

Patofyziologie endokrinního systému II

HPA a HPT osy a chronobiologie

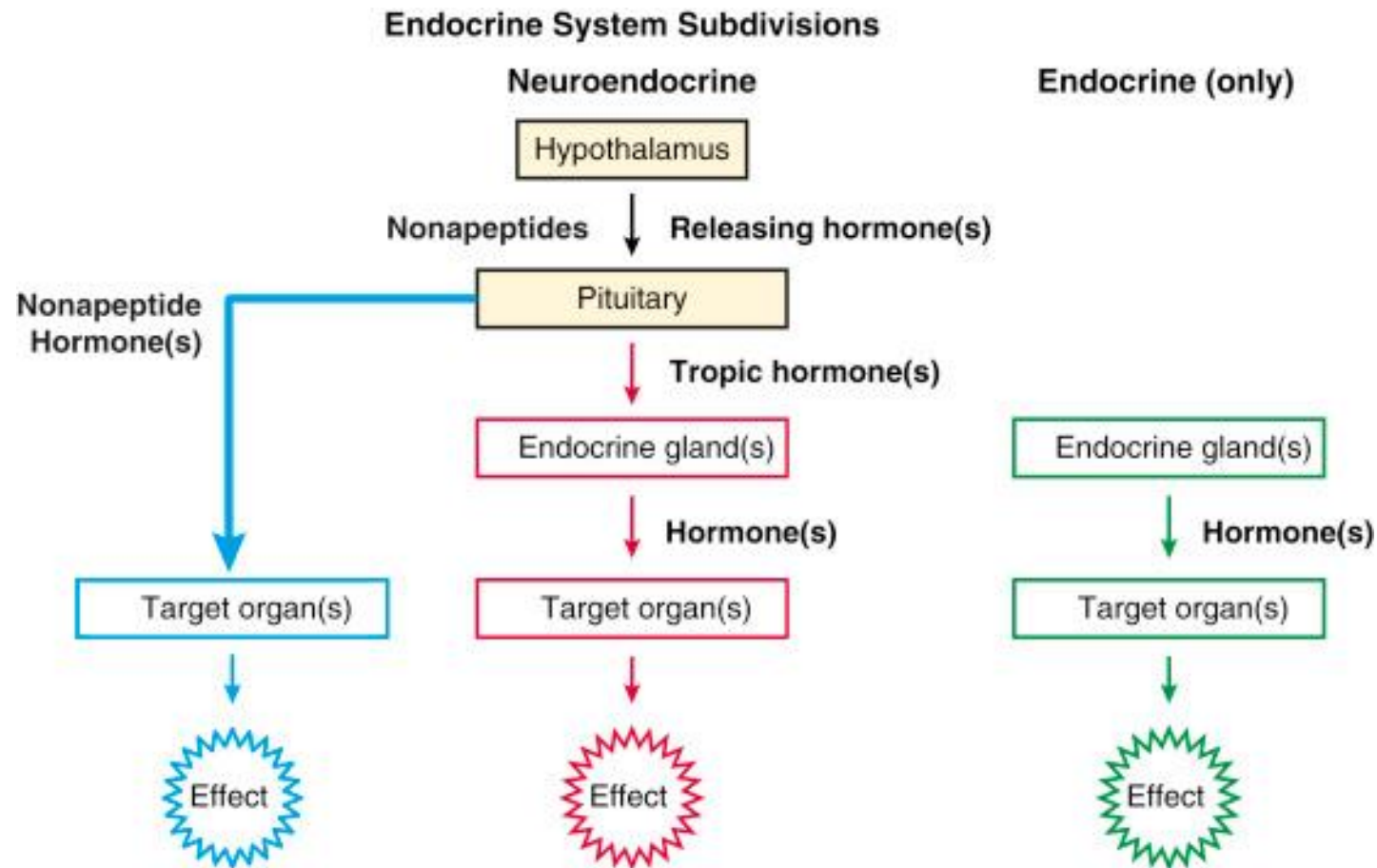
Cirkadiánní rytmus

Nadledviny – kůra a dřeň

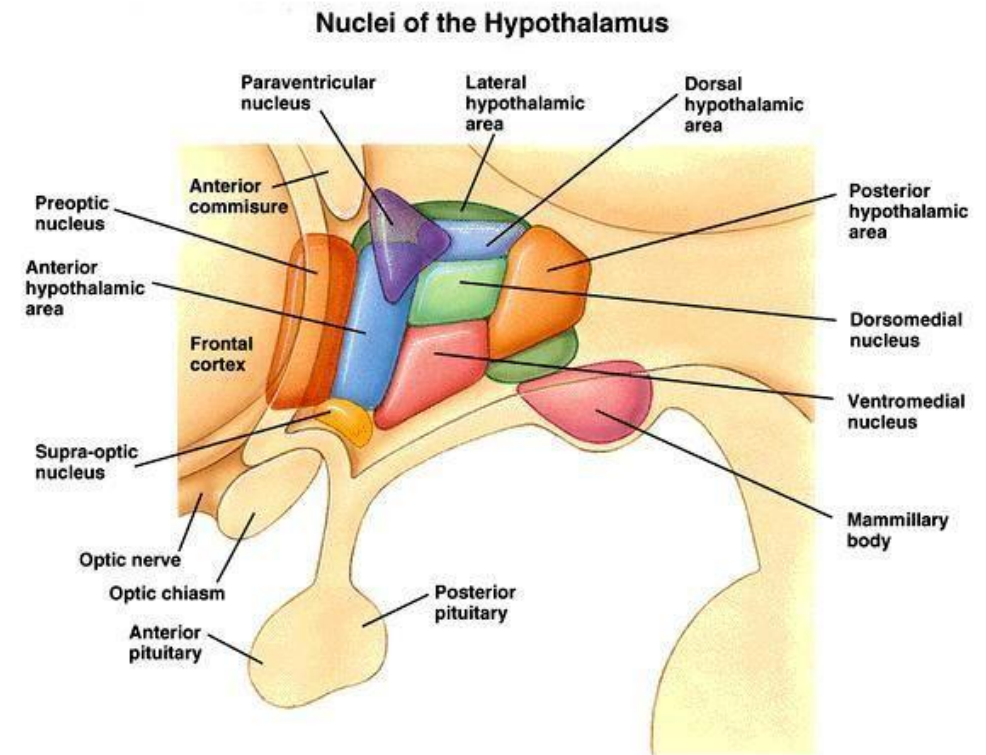
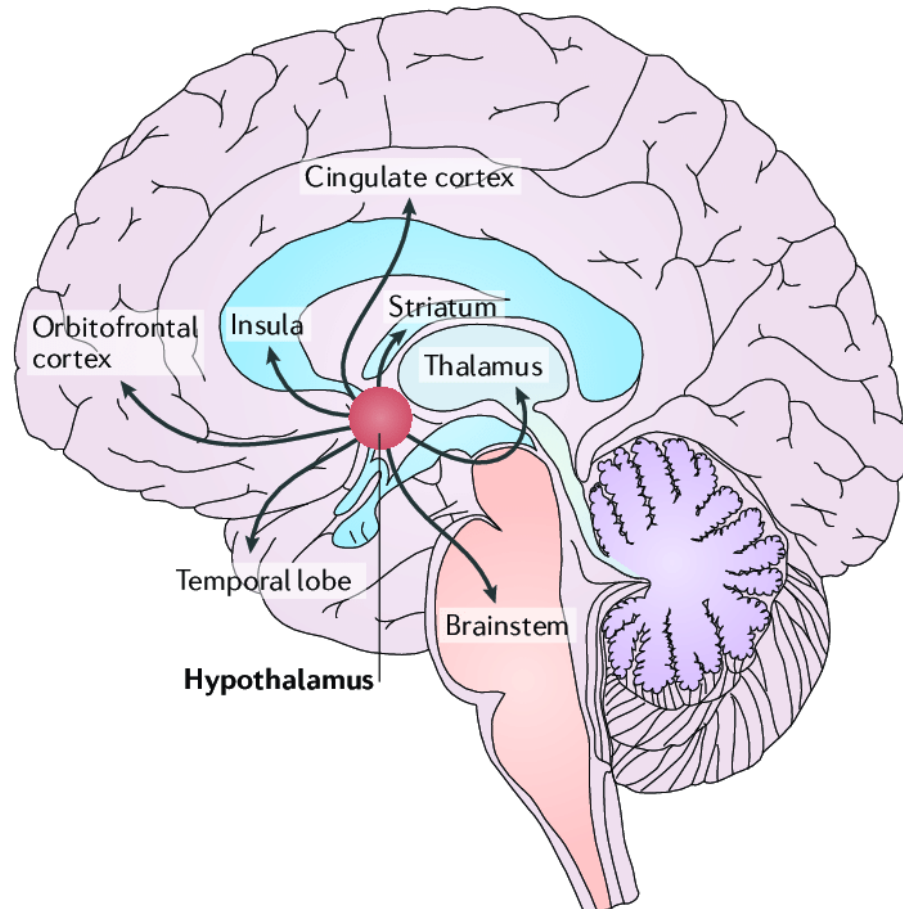
Štítná žláza



Homeostáza – zpětnovazebné regulace – úrovně



Hypothalamus – místo integrace signálů z různých částí CNS





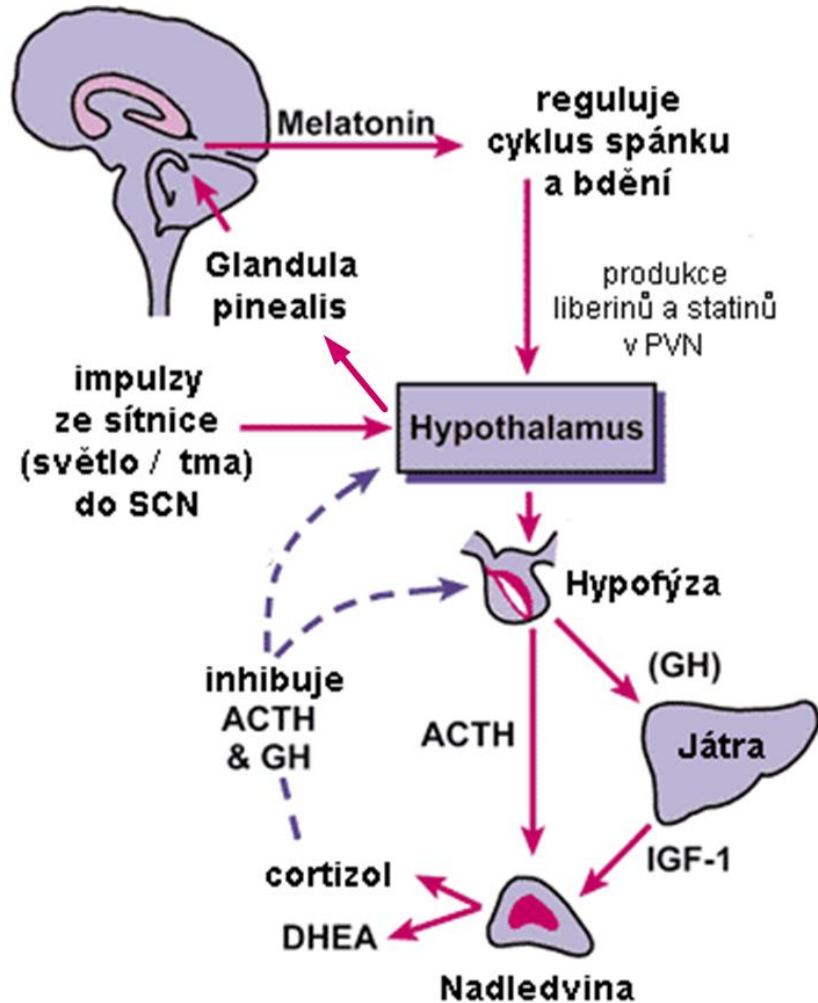
CHRONOBIOLOGIE

Biologické rytmy

Cirkadiánní hodiny a jejich princip

Poruchy biologických hodi

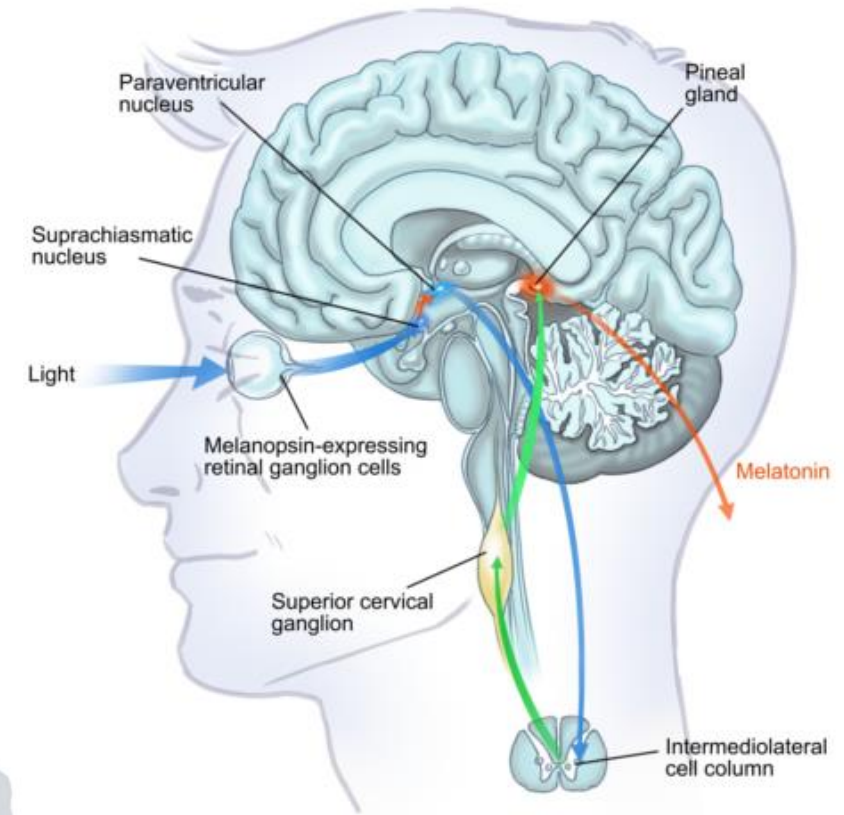
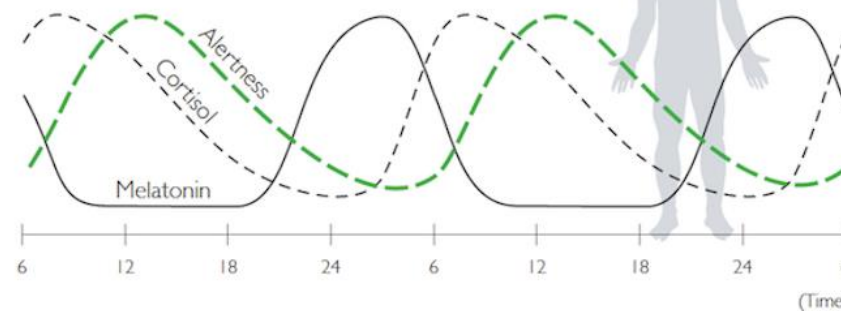
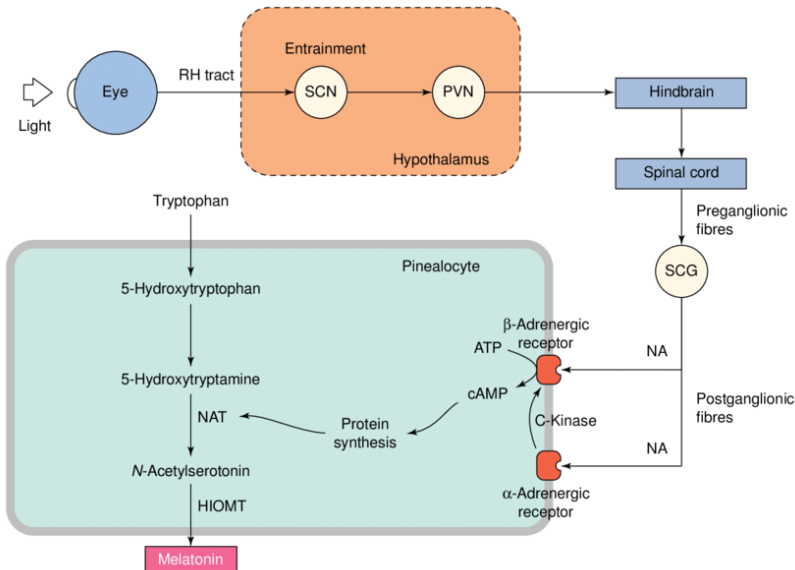
Biologické rytmy



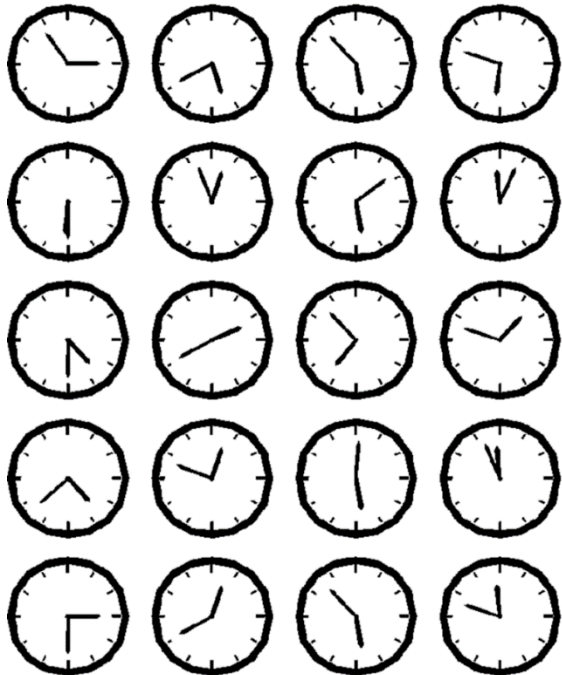
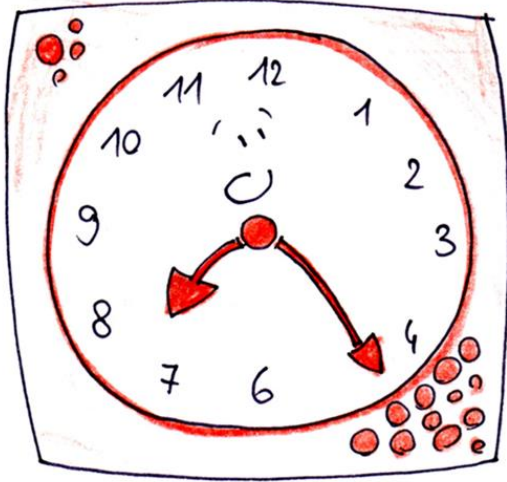
- většina procesů v organismu má nějaký charakteristický časový (cyklický) průběh
 - např. cyklus spánku/bdění, příjem potravy, reprodukce, ...
- délka biologického cyklu je různá
 - cirkadiánní rytmus
 - produkce hormonů během dne a jimi regulované procesy
 - ultradiánní – kratší než 24 hod.
 - např. cykly apetit/sytost, respirační regulace, ...
 - infradiánní – delší než 24 hod.
 - lunární, sezónní, ...
- základní biologický rytmus – cirkadiánní – je generován automaticky vnitřními “biologickými” hodinami
 - perioda bez synchronizace s vnějším prostředím je delší než 24 hod. (cca 25 hod.)
 - **nucleus suprachiasmaticus (SCN)** hypotalamu
 - **nucleus paraventricularis (PVN)** hypotalamu melatonin ovlivňuje produkci hormonů
 - liberiny a statiny
 - tractus hypothalamo-hypophysialis (oxytocin a ADH)
 - orexiny
 - **glandula pinealis** hypofýzy – ovlivňuje produkci melatoninu v kooperaci s SCN
- mediátory řízené periodickou aktivitou biologických hodin ovlivňují aktivitu periferních endokrinních žláz a dalších orgánů a takto zejména
 - cyklus spánku a bdění
 - aktivitu, pozornost a mentální výkon
 - energetickou homeostázu
 - imunitní funkce, reparaci, růst a hojení, ...
- synchronizaci v závislosti na vnějším prostředí zajišťují receptory a smyslové orgány
 - světlo/tma - signály ze sítnice ale také kůže
 - příjem potravy - hladina nutrient (via kortizol a leptin)
 - teplota - sezóna
 - u člověka oslabeno

Světlo je nejsilnější externí signál synchronizující cirkadiánní rytmus

- percepce světla zahrnuje 3 typy fotoreceptorů v sítnici:
 - klasické tyčinky a čípky
 - a speciální fotosenzitivní retinální gangliové bb. (RGCs) produkující ftopigment melanopsin
 - tento kontroluje produkci melatoninu neuronálním okruhem přes a zpět k SCN
 - efekt melatoninu je zprostředkován trans membránovými receptory
 - MT1 a MT2 – ubikvitěrně exprimované - chronobiologický efekt (synchronizace periferních hodin)
 - MT3 – antioxidační efekt



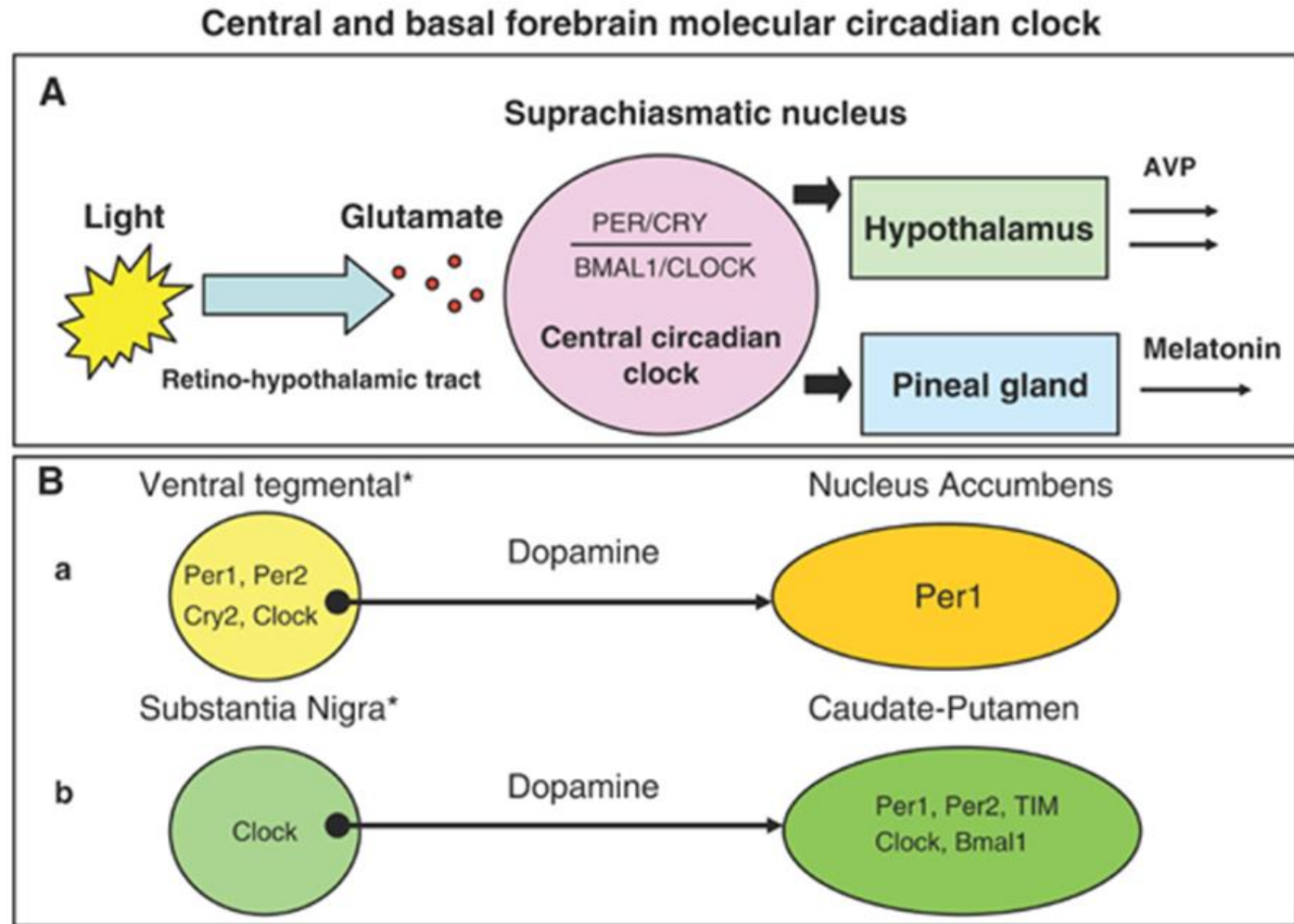
Cirkadiánní „hodiny“



- generování cirkadiánních rytmů spočívá v koordinované expresi specifických „clock“ genů
 - podstatou je stupňovitá transkripční regulace systému „clock“ genů
 - většina produktů „clock“ genů funguje jako transkripční faktory
- změny v koncentraci, subcelulární lokalizaci, post-translačních modifikacích (fosforylace, acetylace, deacetylace, SUMOylace aj.) a zpoždění mezi transkripcí a translací ustavuje ~24-h cyklus
 - spíše však delší, k 24-hodinové synchronizaci dochází vlivem vnějších podnětů (světlo-tma)
- geny kódující „clock“ mechanismus zahrnují
 - Circadian locomotor output cycles kaput (*Clock*)
 - Brain and muscle-Arnt-like 1 (*Bmal1*)
 - *Period1* (*Per1*), *Period2* (*Per2*), *Period3* (*Per3*)
 - *Cryptochrome1* (*Cry1*) a *Cryptochrome2* (*Cry2*)

