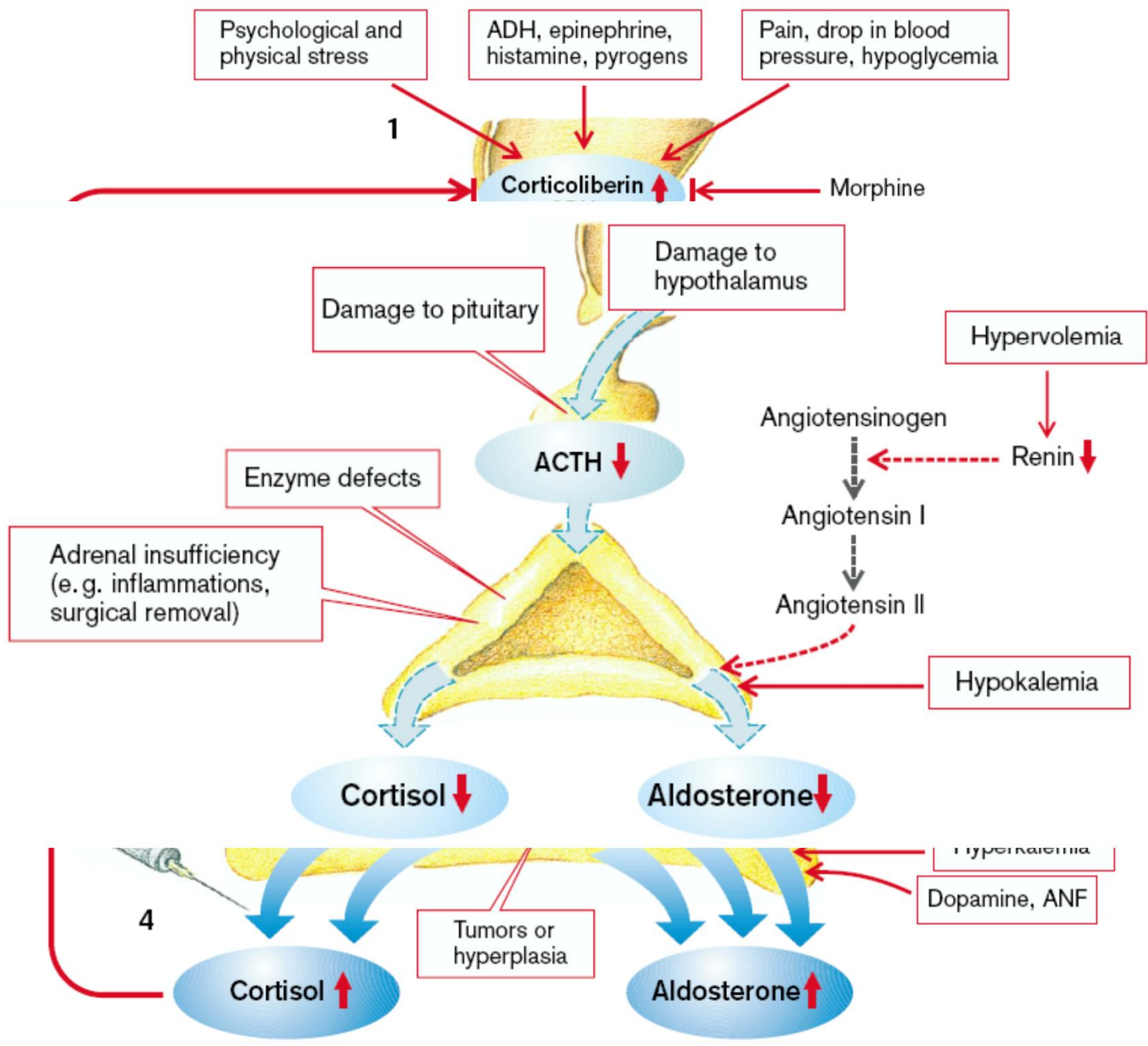
- androgenic
- glucocorticoid
- mineralocorticoid
- gestagenic
- estrogenic

- Kortizol – stimulace CRH přes ACTH
  - Vázán na transkortin (více než 90%), ale také albumin a TEBG
  - Ve formě vázané – neaktivní
  - Sekrece sleduje koncentraci volného kortizolu
- Jaké je působení glukokortikoidů?

# Kortizol: Hlavní význam

= metabolismus cukrů na úkor metabolismu proteinů cíl "všemi dostupnými prostředky udržet dostatečnou glykémii, jako zdroj energie pro mozek"

- účinky :
- glukoneogeneze z AK a MK
  - proteolýza
  - 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



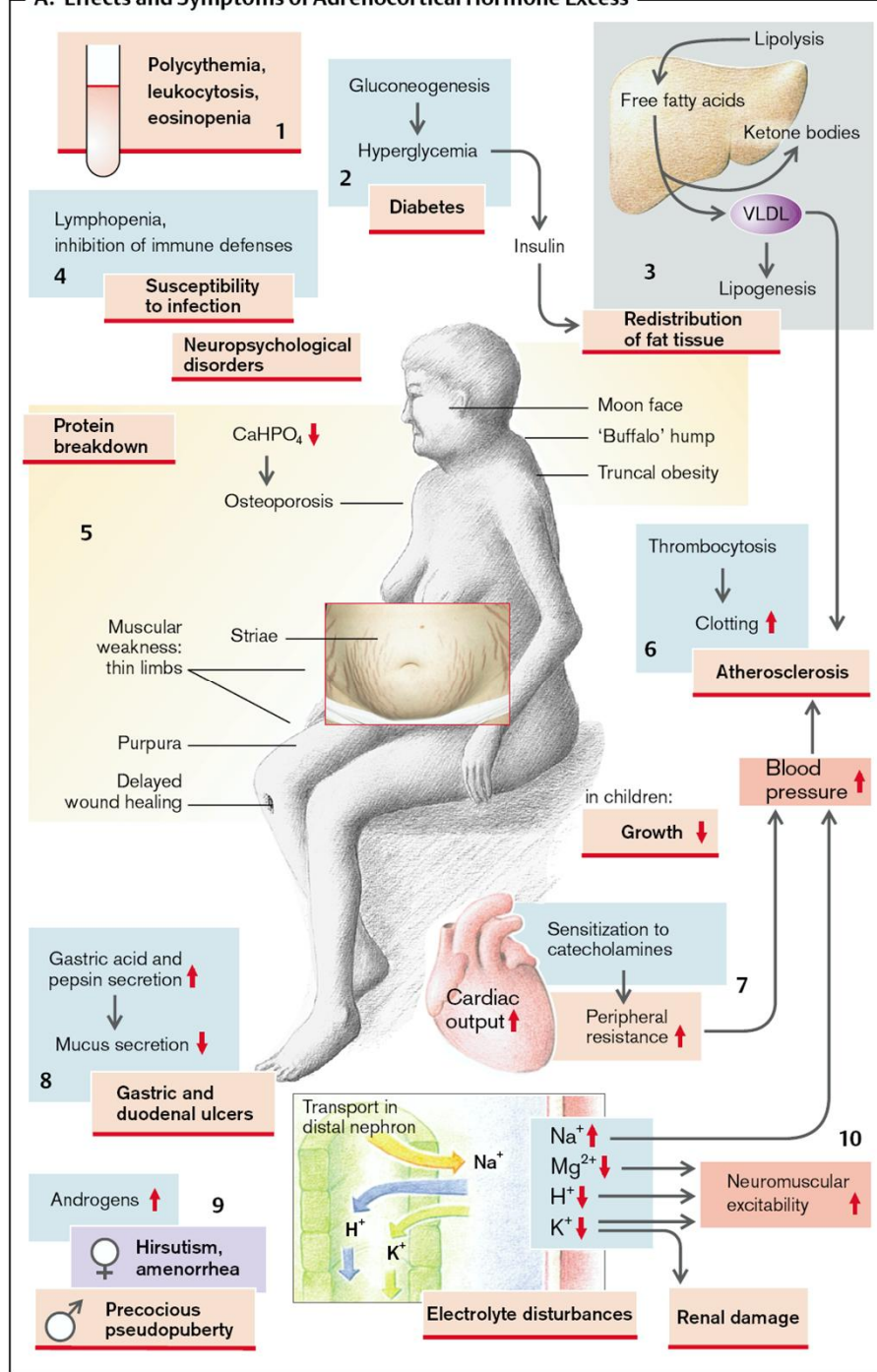


# Hypersekrece kortizolu

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

- porucha metabolismu bílkovin (proteokatabolismus)
  - silné tělo, tenké končetiny, měsícovitá tvář
  - atrofie svalů a podkoží
  - převislá tenká kůže, strie
  - špatné hojení ran
- porucha metabolismu cukrů, tuků, iontů a vody
  - diabetes
  - osteoporóza
  - hypertenze
- hirsutismus
- žaludeční vředy (gastrin)
- lokálně: poruchy zraku

**A. Effects and Symptoms of Adrenocortical Hormone Excess**



# Hyposekrece kortizolu

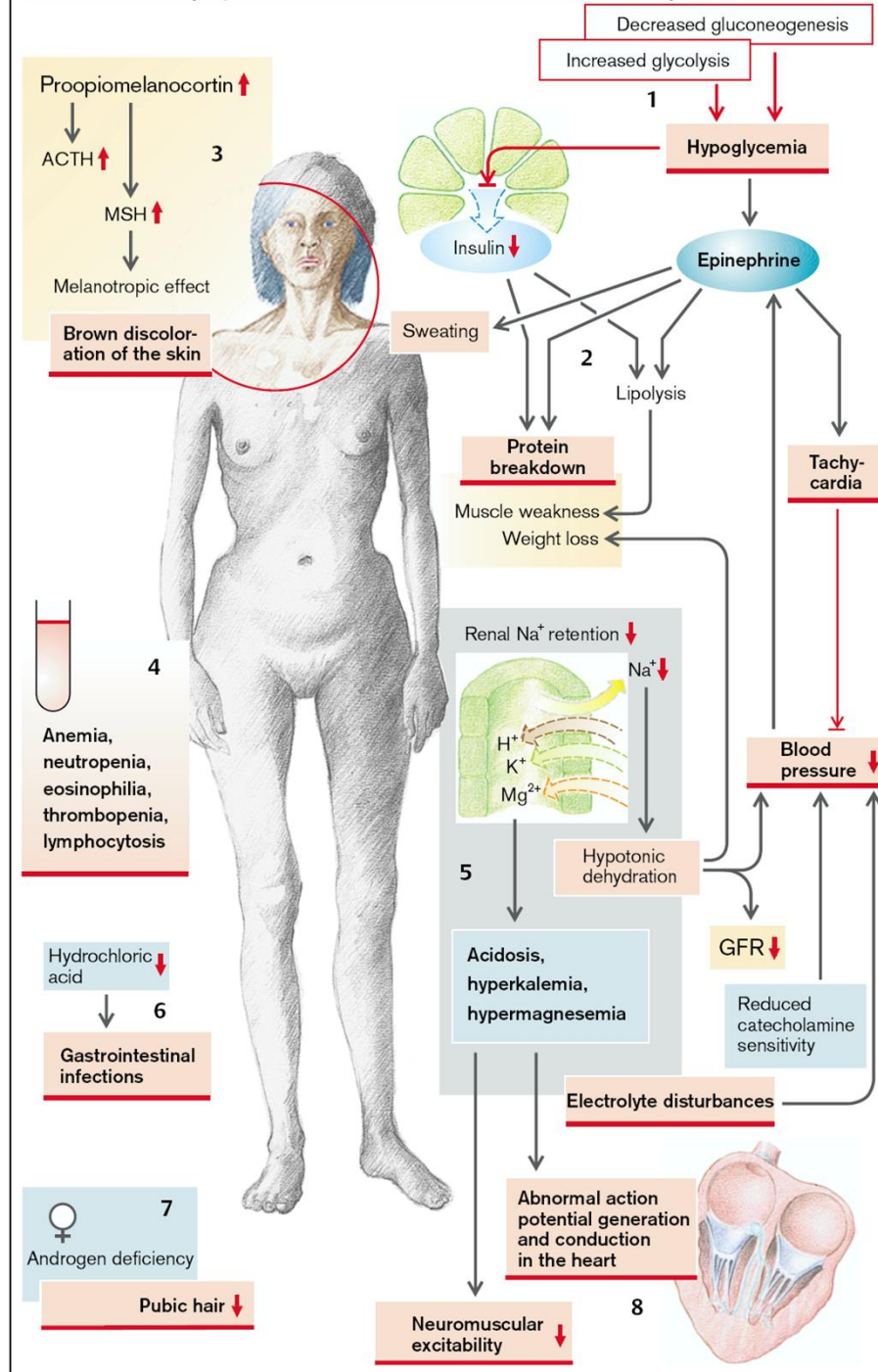
## Addisonova choroba

hypokortikalismus (příčina: autoimunita, hypoplazie, atrofie)  
snížení sekrece kortizolu, aldosteronu i pohlavních hormonů

- § poruchy metabolismu živin při zátěži
- § poruchy vodního a minerálového hospodářství (hypotenze, slabost (snížení K<sup>+</sup>))
- § kožní pigmentace (při zvýšené sekreci ACTH)

