# Endokrinní systém

30.5. 2005

## Vyšetření endokrinních funkcí

- Ideální: aktivita v buňkách.
- Hormonální hladiny v krvi (v plasmě nebo séru)

## Bazální hladiny v krvi

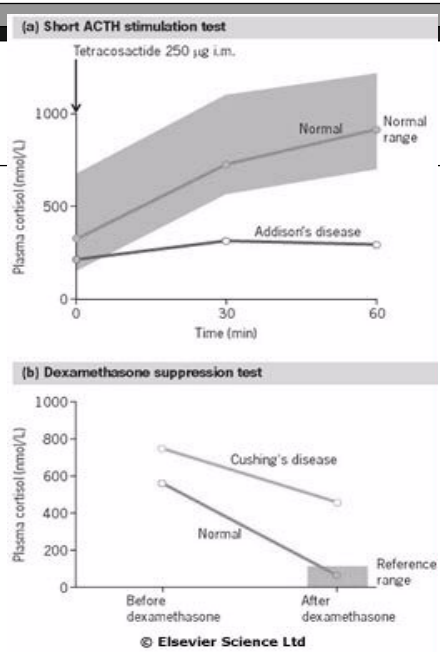
- Stanovení pomocí asay
- Pozor na variabilitu hladin v čase
- Efekt věku, vývojového stavu, pohlaví
- Bazální hladiny jsou výhodné pro systémy s dlouhým poločasem (např. T4 and T3). Mají malou variabilitu v krátkých časových úsecích a náhodné vzorky jsou proto uspokojivé.
- Bazální hladiny u ostatních hormonů mohou být taky uspokojivé, pokud jsou interpretovány s ohledem na čaovou variabilitu normálního intervalu, dietu nebo polohu těla.
- Variabilní v čase: FSH, estrogeny a progesteron
- Variabilní podle nabídky Na+, podle polohy a věku: systém renin-angiotenzin-aldosteron.
- Hormony se vztahem ke stresu (katecholaminy, prolaktin, GH, ACTH a cortisol) vyžadují odběr z kanyl za nějakou dobu po jejím zavedení.

## Další tělesné tekutiny

- ***Moč*** - 24 hodinový sběr (pozor na nekompletní nebo špatně časované odběry). Variabilita podle věku, pohlaví a tělesných parametrů.
- ***Sliny*** – vyšetření steroidů u dětí, genetické analýzy

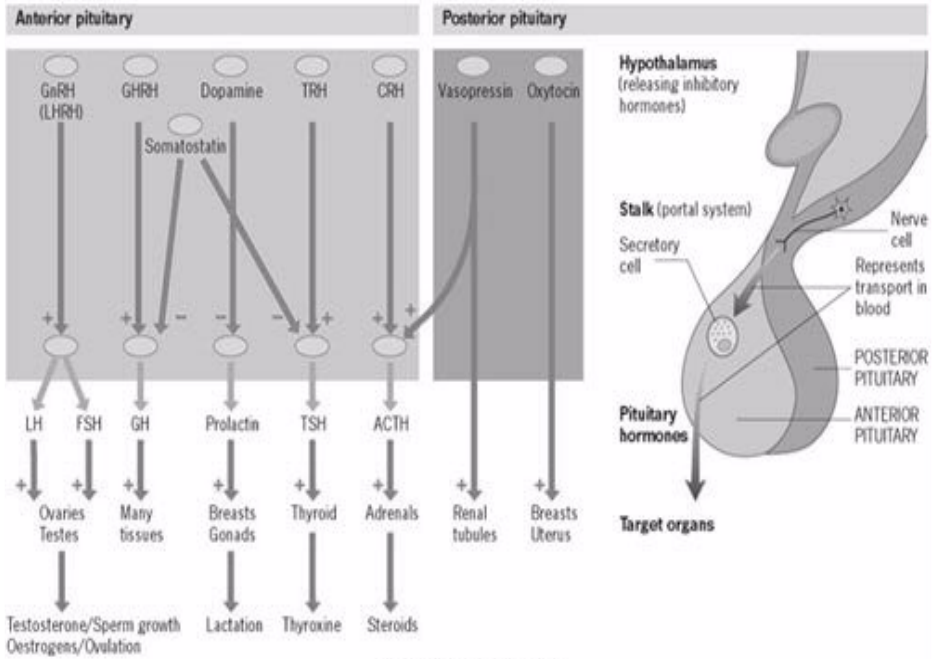
# Stimulační a supresní testy

- Používají se, pokud výsledky testování bazálních hladin nejsou jednoznačné.
- Stimulační testy slouží k potvrzení suspektního deficitu.
- Supresní testy slouží k potvrzení suspektního nadbytku v sekreci hormonu




