

Endokrinopatie

Michal Procházka

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF

UK a FN Motol



Hypotalamus

- integrace aktivity autonomního nervového systému a systému žláz s endokrinní sekrecí spolu se vstupy z center, kde vznikají emoce a chování
 - propojen neuronálními axony s neurohypofýzou a portálním řečištěm s adenohypofýzou
-
-

Hypotalamus – regulační hormony

- +
 - CRH ... ACTH
 - AVP ... ACTH
 - GHRH ... GH
 - TRH ... TSH, prolaktin
 - GnRH ... LH, FSH
- -
 - somatostatin ... GH, TSH
 - dopamin ... prolaktin, TSH

Hypofýza

- neurohypofýza
 - končí zde axony z neuronů v hypotalamu secernující hormony přímo do systémové cirkulace
 - oxytocin
 - ADH (vazopresin)
 - adenohypofýza
 - odpovídá na hormony secernované v hypotalamu a uvolněné do portální cirkulace
 - sekrece ACTH, TSH (tyreotropin), GH, prolaktinu, gonadotropinů (LH, FSH)
-
-

Glykoproteinové hormony

- TSH a gonadotropiny
 - TSH
 - pod kontrolou TRH (+) a somatostatinu (-) z hypotalamu
 - skrze cirkulaci do thyreoidey ... stimulace sekrece tyroxinu a trijodtyroninu ... mj. zpětnovazebný útlum sekrece TSH a TRH
 - také stimulace růstu thyroideální tkáně ... struma
 - Gonadotropiny
 - pod kontrolou GnRH .. stimulace sekrece LH a FSH ... stimulace steroidogeneze a gametogeneze v ovariích a testes ... steroidy zpětnovazebně tlumí sekreci GnRH, LH, FSH
-
-

Polypeptidové hormony

- GH
 - GHRH (+) X somatostatin (-)
 - přímý efekt (např. růst chrupavky)
 - nepřímý efekt (např. skrze IGF-1 produkovaný mj. játry s účinky jako inzulin)
 - sekrece i pod vlivem dalších faktorů (např. hypoglykémie [+])
- Prolaktin
 - stimulační vývoje prsní žlázy a tvorby MM
 - sekrece regulována dopaminem (neurotransmitter)

ADH (*vazopresin*)

- zvýšení osmolality plazmy ... pocit žízně + uvolnění ADH ... zvýšení počtu aktivních vodních kanálů v ledvině ... retence vody ... zvýšení osmolality moči
- uvolňován také při snížení cirkulujícího objemu ... také vazokonstrikční účinek („vazopresin“) ... zachování perfuze

Oxytocin

- peptid
- důležitý při kontrakcích hladké svaloviny prsní žlázy při kojení a dělohy při porodu

Onemocnění hypotalamu a hypofýzy

- obezita
- nádory hypofýzy
- hypopituitarismus
- SIADH
- diabetes insipidus



Nádory hypofýzy

- nejč. adenom = benigní tumor epitelového původu
 - důležité protože
 - působí lokální obtíže svým růstem
 - pocházejí z buněk secernujících hormony
 - klinicky
 - bolesti hlavy, poruchy vizu, epilepsie
 - specifické poruchy odpovídající secernovaným hormonům
-
-

Prolaktinom

- nejč. nádor hypofýzy
- hyperprolaktinémie nejčastější porucha adenohypofýzy (mimo adenom také hypotyreóza, léčba blokátory dopaminu)
- klinicky
 - galaktorhea (30-80%F, až 30%M)
 - poruchy fce gonád (snížení sekrece GnRH)
 - amenorhea, nepravidelný cyklus, neplodnost
 - impotence, infertilita
 - snížená kostní denzita (hypogonadismus)

Adenom secernující GH

- klinicky gigantismus nebo akromegalie (uzavřené či neuzavřené epifýzy)
 - zvětšená akra
 - bolesti kloubů
 - slabost
 - hypertense
 - poruchy glukózové tolerance
 - ...