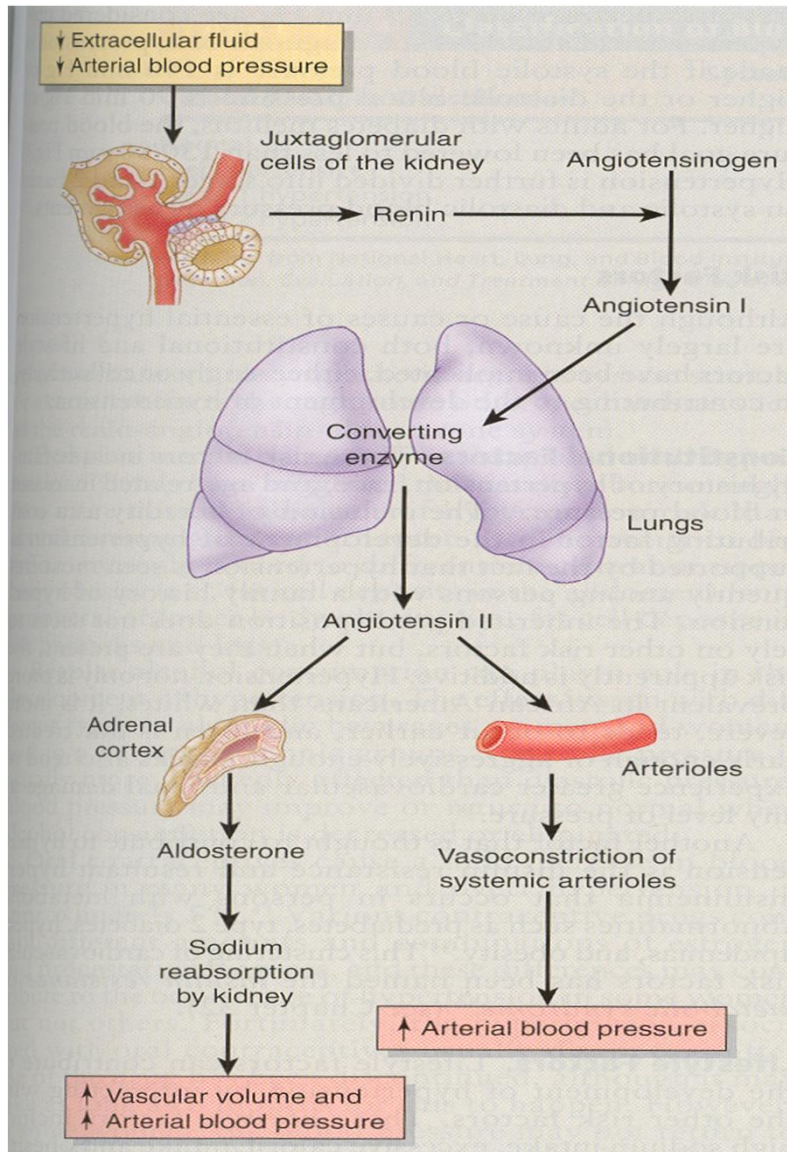
addisonská krize - život ohrožující situace

### A. Effects and Symptoms of Adrenocortical Hormone Deficiency



- Aldosteron

- Nejdůležitějším stimulem pro sekreci je angiotenzin II, který se tvoří při poklesu renálního perfúzního tlaku
- Účinek prostřednictvím CRH a ACTH je malý



# RAAS

# Nadledviny: Aldosteron: Charakteristika

- steroidní hormon
- řízení sekrece systémem RAAS
- ACTH není zpětná vazba (!)
- Funkce: retence sodíku a vody, vylučování draslíku

## Poruchy: Connův syndrom

hypertenze

hypokalémie

## Addisonova choroba

# Nadledviny: Dřeň

Adrenalin a noradrenalin – deriváty aminokyselin

	Adrenalin	Noradrenalin
Srdce	pozitivně inotropní, chrono-, dromo- a bathmotropní účinek	pozitivně inotropní účinek
Cévy	vazodilatace ve svalech a v CNS vazokonstrikce v kůži a útrokách (GIT, ledviny)	vazokonstrikce
Tlak krve	zvyšuje systolický tlak	zvyšuje systolický i diastolický tlak
Metabolismus	stimuluje metabolismus cukrů	stimuluje metabolismus tuků

Hypersekrece: feochromocytom

- ∅ hypertenze (záchvatová) à bolesti hlavy, nervozita, třes, úzkost
- ∅ tachykardie
- ∅ bledost, pot



# Hypotalamicko - hypofyzárně – tyreoidální osa

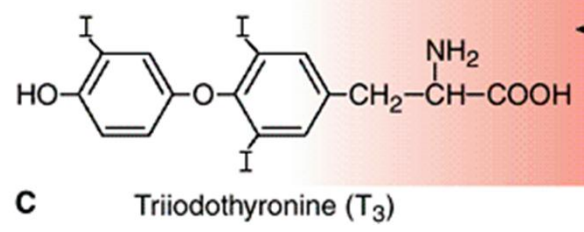
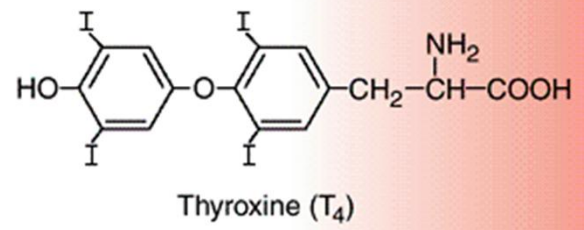
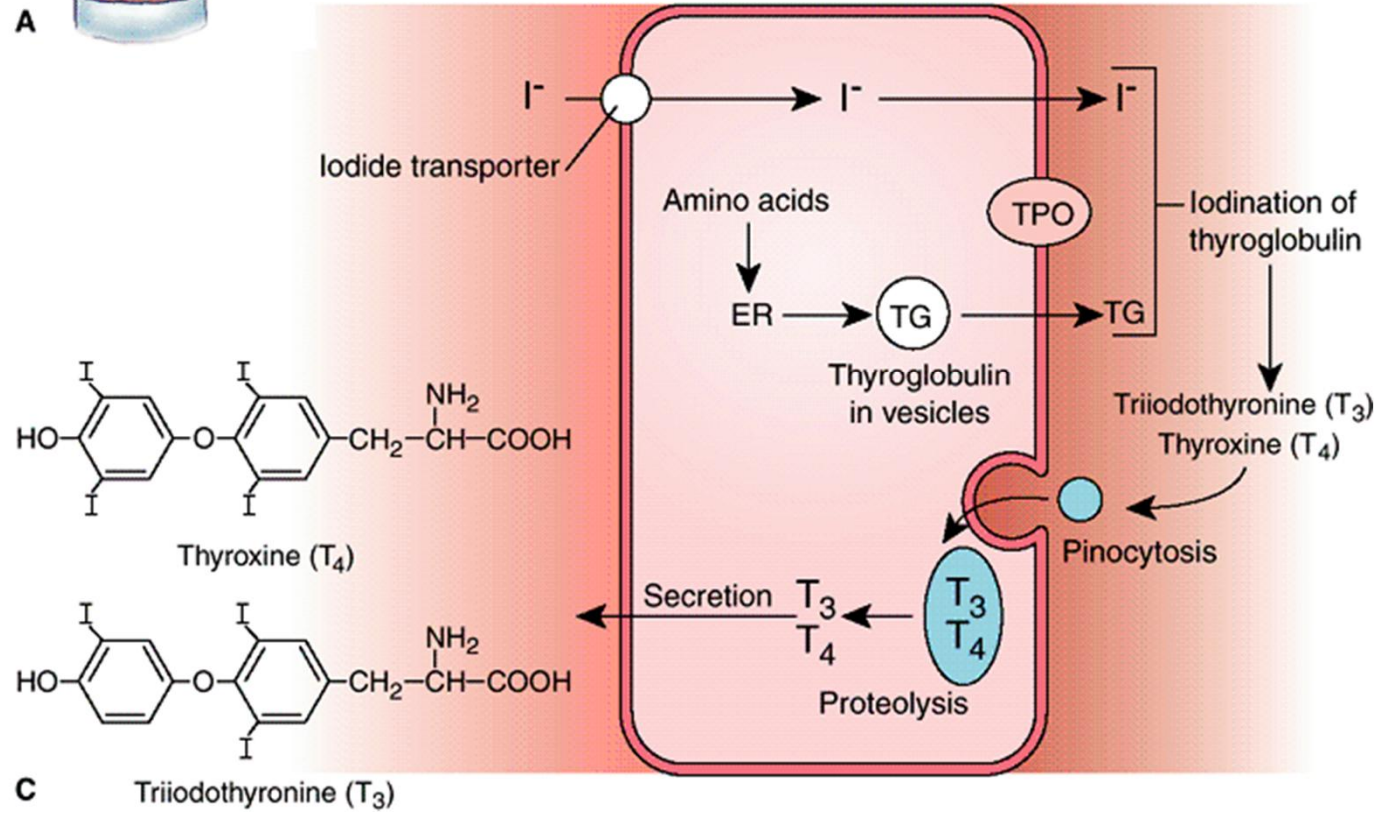
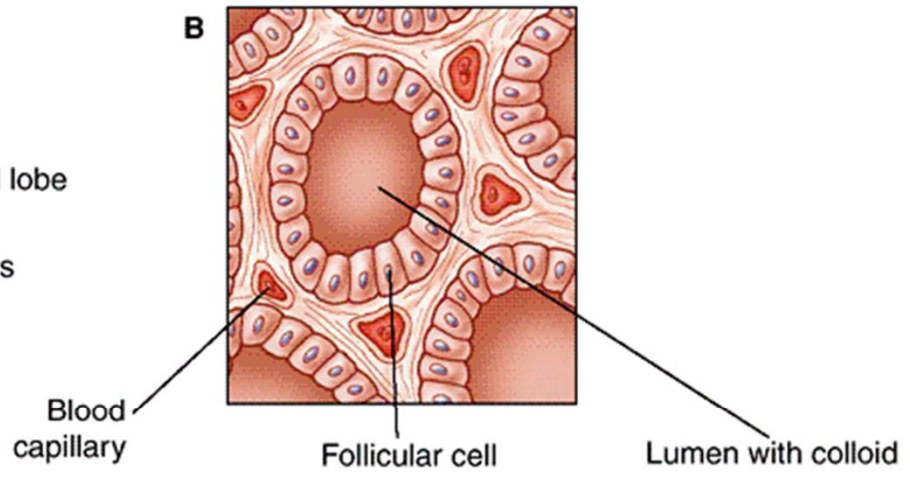
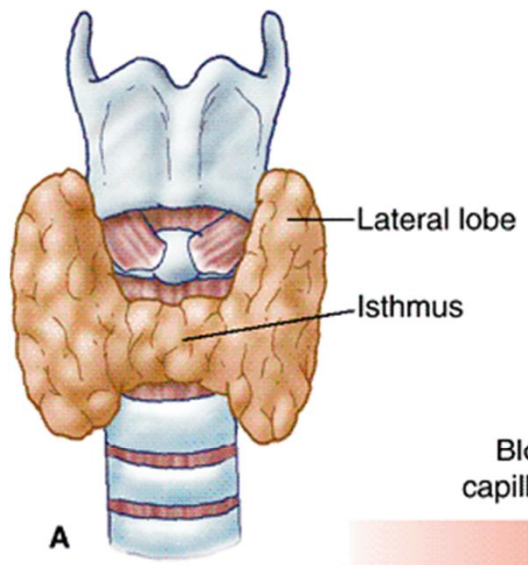
- Uvolňování hormonů š.ž. funguje na úrovni TRH resp. TSH
- Negativní zpětná vazba díky působení T3
- Tyreoglobulin
  - Glykoprotein tvořený ve folikulárních buňkách štítné žlázy
  - Váže na sebe jodidy a ty se z něj posléze uvolňují
- TBG

# Štítná žláza

## Tvorba hormonů

- tyroxin - T4,
  - trijodtyronin - T3
- 
- závislá na přívodu jódu potravou nebo pitnou vodou.

- Složená z folikulů, vyplněných koloidem
- Koloid = zásoba hormonů ve vazbě na tyreoglobulin
- Mezi folikuly jsou uloženy parafolikulární buňky, které produkují hormon **calcitonin**
- Zásoba tyreoglobulinu normální štítné žlázy vystačí asi na 100 dnů



- **Jód** je vychytáván z krve jako anorganická sůl (jodid sodný nebo draselný) a zabudováván do **tyrozinové molekuly tyreoglobulinu**, tvořené ve folikulárních buňkách
- Jodované zbytky tyrozinu (MIT = monojodtyrozin, DIT - dijodtyrozin) se kondenzují a tvoří **jodtyroniny T3 (MIT + DIT) a T4 (DIT + DIT)**.
- Po sekrečním podnětu (TSH) se endocytózou vrací z koloidu do buněk a exocytózou z buněk do krve.

# Regulace sekrece

- Hypotalamický TRH a hypofyzární TSH.
- TSH se vyplavuje v pulsech a také v denním rytmu
- Vysoké hladiny T3 a T4 inhibují zpětně tvorbu TSH.
- Proto se hladiny TSH zvyšují při poškození štítné žlázy a snižují při hypertyreóze (utlumena reakce hladiny TSH a TRH).

# Účinky hormonů štítné žlázy

- V krvi vázány na TBG (tyroxin vázající globulin) a TBPA (tyroxin vázající prealbumin).
- Jen 0,04% T4 a 0,4% T3 jsou ve volné formě.
- **Metabolicky účinné jsou jen volné hormony.**
- T4 se ve tkáních metabolizuje na účinnější T3 (když jeho potřeba stoupá) nebo na reverzní (biologicky neúčinný) T3 (rT3) (když jeho potřeba klesá).

