

Endokrinologie I
Úvod
Hypotalamus – hypofýza
Štítná žláza

Michal Procházka

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF
UK a FN Motol

POZN.: s využitím prezentace prof. Hampla

Homeostáza

- = stálost vnitřního prostředí
- regulace
 - neurální
 - humorální

Humorální regulace

- endokrinní
- parakrinní
- autokrinní
- neurokrinní



Humorální regulace

- endokrinní
 - hormony
- parakrinní/autokrinní
 - cytokiny
 - růstové faktory
 - histamin
 - NO
 - ...



Humorální regulace - hormony

- produkce hormonu
 - malé množství
 - specifický typ buněk v endokrinní žláze
- transport hormonu krví
- účinky hormonu
 - skrze receptor



Humorální regulace - hormony

- metabolismus
- růst a vývoj
- vodní a elektrolytová bilance
- reprodukce
- chování
- hemodynamika
- ...



Tvorba hormonů

- endokrinní žlázy
 - hypothalamus - GHRH, CRH, TRH, GnRH, somatostatin
 - hypofýza - GH, prolaktin, ACTH, MSH, TSH, FSH a LH, oxytocin, ADH
 - epifýza - melatonin
 - pankreas - insulin, glukagon
 - štítná žláza - T3, T4, kalcitonin
 - příštítná tělíska - parathormon
 - kůra nadledvin – kortizol, aldosteron, androgeny
 - dřeň nadledvin - katecholaminy
 - vaječníky – estrogeny, progesteron
 - testes - testosteron
-
-

Tvorba hormonů

- x jiné zdroje
 - placenta - ...
 - kardiocyty - ANP
 - ledvina – erythropoetin, RAS, kalcitriol
 - trávicí trakt - gastrin, sekretin, cholecystokinin,...
 - ...

Hormony chemicky

- Aminy (deriváty tyrosinu)
 - hydroxylace benzenového jádra - katecholaminy
 - navázání jódu na benzenové jádro - thyrodidní hormony
 - Peptidy/proteiny
 - TRH 3 AA / GH 200 AA
 - < 100 AA peptidy
 - > 100 AA proteiny
 - Steroidy (z cholesterolu)
 - hormony kůry nadledvin
 - pohlavní hormony
 - aktivní metabolity vitamínu D
-
-

Uvolňování hormonů z buněk

- Proteiny a katecholaminy
 - preprohormony (neaktivní formy) .. prohormony .. inkorporace do granul .. část odštěpena .. exocytóza aktivního hormonu a inaktivního fragmentu
 - stimulus zvýšení IC $[Ca^{2+}]_i$ (influx, retikulum) v důsledku depolarizace membrány/ zvýšení IC cAMP v důsledku stimulaace receptoru na membráně
 - ve vodě rozpustné
- Thyreoidní hormóny :
 - tvoří se jako část thyroglobulinu
 - ten se skladuje ve folikulech
 - T3 a T4 se secernují enzymatickým odštěpením.
- Steroidní hormóny:
 - odchod z buňky přes membránu hned po syntéze (bez skladování)

Transport hormonů v krvi

- peptidy a katecholaminy
 - hydrosolubilní
- steroidní a thyroïdní hormony
 - vazba na plazmatické proteiny .. mj. rezervoár
 - pro prostup membránou a pro účinek nutné uvolnění z vazby

Regulace uvolňování hormonů

- zpětné vazby
- nervová regulace
- rytmy



Regulace uvolňování hormonů

- zpětné vazby
 - negativní
 - většinou
 - prevence hypersekrece a hyperaktivity hormonu
 - pozitivní
 - zřídka
 - např. oxytocin při porodu – napětí mechanoreceptorů v děložním krčku stimuluje produkci receptorů oxytocinu ... zesílení kontrakce ... větší stimulace mechanoreceptorů ...
 - estrogeny a LH v části menstruačního cyklu

Regulace uvolňování hormonů

- nervová regulace
 - bolest, emoce, sex, poranění, stres,...
 - např. zvýšení tvorby oxytocinu při stimulaci bradavek



Regulace uvolňování hormonů

- rytmy
 - cirkadiální
 - světlo/tma dolad'ují endogenní rytmus buněk a suprachiasmatického jádra hypothalamu (hl. melatonin a kortizol)
 - měsíční
 - sezónní (délka dne, atavistické)
 - vývojové (puberta, menopauza)
-
-

Působení hormonů

- Receptor
 - zajišťuje specificitu odpovědi na daný hormon
 - (Druhý posel)
 - změna aktivity nebo koncentrace enzymů, transkripčních faktorů, nebo strukturálních proteinů
 - receptor
 - na membráně
 - v cytoplazmě
 - v jádře
-
-

Působení hormonů

- moc hormonu .. downregulace
- málo hormonu .. upregulace



Membránové receptory

- Velké glykoproteiny, často z podjednotek
- Typicky 7x membránou
- Po aktivaci:
 - disociace od hormónu
 - nebo endocytóza komplexu, pak degradace v lysozómech, recyklace



Intracelulární přenos signálu (druzí poslové)