# Měření koncentrace hormonů

- Cirkulující hladiny většiny hormonů jsou velmi nízké (10-9-10-12 mol/L) a není možno je měřit pomocí jednoduchých chemických technik.
- Obvykle imunoasaye s použitím vysoce specifických protilátek.
- Interakce hormon-protilátka se měří pomocí značeného hormonu po separaci volné a vázané frakce.
- Omezení: není vždy jednoznačná korelace mezi výsledkem a biologickou aktivitou hormonu
- HPLC.



# Neurohypofýza

- Funguje jako zásobní orgán.
- ADH ( vazopresin) a oxytocin (nonapeptidy) jsou
- syntetizovány v nn. supraopticus a paraventricularis předního hypotalamu
- Transportovány podél axonu a skladovány v v neurohypofýze.
- Poškození hypofyzární stopky nebo samotné neurohypofýzy nevede k zastavení syntézy a uvolnění obou hormonů.

# Žízeň

- Vasopresin působí na úrovni ledvin prostřednictvím dvou receptorů V1 a V2.
- Stimulace V2 receptorů vede ke zvýšené permeabilitě buněk sběrného kanálku pro vodu, což umožňuje reabsorbci hypotonické luminální tekutiny.
- Redukuje diurézu
- Způsobuje oběma těmito účinky retenci vody v organismu.

# Žízeň

- Při vysokých koncentracích způsobuje vazokonstrikci prostřednictvím V1 receptorů.
- Změny v osmolalitě plasmy se registrují ormoreceptory v předním hypotalamu.
- Sekrece vasopresinu je suprimována pod 280 mOsm/kg, což umožňuje maximální vodní diurézu v hypotonickém stavu.
- Při vyšších hladinách osmolality se hladina vasopresinu zvyšuje přímo úměrně plasmatické osmolalitě.
- Na horní hranici normální osmolality (295 mOsm/kg) je dosaženo maximální antidiurézy.
- Pocit žízně se dostavuje nad 298 mOsm/kg.

# Žízeň

- **Centrum žízně v předním hypotalamu**.
- Osmoreceptory v přední stěně třetí komory řídí osmotickou regulaci žízně. Hypovolémie a hypotenze stimulují mechanismus žízně aktivací nízkotlakých (venózních) a vysokotlakých (arteriálních) napěťových (stretch) receptorů. Impulzy z těchto receptorů jsou vedeny přes n. vagus a glosofaryngeus do prodloužené míchy a odtud do hypothalamu. Hypotalamus je navíc stimulován přímo AT II.
- Poruchy mechanismu žízně jsou mohou vyplývat z poruchy aktivace e mechanismu prostřednictvím hypovolémie a hypotonicity, nebo z poruchy kognitivních funkcí, které umožňují normálně vnímat žízeň.
- Jakékoliv léze předního hypotalamu povedou k poruchám mechanismu žízně, resp. sekrece ADH.

**Table 18.34**
**Factors affecting vasopressin release**

| Increased by: | Decreased by: |
|---|---|
| Increased osmolality | Decreased osmolality |
| Hypovolaemia | Hypervolaemia |
| Hypotension | Hypertension |
| Nausea | Ethanol |
| Hypothyroidism | α-Adrenergic stimulation |
| Angiotensin II | |
| Epinephrine (adrenaline) | |
| Cortisol | |
| Nicotine | |
| Antidepressants | |

© Elsevier Science Ltd

## Regulace exkrece vody

- Homeostáza tělesných tekutin řízena:
- Žízní
- Koncentračními a dilučními funkcemi ledvin
- Intracelulárními osmereceptory v hypotalamu
- Volumoreceptory v kapacitních cévách poblíž srdce,
- Systémem renin-angiotenzin-aldosteron.