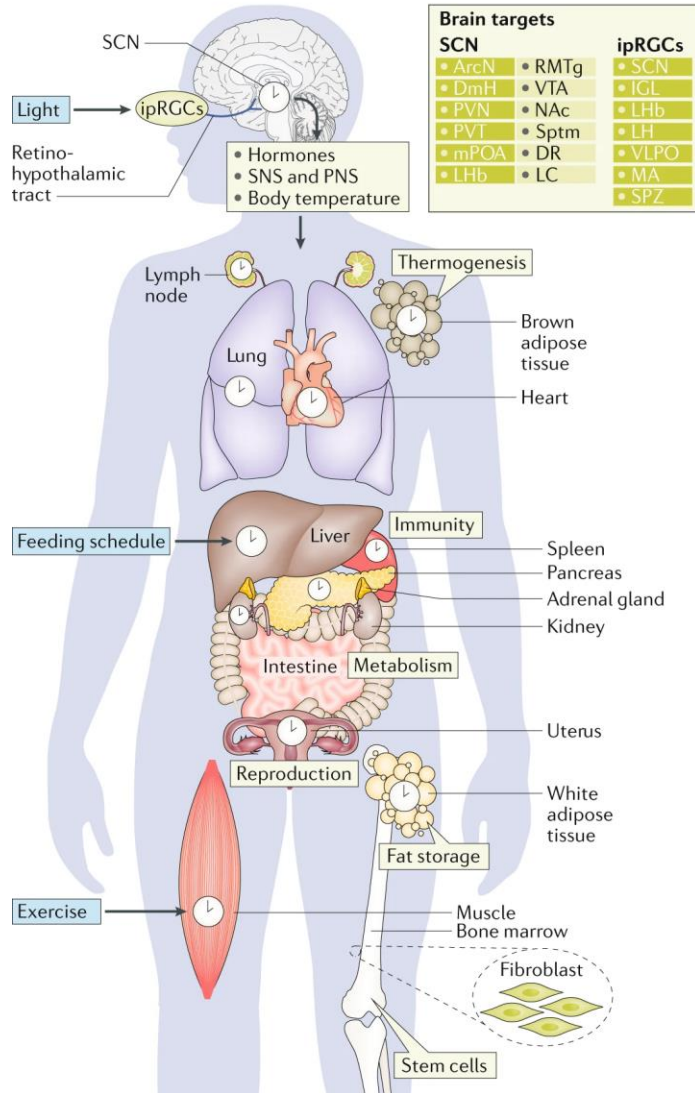
Molekulární podstata cirk. „hodin“

- podstatou rytmicity jsou negativní i pozitivní zpětnovazební smyčky transkripce určitých genů (CGs), jejich translace, postranl. modifikace a degradace, tyto složí jako transkr. faktory dalších stovek genů (CCGs) v n. suprachiasmaticus a periferně a synchronizují tak podle zevního prostředí organismus
- hypotalamus
 - hodinové geny (clock genes, CGs)
 - Clock
 - BMal1 (Mop3), BMal2
 - Per1, Per2 (Period)
 - Cry1, Cry2 (Cryptochrome)
 - Rev – Erb- α
 - CK1 ϵ CK1 δ (kaseinkinase)
 - geny kontrolované hodinami (clock controlled genes, CCGs)
 - Per 3
 - AVP (arginin vasopresin)
 - Dbp (D-element binding protein)
- periferní orgány

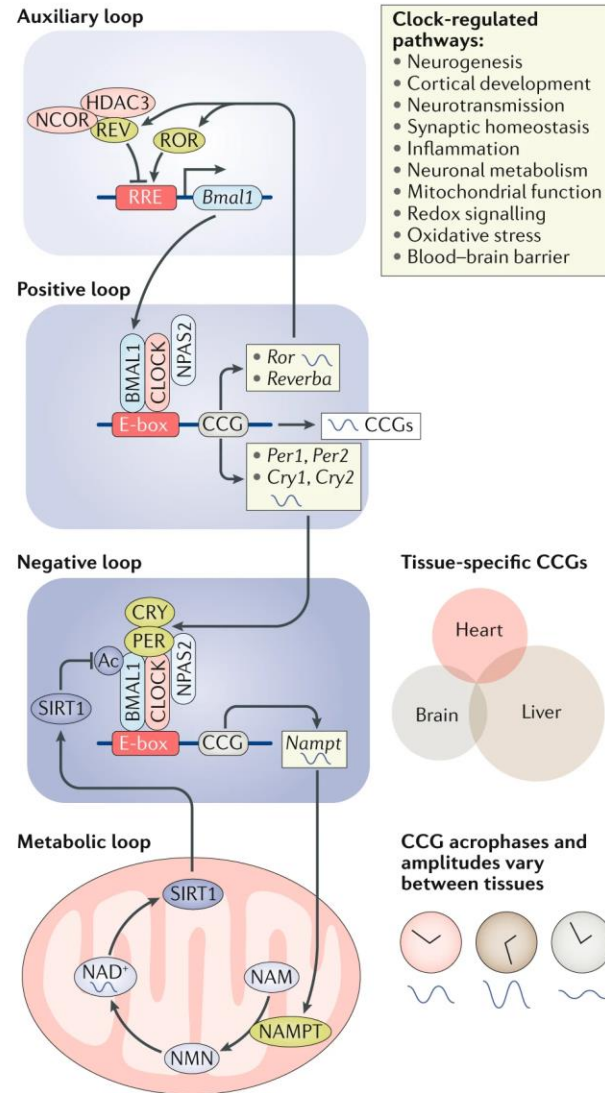


Molekulární mechanismy cirkadiálního rytmu

a Circadian timing system



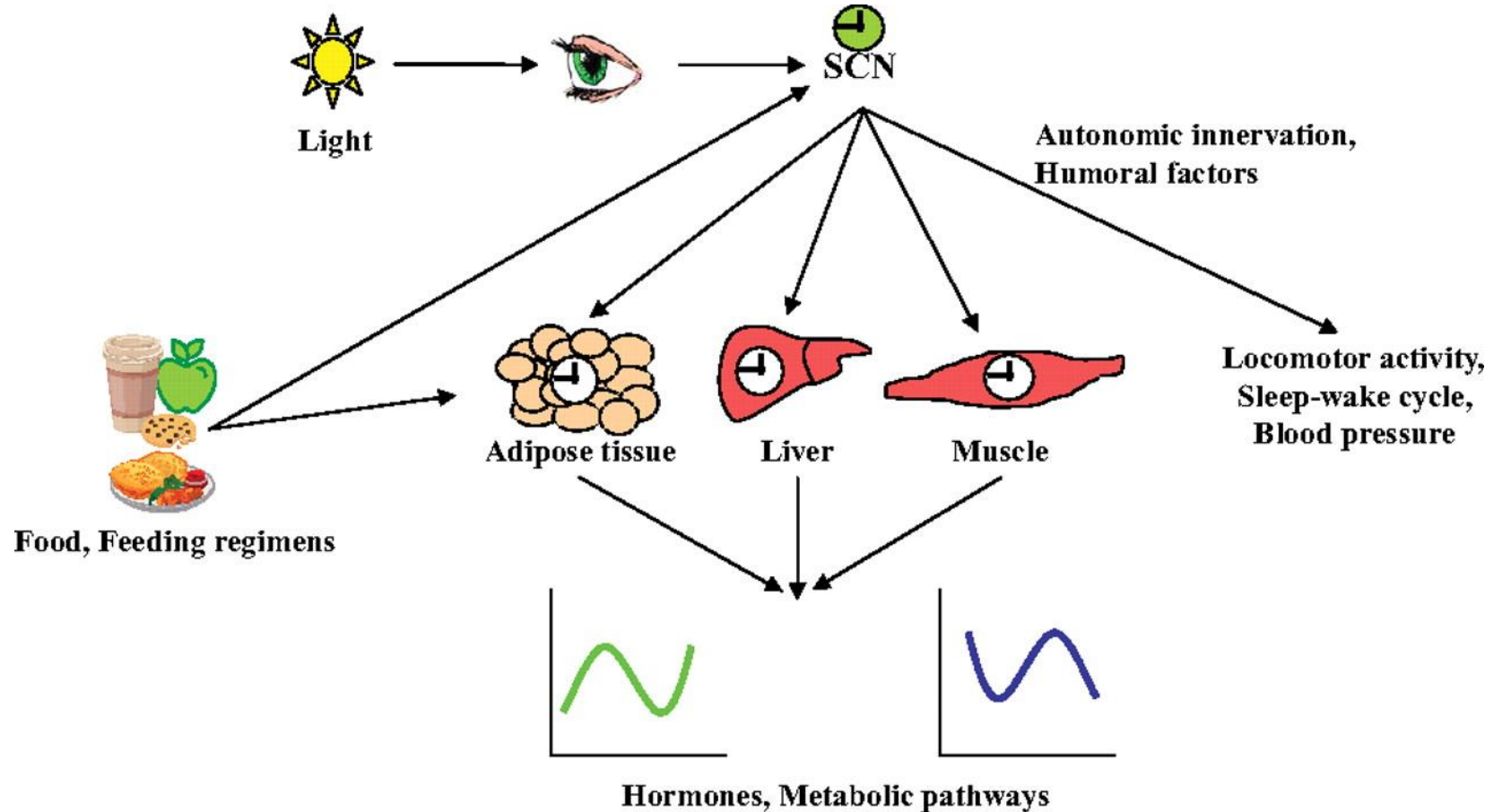
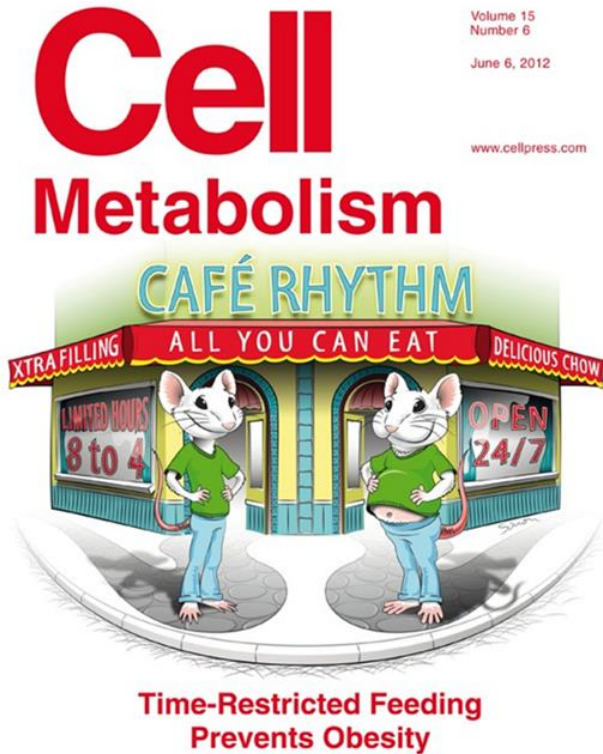
b Mammalian molecular clock



- a** | The circadian timing system synchronizes clocks across the entire body to adapt and optimize physiology to changes in our environment. Light is received by specialized melanopsin-producing photoreceptive retinal ganglion cells (ipRGCs) in the eye. These ipRGCs project through the retinohypothalamic tract to the suprachiasmatic nucleus (SCN), among other brain regions. The SCN relays timing information to other areas of the brain via direct projections (dark green boxes) and indirect projections (light green boxes). Humoral signals and the peripheral nervous system (that is, the sympathetic nervous system (SNS) and parasympathetic nervous system (PNS)) convey information from the SCN to orchestrate peripheral clocks. Feeding schedules and exercise can also entrain central and peripheral clocks. Circadian rhythms are key regulators of thermogenesis, immune function, metabolism, reproduction and stem cell development.

b | The mammalian molecular clock is composed of transcriptional and translational feedback loops that oscillate with a near-24-hour cycle. The positive loop is driven by the heterodimerization of either circadian locomotor output cycles protein kaput (CLOCK) or neuronal PAS domain-containing protein 2 (NPAS2) with brain and muscle ARNT-like 1 (BMAL1) in the nucleus. The resulting heterodimers bind to enhancer boxes (E-boxes) in gene promoters to regulate the transcription of clock-controlled genes (CCGs), including those encoding period (PER) proteins and cryptochrome (CRY) proteins. PER and CRY proteins accumulate in the cytoplasm during the circadian cycle, eventually dimerizing and shuttling to the nucleus to inhibit their own transcription, thus closing the negative-feedback loop. The auxiliary loop includes the nuclear retinoic acid receptor-related orphan receptors (ROR α and ROR β) and REV-ERBs (REV-ERB α and REV-ERB β), which are also transcriptionally regulated by CLOCK–BMAL1 heterodimers. REV-ERB α (REV in the figure) and ROR α repress and activate the transcription of *Bmal1*, respectively, by inhibiting and activating the ROR or REV-ERB response elements (RREs). CLOCK–BMAL1 complexes also control the expression of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), which is the rate-limiting enzyme of NAD⁺ biosynthesis from nicotinamide (NAM). NAM is modified by NAMPT to produce nicotinamide mononucleotide (NMN), which in turn is converted to NAD⁺ by several adenyltransferases. Thus, NAMPT oscillations control circadian fluctuations in NAD⁺ levels, which in turn modulate sirtuin 1 (SIRT1) activity and signalling. High levels of NAD⁺ promote SIRT1 activation. SIRT1 interacts directly with CLOCK–BMAL1 to deacetylate BMAL1 and inhibit CLOCK-driven transcription. Between tissues and cell types, CCGs and other molecular and cellular rhythms may be expressed with different acrophases (phase of peak expression), amplitudes and even periodicities. ArcN, arcuate nucleus; DmH, dorsomedial hypothalamus; DR, dorsal raphe; IGL, intergeniculate leaflet; LC, locus coeruleus; LH, lateral hypothalamus; LHb, lateral habenula; MA, medial amygdala; mPOA, medial preoptic area; NAc, nucleus accumbens; PVN, paraventricular nucleus of the hypothalamus; PVT, paraventricular nucleus of the thalamus; RMTg, rostromedial tegmental nucleus; Sptm, septum; SPZ, subparaventricular zone; VLPO, ventrolateral preoptic nucleus; VTA, ventral tegmental area.

Koordinace signálů z centrálních a periferních „hodin“



Froy O Endocrine Reviews 2010;31:1-24

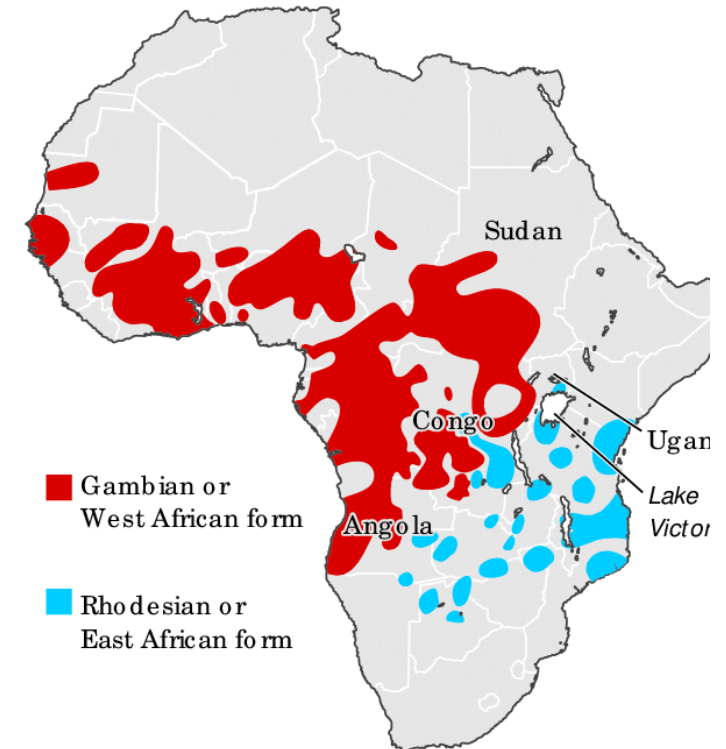
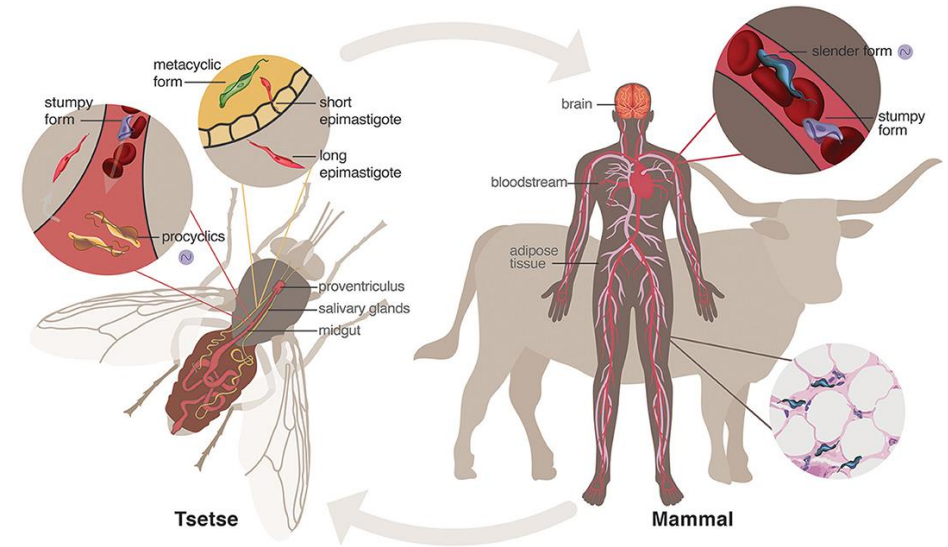
©2010 by Endocrine Society

ENDOCRINE
REVIEWS

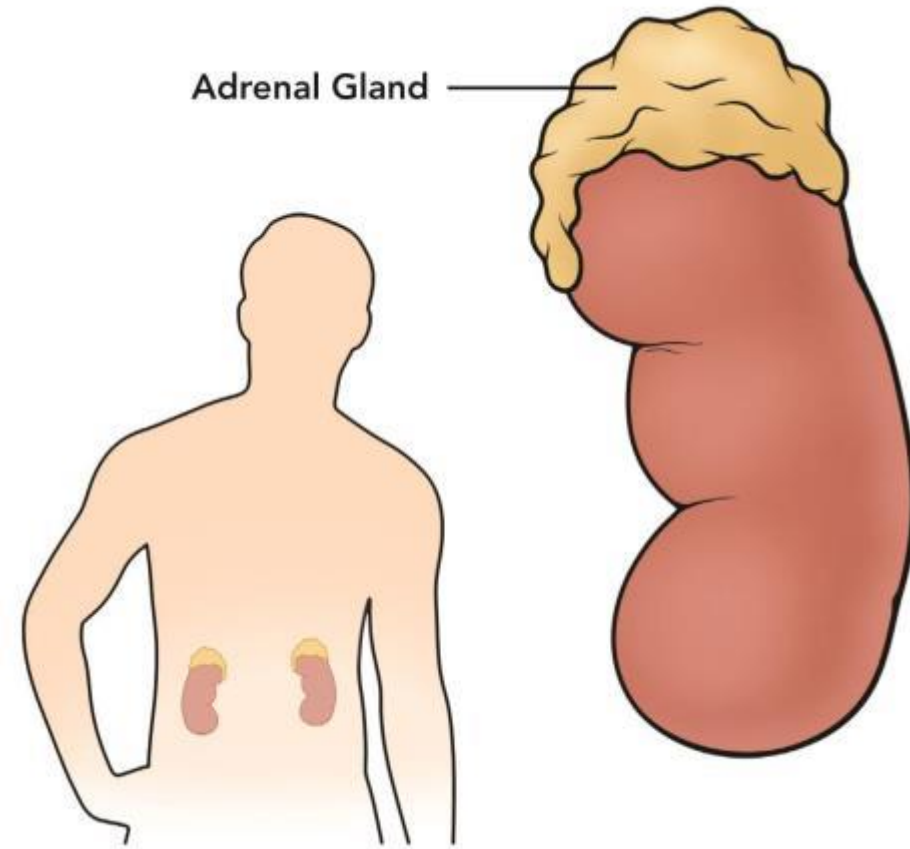
MUNI
MED

Poruchy cirkadiánní rytmicity

- poruchy cirkadiánního rytmu
 - mutace clock genů
 - polymorfismus v „clock“ genech → interindividuální variabilita – chronotyp
 - extrém „sovy“ vs. „skřivani“
 - stárnutí
 - externí vlivy
 - práce na směny
 - jet lag
 - expozice světlu během večera a noci
 - zej. krátkovlnné spektrum (modré světlo – displeje)
 - sociální faktory – životní styl
 - infekce – sleeping sickness (Trypanozoma brucei)
 - psychiatrická a neurologická onemocnění
 - deprese
 - neurodegenerace
 - obezita a abnormální příjem potravy
 - slepota (úplná)
 - zachovalý rytmus (percepce světla kůží resp. podkožím)
 - u ~50% „free-running“ non-24-hour sleep-wake disorder (N24SWD)
- důsledky
 - T2DM, kardiovaskulární onem., imunologické poruchy, nádory
- koncept chrono-farmakologie



Nadledviny



Obecný mechanismus vzniku endokrinopatií

• (1) deficit hormonu = hypofunkce

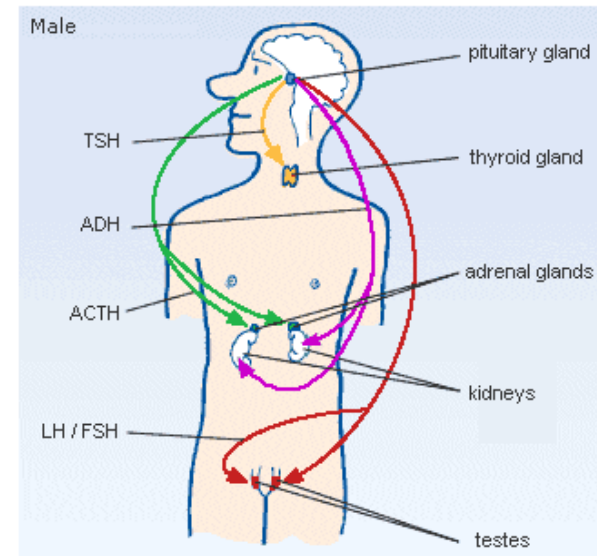
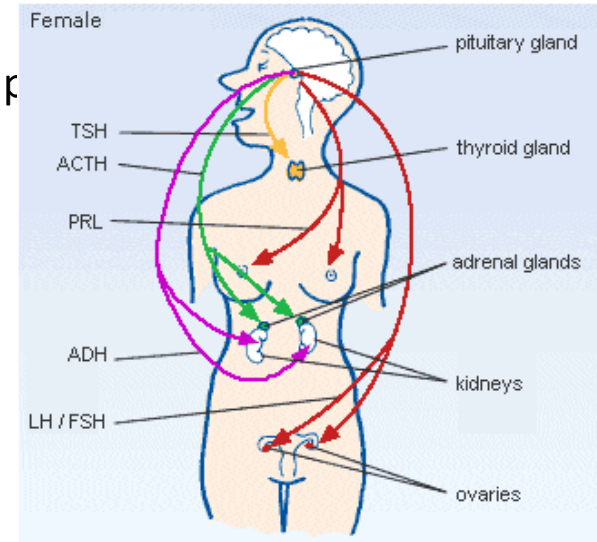
- hereditární – porucha vývoje žlázy nebo syntézy hormonu (či enzymu nutného k p
 - genetický defekt = mutace genu pro hormon nebo enzym nutný k jeho syntéze
- získaný – destrukční proces postihující žlázu
 - infekce
 - infarkt či hemoragie
 - komprese tumorem
 - autoimunita
 - většinou hypersensitivita II. či IV. typu

• (2) nadbytek hormonu = hyperfunkce

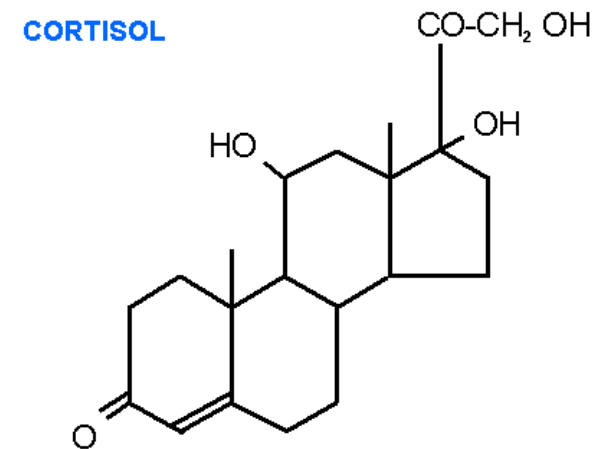
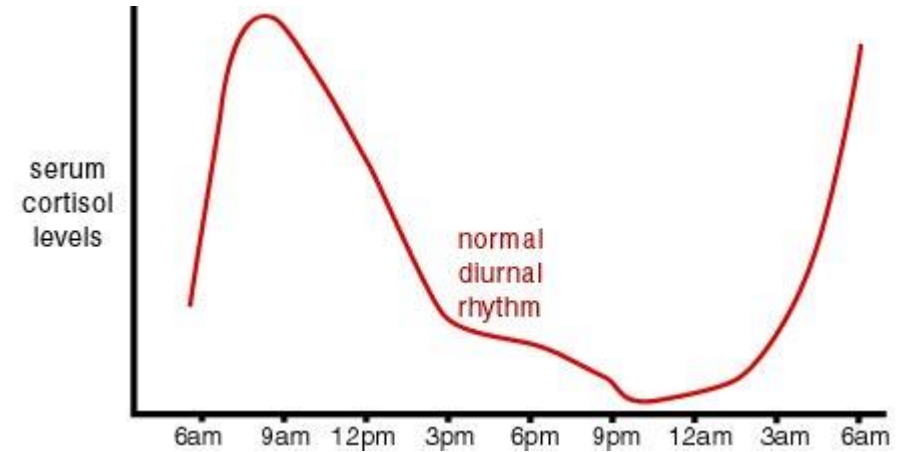
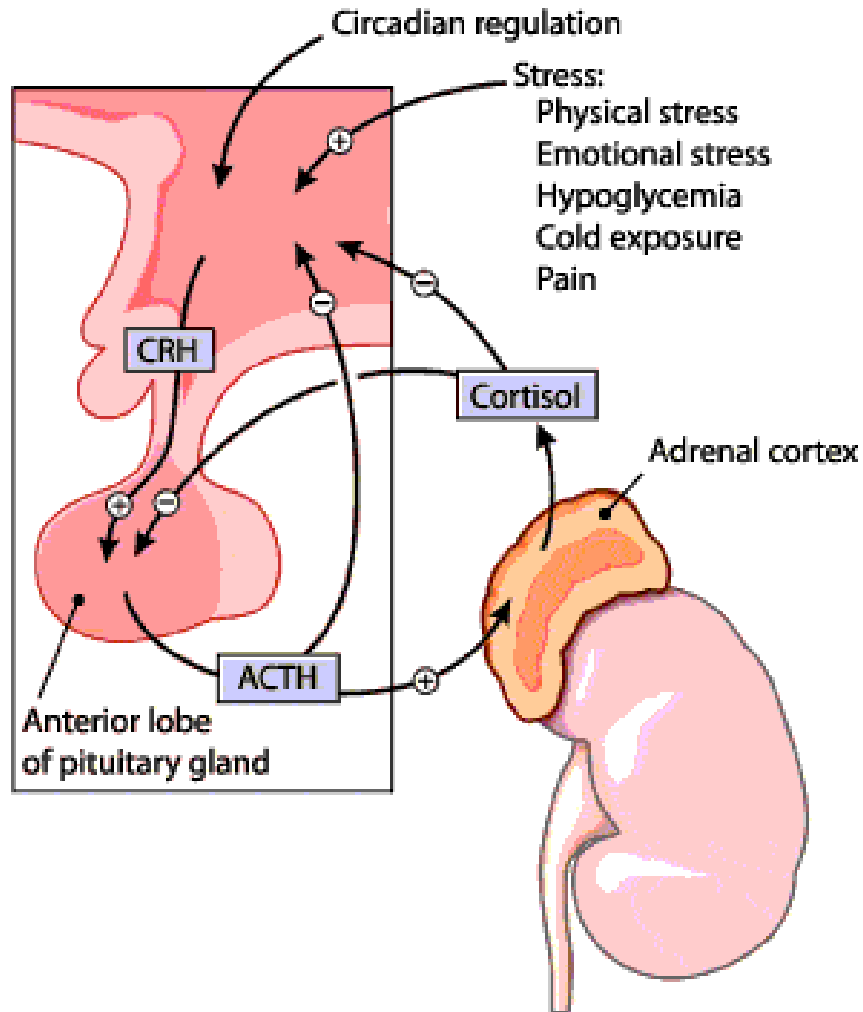
- autotopická sekrece – ve žláze
 - tumor (adenom)
 - imunopatologická
 - hypersensitivita V. typu – stimulace anti-receptorovými Ig
- ektopická sekrece – jinde
 - tumor
- exogenní (iatrogenní) – terapeutická nutnost