- cAMP
 - cGMP
 - IP3
 - Ca/kalmodulin
 - tyr kinázy
 - Jeden hormon může používat víc systémů (v různých buňkách nebo pro různé funkce)
 - ...
 - v konečném důsledku de/fosforylace proteinů
-
-

Intracelulární receptory

- Lipofilní hormony:
 - Thyreoidní
 - Steroidní
 - Vitamín D
 - Vstupují do buňky nebo až do jádra, tam vážou receptor (velký oligomerní protein)
 - ...
 - v konečném důsledku stimulace/inhibice transkripce genů
-
-

Transport hormonů

- Volně v krvi:
 - Katecholaminy
 - Většina peptidů.
 - Specifické transportní globuliny z jater:
 - Steroidy
 - Thyreoidní h.
 - Vazba na přenašeče prodlužuje životnost hormonů
-
-

Inaktivace hormonů

- destrukce cílovou tkání
- vazba v cílové tkáni
- vylučování do žluči játry
- vylučování do moči ledvinami



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 - funkce

- řízení teploty
 - řízení endokrinních žláz
 - žízeň
 - hlad
 - sexuální chování
 - obranné rce (strach, vztek)
 - paměť
 - řízení biologických rytmů (např. spánek/bdění)
-
-

Hypotalamus – způsob řízení

- endokrinní – řízení sekrece hormonů hypofýzy
- neurální – ANS
- behaviorální – vliv na chování



Hypotalamus – regulační hormony

- +
 - CRH ... ACTH
 - AVP ... ACTH
 - GHRH ... GH
 - TRH ... TSH
 - 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), MSH

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)
 - v plazmě vazba na 2 proteiny (receptor + vazebný protein pro tvorbu zásob GH)
 - synergické působení s ACTH a androgeny
 - zvýšení LBM, snížení obsahu tuku
-
-

Polypeptidové hormony

- GH
 - sekrece v nepravidelných pulsech v průběhu dne – vyšší amplituda během puberty
 - sekreci zvyšuje
 - pokles substrátů pro tvorbu energie v buňkách
 - zvýšení koncentrace některých aminokyselin v plasmě
 - stres
 - estrogeny, androgeny
 - vrchol sekrece při usínání
-
-

Polypeptidové hormony

- GH
 - sekreci zvyšuje
 - pokles substrátů pro tvorbu energie v buňkách
 - hladovění, hypoglykémie, zátěž
 - zvýšení koncentrace některých aminokyselin v plasmě
 - jídlo bohaté na proteiny
 - stres



Polypeptidové hormony

- GH
 - sekreci snižuje
 - REM spánek
 - glukosa
 - kortisol
 - FFa
 - GH



Polypeptidové hormony

- GH
 - proteoanabolický hormon
 - diabetogenní hormon
 - zvýšení výdeje glukózy z jater
 - zvýšení inzulínrezistence ve svalech
 - ketogenní hormon
 - zvýšení konc. FFA



Polypeptidové hormony

- prolaktin



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
- další podněty jeho uvolňování
 - bolest, nauzea, stres, morfin,..

Oxytocin

- peptid
- kontakce myoepiteliálních buněk (podobné buňkám HS) vystylajících vývody mléčné žlázy ...
ejekce mm
- ejakce mm zahajována neuroendokrinním reflexem ... mechanoreceptory v okolí bradavky ... aferentace do hypotalamu ... sekrece oxytocinu

Oxytocin

- působí stahy myometria ... citlivost zvyšována estrogeny, tlumena progesteronem
 - možný efekt na děložní kontrakce po pohlavním styku za účelem transportu spermií
 - u mužů se hladina zvyšuje při ejakulaci ... možná potenciace stahů hladkého svalstva ve vas deferens
-
-

Štítná žláza

- složena z tzv. folikulů naplněných koloidem obsahujícím převážně thyreoglobulin a thyroïdní 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
-
-

Štítná žláza

- vazba TSH na receptor na povrchu folik. buň ...
stimulace adenylát cyklasy ... zvýšení konc.
cAMP
 - zvýšené vychytávání jodu folik. buň.
 - vazba jódu na tyrosinové zbytky tyreoglobulinu (tyreoperoxidasa)
 - syntesa a oxidace TGB
 - vychytávání TGB z koloidu
 - produkce tyreoidálních hormonů
-
-

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
-
-

Thyreoidéální 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)
-
-

Thyreoidéální 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
 - (katabolismus bílkovin a tuků při zvýšení hladin TH bez zvýšení příjmu potravy)
-
-

Thyroideální hormony

- mechanismus účinku
 - většinou regulace genové transkripce v jádře
 - méně také nongenomické mechanismy
 - zvýšení vychytávání glukosy buňkami
 - zvýšení VO₂ a oxidativní fosforylace v mitochondriích
 - ...



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)
 - oblenění duševních pochodů při nedostatku X průtok krve a VO₂ v mozku na hladině nezávislá
 - vliv na rychlost šlachových reflexů

Thyroideální hormony

- střevo
 - vliv na metabolismus
 - zvýšení absorpce karbohydrátů
 - stimulace tvorby LDL receptorů v játrech



Díky za pozornost....

