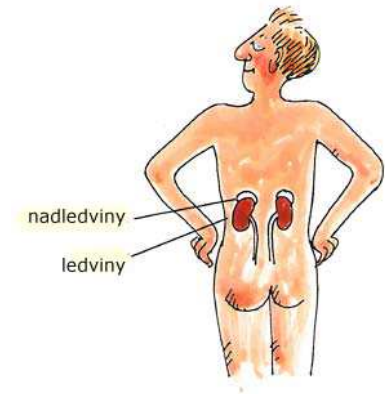
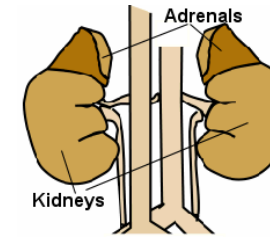


Patofyziologie endokrinního systému II

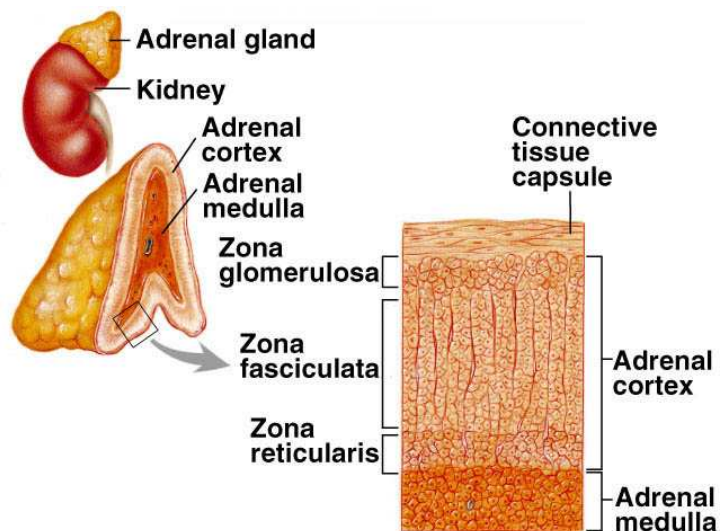
Nadledvina, štítná žláza, příštítná tělíska, endokrinní pankreas



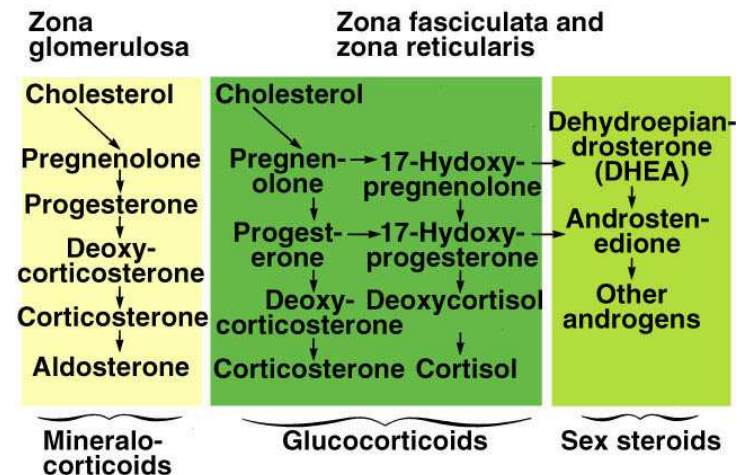
Nadledviny



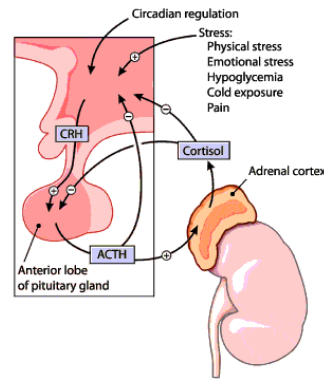
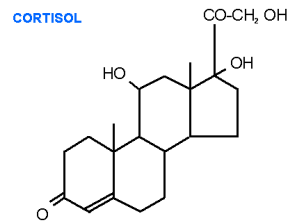
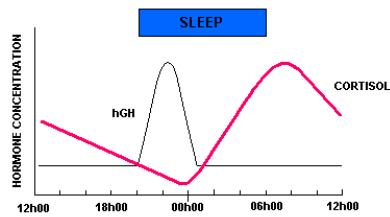
Anatomie, histologie, fyziologie



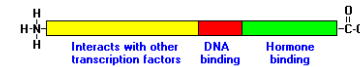
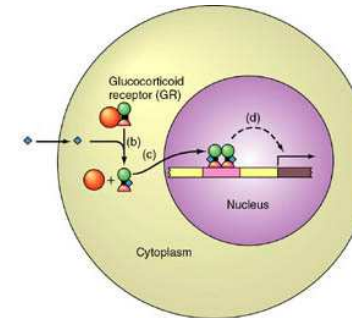
Hormony kůry nadledvin