• (3) rezistence k hormonu

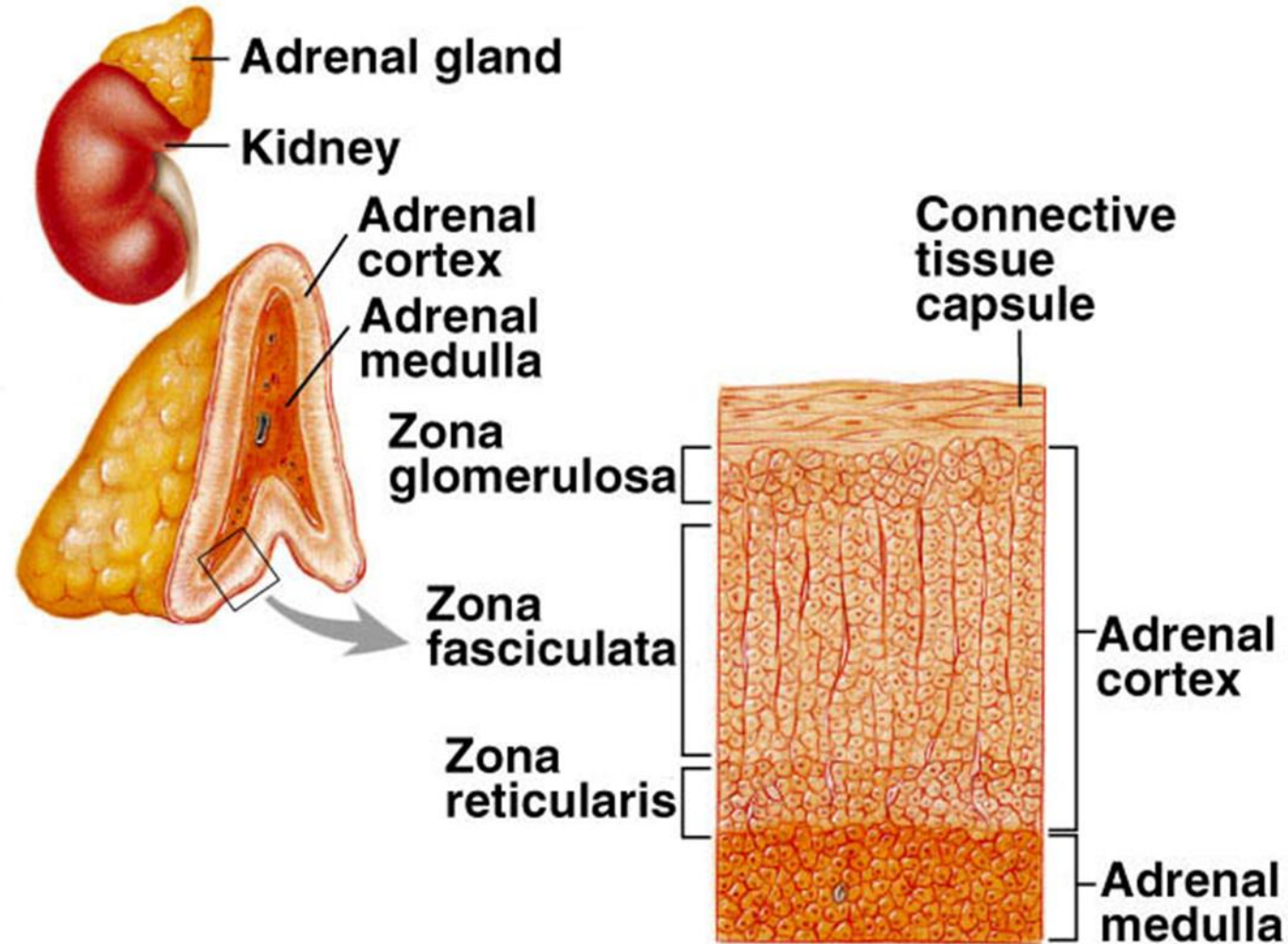
- abnormální hormon
- protilátky proti hormonu nebo receptoru
- receptorový defekt
- post-receptorový defekt



Kortizol - profil & regulace

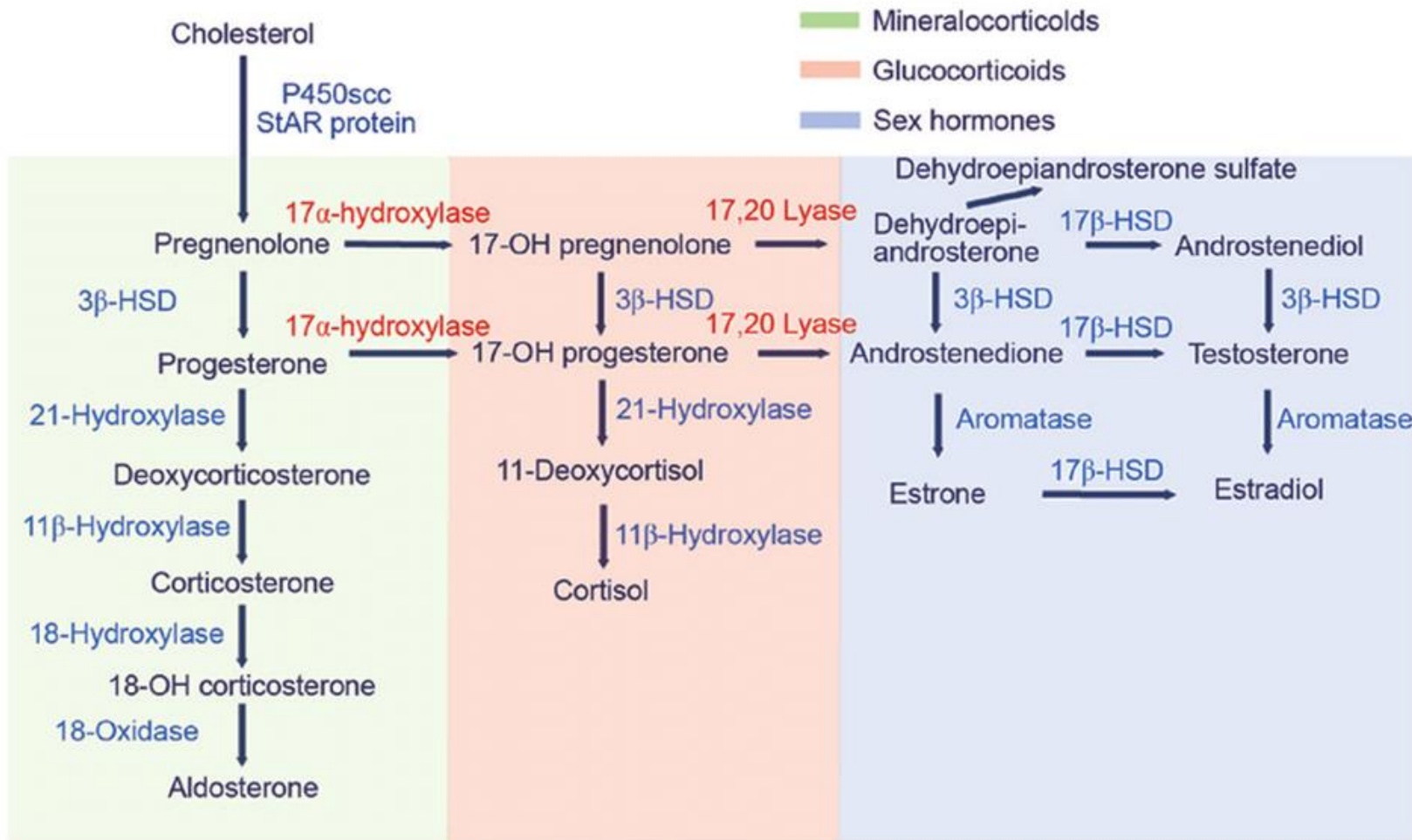


Anatomie a histologie nadledvin



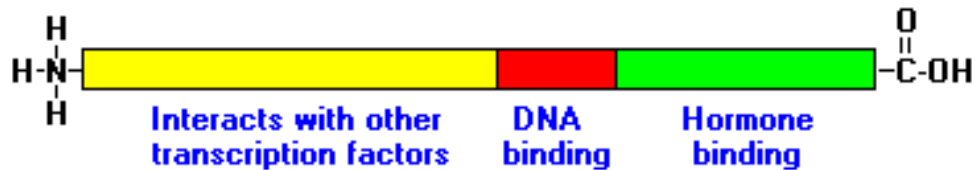
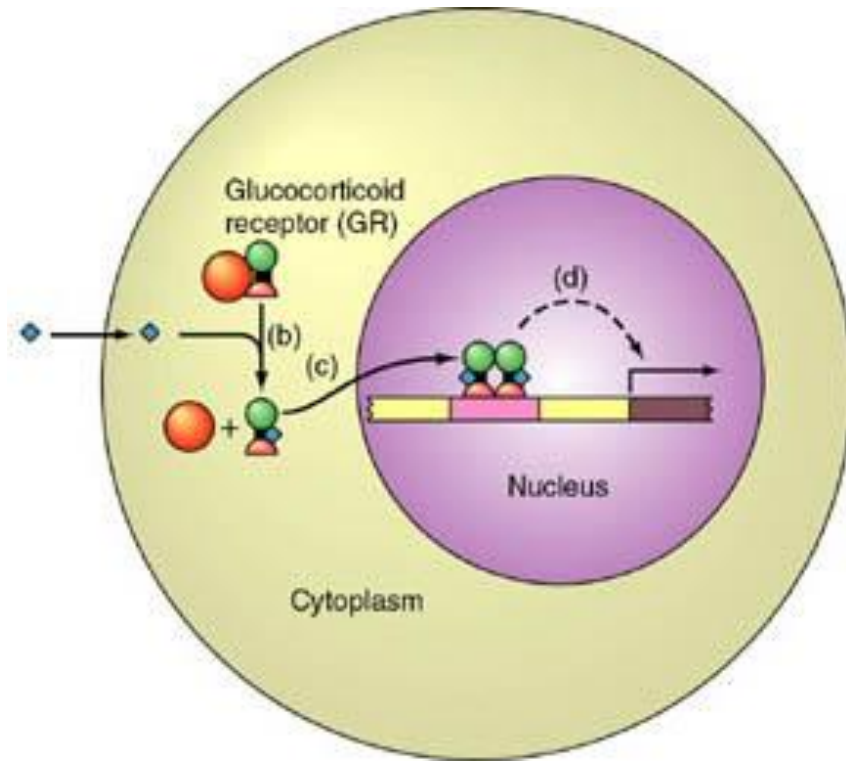
Biosyntéza adrenálních steroidů

Adrenal steroidogenesis pathway



- fyziologická role hormonů kůry nadledvin
 - regulace bazálního metabolismu
 - kr. tlaku a dalších funkcí v kooperaci s katecholaminy
 - permissivní účinek
 - zákl. součást adaptace na stres (GC)
 - udržení objemu a rovnováhy Na⁺ a K⁺ (MC)
 - acidobazická rovnováha – exkrece H⁺ a NH₄⁺ (MC)

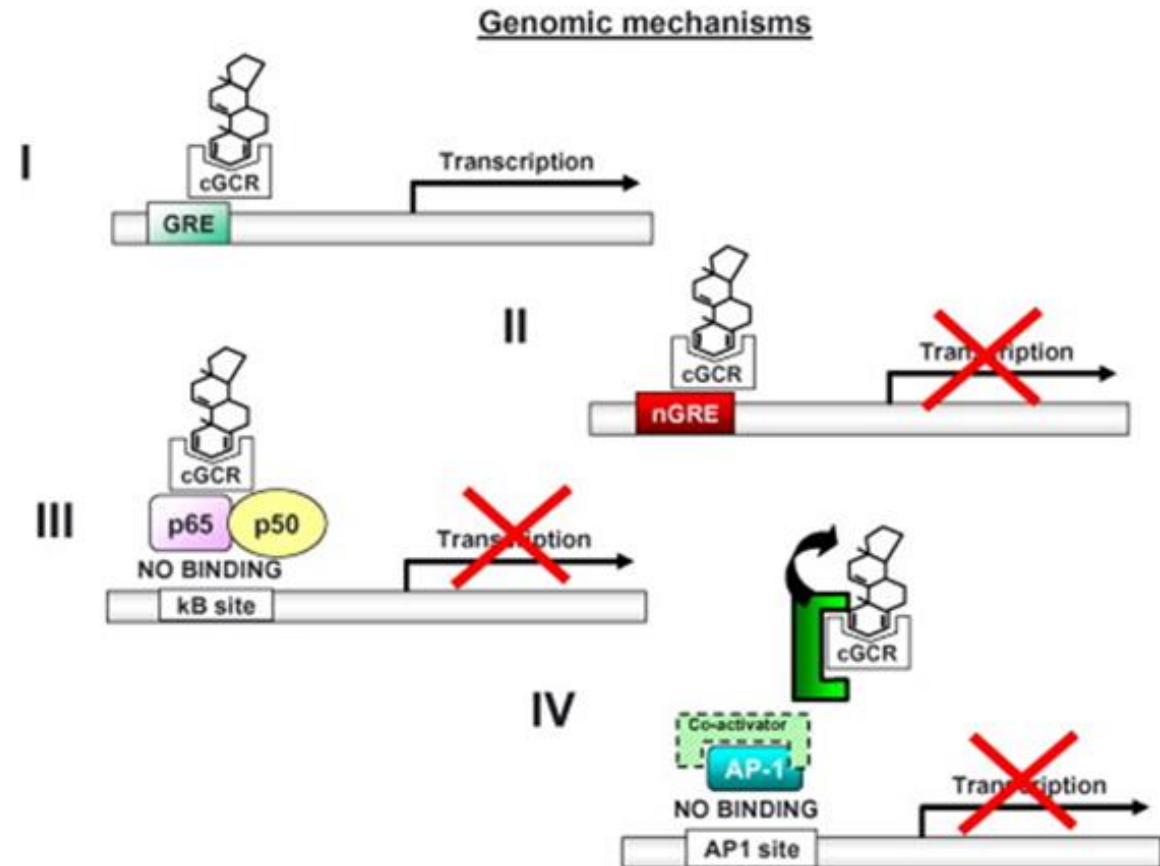
Steroidní receptor



- biologické efekty se do značné míry překrývají
 - efekt na gen. expresi prostřednictvím HRE
 - sekvenční homologie
 - afinita steroidních receptorů (pro GK, aldosteron, estradiol) není specifická!!
 - např. GK se pohotově váží MR v mozku, v ledvině ale omezeně (degradace, viz dále)
- aktivace receptoru
 - konformační změny a uvolnění z inhibičního komplexu s Hsp90, 56, 70
 - homodimerizace
- vazba na hormon- responsivní elementy (HREs)
 - krátké specifické sekvence DNA v promotorech
 - fosforylace
- indukce transkripce
 - vazba na HRE usnadňuje vazbu TF na TATA box
 - komplex hormon-receptor-HRE tedy funguje jako enhancer

Účinek GK – genomické efekty

- (1) většina metabolických účinků GK je realizována genomicky
 - aktivace receptoru
 - po vazbě GK v cytoplasmě nastává konformační změna a uvolnění z inhibičního komplexu s Hsp → translokace do jádra a homodimerisace
 - efekty:
 - (1) transaktivace = vazba na GRE
 - krátké specifické sekvence DNA promotory genů) → transkripce [I]
 - (2) transreprese = vazba na negativní GRE (nGRE) [II], interakce s jinými TF [III] nebo jejich koaktivátory [IV]
 - represe transkripce nebo blokáda působení TF (např. AP-1, NFκB, ...)
 - sled událostí po vazbě GK na receptory trvá **min. 20 – 30 min** – pozdní efekty ve srovnání s peptidovými hormony nebo non-genomickými účinky GK
- (2) ne-genomické efekty
 - nspecifické interakce v rámci buněčné membrány
 - specifické interakce s cytosolovými GRs (cGRs)
 - nebo membránovými GRs (mGRs)



Metabolické aj. efekty GK – zvýšený obrat volných a skladovaných substrátů

Tkáň/orgán	Fyziologické efekty	Důsledky nadprodukce
Játra	↑ Jaterní glukoneogeneze (↑ Glc) (stimulace klíč. enzymů – pyruvátkarboxyláza, PEPCK, G6Páza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus
	jaterní lipogeneze (↑ MK a VLDL) (stimulace klíč. enzymů acetyl-CoA-karboxyláza a syntetáza MK)	steatóza/steatohepatitida
Tuková tkáň	↑ lipolýza v subkutánní tuk. tkáni (↑ VMK) (aktivace HSL a inhibice LPL)	insulinová rezistence ve svalu (kompetice VMK s Glc o oxidaci)
	↓ vychytávání Glc (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokce aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ diferenciace adipocytů viscerální tuk. tkáně (exprese GR a 11βHSD1 je rozdílná v podkožní a viscerální tuk. tkáni)	trunkální (abdominální) obezita, metabolický syndrom
Kosterní sval	↓ vychytávání Glc (down-regulace IRS, inhibice PI3K, Glut4 translokce aj.)	insulinová rezistence v důsledku interference s post-receptorovou signalizací v insulinu
	↑ proteolýza, ↓ proteosyntéza (↑ AK) (protisměrný efekt k IGF, aktivace ubiquitin/proteasom degradace, ↑ myostatin a glutamin syntetáza)	svalová atrofie, slabost, steroidní myopatie (totéž kost – osteoporóza)
Pankreas (β bb.)	↓ sekrece insulinu (suprese GLUT2 a K ⁺ kanálů, apoptóza)	porucha glukózové tolerance/diabetes mellitus

- gastrointestinální trakt
 - ↓ vstřebávání kalcia, ↓ tvorba žaludečního hlenu (↓ prostaglandiny)
 - **osteoporóza, žaludeční vřed**
- imunitní systém (protizánětlivé účinky)
 - ↓ cytokiny a lymfokiny, prostaglandiny, histamin; ↓ počtu lymfocytů
 - **imunosuprese**
 - ↑ granulocytů
- oběhový systém
 - ↑ srd. výdeje a perif rezistence
 - **hypertenze**
- ledviny
 - ↑ glom. filtrace, ↑ retence Na
- chování
 - nejasný mechanismus
 - **deprese, psychózy**
- embryonální a neonatální vývoj
 - surfaktant a dozrávání plic fétu
 - indukce jaterních a GIT enzymů
 - **nezralost plic novorozenců**

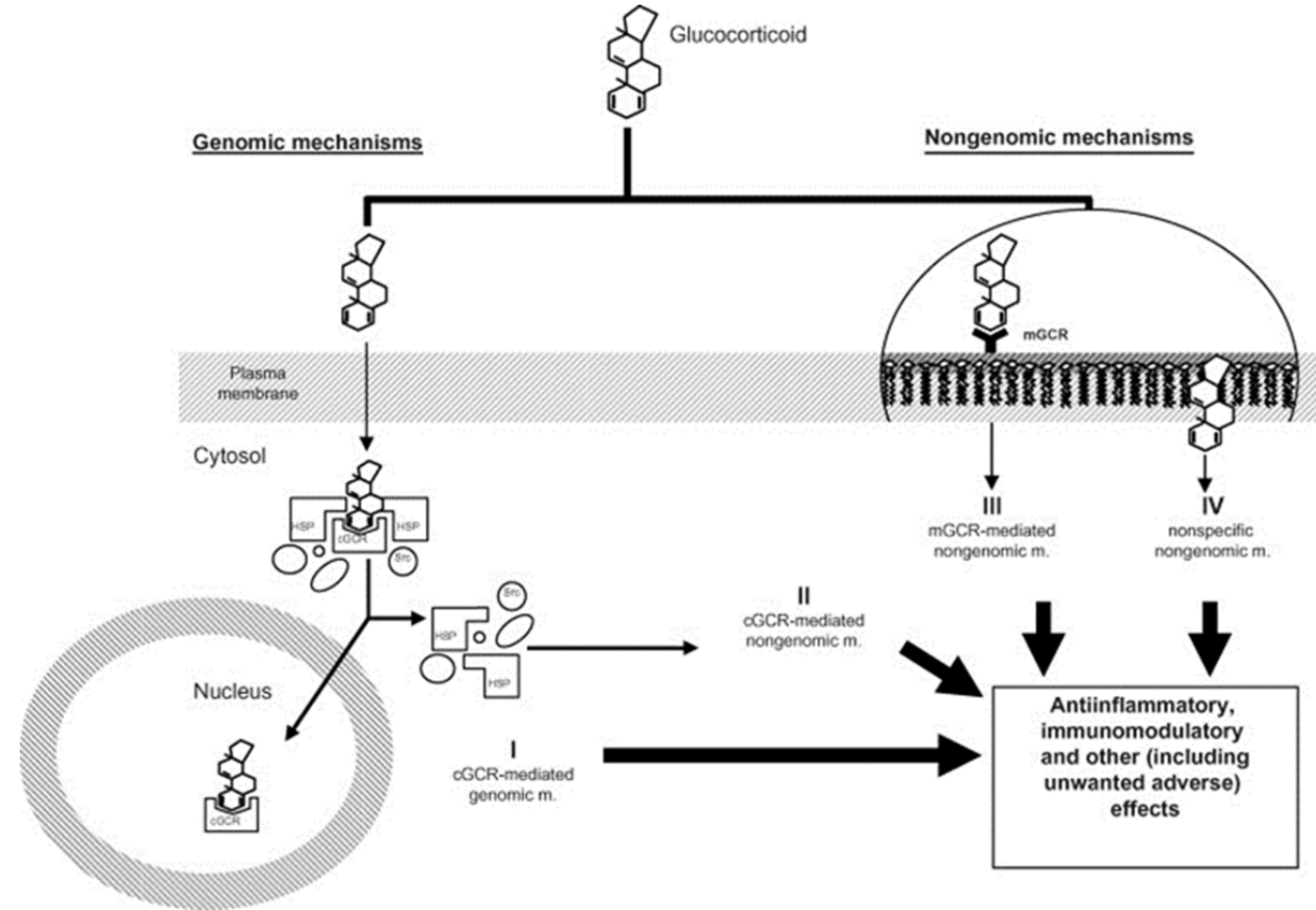
Mechanismus působení GK na imunitní systém

- **(A) genomické efekty [I]**

- transaktivace a transreprese celé řady proteinů zúčastněných v imunitních reakcích

- **(B) ne-genomické efekty** – celá řada efektů je tak rychlých, že se nedá vysvětlit genomickými efekty

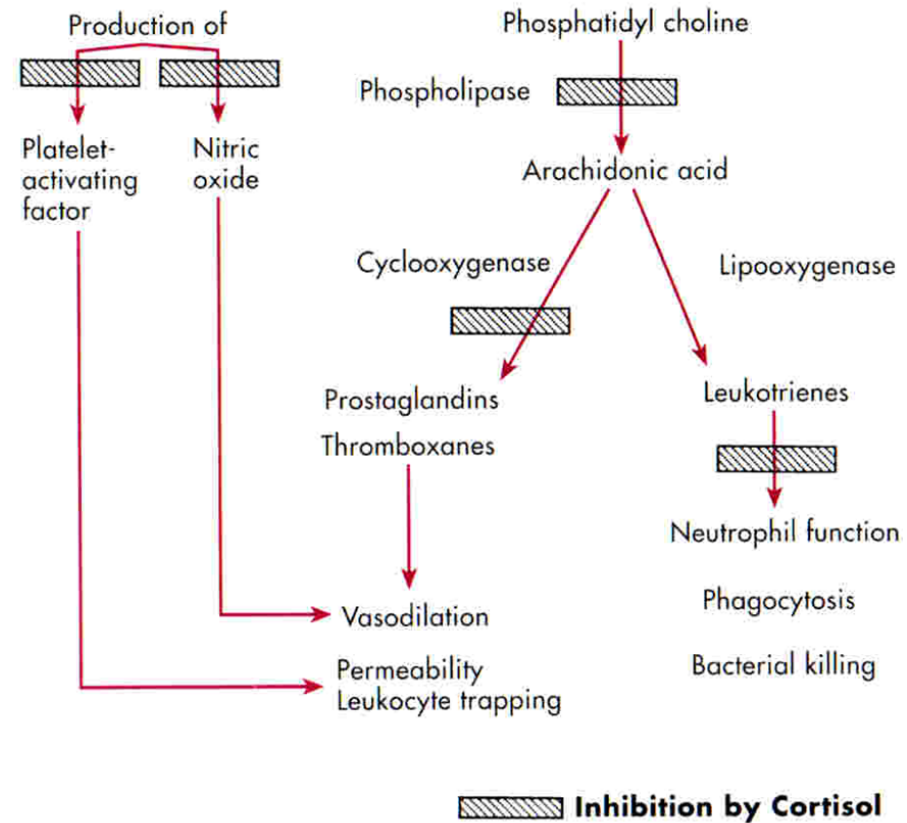
- sekvestrace proteinů cGR [II]
 - např. kináz (MAPK) → blokáda jejich působení
- mGR [III] - multi-proteinové komplexy s jinými membránovými receptory → blokáda působení
 - např. růstové faktory
 - alternativně indukce apoptózy
- přímá interakce GK s buněčnými membránami [IV] → interkalace do membrány → stabilizace
 - inhibice Na/Ca výměníku
 - “proton leak” v mitochondriích → pokles ATP
 - ↓ATP-dependentních procesů v imunitním systému (cytokineze, migrace, fagocytóza, prezentace antigenu, syntéza protilátek, cytotoxicita, ...)