## Žízeň

- 4 stimuly žízně
- **Hypertonicita**: reakce na buněčnou dehydratace osmoreceptorů v hypothalamu
- **Hypovolémie**: nízkotlaké baroreceptory ve velkých vénách a pravé srdeční síni
- **Hypotenze**: Vysokotlaké baroreceptory v sinus caroticus a v aortě
- **Angiotensin II**: zvýšená produkce na signalizaci renální hypotenze

## Regulace exkrece vody

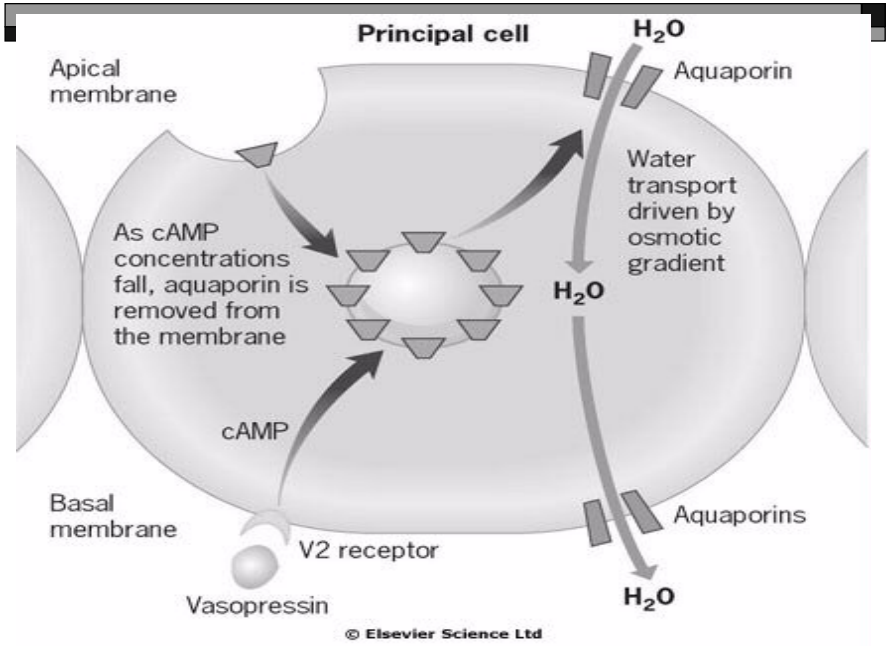
- ADH zvyšuje permeabilitu pro vodu normálně nepropustných kortikálních i medulárních sběrných kanálků.
- Při absenci ADH se ve sběrných kanálcích reabsorbuje jen málo vody, a proto se vylučuje zředěná moč.
- Přítomnost ADH podporuje rebsorbci vody ve sběracích kanálcích při výhodném osmotickém gradientu mezi tubulární tekutinou a koncentrovanějším intersticiem, což vede k nárůstu osmolality moči a poklesu volumu moči.

# Buňky sběrných kanálků

- Kortikální sběrné kanálky mají dva typy buněk s velmi odlišnými funkcemi:
- *Hlavní buňky* (cca 65%) mají Na+ a K+ kanály v apikální membráně a Na+-K+-ATPázové pumpy v bazolaterální membráně.
- *Vmezeřené buňky* netransportují NaCl, protože mají malou ATPázovou aktivitu. Hrají roli v udržování H+ a HCO3- a K+.

# ADH

- ADH působí zejména na hlavní buňky na V2 (vasopressin) receptorech lokalizovaných na bazolaterálním povrchu hlavních buněk, což vede k aktivaci adenylát cyklázy. Přes aktivaci proteinkinázy dochází k pohybu a posléze inzerci vodních kanálů (aquaporinů) do luminální membrány.
- Tyto vodní kanály otevírají luminální membránu a umožňují pohyb vody do buňky podél osmotického gradientu.
- Voda se rychle vrací do systémové cirkulace přes bazolaterální membránu. Jakmile se vliv ADH uplatnil, vodní kanály agregují s otvory pokrytými clathrinem, což vede k jejich odstranění z luminální membrány endocytózou a jejich návratem do cytoplasmy.
- *Nefrogenní diabetes insipidus*