# Účinky hormonů štítné žlázy

- Vývoj člověka - morfologický (diferenciační) faktor - vývoj lidského mozku (intrauterinně i těsně po narození).
- Atyreóza plodu vede ke vzniku kongenitálního kretenizmu.
- Snížená produkce T3 a T4 u novorozenců bez léčení - irreverzibilní mentální retardace.



# Účinky hormonů štítné žlázy

Hlavně - metabolický

- Zvyšují metabolismus a spotřebu kyslíku ve všech tkáních těla (kromě mozku, sleziny - chybí receptory)
- mozek chráněn před nedostatkem kyslíku při celkovém hypermetabolizmu.

# Účinky hormonů štítné žlázy

## V srdci

- pozitivně chronotropní a inotropní účinek (podobně jako katecholaminy - T3 a T4 zvyšují počet adrenoceptorů v srdci)
- Projevem hypotyreózy je bradykardie a redukce srdečního výkonu
- Projevem hypertyreózy je tachykardie

# Účinky hormonů štítné žlázy

- Důsledek hypertyreózy je **zvýšení krvetvorby** zprostředkované erythropoetinem
- T3 a T4 **potencují účinek kortizolu**
- T3 a T4 **zrychlují nervovou odpověď**
- Hypertyreóza vede k **osteoporóze** (urychlená resorpce kostí)

# Hypertyreóza

- Stav hypermetabolismu a hyperaktivity kardiovaskulárního a neuromuskulárního systému indukovaný vysokými hladinami hormonů štítné žlázy
- akcelerace fyzických a mentálních procesů
- tremor
- nervozita
- redukce hmotnosti
- exoftalmus

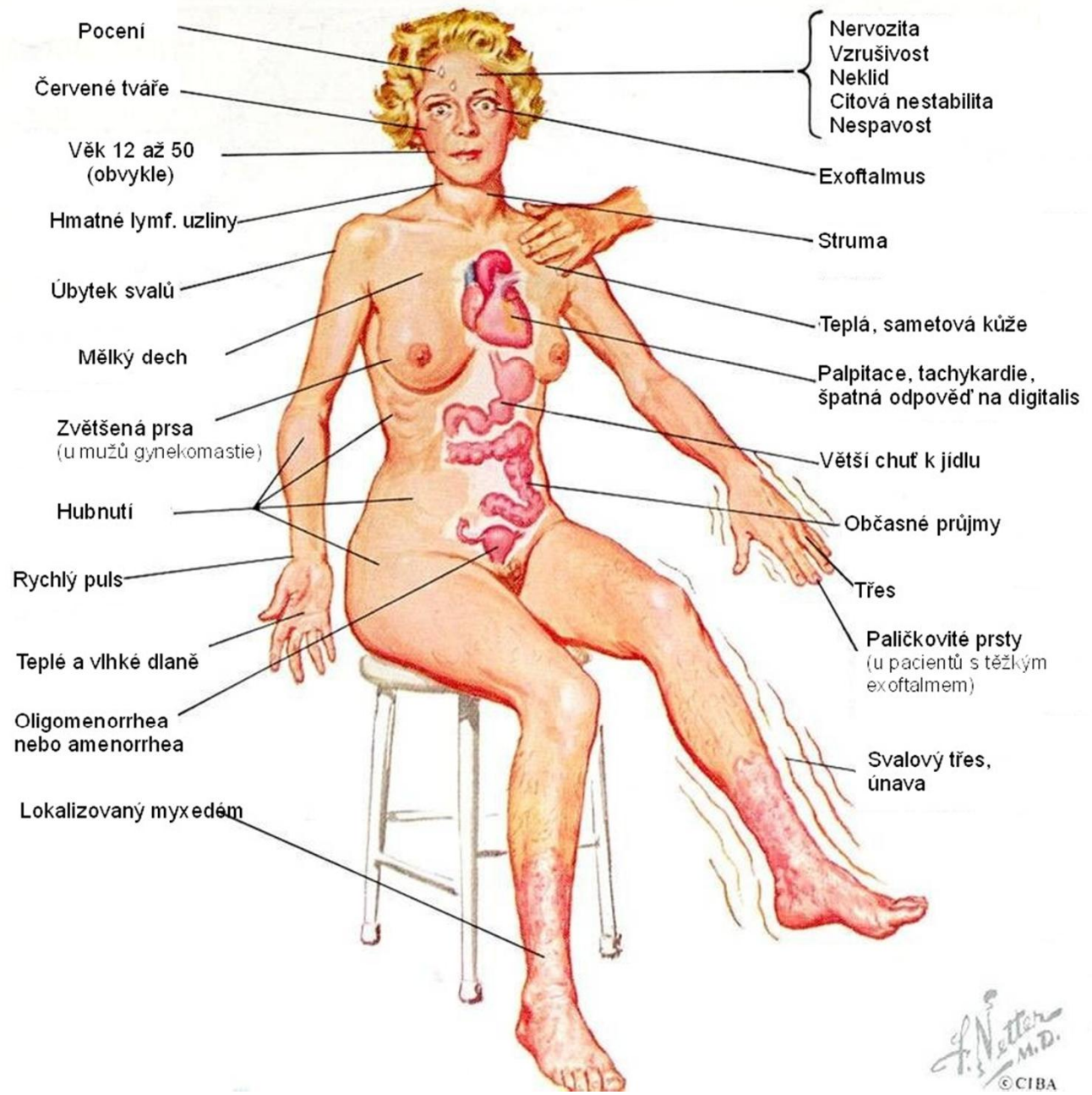
# Hypertyreóza

## u primární postižení

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

## u sekundární hypertyreozy

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



*F. Netter*  
 M.D.  
 © CIBA

# Hypotyreóza

u primární postižení

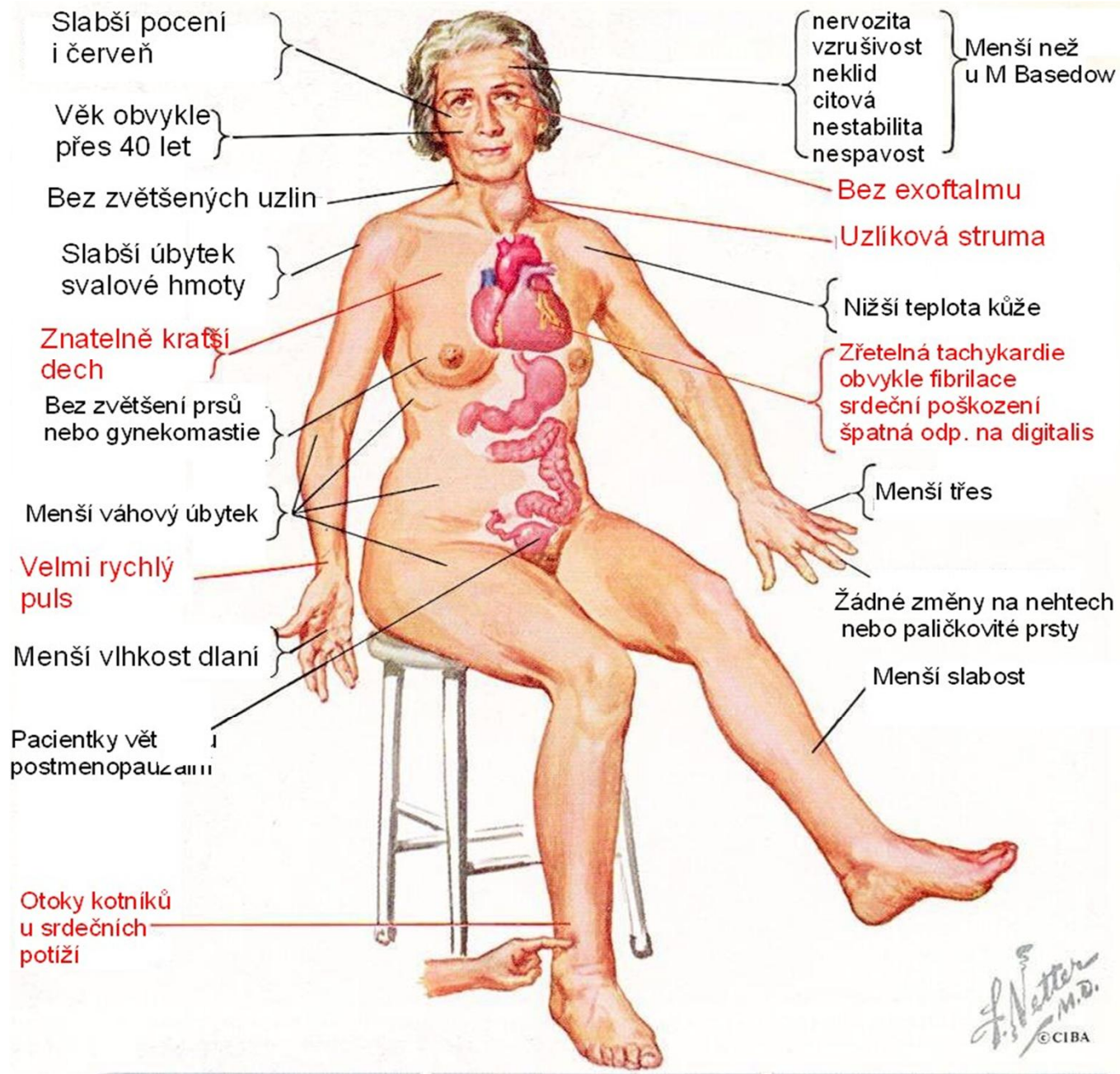
– nedostatečnost štítné žlázy

- Vrozená
- Lymfocytární tyreoiditida
- Deficience jódu
- Thyroidectomie

u sekundární postižení

– nedostatečnost hypofýzy





Slabší pocení  
i červeň

Věk obvykle  
přes 40 let

Bez zvětšených uzlin

Slabší úbytek  
svalové hmoty

Znatelně kratší  
dech

Bez zvětšení prsů  
nebo gynekomastie

Menší váhový úbytek

Velmi rychlý  
puls

Menší vlhkost dlani

Pacientky vět  
postmenopauzarii

Otoky kotníků  
u srdečních  
potíží

nervozita  
vzrušivost  
neklid  
citová  
nestabilita  
nespavost

Menší než  
u M Basedow

Bez exoftalmu

Uzlíková struma

Nižší teplota kůže

Zřetelná tachykardie  
obvykle fibrilace  
srdeční poškození  
špatná odp. na digitalis

Menší třes

Žádné změny na nehtech  
nebo paličkovité prsty

Menší slabost

F. Netter  
M.D.  
© CIBA



# Novorozenecký screening hypotyreózy

- Incidence 1 : 5 000
- Screening u novorozenců
- Neléčené onemocnění – mentální postižení dítěte

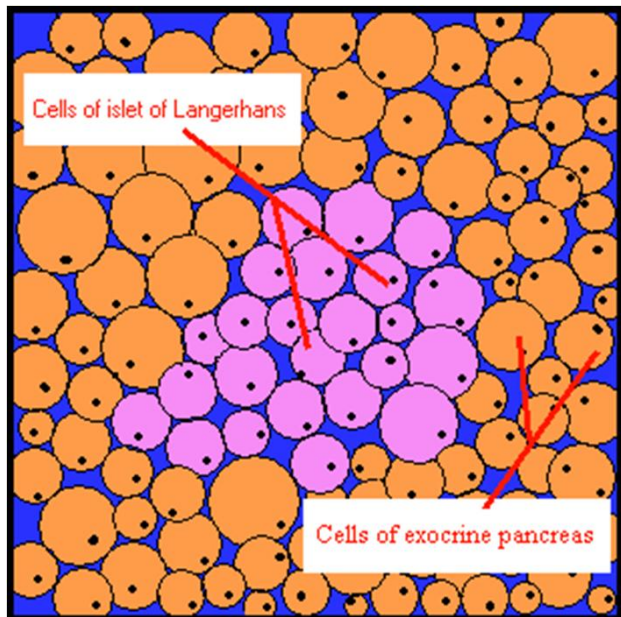
# Vliv hypotyreózy matky na mentální vývoj dítěte

- Studie provedená na 25 000 vzorcích
- Děti (6-9 let) matek s poruchou funkce štítné žlázy
  - IQ v 15% nižší než 85
- Kontrolní skupina euthyroidních a léčených matek
  - IQ dětí jen v 5% nižší než 85

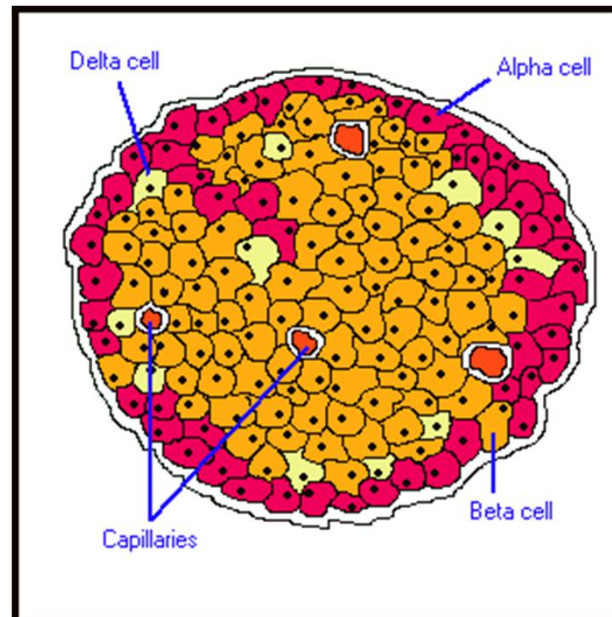
# Pankreas



<http://www.cdha.nshealth.ca/transplantservices/imagestransplant/pancreas.gif>



[http://cal.man.ac.uk/student\\_projects/2000/mnby71c2/pancreas.htm](http://cal.man.ac.uk/student_projects/2000/mnby71c2/pancreas.htm)

