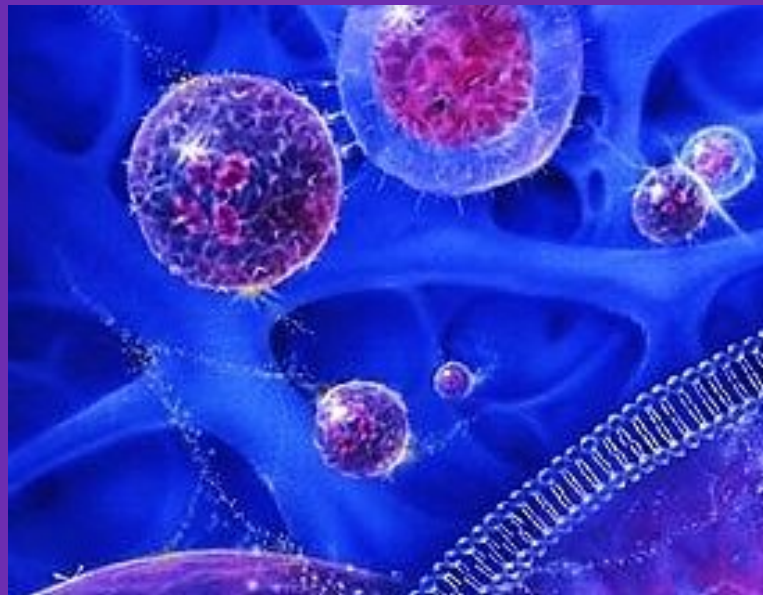


# PATOFYZIOLOGIE ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU



**MOLEKULÁRNÍ PODSTATA  
PATOFYZIOLOGICKÝCH PROCESŮ**

MGR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ, PH.D.

# Endokrinní systém

- řecky: endon - uvnitř, krinein - vylučovat
- vznik hormonů, žlázy z vnitřní sekrecí
- koordinuje funkci buněk v rámci tkáně
- podílí se na udržení homeostázy, reguluje metabolismus, odezvu organismu na stres a je hlavní regulátorem růstu a reprodukce jedince
- **uplatňuje se hlavně při pomalejších regulacích dlouhodobého charakteru**
- odpověď na endokrinní stimul se objevuje během minut až hodin
- kooperace s nervovou soustavou

## Přehled chemických regulátorů

- Feromony: signalizace mezi organismy (Jacobsonův orgán)
- Hormony: signalizace mezi buňkami

# MHC - výběr partnera

Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment.

[Milinski M<sup>1</sup>](#), [Croy I](#), [Hummel T](#), [Boehm T](#).

Proc Biol Sci. 2013 Mar 22;280(1755):20130381.

## Abstract

In many animal species, social communication and mate choice are influenced by cues encoded by the major histocompatibility complex (MHC). The mechanism by which the MHC influences sexual selection is a matter of intense debate. In mice, peptide ligands of MHC molecules activate subsets of vomeronasal and olfactory sensory neurons and influence social memory formation; in sticklebacks, such peptides predictably modify the outcome of mate choice. Here, we examine whether this evolutionarily conserved mechanism of interindividual communication extends to humans. In psychometric tests, volunteers recognized the supplementation of their body odour by MHC peptides and preferred 'self' to 'non-self' ligands when asked to decide whether the modified odour smelled 'like themselves' or 'like their favourite perfume'. Functional magnetic resonance imaging indicated that 'self'-peptides specifically activated a region in the right middle frontal cortex. Our results suggest that despite the absence of a vomeronasal organ, humans have the ability to detect and evaluate MHC peptides in body odour. This may provide a basis for the sensory evaluation of potential partners during human mate choice

# HA - výběr partnera

**Partner Choice, Relationship Satisfaction, and Oral Contraception: The Congruency Hypothesis.**

Roberts SC<sup>1</sup>, Little AC<sup>2</sup>, Burriss RP<sup>3</sup>, Cobey KD<sup>2</sup>, Klapilová K<sup>4</sup>, Havlíček J<sup>5</sup>, Jones BC<sup>6</sup>, DeBruine L<sup>6</sup>, Petrie M<sup>7</sup>.

Psychol Sci. 2014 May 12;25(7):1497-1503.

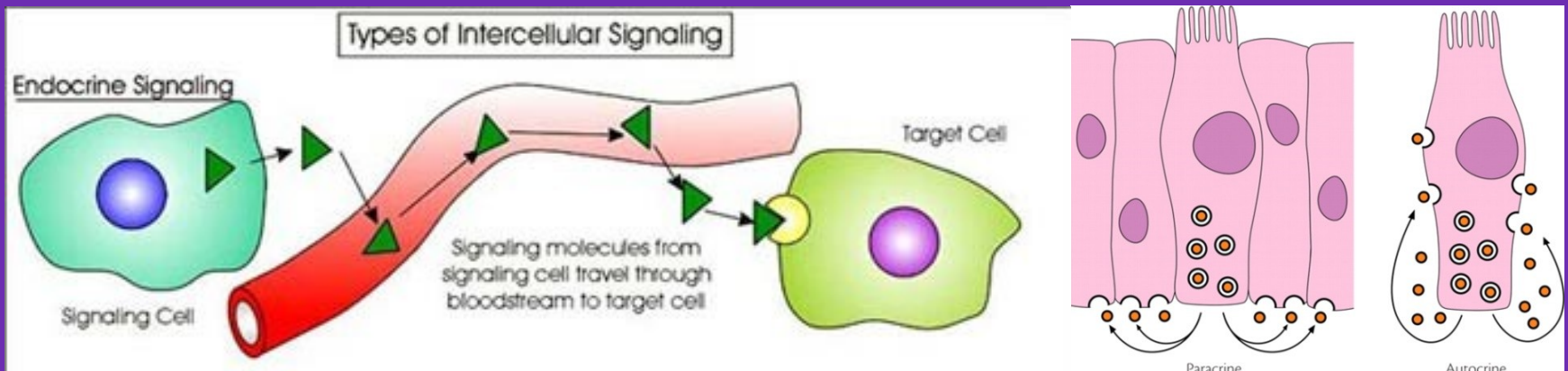
Hormonal fluctuation across the menstrual cycle explains temporal variation in women's judgment of the attractiveness of members of the opposite sex. Use of hormonal contraceptives could therefore influence both initial partner choice and, if contraceptive use subsequently changes, intrapair dynamics. Associations between hormonal contraceptive use and relationship satisfaction may thus be best understood by considering whether current use is congruent with use when relationships formed, rather than by considering current use alone. In the study reported here, we tested this congruency hypothesis in a survey of 365 couples. Controlling for potential confounds (including relationship duration, age, parenthood, and income), we found that congruency in current and previous hormonal contraceptive use, but not current use alone, predicted women's sexual satisfaction with their partners. Congruency was not associated with women's nonsexual satisfaction or with the satisfaction of their male partners. Our results provide empirical support for the congruency hypothesis and suggest that women's sexual satisfaction is influenced by changes in partner preference associated with change in hormonal contraceptive use.

# Přenos informace

## Parakrinní a autokrinní působení

- lokální komunikace
- signální molekuly difundují k cílovým receptorům
- příklad: cytokiny

## Komunikace na velkou vzdálenost: hormony



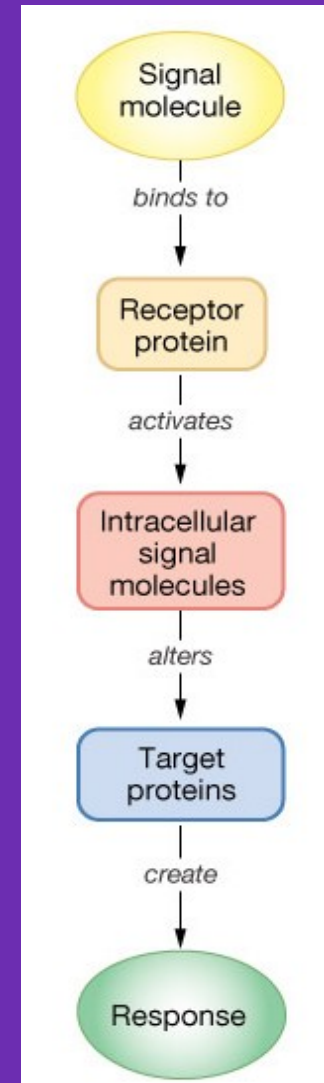
# Přenos informace

## Přenos informací

- Kódování do signálu
- Přenos signálu - hmota nebo energie
- Příjem signálu
- Dekódování informace

## Endokrinní přenos informace - signální kaskáda

- Sekrece hormonu specializovanými b.
- Transport hormonu krví
- Vazba na vzdálený receptor
- Vyvolání odpovědi



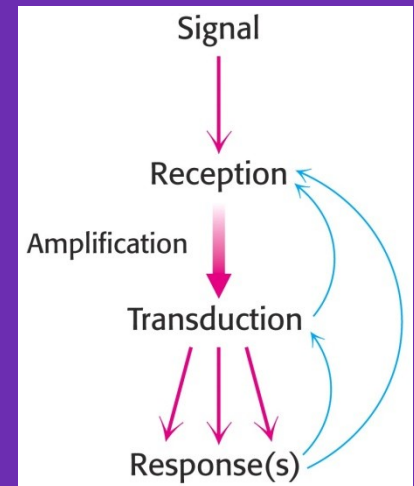
# Formy transdukce signálu

**Receptory na membráně** přenáší informaci z okolí do buňky

- Některé lipofilní sig. molekuly pronikají do buněk a tam se váží na protein nebo přímo na DNA

Častější **interakce ligand - receptor**

- Receptor je obvykle integrální protein membrány
- Uvnitř buňky se tvoří druhý posel
- Ireversibilní



Obecnou cestou přenosu informace je **fosforylace - kinasy**

- Zasaženými místy na enzymech jsou Ser, Thr a Tyr
- Reversibilní
- Terminace přenosu informace - proteinfosfatasy



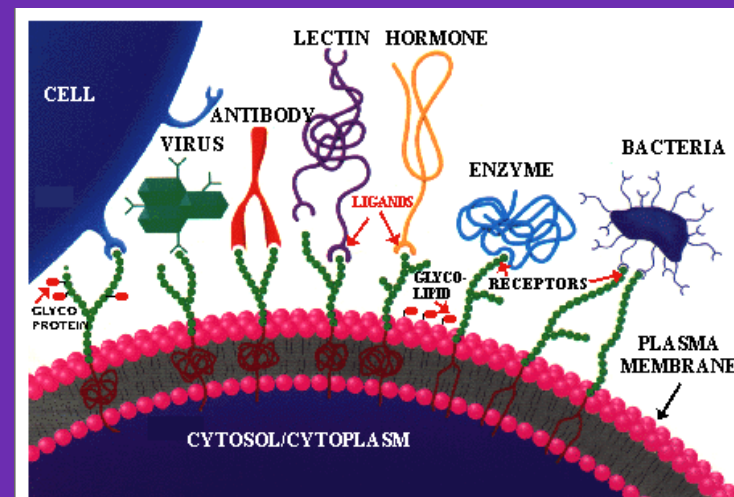
# Receptory

## Povrchové receptory

- aktivace enzymů a biochemických pochodů = **akutní účinky** (změna konformace (aktivní vs. neaktivní) - otevření kanálu, kovalentní modifikace nebo degradace receptoru (**down-regulation**))

## Intracelulární receptory

- ovlivnění genové exprese = **pozdní účinky** (trofické (buněčný růst a buněčné dělení), **genomové** (syntéza nových proteinů - př. receptor (**up-regulation**)))





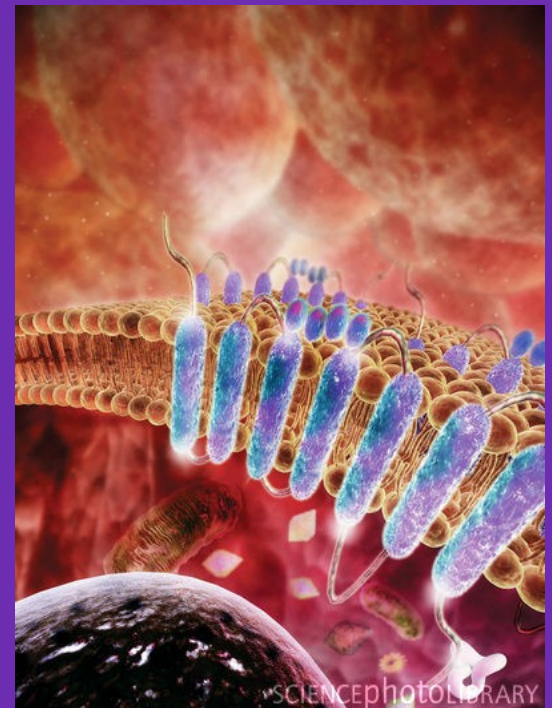
# Receptory

Receptory vážou specifické ligandy

- signální molekuly rozpoznávající cílové b.

Třídy membránových receptorů

- Ligandem řízený kanál
- Receptory s enzymatickou aktivitou
- G - proteiny
- Integriny

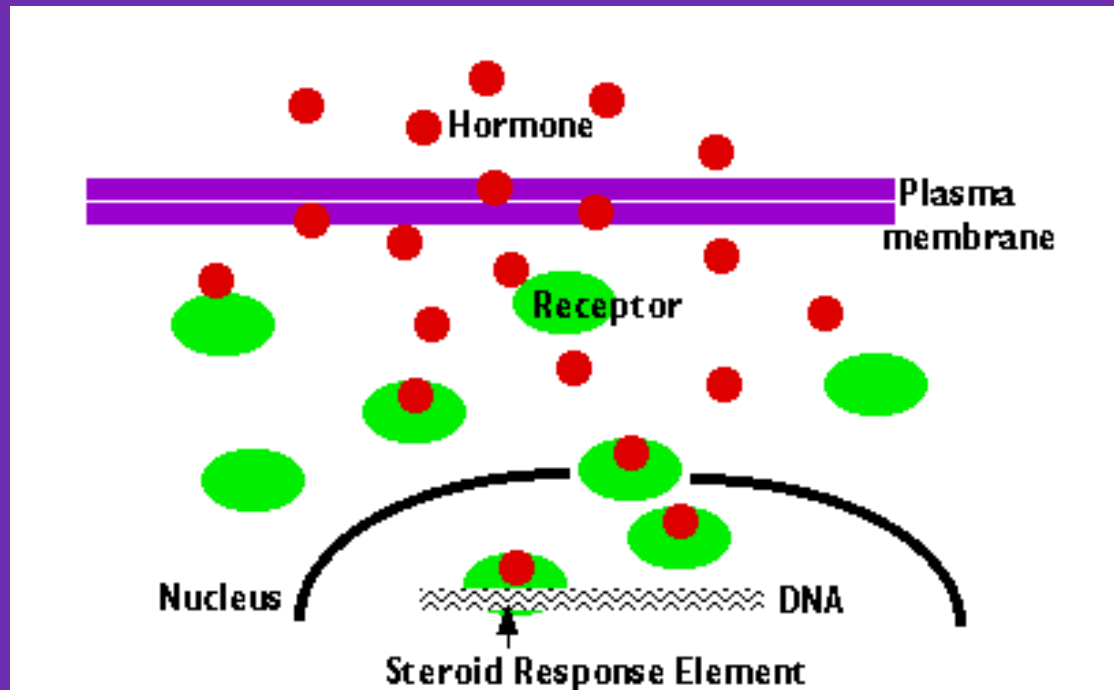


# Interakce hormonů s receptory

## Lokalizace receptorů

### Lipofilní hormony

- hormon se váže na specifické místo intracelulárně, tvorba komplexů hormon - receptor
- aktivace promotorů cílových genů a spuštění transkripce
- transkripce genů kódujících polymerázy - větší nabídka enzymů pro transkripci

