

MUNI
MED

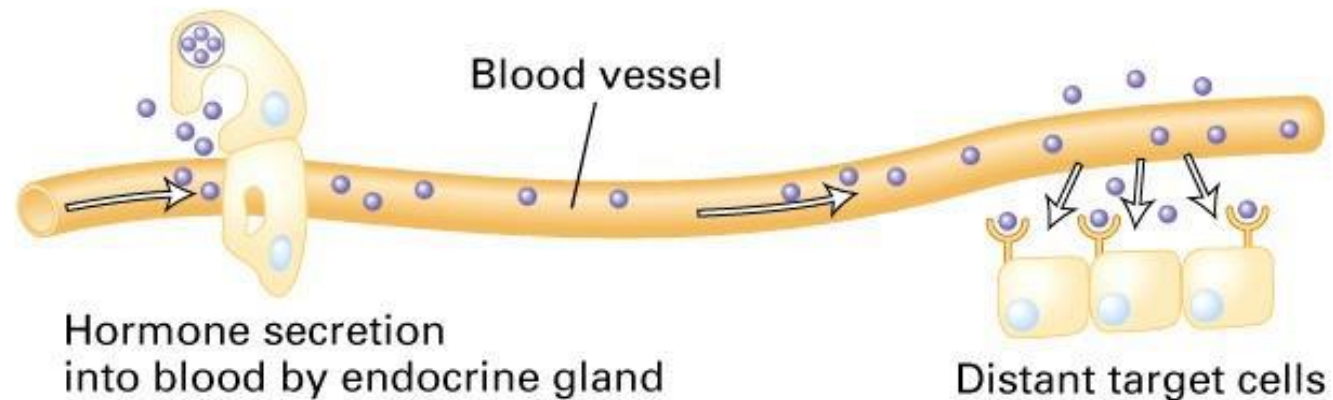
Patofyziologie endokrinního systému

Mgr. Katarína Chalásová, PhD.

Ústav patologické fyziologie, LF MU

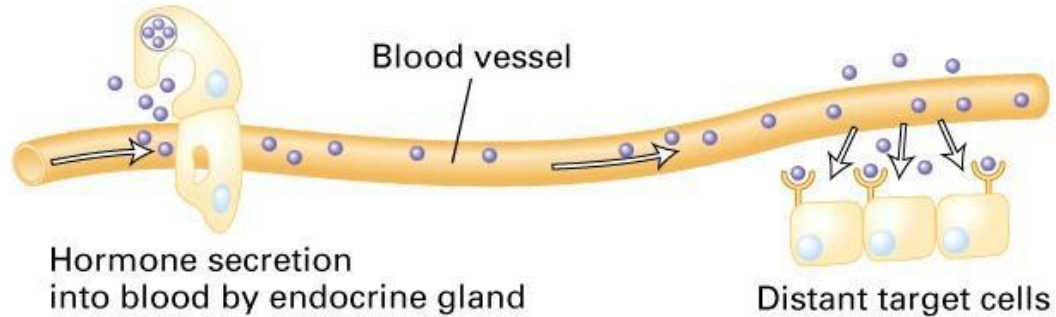
Endokrinní žlázy člověka

- orgány určeny pro tvorbu hormonů
- v různých částech těla, různý původ
- bez speciálních vývodů na povrch – produkty do krve
 - ↳ **endokrinní signalizace**
 - ↳ produkty = hormony (chemický posel) – krví* k cílovým buňkám - receptor, působení vzdálené, v minutách

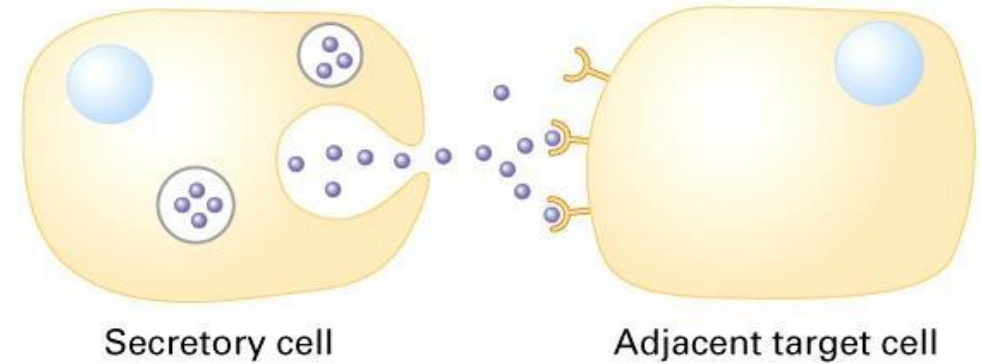


Endokrinní žlázy člověka

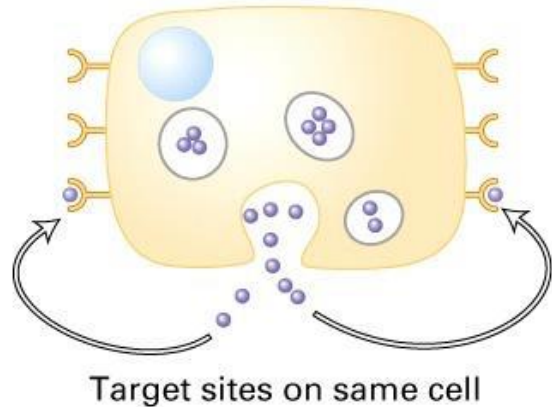
(a) Endocrine signaling



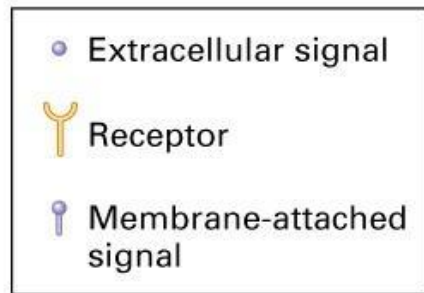
(b) Paracrine signaling



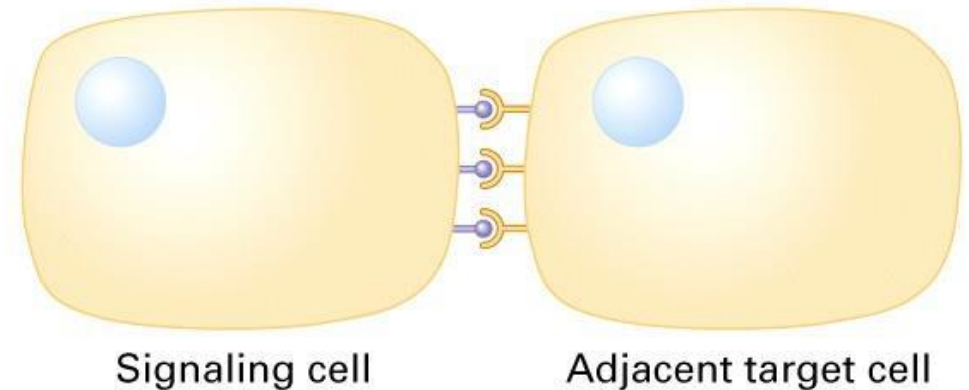
(c) Autocrine signaling



Key:



(d) Signaling by plasma membrane-attached proteins



Endokrinní žlázy člověka

Hormony podle způsobu účinku:

- regulační hormony (hypotalamus, hypofýza, -tropní h.)
- hormony s přímým účinkem na tkáně a orgány (kt. nejsou endokrinní)
- tkáňové hormony (difusní endokrinní systém):
 - ledviny – erythropoetin, renin
 - GIT – gastrin, sekretin
 - tuková tkáň - leptin, resistin, adiponektin
 - játra – insulin-like growth factor (IGF-1)
 - srdce – atriální natriuretický peptid (ANP)

Endokrinní žlázy člověka

Mechanismus účinku hormonů:

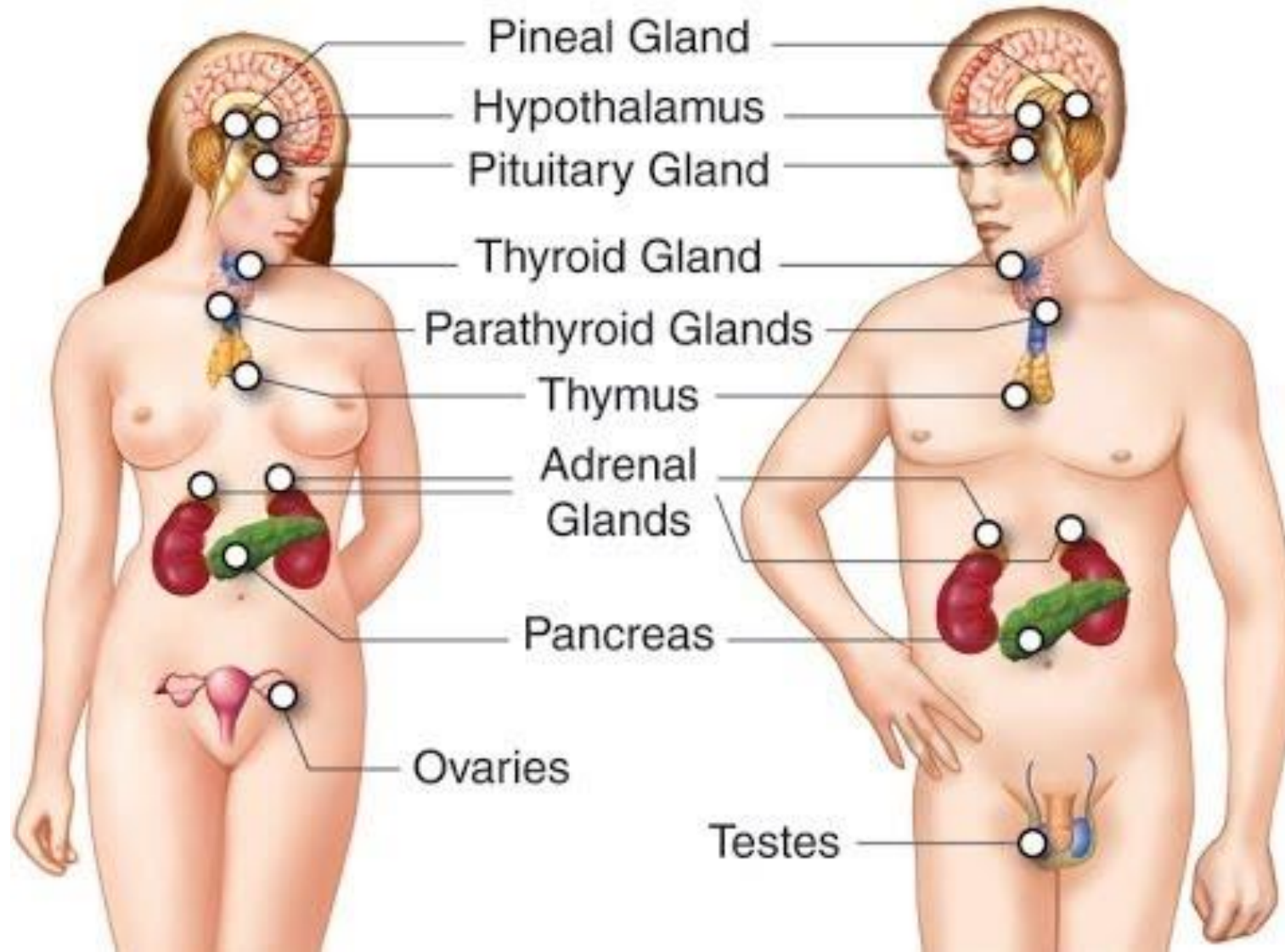
- hormony cirkulují ve velmi malých koncentracích (10^{-9} – 10^{-15} mol/l)
 - ↳ dostatečný efekt je docílen jinak:
- specifické receptory na cílových bb.
 - **membránové** = povrchové
 - ↳ aktivace enzymů a ostatních molekul = akutní účinek
 - **intracelulární**
 - ↳ ovlivnění genové exprese = pozdní účinek