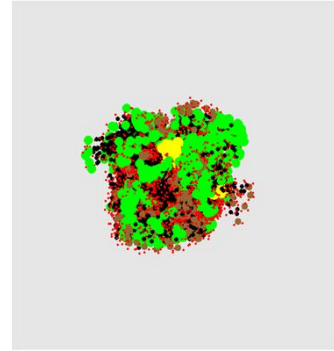
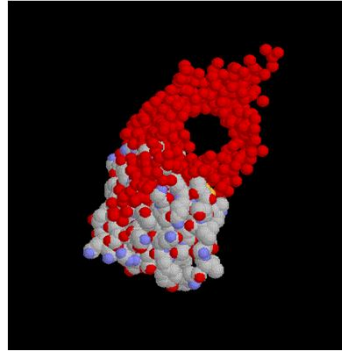


Beta buňky  
- INSULIN

Alfa buňky  
- glukagon

Delta buňky  
- somatostatin

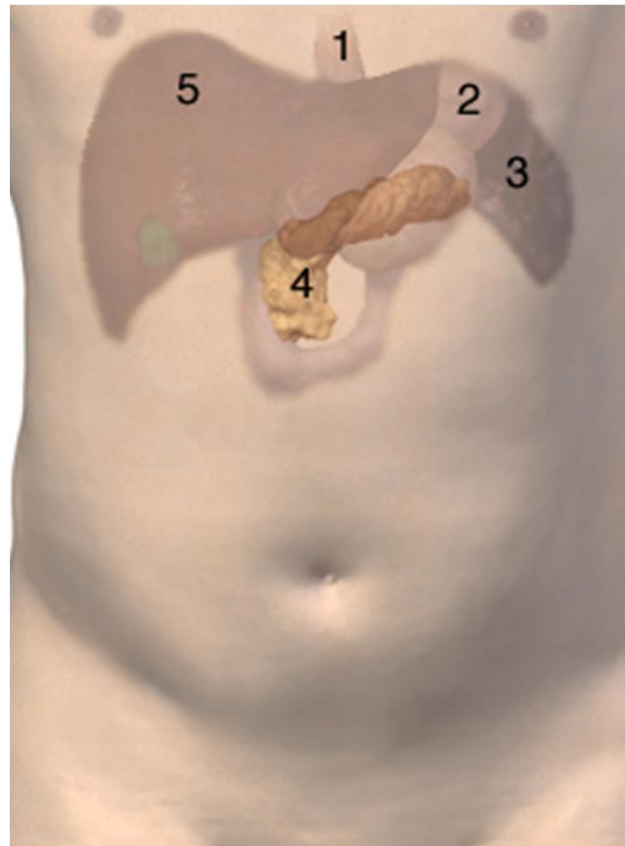
# INSULIN



Dr. Fredrick Banting

- 1922: Objev insulinu jako metabolického regulátoru – Dr. Fredrick Banting, Univerzita Toronto (+ Charles Best – student medicíny)
- 1950: Objev, že utilizace glukózy je zprostředkována zvýšenou permeabilitou buněčné membrány pro glukózu
- 1971: Objev insulinového receptoru  
- nezbytný pro zprostředkování vlastního účinku
- 1991: Objev Insulinového receptorového substrátu 1 (IRS-1)

# Patofyziologie diabetu mellitus



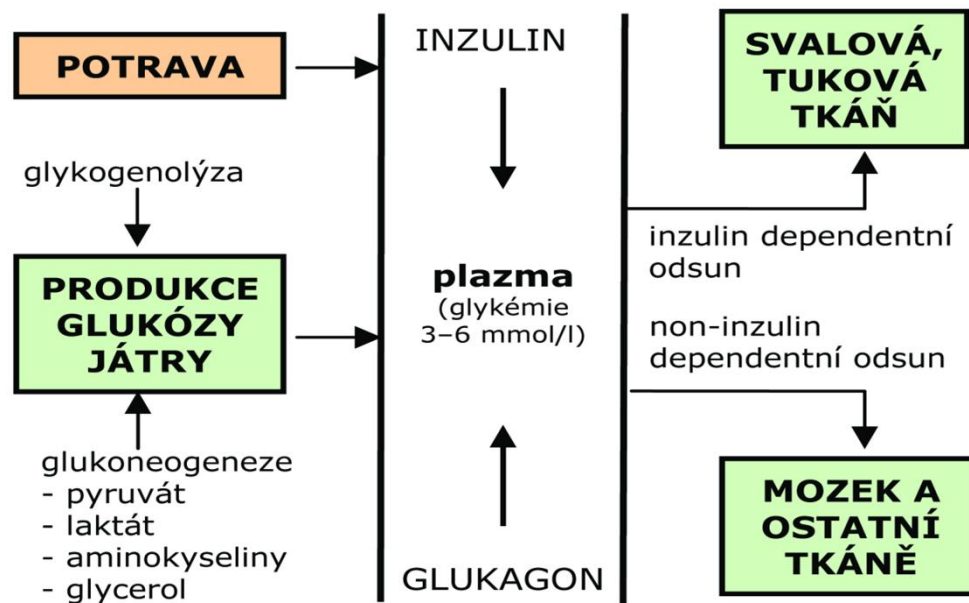
# Definice DM

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

# Diagnostika DM

- (1) klasické **symptomy** diabetu + **náhodná glykemie  $\geq 11$  mmol/l**
  - náhodná = kdykoliv během dne bez ohledu na poslední jídlo
  - klasické symptomy = polyurie, polydipsie
- (2) **FPG** (fasting plasma glucose)  **$\geq 6.7$  mmol/l**
  - nalačno = min. 8 h od posledního jídla
- (3) **2-h PG** (postprandial glucose)  **$\geq 11$  mmol/l** během oGTT
  - 75g glukózy rozpuštěné ve vodě

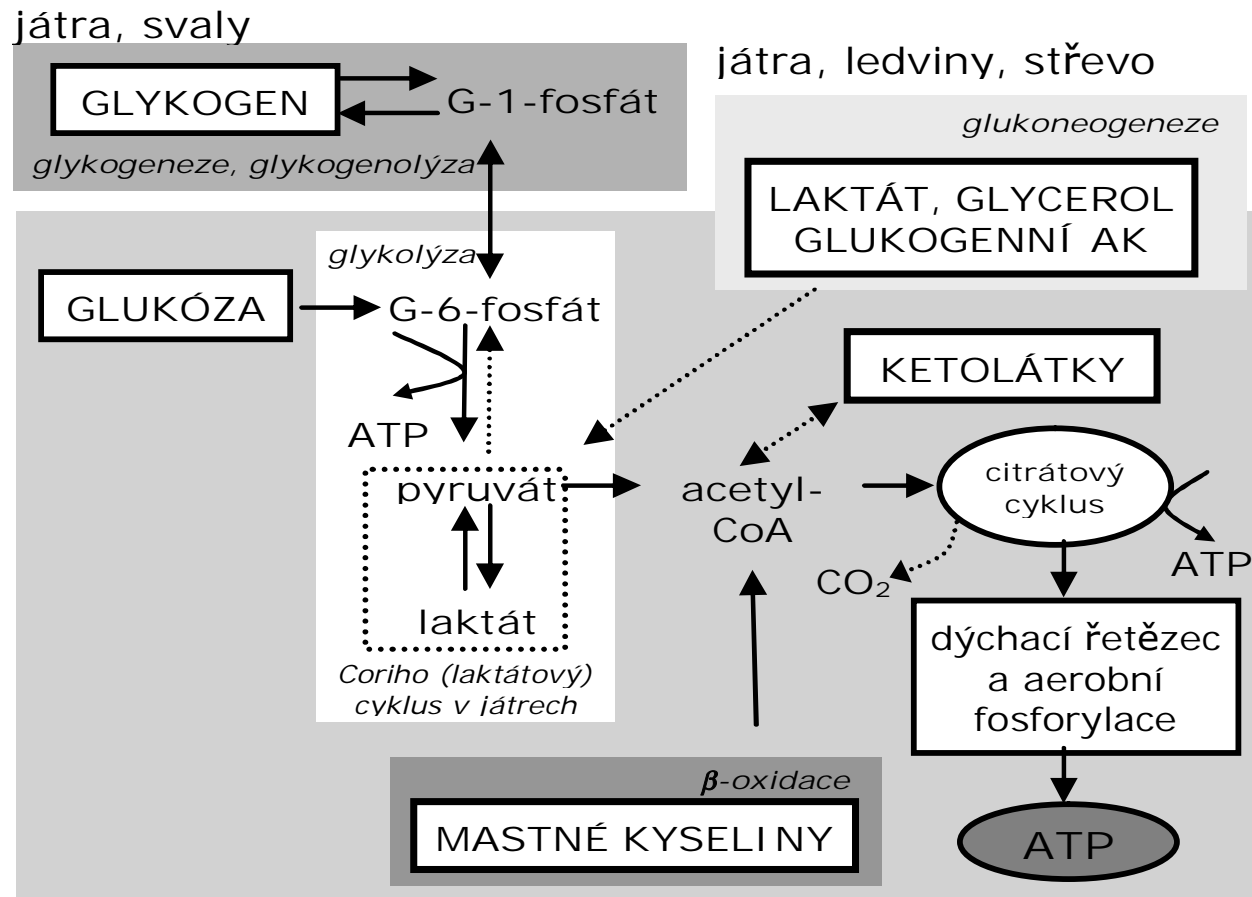
# Regulace glykemie



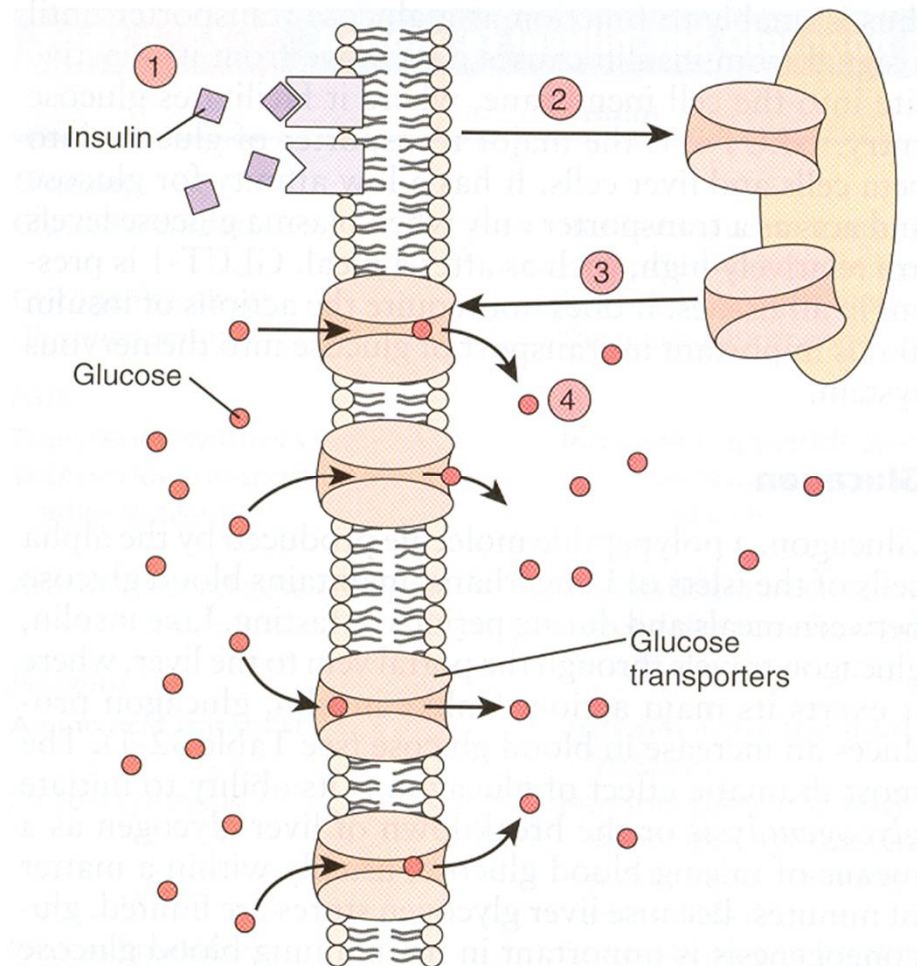
- hormonální
  - hlavní
    - inzulin
    - glukagon
  - modulující
    - glukokortikoidy
    - adrenalin
    - růstový hormon
- nervová
  - sympatikus
  - parasympatikus