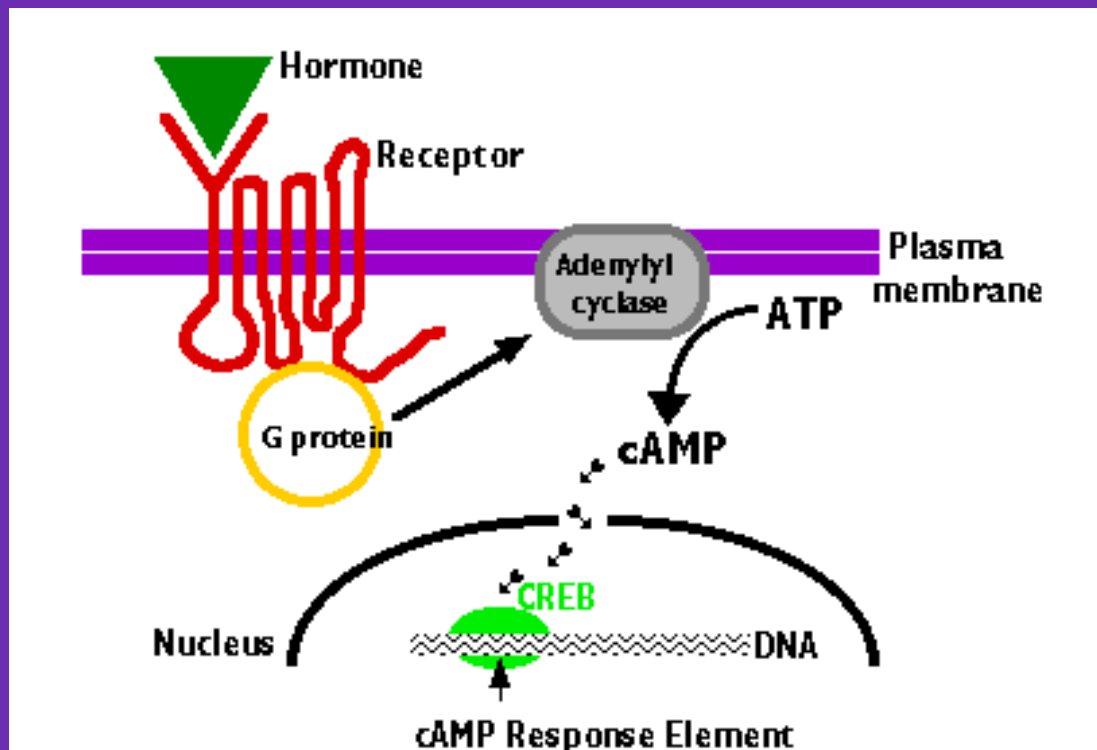


# Interakce hormonů s receptory

## Lokalizace receptorů

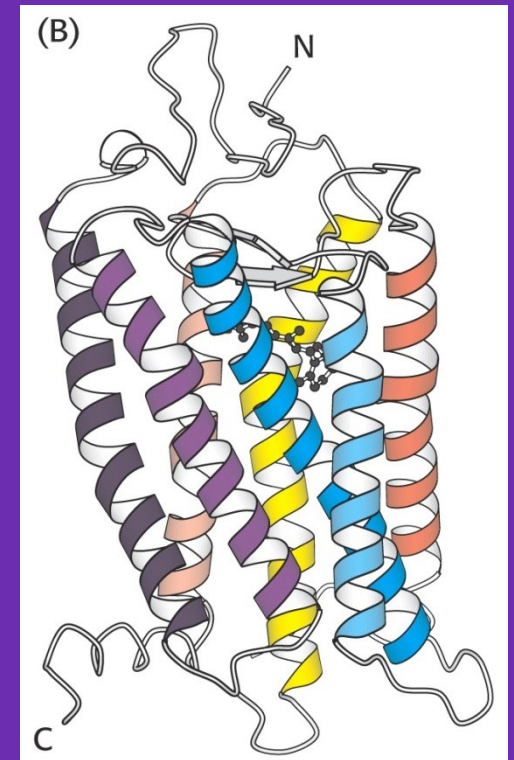
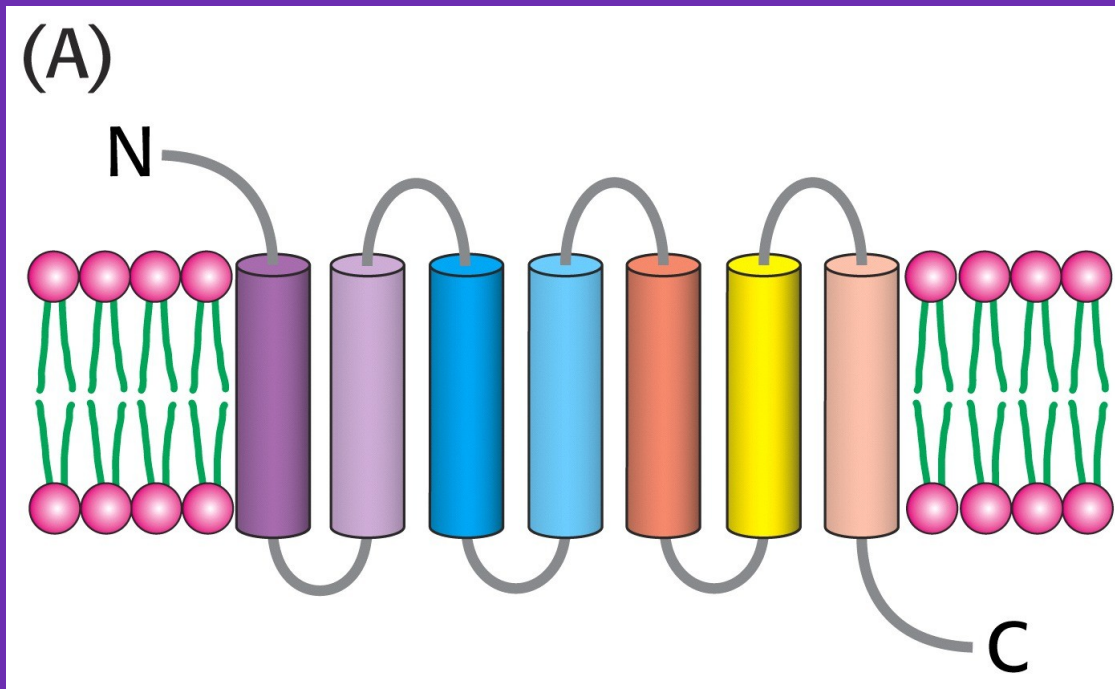
### Hydrofilní hormony

- vážou se extracelulárně na povrchové receptory na membráně cílových buněk
- vazba na receptor vede k aktivaci celé řady dějů intracelulárně
- produkce proteinů intracelulárně

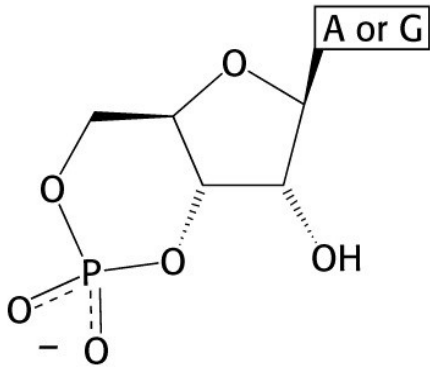


# Receptory

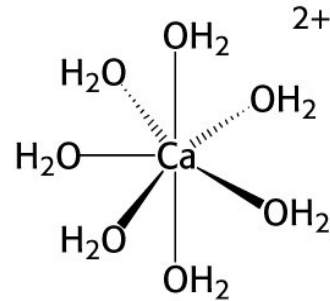
- *G*-protein - sedm transmembránových helixů - 7TM



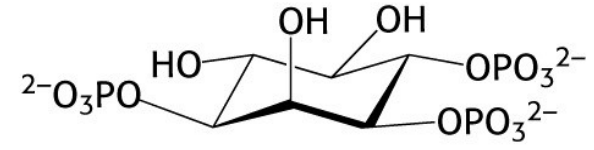
# Druhý posel



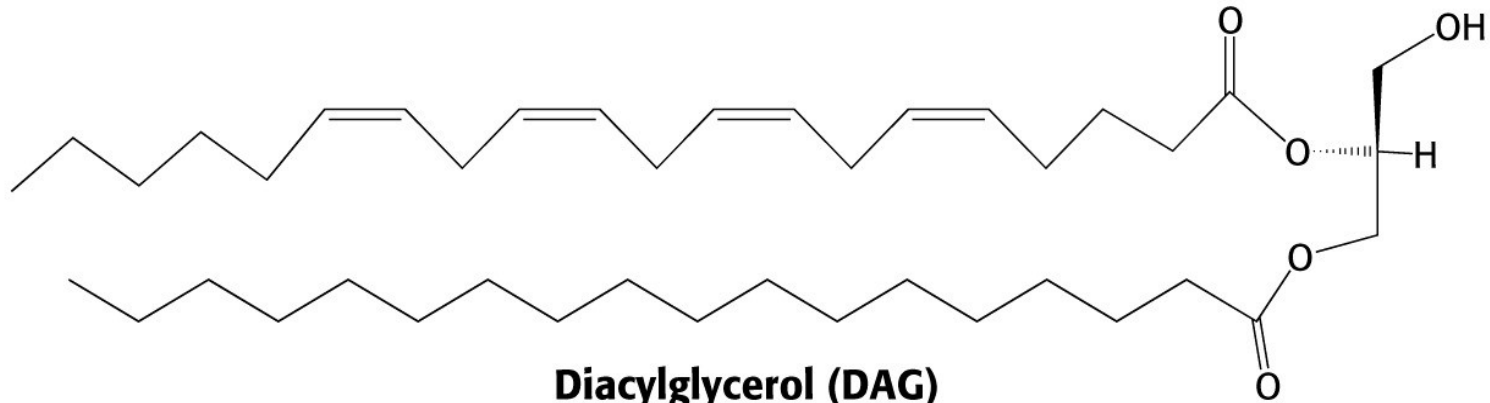
**cAMP, cGMP**



**Calcium ion**

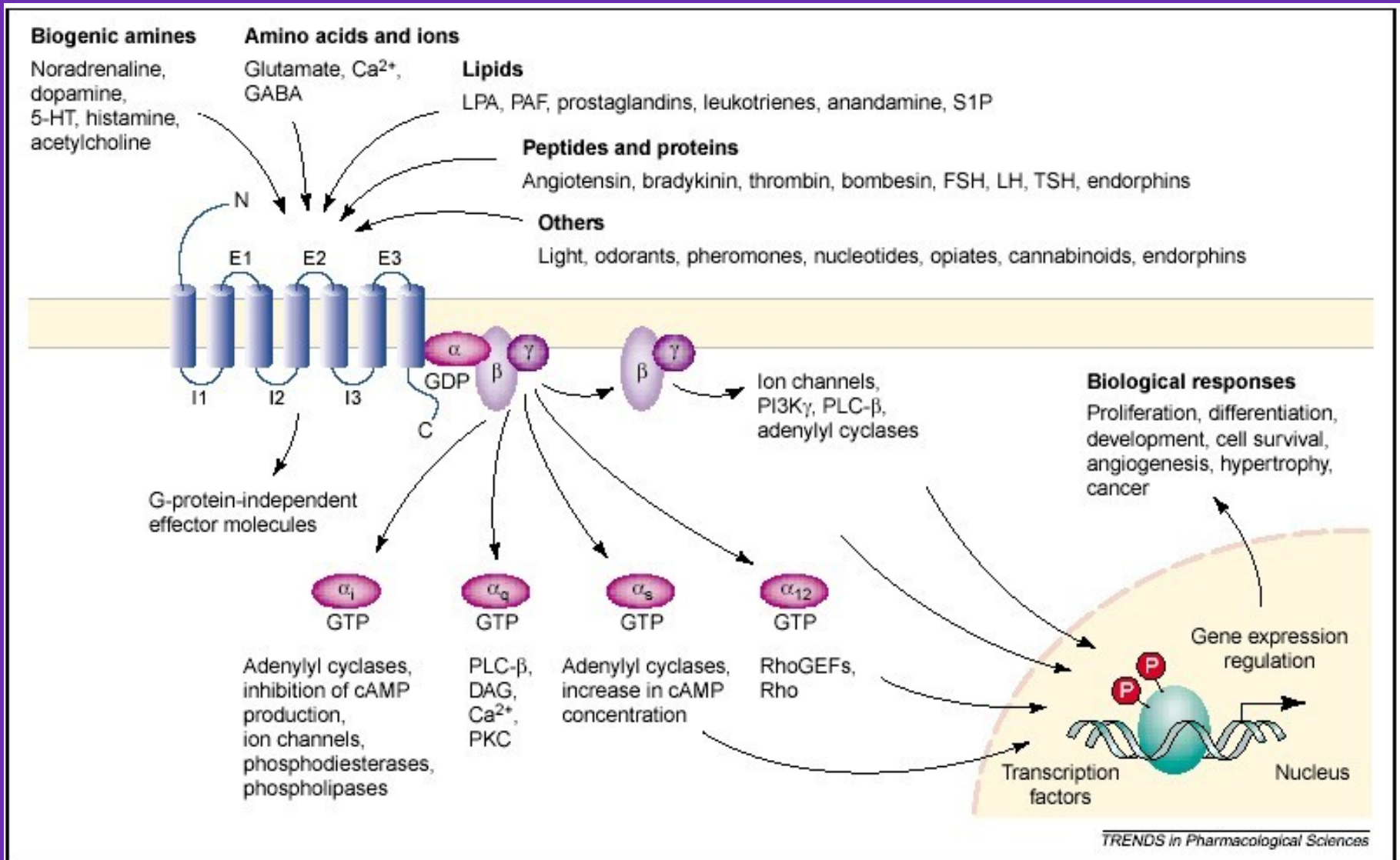


**Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>)**



**Diacylglycerol (DAG)**

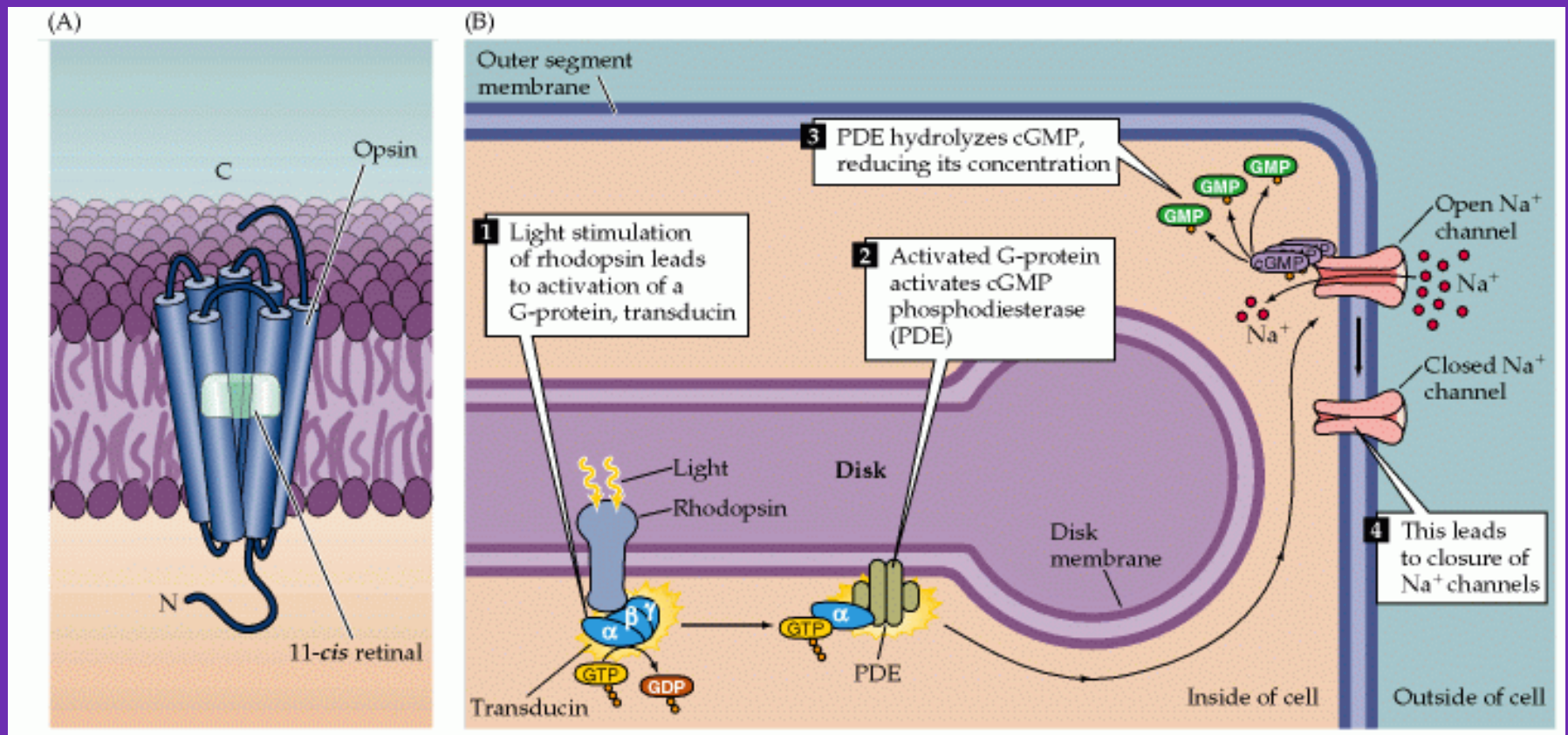
# Signalizace





# Rhodopsin - biochemie vidění

- pigment, tyčinky



- hyperpolarizace - inhibice synapsí - zastavení produkce neurotransmiterů - depol membr nerv b v sítnice - akční potenc v očním nervu



# Adrenergní receptory

- Adrenoreceptor - aktivovaný adrenalinem nebo noradrenalinem a analogickými látkami
- fce se liší dle konkrétního typu adrenergního receptoru