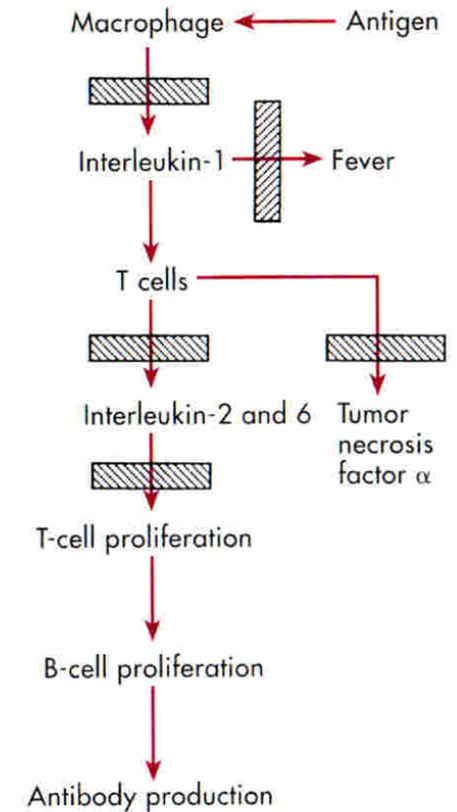
Shrnutí GK a imunitní systém

Efekt GK na buňky imunitního systému	
Monocyty / makrofágy	↓ počet cirkulujících bb. (↓ myelopoéza, ↓ uvolňování) ↓ exprese MHC-II molekul a Fc receptorů ↓ syntéza pro-zánětlivých cytokinů (např. IL-1, -2, -6, TNFα) a prostaglandinů
T lymfocyty	↓ počet cirkulujících bb. (apoptóza, redistribuce) ↓ produkce a účinek IL-2
Granulocyty	↑ počet cirkulujících neutrofilů ↓ počet cirkulujících bazofilů a eosinofilů
Endotelové bb.	↓ cévní permeabilita ↓ exprese of adhesivních molekul ↓ produkce IL-1 a prostaglandinů
Fibroblasty	↓ proliferace ↓ produkce fibronektinu a prostaglandinů

Inflammatory response



Immune response



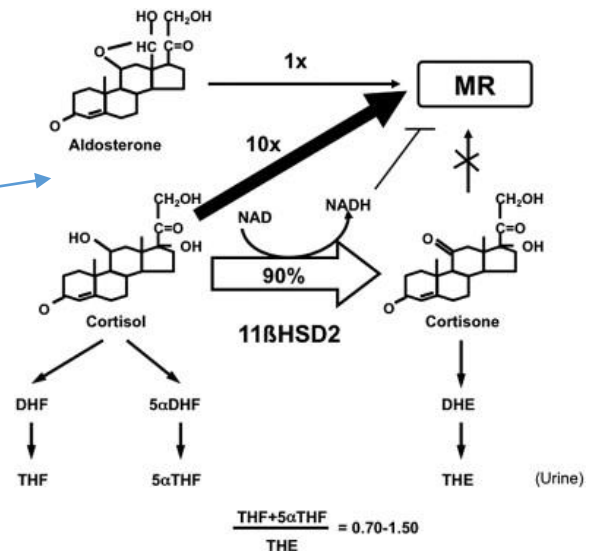
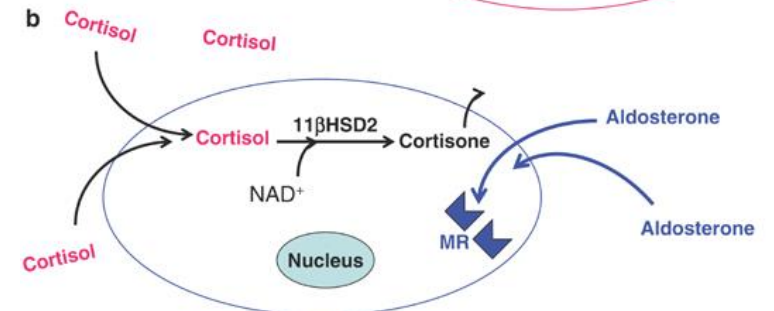
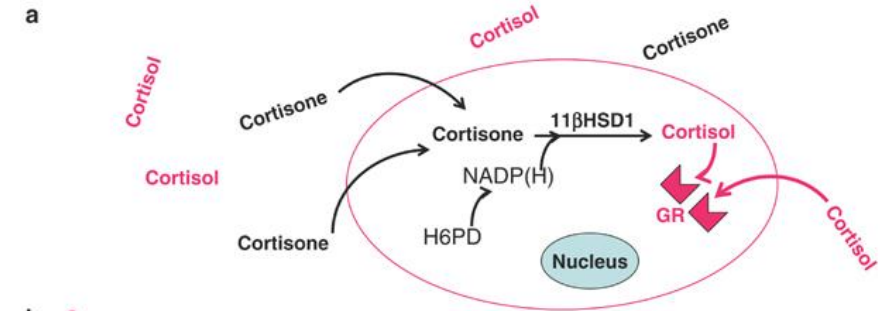
Periferní modulace dodávky GK – prostřednictvím enzymů katalyzujících konverzi aktivní a neaktivní formy GK

• (a) 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11 β HSD1)

- působí jako reduktáza, regeneruje kortisol z kortisonu \rightarrow \uparrow intracelulární koncentraci kortisolu
 - zejm. v játrech a tukové tkáni
 - exprese 11 β HSD1 je vyšší v ve viscerálním než podkožním tuku \rightarrow viscerální tuk je tedy flexibilnějším poolem energie, ale zase je citlivěji suprimovatelná (což hraje roli v rozvoji abdominální obezity u Cushingova syndromu)
- ko-lokalizována s GR (v játrech a tuk. tkáni) a tak lokálně amplifikuje efekt kortizolu
 - 11 β HSD1 overexprese u myši vede k obezitě, zatímco 11 β HSD1 knock-out myši jsou rezistentní k obezitě i při přejídání
 - tkáňově-specifické inhibitory 11 β HSD1 by mohly být terapeuticky využitelné u metabolického syndromu a obezity?
- patologie spojené s 11 β HSD1
 - Cushingův syndrom – vyšší exprese 11 β HSD1 ve visc. tuku vede k adipogenezi visc. bb. a převaze lipolýzy v podkožním tuku a jeho kumulaci ve viscerálním
 - kongenitální deficit 11 β HSD1 (apparent cortison reductase deficiency) \rightarrow kompenzatorní aktivace HPA osy \rightarrow nadbytek adrenálních androgenů \rightarrow oligomenorhea, hirsutismus u žen
 - overexprese 11 β HSD1 v subkutánním tuku (kongenitální nebo získaná) vede k lipodystrofii
 - deficit 11 β HSD1 hraje roli v patogenezi syndromu polycystických ovarií (PCOS) \rightarrow kompenzatorní aktivace HPA osy \rightarrow hyperandrogenismus \rightarrow oligomenorhea, hirsutismue, cystická ovaria
- regulace: hladovění, kortisol, další hormony

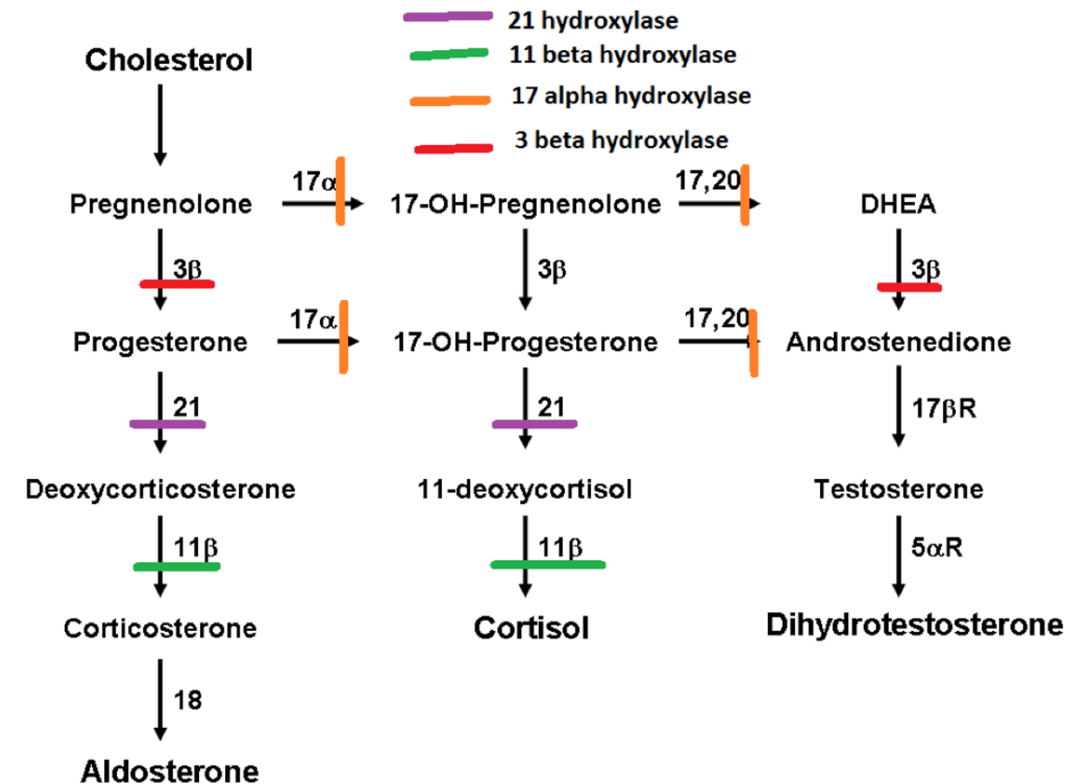
• (b) 11 β hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11 β HSD2)

- působí jako dehydrogenáza, degraduje kortisol na kortison \rightarrow \downarrow intracel. koncentraci kortisolu
 - zejm. v ledvině = degradaci kortisolu umožňuje tkáňově specificky preferenční působení aldosteronu na MR i přesto, že konc. plazm. kortisolu \gg aldosteronu
- patologie spojené s 11 β HSD2
 - kongenitální deficit 11 β HSD2 (apparent mineralocorticoid excess) \rightarrow monogenní forma hypertenze
 - 11 β HSD2 je exprimována v placentě (udržuje nižší hladiny kortizolu ve fetální cirkulaci) – deficit napomáhá některým těhotenským komplikacím (preeclampsie, IUGR, ...) a možná hraje roli při tzv. “fetálním či metabolickém programování”



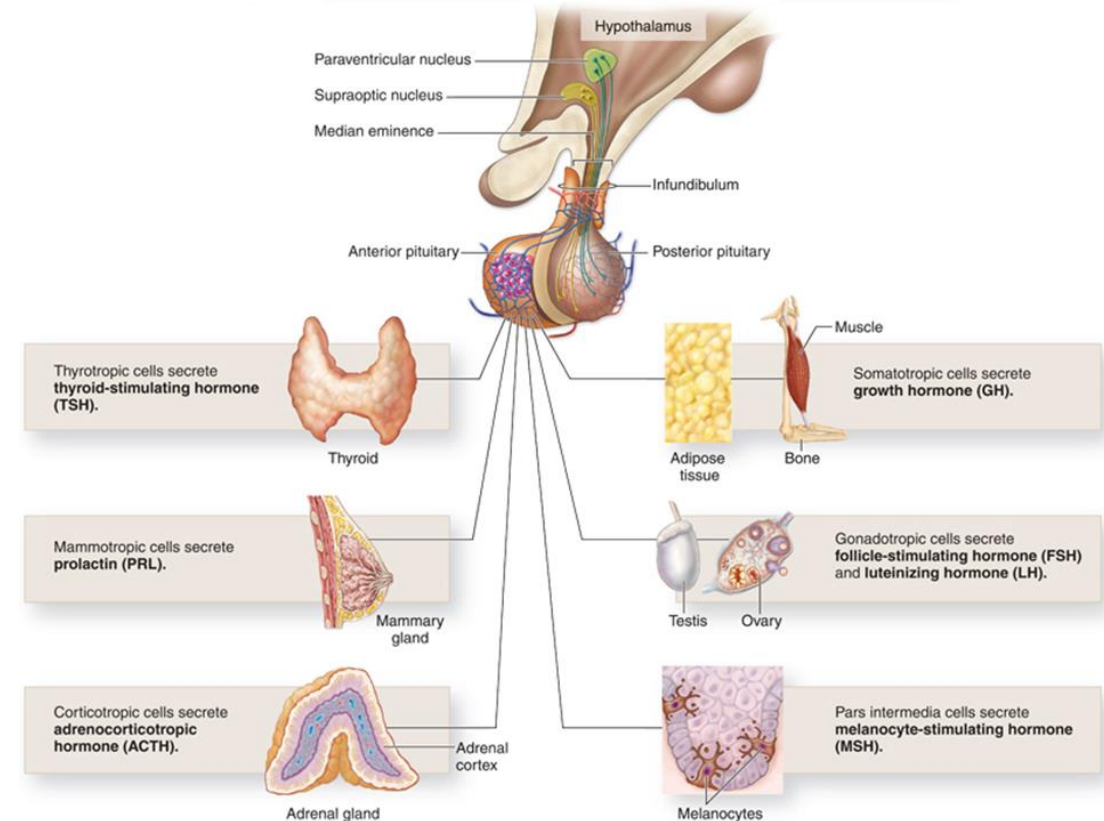
Poruchy funkce kůry nadledvin

- hyperfunkce (hyperkortikalismus)
 - obvykle selektivní
 - primární vs. sekundární
 - Cushingův syndrom
 - primární, sekundární popř. terciální
 - hyperaldosteronismus (Connův syndrom)
 - adrenální hyperandrogenismus
 - DHEA produkující adrenální adenom
- hypofunkce (hypokortikalismus)
 - obvykle generalizovaný
 - perif. insuficience (Addisonův syndrom)
 - porucha produkce ACTH
 - hypopituitarismus (např. Sheehanův syndrom)
 - rezistence
- disociace adrenálních funkcí v důsledku enzymového defektu syntézy kortizolu →



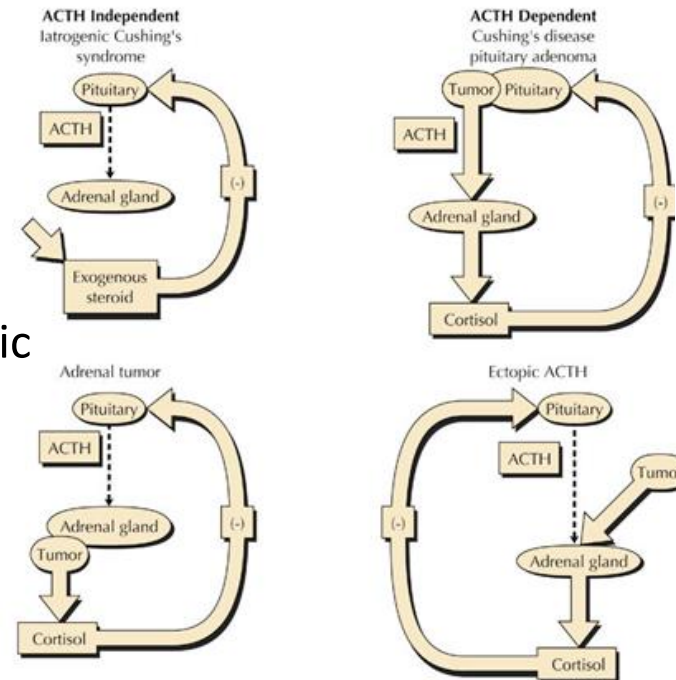
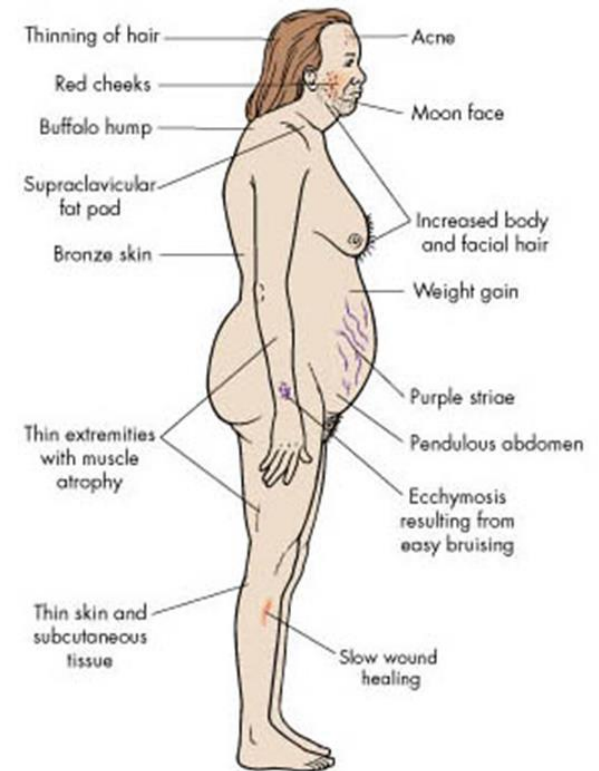
Poruchy funkce adenohypofýzy jako etiologie hypo- nebo hyperfunkcí kůry nadledvin

- 5 typů endokrinně aktivních bb.
 - TSH
 - FSH + LH
 - ACTH + MSH + β -endorfin (z proopiomelanokortinu)
 - růstový hormon (STH)
 - prolaktin (PRL)
- 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 (např. při porodu)
 - Sheehanův syndrom
 - v těhotenství adenohypofýza hypertrofuje, je citlivá k ischemii
 - při velkých poporodních ztrátách krve může dojít k ischemii a akutní nekróze



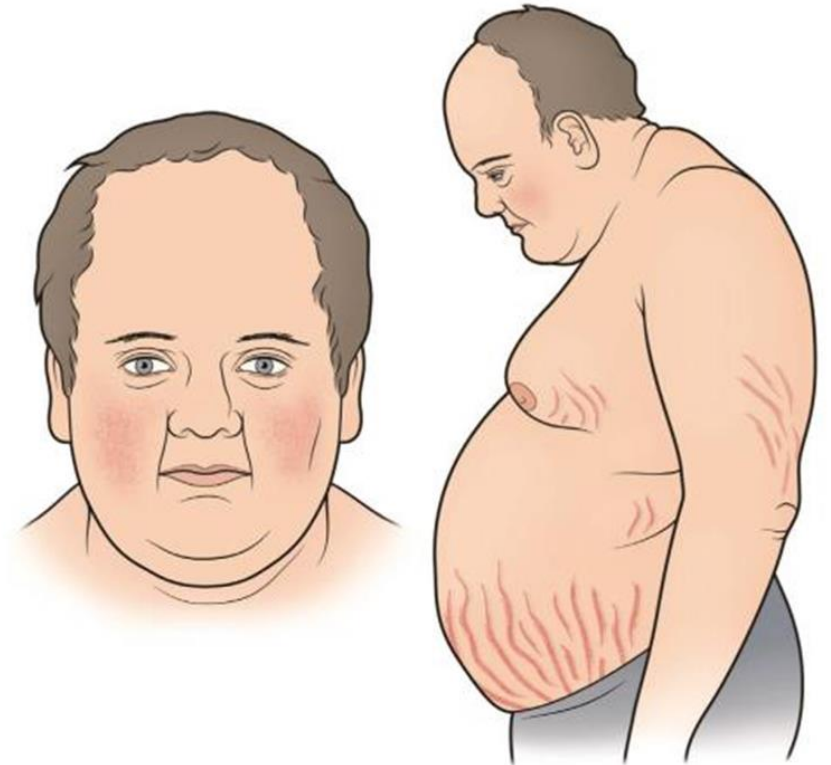
GC exces - Cushingův syndrom - etiologie

- primární
 - GC produkující tumor kůry nadledvin (adenom nebo karcinom)
 - GC produkce ektopicky (embryonálně společné, nejč. ovarium nebo varle)
- sekundární
 - ACTH-produkující hypofyzární tumor (= Cushingova nemoc)
 - hyperpituitarismus - nejč. benigní nádory (adenomy)
 - prolaktinom
 - STH nebo ACTH produkující adenom
 - ostatní vzácně
 - CRH-produkující tumoru hypotalamu
 - ektopická produkce ACTH
 - typicky v mediastinu, nejč. malobuněčný ca plic
 - nízký CBG
- iatrogenní

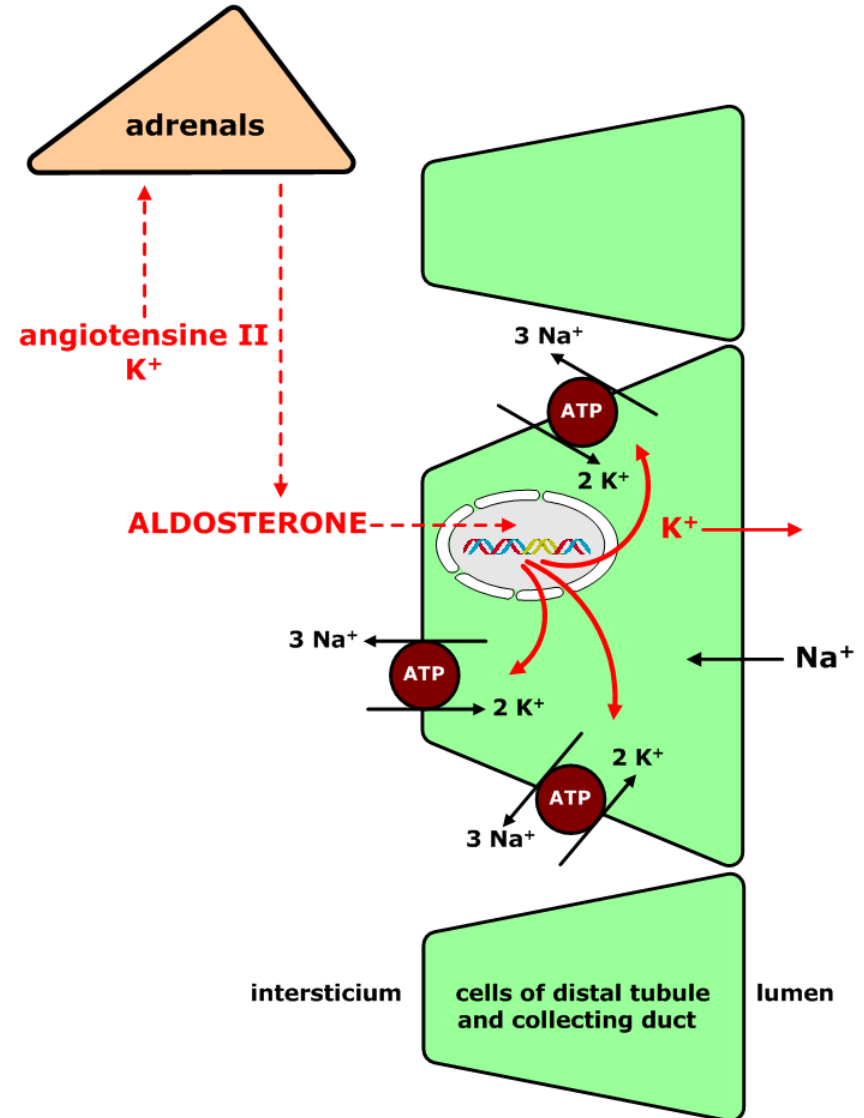
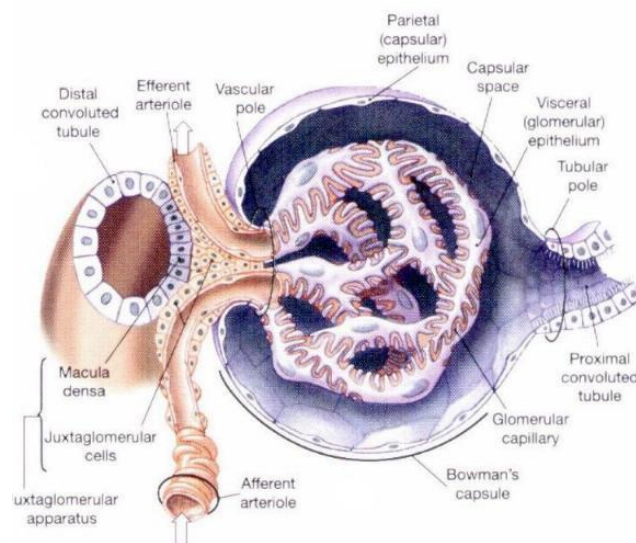
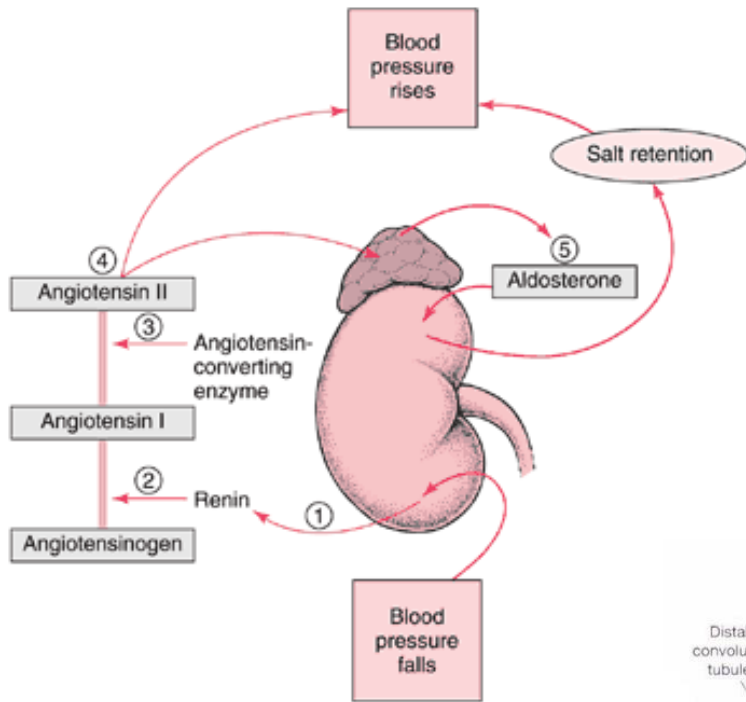