Mechanismus vzniku endokrinopatií

Mechanismus vzniku endokrinopatií:

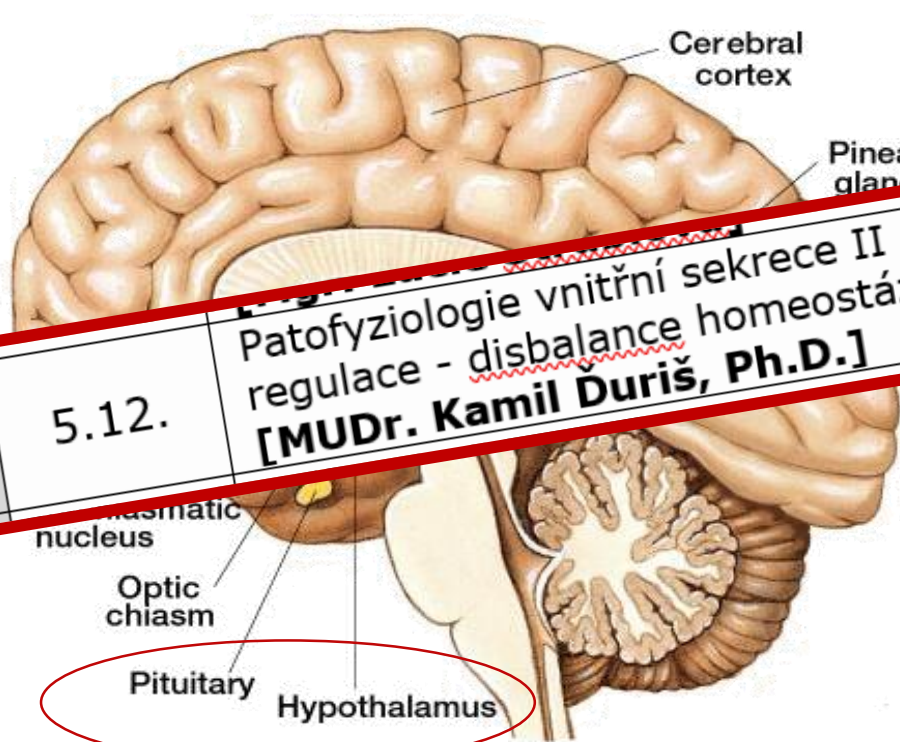
- 1) **deficit hormonu** (destrukce žlázy, porucha syntézy)
 - a) hereditární - genetický defekt, mutace
 - b) získaný – infekce, infarkt, komprese tumorem, autoimunita
- 2) nadbytek hormonu
 - a) autotopická sekrece (ve žláze – tumor, imunita, hypersenzitivita)
 - b) ektopická sekrece (mimo žlázu – tumor)
- 3) rezistence k hormonu
(abnormální hormon, protilátky vůči hormonu, nebo receptoru, defekt receptoru, post-receptorový defekt)

Endokrinní žlázy člověka



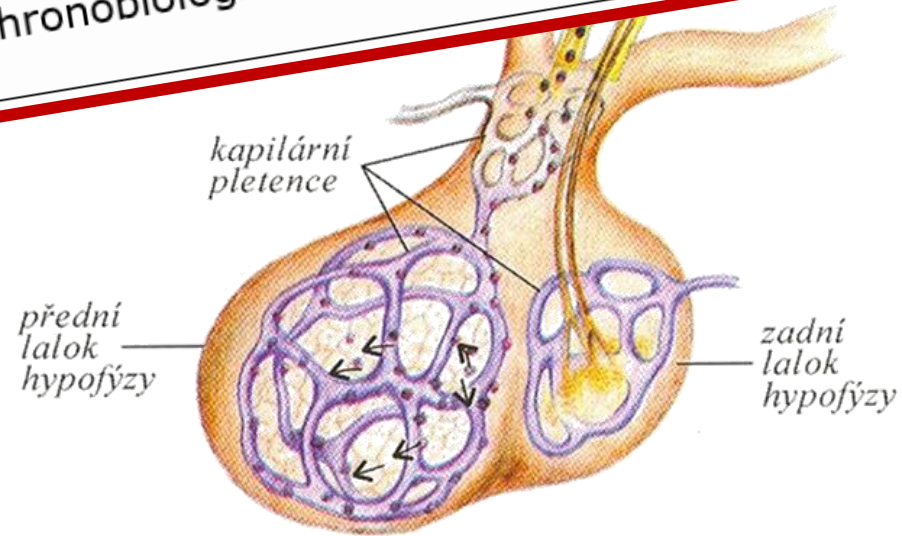
A) Hypotalamus

B) Hypofýza



sekrece
řídících
hormonů

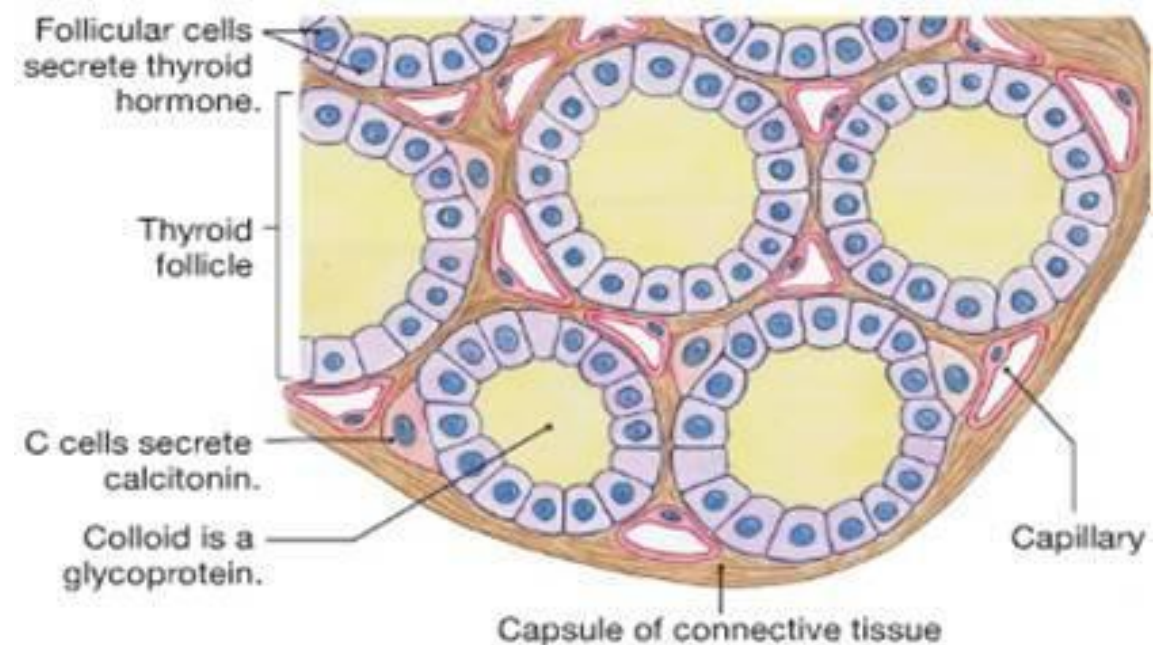
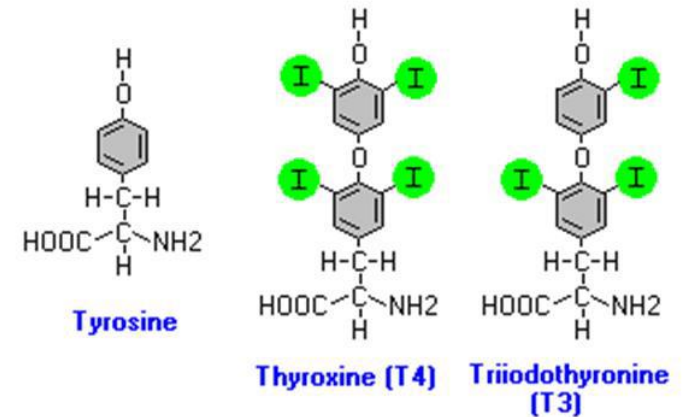
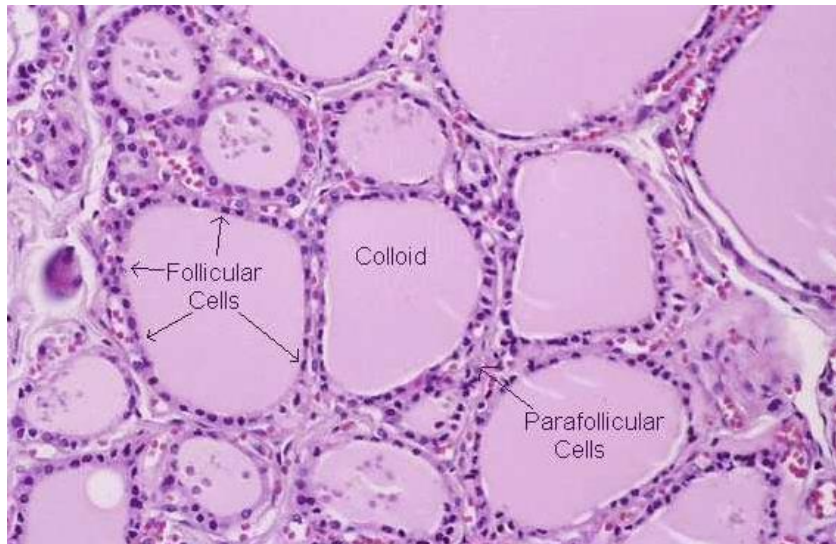
Patofyziologie vnitřní sekrece II - hypothalamus, hypofýza, stresová reakce. Neuroendokrinní regulace - disbalance homeostázy - chronobiologie - shrnutí.
[MUDr. Kamil Ďuriš, Ph.D.]