## $\alpha$ -adrenoreceptory

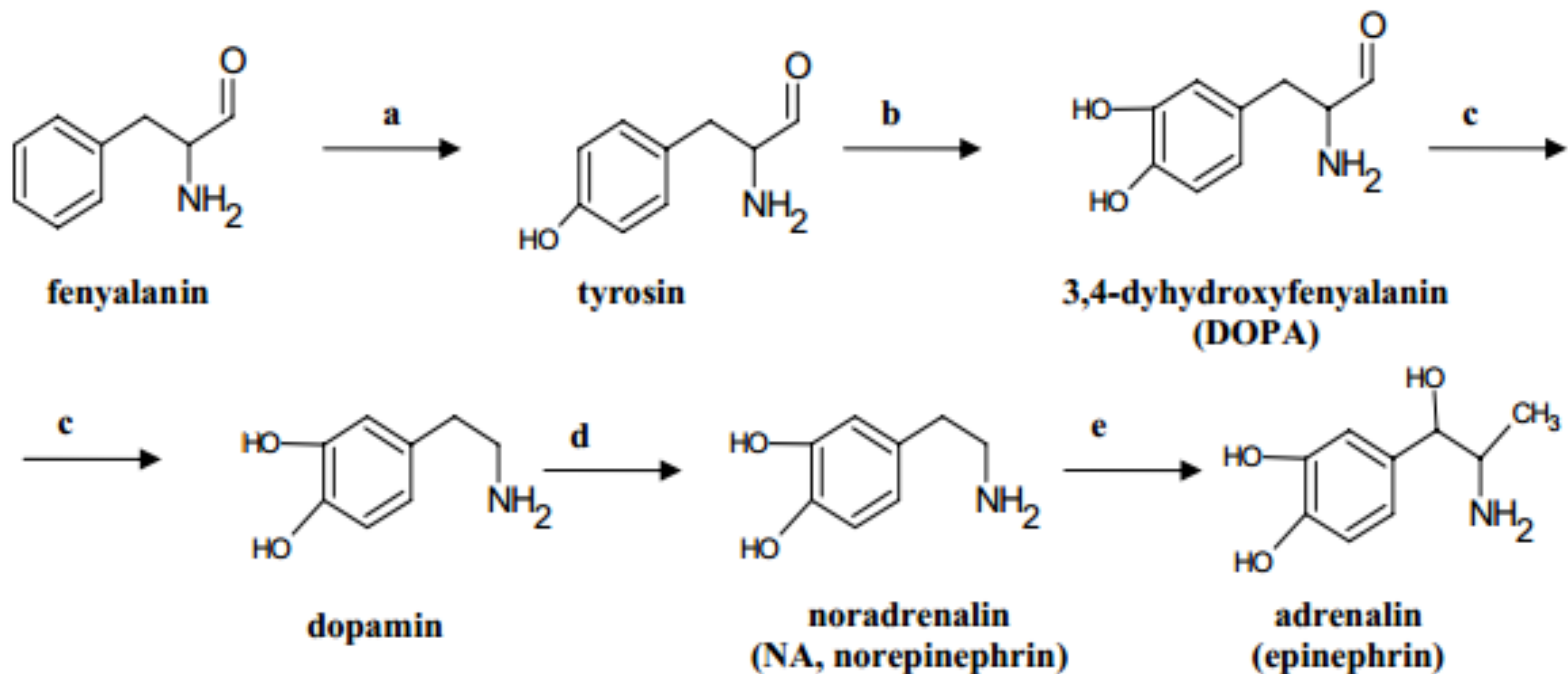
- fungují jako most mezi **sympatickým nervstvem a KVS**
- $\alpha_1$  adrenergní receptory jsou zde spojeny s IP3 dráhou a aktivace nakonec vede k uvolnění  $\text{Ca}^{2+}$  z retikula hladké svaloviny a ke stahu hladké svaloviny
- jsou citlivější k adrenalinu než k izoproterenolu
- zvýšená glykogenolýza v játrech, zvýšená glukoneogeneze
- relaxace hladkého svalstva ve střevech

## $\beta$ -adrenoreceptory

- aktivují  $\text{Ca}^{2+}$  pumpu a tím rychle snižují volné cytosolický  $\text{Ca}^{2+}$  → **vasodilatace**
- zvýšená svalová glykogenolýza, jaterní glukoneogeneze, glykogenolýza
- mobilizace zásobního tuku
- zrychlení srdeční frekvence, prohloubení srdečních stahů

# Katecholaminy

- a) fenylalaninhydroxylasa
- b) tyrosinhydroxylasa
- c) DOPA-dekarboxylasa
- d) dopamin- $\beta$ -hydroxylasa
- e) norepinephrin-N-methyltransferasa

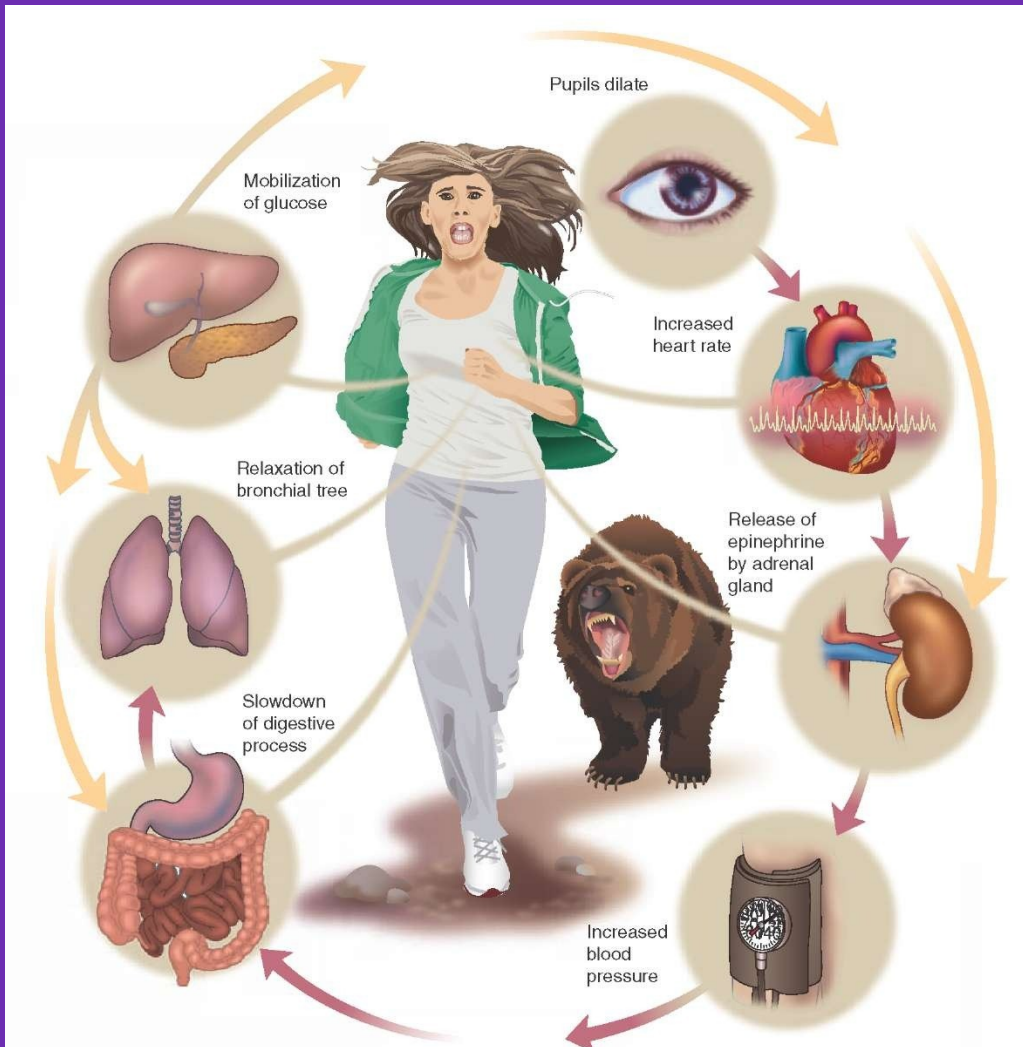


# Adrenalin

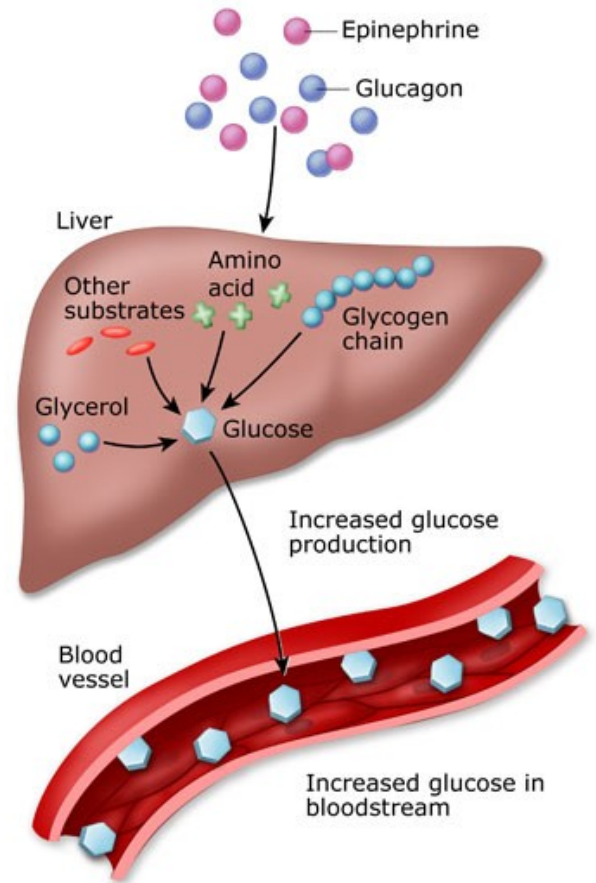
- vazodilatace kosterního svalstva, vazokonstrikce arteriol kůže a vnitřních orgánů
- v cévách převládá ve fyziologických množstvích účinek vazodilatační
- v srdci adrenalin zvyšuje frekvenci stahů (pozitivně chronotropní účinek), stažlivost (pozitivně inotropní účinek), rychlost vedení vzruchu atrioventrikulárním (AV) uzlem (pozitivně dromotropní účinek) a zvyšuje srdeční dráždivost (pozitivně bathmotropní účinek)
- účinky na srdeční sval se uskutečňují přes  $\beta$  receptory
- $\beta_1$  adrenergní receptory v srdci aktivují  $\text{Ca}^{2+}$  kanály prostřednictvím aktivace adenylylcyklázy  $\rightarrow$  produkce cAMP, které stimuluje proteinkinázy A a srdce se stahuje víc
- adrenalin zvyšuje systolický TK (zvýšení stažlivosti); noradrenalin naopak stimuluje diastolickou složku (zvyšuje periferní odpor cév)
- metabolické účinky katecholaminů jdou cestou  $\beta$  receptorů a převládají u adrenalinu jako anabolické: zvyšuje se metabolismu paralelně s tvorbou tepla (kalorigenní účinek), glykogenolýza v játrech a ve svalech, lipolýza v tukové tkáni. Ovlivňují sekreci hypothalamických hormonů, sekreci reninu a mnoha dalších hormonů.



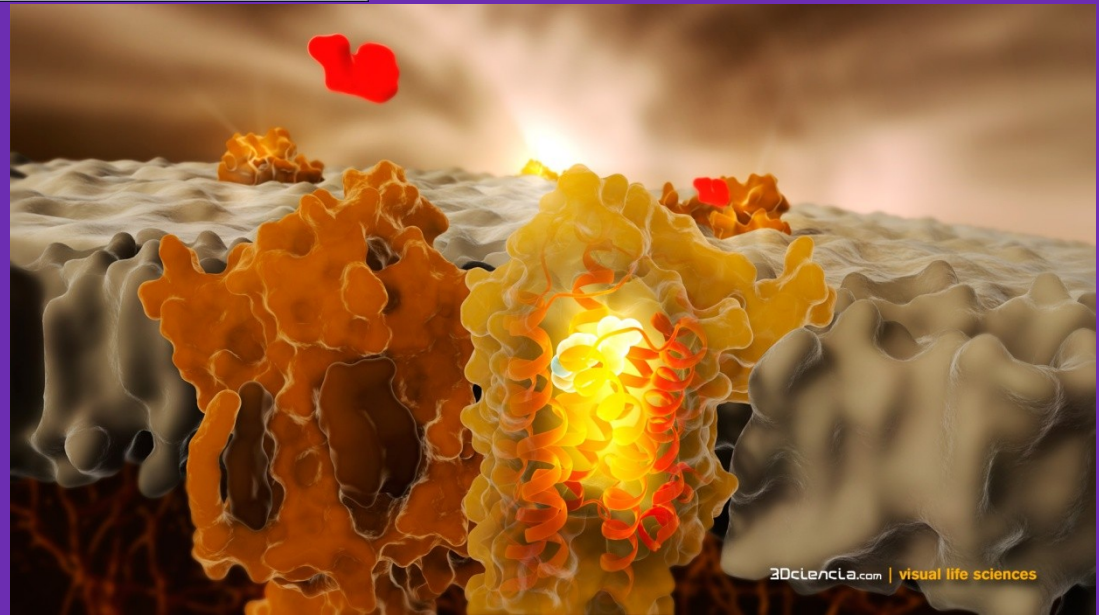
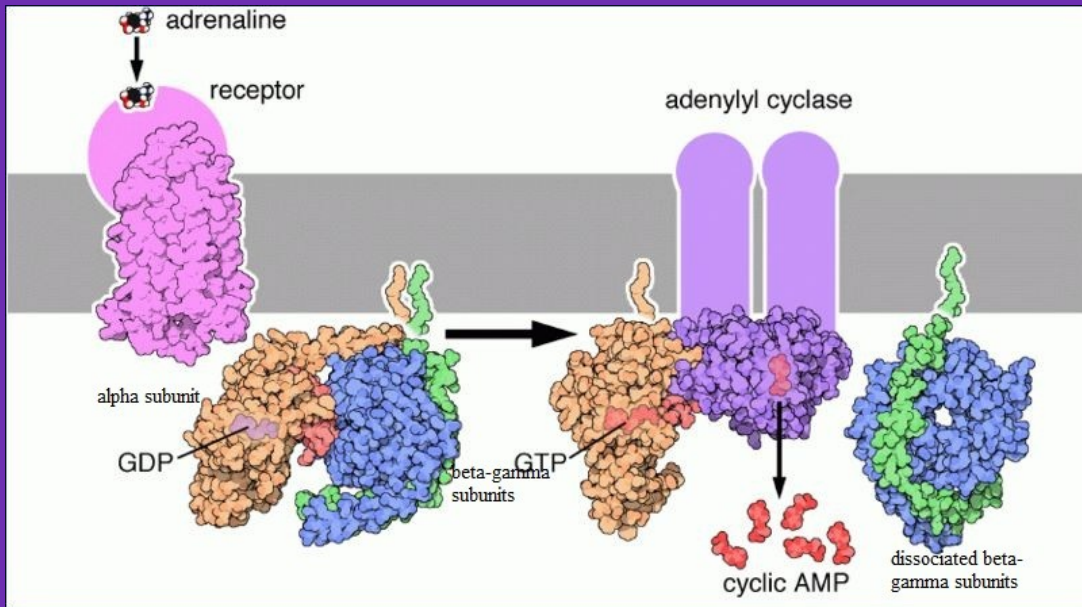
# Adrenalin



## Glucose Counter-regulatory Hormones: Effect on Liver



# Adrenalin





# Endokrinní regulace

- běžně na základě zpětné vazby = odpověď buňky na signál (hormon) zpětně ovlivňuje zdroj signálu (endokrinní žlázu)
  - a) endokrinní žláza;
  - b) hormon;
  - c) metabolické změny vyvolané hormonem;
  - d) receptor pro hladinu hormonu nebo složení krve;
  - e) spojení mezi receptorem a žlázou

Základní účinky hormonů při regulaci jsou

- konfigurační změny enzymů (alosterické mechanismy)
- útlum nebo stimulace enzymu
- změna množství substrátu

# Endokrinní regulace

## Pozitivní zpětná vazba

- např. působení oxytocinu při porodu - dojde k odpovědi zesilující původní signál

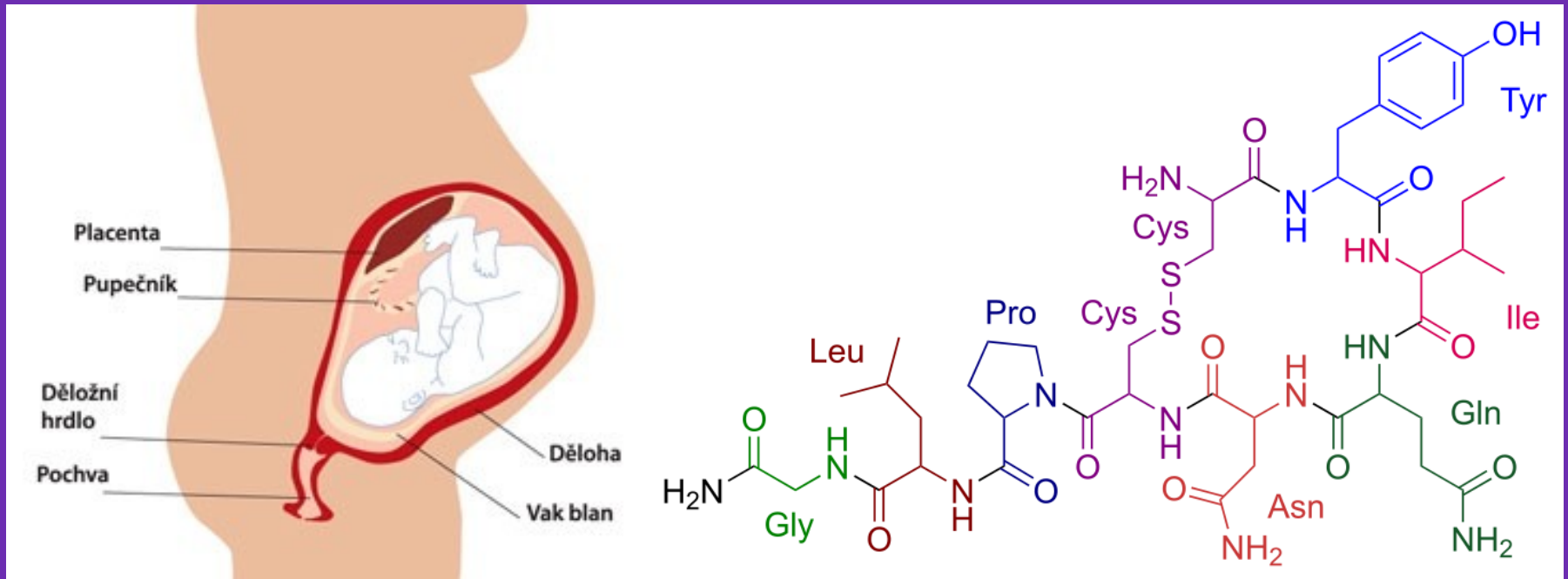
## Negativní zpětná vazba

- ZVNJ - např. koncentrace inzulínu v krvi se zvyšuje při vzestupu koncentrace krevní glukózy - při zvyšování glykémie [alimentární (hyper)glykémie, po sladkém jídle]. Pokles glykémie naopak tlumí vylučování inzulínu buňkami LO
- ZVNS - např. hormony ŠŽ a hypofyzární thyreotropin - původní signál odpovědi ztlumen