Adenom secernující ACTH

- Cushingova choroba



Hypopituitarismus

- porucha sekrece jednoho či více hypofyzárních hormonů
 - panhypopituitarismus = porucha sekrece všech hormonů
 - náhle vzniklý (např. trauma)
 - život ohrožuje ztráta ACTH a vazopresinu
 - postupně vzniklý (např. tumor)
 - klinika závisí na rozsahu a trvání poškození a odpovídá deficitu hormonu koncového orgánu (gonády, ŠŽ, nadledviny)
-
-

Diabetes insipidus

- polyurie resultující z neschopnosti ledvin koncentrovat moč, a tudíž zadržovat vodu, v důsledku chybění/chybného působení ADH
- centrální (chybí ADH)/periferní (nefrogenní, ledviny nejsou schopny odpovědi na ADH)
- laboratorně
 - hypotonická moč, hypernatrémie
- klinicky
 - polyurie (až 20L/den), nykturie, enuréza
 - žízeň, event. dehydratace s jejími následky

SIADH

- klinicky hyponatrémie bez edémů
- neurologické příznaky z edému mozku a zvýšení nitrolebního tlaku
 - poruchy vědomí, křeče, event. až koma

Štítná žláza

- složena z tzv. folikulů naplněných koloidem obsahujícím převážně thyreoglobulin a thyroidní hormony
 - mezi folikuly parafolikulární buňky secernující kalcitonin
 - folikulární buňky – fce:
 - vychytávání jodu a jeho transport do koloidu
 - syntéza thyreoglobulinu (glykoprotein s velkým počtem tyrosinových zbytků)
 - uvolňování thyreoidálních hormonů z thyreoglobulinu a jejich sekrece do cirkulace
-
-

Thyreoidéální hormony

- tyrosin navázaný na thyreoglobulin + I = monojodtyrozin ... monojodtyrozin + I = dijodtyrozin ... 2 x dijodtyrozin = **tyroxin (T4)**
 - monojodtyrozin + dijodtyroxin = **T3**
 - také je tvořeno malé množství **reverzního T3**
-
-

Thyreoidální hormony

- v plasmě vázány na bílkoviny (albumin, transthyretin, thyroxine-binding globulin TBG)
 - aktivní volné frakce T4 a T3 (méně než 1%)
 - 1/3 cirkulujícího T4 je konvertována na T3
 - 45% T3 je konvertováno na metabolicky inertní rT3
 - v zátěži je vyšší potřeba hrazena ze zásob (X kortikosteroidy se musí nasyntetizovat)
-
-

Thyreoideální hormony

- hypotalamus: TRH
 - hypofýza: TSH
 - T3 a T4 inhibují sekreci TSH přímo a nepřímo skrze regulaci syntézy TRH
 - sekrece TSH inhibována také stresem (pp inhibicí sekrece TRH glukokortikoidy), dopaminem a somatostatinem
 - TSH se váže na specifický receptor na membráně thyroideální buňky ... stimulace vychytávání iodu, iodizace thyreoglobulinu a syntézy T3 a T4
-
-

Thyroideální hormony

- TSH také stimuluje proliferaci buněk štítné žlázy a stromatu ... struma
 - T3 a T4 vstupují do buňky pasivní difuzí či specifickým transportem
 - v cytoplazmě je většina T4 konvertována na T3
 - **receptor pro účinek T3 je v jádře**
 - obecné účinky
 - zvýšení aktivity membránové Na⁺/K⁺ ATPázy
 - zvýšení produkce tepla
 - zvýšení spotřeby kyslíku
-
-

Thyroideální hormony

- srdce
 - + chronotropní efekt
 - zvýšení počtu a afinity beta receptorů
 - + inotropní efekt
 - zesílení odpovědi na cirkulující katecholaminy
 - tuková tkáň
 - katabolický efekt
 - stimulace lipolýzy
 - sval
 - katabolický efekt
 - zvýšení obratu bílkovin
-
-

Thyroideální hormony

- kost
 - vliv na vývoj a metabolismus
 - podpora růstu a remodelace kosti (skrze IGF-1)
 - NS
 - vliv na vývoj
 - podpora normálního vývoje mozku (X kreténismus)
 - střevo
 - vliv na metabolismus
 - zvýšení absorpce karbohydrátů
 - jiné účinky
 - stimulace tvorby LDL receptorů
-
-