Kortizol - profil & regulace



Steroidní receptor

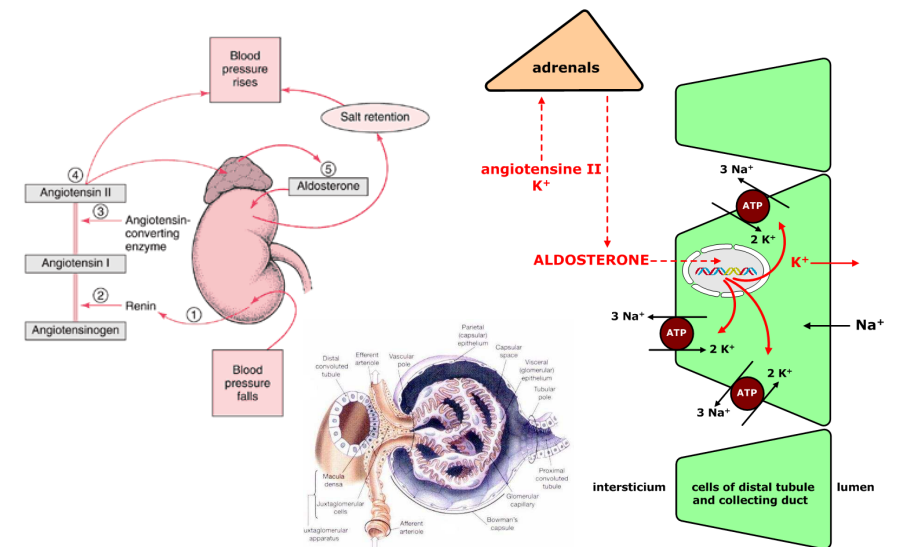


- aktivace receptoru
 - conformační změny a uvolnění z inhičičního komplexu s Hsp90, 56, 70
 - homodimerizace
- vazba na hormon-responsivní elementy (HREs)
 - krátké specifické sekvence DNA v promotorech
 - fosforylace
- indukce transkripce
 - vazba na HRE usnadňuje vazbu TF na TATA box
 - komplex hormon-receptor-HRE tedy funkuje jako **enhancer**

Fyziologické efekty GC

- Játra (prosyntetické účinky)
 - ↑ glukoneogeneze; ↑ vychytávání glukózy perif. tkáněmi, ↑ glykogensyntézy, ↑ aktivity G-6-fosfatázy a tím ↑ glykemie
 - při nadprodukci/terapii: diabetes mellitus
- Svaly, kost a pojivová tkáň (prokatabolické účinky)
 - ↓ syntéza kolagenu; ↓ syntéza proteinů, ↑ resorpce kosti
 - při nadprodukci/terapii: špatné hojení ran, tvorba modřin, tenká kůž, slabost a myopatie, osteoporóza
- Tuková tkáň (lipolytické účinky)
 - ↑ lipolýzy, ↑ uvolňování VMK a glycerolu
- Gastrointestinální trakt
 - ↓ vstřebávání kalcia, ↓ tvorba žaludečního hlenu (↓ prostaglandiny)
 - při nadprodukci/terapii: osteoporóza, žaludeční vřed
- Imunitní systém (protizánětlivé účinky)
 - ↓ cytokiny a lymfokiny, prostaglandiny, histamin; ↓ počtu lymfocytů a granulocytů
 - při nadprodukci/terapii: imunosuprese
- Oběhový systém
 - ↑ srd. výdeje a perif. rezistence
 - při nadprodukci/terapii: hypertenze
- Ledviny
 - ↑ glom. filtrace, ↑ retence Na
 - při nadprodukci/terapii: hypertenze
- Chování
 - nejasný mechanismus
 - deprese, psychózy
- Embryonální a neonatální vývoj
 - surfaktant a dozrávání plis fétu; indukce jaterních a gastrointestinálních enzymů
 - při nedostatku: nezralost plic novorozence

Mineralokortikoidy – efekty a regulace



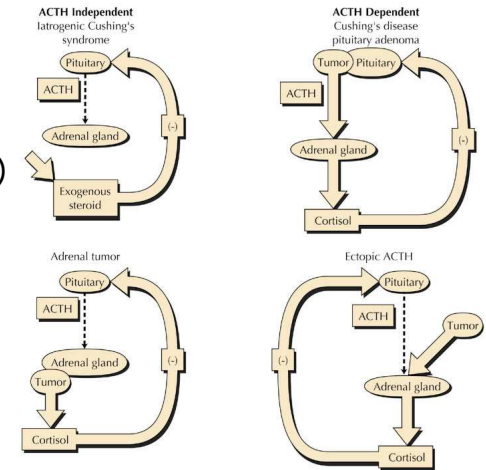
Poruchy funkce kůry nadledvin

- **Hyperfunkce (hyperkortikalismus)**
 - Cushingův syndrom (ev. nemoc)
 - hyperaldosteronismus (Connův syndrom)
- **Hypofunkce (hypokortikalismus)**
 - perif. insuficience
 - porucha produkce ACTH
 - hypopituitarismus
 - enzymový defekt syntézy kortizolu



Cushingův syndrom/nemoc

- **Etiologie**
 - tumor kůry nadledvin
 - ACTH-produkující hypofyzární tumor (Cushingova nemoc)
 - ektopická produkce ACTH
 - malobuněčný karcinom plic
 - nadbytek CRH z tumoru hypotalamu
 - ektopická sekrece CRH-produkujícího tumoru

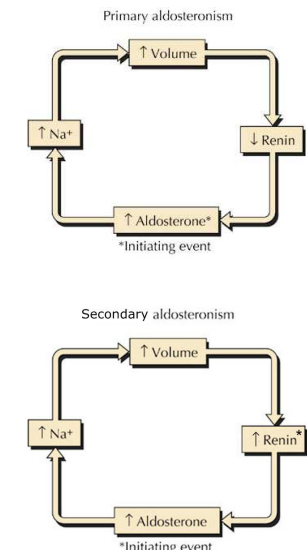


Cushingův syndrom



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
- **Projev**
 - retence Na⁺
 - hypertenze
 - ztráty K⁺
 - únava, malátnost
 - alkalóza
 - ◀ cave: výměna K⁺/H⁺