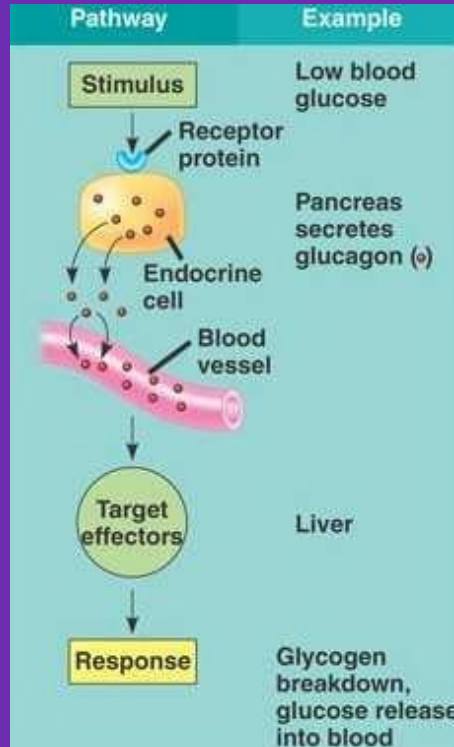


# Oxytocin

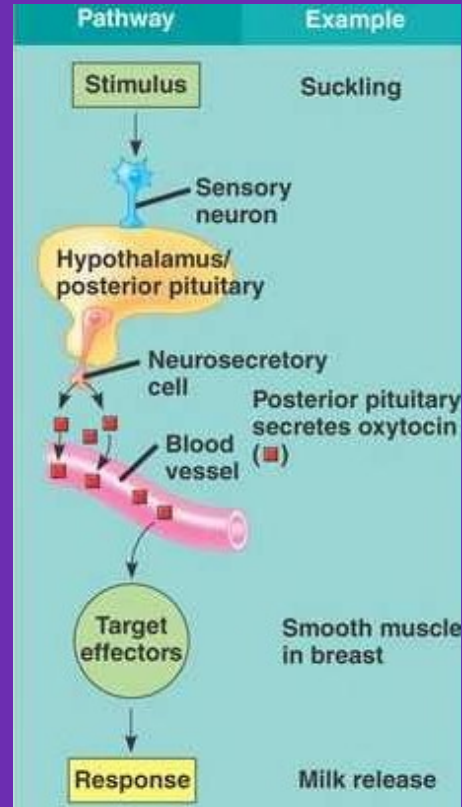
- nástup kontrakcí při porodu (Fergusonův reflex = neuroendokrinní reflex)
- když nastane kontrakce - tlak na vnitřní konec děložního čípku
- oxytocin způsobuje nervový impuls, který stimuluje hypothalamus - produkce dalšího oxytocinu, což vede ke zvýšení tlaku na děložním čípku



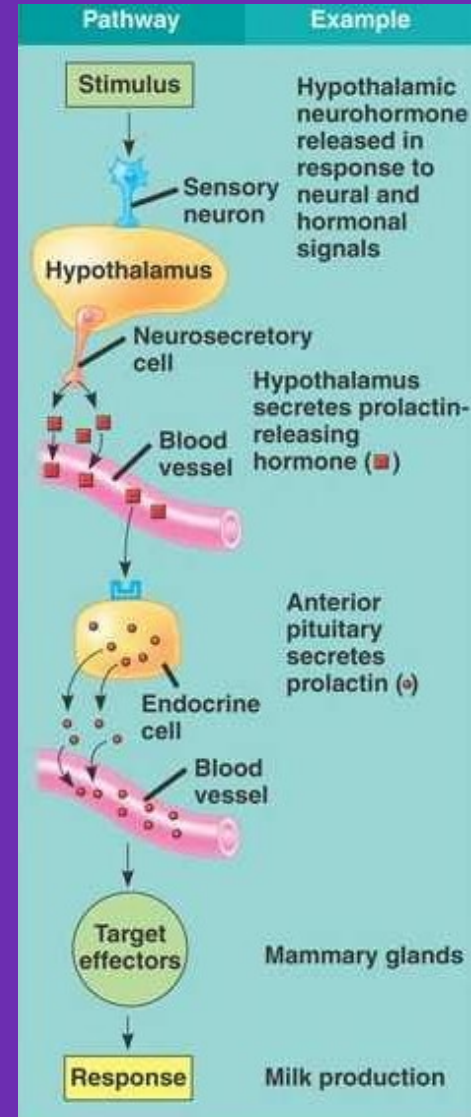
## Jednoduchá endokrinní dráha



## Jednoduchá neurohormonální dráha



## Jednoduchá neuroendokrinní dráha



# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypotalamus

Epifýza

Hypofýza (adenohypofýza a neurohypofýza)

Štítná žláza

Příštítná tělíska

Srdce

Kůže

Žaludek a střevo

Játra

Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Tuková tkáň

Nadledvinkové žlázy (kůra a dřeň)

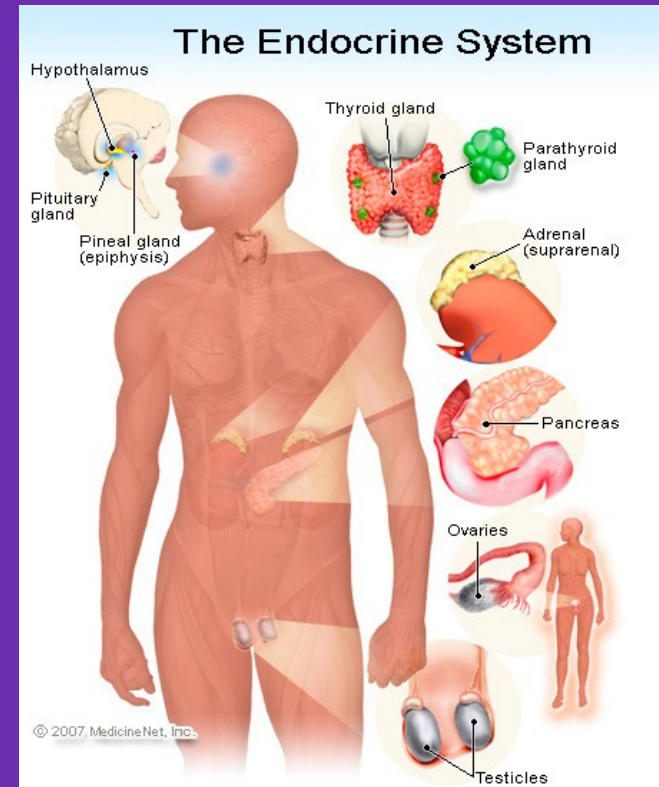
Ledviny

Varlata

Vaječníkový folikul

Žluté tělísko

Placenta



# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypotalamus (bazální část mezimozku)

- **Liberiny (hormone releasing)**
- hormon uvolňující thyrotropin (thyrotropin-releasing hormone - TRH)
- hormon uvolňující gonadotropin (gonadotropin-releasing hormone - GnRH)
- hormon uvolňující růstový hormon (growth hormone-releasing hormone - GHRH)
- hormon uvolňující kortikotropin (corticotropin-releasing hormone - CRH)

# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypotalamus (bazální část mezimozku)

- **Statiny**
- somatostatin - růst a vývoj
- dopamin (PIH) - neurotransmitér



# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Epifýza (šišinka)

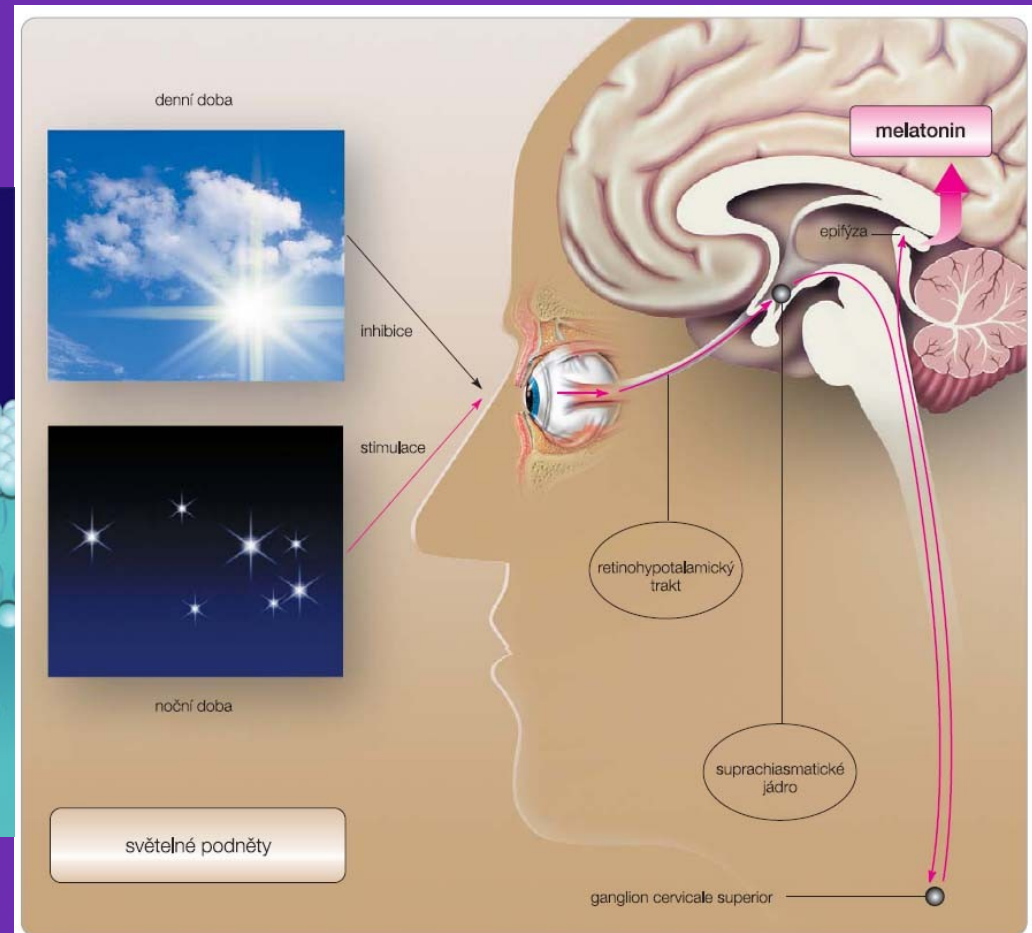
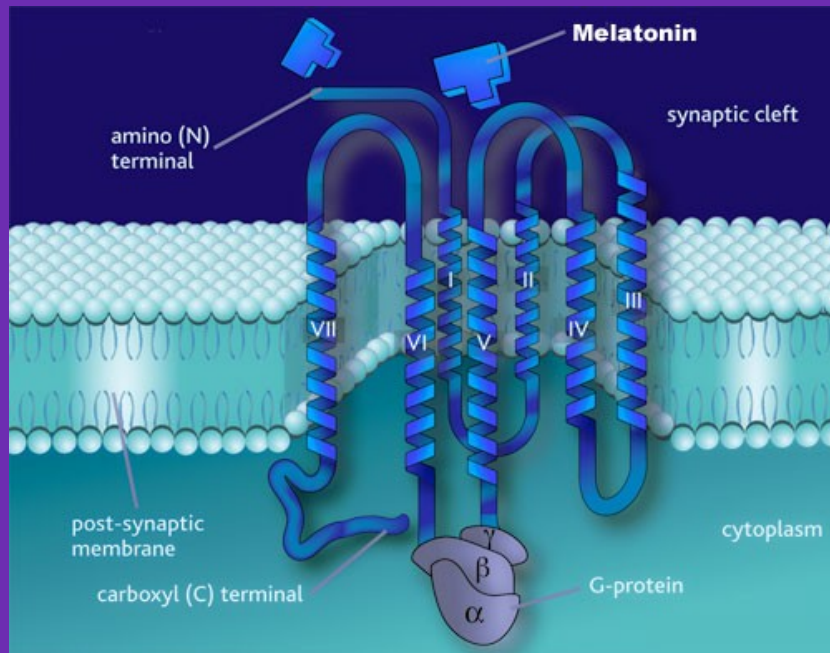
- vznikla jako vychlípenina mezimozku (parietální oko)
- **trofický hormon** (glomerulotrofin)
- **melatonin**
- jeho tvorba je řízena intenzitou světla, podílí se na 24 hodinových i ročních biorytmech (cirkadiánní cykly)
- chemicky podobný hormonu serotoninu a kožnímu pigmentu melaninu
- světlo blokuje syntézu melatoninu
- melatonin snižuje koncentraci cAMP indukovanou MSH (melanocyte-stimulating hormone)

## Zvýšená produkce MSH

- ve tmě → vyšší produkce melaninu v kůži
- v těhotenství (díky estrogenům)
- u Cushingova syndromu (ACTH)
- u Addisonovy choroby



# Melatonin

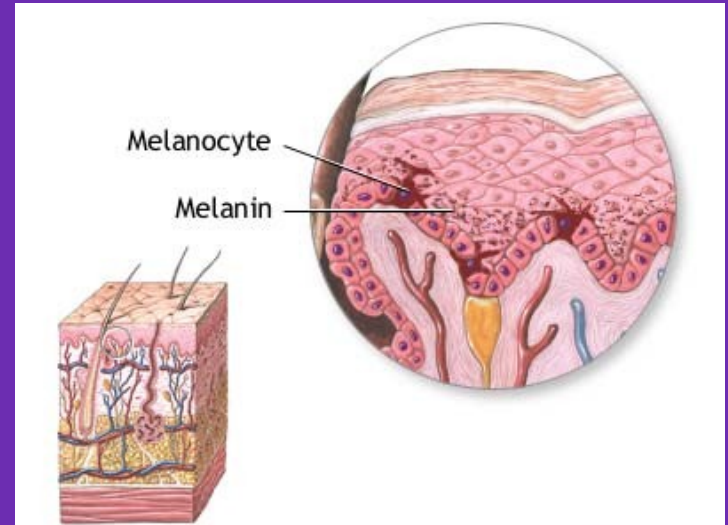
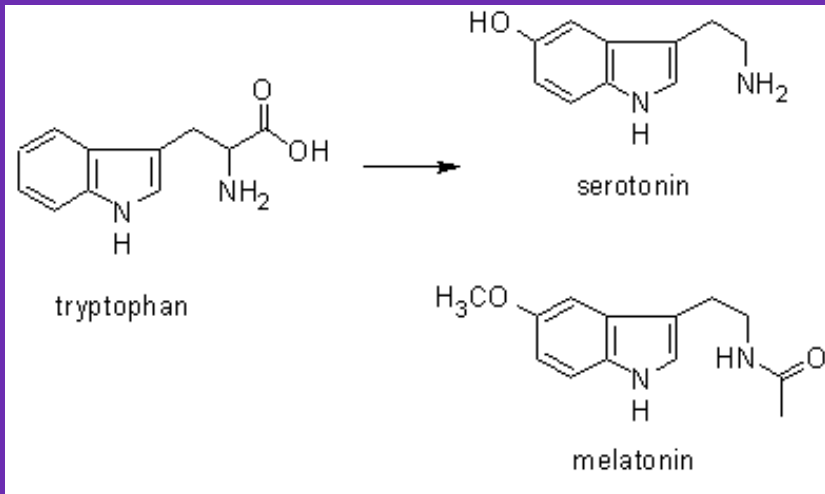


**Obr. 1** Regulace produkce melatoninu – schematické znázornění signální dráhy.

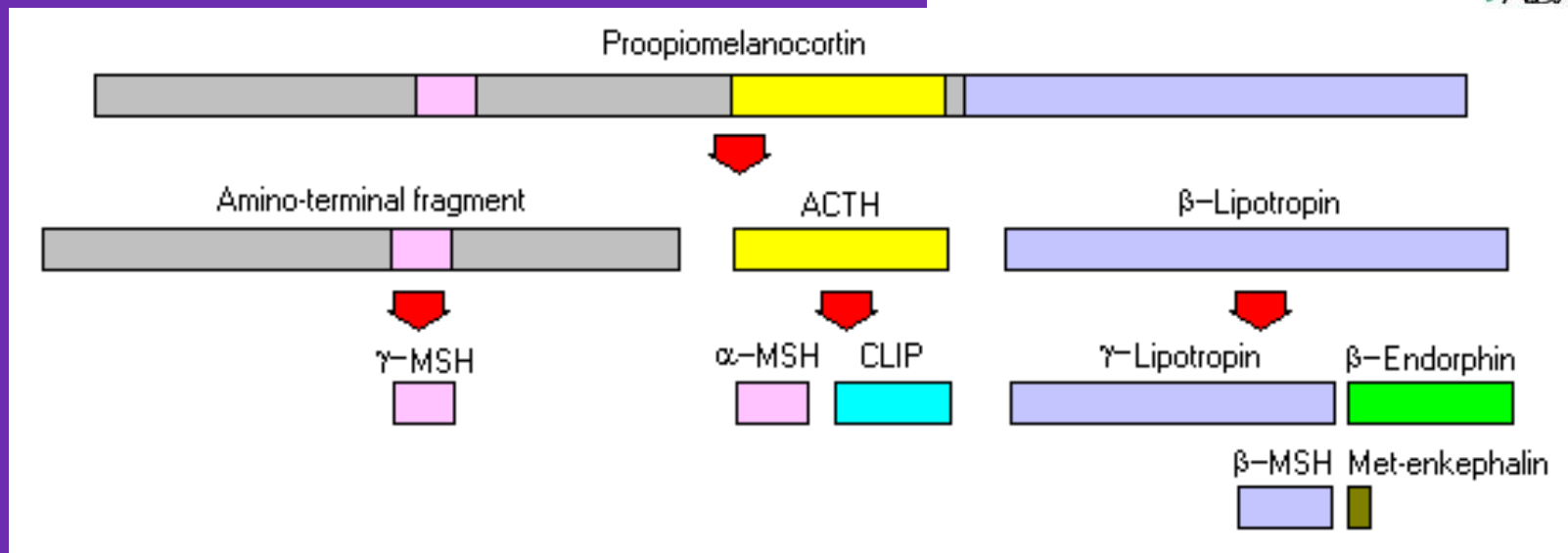
Hlavním regulátorem syntézy melatoninu je světlo. Suprachiasmatické jádro hypotalamu (SCN) dostává fotosenzorickou informaci z očí skrze retinohypotalamický trakt. Dráha pak vede přes ganglion cervicale superior nervovými vlákny sympatiku do epifýzy. Světlo synchronizuje cirkadiální pacemakerový mechanismus v SCN s vnějšími podmínkami a vede k blokádě stimulační transmise v epifýze – potlačuje produkci melatoninu. Po expozici světlu (nebo po podání propranololu) je vylučování noradrenalinu z nervových zakončení v epifýze zredukováno nebo zastaveno [1].