C) Štítná žláza

Mikroskopická stavba:

- folikul, folikulární buňky → tyreoglobulin
- koloid
- parafolikulární buňky → kalcitonin



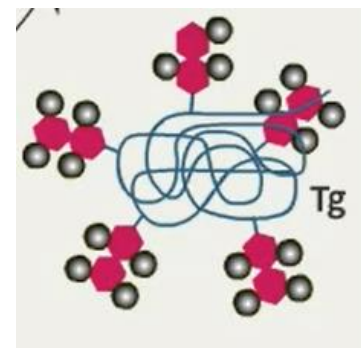
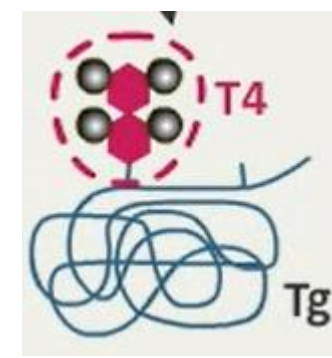
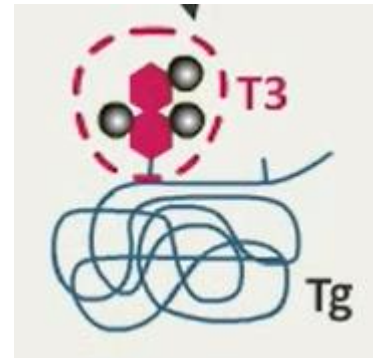
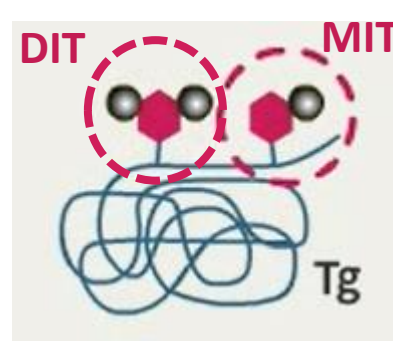
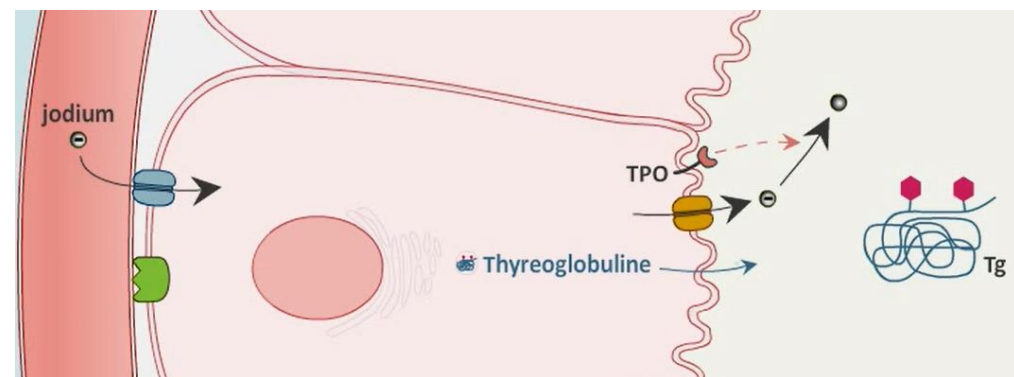
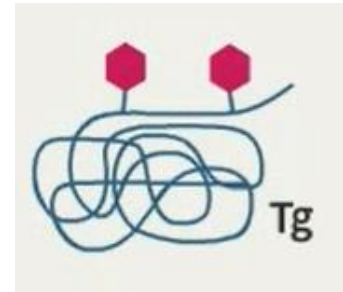
C) Štítná žláza

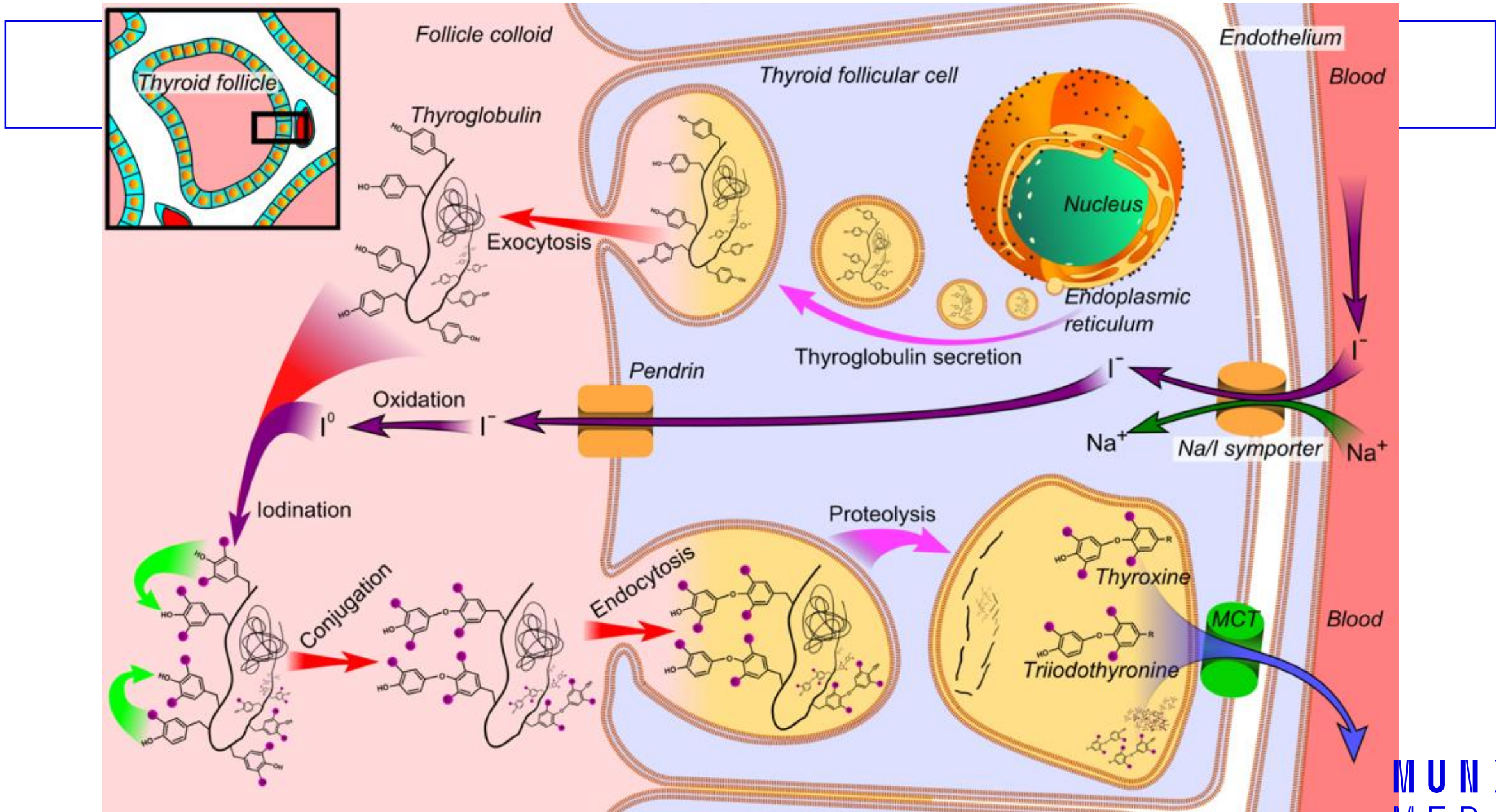
Syntéza a sekrece hormonů štítné žlázy:

a) 3, 5, 3'-**trijodtyronin** (T3)

b) 3, 5, 3', 5'-**tetraiodtyronin** = tyroxin (T4)

- prekurzorem je **tyreoglobulin** – jodace tyrozinových zbytků
- **jodid** → sodium-iodidový symport → koloid → jod
- **tyreoperoxidáza** v koloidu → MIT, DIT, T3, T4 → folikulární bb

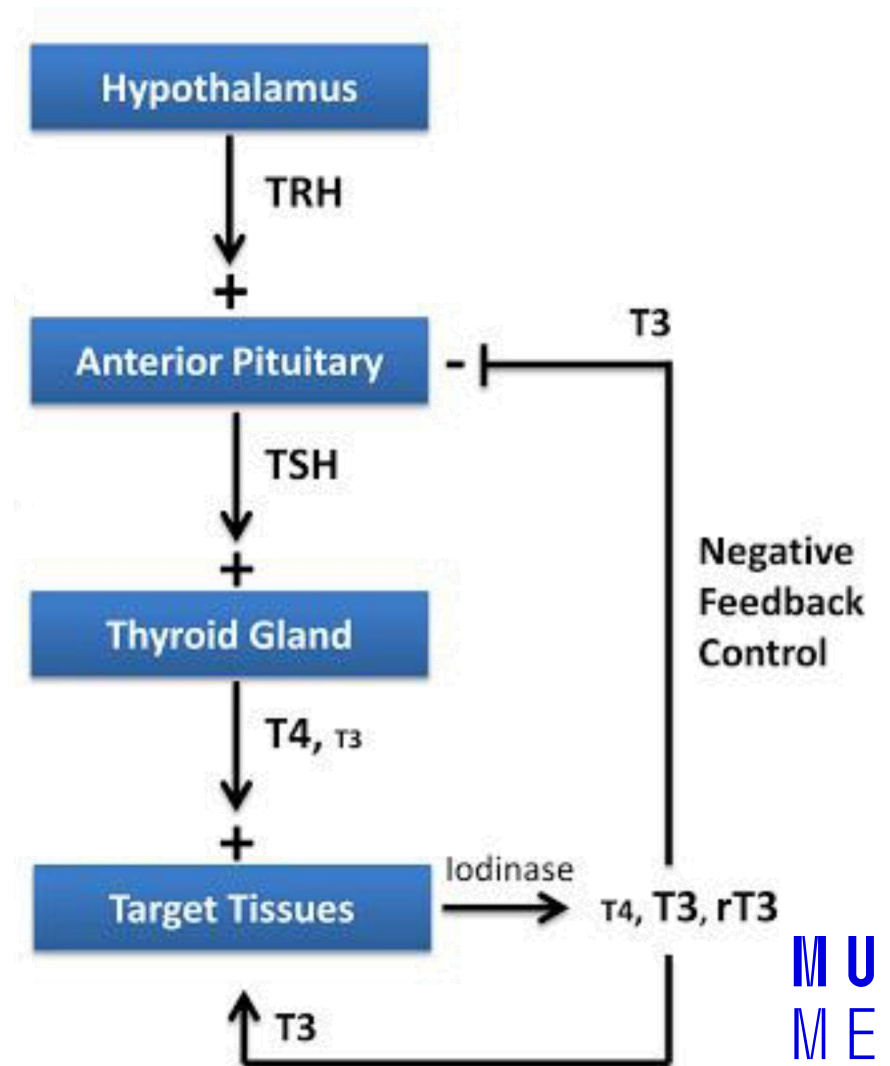
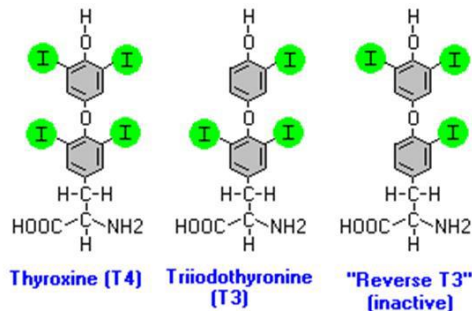