# Vzájemné přeměny látek v intermediárním metabolismu



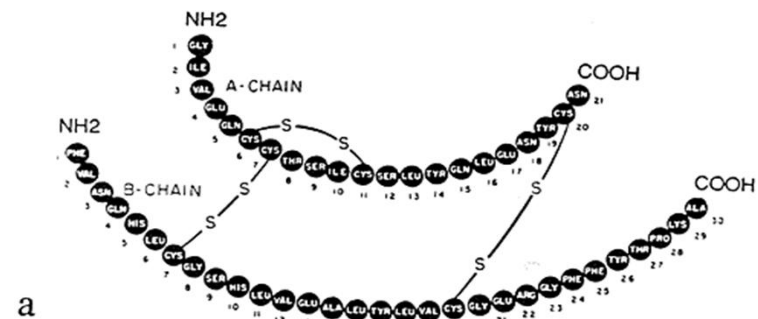
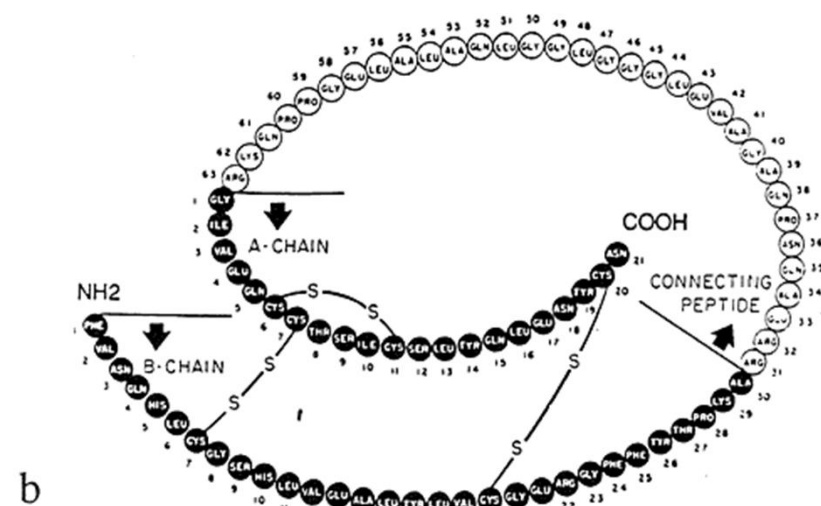
# Inzulin – dependentní glukózový transporter (GLUT 4)



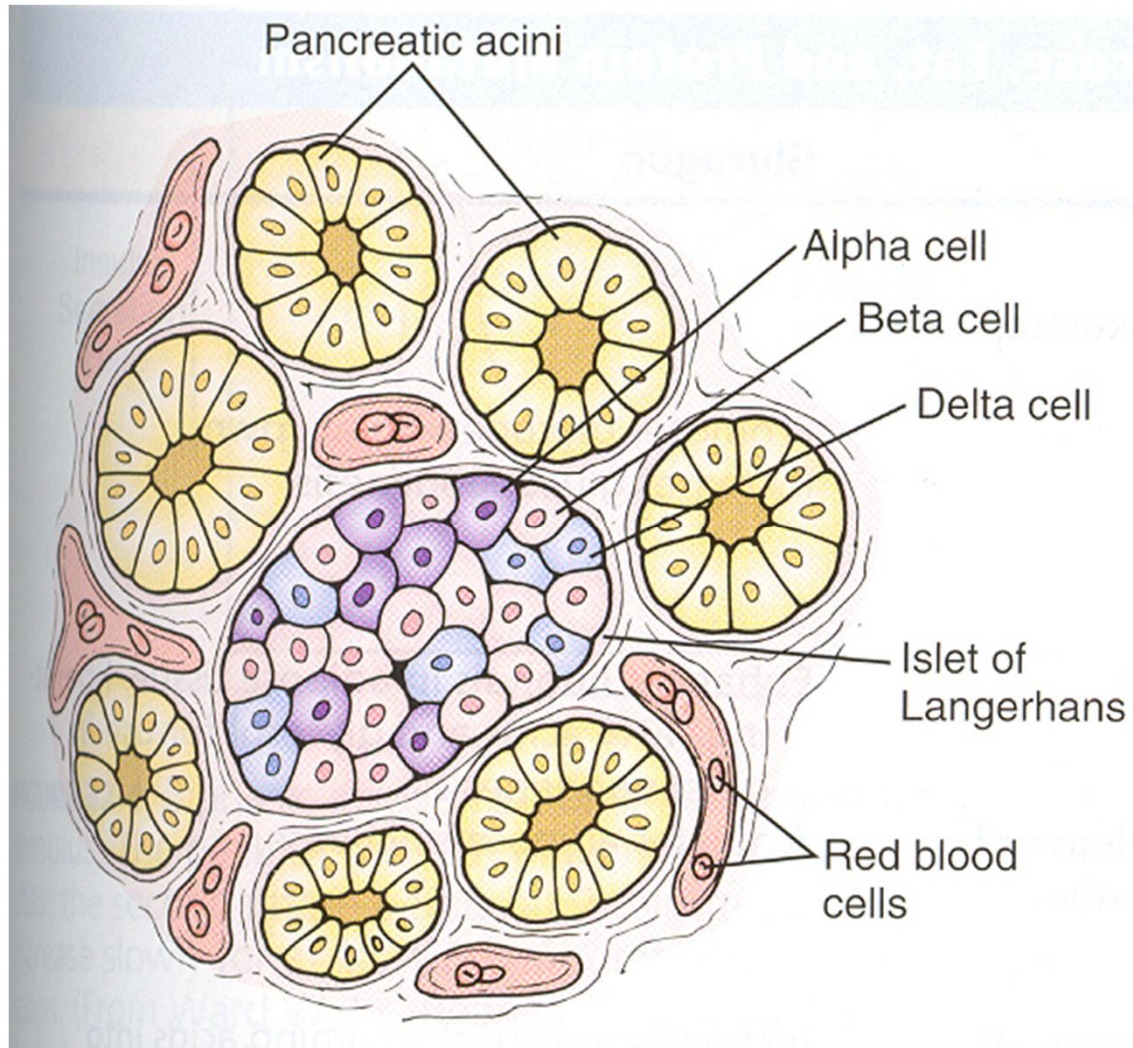
1. Vazba inzulinu na inzulinový receptor na povrchu buněčné membrány.
2. Tvorba intracelulárního signálu
3. Inerce GLUT4 z neaktivního místa do b. membrány
4. Transport glukózy přes buněčnou membránu

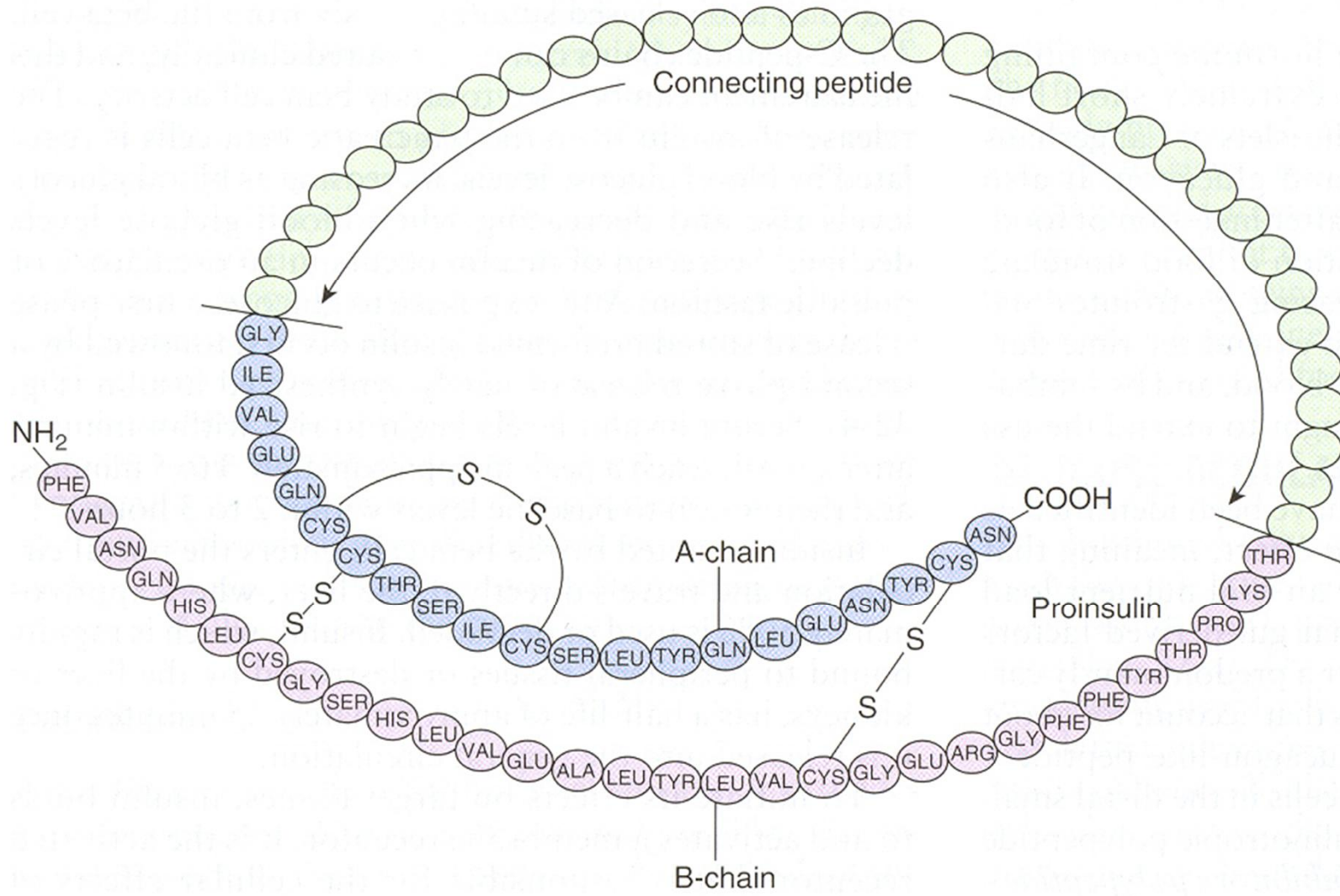
# Inzulin

- 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*)

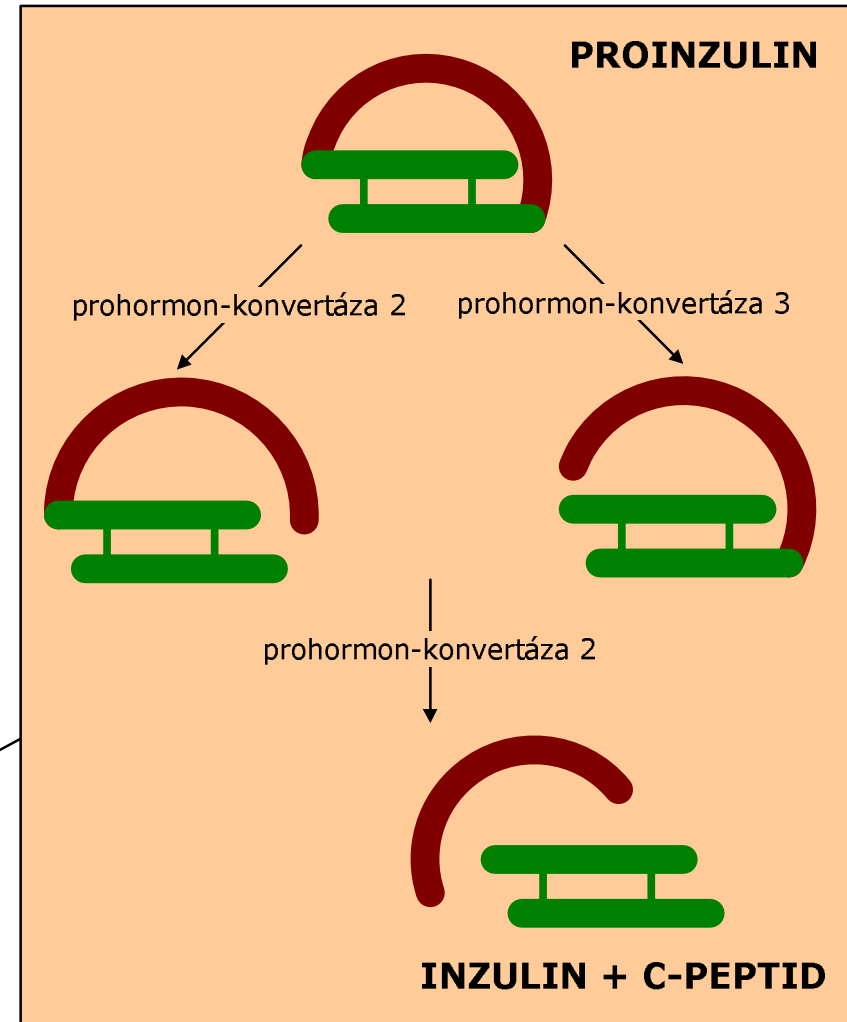
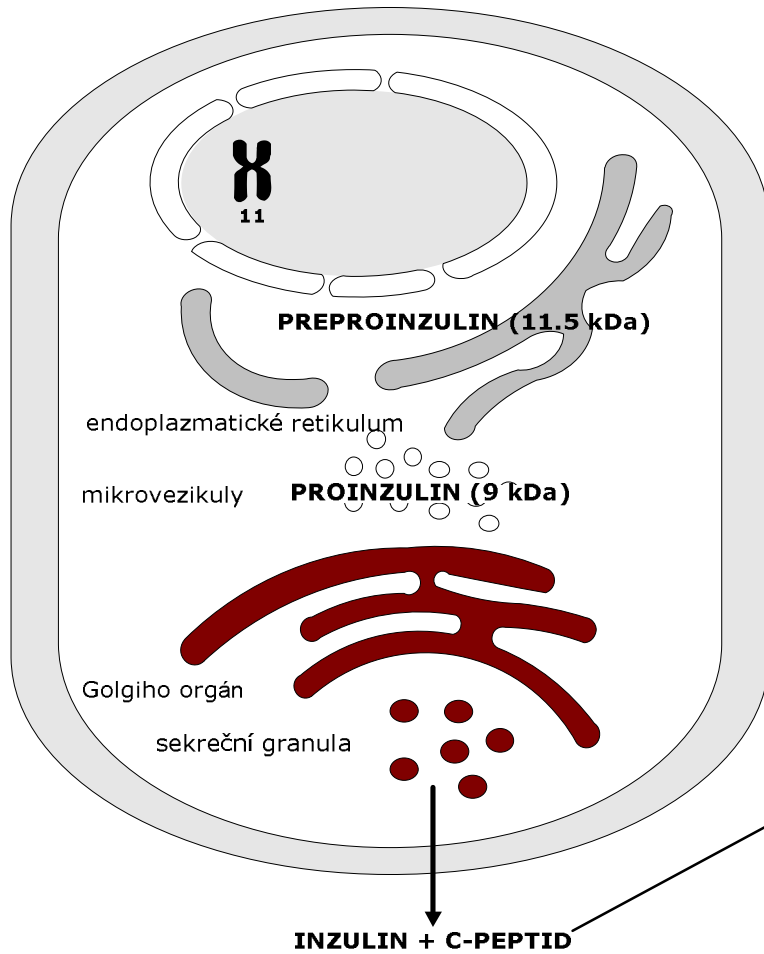