Oboustranná insuficience kůry nadledvin

■ Etiologie

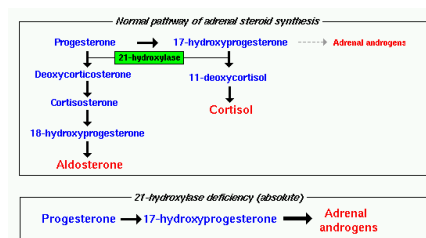
- primární - autoimunní - porucha kůry nadledvin (Addisonova choroba)
- TBC
- ischemie při hypotenzi/šoku
- nekróza při meningokokové sepsi (Waterhouse-Friderichsen)
- vrozený enzymatický defekt
- porucha produkce ACTH

Addisonova choroba

- primární porucha kůry nadledvin (Addisonova choroba)
 - autoimunní (typ II hs) 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
 - může vyústit v těžký život ohrožující stav (tzv. Addisonská krize)
- Symptomy
 - slabost ($\uparrow K$)
 - anorexie, hypotenze ($\downarrow Na$)
 - nevolnost, průjem nebo konstipace ($\uparrow Ca$)
 - zvracení
 - hypoglykemie
 - bolest břicha (lymfocytóza)
 - ztráta váhy
 - hyperpigmentace
 - u primárních (POMC \rightarrow MSH \rightarrow melanocyty)

Adrenogenitální syndrom

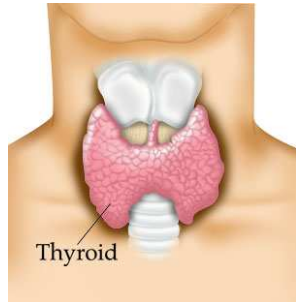
- synonymum kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)
- vrozený (AR) defekt enzymů metabolismu glukokortikoidů
 - v 95% případů deficit 21-hydroxylázy
- kompenzatorní \uparrow ACTH stimuluje produkci androgenů (DHEA a androstendionu), které jsou v periférii konvertovány na testosteron
 - virilizace u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



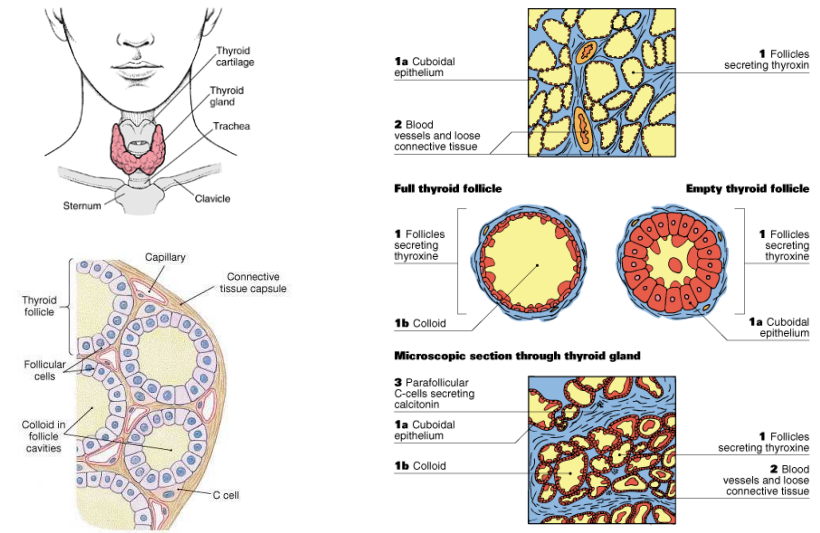
Poruchy dřene nadledvin

- produkce katecholaminů
 - adrenalin (90%)
 - noradrenalin (10%)
 - dopamin
- Hyperfunkce – v důsledku hormonu nádoru produkujícího nádoru (feochromocytom)
 - projevy:
 - hypertenze
 - tachykardie (záchvatovitá)
 - bolesti hlavy
 - hyperglykemie