C) Štítná žláza

Regulace:

- hlavní podnět: **TSH**
 - ↳ transport jódu, jodace, sekrece
- up-stream TRH z hypotalamu
- v krvi T4:T3 = 20:1
- prohormon T4 → monodejodázou T3
- rT3



C) Štítná žláza

Účinky hormonů štítné žlázy:

- vývoj:
 - zásadní efekt na terminální stadium diferenciacce mozku
 - v těhotenství jsou zvýšeny nároky na št . žlázu
- růst
- metabolismus - tukový, sacharidový a proteinový, ↑ produkce tepla
- ostatní efekty
 - kardiovaskulární, CNS, reprodukce

C) Štítná žláza

Kalcitonin:

- produkován parafolikulárními buňkami (C-buňkami)
- antagonist parathormonu
- účinky:
 - oběh: ↓ hladinu Ca a P v krvi (přesouvá ho do kosti)
 - kost: zadržuje Ca⁺ a P, inhibice osteoklastů
 - ledvina: ↓ zpětnou resorpci Ca⁺ a P = ↑ vylučování
- zvýšená hladina bez projevů

Endokrinopatie štítné žlázy

- poruchy štítné žlázy jsou vůbec nejčastějšími endokrinopatiemi !!!!
 - primární
 - postižení štítné žlázy
 - sekundární
 - postižení hypofýzy
 - terciární
 - postižení hypotalamu
- sekundární + terciární = centrální

Endokrinopatie štítné žlázy

A. funkční klasifikace

➤ hyperthyroidismus

- toxická difuzní struma / toxická nodulární struma
- thyroiditis
- primární nebo metastatický folikulární karcinom
- TSH produkující tumor hypofýzy

➤ hypothyroidismus

- hypotalamický nebo hypofyzární insuficience
- autoimunní thyroiditis - Hashimotova nemoc

B. morfologická klasifikace

- ### ➤ struma - zvětšení štítné žlázy, ale různě funkční!!

Struma

= abnormální zvětšení štítné žlázy, spojeno s:

a) normální produkcí hormonů = netoxická (euthyroidní)

příčiny:

- endemická

↳ důsledek deficitu jodu v dietě (vnitrozemní oblasti)

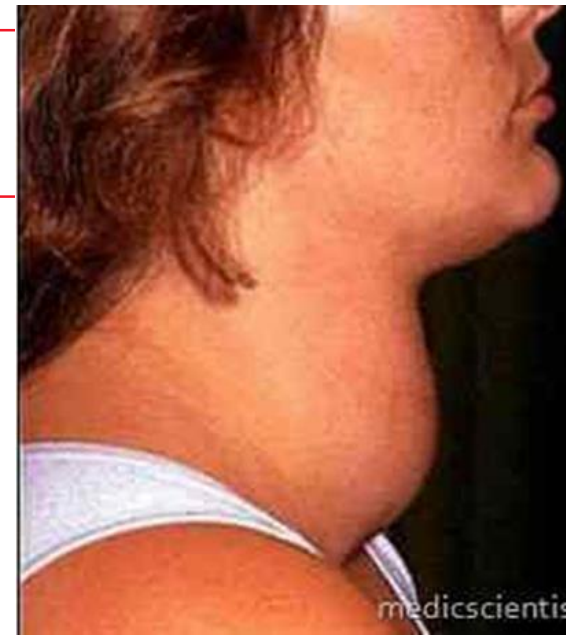
- sporadická

↳ “strumigeny” v potravě (např. kapusta, soja, ořechy, špenát, ředkev)

b) hyperfunkcí = toxická (vede k hyperthyroidismu, thyreotoxikóze)

c) deficitem hormonů (hypothyroidismus)

struma tedy značí problém, ale neříká jaký



Hypothyreóza

- nízké hladiny T4 a T3 → léčba = substituce tyroxinu
- zvýšená hladina TSH
- 2—5 % populace, u žen středního věku až 20 %
- projevy:

Hypothyreóza

- snížen bazální metabolismus, váhový přírůstek
- mírné snížení tělesné teploty, zimomřivost, spavost, únava
- ledviny - ↓ GFR
- dýchání - ↓ odpověď na hypoxii
- abnorm. vývoj synapsí, poruchy myelinizace, mentální retardace
- trávicí systém - ↓ motilita, zácpa
- kůže - suchá a chladná
- ↑ cholesterol a lipidy
- zhrubnutí hlasu
- děti - zpomalení růstu kostí, ↓ produkce růstového hormonu
 - ↳ pro jeho syntézu je nutný T3 a T4

Kretenismus

- vývojová porucha - hypotyreóza u plodu, kojenců a malých dětí
- vzniká v důsledku vrozeného deficitu hormonů štítné žlázy
 - ↳ prenatální deficit T3 (např nedostatečný jód ve stravě matky)
 - ↳ včasná léčba substitucí T4 nebo jódu – obnovení vývoje
 - ↳ endemický v ČR vymizel ve 20. letech 20. století (I v soli a kojen stravě)
- hlavně v oblastech s deficitem jodu
 - narušený vývoj CNS - mentální retardace
 - porušený vývoj kostí - poruchy růstu
 - hluchota, svalová ztuhlost, problémy s motorikou

Hypertyreóza

- ↑ T3 a T4, ↓ TSH
 - ↳ ↑ hladiny díky hyperfunkci žlázy
- poměrně častá (1 %)
- a) primární - postižení štítné žlázy - nejčastější
- b) sekundární - postižení hypofýzy – vzácná
- projevy:

Hypertyreóza

- ↑ bazální metabolismus, ↑ spotřeba kyslíku, intolerance tepla
- kardiovaskulární systém - ↑ srdeční výdej
- dýchací systém - ↓ vitální kapacita
- nervosvalové projevy, tachykardie, nespavost, pocení, hubnutí
- GIT - ↑ motilita, až hyperfagie, průjmy
- kost - ↑ aktivita osteoklastů, osteoporóza
- kůže - teplá, vlhká
- aktivace glykogenolýzy a lipolýzy - ↓ zásob glykogenu a tuk.tkáně
- aktivace proteokatabolismu
- zvýšený chvějící se hlas

Graves-Basedowova nemoc

- 85 % všech hypertyreóz
- autoimunitní onemocnění
 - protilátky proti TSH receptoru → aktivace
 - ↑ produkce hormonů š.z. = hypertyreóza
 - endokrinní dermatopatie
 - endokrinní orbitopatie
 - ↳ protilátky taky v retrobulbárním prostoru
 - ↳ příznakem je exoftalmus (zvýšený tlak tlačí bulbus dopředu, ven z orbity → neschopnost dovřít víčka = lagoftalmus)



D) Příštítná tělíska

parathormon:

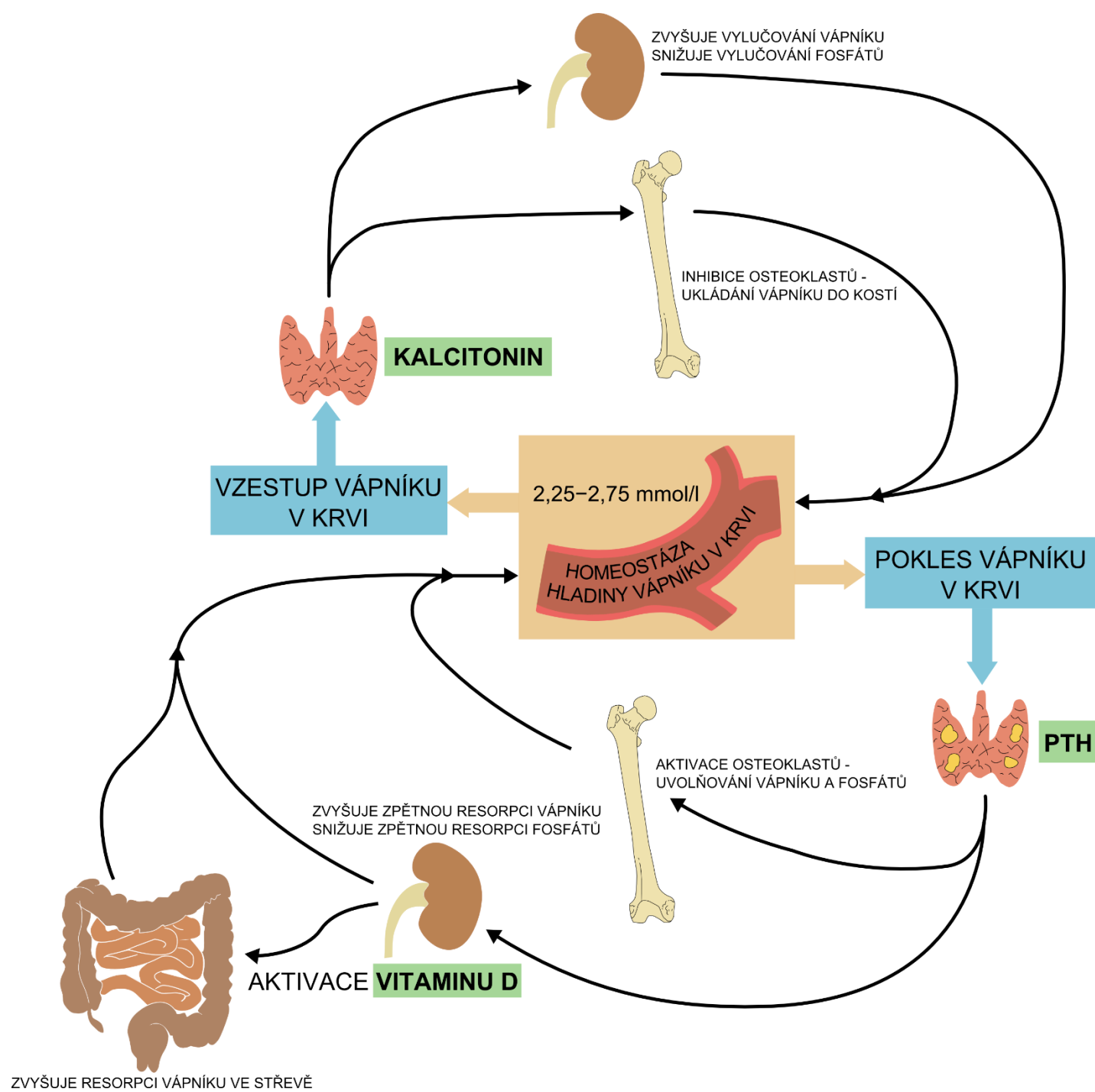
- antagonist kalcitoninu
- účinky:
 - oběh: ↑ hladinu Ca^+ v krvi
 - kost: aktivuje osteoklasty (odbourávání kostí)
 - ledvina: ↓ vylučování Ca^+ a ↑ vylučování P
 - střevo: ↑ vstřebávání Ca^+ a P