Cushingův syndrom jako příklad redistribuce podkožního tuku do viscerálního

- (1) regionální rozdíly v intenzitě lipogeneze vs. lipolýzy mezi s.c. a v. tuk. tkání
 - suprese LPL v s.c.
 - aktivace ATGL/HSL v obou, zejména však ve v.
 - i když výsledky studií velmi kontroverzní (akutní vs. dlouhodobé, zvířecí vs. humánní, příspěvek hyperinzulinemie, ...)
- (2) preferenční diferenciaci adipocytů ve v. tuk. tkání
 - větší dostupnost kortizolu díky 11 β HSD1
- (3) nižší centrální efekt na kontrolu apetitu
- výsledkem je centrální obezita se všemi komponentami metabolického syndromu



Mineralokortikoidy – efekty a regulace



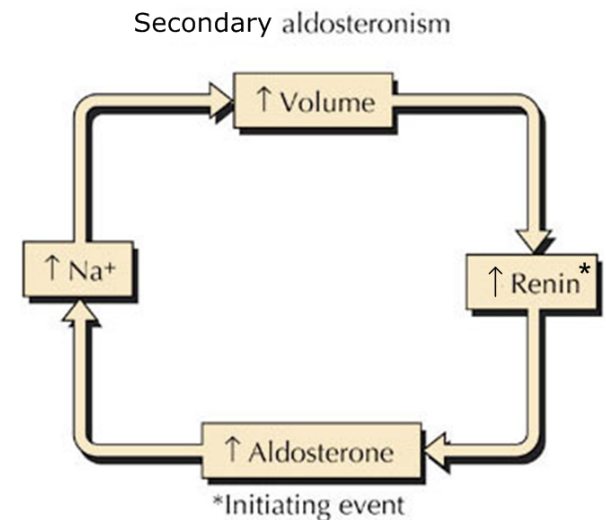
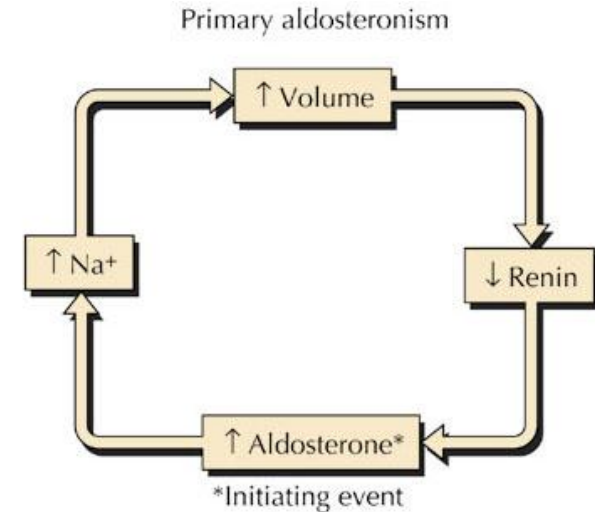
Hyperaldosteronismus

- Etiologie

- primární hyperaldosteronismus
 - unilaterální adenom (Connův syndrom)
 - 70%, benigní tumor
 - bilaterální adrenální hyperplazie
- sekundární hyperaldosteronismus
 - ↑ RAAS
 - ↑ ACTH
- terciární hyperaldosteronismus
 - snížené odbourávání aldosteronu – jaterní onemocnění

- Projevy

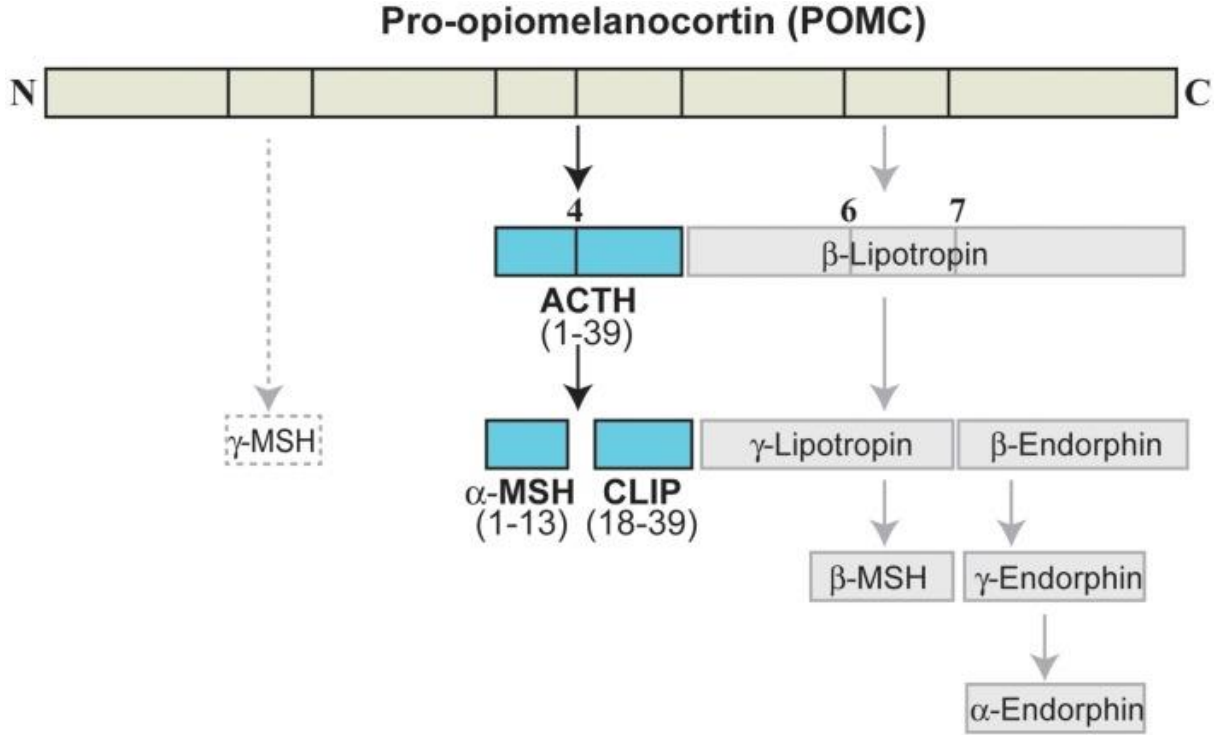
- retence Na^+ (hypernatremie)
 - hypertenze
- ztráty K^+ (hypokalemie)
 - únava, malátnost
- metab. alkalóza



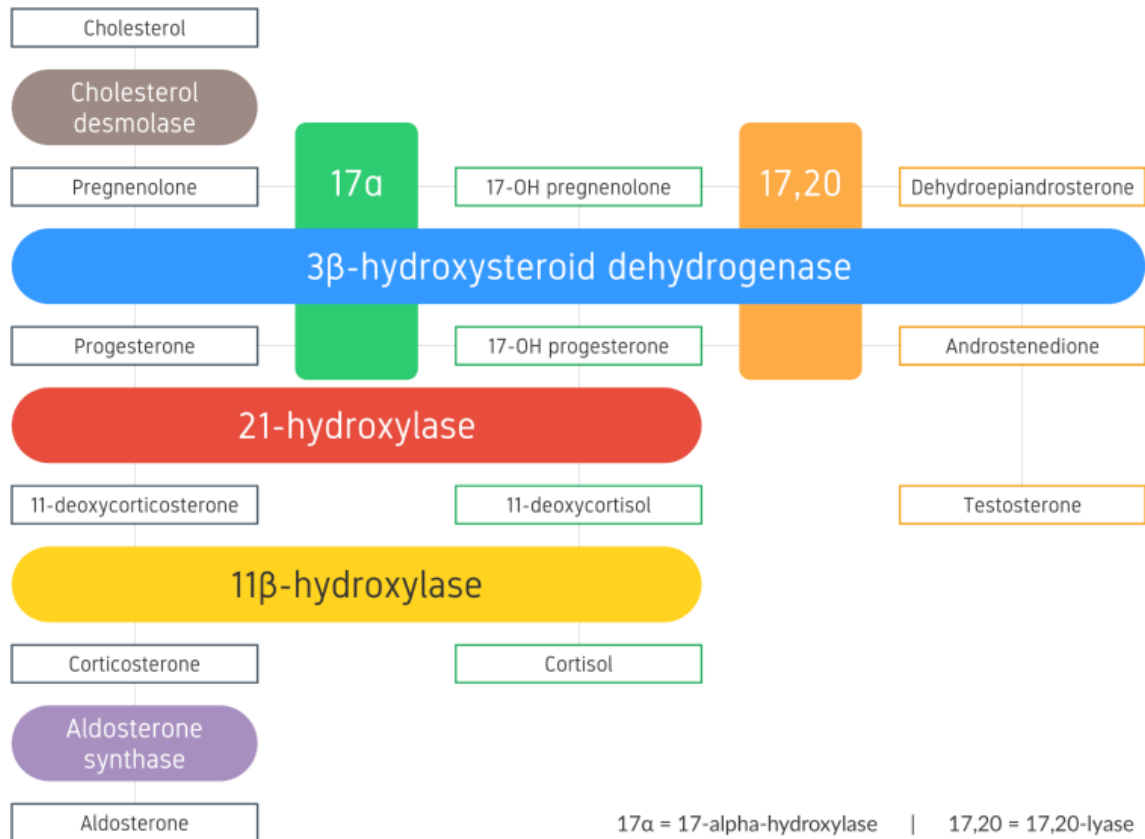
Nedostatečná funkce kůry nadledvin- etiologie

- destruktivní proces zpravidla v celém rozsahu kortexu = tj. snížená produkce kortisolu, aldosteronu a adrenálních androgenů
 - při postupné destrukci kůry nadledvin zpočátku snížená tolerance stresu
 - adrenální insuficience se manifestuje až v okamžiku zničeno ~90% žlázy
- (1) primární generalizovaná (= **Addisonova nemoc**)
 - chronická nebo akutní manifestace (= Addisonská krize) - těžký život ohrožující stav
 - kompenzatorně ↑ ACTH
 - příčiny
 - autoimunní destrukce
 - TBC
 - ischemie při hypotenzi/šoku
 - masivní hemoragická nekróza při meningokokové sepsi (Waterhouse-Friderichsen)
 - vzácné: vrozený defekt, hemochromatóza, adrenalectomie, X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD), amyloidóza, trombóza, ...
- (2) primární disociace adrenální funkce
 - see further
- (3) sekundární v důsledku nízké sekrece ACTH
 - hypopituitarismus
 - Sheehanův syndrom
 - v důsledku závažné postpartální hemoragie nebo jiné ischemie hypofýzy (např. šok)
- symptomy
 - slabost (↑K)
 - anorexie, hypotenze (↓Na)
 - nausea, průjem nebo konstipace (↑Ca)
 - zvracení
 - hypoglykemie
 - bolest břicha (lymfocytóza)
 - ztráta váhy
 - hyperpigmentace
 - u primárních (POMC → MSH → melanocyty)

Addisonova nemoc

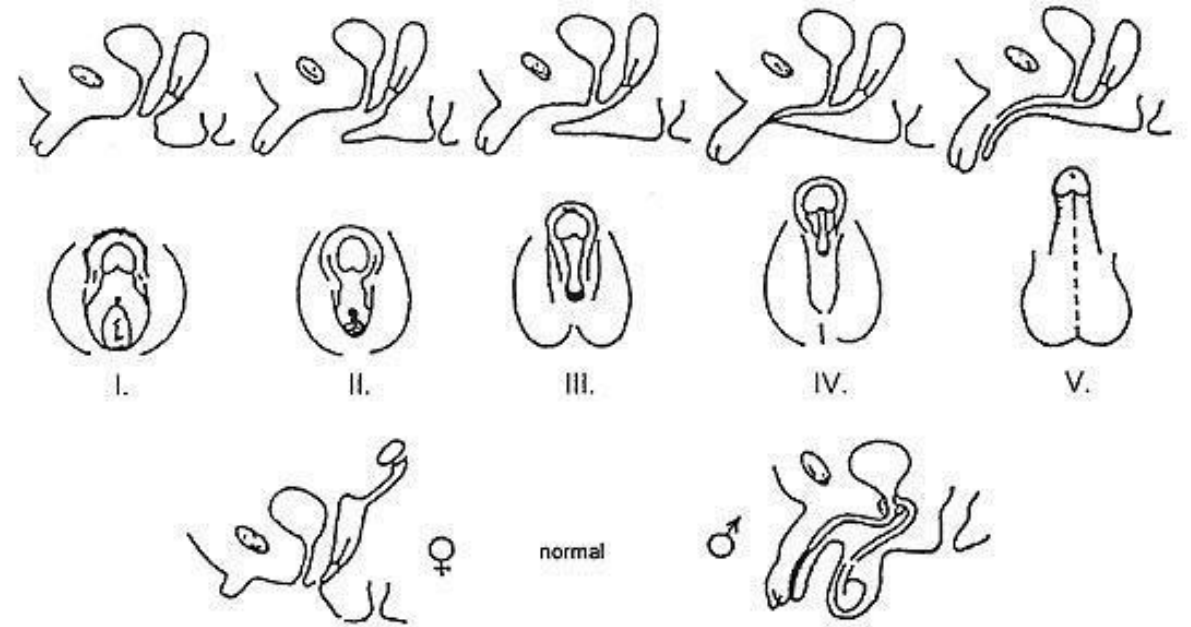
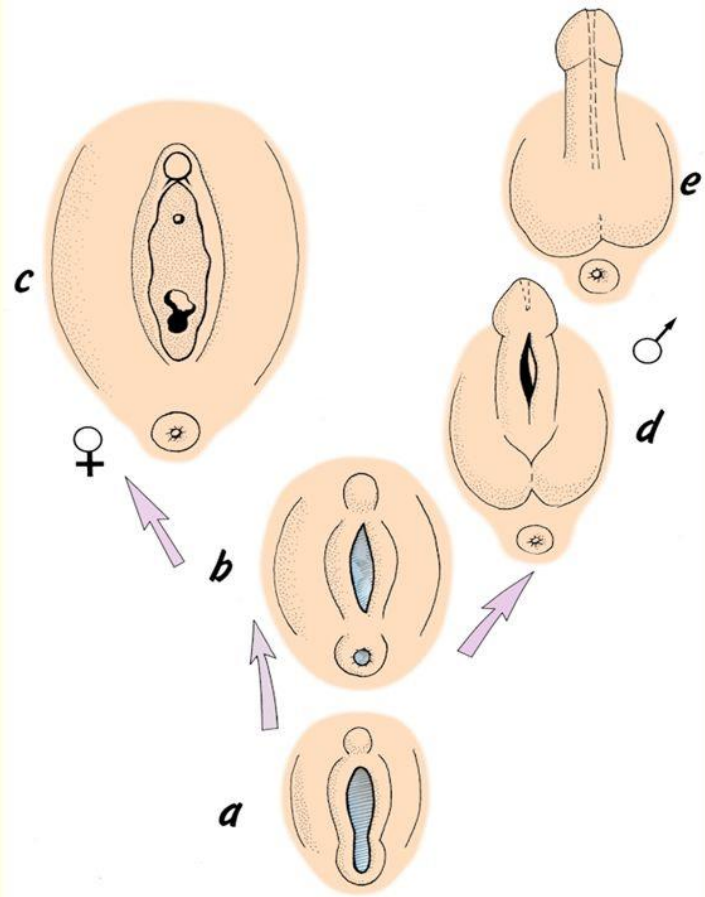


Congenital adrenal hyperplasia (CAH)



- synonymum adrenogenitální syndrom
- vrozený (AR) defekt enzymů metabolismu glukokortikoidů s kompenzatorním \uparrow ACTH způsobujícím hyperplasií kůry
 - v 95% případů **deficit 21-hydroxylázy**
 - v 5% deficit 11-hydroxylázy a dalších enzymů
 - 11-Beta hydroxylase deficiency
 - 17 α -hydroxylase deficiency
 - 3-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
 - congenital lipoid adrenal hyperplasia
 - p450 oxidoreductase deficiency
- frekvence 1/8000 – 10000 novorozenců
- klinicky důsledky kolísají od mírných po velmi závažné („salt wasting“) v závislosti na míře enzymového deficitu
 - u klasické CAH typicky abnormality vývoje a růstu (pohlavní diferenciací)
- for 21-hydroxylase deficiency:
 - kompenzatorní zvýšení ACTH vede k hyperplazii kůry a stimuluje produkci androgenů (DHEA a androstendionu), které jsou v periférii konvertovány na testosteron
 - malformace zevního genitálu a virilizace u dívek (vnitřní genitál při norm. karyotypu 46XX beze změn)
 - nadměrná maskulinizace a infertilita u chlapců
 - u obou pohlaví rychlejší ale ve výsledku menší vzrůst
 - při těžších formách hrozí elektrolytová dysbalance a adrenální (Addisonská) krize

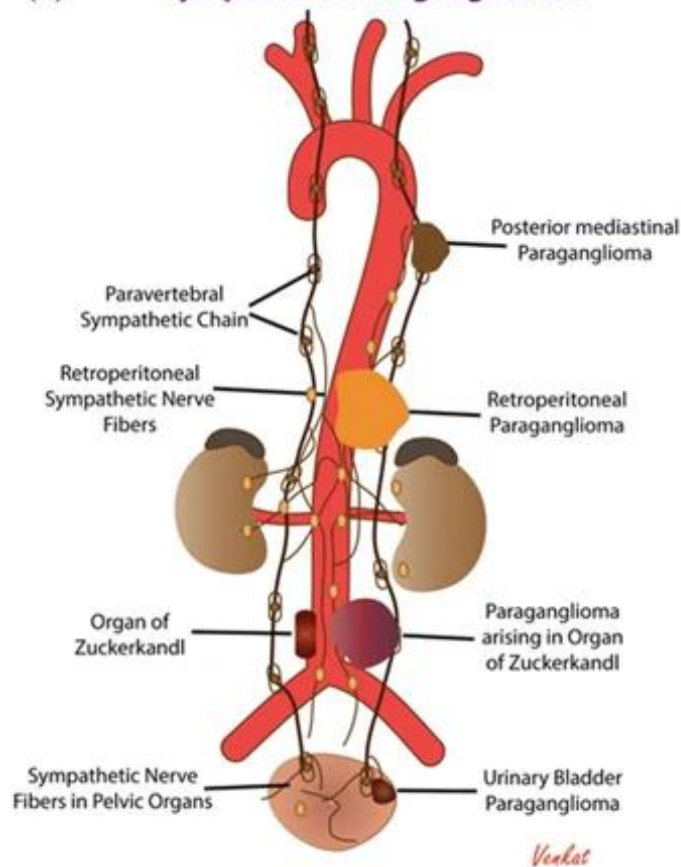
Embryologie - organogeneze zevního genitálu



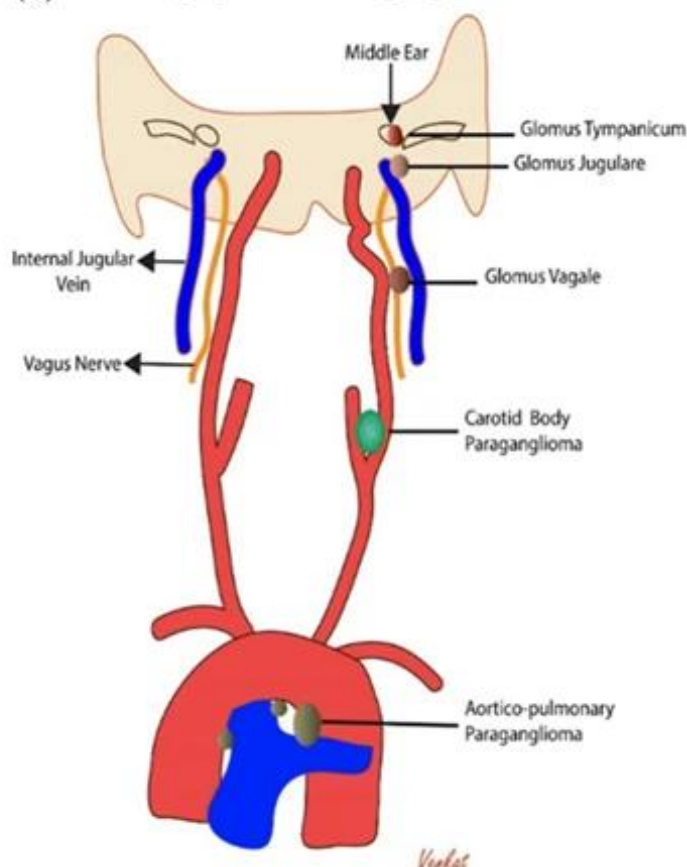
- Praderova klasifikace intersexuálních malformací pro pseudohermafroditismus femininus

Dřeň nadledvin a její poruchy

(a) Sympathetic Paragangliomas



(b) Parasympathetic Paragangliomas

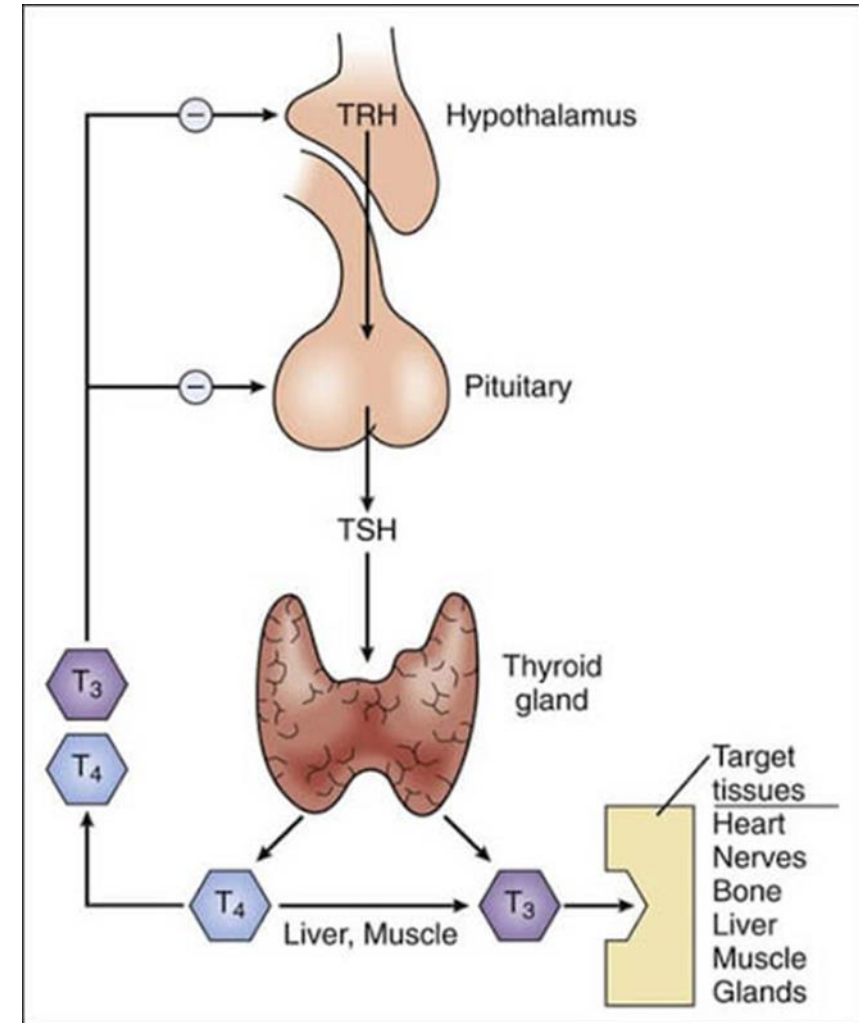
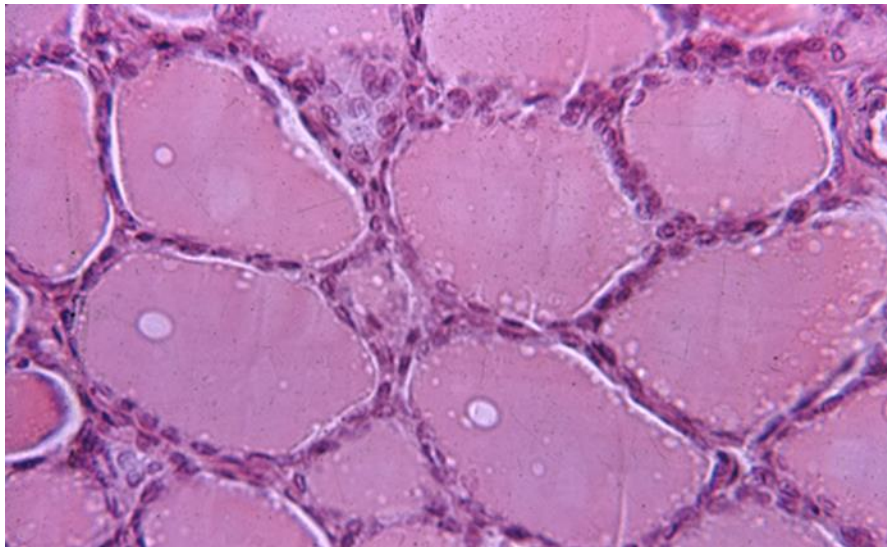
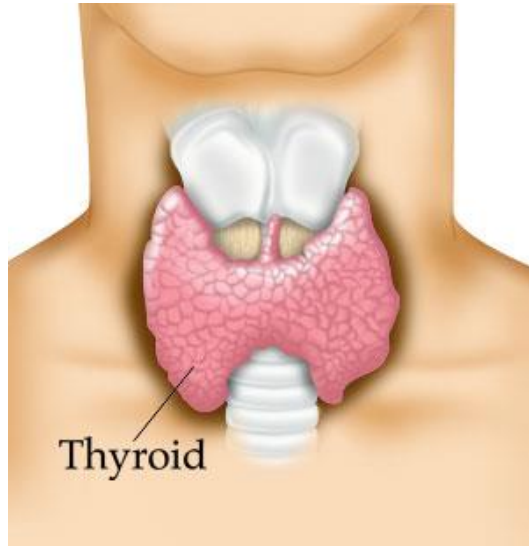