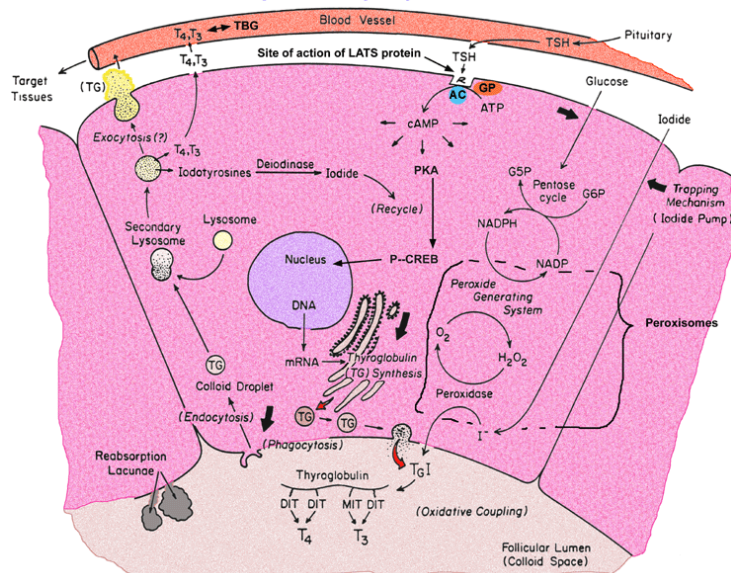
Štítná žláza



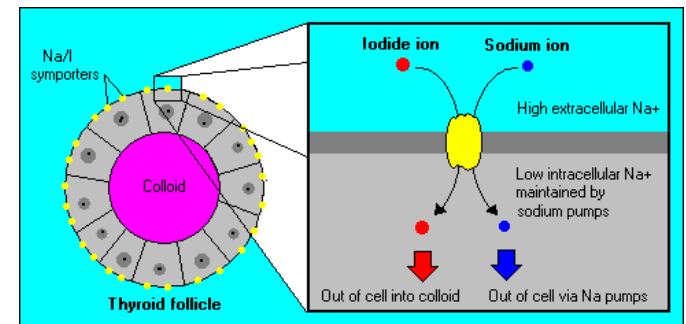
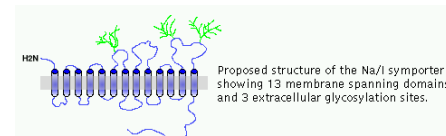
Anatomie, histologie, fyziologie



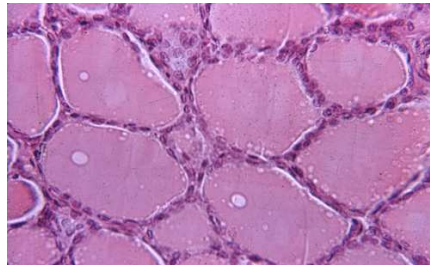
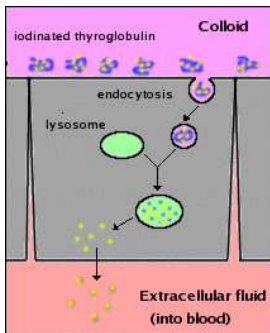
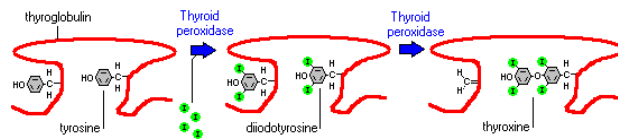
Syntéza hormonů folikulární buňkou



Natrium-iodid symportér

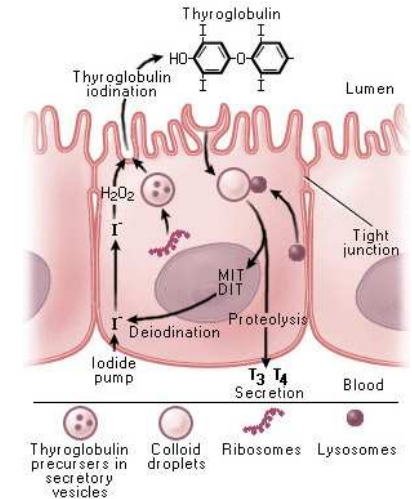


“Organifikace” TG & “coupling” tyrosinů, uvolnění T3/T4



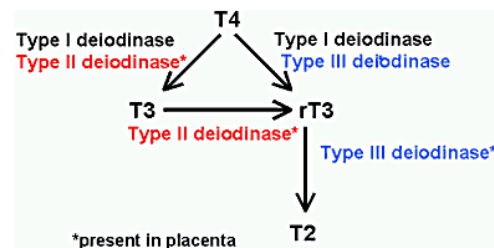
Sekrece tyroidálních hormonů

- po stimulaci TSH se částice jodizovaného thyroglobulinu vrací do folikulárních bb. **endocytóza**
- endocytické váčky fúzí s lysozomy za vzniku endozomu
- proteázy lysozomu štěpí peptidové vazby mezi jodizovanými rezidui a thyroglobulinem za vzniku T3, T4, MIT a DIT
- volný T3 a T4 přestupuje membrán a je uvolněn do kapilární mikrocirkulace
 - T4 částečně je jedován
 - vazba na TBG (75%), transthyretin (15%) a albumin (10%)
- MIT a DIT uvolněny do cytoplazmy, jod uvolněn deiodinázami a znovu použit
- periferní deiodinace
 - játra, ledviny, ostatní

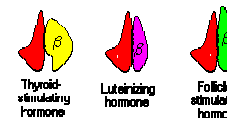
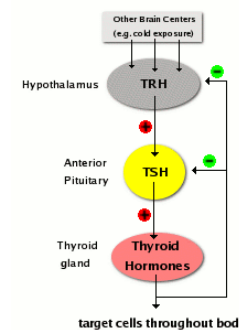


Periferní konverze T4 na T3

- biologický efekt: T3 10x >> T4 > rT3
- enzymatická konverze deiodinázami
 - tkáňová a orgánová specifita



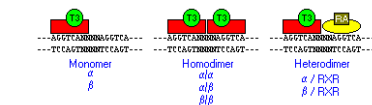
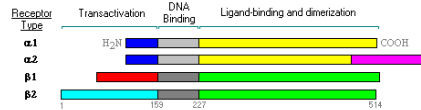
Kontrola T3/T4 produkce