Poruchy kalciofosfátového metabolismu

- abnormální hladiny vápníku a/nebo fosforu - zahrnují poruchy vstřebávání, transportu, skladování a utilizace těchto minerálů
- kalcemii udržuje:
 - vit. D
 - parathormon
 - kalcitonin

* Ca je z 99 % uloženo v mineralizované kostní hmotě a 1 % je ve formě kalciových iontů součástí vnitřního prostředí

	Vitamin D	Parathormon	Kalcitonin
ledviny	↑ reabsorpci Ca^{2+} a fosfátů	↑ resorpci Ca^{2+} a exkreci fosfátů, stimuluje produkci kalcitriolu	↑ vylučování Ca^{2+} , ↑ vylučování fosfátů
kost	mineralizace kostí; vysoké hladiny naopak odvápnují	resorpce kostí (aktivace osteoklastů), kalcemie a fosfatemie stoupá	inhibice osteoklastů, ukládání Ca^{2+} do kostí
střevo	stimuluje resorpci Ca^{2+} a fosfátů	stimuluje produkci kalcitriolu → stimuluje resorpci Ca^{2+} a fosfátů	–



Hyperparatyreóza

- ↑ vyplavování Ca z kostí = řídnutí kostí
- hyperkalcémie ($> 2,6$ mmol/l)
- snížená motilita GIT, nauzea, zácpa, bolesti břicha
- polyurie, polydipsie
- svalová slabost, únava
- poruchy paměti, deprese, poruchy vědomí, halucinace, kóma
- hypertenze, tachykardie, změny na EKG
- u novorozenců a kojenců – neprospívání, nechutenství, dehydratace, hypotonie, anemie
- terapie – furosemid, kortikoidy, kalcitonin

Hypoparatyreóza

- nedostatek Ca v krvi = hypokalcémie (< 2,0 mmol/l)
- zvýšená nervovo-svalová dráždivost → křeče, tetanie
- hyperfosfatémie
- poruchy růstu vlasů a nehtů
- ukládání kalcia do měkkých tkání → katarakta, kalcifikace baz. ganglií
- u novorozence – apnoe

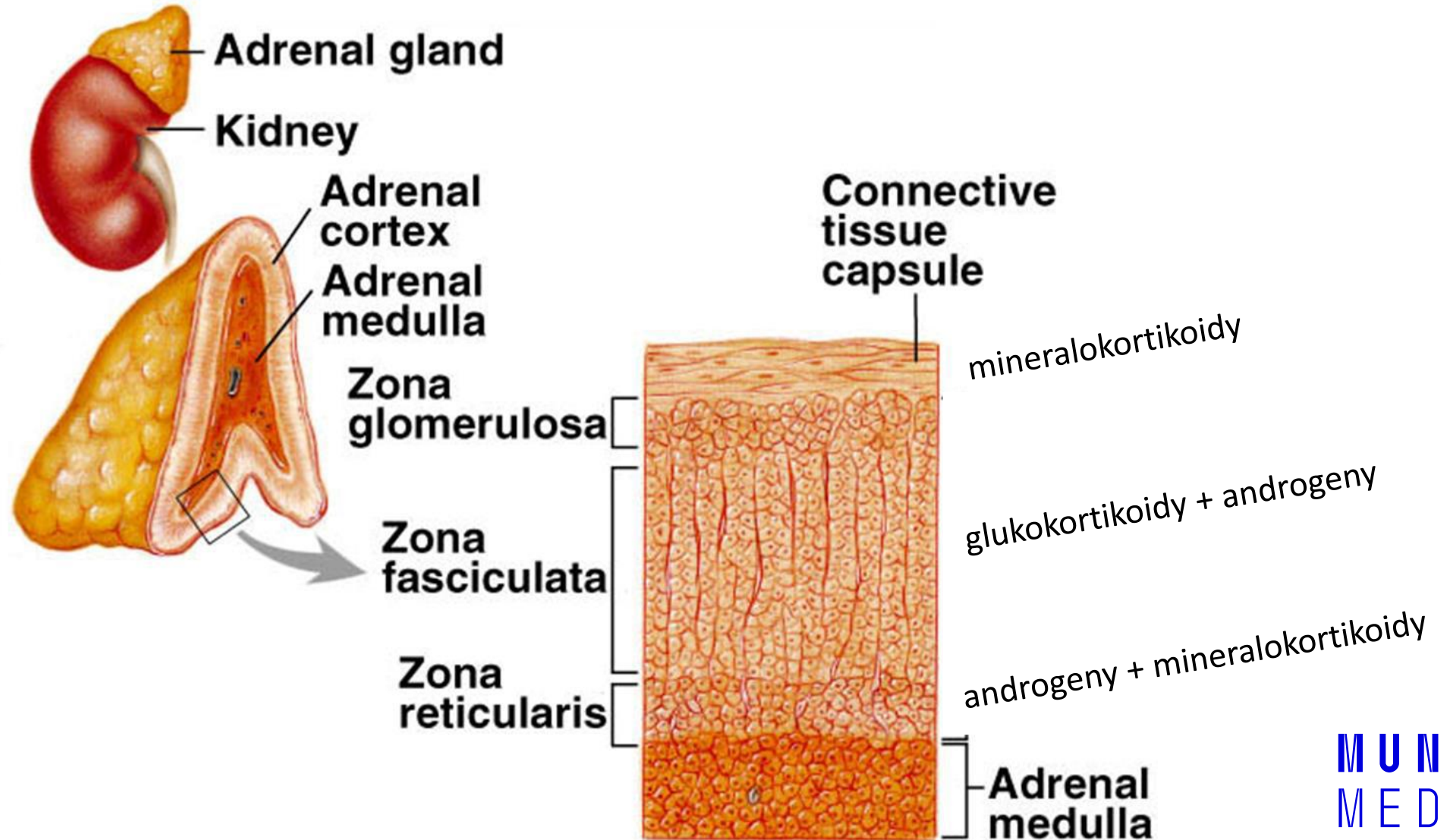
- terapie – Calcium gluconicum

- *pseudohypoparatyreóza* = rezistence cílových orgánů k PTH

*Rachitida

- rachitida z nedostatku vitaminu D (děti) / **osteomalacie** (dospělí)
- vzniká při nedostatku vitaminu D a/nebo kalcia
- Ca^{2+} při dolní hranici, poté snížený, parathormon \uparrow , vitamin D \downarrow ;
 1. fáze: \downarrow kalcémie \rightarrow \uparrow parathormon \rightarrow normalizace kalcémie \rightarrow \uparrow aktivita osteoklastů
 2. fáze: resorpce kostí (parathormon+kalcitriol) \rightarrow klasické klinické příznaky rachitidy a typický RTG obraz na skeletu
 3. fáze: vyčerpání zásob kalcitriolu, bez kterého PTH nedokáže odbourávat kost \rightarrow \downarrow kalcémie \rightarrow klinické příznaky hypokalcémie
- léčba: vitamin D, při manifestní tetanii 10 % calcium gluconicum

E) Nadledviny

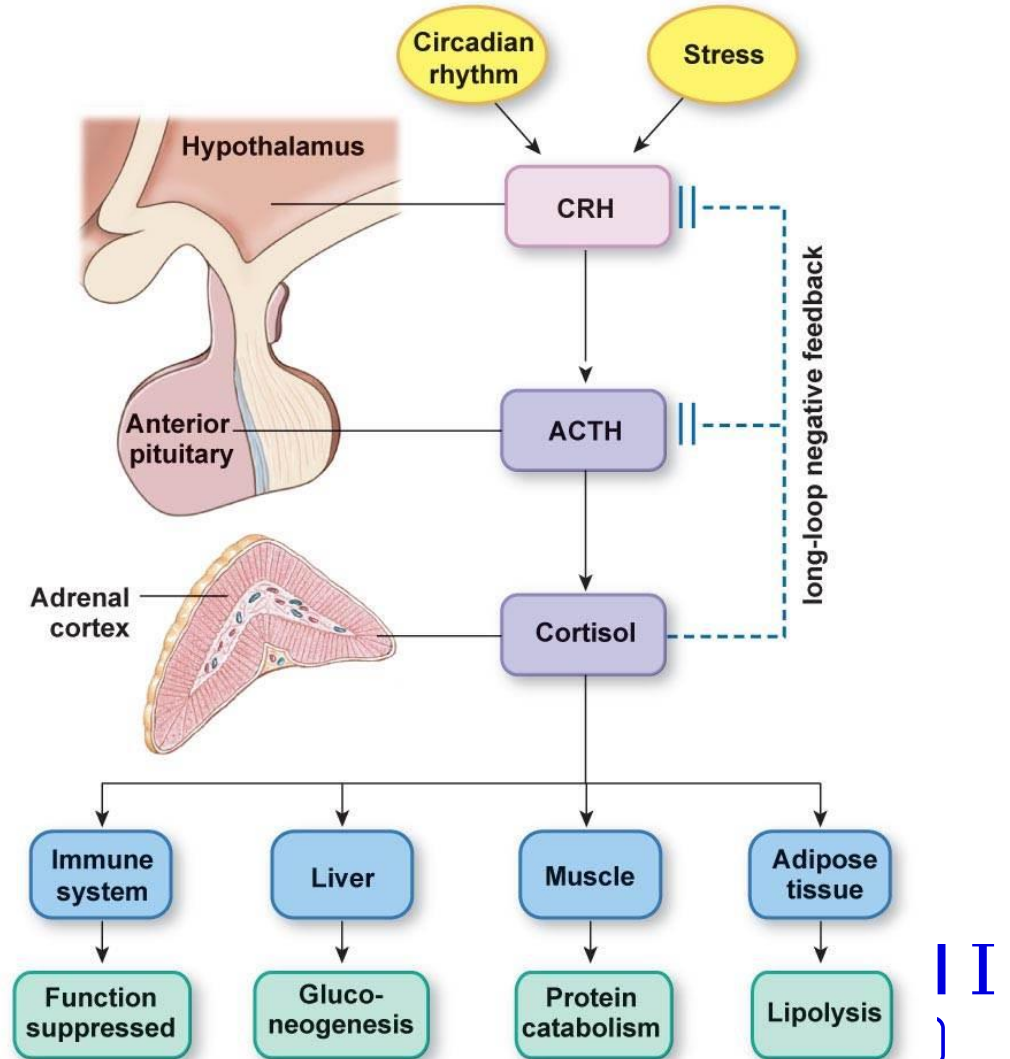
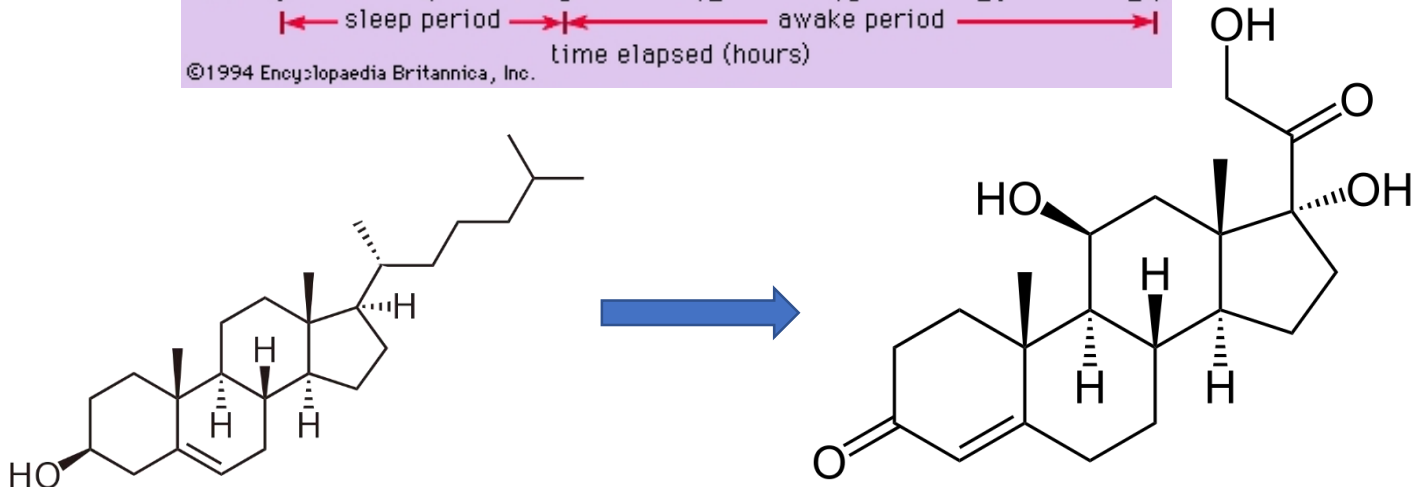
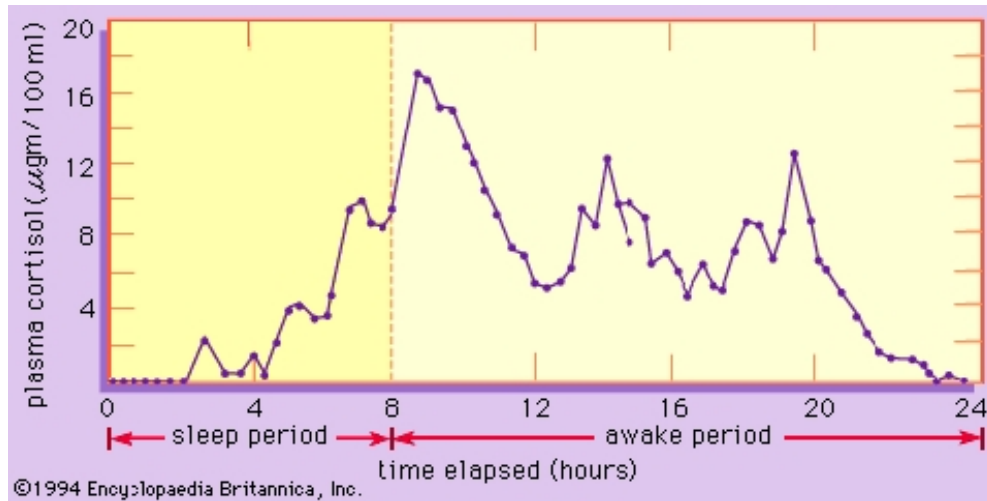