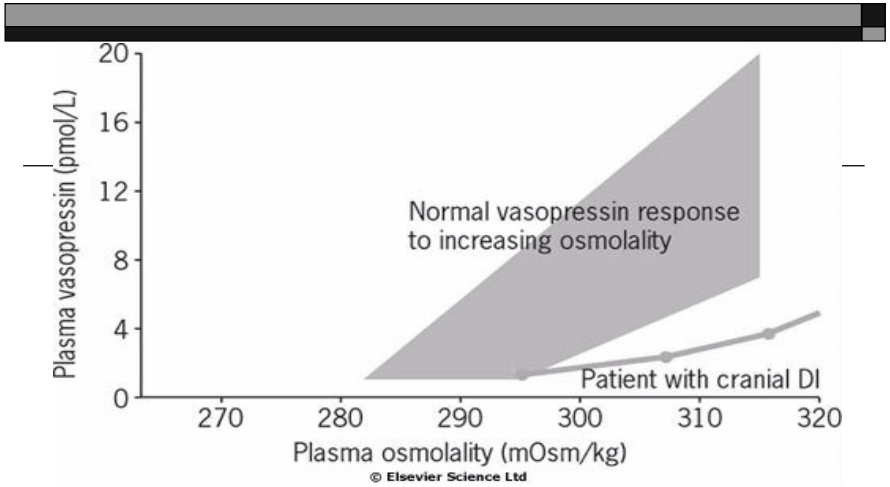



**Table 18.34**
**Factors affecting vasopressin release**

| Increased by: | Decreased by: |
|---|---|
| Increased osmolality | Decreased osmolality |
| Hypovolaemia | Hypervolaemia |
| Hypotension | Hypertension |
| Nausea | Ethanol |
| Hypothyroidism | α-Adrenergic stimulation |
| Angiotensin II | |
| Epinephrine (adrenaline) | |
| Cortisol | |
| Nicotine | |
| Antidepressants | |

© Elsevier Science Ltd

## Poruchy sekrece nebo aktivity ADH

- Nemoc hypotalamu (centrální diabetes insipidus)
- Neadekvátní tvorba hormonu
- Nephrogenní diabetes insipidus – renální tubuly nejsou senzitivní na ADH.

## Polyglandulární autoimunní syndromy

- Nejčastěji primární hypotyreoidismus, diabates mellitus, Typ 1 a Addisonova nemoc nebopernicióznı́ anémie.

**Table 18.4**
**Types of autoimmune disease**

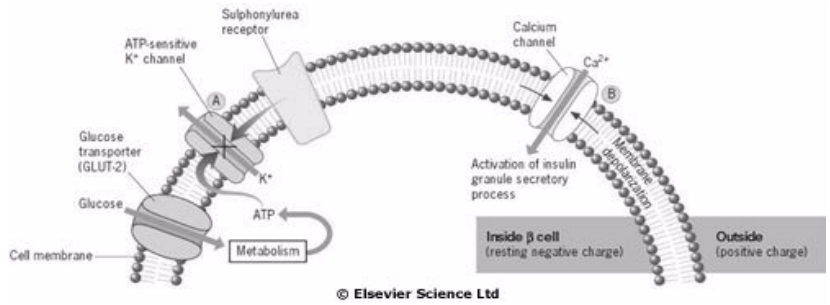
| Organ and frequency if known | Antibody | Antigen if known | Clinical syndrome |
|---|---|---|---|
| **Stimulating** | | | |
| Thyroid (1 in 100) | Thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI, TSAb)<br>Thyroid growth immunoglobulin | TSH receptor | Graves' disease, neonatal thyrotoxicosis<br>Goitre |
| **Destructive** | | | |
| Thyroid (1 in 100) | Thyroid microsomal antibody<br>Thyroglobulin | Thyroid peroxidase enzyme (TPO) | Primary hypothyroidism (myxoedema) |
| Adrenal (1 in 20 000) | Adrenal cortex | 21-Hydroxylase enzyme | Primary hypoadrenalism (Addison's disease) |
| Pancreas (1 in 500) | Islet cell | GAD (see p. 1074) | Type 1 (insulin-dependent) diabetes |
| Stomach | Gastric parietal cell<br>Intrinsic factor | | Pernicious anaemia |
| Skin | Melanocyte | | Vitiligo |
| Ovary (1 in 500) | Ovary | | Primary ovarian failure |
| Testis | Testis | | Primary testicular failure |
| Parathyroid | Parathyroid chief cell | | Primary hypoparathyroidism |
| Pituitary | Pituitary-specific cells | | Selective hypopituitarism (e.g. GH deficiency, diabetes insipidus) |

Frequencies are approximate and refer to the population in Northern Europe
GAD, glutamic acid dehydrogenase
NB: Other related diseases include myasthenia gravis and autoimmune liver diseases

