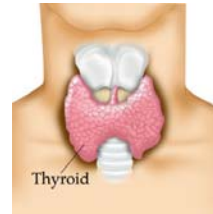


# Patofyziologie endokrinního systému II

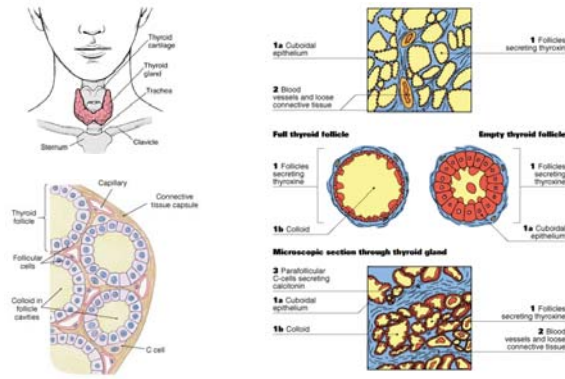
Štítná žláza, příštítná tělíska, endokrinní pankreas



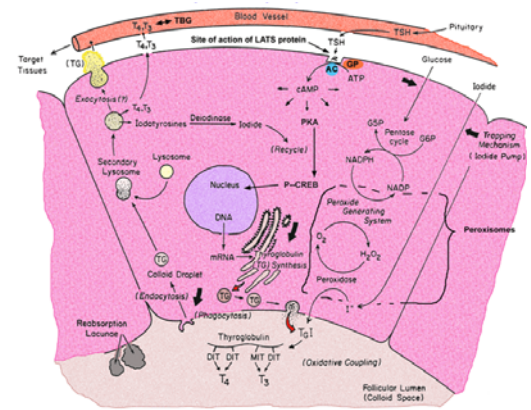
# Štítná žláza



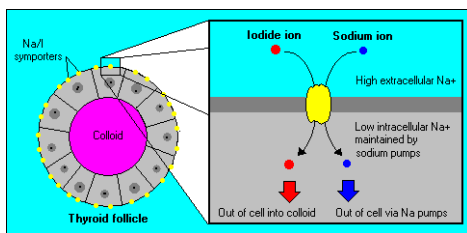
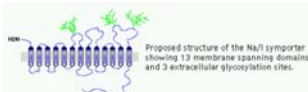
## Anatomie, histologie, fyziologie



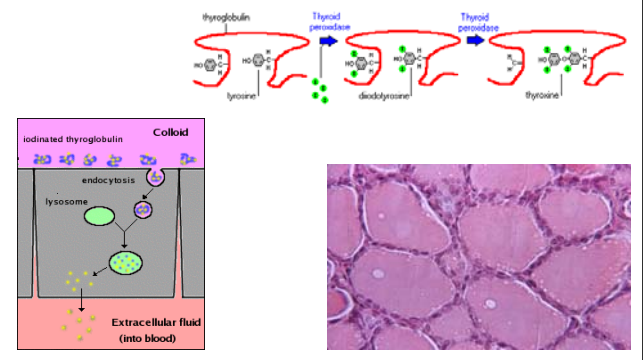
## Syntéza hormonů folikulární buňkou



## Natrium-iodid symportér

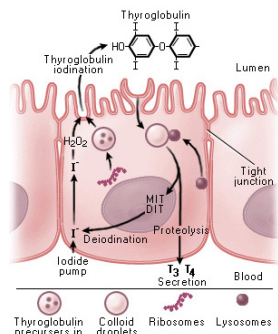


## "Organifikace" TG & "coupling" tyrosinů, uvolnění T3/T4



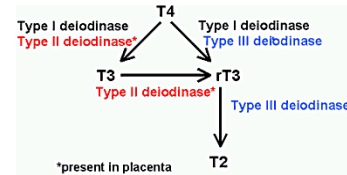
## Sekrece tyroidálních hormonů

- po stimulaci TSH se částice jodinizovaného thyroglobulinu vrací do folikulárních bb. **endocytózou**
- endocytické vřetky fúzí s lysozomy za vzniku endozomu
- proteázy lysozomu štěpí peptidové vazby mezi jodinizovanými rezidui a thyroglobulinem za vzniku T3, T4, MIT a DIT
- volný T3 a T4 přestupuje membrán a je uvolněn do kapilární mikrocurkulace
  - T4 částečně deiodován
  - 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

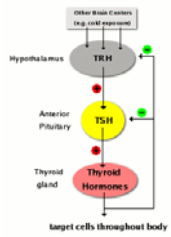


## Periferní konverze T4 na T3

- biologický efekt:  $T3 \gg T4 > rT3$
- enzymatická konverze deiodinázami
  - tkaňová a orgánová specifita