Onemocnění thyreoidey

- hypertyreóza (tyreotoxikóza)
- hypotyreóza
- struma
- uzel ve tkáni



Onemocnění thyreoidey

- často na autoimunitním podkladě
 - ag
 - thyreoglobulin
 - thyreoidální peroxidáza (katalýza oxidace jodu)
 - TSH receptor
 - autoprotilátky proti TSH můžou mít stimulující či blokující účinek
-
-

Hypertyreóza

- příčiny
 - hyperprodukce hormonů
 - nejč. Graves-Basedowova choroba = tvorba stimulačních protilátek proti TSH receptoru
 - toxická multinodulární struma = autonomní hyperfunkce
 - adenom = autonomní hyperfunkce
 - destrukce ŠŽ ... uvolnění skladovaných hormonů
 - zánět ŠŽ (např. Hashimotova thyreoiditida)
 - jiné
 - iatrogenní tyreotoxikóza

Hypertyreóza

- klinicky
 - lehké zvýšení TT ... kožní vazodilatace + zvýšené pocení + nesnášenlivost tepla
 - úbytek na hmotnosti (u starších, mladší se dojí)
 - zvýšená citlivost tkání ke katecholaminům ... tachykardie, arytmie,...
 - emoční labilita až mánie, zhoršení koncentrace
 - tremor, zvýraznění hlubokých šlachových reflexů
 - tyreotoxická myopatie = svalová slabost a atrofie
 - zvláště proximálních svalů ... poruchy chůze do schodů, neschopnost vstát ze dřepu,...
 - snížená kostní denzita na negativní kalciofosfátová bilance (zvýšená osteoblastická a osteoklastická aktivita)
 - zvýšená motilita GIT
-
-

Hypertyreóza

- klinicky
 - poruchy fertility, poruchy cyklu/impotence
 - protruze bulbu (m. GB) – infiltrace měkkých tkání orbity a okohybných svalů lymfocyty a mukopolysacharidy (zkřížené autoprotilátky proti proteinům v ŠŽ a okohybných svalů)
 - teplá kůže s event. hyperpigmentacemi
 - pretibiální myxedém (m. GB) = zhrubění kůže, která se sloupává
-
-

Hypotyreóza

- vrozená
 - aplazie ŠŽ
- získaná
 - nejč. Hashimotova thyreoiditida = pp autoimunní destrukce ŠŽ
 - těžký deficit jodu
 - iatrogenní
 - ablace
 - léky
 - např. lithium

Hypotyreóza

- klinicky
 - myxomatozní otok (myxedém) –tuhý pružný otok zejm. předloktí (duní při poklepu), přední strana bérce a obličej (jazyk, rty, tváře) – akumulace glykoproteinů způsobující retenci vody a natria
 - hypotermie, nesnášenlivost chladu
 - příbytek na hmotnosti (i přes dietní restrikcii)
 - mentální retardace (děti), zpomalené myšlení, zapomínání, až reverzibilní demence event. koma
 - parestezie z akumulace myxedému (sy. karpál. tunelu,...)
 - svalová slabost, křeče, ztuhlost (pp poškození mitochondrií)
-
-

Hypothyreóza

- klinicky
 - bradykardie, snížený srdeční výdej, při chronicitě až CMP
 - zvýšení cholesterolu a jeho LDL frakce
 - u dětí zpomalení růstu kostí a uzávěru epifýz
 - snížená sekrece GH (thyroideální hormony nutné pro syntézu)
 - anémie ze snížení erytropoézy
 - zácpa
 - kůže suchá a chladná
 - poruchy fce. gonád
-
-

Metabolismus kalcia

- 99% kalcia v kostech a zubech
 - 1% ECT - 2,2-2,4 mmol/l
 - ionizovaná frakce
 - frakce vázaná na proteiny (hlavně albumin)
 - v komplexních vazbách (citrát, fosfát, bikarbonát)
-
-