# Melatonin



ADAM.

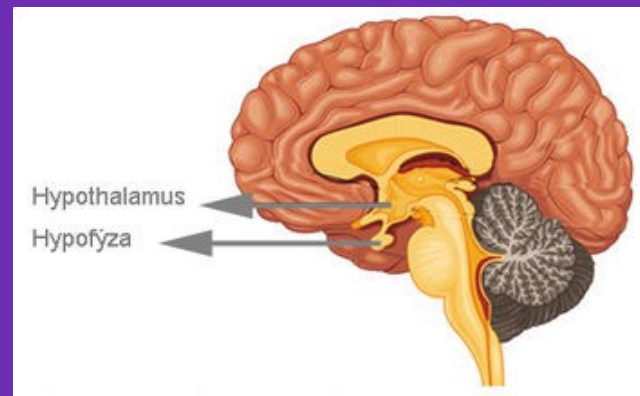


# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypofýza (podvěsek mozkový)

Neurohypofýza (zadní lalok)

- netvoří hormony, pouze je shromažďuje a distribuuje, hormony vznikají v neurosekretorických buňkách hypotalamu
- **oxytocin** - při kojení stahy svalstva kolem mléčné žlázy, chování, stahy děložního svalstva při porodu a po porodu
- **antidiuretický hormon** (vasopresin , ADH) - reabsorpce vody v ledvinných kanálcích



# Žlázy s vnitřní sekrecí

Hypofýza (podvěsek mozkový)

Adenohypofýza (přední lalok)

- **růstový hormon** (somatotropní hormon, STH, growth hormone)
- **prolaktin** (luteotropní hormon, LTH) - laktační hormon podporující tvorbu mléka při kojení, růst mléčné žlázy

**Glandotropní hormony**

- adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotropic hormone, ACTH)
- thyreotropní hormon (thyroid-stimulating hormone, TSH)- stimuluje syntézu a uvolňování hormonů štítné žlázy
- gonadotropní hormony
- folikuly stimulující hormon (follicle-stimulating hormone, FSH) tvorba estrogenu, růst folikulů, spermií
- luteinizační hormon (LH), luteinizace = vývoj žlutého tělíska uvnitř prasklého Graafova folikulu, produkce vajíček a spermií, produkce pohlavních hormonů - testosteronu

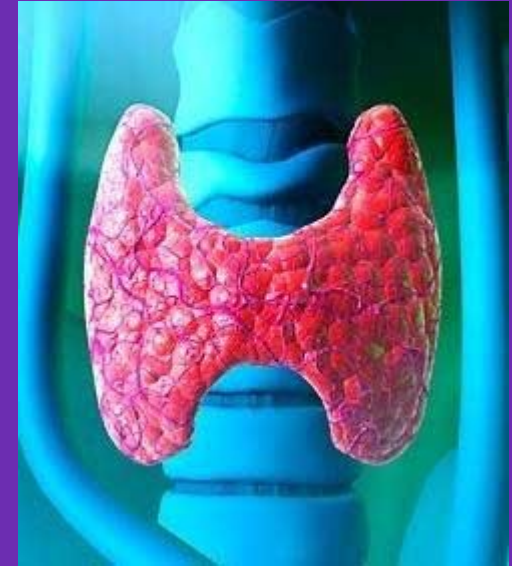
# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Štítná žláza

- **thyroxin** (T4) - MTB, růst a vývoj
- **trijodthyronin** (T3)
- **kalcitonin** - snižuje hladinu vápenatých a fosforečnanových iontů v krvi jejich ukládáním do kostí
- **kalcitriol** - aktivní forma vitamínu D, zvyšuje tvorbu Ca vázajícího proteinu = zvýšení plazmatické hladiny vápníku vázaného ze střeva

## Příštitná tělíska

- **parathormon** (parathyroid hormone, PTH) zvyšuje hladiny  $\text{Ca}^{2+}$  v krvi (z kostní tkáně), stimuluje tvorbu kalcitriolu
- zvýšené vyplavování  $\text{HPO}_4^{2-}$



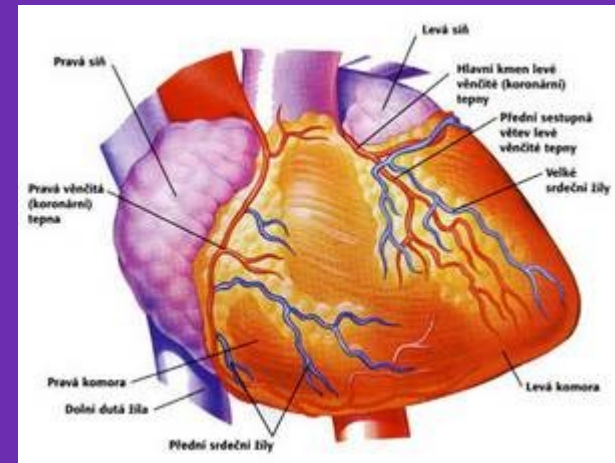
# Žlázy s vnitřní sekrecí

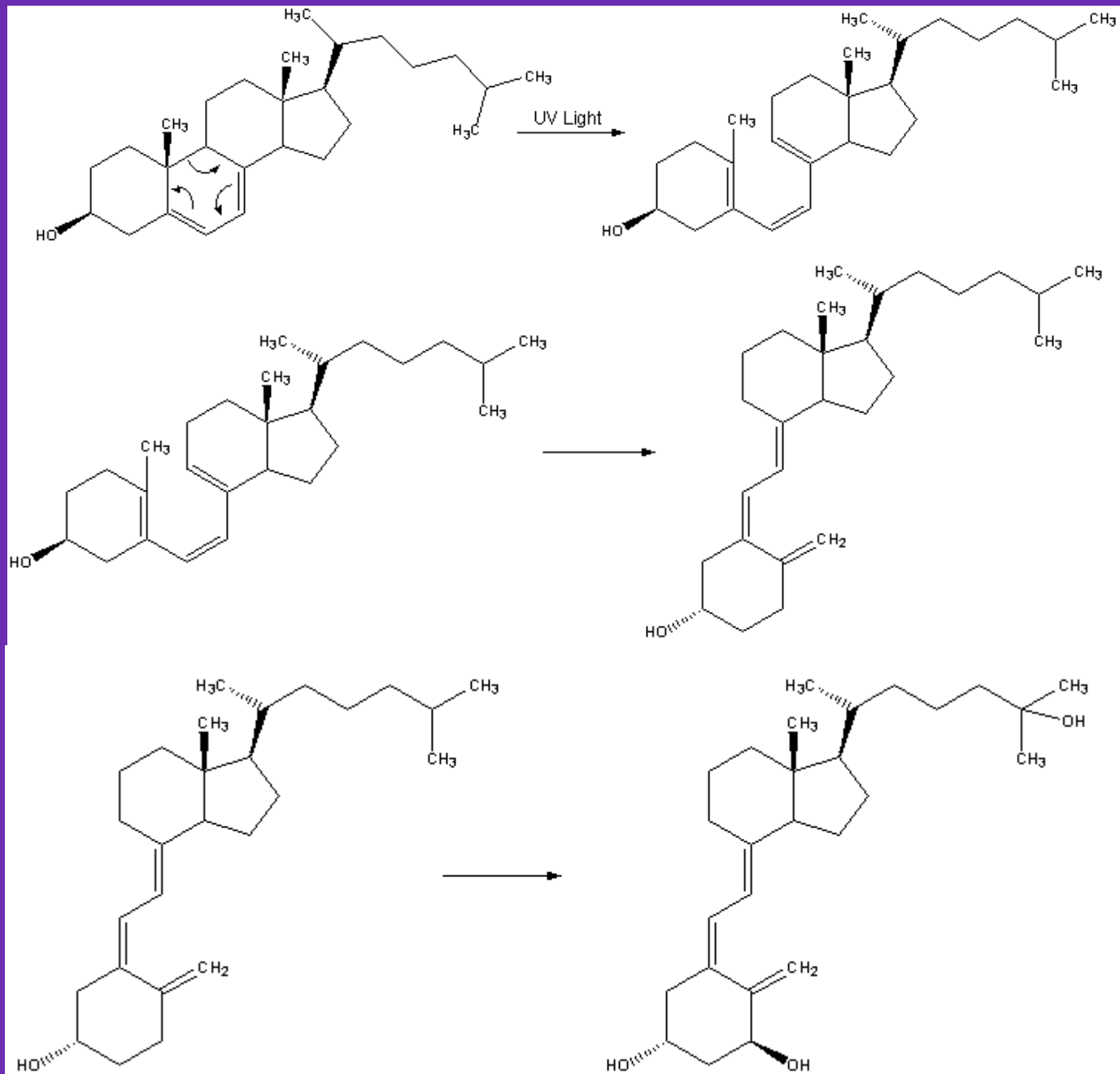
## Srdce

- **atriální natriuretický peptid** (atrial-natriuretic peptide, ANP) - zvýšení exkrece sodíku, močení, relaxace cév...snižuje TK
- brání tvorbě reninu, vasopresinu a aldosteronu

## Kůže

- **kalciferol** (cholecalciferol = vitamin  $D_3$  - prekurzor kalcotriolu)
- 7-dehydrocholesterol - provitamin  $D_3$  - vitamin  $D_3$  - kalcitriol





# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Žaludek a střeva

- gastrin
- sekretin
- cholecystokinin (CCK)
- somatostatin
- neuropeptid Y
- ghrelin

## Játra

- somatomedin (růst kostí)
- angiotenzinogen
- trombopoetin

## Langerhansovy ostrůvky v pankreatu (slinivce břišní)

- inzulin
- glukagon
- somatostatin
- pankreatický polypeptid

## Tuková tkáň

- leptin - přísun jídla, MTB, reprodukce





# Žlázy s vnitřní sekrecí

## Nadledvinkové žlázy

### Nadledvinková kůra

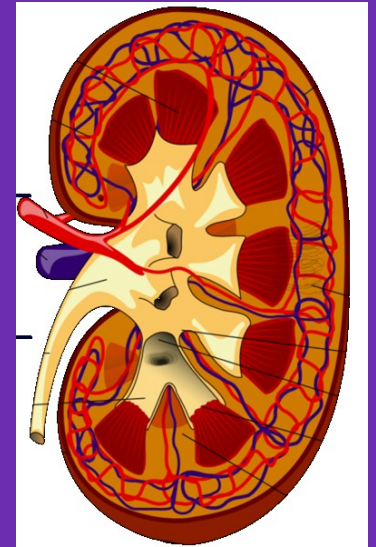
- glukokortikoidy (kortizol - stresová odpověď)
- mineralokortikoidy (aldosteron - řídí homeostázu Na<sup>+</sup> a K<sup>+</sup> iontů)
- androgeny (testosteron)

### Nadledvinková dřeň

- adrenalin (epinefrin) - zvyšuje srdeční frekvenci
- noradrenalin (norepinefrin) - zužuje cévy (zvyšuje krevní tlak)

## Ledvina

- renin (RAAS)
- erythropoetin (EPO)



# Renin

- enzym (nikoliv hormon v pravém slova smyslu), který se tvoří v buňkách juxtaglomerulárního aparátu
- štěpí alfa-globulin krevní plazmy a tak dává vzniknout angiotensinu I (po další přeměně angiotensin II - tkáňový hormon).
- **RAAS (renin-angiotensinový systém)**, který se podílí na řízení vylučování vody a iontů ledvinami

## Sekrece reninu je regulována:

a) tlakem krve v ledvinné tepně (přívod krve do ledviny) - pokles tlaku zvyšuje jeho vylučování

b) koncentrací  $\text{Na}^+$  iontů v krvi - pokles koncentrace zvyšuje jeho produkci

c) koncentrace  $\text{Na}^+$  iontů v Henleově kličce (část tubulárního systému ledviny) zvýšená koncentrace stimuluje produkci

d) adrenergní nervové impulsy způsobují jeho vyplavení

Ovlivnění sekrece reninu je zpětnovazebné - tzn. po snížení intenzity vyvolávajícího impulsu se snižuje i intenzita jeho vyplavování do krve.

# Žlázy s vnitřní sekrecí

Muži

Varlata - Leydigovy buňky

- androgeny (testosteron)

Ženy

Vaječnickový folikul

- estrogen

Žluté tělísko

- progesteron

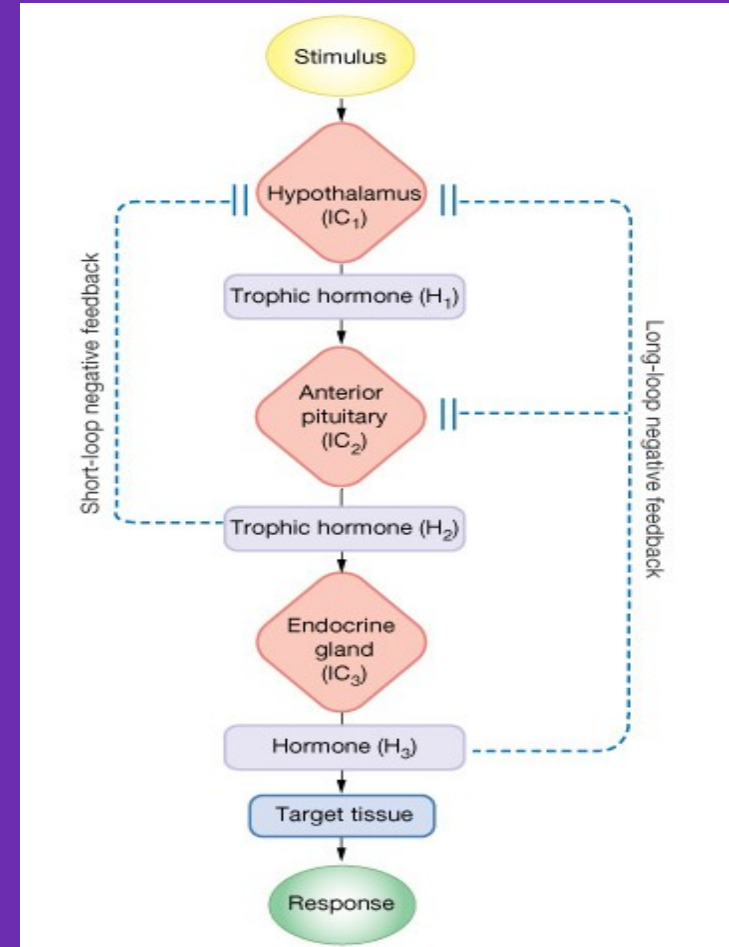
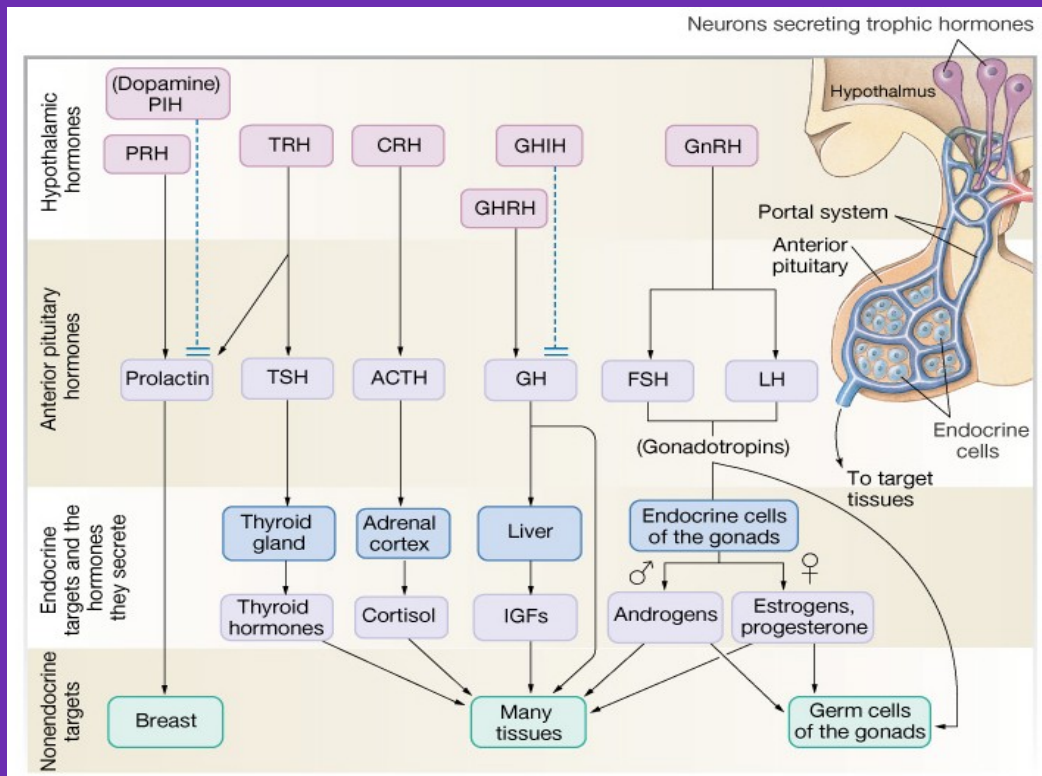
Placenta (v těhotenství)