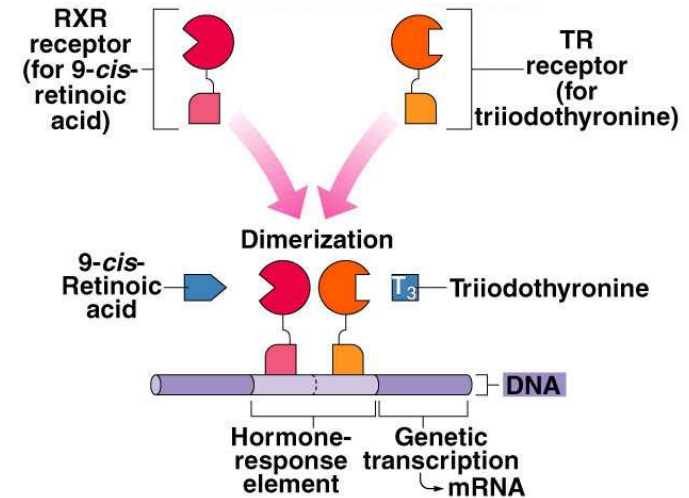
- hypotalamus:
 - TRH
 - somatostatin
- hypofýza:
 - TSH
 - vazba TSH na TSH-R stimuluje:
 - syntézu iodidového transportéru
 - thyroidální peroxidázy
 - syntézu thyroglobulinu
 - rychlost endocytózy koloidu
- autoregulace
 - vychytávání a transport jodu

Receptory tyroidálních hormonů

- fungují jako hormony-aktivované transkripční faktory
 - ovlivnění genové exprese
 - na rozdíl od steroidů váží receptory tyroid. hormonů DNA i v nepřítomnosti hormonu a v tomto stavu fungují jako represory transkripce
- kódovány 2 geny, ozn. 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 isoform
- THR se váže na repetitivní sekvenci DNA - thyroid (T3) response elements (TREs)
 - THR se váže na TRE jako mono-, homo- nebo heterodimer s retinoid X receptorem (RXR)
 - heterodimer má nejvyšší afinitu k vazbě - hl. funkční forma receptoru
 - po vazbě T3 změna represorového komplexu (bez T3) na aktivátorový komplex (s T3)

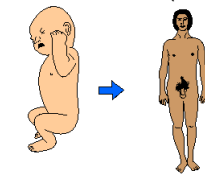
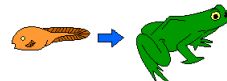


T3 účinek na transkripci genů

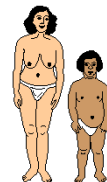


Fyziologické efekty T3/T4

- vývoj
 - zásadní efekt na terminální stadium diferenciaci mozku, tvorbu synapsí, růst dendritů a axonů a myelinizaci
 - v těhotenství jsou zvýšeny nároky na št. žlázu
 - u žen se subklinickým hypotyreoidismem může těhotenství manifestovat poruchu
- růst
 - růstová retardace
 - účinek hormonů št. žlázy na růst je nerozlučně propojen s růstovým hormonem
- metabolizmus
 - 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 tyroidálních hormonů
 - sacharidový metabolismus
 - stimulace mnoha kroků v sacharidovém metabolismu vč. insulin-dependentního vychytávání glukózy, zvýš. glukoneogeneze a glycogenolýzy
 - proteínový metabolismus
- ostatní efekty
 - kardiovaskulární, CNS, reprodukce



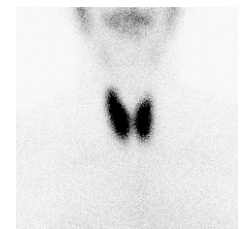
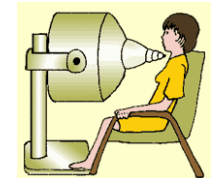
CRETINISM



AGES:	48	38
CHRONOLOGICAL	A	5 YEARS
BONE	A	4
MENTAL	A	4

Vyšetření funkce štítné žlázy

- sérové hladiny
 - hormony
 - TSH, 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 (¹²³I) nebo pertechnetát (Tc-99)
 - detekce nodulů a zhodnocení funkce
- biopsie žlázy

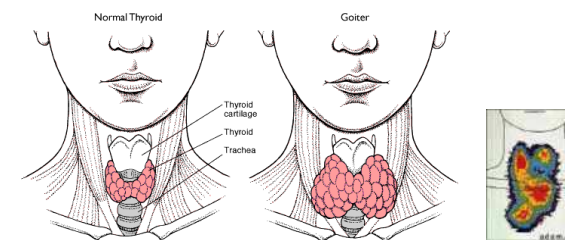


Endokrinopatie štítné žlázy

- funkční klasifikace
 - hyperthyroidismus
 - toxická difuzní struma (Graves-Basedovova nemoc)
 - ☛ autoimunní etiologie
 - toxická nodulární struma (Plummer-Vinsonova nemoc)
 - ☛ toxický adenom
 - thyroiditis
 - 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!!



Zvětšení štítné žlázy: struma



- Jakékoliv zvětšení štítné žlázy v důsledku jiném než zánět nebo tumor
 - (1) 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
 - (2) toxická (vede k hyperthyroidismu, thyreotoxikóze)

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!!!



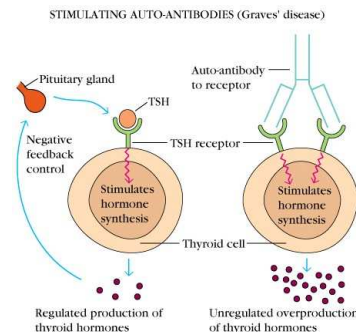
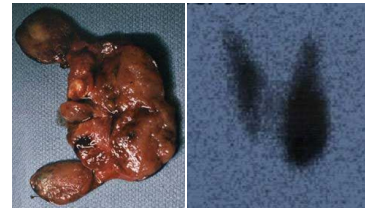
Kretenismus

- 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.)