Metabolismus kalcia

- sérová koncentrace ionizovaného kalcia a fosfátů je výsledkem
 - transportu těchto iontů z kostí
 - transportu těchto iontů z GIT
 - glomerulární filtrace

Metabolismus kalcia

- ionizovaná frakce se účastní
 - svalové kontrakce
 - nervosvalového přenosu
 - srážení krve
- vazba na albumin závislá na pH
 - zvyšuje ji alkalóza ... hypokalcémie
 - snižuje ji acidóza ... hyperkalcémie

Metabolismus kalcia

- regulace kalcémie
 - parathormon +
 - kalcitonin -
 - kalcitriol +

Metabolismus kalcia

- PTH (peptid)
 - snížení ionizované frakce kalcia ... stimulace sekrece PTH buňkami příštítných tělísek + proliferace těchto buněk (receptor pro Ca^{++} na membráně buněk)
 - účinek – návrat kalcémie do normálu
 - zvýšení reabsorbce Ca^{++} v ledvinách (tlusté asc. raménko Henleho kličky, distální tubulus)
 - zvýšení ledvinné exkrece fosfátů
 - zvýšení ledvinné produkce kalcitriolu
 - stimulace absorpce kalcia a fosfátů z tenkého střeva
 - uvolňování kalcia z kostních zásob – stimulace osteoklastů
 - (zvýšení renální exkrece bikarbonátu)
-
-

Metabolismus kalcia

- Vitamin D (steroidní hormon)
 - prohormon produkován a metabolizován na své aktivní formy tělem
 - expozice slunečnímu záření zajišťuje syntézu dostatečného množství v kůži
 - přirozeným zdrojem rybí játra – ryby tráví ozářené steroly a produkováný vitamin D uchovávají v játrech
-
-

Metabolismus kalcia

- kůže: 7-dehydrocholesterol ... UV záření (280-310 nm) ... konverze 7-dch na vitamin D (cholecalciferol)
 - GIT: absorpce cholecalciferolu
 - vazba cholecalciferolu (hydrofobní) na bílkoviny a transport do jater ... hydroxylace na 25-(OH)D (kalcidiol) – nejvíce je ho v krvi (stanovení při deficitu)
 - transport kalcidiolu do ledvin a hydroxylace na aktivní hormon 1,25-(OH)₂D (kalcitriol)
-
-

Metabolismus kalcia

- druhá hydroxylace striktně regulována
 - PTH +
 - hypofosfatémie (např. díky zvýšené exkreci fosfátů při zvýšeném PTH) a hypokalcémie +
 - málo PTH -
 - hyperfosfatémie a hyperkalcémie -
-
-

Metabolismus kalcia

- Vitamin D
 - primární cílové orgány střevo a kost
 - stimulace absorpce Ca^{++} ze střeva
 - stimulace resorbce kosti



Metabolismus kalcia

- Kalcitonin
 - produkce v C buňkách štítné žlázy
 - peptid
 - vylučován v odpovědi na hyperkalcémii za účelem snížit hladiny Ca^{++}
 - blok aktivity osteoklastů
 - v ledvinách stimule mírné fosfaturie

Metabolismus kalcia

- hypokalcémie
 - sekrece PTH
 - ledviny
 - stimulace reabsorbce kalcia
 - inhibice reabsorbce fosfátů (fosfáty tvoří s Ca komplexní sloučeniny, čímž snižují ionizovanou frakci Ca)
 - stimulace produkce kalcitriolu
 - zvýšení reabsorbce kalcia ve střevě
 - kost
 - stimulace remodelace kosti ... uvolnění kalcia z kostních zásob
- hypofosfatémie
 - stimulace hydroxylace kalcidiolu v ledvinách
 - zvýšení reabsorbce fosfátů ve střevě
 - uvolnění fosfátů z kostní matrix

Hyperparatyreóza

- primární
 - adenom, karcinom, hyperplasie
- sekundární
 - hyperplazie z příčin mimo příštítná tělíska