- estradiol, progesteron
- chorionický gonadotropin (hCG - řídí MTB a fudržení CL)
- chorionický somatotropin (hCS - fce jako STH a prolaktin)
- placentální laktogen (hPL)



# Žlázy s vnitřní sekrecí

Endokrinní kontrola - tři úrovně integrace



# Hormony

- hormony ovlivňují metabolismus, hospodaření s vodou a ionty, růst, rozmnožování

## Typy mediátorů dle způsobu účinku

- **regulační** - ovlivňují jiné endokrinní žlázy (liberiny hypotalamu, tropní hormony předního laloku hypofýzy)
- **hormony s přímým účinkem na tkáň** (inzulin, tyroxin)
- **hormony působící lokálně** - endotelin

# Hormony

- **katabolické hormony:** kortizol, tyroxin, parathormon, tyreokalcitonin, glukagon
- **anabolické hormony:** androgeny, estrogeny, gestageny, inzulin, somatotropní hormon

## Tkáňové hormony

- žaludek: gastrin - stimulace peristaltiky, tvorba žaludeční šťávy
- tenké střevo: sekretin - stimuluje žlučník a pankreas; somatostatin - inhibuje žlučník a pankreas; motilin - stimuluje peristaltiku



# Hormony

## Typy mediátorů dle chemické struktury

### Hydrofilní hormony

- Proteiny a peptidy
- Aminokyseliny a deriváty aminokyselin

### Hydrofóbní hormony

- Steroidy a retinoidy

## Transport hormonů

- některé hormony volně rozpuštěny v krvi
- většina hormonů ve vazbě k plazmatickým proteinům (př. steroidy)

# Hormony

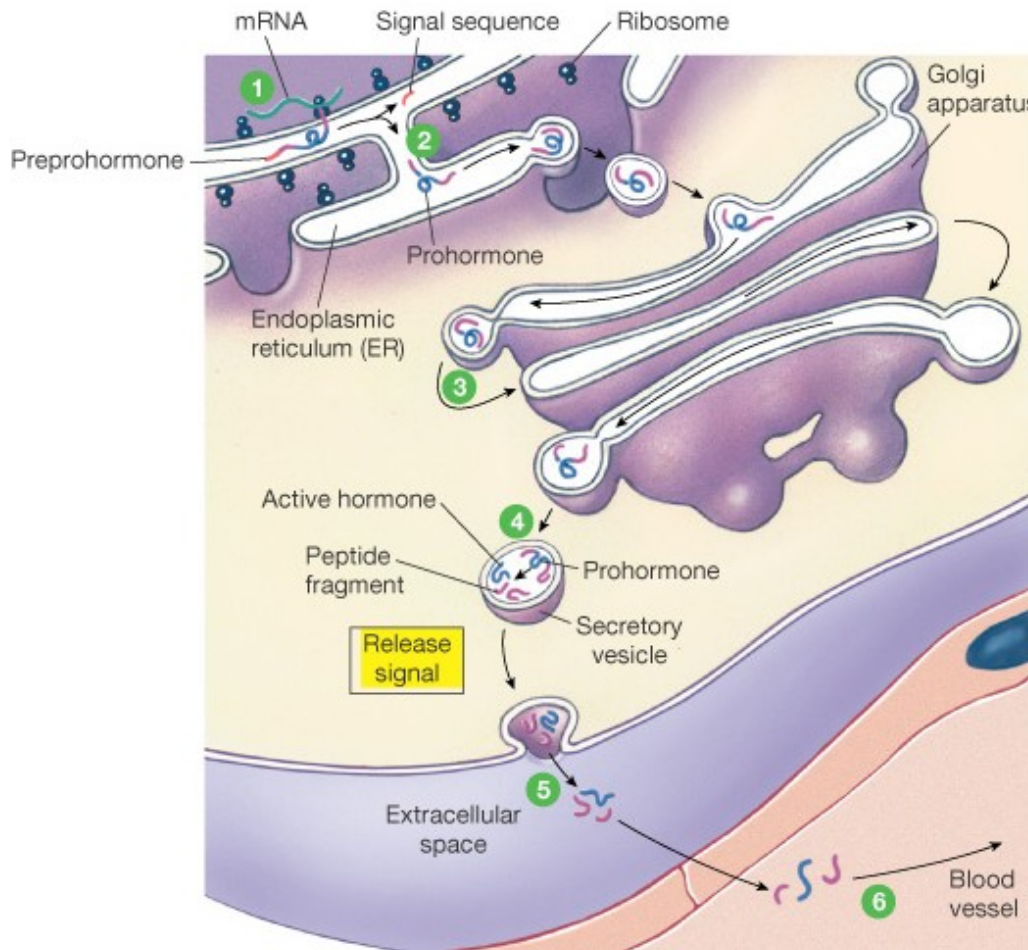
## Typy mediátorů dle chemické struktury

### Hydrofilní hormony

- Proteiny a peptidy
  - sestávají ze specifických AMK
  - obvykle syntetizovány jako velké prekurzory
  - skladovány intracelulárně
  - tyreotropin, luteinizační hormon...
- Aminokyseliny a deriváty aminokyselin
  - glycin
  - GABA, histamin, tyroxin, katecholaminy

# Hormony

## Proteinové a peptidové hormony



**1** Messenger RNA on the ribosomes of the ER binds amino acids into a peptide chain called a **preprohormone**. The chain is directed into the ER lumen by a **signal sequence** of amino acids.

**2** Enzymes in the ER chop off the signal sequence, creating an inactive **prohormone**.

**3** The prohormone passes from the ER through the Golgi apparatus.

**4** Secretory vesicles containing enzymes and prohormone bud off the Golgi. The enzymes chop the prohormone into one or more active peptides plus additional peptide fragments.

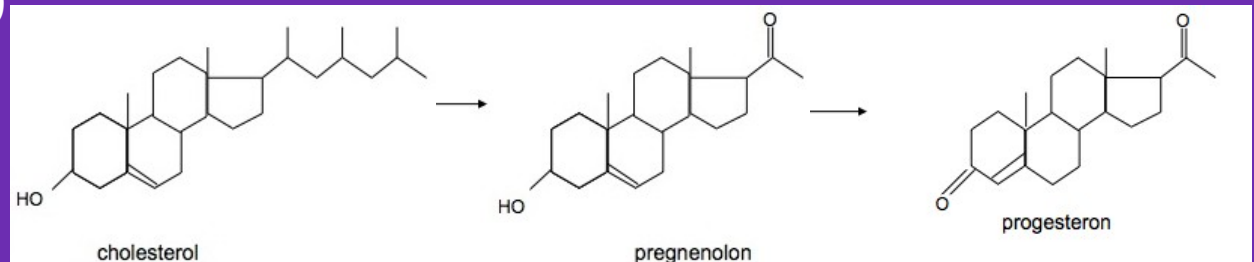
**5** The secretory vesicle releases its contents by exocytosis into the extracellular space.

**6** The hormone moves into the circulation for transport to its target.

# Hormony

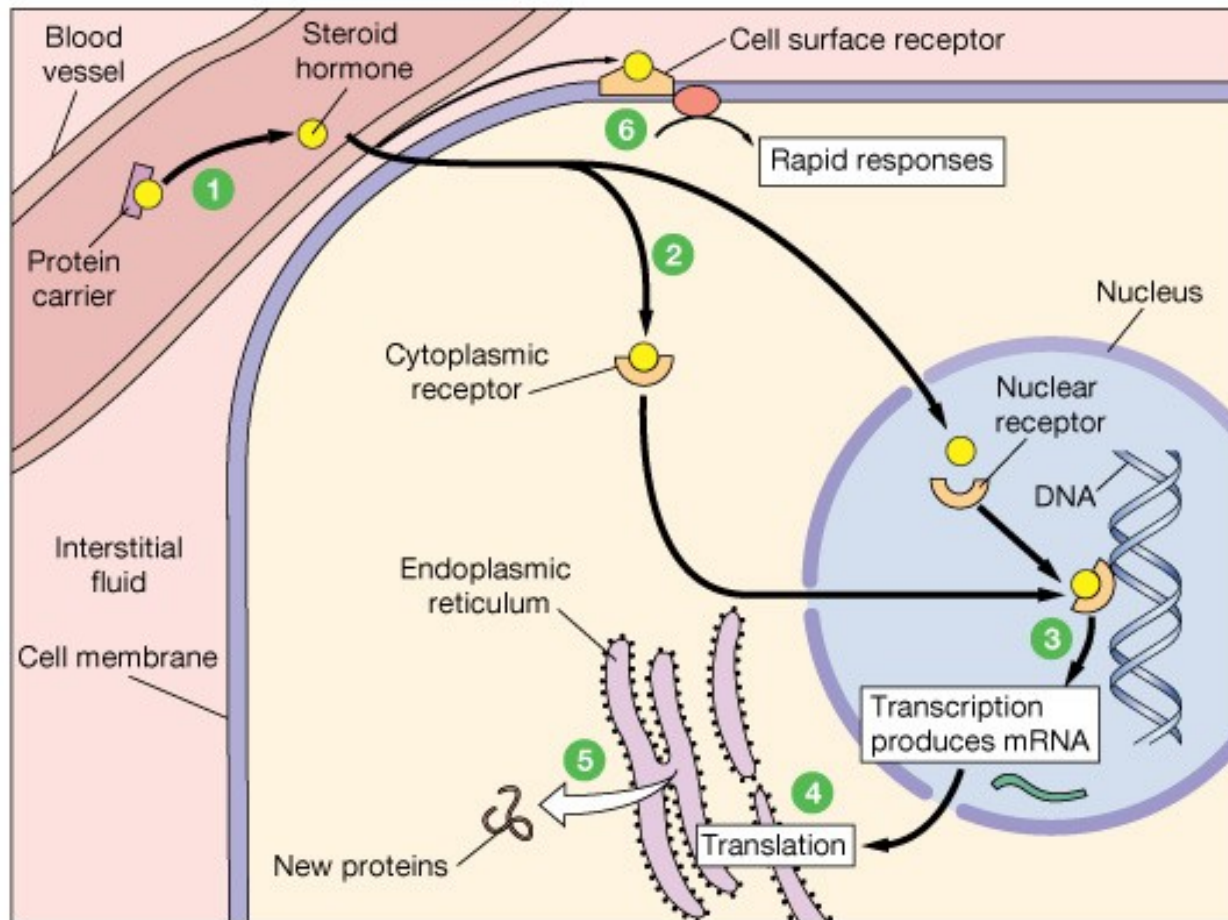
## Hydrofóbní hormony

- vznikají z cholesterolu procesem steroidogeneze
  - z b. se uvolňují bezprostředně po dokončení syntézy
  - nejsou ukládány do zásoby, ale v případě potřeby se zvyšuje jejich syntéza
  - v krvi jsou transportovány z velké části navázané na plazmatické bílkoviny, malá část steroidních hormonů je v plazmě ve volné (nenavázané) formě
  - v cílové tkáni působí cestou nitrobuněčných receptorů (cytoplazmatické a nukleární)
  - aktivují přes specifické responzivní elementy syntézu proteinů
- 
- Glukokortikoidy (kortizol)
  - Mineralokortikoidy (aldosteron)
  - Androgeny (testosteron)
  - Estrogeny (estradiol)
  - Progesteron
  - Kalcitriol



# Hormony

## Steroidní hormony



- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.

# Hormony

## Hormonální regulace

- hladiny hormonů cirkulujících v krvi jsou důsledně kontrolovány třemi homeostatickými mechanismy:
  1. Když jeden hormon stimuluje produkci druhého, druhý potlačuje produkci první. Příklad: FSH stimuluje uvolňování estrogenů z vaječnicku folikul → vysoká úroveň estrogenu naopak potlačuje další produkci FSH.
  2. Protichůdné dvojice hormonů. Příklad: Zvýšením koncentrace inzulínu dojde k poklesu hladiny krevního cukru (glukózy), glukagon stimuluje játra k odbourávání glykogenu.
  3. Hormonální sekrece jednoho hormonu se zvyšuje (snižuje) působením druhého hormonu, jehož koncentrace se snižuje (nebo zvyšuje). Příklad: stoupající hladina  $\text{Ca}^{2+}$  v krvi potlačuje produkci PTH, nízká úroveň  $\text{Ca}^{2+}$  ho stimuluje.



# Endokrinopatie

## Mechanismus vzniku

### 1. Primární - deficit hormonu

- destrukční proces postihující žlázu nebo porucha syntézy
- hereditární - genetický defekt
- získaný - infekce, infarkt, komprese tumorem, autoimunita (většinou hypersensitivita II. typu)

### 2. Sekundární - nadbytek hormonu

- autotopická sekrece - tumor (adenom), imunopatologická (hypersensitivita V. typu - stimulace antireceptorovými Ig)
- ektopická sekrece = jinde - tumor
- exogenní (iatrogenní) - terapeutická nutnost

### 3. Terciární - rezistence k hormonu

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

# Endokrinopatie

## Endokrinní porucha

- Centrální úroveň (hypotalamická / hypofyzární)
- Periferní úroveň (dysfunkce periferní žlázy)
- Receptorová / postreceptorová úroveň (necitlivost cílové tkáně na působení hormonu)

## Projevy endokrinopatií

Lokální - výsledek lokálního poškození nebo expanze (nádor, zánět...)

Systémové - výsledek hormonální tvorby pro danou endokrinopatii

- Hypofunkce
- Hyperfunkce

## Diagnostika

- Analýza hladin hormonů
- Dynamické testy

# Hypotalamus

Fce:

1. koordinace funkcí vegetativního a somatického nerv. systému, limbického systému, imunity a endokrinních žláz → **udržování homeostázy**
  - termoregulace
  - chemická homeostáza (osmolarita, acidobáza, cirk. volum)
  - kontrola uvolňování hormonů z adenohipofýzy (hypofyzeotropní hormony)
  - produkce hormonů uvolňovaných do neurohipofýzy
  - kontrola energetického metabolismu (množství tukových zásob, pocit sytosti/hladu)
  - kontrola reprodukčních (sexuálních) funkcí
  - kontrola vegetativního nerv. systému
  - koordinace stresové reakce
2. lokální porušení hematoencefalická bariéry umožňují funkci "-statů"

Hypotalamus tvořen jádry v okolí 3. komory

- nervová spojení s ostatními částmi CNS (front. laloky a mozk. kmenem) vč. **axonálního transportu** do neurohipofýzy
- **portální systém** mezi hypothalamem a adenohipofýzou

# Hypotalamus

Poruchy fce:

## 1. hypofunkční syndromy

hypothalamický hypopituitarismus

- porucha GnRH (→ hypogonadismus)
- porucha GHRH (→ nanismus)

## 2. hyperfunkční syndromy

pubertas praecox

- předčasné zahájení pulzní sekrece GnRH
- pokud je důvodem předč. produkce pohl. hormonů v kůře nadledvin nebo gonádách, jedná se o pseudopubertas praecox

# Neurohypofýza

## Poruchy fce:

### 1. hypofunkční syndromy

#### centrální diabetes insipidus

- nedostatek vasopresinu - narušení hospodaření těla s vodou - polyurie
- centrální DI - při poškození >85% ADH - produkujících neuronů nebo neurohypofýzy = ↓ ADH
- renální DI - z důsledku mutací v genech pro ADH-receptory (V2) nebo aquaporin-2 = ↑ ADH
- těhotenský DI - placenta produkuje enzym vazopresinázu (štěpí ADH)

### 2. hyperfunkční syndromy

#### syndrom nadměrné produkce ADH (Schwartz-Barterův syndrom)

- vede k retenci tekutiny (hyponatremii) a hypertenzi

# Adenohypofýza

Poruchy fce:

## 1. hypofunkční stavy

Hypopituitarismus

- pokles činnosti gonád, štítné žlázy a nadledvin
- v dětství hypofyzární nanismus
- vzniká úrazem, hemoragií, ischemií - nekróza hypofýzy

Hypofyzární kóma - např. Sheehanův syndrom

- v těhotenství adenohypofýza hypertrofuje, je citlivá k ischemii
- při velkých poporodních ztrátách krve může dojít k ischemii a akutní nekróze



# Adenohypofýza

Poruchy fce:

## 2. hyperfunkční stavy

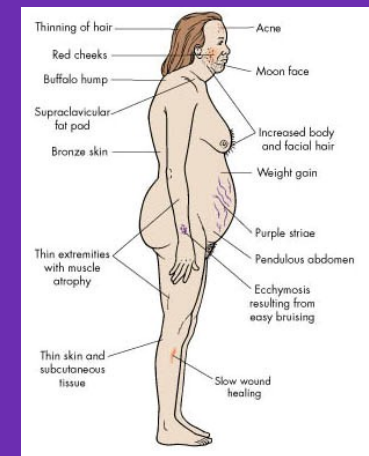
- nejč. benigní nádory (adenomy) - prolaktinom, STH nebo ACTH produkující adenom, ostatní vzácně

Hyperpituitarismus - gigantismus a akromegalie

- adenom produkují GH
- v dětství gigantismus v dospělosti akromegalie

Cushingova choroba

- nadprodukce ACTH v důsledku adenomu
- projevem je: zvýšená chuť k jídlu, obezita, deprese, HT, DM, hyperglykémie, osteoporóza...