- produkce katecholaminů
 - adrenalin (90%)
 - noradrenalin (10%)
 - dopamin
- hyperfunkce – v důsledku hormon produkujícího nádoru (feochromocytom)
 - projevy:
 - hypertenze (často záchvatovitá)
 - tachykardie (typicky záchvatovitá)
 - bolesti hlavy
 - hyperglykemie
 - flush
- feochromocytom je typem nádorů vycházejících z nervové tkáně sympatických a parasympatických ganglií
- mimo dřeň jsou nazývány jako paragangliomy
 - často blízko kr. cév
- mohou být benigní či maligní

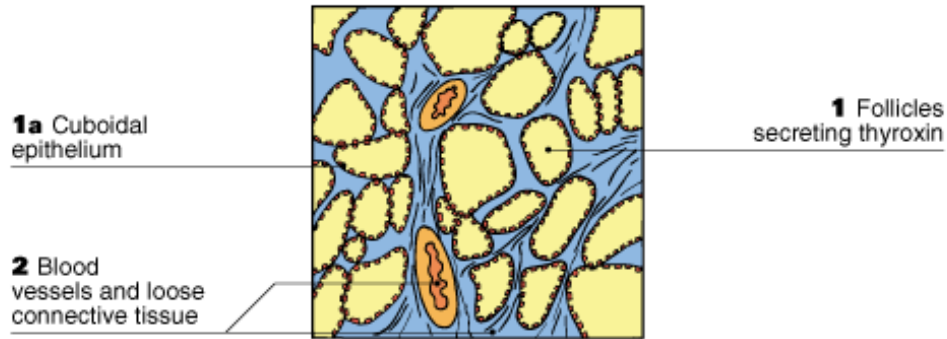
Štítná žláza



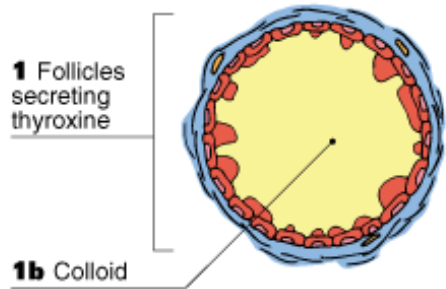
Anatomie a histologie štítné žlázy, HPT osa



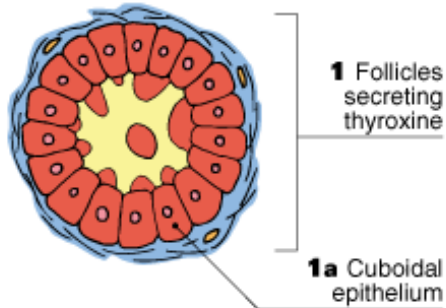
Anatomie, histologie, fyziologie



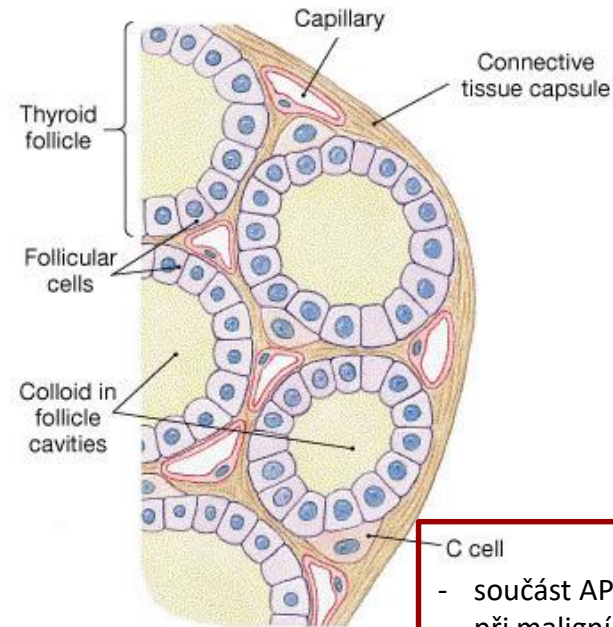
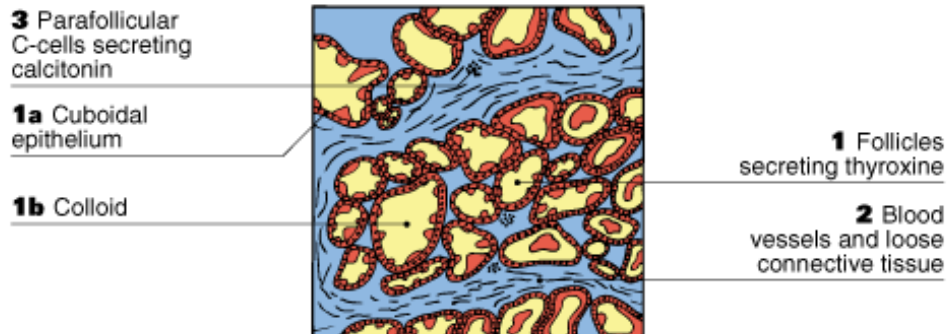
Full thyroid follicle



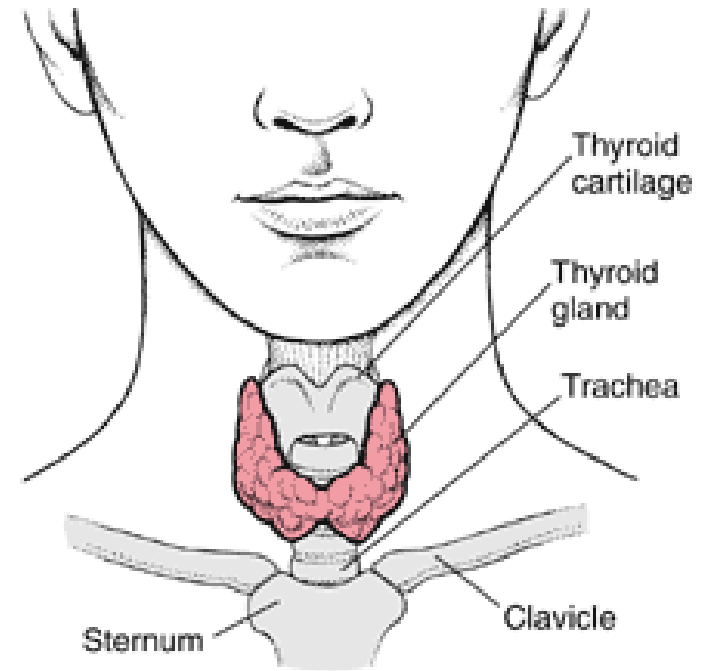
Empty thyroid follicle



Microscopic section through thyroid gland

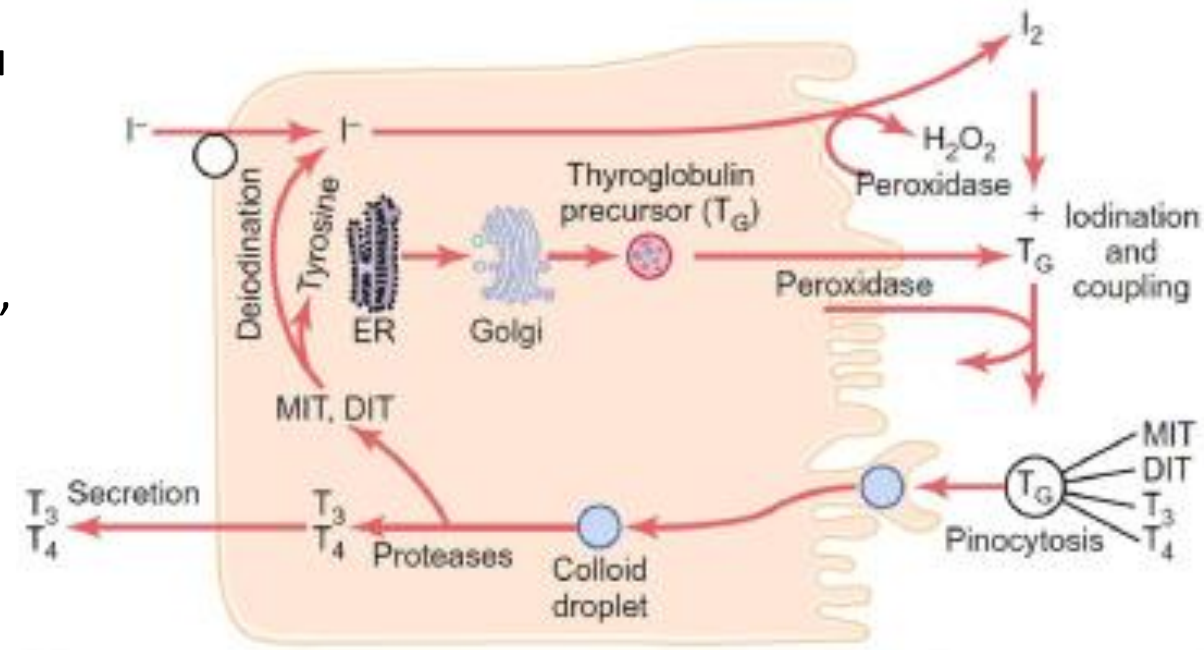
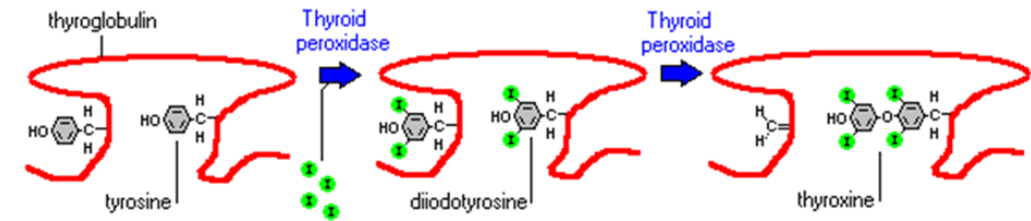


- součást APUD systému (kalcitonin)
- při maligní transformaci medulární karcinom
- deficit/odstranění nemá klinický projev



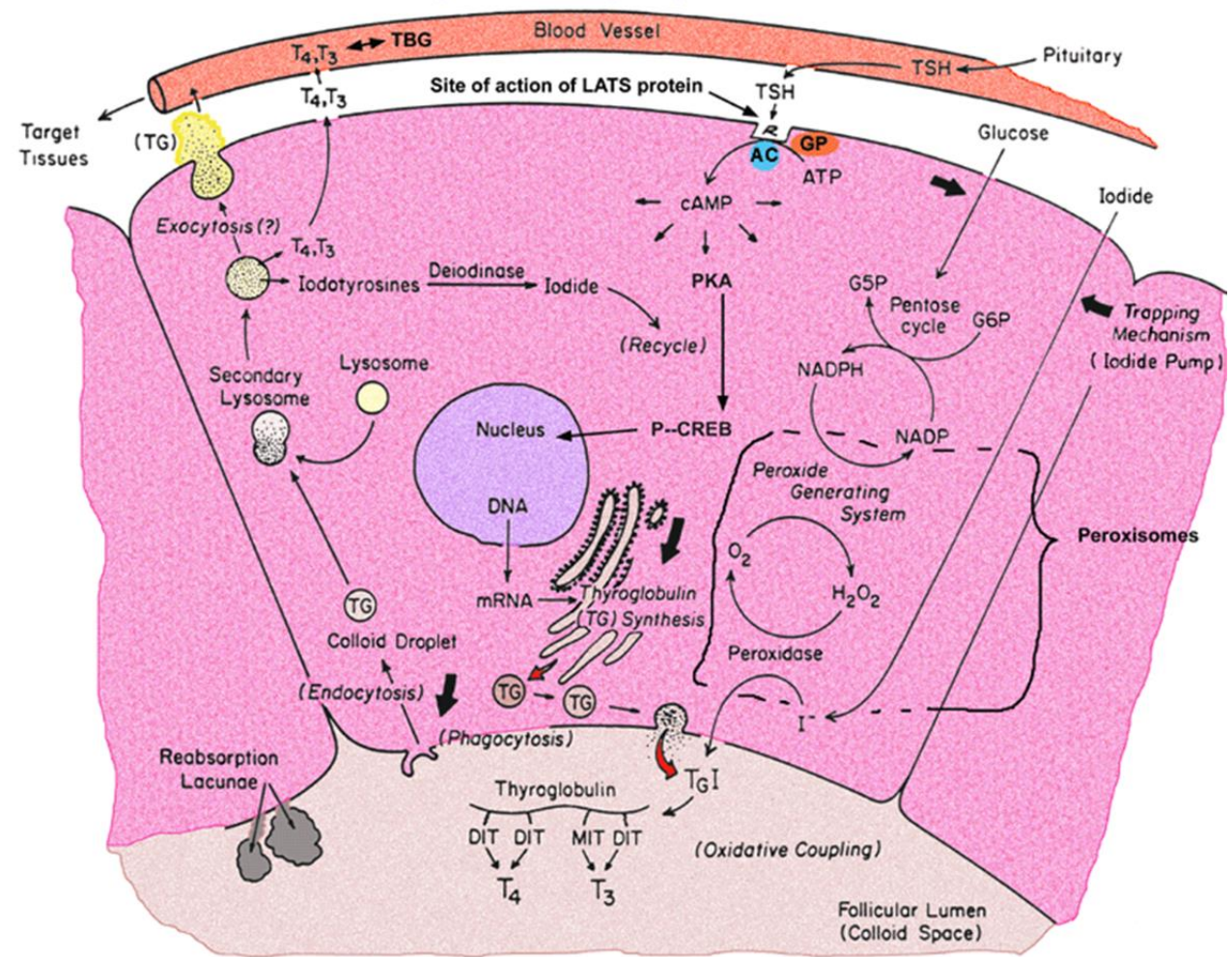
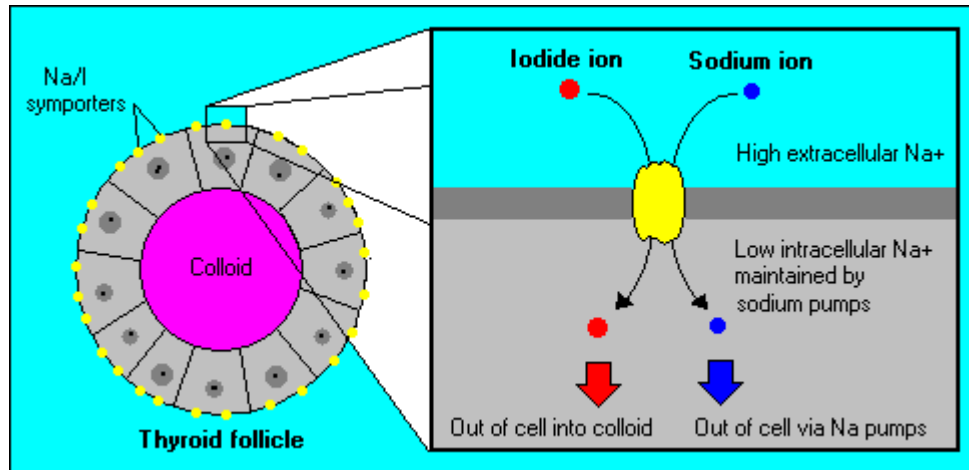
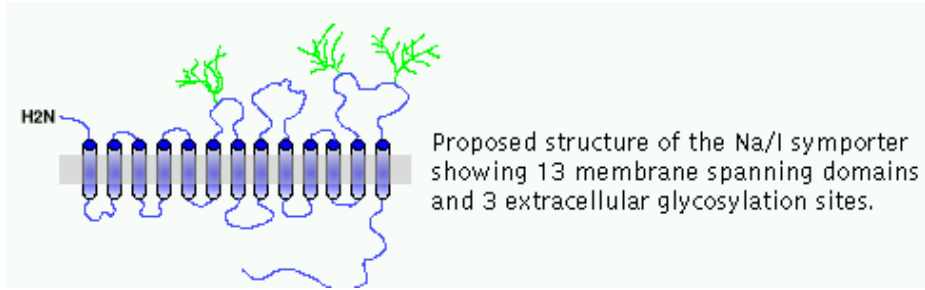
Syntéza hormonů folikulární buňkou

- jodid (dietního původu) je přijat thyreocyty prostřednictvím sodium-iodidového symportéru (NIS) a transportován do folikulárního lumen
- pomocí apikálně membránového enzymu thyreoperoxidáza (TPO, na straně koloidu) jsou tvořeny hormony
 - TPO katalyzuje dva postupné kroky/reakce:
 - jodidace tyrosinů na thyroglobulinu (TG), krok zvaný jako "organifikace jodidu", za vzniku mono- a di-jodotyrosinů (MIT a DIT)
 - syntéza thyroxinu (T4) a trijodothyroninu (T3) z dvou jodotyrosinů
 - molekula thyroglobulinu obsahuje 134 tyrosinů, ale pouze malé množství z nich jsou využity k syntéze T4 a T3
- po stimulaci TSH se částice jodinovaného thyroglobulinu vrací do folikulárních bb. endocytózou
- endocytické vřetky fúzí s lysozomy za vzniku endozomu
- proteázy lysozomu štěpí peptidové vazby mezi jodinovanými rezidui a thyroglobulinem za vzniku T3, T4, MIT a DIT
- volný T3 a T4 přestupuje membránou a je uvolněn do kapilární mikrocirkulace
 - T4 částečně dejodován
 - vazba na TBG (75%), transthyretin (15%) a albumin (10%)
- MIT a DIT uvolněny do cytoplazmy, jod uvolněn deiodinázami a znovu použit



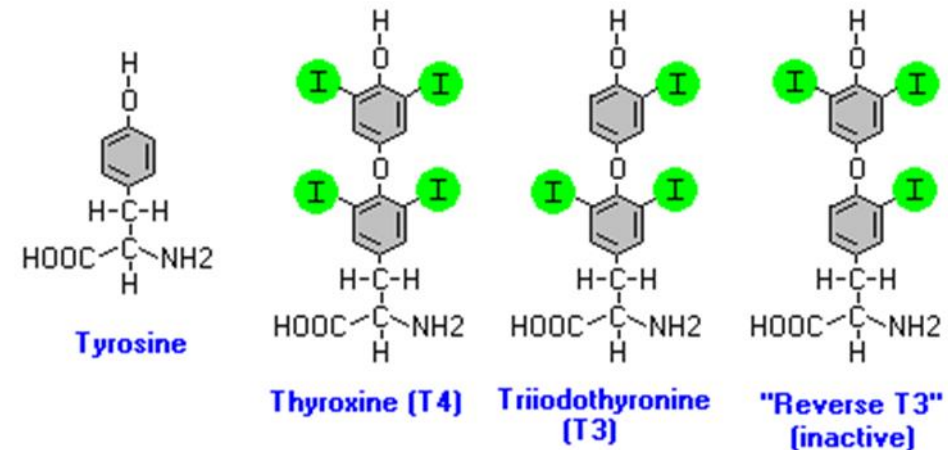
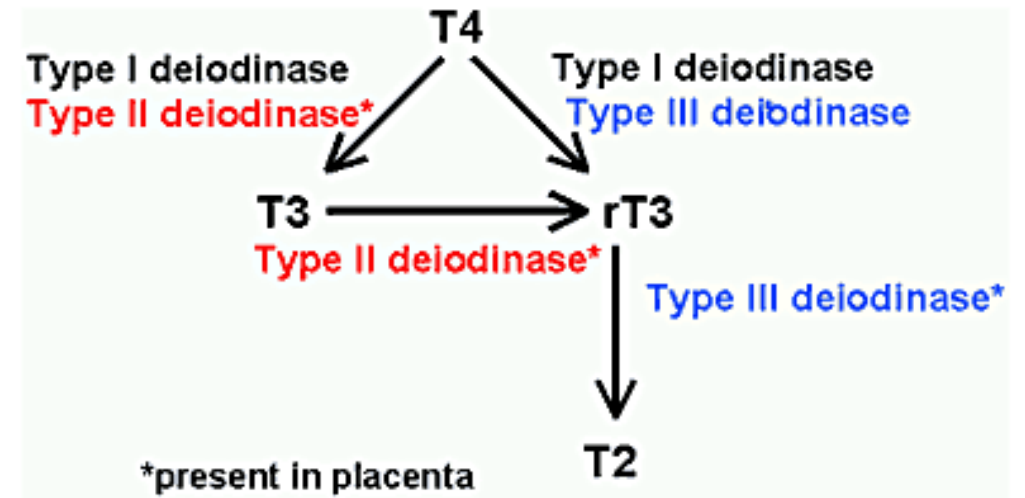
Natrium-iodid symportér

- symport s Na^+ proti velkému konc. gradientu iodidu vyžaduje rovněž velký gradient Na^+
 - aktivní transport !!! (Na^+/K^+ ATP-áza)

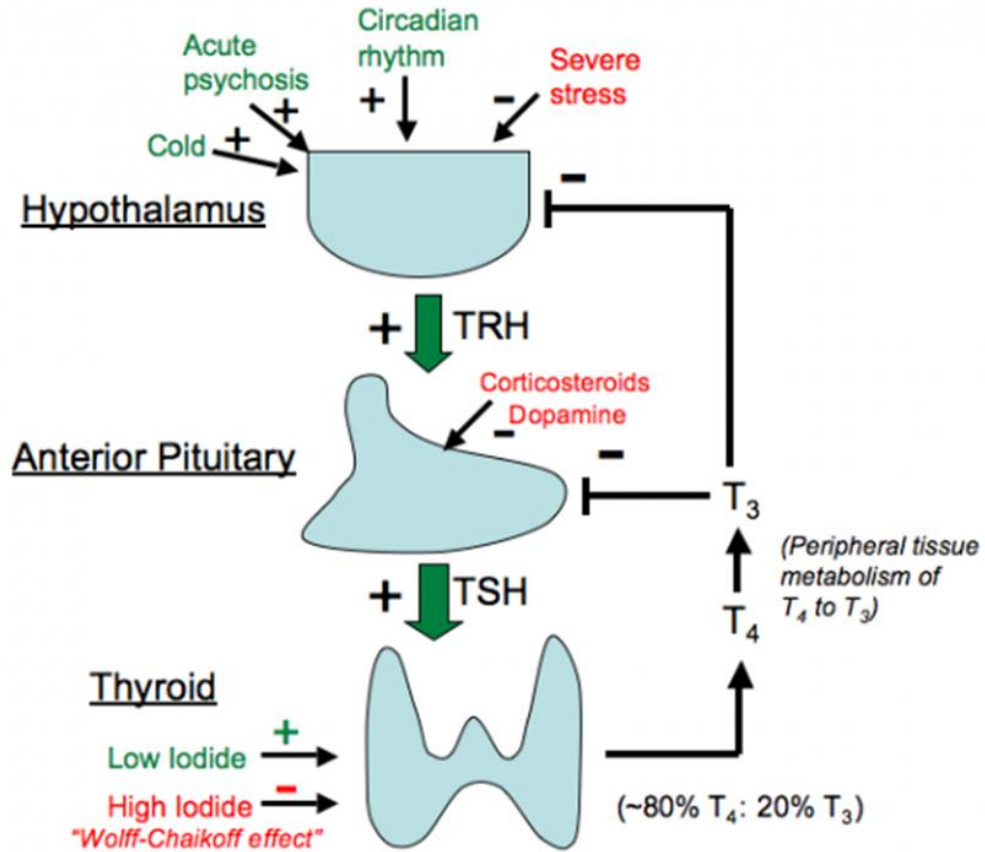


Periferní modulace hladin T4 a T3 enzymatickou konverzí dejodázami

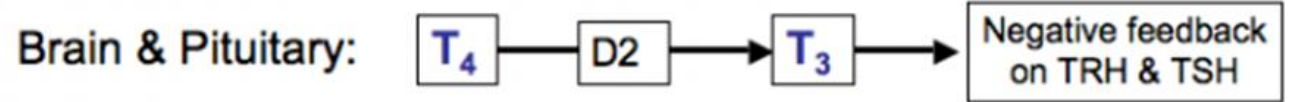
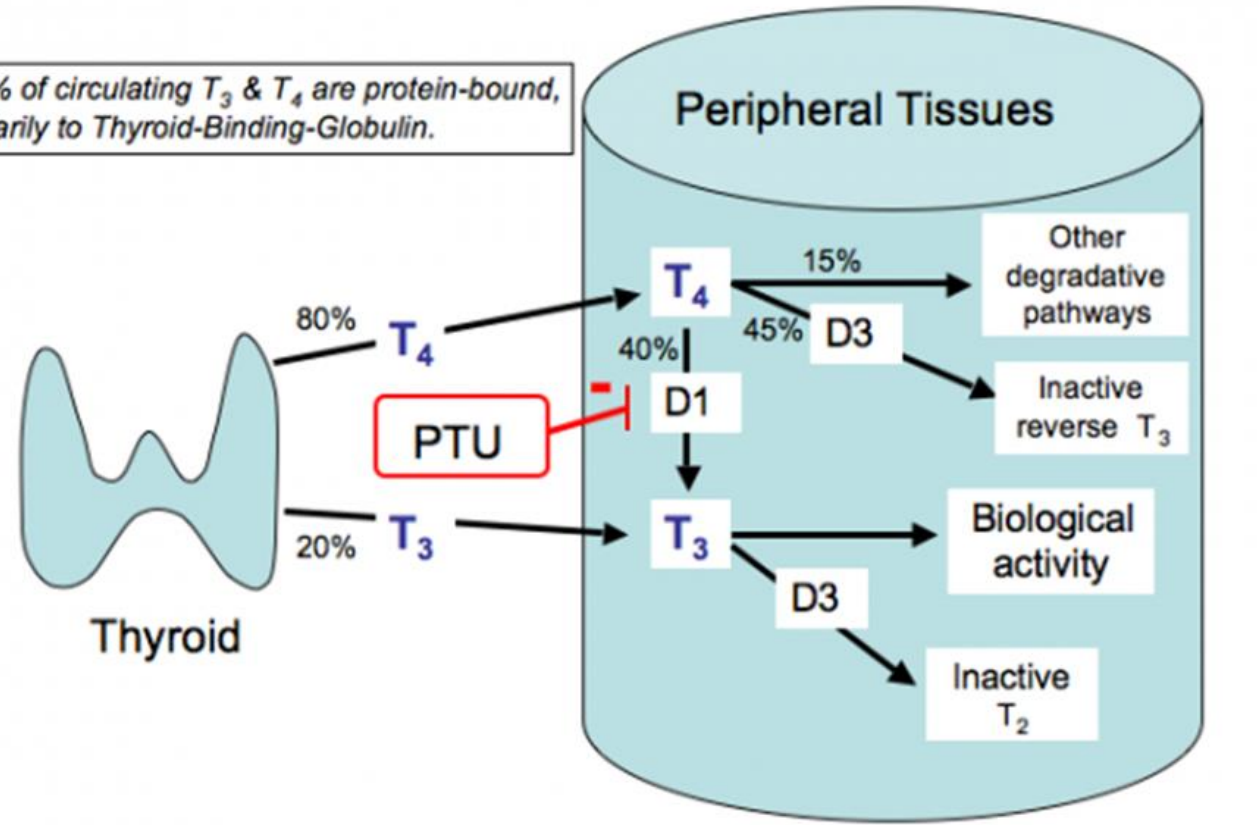
- tkáňová a orgánová specifita (játra, ledviny, ostatní)
- biologický efekt: $T3 \gg T4 > rT3$
- různé dejodázy
 - aktivace (D1 a D2): $T4 \rightarrow T3$
 - inaktivace (D3): $T4 \rightarrow rT3 (\rightarrow T2)$