# Langerhansovy ostrůvky

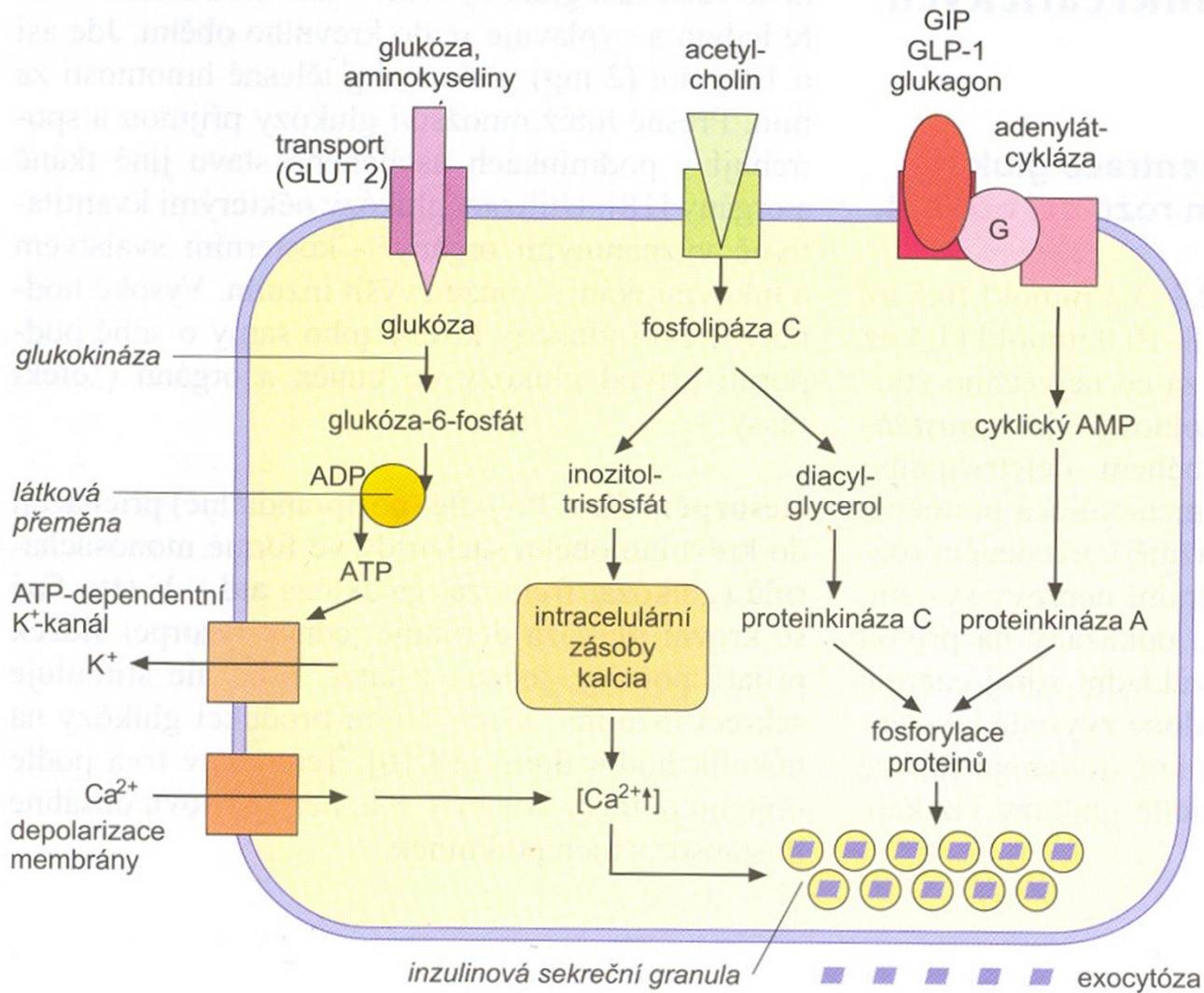


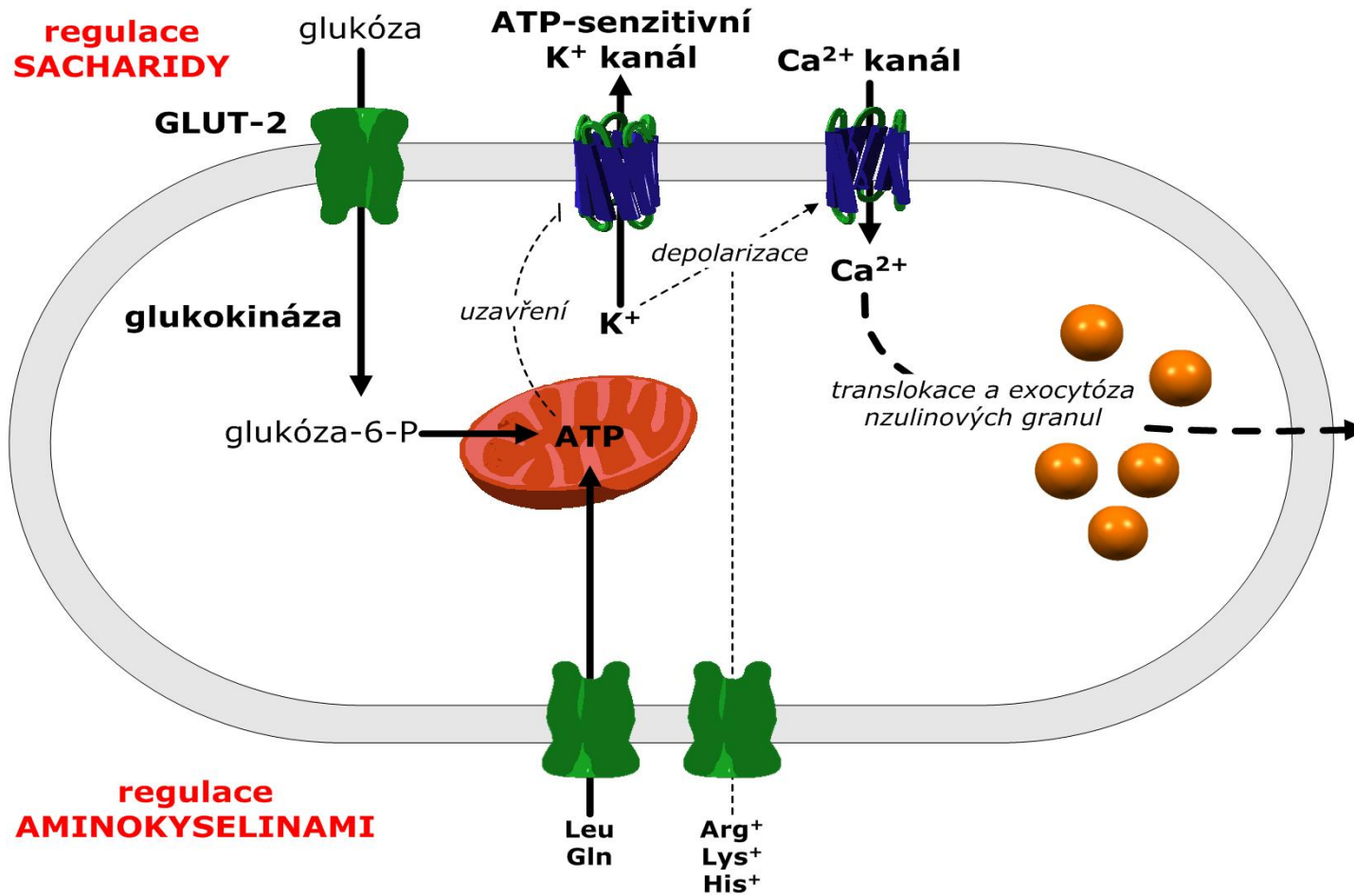


# Syntéza inzulínu



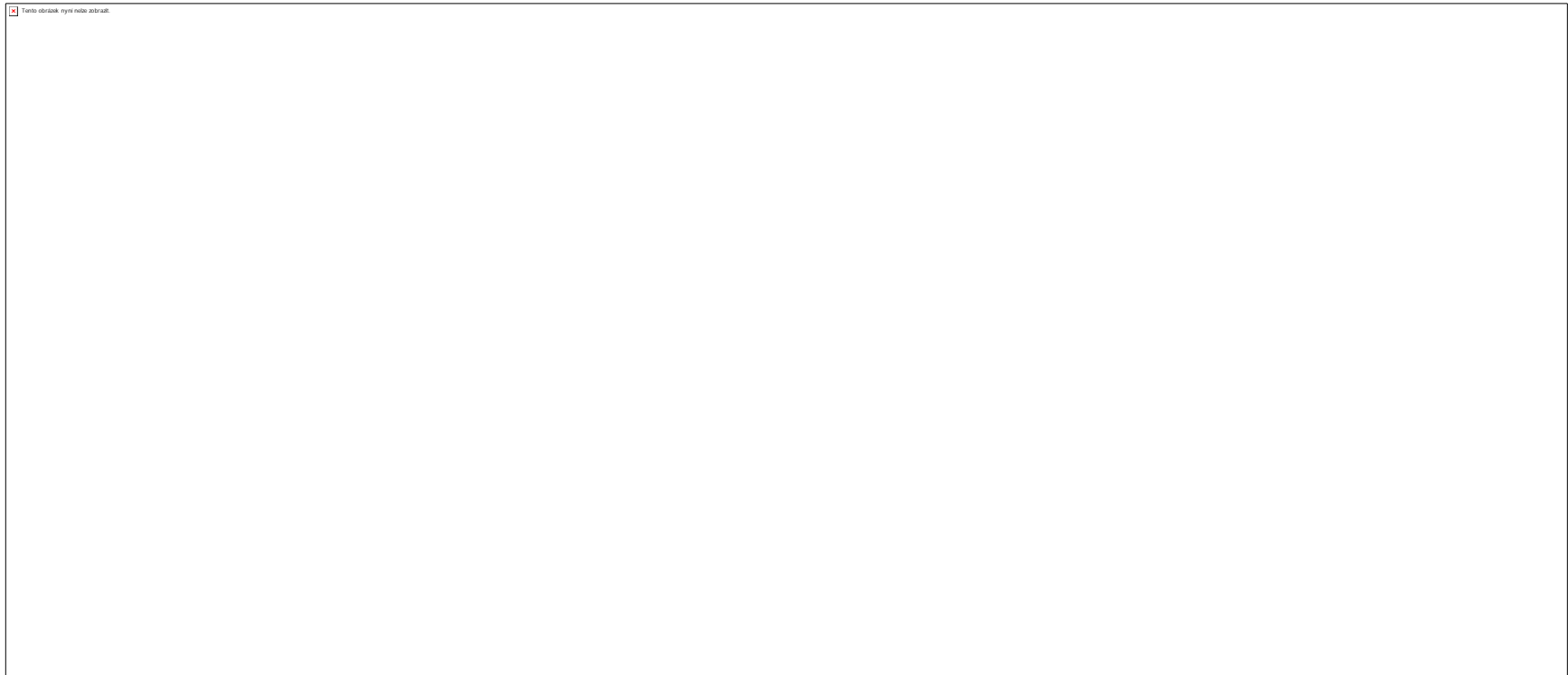
# Vztah glykemie - sekrece inzulinu

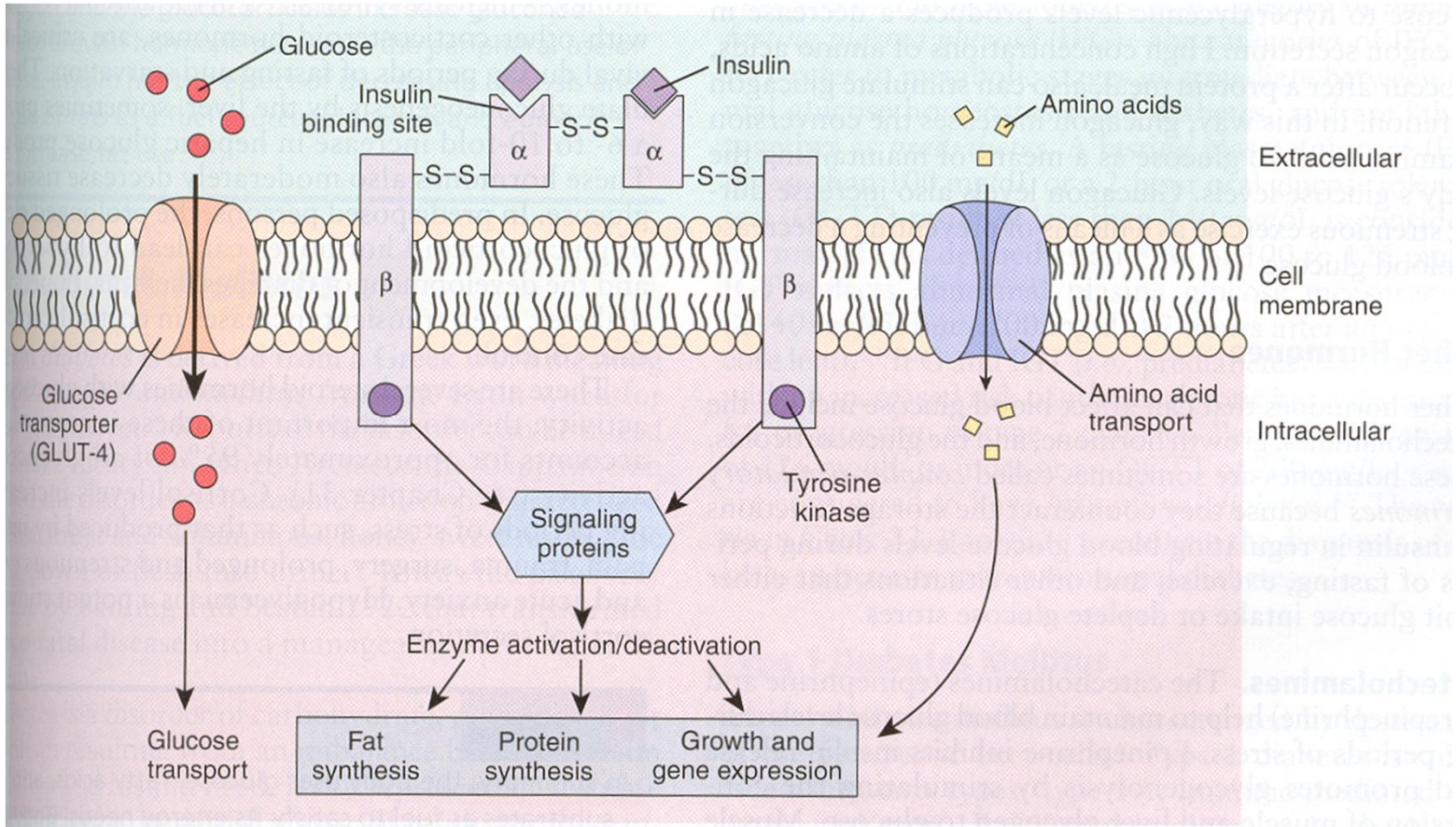






# Inzulínový receptor





# Z hlediska působení inzulínu rozeznáváme tkáně:

- **inzulindependentní**

- svalová a tuková tkáň

- integrace GLUT4 do cytoplazmatické membrány
- facilitovaná difuze glukózy a následná tvorba zásob

- játra

- stimulace glykogenolýzy
- inhibice glukoneogeneze

- **non-  
inzulindependentní**

- všechny tkáně (vč. svalů, tuku a jater)

- transport glukózy závisí
  - na koncentračním spádu
  - hustotě transportérů (GLUT1, 2, 3, 5, ...)
  - intenzitě glykolýzy

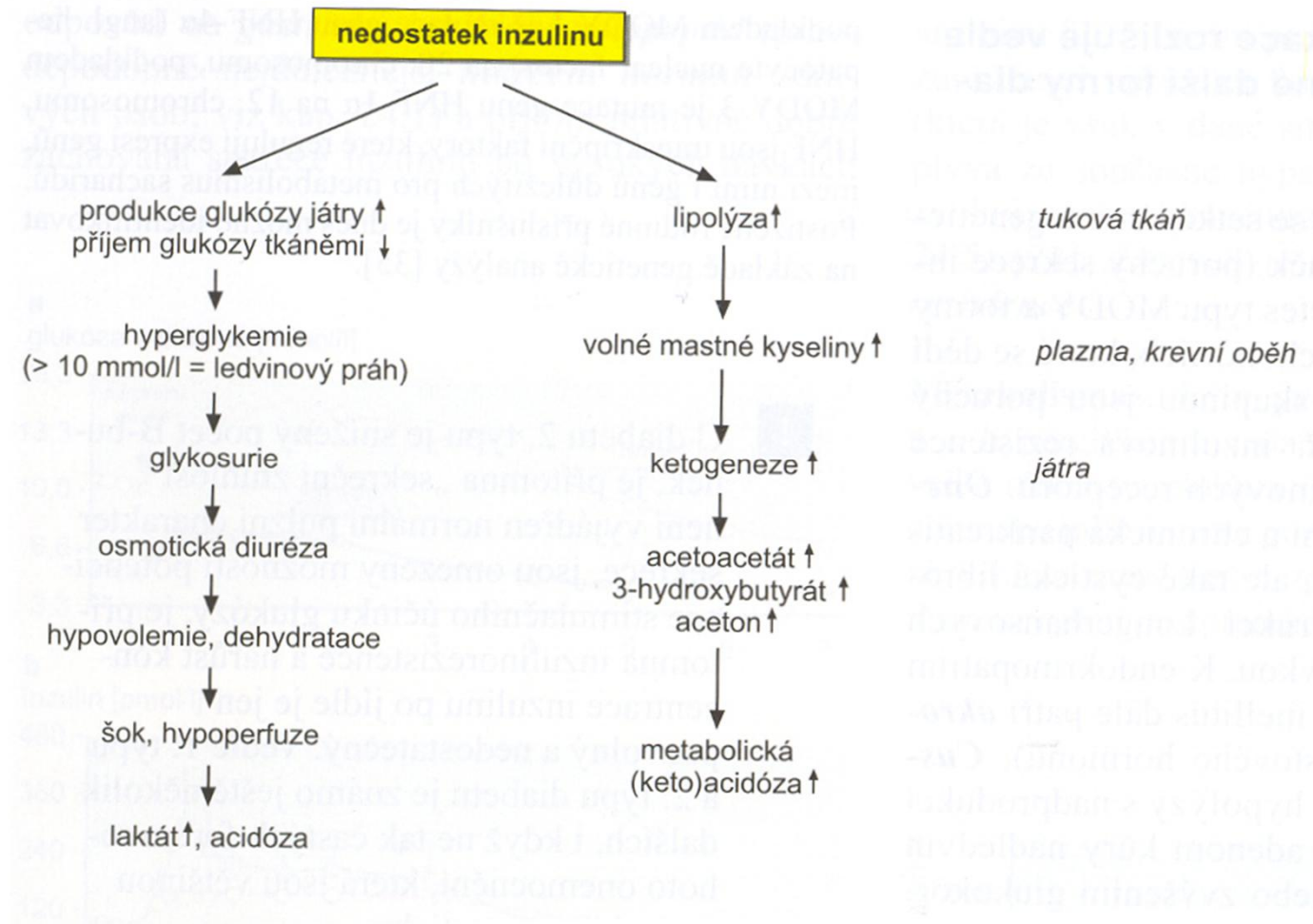
# Diabetes mellitus

- je heterogenní syndrom charakterizovaný hyperglykemií způsobenou funkční deficiencí účinku inzulínu, a to buď v důsledku jeho úplného chybění nebo periferní rezistence k působení inzulínu
- prevalence DM
  - celkové populaci cca 5%
  - nad 65 let je to již 20%

# Příčiny inzulinové deficience

- absolutní
  - destrukce  $\beta$  buněk Langerhansových ostrůvků