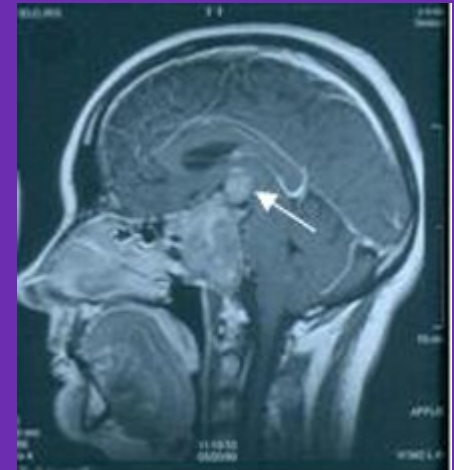


# Prolaktinom

- adenom hypofýzy, benigní nádor (nitrolební hypertenze, ztráta zraku)
- produkuje prolaktinu (hyperprolaktinémie)

## Příznaky

- galaktorea - vylučování mateřského mléka mimo období laktace
- amenorea - vynechání menstruace minimálně ve dvou cyklech
- impotence a neplodnost
- snížení libida



Hladina prolaktinu fyziologicky zvýšena:

- v časných ranních hodinách, během těhotenství a kojení, během působení různých druhů stresu
- terapie estrogeny nebo terapie dopaminergními antagonisty

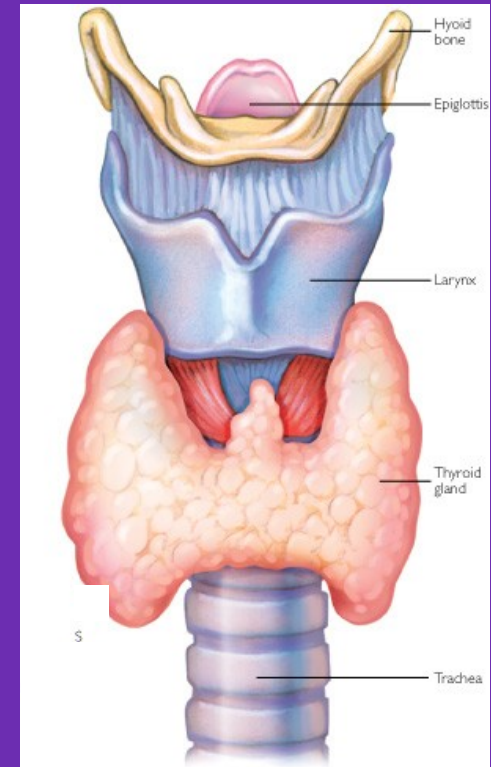
## Pseudoprolaktinom

- hormonálně neaktivní adenom hypofýzy, který ale svou přítomností naruší spojení hypothalamus-hypofýza, čímž zabrání uvolnění dopaminu přirozeného antagonisty prolaktinu.

# Štítná žláza

## Fce

- Zvýšení metabolické aktivity tkání - zvýšení aktivity  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPázy, zvýšení spotřeby  $\text{O}_2$  a zvýšení produkce tepla
- Pozitivní vliv na růst a vyžrávání tkání
- Zvýšení lipolýzy a resorpce glycidů z GIT
- Zvýšení exprese adrenergických receptorů např. na myokardu
- V prenatálním vývoji důležitá při vývoji skeletu (STH), nervového systému



# Štítná žláza

## Poruchy fce:

### Eufunkční struma

- zvětšení ŠŽ
- příčina:
  - tyreotoxikóza, zánět, tumor
  - nedostatek hormonů ŠŽ díky enz. defektům, nedostatek substrátu pro tvorbu hormonu (jód) ... prostá struma

### 1. Hypofunkce

- zpomalení MTB, růstu kostí, hyperlipidémie a kardiomyopatie

### Kretenismus

- v dětství (i plod i utero) - deficit jódu, v dospělosti myxedém

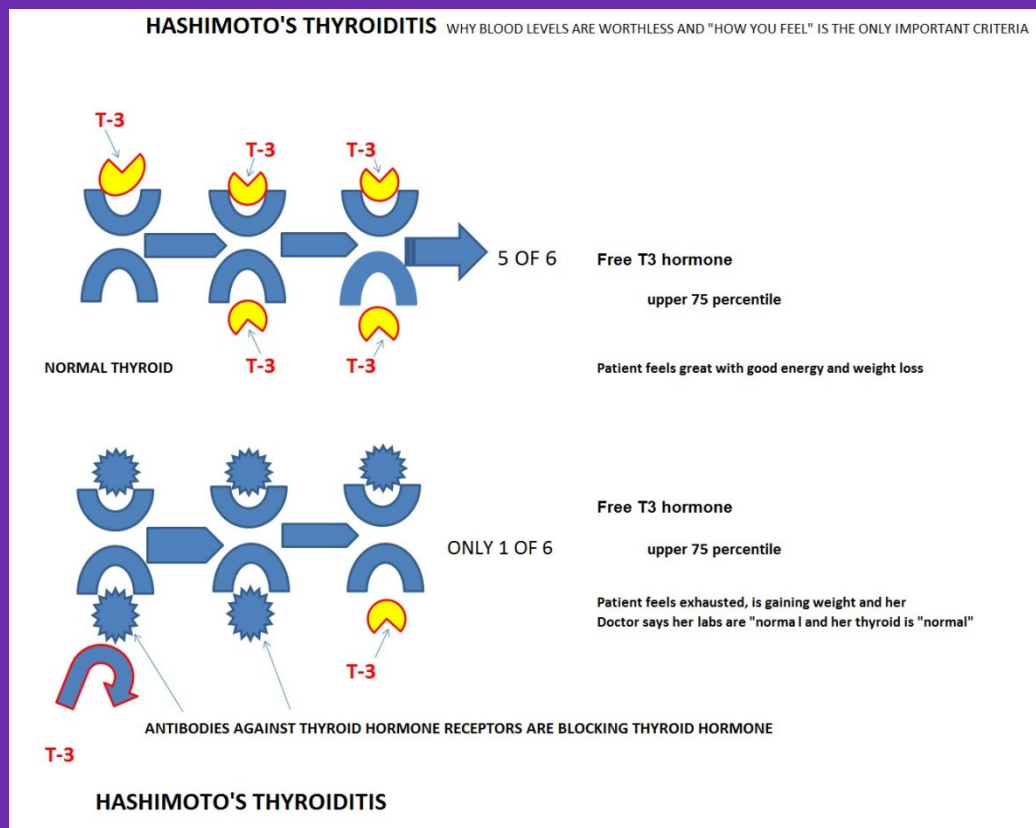
### Hashimotova tyreoiditida

- autoimunitní

# Štítná žláza

## Hashimotova tyreoiditida

- defekt fce supresorových T lymf, Th lymf pak stimulují B lymf k tvorbě protilátek (Tg Ab, TPO Ab, TSH-R (block) Ab) proti antigenům ŠŽ
- lymf uvolňují cytokiny, rozvoj zánětu a destrukce ŠŽ



# Štítná žláza

Poruchy fce:

## 2. Hyperfunkce

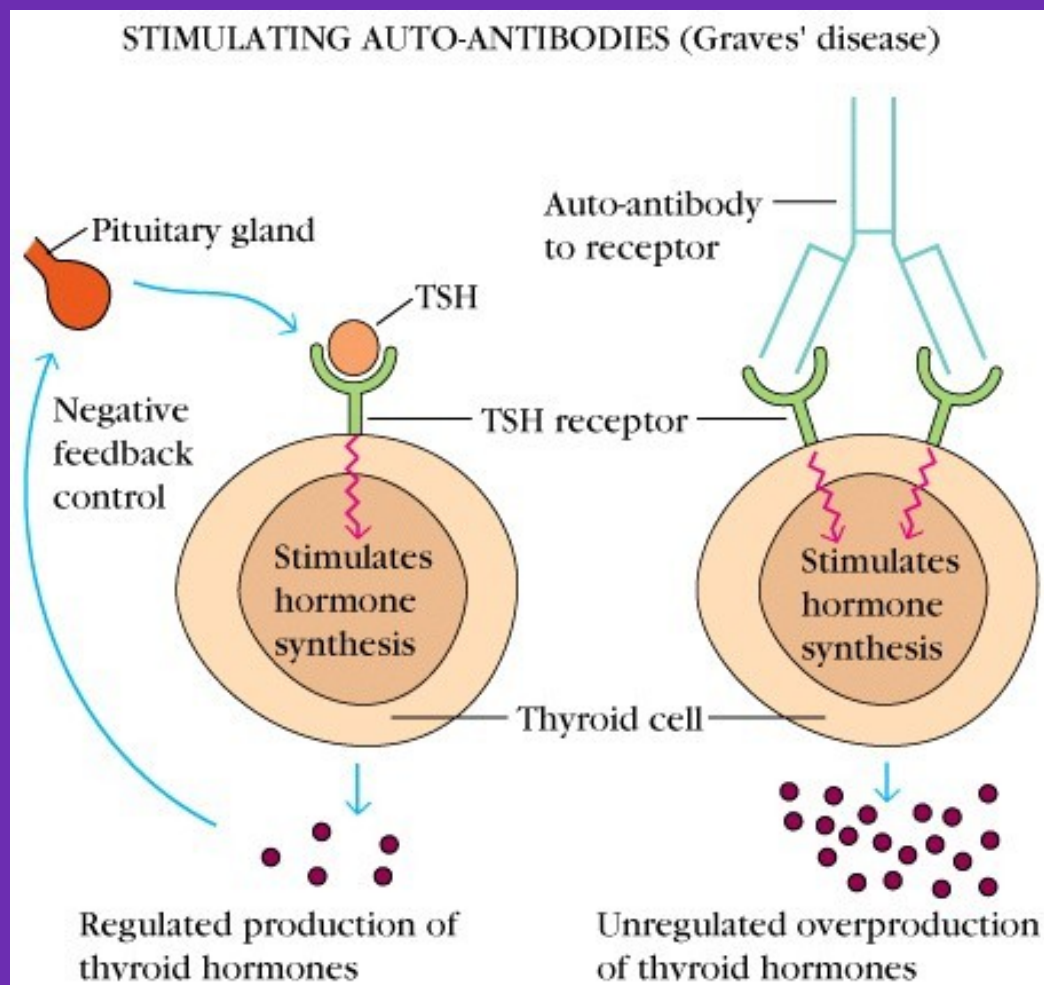
Hypertyreóza (tyreotoxikóza) - např. Graves-Basedowova nemoc

- autoimunitní
- tvorba abnormálního stimulatoru (TSH-R(stim)Ab), který se váže na TSH receptory a aktivuje adenylácyklázu, což vyvolává hypersekreci tyreoidních hormonů
- u mladších žen (5:1)



# Štítná žláza

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) - např. Graves-Baseowova nemoc



# Příštítná tělíška

Fce:

- Čtyři tělíška v „rozích“ štítné žlázy
- Produkuje PTH (peptid)
- Regulace hladiny ionizovaného Ca - reaguje na nízké hladiny
- PTH ovlivňuje b.
  - ledvin - zvýšení reabsorpce profiltrovaného  $\text{Ca}^{2+}$ , snížení reabsorpce  $\text{PO}_4^-$ , zvýšení tvorby vitamínu  $\text{D}_3$
  - kostí - uvolnění mobilizovaného  $\text{Ca}^{2+}$ , aktivace osteoklastů
  - střev - zvýšená absorpce  $\text{Ca}^{2+}$

# Biochemie $\text{Ca}^{2+}$

$\downarrow \text{Ca}^{2+}$

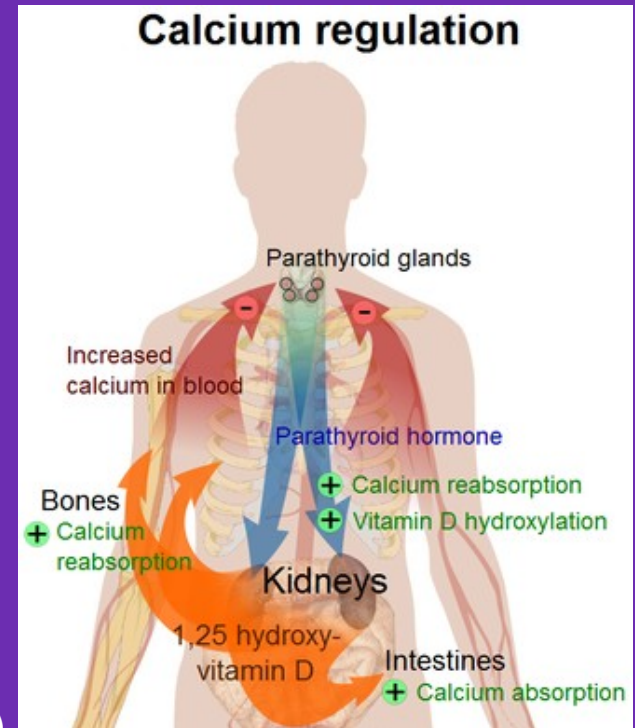
Etiologie:

- Hypoparatyreóza ( $\downarrow \text{PTH}$ ,  $\uparrow \text{HPO}_4^{2-}$ )
- Vitamin D3 deficiencie ( $\uparrow \text{PTH}$ ,  $\downarrow \text{HPO}_4^{2-}$ )
- Pankreatitida
- Chronické selhání ledvin ( $\uparrow \text{PTH}$ ,  $\uparrow \text{HPO}_4^{2-}$ )
- Malnutrice ( $\uparrow \text{PTH}$ ,  $\downarrow \text{Mg}^{2+}$ )

$\uparrow \text{Ca}^{2+}$

Etiologie:

- Primární hyperparatyreóza ( $\uparrow \text{PTH}$ ,  $\downarrow \text{HPO}_4^{2-}$ )
- Vit. D3 intoxikace ( $\downarrow \text{PTH}$ ,  $\uparrow \text{HPO}_4^{2-}$ )
- Insuficience kůry nadledvin (kortizol inhibuje resorpci  $\text{Ca}^{2+}$  ve střevě)
- Malignity (ca prsu, bronchogenní ca, myelom) - (PTHrP, IL-6 nebo jiný cytokin)
- Imobilizace
- Sarkoidóza (tvorba 1,25-OH-D3 vit. v makrofázích)



# Příštítná tělíska

## Poruchy fce:

- Primární poruchy - poruchy vlastní žlázy
- Sekundární poruchy - způsobené změnami koncentrace vápenatých iontů v důsledku jiných chorob
- Poruchy reaktivity tkání pseudohypoparatyreoidismus

## 1. Hypofunkce

### Hypoparatyreóza

- způsobuje hyperfosfatémii a hypokalcémii (s tím je spojena tetanie), psychické poruchy
- primární - chirurgické odstranění, autoimunitní poškození
- sekundární - např. zvýšený příjem nebo zvýšená produkce vitamínu D (tlumí sekreci PTH a zvyšuje uvolňování kalcia z kostí)

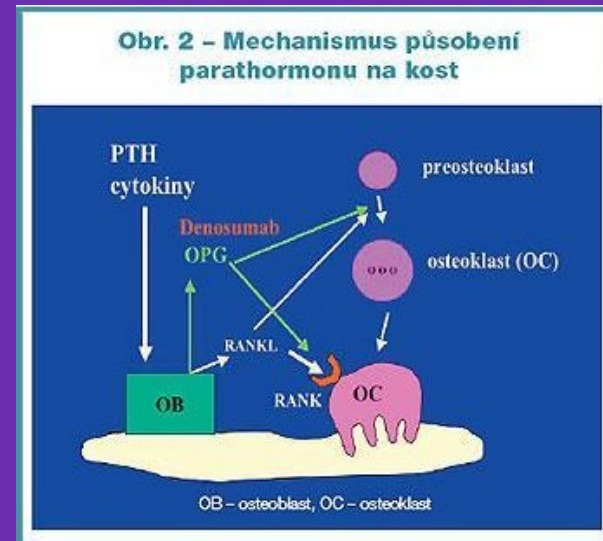
# Příštítná tělíska

Poruchy fce:

## 2. Hyperfunkce

Hyperparatyreóza

- primární - příčinou je hyperplazie nebo adenom, hyperkalciurie, úbytek kostní hmoty
- sekundární - příčinou je porucha, kt. snižuje koncentraci ionizovaného kalcia v plazmě a tk. moku, hypovitaminóza vit. D, chronické selhání ledvin (nedostatečné vylučování fosfátů) - osteodystrofie, hyperfosfatémie