Kvantitativně

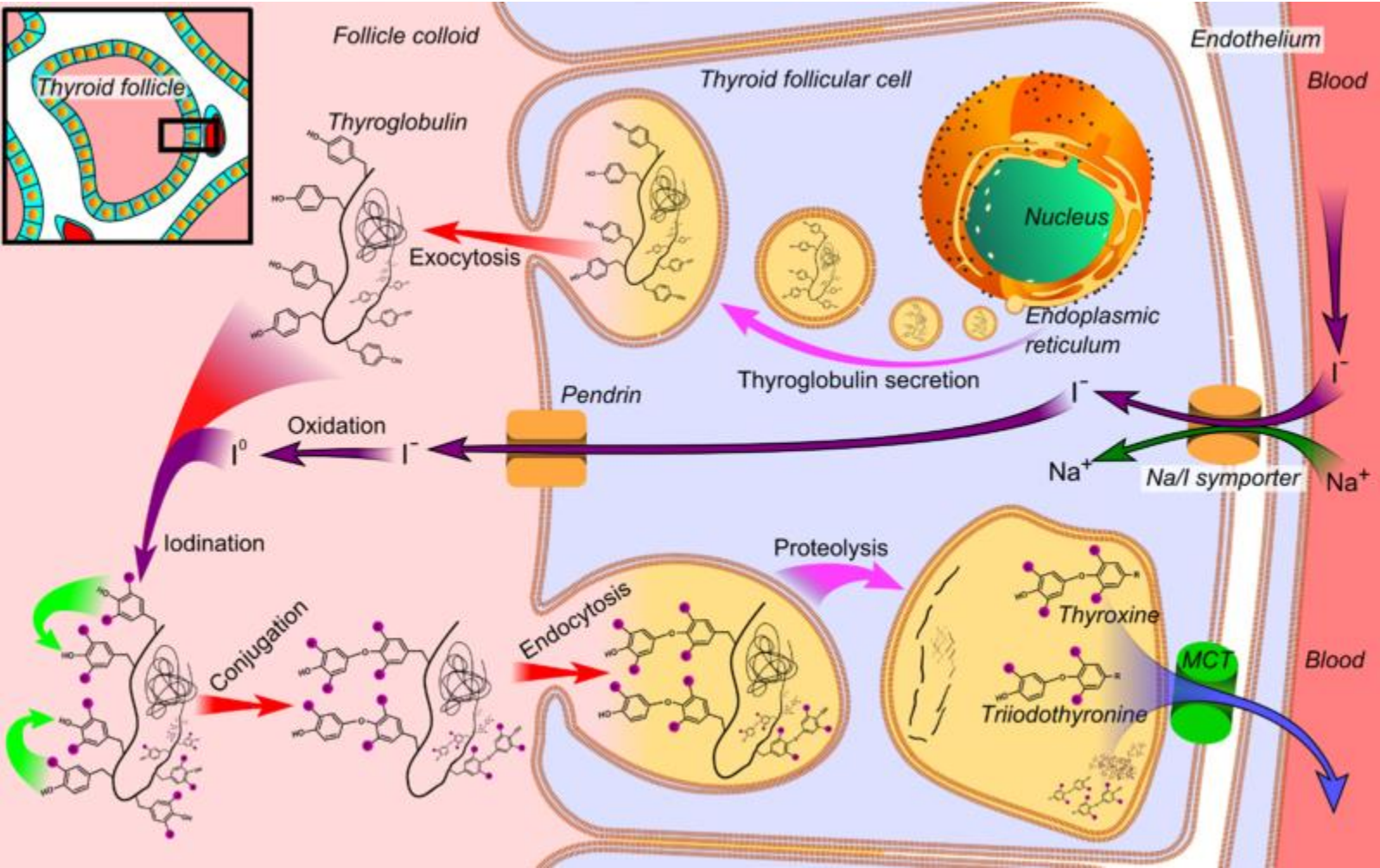


>99% of circulating T_3 & T_4 are protein-bound, primarily to Thyroid-Binding-Globulin.

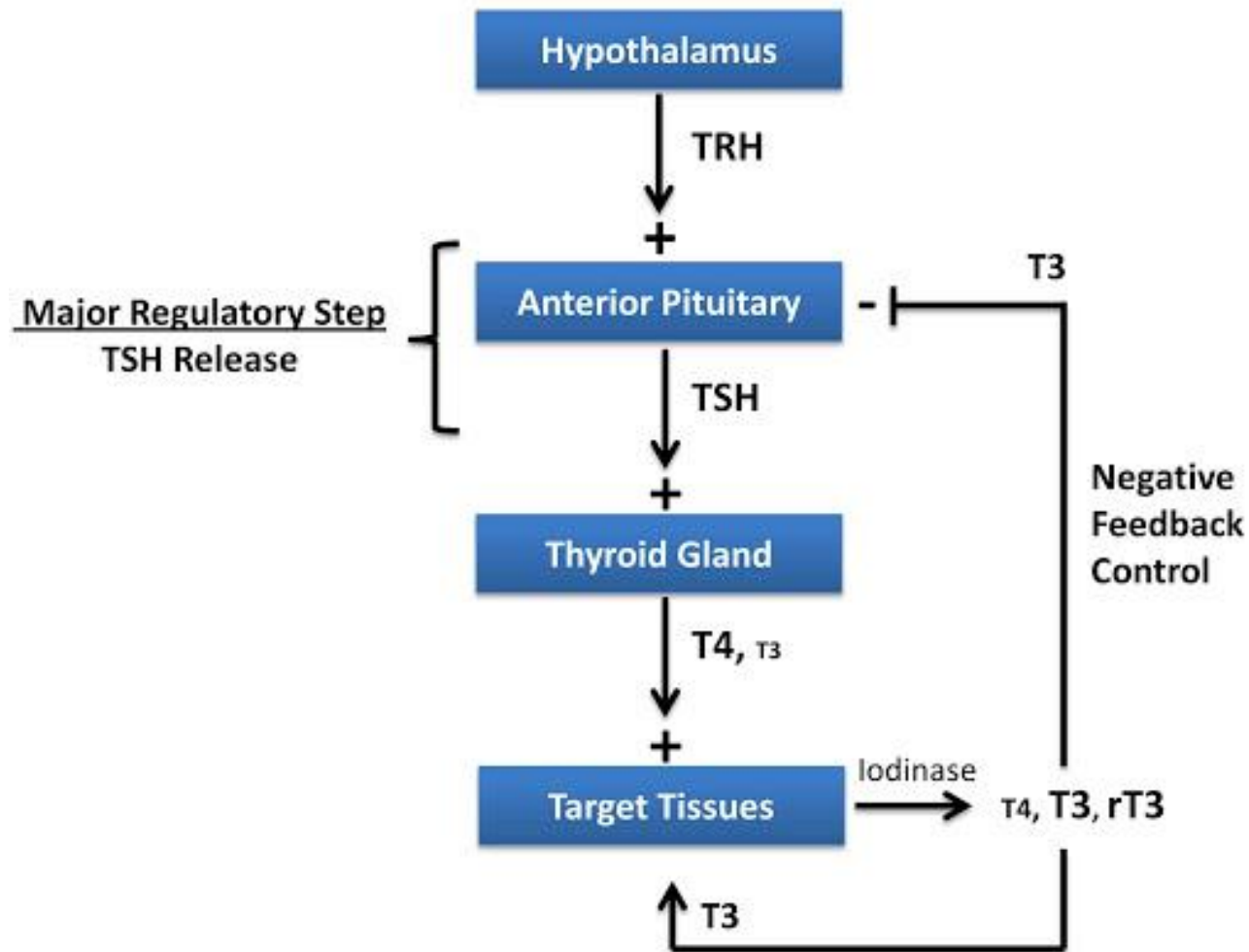


D2 catalyzes production of T_3 for negative feedback

Sumárně ...



Kontrola T3/T4 produkce



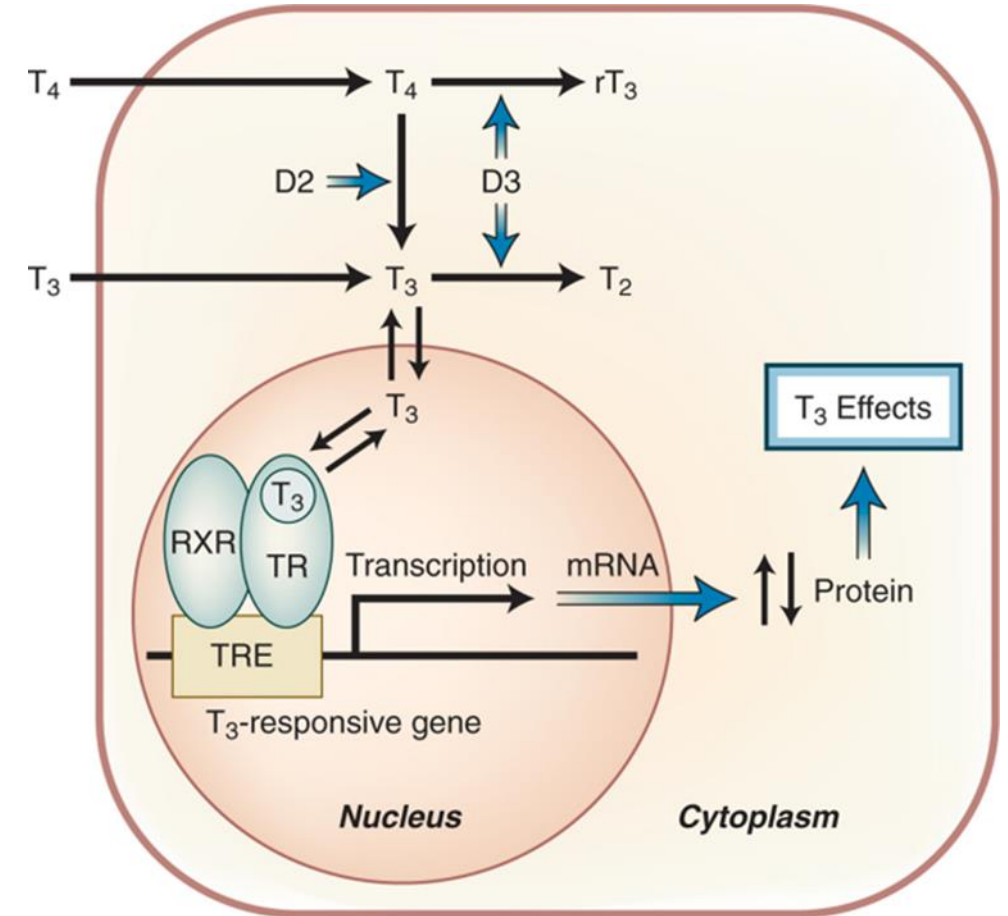
- hypothalamus:
 - TRH
 - somatostatin
- hypofýza:
 - TSH



- vazba TSH na TSH-R stimuluje:
 - syntézu iodidového transportéru
 - thyroidální peroxidázy
 - přeměna iodidu na atom iodu
 - syntézu thyroglobulinu
 - rychlost endocytózy koloidu
- autoregulace
 - vychytávání a transport jodu

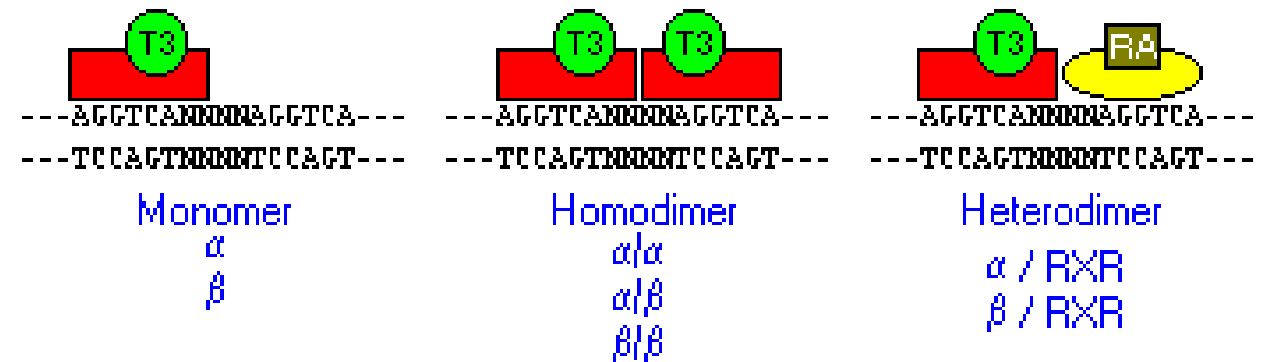
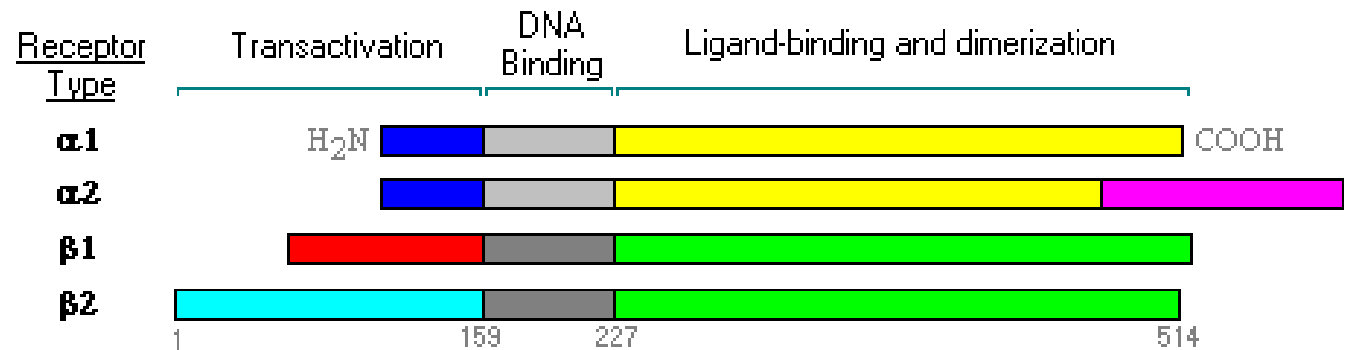
Molekulární podstata působení tyreoidálních hormonů

- (1) genomické efekty
 - komplexy hormon/hormon-aktivovaný **nukleární receptor** funguje jako transkripční faktor
 - po vazbě T3 změna represorového komplexu (bez T3) na aktivátorový komplex (s T3)
 - exprese genů (enzymů) s velmi širokým spektrem účinků
 - na rozdíl od steroidů váží receptory tyreoid. hormonů DNA i v nepřítomnosti hormonu a v tomto stavu fungují jako represory transkripce
- (2) kromě pozdních (genomových) efektů se předpokládají i akutní (negenomické) účinky vazbou na
 - mitochondrie
 - membránové proteiny

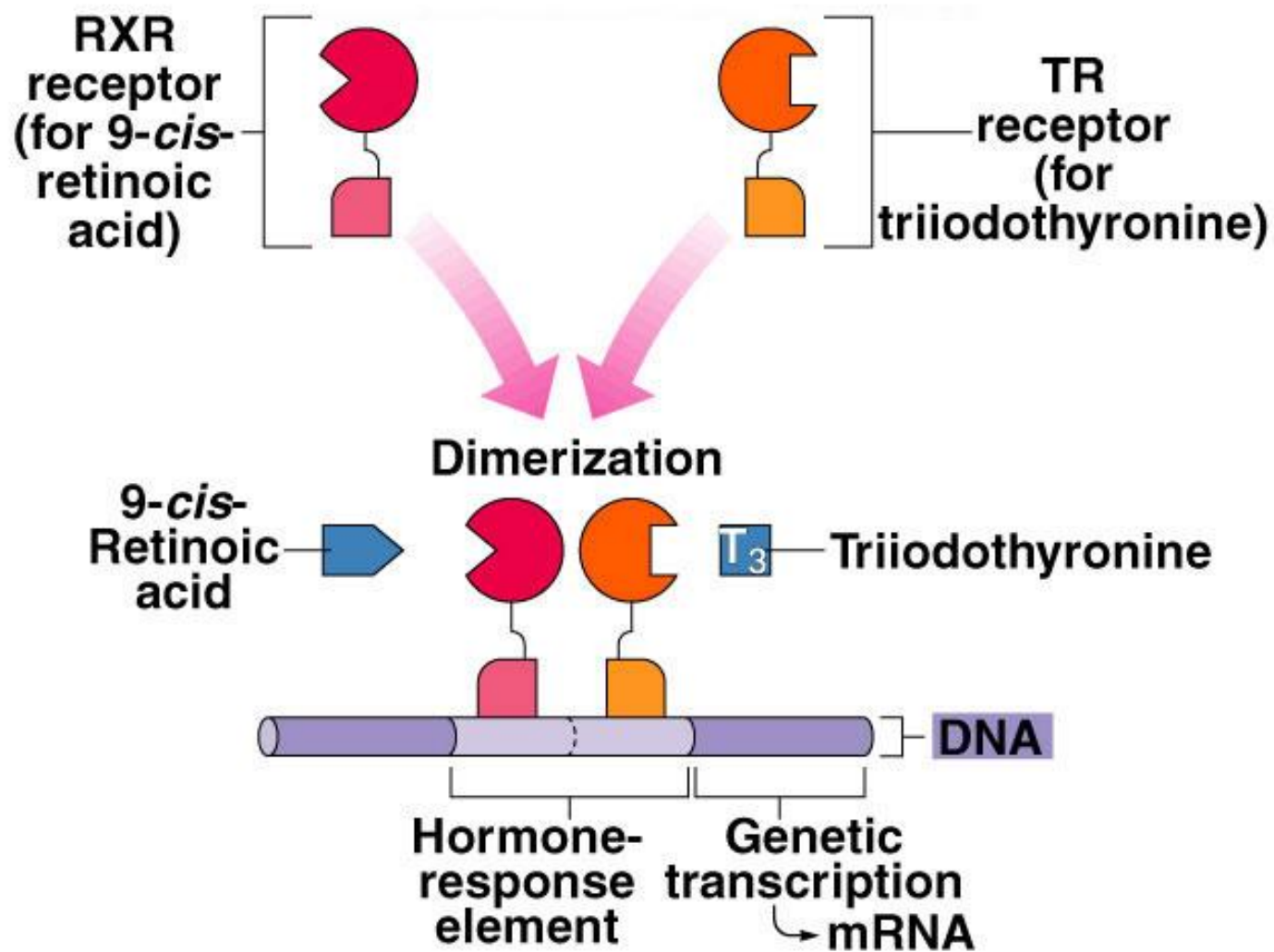


Receptory tyroidálních hormonů

- fungují jako hormon-aktivované transkripční faktory ovlivňující genovou expresi
- kódovány 2 geny označovanými jako alfa a beta
 - primární transkripty obou genů jsou navíc alternativně sestřihovány do 4 isoform: α -1, α -2, β -1 a β -2
 - tkáňově a časově (stadia vývoje) specifická exprese isoformem
- THR se váže na repetitivní sekvenci DNA - thyroid (T3) response elements (TREs)
 - THR se váže na TRE jako mono-, homo- nebo hetero-dimer s retinoid X receptorem (RXR)
 - heterodimer má nejvyšší afinitu k vazbě – hl. funkční forma receptoru

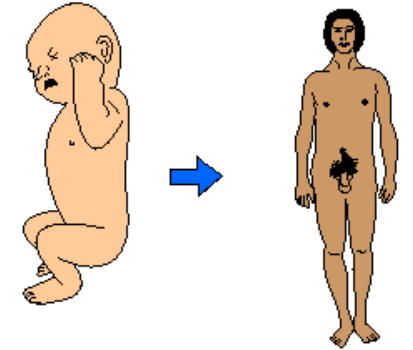
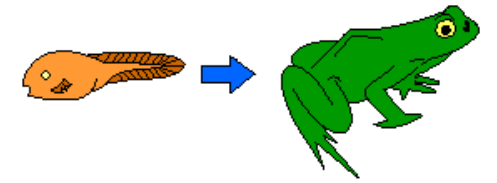


T3 účinek na transkripci genů

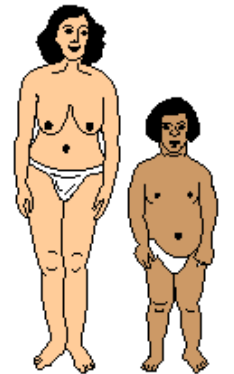


Fyziologické efekty T3/T4

- (1) vývoj
 - zásadní efekt na terminální stadium diferenciace mozku, tvorbu synapsí, růst dendritů a axonů a myelinizaci (zejm. pyramidové a Purkyňovy bb., bazální ganglia)
 - v těhotenství jsou zvýšeny nároky na št. žlázu
 - u žen se subklinickým hypotyreoidismem může těhotenství manifestovat poruchu
 - metamorfóza obojživelníků jako model efektu T3/T4
- (2) růst
 - růstová retardace
 - účinek hormonů št. žlázy na růst je nerozlučně propojen s růstovým hormonem



CRETINISM



AGES:

CHRONOLOGICAL	48	38
BONE	A	5
MENTAL	A	4

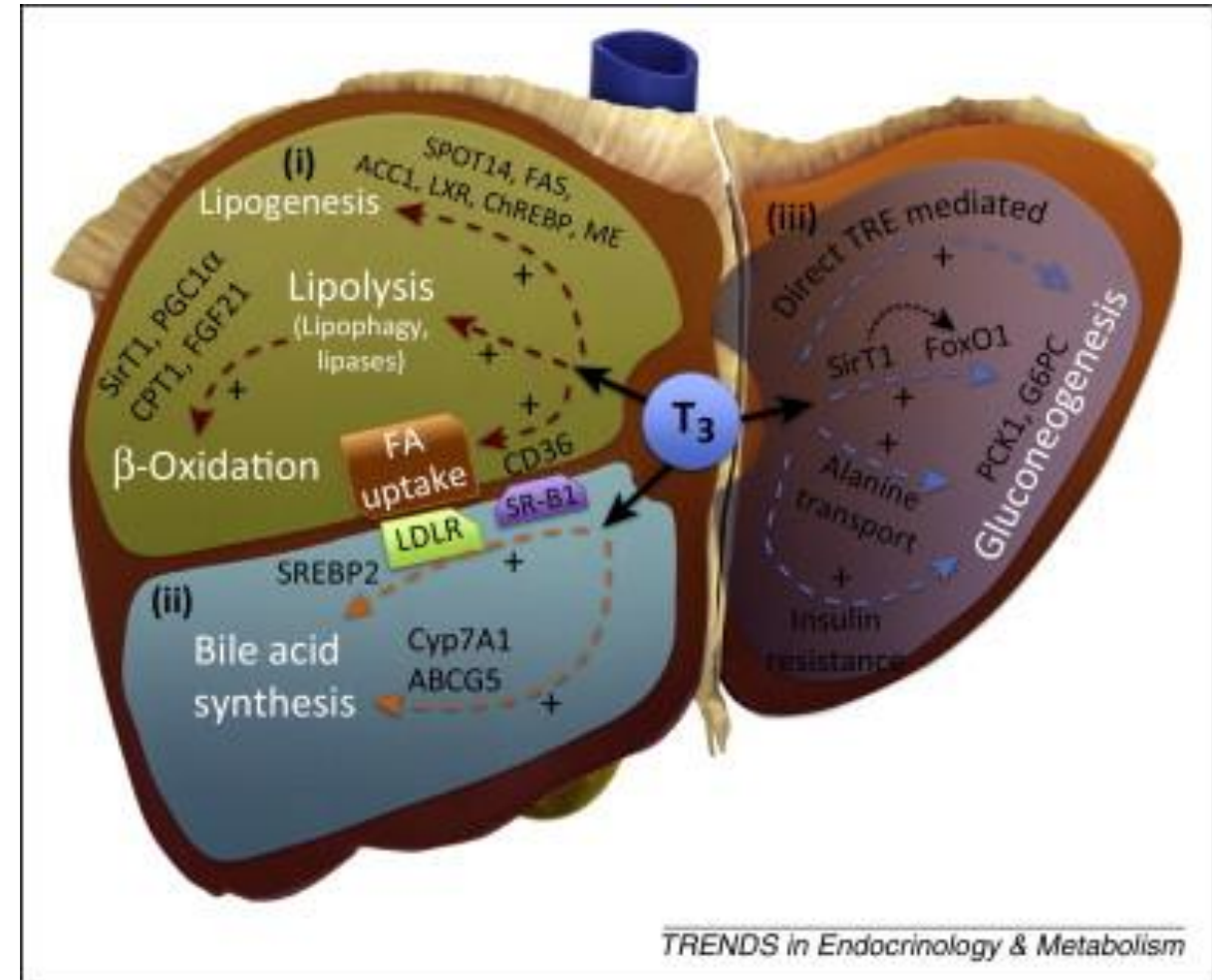
YEARS

Axolotl mexický – T3 efekty a regenerace



Fyziologické efekty T3/T4

- (3) metabolismus
 - zvýšení bazálního metabolismu
 - produkce tepla při zvýš. spotřebě O₂ a snížené tvorbě ATP
 - “rozpojení” oxidativní fosforylace
 - tukový metabolismus
 - mobilizace tuků → zvýš. konc. FFA v plazmě
 - oxidace FFA
 - cholesterol a triglyceridy v plazmě inverzně korelují s hladinami tyreoidálních hormonů
 - **hypotyreóza – komb. dyslipidemie (hypetriglyceridemie, hypercholesterolemie), NAFLD**
 - sacharidový metabolismus
 - stimulace mnoha kroků v sacharidovém metabolismu vč. insulin-dependentního vychytávání glukózy, zvýš. glukoneogeneze a glykogenolýzy
 - **hypertyreóza – zhoršení kompenzace DM nebo až T2DM**
 - proteinový metabolismus
- (4) ostatní efekty
 - kardiovaskulární, CNS – kognitivní fce, reprodukce