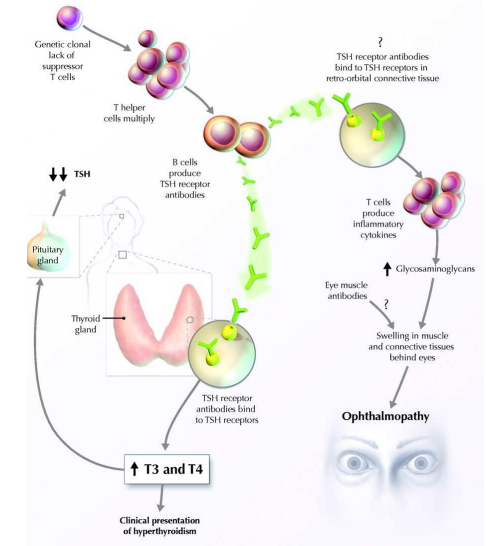
Toxická struma

- 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

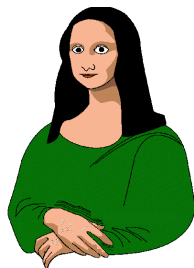
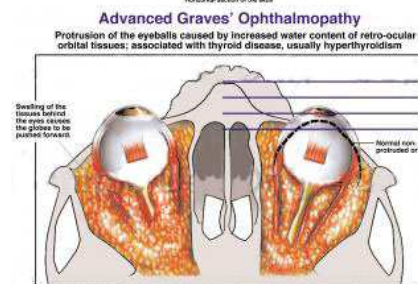
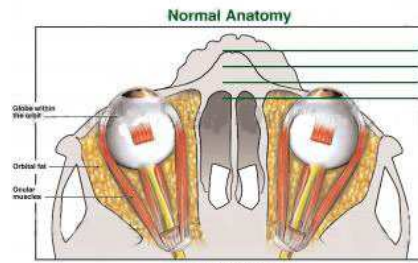


Graves-Basedowova nemoc

- 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



Hypothyreoidismus

- zpravidla důsledek (auto)imunní destrukce
 - de Quervainova thyroiditis
 - Hashimotova thyroiditis
- v akutní fázi často transitorní hyperthyreoidismus, poté pokles funkce

Příštítná tělíska



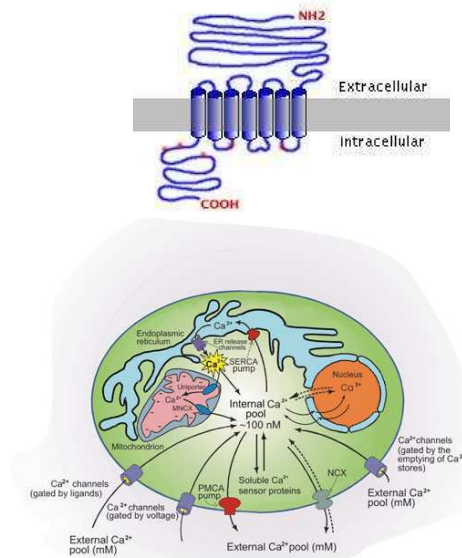
Homeostáza kalcia

- tvoří 2% tělesné hmotnosti
- 99% Ca^{2+} v těle je ve skeletu a zubech, zbytek v tělesných tekutinách
 - jako hydroxyapatit ($3[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)\text{Ca}(\text{OH})_2]$)
- extracelulární koncentrace Ca^{2+} [2.5 mmol/l]
 - volné (ionizované) ~45% [1.1 – 1.2mmol/l]
 - vázané na bílkoviny (zejm. albumin)
 - kompetice o vazbu s H^+ ionty a tedy změny ionizace kalcia při změnách pH
 - v komplexech s fosfáty, bikarbonáty a citráty
 - součin konc. kalcia a fosfátů je konstantní; kalciumfosfát se sráží a ukládá v kostech, takže při změnách konc. fosfátů se mění i konc. ionizovaného kalcia
- přívod kalcia dietou (absorpce ve střevě), vylučování v ledvině (60% prox. tubulus, 30% vzest. č. Henleovy kličky,)
- udržování stabilní extracel. koncentrace zajišťují 3 hormony
 - parathormon - příštítná tělíska
 - kalcitriol (1,25-cholecalciferol, vitamin D_3) - dieta/kůže, játra, ledvina
 - kalcitonin - parafolikulární bb. št. žlázy