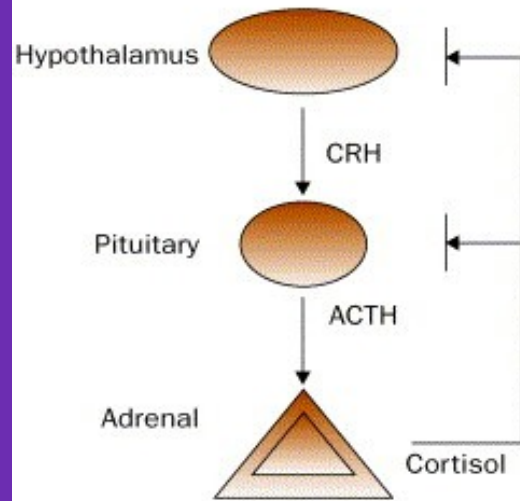


# Kůra nadledvin

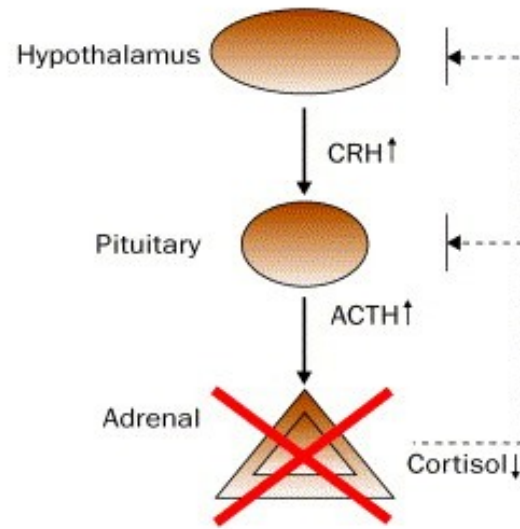
Fce:

- steroidogeneze
- tři zóny
  - Glomerulosa (zevní) mineralkortikoidy - aldosteron, angiotensin
  - Fascikulata (střední) glukokortikoidy, ACTH
  - Retikularis (vnitřní) androgeny, ACTH
- různá enzymová výbava
- enzymové defekty

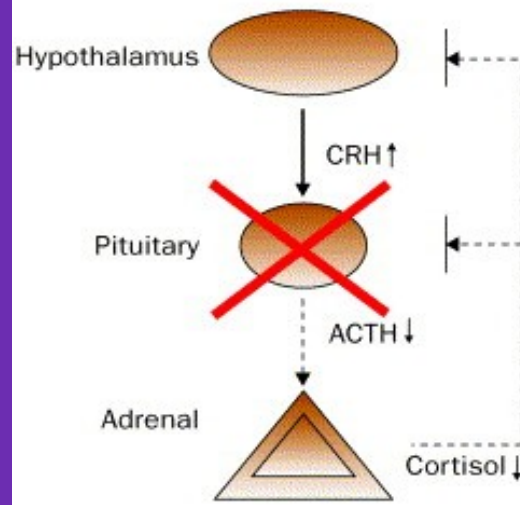
**Physiological situation**



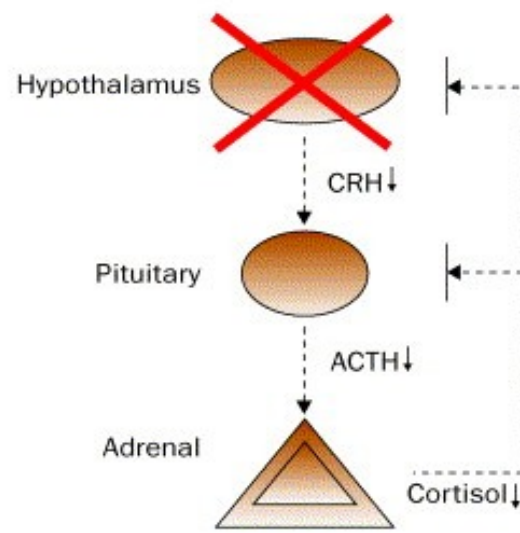
**Primary adrenal insufficiency**



**Secondary adrenal insufficiency**



**Pituitary disease**



**Hypothalamic disease**



# Kůra nadledvin

Poruchy fce:

Primární /sekundární

## 1. Hypofunkce

Hypokortikalismus

- primární

Addisonova choroba (autoimunnitní)

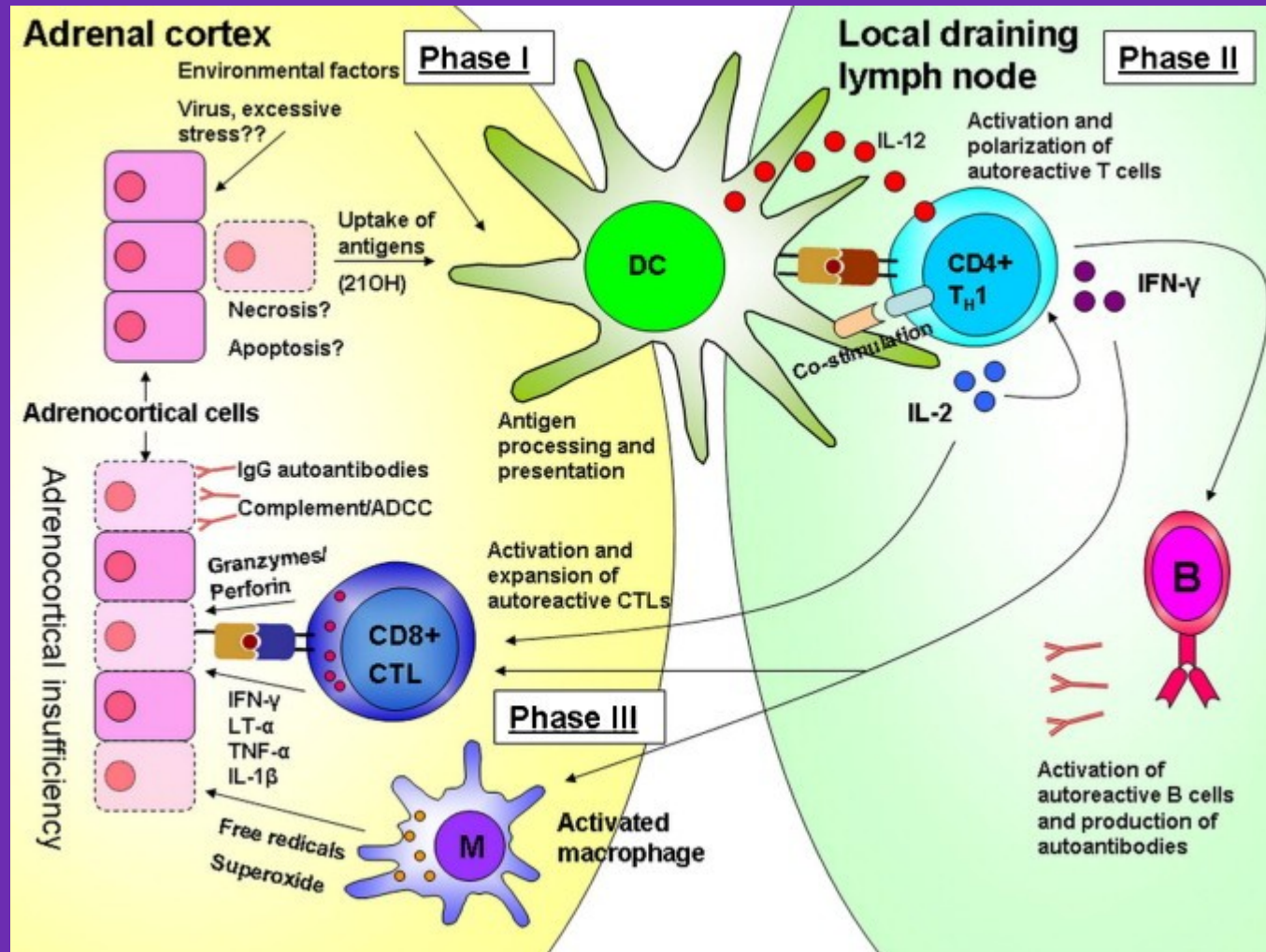
- destruktivní proces zpravidla v celém rozsahu kortexu - při postupné destrukci kůry nadledvin zpočátku snížená tolerance stresu, adrenální insuficience se manifestuje až v okamžiku zničeno ~90% žlázy
- je snížena produkce kortizolu, aldosteronu a adrenálních androgenů - život ohrožující stav (tzv. Addisonská krize)
- symptomy:
  - slabost ( $\uparrow K^+$ ), anorexie, hypotenze ( $\downarrow Na^+$ ), nausea, průjem nebo obstipace ( $\uparrow Ca^{2+}$ ), zvracení, hypoglykemie, bolest břicha (lymfocytóza), ztráta váhy, hyperpigmentace

Adrenokortikální krize

Hypofunkce s dostatečnou produkcí mineralokortikoidů

- sekundární - způsobena nedostatečnou stimulací nadledvin ACTH

# Addisonova choroba



# Kůra nadledvin

## 2. Hyperfunkce

Hyperkortikalismus

Cushingův syndrom

- tumor kůry nadledvin

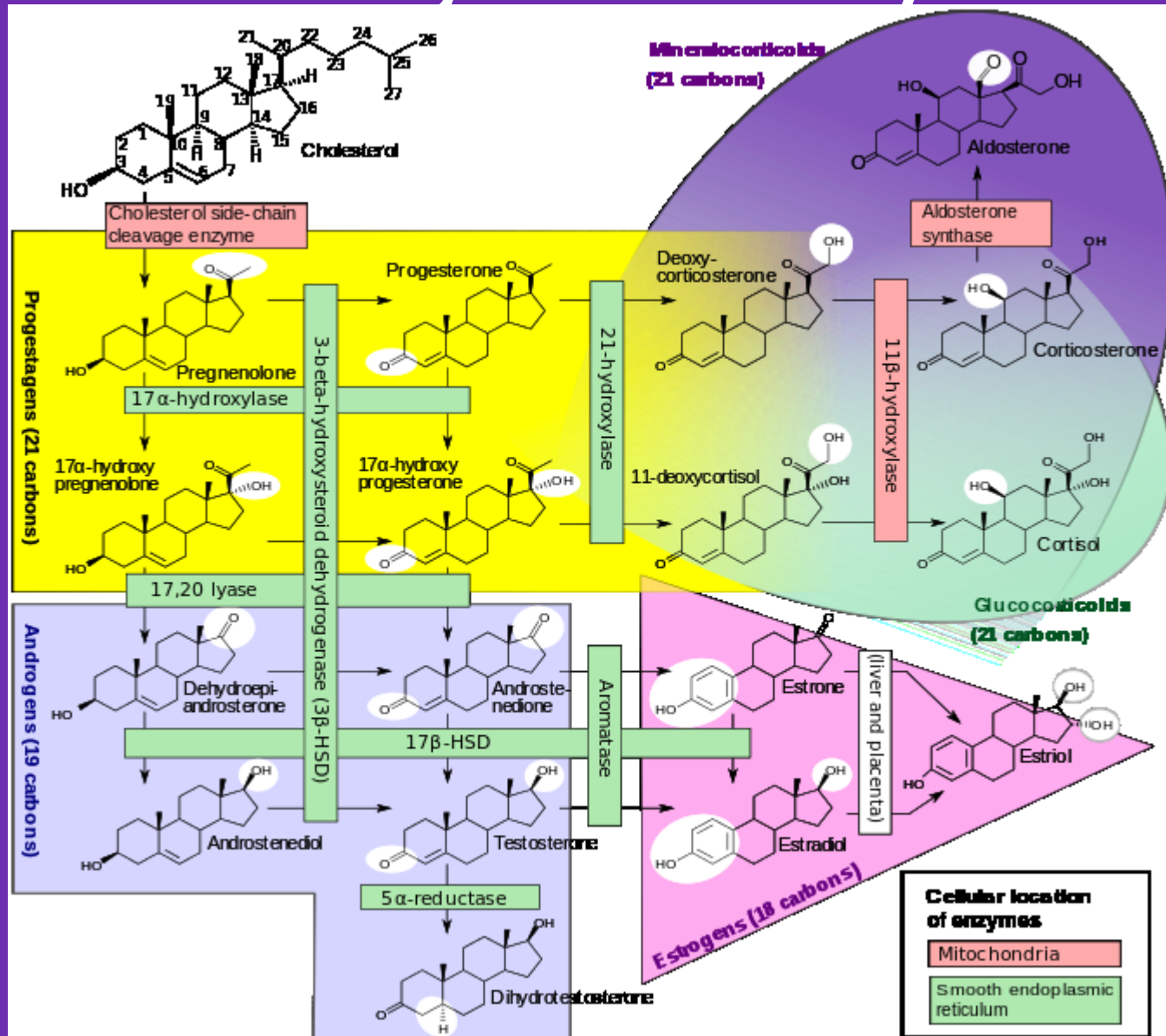
Hyperaldosteronismus

- Primární - Connův syndrom - tumor
- Sekundární - zvýšená sekrece reninu juxtaglomerulárním aparátem ledviny ( $\uparrow$ RAAS a  $\uparrow$ ACTH)
- Tercinární - snížené odbourávání aldosteronu - jaterní onemocnění
- projevy: retence  $\text{Na}^+$  (HT), ztráty  $\text{K}^+$  (únava, malátnost, alkalóza - výměna  $\text{K}^+/\text{H}^+$ )

## Adrenogenitální syndrom

- vrozený (AR) defekt enzymů metabolismu glukokortikoidů (v 95% případů deficit 21-hydroxylázy)
- kompenzatorní  $\uparrow$  ACTH stimuluje produkci androgenů (DHEA a androstendionu), které jsou v periférii konvertovány na testosteron (virilizace u dívek a nadměrná maskulinizace a infertilita u chlapců)

# Adrenogenitální syndrom



# Dřeň nadledvin

Fce:

- Produkuje katecholaminy - adrenalin, noradrenalin a dopamin -
- adrenalin : noradrenalin 4:1

Efekty na periferní tkáň jsou dány typem receptoru

- $\alpha 1 \uparrow \text{Ca}^{2+}$
- $\alpha 2 \downarrow \text{cAMP}$
- $\beta 1-3 \uparrow \text{cAMP}$

# Dřeň nadledvin

## Poruchy fce:

### 1. Hypofunkce

- syndrom způsobený nedostatečnou funkcí dřeně nadledvin není znám
- syndrom necitlivosti k hypoglykémii - po opakovaných hypoglykémiiích způsobených špatnou inzulínovou léčbou

### 2. Hyperfunkce

#### Feochromocytom

- nádor produkující hormony (noradrenalin a adrenalin) - často paroxysmální sekrece
- Projevem je HT, pocity úzkosti, tachykardie (záchvatovitá), bolesti hlavy, hyperglykemie

# Feochromocytom

- nádor z chromafinních buněk produkujících katecholaminy, které vyvolávají hypertenzi, bolesti hlavy, bušení srdce, pocení, nevolnost, úzkost a brnění v končetinách
- Přibližně 90% feochromocytomů je lokalizováno v nadledvinách
- ačkoliv některé jsou karcinomatózní povahy, většina je benigních - tedy nešíří se mimo danou lokalizaci, ale většina z nich dále roste.
- pokud jsou ponechány bez léčby, symptomy se mohou zhoršovat tak jak tumor roste a po čase může hypertenze zapříčiněná feochromocytomem poškodit další orgány, zejména srdce a ledviny; u pacienta se zvyšuje riziko infarktu nebo mrtvice



# Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Langerhansovy ostrůvky obsahují několik typů buněk:

- alfa-buňky - tvoří glukagon, látku zvyšující hladinu cukru v krvi
- beta-buňky - tvoří inzulin, látku snižující hladinu cukru v krvi
- gama a delta- buňky - tvoří somatostatin, ten ovlivňuje vylučování hormonů inzulinu a glukagonu

Poruchy fce:

1. Hypofunkce - snížený účinek inzulinu

## T1DM

- ztráta produkce inzulinu po redukci L. b. - genetická predispozice, virová infekce, chemické a toxické látky, kravské mléko (do 4 . měsíců věku dítěte)
- autoimunitní - destrukce beta b. vyvolána hlavně T lymf, ale i protilátky (ICA = islet cell antibodies, IAA = insulin antibodies)

# Langerhansovy ostrůvky v pankreatu

Poruchy fce:

1. Hypofunkce - snížený účinek inzulínu

**T2DM**

*MODY* - u mladých jedinců, AD genetický defekt beta b.

*Gestační diabetes* - antiinzulinový efekt choriového somatotropinu (placentární laktogen), progesteronu a kortizolu

2. Hyperfunkce

Inzulinom nebo iatrogenně

- hypoglykémie a poruchy CNS

# Reprodukční systém

## Testes

- spermatogeneze - regulována FSH a testosteronem
- Leydigovy b. produkují testosteron - sek. pohlavní znaky
- Hypogonadismus - př. Klinefelterův syndrom - XXY

Poruchy sexuální diference - pravý hermafroditismus

## Gynekomastie

- asymetrické zvětšení mléčné žlázy u muže zvýšením hladiny estrogenů uvolňovaných z nádoru

## Placenta

- Steroidní - progesteron - nidace blastocysty
- Proteinové - hCG - produkován plodem nebo při nádorovém onemocnění

# Reprodukční systém

## Ovarium

- regulováno hypofyzárními gonadotropiny, LH a FSH, které jsou řízeny hypotalamovým gonadoliberinem

Syndrom polycystických ovárií - produkce  $\uparrow$  produkce LH a  $\downarrow$  FSH  
→ zvýšená produkce ovariálních androgenů → hirsutismus a narušení zrání folikulů ovaria, kt. se mění v cesty