HOT

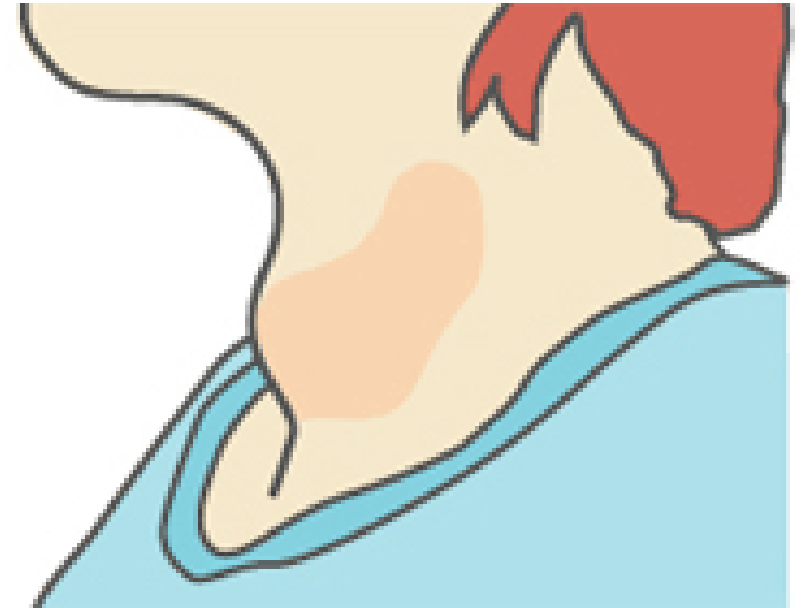


COLD

Onemocnění a poruchy štítné žlázy

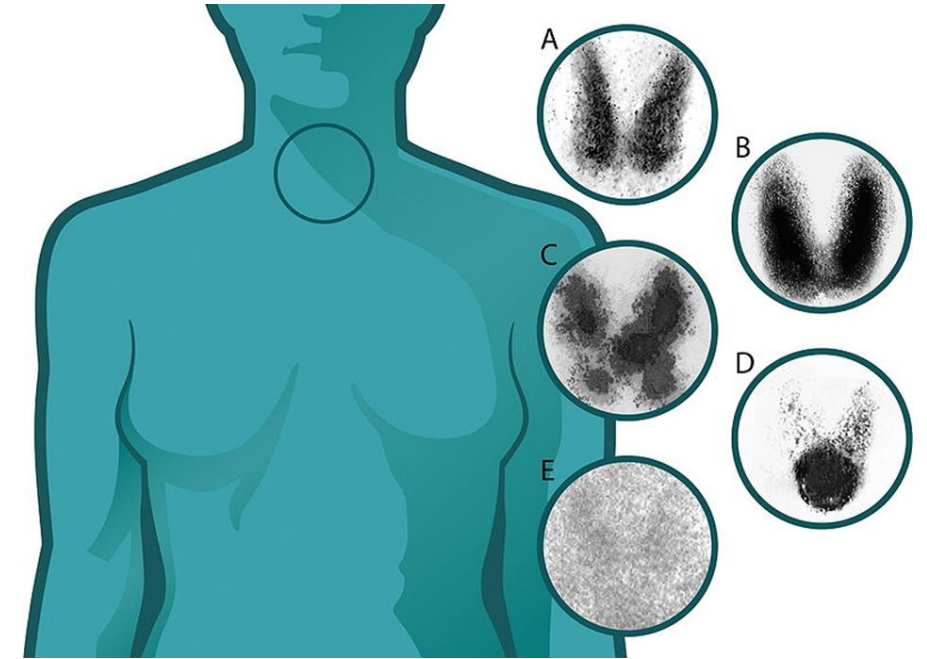
Endokrinopatie štítné žlázy

- poruchy štítné žlázy jsou vůbec nejčastějšími endokrinopatiemi !!!!
- funkční klasifikace
 - hyperthyroidismus
 - toxická difuzní struma (Graves-Basedovova nemoc)
 - autoimunní etiologie
 - toxická nodulární struma (Plummer-Vinsonova nemoc)
 - toxický adenom
 - thyroiditis (deQuervain)
 - primární nebo metastatický folikulární karcinom
 - TSH-produkující tumor hypofýzy
 - hypothyroidismus
 - hypotalamický nebo hypofyzární insuficience
 - autoimunní thyroiditis (Hashimotova)
- morfologická klasifikace
 - struma
 - zvětšení št. žlázy, ale různě funkční!!



Vyšetření funkce štítné žlázy

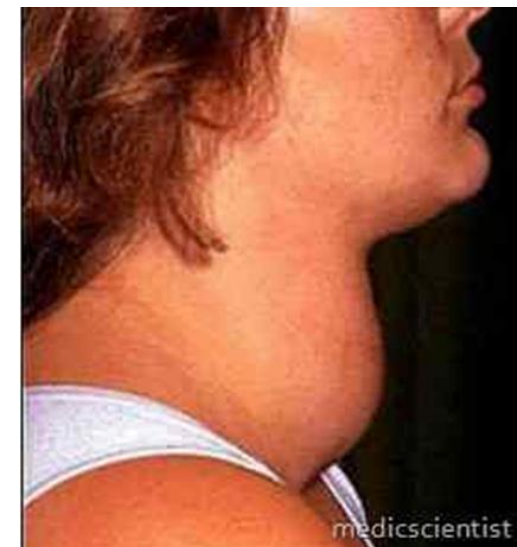
- jodurie
- sérové hladiny
 - hormony
 - TSH, celk. T4/T3, fT4, fT3, rT3
 - protilátky
 - anti-thyroglobulin (anti-TG)
 - anti-thyroid peroxidase (anti-TPO)
 - kalkulované indexy
 - fT4/fT3, fT3/rT3
- ultrazvuk
- radionuklidový scan
 - jod (^{123}I) nebo pertechnetát (Tc-99)
 - detekce nodulů a zhodnocení funkce
- tenkojehlová biopsie/aspirace žlázy



- scintigramy (marker ^{99}Tc)
 - A) normální žláza
 - B) Graves-Basedowova nemoc, difuzně zvýšené vychytávání jodu v obou lalocích
 - C) Plummer-Vinson sy (TMNG, toxic multinodular goitre)
 - D) adenom
 - E) thyroiditis

Struma

- abnormální zvětšení štítné žlázy, které může být spojeno s
 - normální produkcí hormonů = netoxická (euthyroidní)
 - příčiny
 - endemická
 - v důsledku deficitu jodu v dietě (vnitrozemní oblasti všech kontinentů)
 - sporadická
 - “strumigeny” v potravě (např. kapusta, soja, ořechy, špenát, ředkev)
 - forma zpravidla difuzní
 - hyperfunkcí = toxická (vede k hyperthyroidismu, thyreotoxikóze)
 - deficitem hormonů (hypothyroidismus)
 - struma tedy značí problém, ale neříká jaký



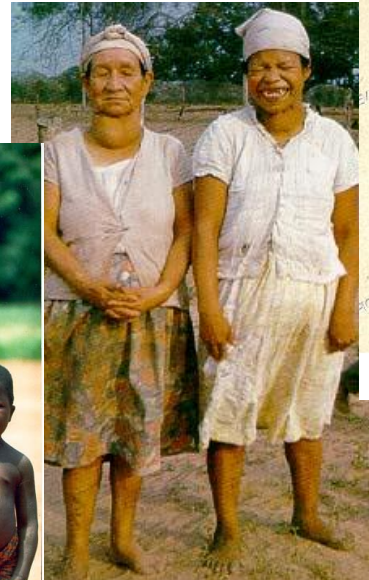
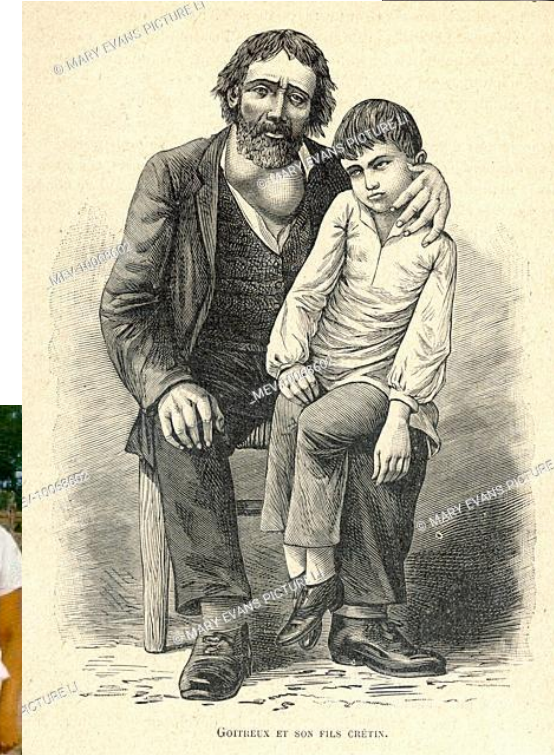
Endemická struma

- typická pro vnitrozemí, hornaté oblasti
 - postihuje ~13% populace
 - dalších ~30% v riziku manifestního deficitu
 - Himaláje (Pákistán, Indie, Nepál, Čína), Thajsko, Vietnam, Indonésie, N. Zéland, centr. Evropa (Alpy a ost. hory), Andy, centr. Afrika
- profylaxe!!!



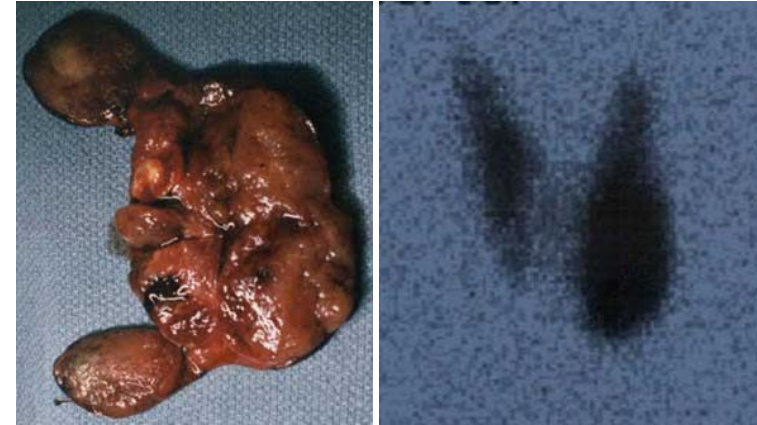
Kretenismus

- vzniká v důsledku vrozeného deficitu hormonů št. žlázy
 - (A) neurologická forma
 - mentální retardace, hluchota, spastická obrna
 - prenatální deficit T3 (kritický zejm. mezi 12. – 18. týdnem gestace)
 - (B) myxedematózní forma
 - těžká růstová retardace, malformace obličeje, myxedém, hypogonadismus, sterilita
 - postnatální deficit T3
 - často atrofie št. žlázy, proto se uvažuje o dalších etiol. faktorech jako jsou toxiny (kasava, technecium atd.)

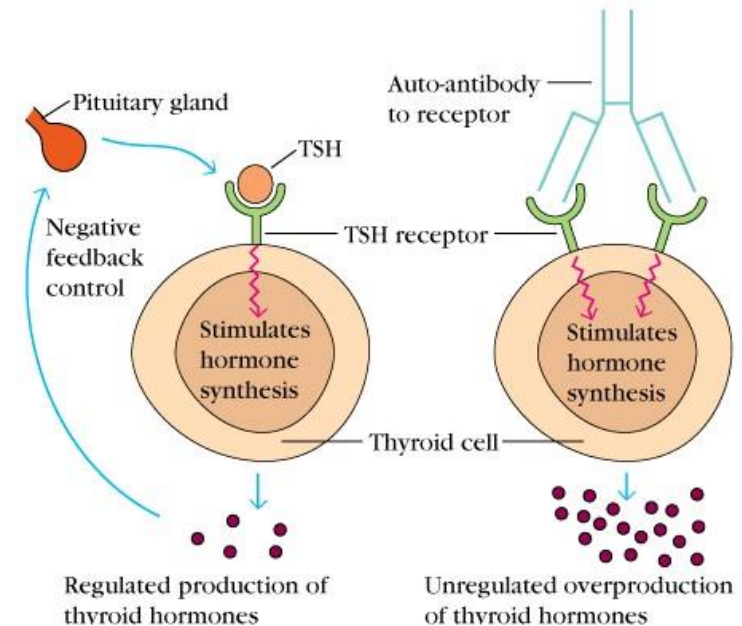


Toxická struma

- příčina hyperthyreózy (thyreotoxikózy)
 - nodulární (Plummer-Vinson)
 - autonomní funkce jednoho nebo více adenomů ve žláze
 - difuzní (Graves-Basedow)
 - stimulace anti-TSH protilátkami (typ V hypersenzitivita) [LATS = long-acting thyroid stimulators]
- převaha žen, střední věk

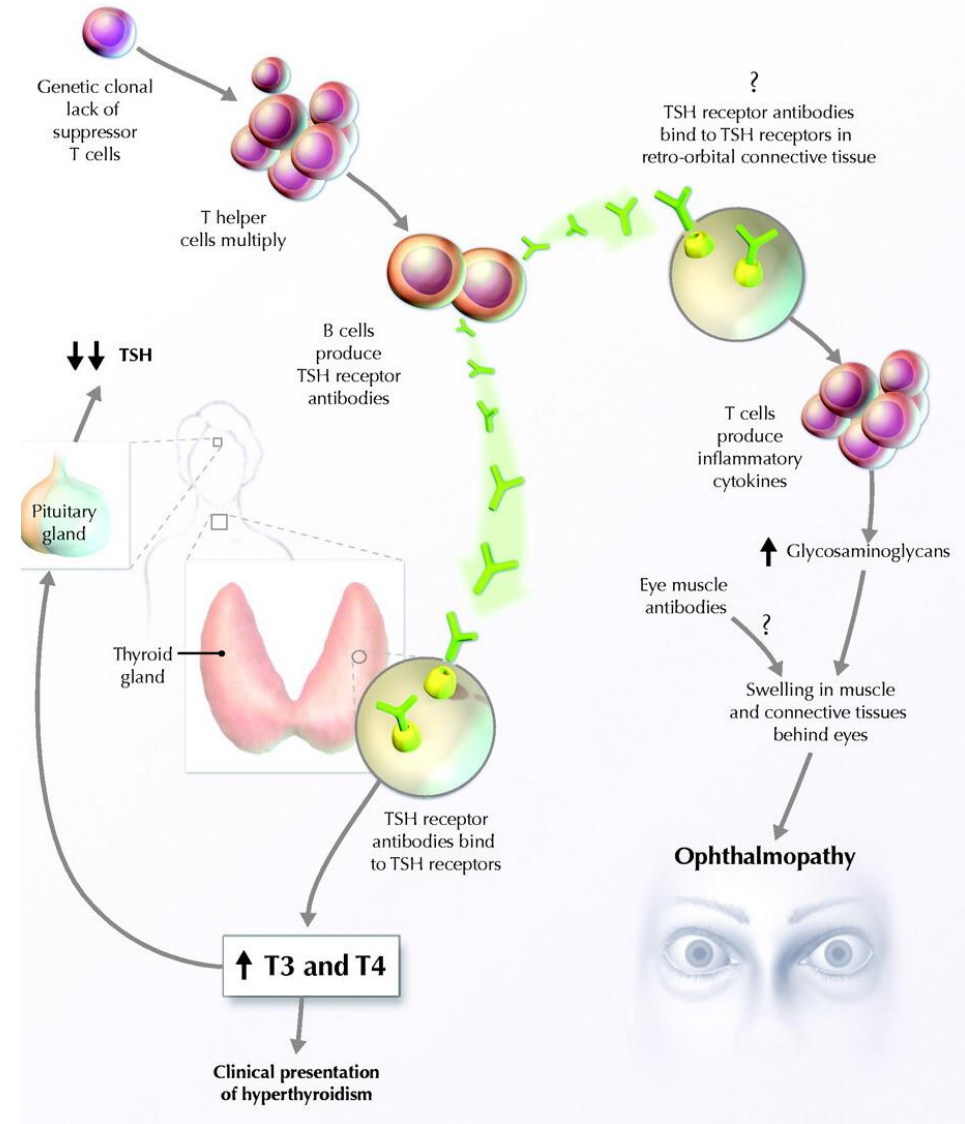


STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)



Graves-Basedowova nemoc

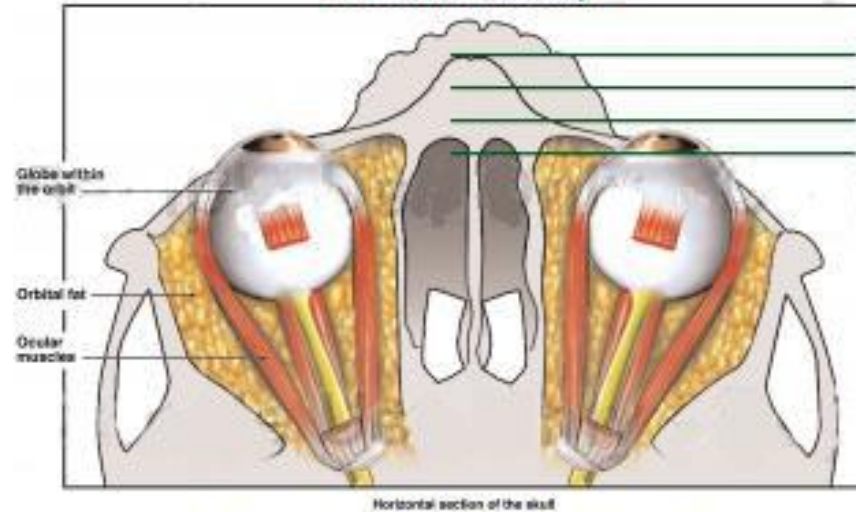
- hyperthyreoidismus
- infiltrativní opftalmopatie
 - ~1/2 případů, nezávislá na T hormonech
 - postihuje periorbitální tkáň, oční svaly a tuk
- infiltrativní dermopatie
 - ~1/5 of případů
 - pretibiální myxedém



Oftalmopatie u G-B

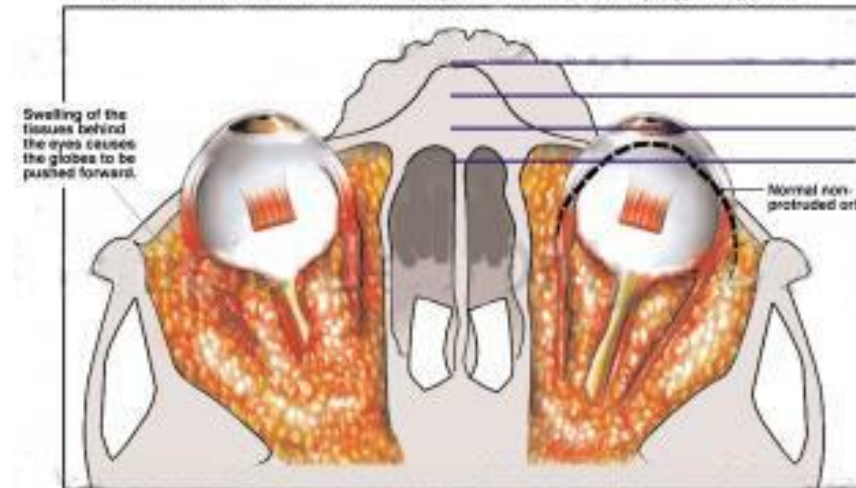


Normal Anatomy



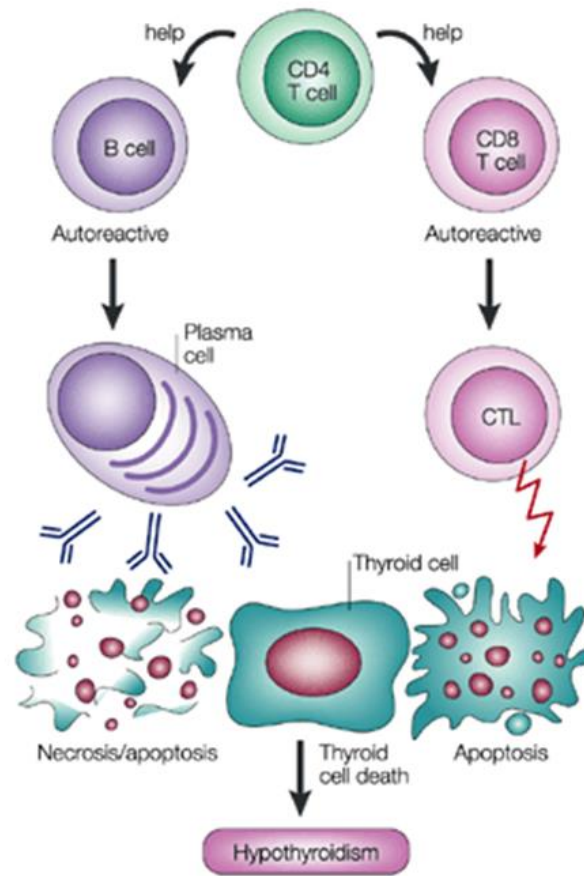
Advanced Graves' Ophthalmopathy

Protrusion of the eyeballs caused by increased water content of retro-ocular orbital tissues; associated with thyroid disease, usually hyperthyroidism

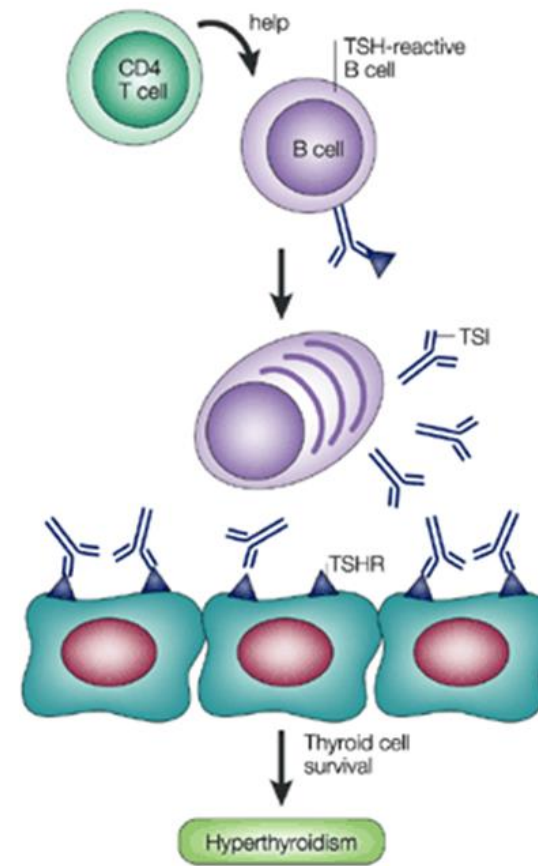


Hypothyreoidismus

- nejčastější endokrinologická porucha
 - cca 2-5% populace, u žen středního věku až 20%
 - volá po populačním screeningu
- zpravidla důsledek (auto)imunní destrukce
 - de Quervainova thyroditis
 - navazuje na virovou infekci, recidivuje
 - Hashimotova thyroditis
 - primárně autoimunitní
 - porucha centrální autotolerance (genetická dispozice vázaná na HLA), spouštěcí faktory
- v akutní fázi často transitorní hyperthyreoidismus, poté pokles funkce

a Hashimoto's thyroiditis

A. During Hashimoto's thyroiditis, self-reactive CD4⁺ T lymphocytes recruit B cells and CD8⁺ T cells into the thyroid. Disease progression leads to the death of thyroid cells and hypothyroidism. Both autoantibodies and thyroid-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) have been proposed to be responsible for autoimmune thyrocyte depletion.

b Graves' disease

B. In Graves' disease, activated CD4⁺ T cells induce B cells to secrete thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) against the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR), resulting in unrestrained thyroid hormone production and hyperthyroidism.

Nature Reviews | Immunology