Regulace Ca^{2+} v ECT a ICT

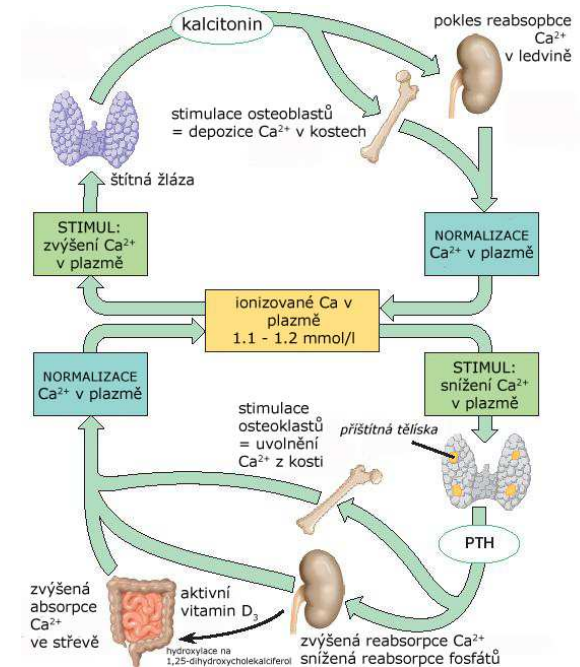
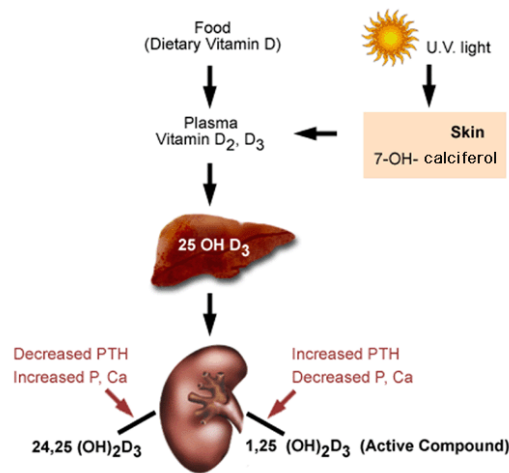
- příštítná tělíska detekují hladin kalcia v ECT pomocí calcium-sensing receptor (CaSR)
 - struktura: 7 transmembránových helixů
 - transdukce: G-protein/adenylátcykláz a, a G-protein/fosfolipáza C
 - efekt sekrece PTH



Parathormon

- ovlivňuje
 - (1) kost
 - rychlé uvolnění Ca z kostí
 - \uparrow aktivita osteoklastů
 - (2) ledvina – vzestupná část Henleovy kličky a distální tubulus
 - \uparrow zpětná reabsorpce Ca
 - \downarrow zpětná reabsorpce fosfátů
 - tvorba 1,25-dihydrocholecalciferolu
 - (3) střevo (nepřímý účinek prostřednictvím vit. D_3)
 - zvýšená absorpce Ca z potravy

Vitamin D (kalcitriol)

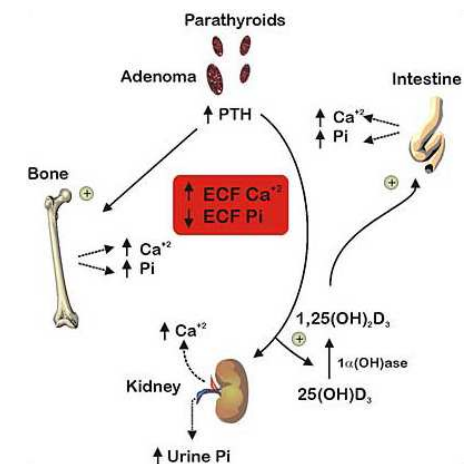


Endokrinopatie příštítných tělísek

- hyperparathyreoidismus
 - primární
 - adenom
 - solitární
 - jako součást MEN1 (mnohočetné endokrinní neoplasie)
 - hyperplazie
 - karcinom
 - inaktivační mutace CaSR
 - ektopická produkce PTH-related peptide (PTH-rp)
 - sekundární
 - chron. selhání ledvin
 - chron. hypokalcemie
 - chron. nedostatek Mg
- hypoparathyreoidismus
 - autoimunitní destrukce
 - většinou součást polyglandulárního syndromu typu 1.
 - hemochromatóza
 - Wilsonova nemoc
 - inaktivační mutace PTH-receptoru

Hyperparathyreoidismus

- ↑ PTH
 - osteodystrofie
 - hyperkalcemie (>2.6mmol/l, těžká >3.5mmol/l)
 - zvýšení svalové kontraktility (i myokardu)
 - snížení nervosvalové dráždivosti
 - nefrolithiasa
 - ektopické kalcifikace
 - hypertenze
 - hypofosfatemie

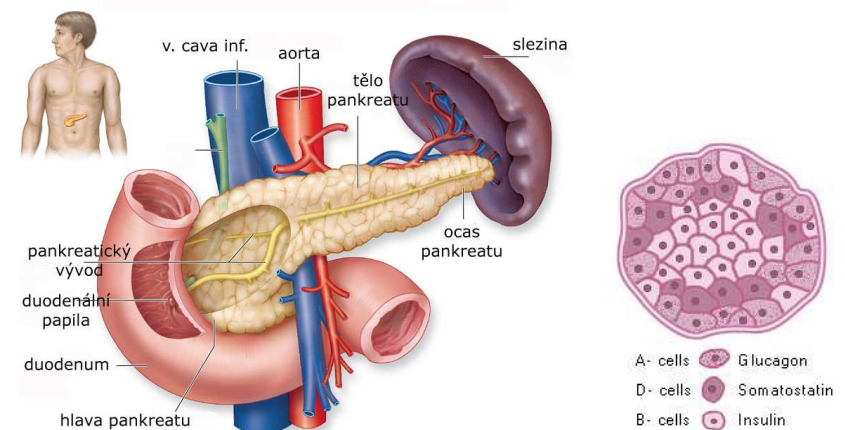


Hypoparathyreoidismus

- ↓ PTH
 - hypokalcemie
 - vzestup nervosvalové dráždivosti
 - parestezie (mravenčení, trnutí)
 - spazmy a kontrakce (tetanie), křeče
 - hyperfosfatemie