Ei) Kůra nadledvin

- i. kůra nadledvin - kortikoidy = steroidy, syntetizované z cholesterolu
 - glukokortikoidy
 - kortizol
 - mineralokortikoidy
 - aldosteron

Ei) Kůra nadledvin

kortizol – denní profil a regulace



Ei) Kůra nadledvin

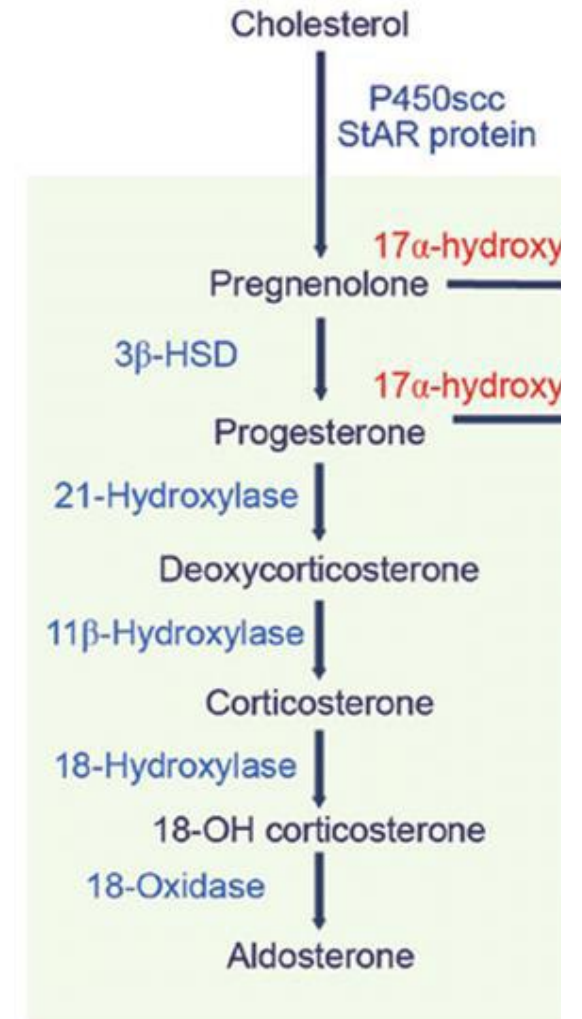
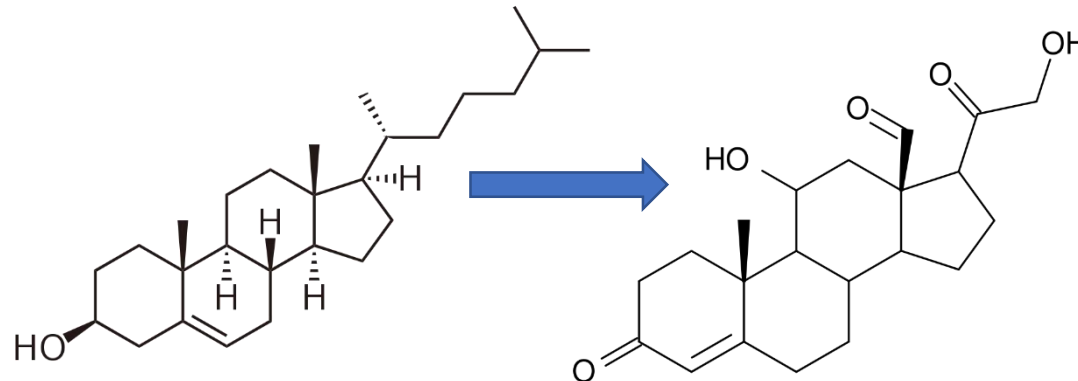
účinky **kortizolu** – mobilizace organismu při stresové zátěži = hormon stresu

- játra - ↑ jaterní glukoneogeneze a lipogeneze
- kosterní sval - ↑ proteolýza, ↓ proteosyntéza, ↓ vychytávání glu
- pankreas - ↓ sekrece inzulínu
- tuková tkáň - ↑ lipolýza v subkutánní tuk. tkáni, ↓ vychytávání glu
- GIT - ↓ vstřebávání kalcia, ↓ tvorba žaludečního hlenu
- imunitní systém - protizánětlivé účinky, ↓ cytokiny, ↓ počtu lymfocytů
- oběhový systém - ↑ srdečního výdeje a periferní rezistence
- ledviny - ↑ glom. filtrace, ↑ retence Na
- embryonální a neonatální vývoj - surfaktant a dozrávání plic

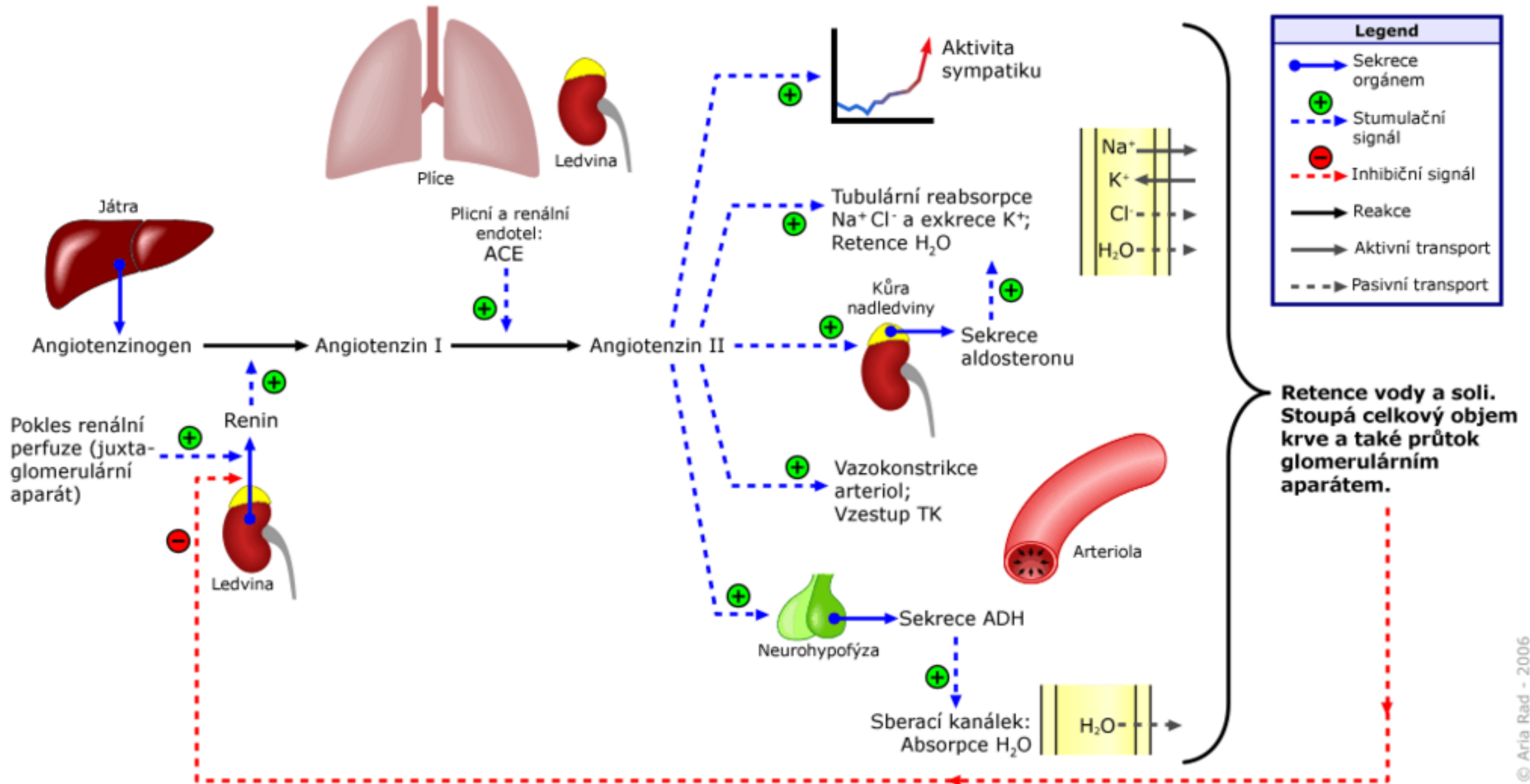
Ei) Kůra nadledvin

mineralokortikoidy - aldosteron

- hlavní regulátor natrémie, kalémie a objemu ECT
- působí zejména v ledvinách
- ↑ resorpci Na^+ a exkreci K^+
- zadržování vody těle → ↑ KT
- součást **RAAS**
 - ↳ renin – angiotenzin – aldosteron system