## Kontrola T3/T4 produkce

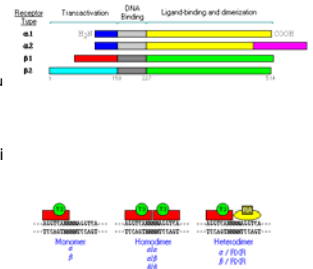


- hypotalamus:
  - TRH
  - somatostatin
- hypofýza:
  - TSH
    - vazba TSH na TSH-R stimuluje:
      - syntézu iodidového transportéru
      - thyroidální peroxidázy
      - syntézu thyroglobulinu
      - rychlost endocytózy koloidu
- autoregulace
  - vychytávání a transport jodu

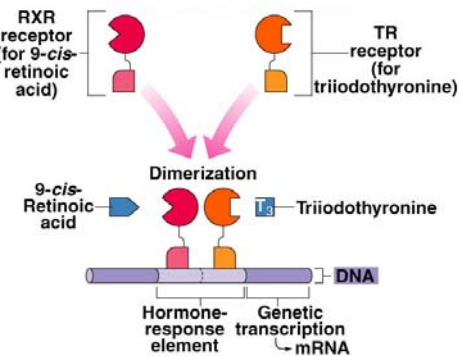


## Receptory tyroidálních hormonů

- 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 repressory transkripce
- kódovány 2 geny, ozn. alfa a beta
  - primární transkripty obou genů jsou navíc alternativně sestřihovány do 4 isoform:  $\alpha-1$ ,  $\alpha-2$ ,  $\beta-1$  a  $\beta-2$ 
    - tkaňově a časově (stádia vývoje) specifická exprese isoformem
- 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 repressorového komplexu (bez T3) na aktivatorový komplex (s T3)

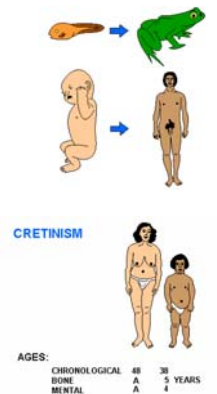


## T3 účinek na transkripci genů



## Fyziologické efekty T3/T4

- vývoj
  - zásadní efekt na terminální stadium diferenciacce 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 poruchou
- růst
  - růstová retardace
  - účinek hormonů št. žlázy na růst je nerozlučně propojen s růstovým hormonem
- metabolismus
  - zvýšení bazálního metabolismu
    - produkce tepla při zvýš. spotřebě  $O_2$  a snížené tvorbě ATP ("rozpojení" oxidativní fosforylace)
    - tukový metabolismus
      - mobilizace tuků → zvýš. konc. FFA v plazmě
      - oxidace FFA
      - cholesterol a triglyceridy v plazmě inverzně koreluje s hladinami thyroideálních hormonů
    - sacharidový metabolismus
      - stimulace mnoha kroků v sacharidovém metabolismu vč. insulin-dependentního vychytávání glukózy, zvýš. glukoneogeneze a glykogenolýzy
      - proteinový metabolismus
- ostatní efekty
  - kardiovaskulární, CNS, reprodukce



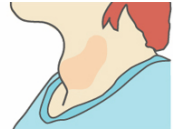
## Vyšetření funkce štítné žlázy

- 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 ( $^{123}\text{I}$ ) nebo pertechnetát (Tc-99)
    - detekce nodulů a zhodnocení funkce
- biopsie žlázy

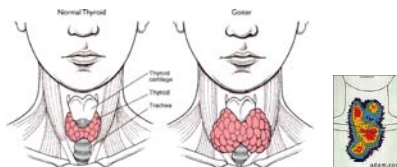


## Endokrinopatie štítné žlázy

- funkční klasifikace
  - hyperthyroidismus
    - toxická difúzní 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 různé 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 difúzní
  - (2) toxická (vede k hyperthyroidismu, thyreotoxikóze)

## Endemická struma

- typická pro vnitrozemní, 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!!!



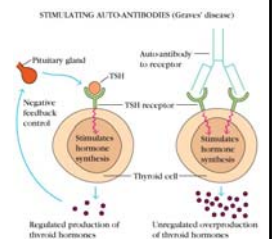
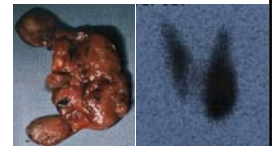
## Kretenismus

- vzniká v důsledku vrozeného deficitu hormonů št. žlázy
  - (A) neurologická forma
    - mentální retardace, hluchota, spastická obrna
      - prenatalní 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.)