- relativní
  - abnormální inzulin
    - abnormální molekula inzulinu (mutace)
    - defektní přeměna preproinzulinu na inzulin
    - cirkulující protilátky proti inzulinu nebo receptoru
  - inzulinová rezistence v cílové tkáni
    - receptorový defekt
    - **postreceptorová porucha**

# Nedostatek inzulínu

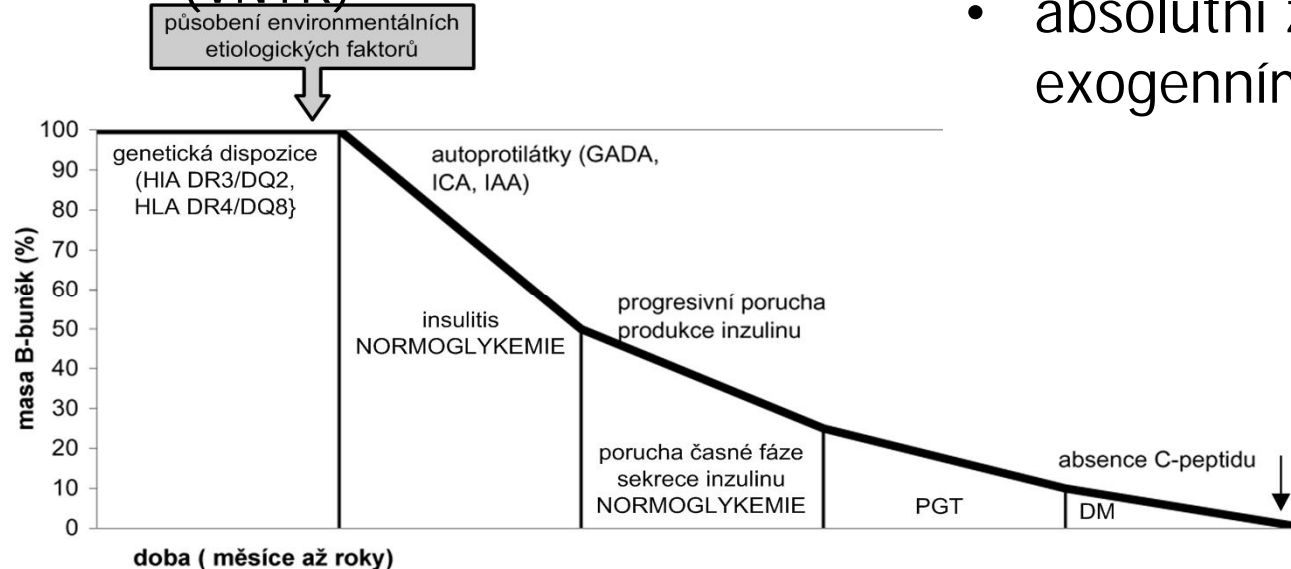


# Klasifikace DM

I. DIABETES MELLITUS
Diabetes mellitus typu 1 (T1DM)
Diabetes mellitus typu 2 (T2DM)
Gestační diabetes mellitus
Další specifické typy <ul style="list-style-type: none"><li>- genetické defekty funkce <math>\beta</math> buněk (zejm. MODY)</li><li>- geneticky založené abnormality inzulinového receptoru</li><li>- choroby exokrinního pankreatu</li><li>- endokrinopatie</li><li>- iatrogenní</li><li>- některé další genetické syndromy</li></ul>
II. PORUŠENÁ GLUKÓZOVÁ TOLERANCE (PGT)
<ul style="list-style-type: none"><li>- s obezitou</li><li>- bez obezity</li><li>- spojená s jinými syndromy a stavy</li></ul>

# DM 1. typu (dříve IDDM)

- selektivní **destrukce**  $\beta$ -bb LO (autoimunitní) u **geneticky disponovaných** jedinců
  - chrom. 6 - HLA (DR3-DQ2 a DR4-DQ8)
  - chrom. 11 - gen pro inzulin (VNTR)