System renin-angiotenzin-aldosteron



Eii) Dřeň nadledvin

ii. dřeň nadledvin – katecholaminy

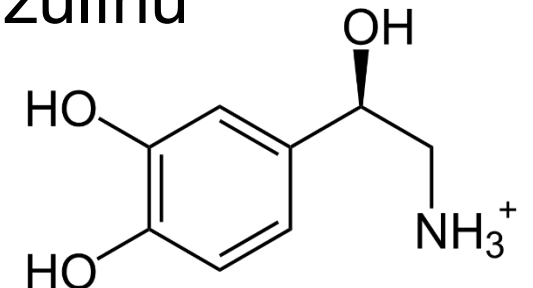
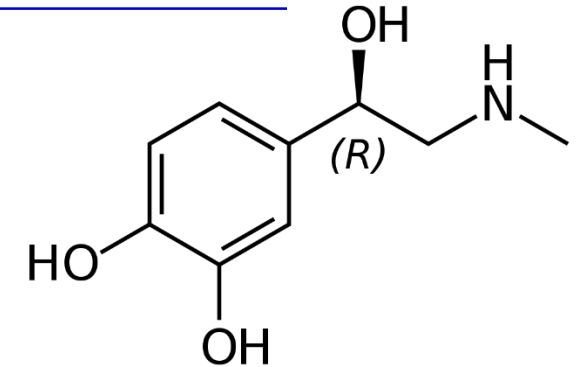
➤ stimul: hypotalamus → sympatikus

• **adrenalin** = epinefrin – uplatňuje se při stresu

- ↑ srdeční činnost, ↑ průtok krve do svalů a srdce, bronchodilatace
- ↑ štěpení glykogenu a tuku (zdroj E), ↓ sekrece inzulínu

• **noradrenalin** = norepinefrin (podobný adrenalinu)

- inotropie = ↑ svalovou kontrakci
- dromotropie = ↑ šíření vzruchu v převodním systému srdečním
- chronotropie = ↑ srdeční frekvence



Poruchy funkce kůry nadledvin

1) hyperfunkce (hyperkortikalismus)

- Cushingův syndrom
- hyperaldosteronismus (Connův syndrom)
- adrenální hyperandrogenismus

2) hypofunkce (hypokortikalismus)

- periférní insuficience (Addisonův syndrom)
- porucha produkce ACTH (hypopituitarismus)
- enzymový defekt syntézy kortizolu

Cushingův syndrom

etiologie:

a) primární

- tumor kůry nadledvin,
- ektopická produkce GC

b) sekundární

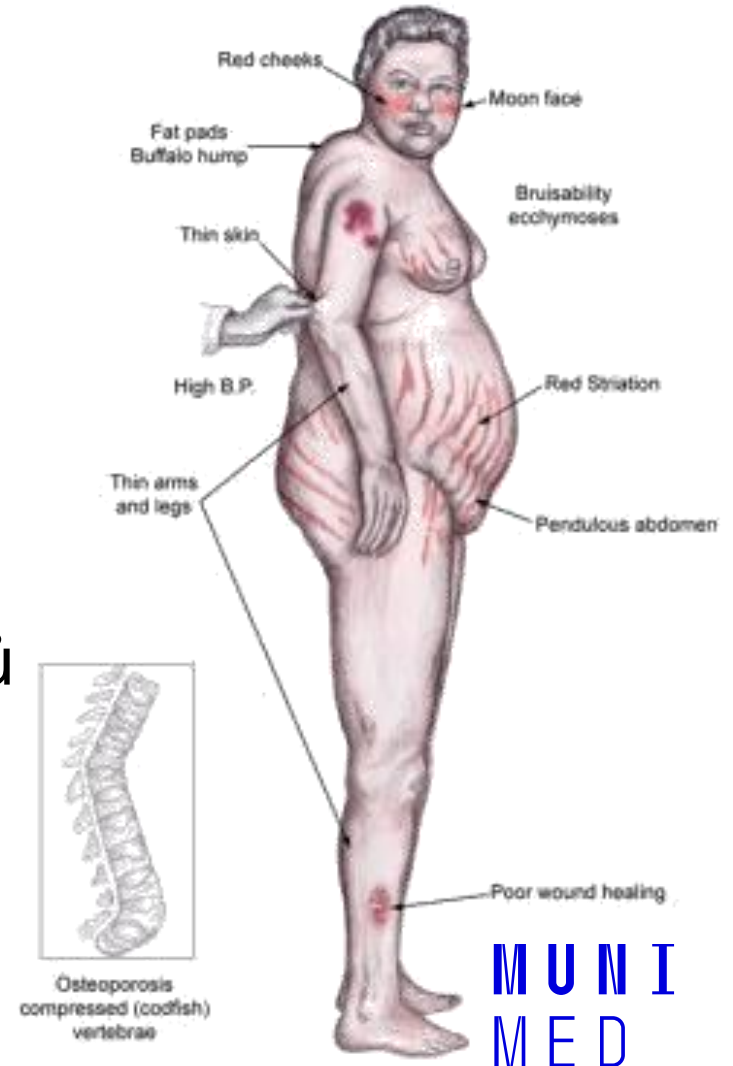
- ACTH-produkující nádor adenohypofýzy
- CRH -produkující nádor hypotalamu
- ektopická produkce ACTH (karcinom plic)
- ektopická sekrece CRH

➤ výsledkem je vždy zvýšená hladina glukokortikoidů

Cushingův syndrom

Projevy:

- změny tělesného habitu - centrální obezita, měsíčkovitý obličej, silný krk, tenké končetiny
- svalová atrofie a slabost
- strie, zpomalené hojení ran
- T2DM - inzulínová rezistence, hyperinzulinémie
- zvýšená nadprodukce nadledvinových androgenů
- hirsutizmus, poruchy menstruace, neplodnost
- arteriální hypertenze



Hyperaldosteronizmus

etiologie:

a) primární

- unilaterální adenom (Connův syndrom) - 70%, benigní tumor
- bilaterální adrenální hyperplazie

b) sekundární

- ↑ ACTH nebo ↑ RAAS

c) terciární

- snížené odbourávání aldosteronu (poločas odbourávání ~20 min)
 - ↳ jaterní onemocnění

➤ výsledkem je vždy zvýšená hladina aldosteronu

Hyperaldosteronizmus

Projevy:

- retence sodíku = hypernatremie → hypertenze
- ztráty draslíku = hypokalemie → únava, malátnost

Addisonova choroba

hypofunkce – hypokortikalismus - etiologie:

a) sekundární = ↓ ACTH

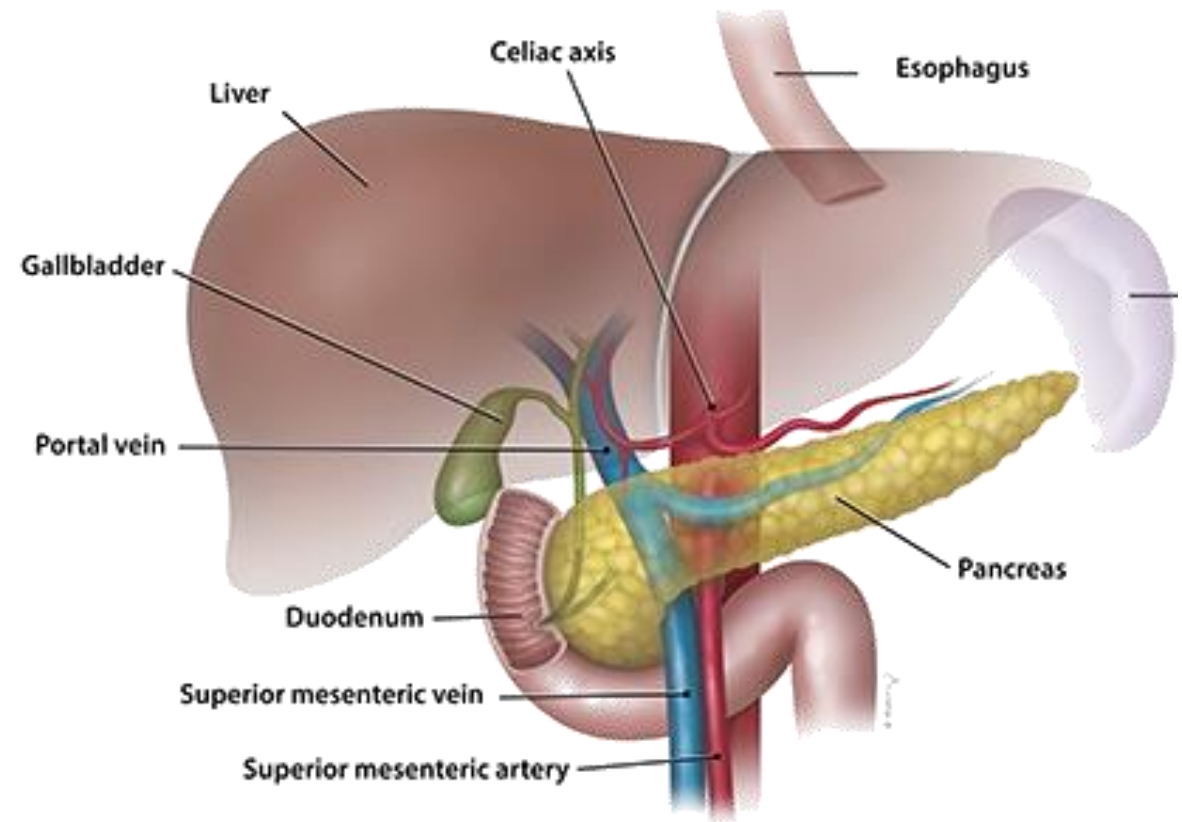
b) primární adrenokortikální insuficience

↳ projevy:

- autoimunitní destrukce
- zpočátku snížená tolerance stresu
- adrenální insuficience až při zničení cca. 90 % žlázy
- snížená produkce kortizolu, aldosteronu a adrenálních androgenů
- až těžký život ohrožující stav (tzv. Addisonská krize)
- symptomy: slabost, hypertenze, nauzea, průjem, zvracení, hypoglykemie, bolesti břicha, ztráta váhy