Hyperparatyreóza

- symp. X asympt.
 - příznaky
 - systémové
 - slabost, únavnost, hubnutí, anémie, anorexie, pruritus, ektopické kalcifikace
 - neuropsychické
 - deprese, horší koncentrace, poruchy paměti, periferní sensorické neuropatie, motorické neuropatie, svalová slabost
 - kardiovaskulární
 - zkrácený QT interval, hypertenze
 - **renální**
 - litiáza, polyurie, polydipsie, metabolická acidóza, poruchy koncentrační schopnosti, nefrokalcinóza
-
-

Hyperparatyreóza

- příznaky
 - skeletální
 - osteopenie, patologické zlomeniny, bolesti kostí, gout, chondrokalcinózy
 - gastrointestinální
 - vředová choroba gastroduodena, pankreatitida, zácpa, nauzea, zvracení



Hypoparatyreóza

- příčiny hypokalcémie
 - hypoparatyreóza (porucha sekrece PTH, nejč. iatrogenní)
 - pseudohypoparatyreóza (porucha odpovědi na PTH v kosti a ledvině)
 - dlouhodobá dplece magnesia
 - příznaky hypokalcémie
 - tetanie = spontánní tonické svalové kontrakce ... bolestivý karpální spazmus či laryngeální stridor
 - manifestní (porodnická ruka) X latentní (Chvostkův příznak)
-
-

Nadledviny

- dva endokrinní orgány
 - kůra
 - glukokortikoidy (kortisol)
 - mineralokortikoidy (aldosteron)
 - androgeny
 - dřeň
 - katecholaminy



Glukokortikoidy

- primárně regulovány ACTH, který je regulován CRH
 - diurnální rytmus
 - nejvíce ráno, nejméně večer
 - stresová odpověď
 - zpětná vazba

Osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny

- aktivována zátěží (psychickou/fyzickou/metabolickou)... „fight or flight“ reakce
 - sekrece peptidu CHR (corticotropin-releasing hormone) a méně také AVP z hypotalamu do portálního systému ... v adenohipofýze tvorba proteinu pro-opiomelanoocortinu ... zpracování proteázami mj. na ACTH do systémové cirkulace ... sekrece kortikosteroidů a androgenů v nadledvinách (méně také mineralokortikoidů) ... zvýšení TK, zvýšení glykémie, suprese imunitního systému... + zpětnovazebný útlum sekrece CRH
 - v nepřítomnosti stresu diurnální rytmus
-
-

Glukokortikoidy

- sval
 - katabolický účinek
 - inhibice metabolismu glukózy, snížení syntézy proteinů
- tuková tkáň
 - stimulační lipolýzy
- játra
 - zvýšení glukoneogeneze, zvýšení produkce glykogenu, zvýšení glykémie

Glukokortikoidy

- imunita
 - suprese imunitní odpovědi a mechanismů yánětu
- kardiiovaskulární systém
 - zvýšení CO a periferní rezistence
- ledviny
 - částečně vyjádřený mineralokortikoidní účinek

Mineralokortikoidy

- aldosteron
 - primárně regulován RAAS
 - další regulace elektrolyty (pokles Na či vzestup K stimulují výdej)
 - retence Na⁺
 - v ledvině stimulace výměny Na⁺ za K⁺ a H⁺ ... retence Na⁺, zvýšená exkrece K⁺ do moči, acidifikace moči
 - reabsorbce Na⁺ z kolon, slin a potu
 - zvýšení koncentrace K⁺ a snížení koncentrace Na⁺ ve svalech a mozku

Cushingův syndrom

- redistribuce tělesného tuku ... centrální obezita – silný trup, tenké končetiny
 - osteoporóza
 - steroidní myopatie
 - atrofie kůže ... striae
 - zástava růstu
 - DM (kortisol antagonist inzulínu)
 - hypertenze (mineralokortikoidní efekt)
 - steroidní deprese
 - virilismus, poruchy cyklu, infertilita
-
-

Insuficience kůry nadledvin

- primární (Addisonova nemoc)
- sekundární
 - iatrogenně navozená suprese osy HT – HP - NL
- nespecif. sy.
 - slabost
 - letargie
 - anorexie
 - nausea
 - hyponatrémie, hyperkalémie, hypoglykémie
 - ...

Díky za pozornost....