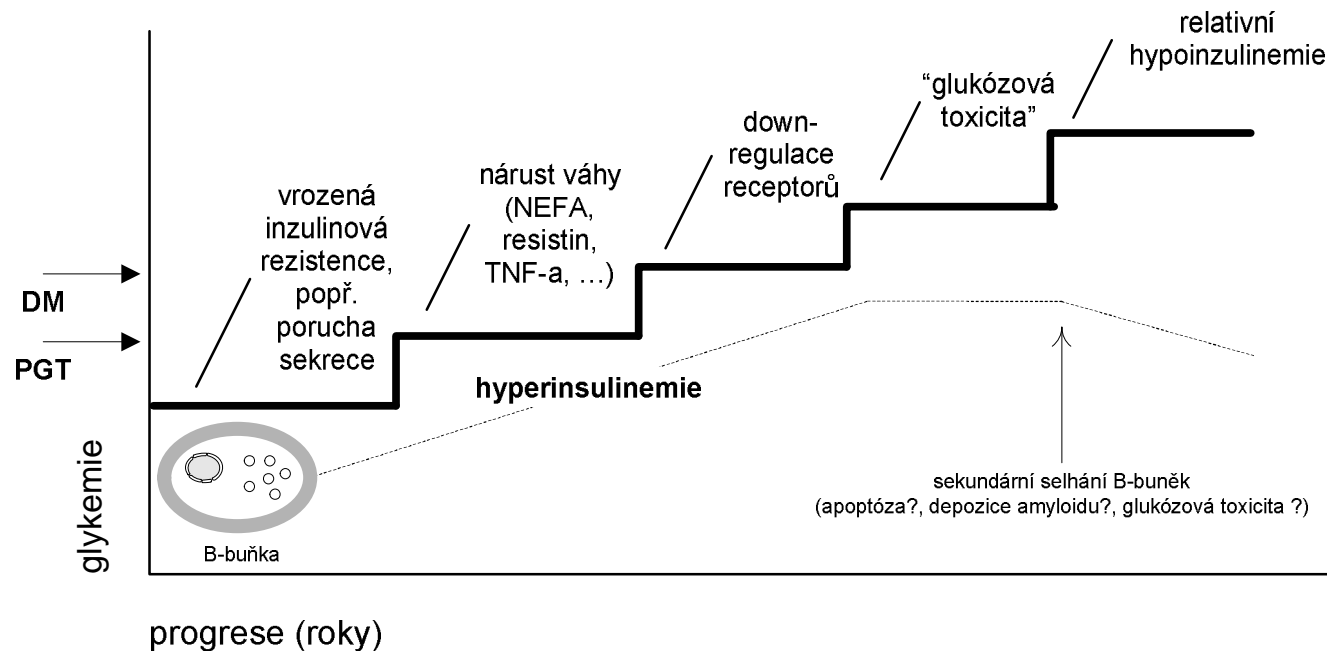


- **autoimunita**
  - provokace infekcí (viry)
  - zprostředkovaná T-lymfocyty, ale tvoří se i protilátky proti  $\beta$  buňkám (ICA, GAD)
- manifestace obvykle v dětství
- absolutní závislost na exogenním inzulinu

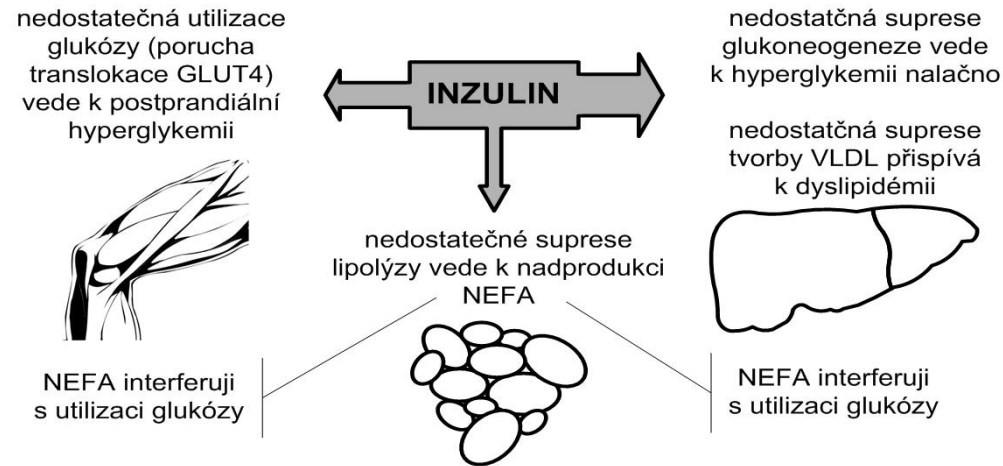


# DM 2. typu (dříve NIDDM)

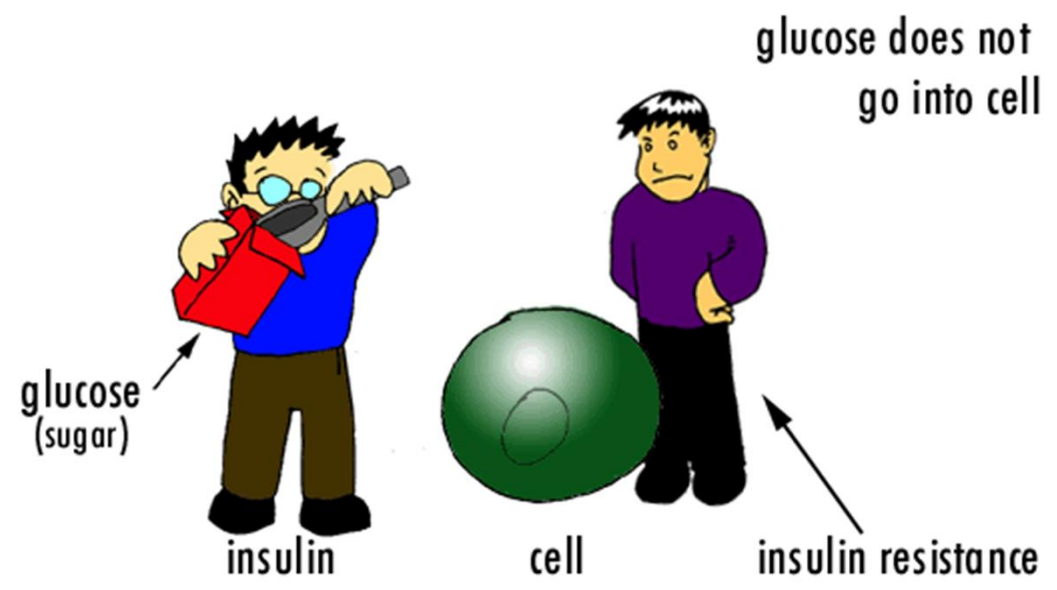
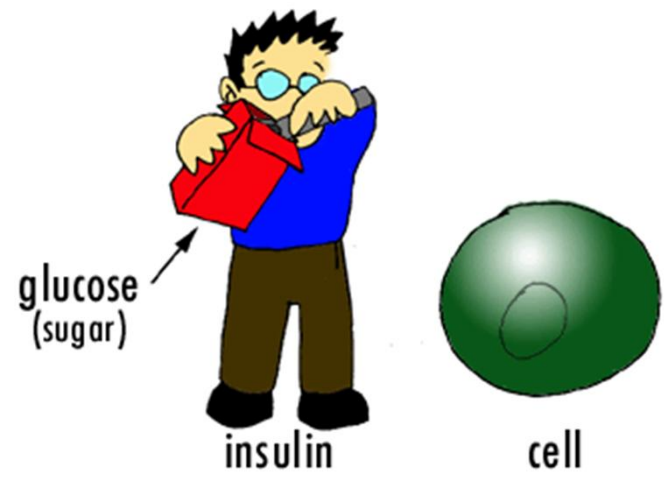
- nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu
- genetická predispozice – **polygenní**
  - inzulínová rezistence
  - porucha sekrece
- při manifestním T2DM **současně přítomná inzulínová rezistence i porucha sekrece inzulínu**
  - v důsledku faktorů zevního prostředí
  - typicky ve středním věku
- 90% jedinců obezních – metabolický syndrom



# Inzulinová rezistence



- stav, kdy fyziologické množství inzulínu nevyvolá adekvátní odpověď
- vede ke kompenzatornímu **hyperinzulinismu**
- ten dále zhoršuje situaci **down-regulací** inzulínových receptorů



# 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  $\beta$ -buněk**
  - ale dlouhodobě měřitelný C-peptid bez známek autoimunity
- dvě podskupiny
  - MODY v důsledku mutací v **glukokináze** (MODY2)
    - glukokináza = glukózový senzor (vázne uvolňování a produkce inzulínu)
    - lehčí forma bez výrazného rizika pozdních komplikací
  - MODY v důsledku mutací v **transkripčních faktorech** (ostatních 5 typů)
    - těžké defekty  $\beta$ -buněk progresivně vedoucí k diabetu se závažnými pozdními následky
    - postižena glukózou stimulovaná tvorba a uvolnění inzulínu a proliferace a diferenciací  $\beta$ -buněk

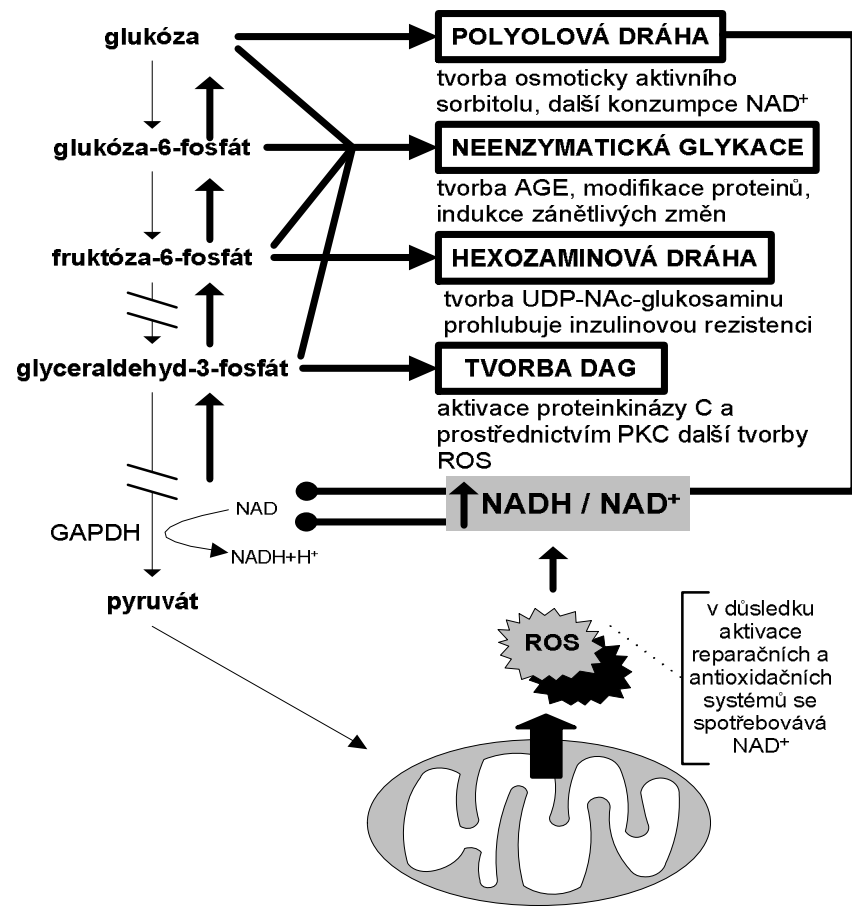
# Základní charakteristiky T1DM, T2DM a MODY

	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

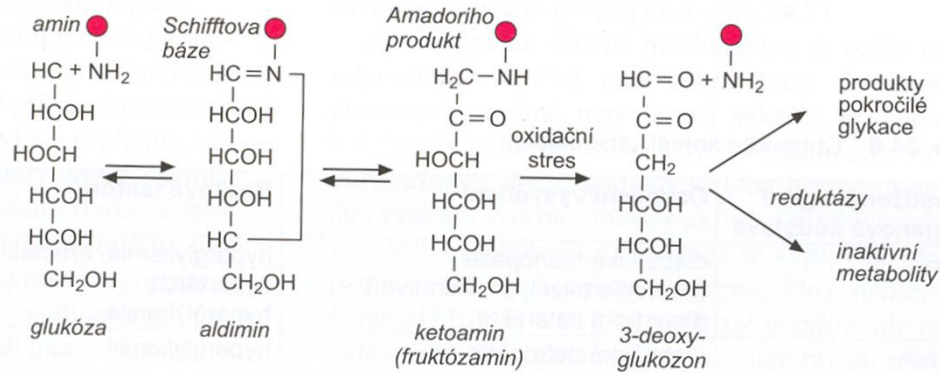
- důsledkem vzestupu **osmolality** krve, **osmotické diurézy** a **dehydratace**
  - klasické příznaky
    - polyurie (nokturie)
    - žízeň
    - polydipsie
    - únavnost a malátnost
    - přechodné poruchy zrakové ostrosti
    - poruchy až ztráta vědomí
    - dech páchnoucí po acetonu
  - další příznaky
    - 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 (sepsa, šok, srdeční selhání)

# Pozdní projevy (komplikace) DM

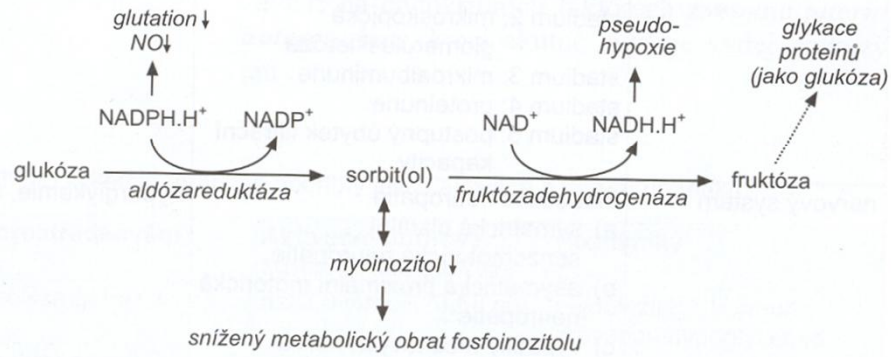


- mikrovaskulární
  - diabetická retinopatie
  - diabetická nefropatie
  - diabetická neuropatie (senzorická, motorická, autonomní)
- makrovaskulární
  - zvýšená prevalence ICHS, ICHDK, COM
- kombinované
  - diabetická noha
- další
  - periodontitida, katarakta, glaukom

**a**  
glykozylace (glykace) proteinů



**b**  
metabolismus sorbitolu



**c**  
kyslíkové radikály (reaktivní formy kyslíku)