F) Pankreas

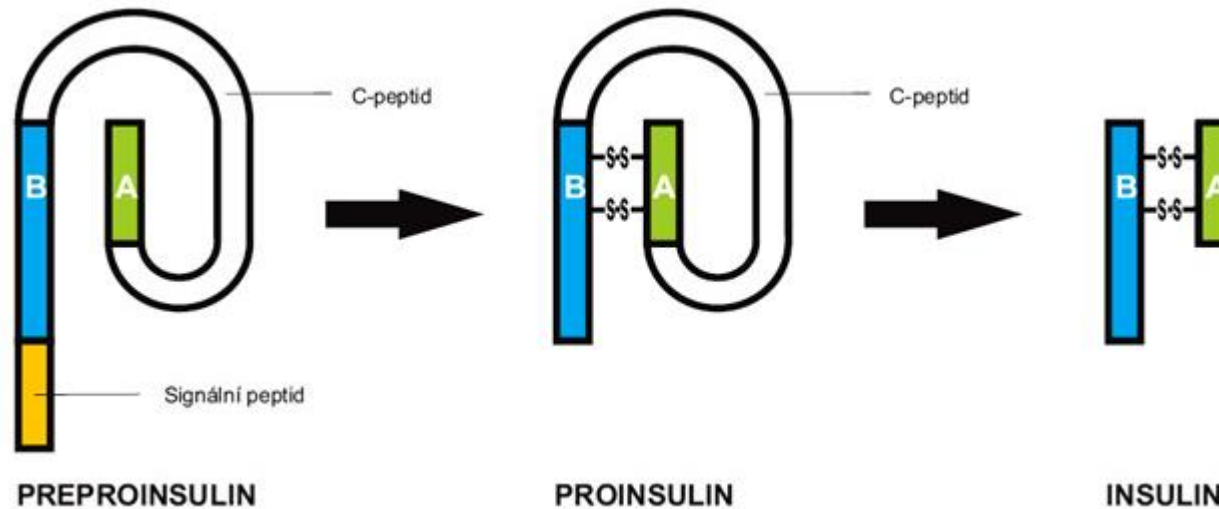
- vychlípenina trávicí trubice
- endokrinní + exokrinní část
- Langerhansovy ostrůvky
- β buňky
 - **inzulín** (\downarrow glykémii)
- α buňky
 - **glukagon** (\uparrow glykémii)
- δ buňky
 - **somatostatin** (antagonista gastrinu)



F) Pankreas

➤ Inzulin

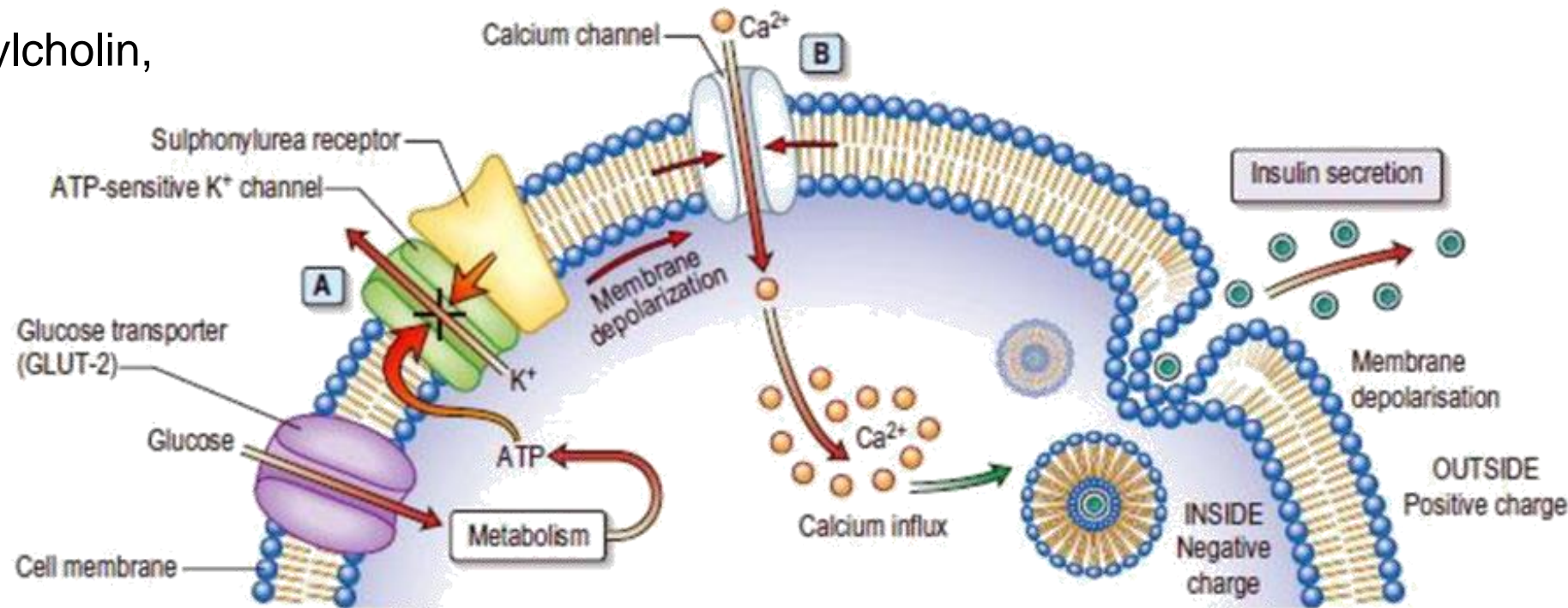
- ↓ glykémii, ↑ glykogensyntézu, ↑ glykolýzu, ↓ glukoneogenezi
- ↑ syntézu bílkovin v kosterním svalstvu, stimuluje růst
- ↑ lipogenezi



F) Pankreas

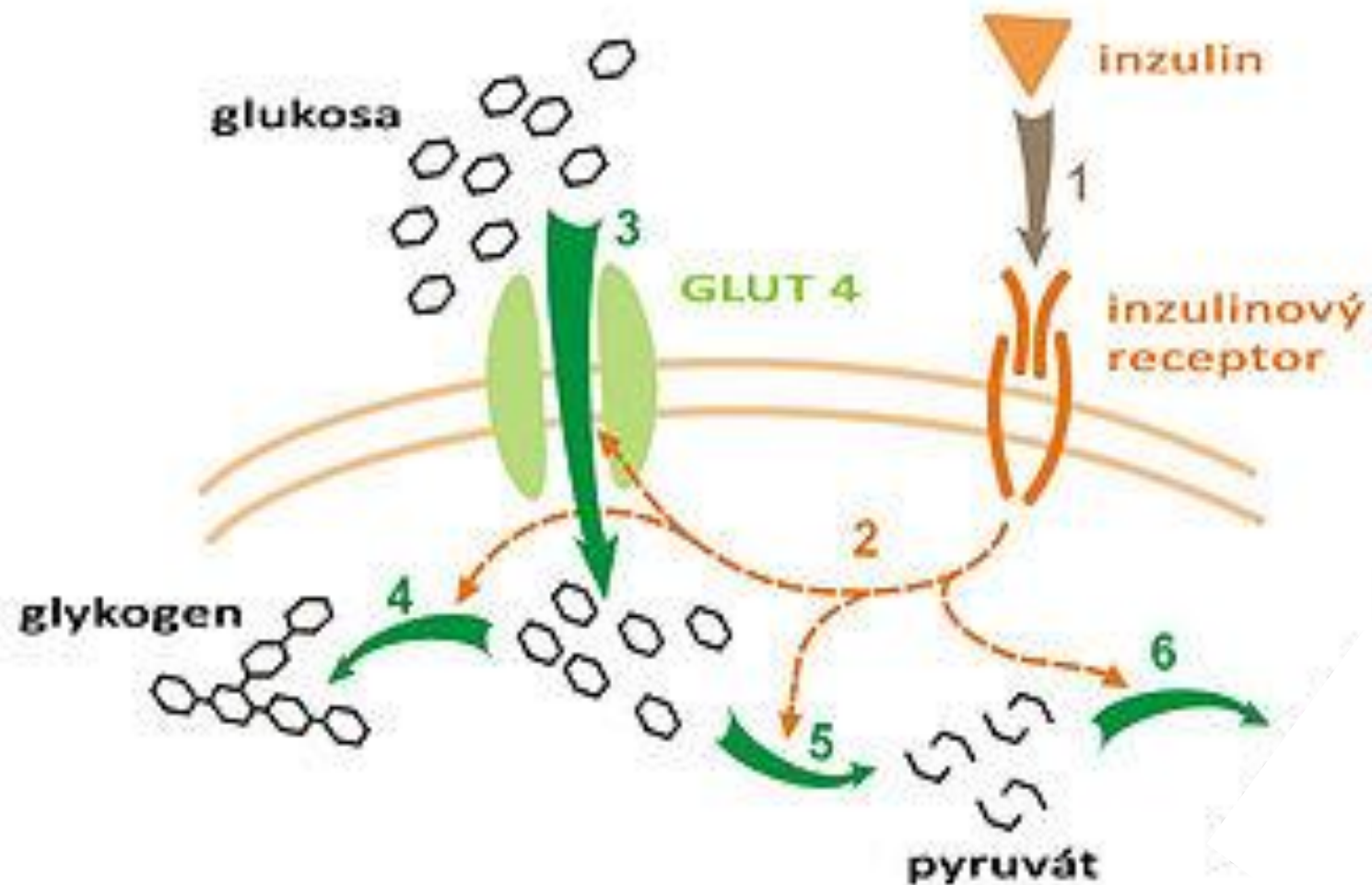
- Sekrece inzulínu

- + parasympatikus, acetylcholin,
- + gastrin,
- + sekretin,
- + GIP,
- + cholecystokinín,
- + ketolátky, FFAs, AMK
- adrenalin,
- noradrenalin,
- somatostatin,
- galanin



F) Pankreas

- působení inzulínu



F) Pankreas

➤ Glukagon

- ↑ glykémii, ↑ glykogenolýzu, ↑ glukoneogenezi
- ↑ vstup AMK do jater pro glukoneogenezi
- ↑ lipolýzu

Diabetes mellitus

= hyperglykemie v důsledku absolutního či relativního deficitu inzulínu

- a) T1DM (*inzulin-dependentní diabetes mellitus*) – autoimunitní destrukce
- b) T2DM (*non-inzulin-dependentní diabetes mellitus*) – inzulínová rezistence

- pozdní komplikace diabetu
- diagnostika:
 - 1) náhodná koncentrace glukózy v plazmě $\geq 11,1$ mmol/l;
 - 2) koncentrace glukózy v plazmě na lačno $\geq 7,0$ mmol/l;
 - 3) orální glukózový toleranční test (oGTT) $\geq 11,1$ mmol/l.

MUNI
MED