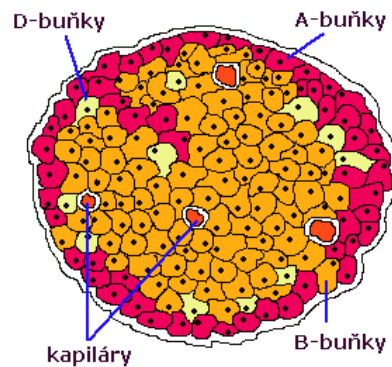


Endokrinní pankreas - Langerhansovy ostrůvky



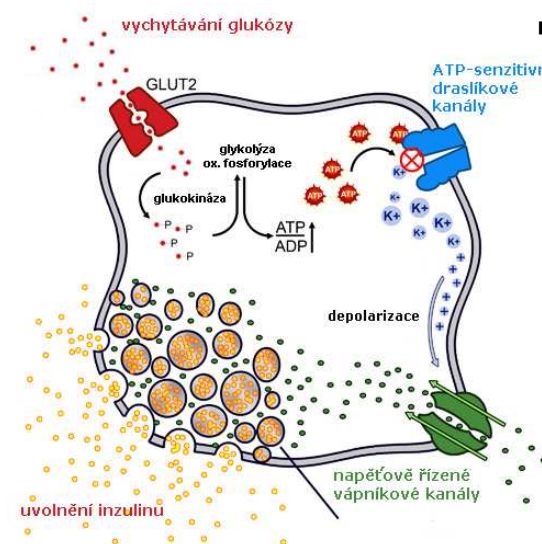
Langerhansovy ostrůvky

- nejvíce v ocasu pankreatu
- bohatě vaskularizovány
 - krev do v. portae
 - inervovány sympatikem a parasympatikem
- A (α)-bb.
 - glukagon
 - GLP-1 a GLP-2
- B (β)-bb.
 - inzulin
 - amylin
- D (δ)-bb.
 - somatostatin
 - gastrin
 - VIP
- F-bb.
 - pankreatický polypeptid

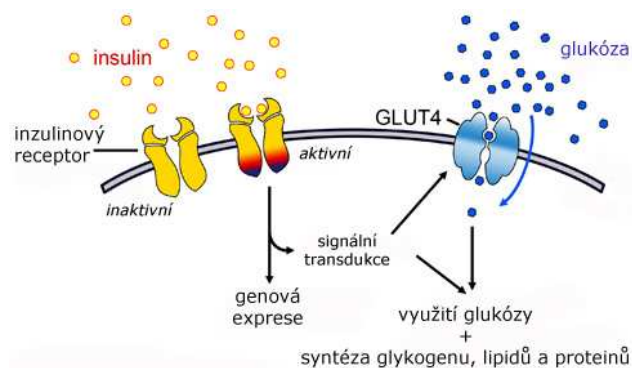


Sekrece inzulinu - glukostat

- B-bb. LO
 - GLUT2
 - glukokináza
 - ATP-dependentní K^+ kanál
 - napětově řízený Ca^{2+} kanál



Účinek inzulínu



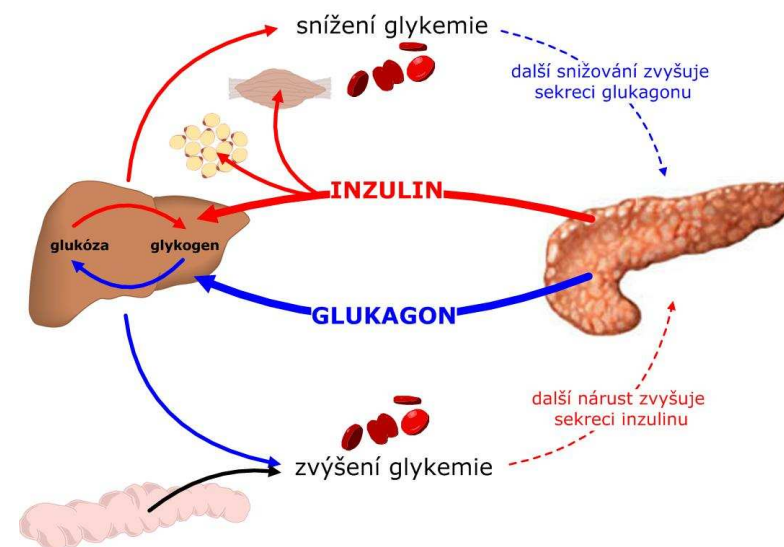
Přehled účinku inzulínu

- (1) játra
 - stimulace glykolýzy a glykogensyntézy
 - inhibice glukoneogeneze a glykogenolýzy
 - tvorba mastných kyselin (z acetyl-Co-A) a VLDL
 - inhibice oxidace MK a tvorby ketolátek
- (2) sval
 - stimulace glykolýzy a glykogensyntézy
 - proteosyntéza
- (3) tuková tkáň
 - aktivace LPL (štěpení VLDL) = stimulace skladování tuků
 - inhibice HSL = inhibice lipolýzy

Glukagon

- pre-proglukagon v A-bb. LO a GIT
 - konverze na glukagon v LO
 - konverze na GLP-1 a GLP-2 v GIT
 - stimulují vylučování inzulínu
- sekrece stimulována
 - AK v potravě, katecholaminy, glukokortikoidy
- efekty – především v játrech
 - ↑ glykogenolýzy, oxidace MK, glukoneogeneze, ketogeneze

Kontraregulace inzulín/glukagon



Endokrinopatie LO

- nedostatečná produkce hormonů
 - diabetes mellitus
 - absolutní deficit (T1DM)
 - relativní deficit (T2DM)
 - další typy DM
- nadbytek hormonů
 - inzulinom
 - opakované hypoglykemie
 - glukagonom
 - hyperglykemie
 - somatostatinom
 - VIPom
 - MEN1