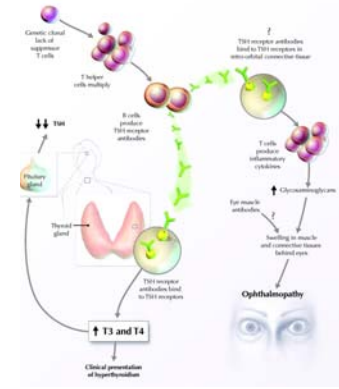
## Toxická struma

- příčina hyperthyreózy (thyreotoxikózy)
  - nodulární (Plummer-Vinson)
    - autonomní funkce jednoho nebo více adenomů ve žláze
  - difúzní (Graves-Basedow)
    - stimulace anti-TSH protilátkami (typ V hypersenzitivita) [LATS = long-acting thyroid stimulators]
- převaha žen, střední věk

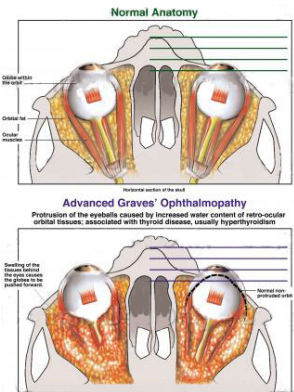


## Graves-Baseidowova nemoc

- hyperthyreoidismus
- infiltrativní oftalmopatie
  - ~ 1/2 případů, nezávislá na T hormonech
  - postihuje periorbitální tkáň, oční svaly a tuk
- infiltrativní dermatopatie
  - ~ 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



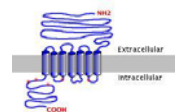
## Homeostáza kalcia

- tvoří 2% tělesné hmotnosti
- 99%  $Ca^{2+}$  v těle je ve skeletu a zubech, zbytek v tělesných tekutinách
  - jako hydroxyapatit ( $3[Ca_3(PO_4)_2Ca(OH)_2]$ )
- 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 zmsny 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 klíčky, )
- udržování stabilní extracel. koncentrace zajišťují 3 hormony
  - parathormon - příštítná tělíska
  - kalcitriol (1,25-cholecalciferol, vitamin  $D_3$ ) – dieta/kůže, játra, ledvina
  - kalcitonin – parafoikulární bb. št. žlázy



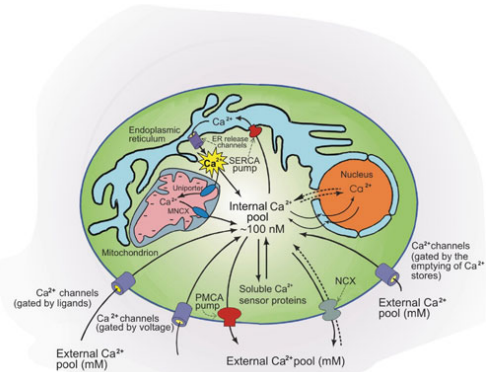
## Regulace $Ca^{2+}$ v ECT

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





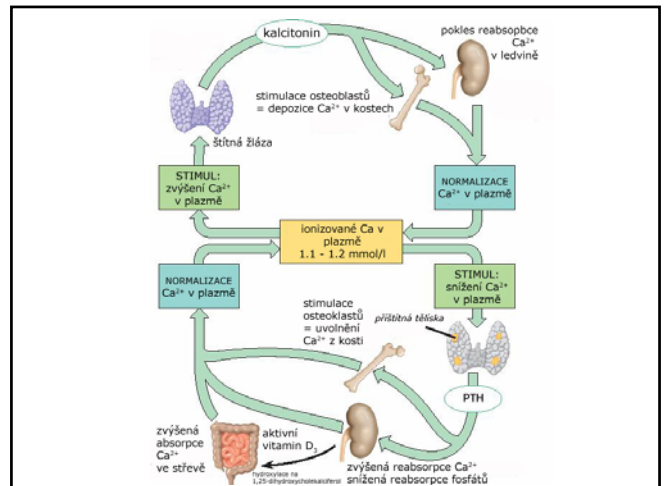
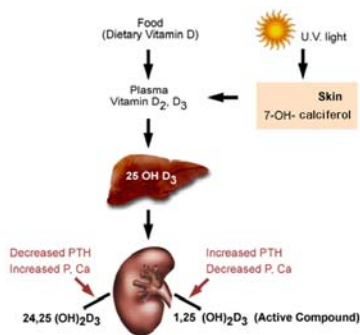
## Intracelulární homeostáza kalcia



## Parathormon

- ovlivňuje
  - (1) kost
    - rychlé uvolnění Ca z kostí
    - ↑ aktivita osteoklastů
  - (2) ledvina – vzestupná část Henleovy kličky a distální tubulus
    - ↑ zpětná reabsorpci Ca
    - ↓ zpětná reabsorpci fosfátů
    - tvorba 1,25-dihydrocholecalciferolu
  - (3) střevo (nepřímý účinek prostřednictvím vit. D<sub>3</sub>)
    - zvýšená absorpce Ca z potravy

## Vitamin D (kalcitriol)

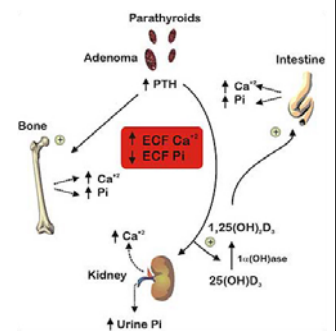


## Endokrinopatie příštných tělísek

- hyperparathyreoidismus
  - primární
    - adenom
      - solitární
      - jako součást MEN1 (mnohočetné endokrinní neoplazie)
    - 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

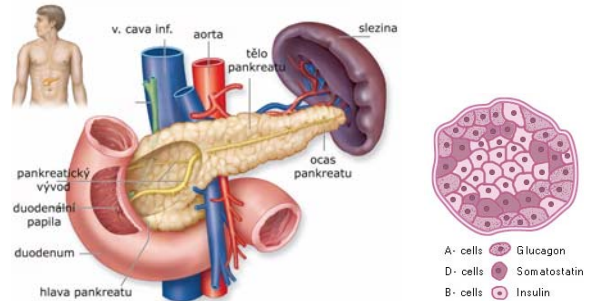


## Hypoparathyreoidismus

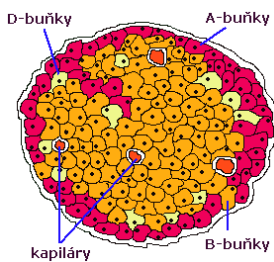
- ↓ PTH
  - hypokalcemie
    - vzestup nervosvalové dráždivosti
      - parestezie (mravenčení, trnutí)
      - spazmy a kontrakce (tetanie), křeče
  - hyperfosfatemie



## Endokrinní pankreas - Langerhansovy ostrůvky

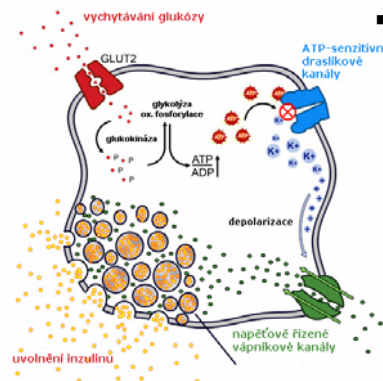


## Langerhansovy ostrůvky



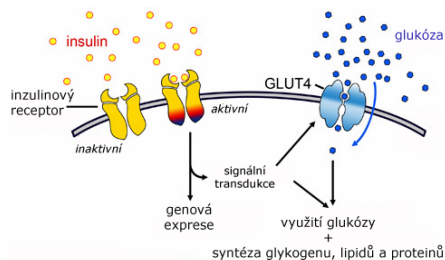
- nejvíce v ocasu pankreatu
- bohatě vaskularizovány
  - krev do v. portae
  - inervovány sympatikem a parasympatikem
- A ( $\alpha$ )-bb.
  - glukagon
  - GLP-1 a GLP-2
- B ( $\beta$ )-bb.
  - inzulín
  - amylin
- D ( $\delta$ )-bb.
  - somatostatin
  - gastrin
  - VIP
- F-bb.
  - pankreatický polypeptid

## Sekrece inzulínu - glukostat



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

## Účinek inzulínu



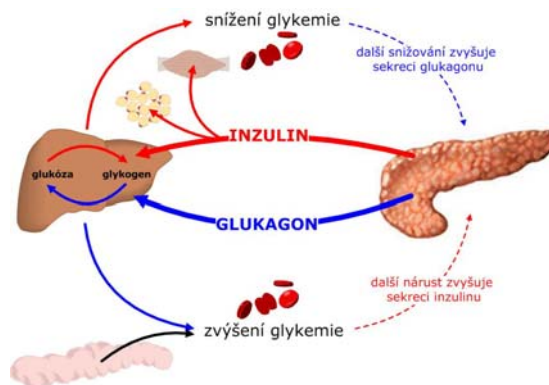
## Přehled účinku inzulínu

- (1) játra
  - stimulace glykolýzy a glykogensyntézy
  - inhibice glukoneogeneze a glykogenolýzy
  - tvorba mastných kyselin (z acetyl-Co-A) a VLDL
  - inhibice oxidace MK a tvorby ketoláték
- (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
  - inzulínom
    - opakované hypoglykemie
  - glukagonom
    - hyperglykemie
  - somatostatinom
  - VIPom
  - MEN1