© Elsevier Science Ltd

# Ektopická sekrece hormonů

- Syntéza hormonů v z neoplastických neendokrinních buněk, nejčastěji u tumorů s nějakým stupněm embryonální podobnosti specializovaným endokrinním buňkám.
- *Hyperkalcémie u nádorové nemoci*, často u tumorů plic a prsu z dlaždicových buněk, často s kostními metastázami. Pokud nejsou přítomny metastázy, je klinický obraz pod vlivem PTH-related proteinu (PTHrP), který má významnou sekvenční homologii s PTH.
- *SIADH – (=syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)* - plicní tumory
- *Ektopický ACTH syndrom*. Malobuněčný karcinom plic, karcinoidy, tyreoidní karcinomy.
- *Produkce aktivity podobné insulinu* může mít za následek hypoglykémii.



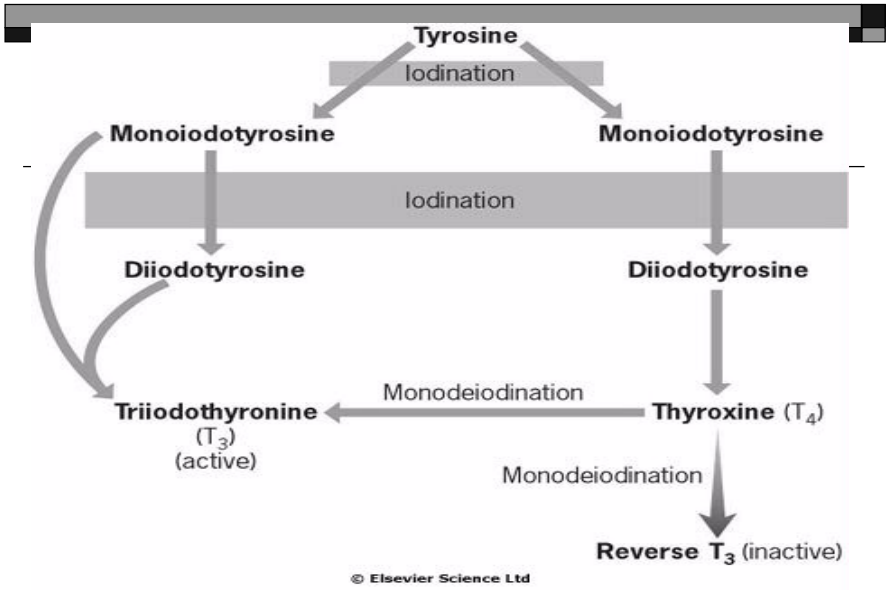

**Regulace sekrece inzulinu z beta buněk**

# Regulace sekrece inzulinu z beta buněk

- **Glukóza** vstupuje do beta buněk pomocí transportéru GLUT-2, který úzce spolupracuje s glukokinázou.
- Glykolýza uvnitř buňky vede k tvorbě ATP. Ten uzavírá K+ kanály v membráně (A). Pokud se sulfonylurea váže na svůj receptor, dochází také k uzavření K+ kanálů.
- Uzavření K+ kanálů vede k depolarizaci membrány , což vede k otevčření voltage –dependentních Ca kanálů (B).
- Nárůst Ca++ vede k aktivaci kalciově deopendentních fosfolipidové protein kinázy, která několika fosforylačními kroky vede k fúzi granulí obsahujících inzulín membrány beta buňky a k exocytóze obsahu granul.

# Transport glukózy

- Buněčné membrány nejsou jednoduše propustné pro glukózu. Do buněk ji přinášejí transportéry.
- GLUT-1 – umožňuje bazální průnik glukózy do mnoha buněk, který není stimulovaný inzulínem.
- GLUT-2 – transportuje glukózu do beta buněk pankreatu.
- GLUT-3 – průnik glukózy do mozkových buněk, neřízený inzulínem.
- GLUT-4 – umožňuje působení inzulínu




## Syntéza a metabolismus tyreoidních hormonů

- Produkuje se více T4 než T3, ale T4 je konvertován v některých periferních tkáních (játra, ledviny, sval) na aktivnější T3 pomocí 5'-monodeiodinace; alternativní 3'-monodeiodinace vytváří inaktivní reverzní T3 (rT3).

## Syntéza a metabolismus tyreoidních hormonů

- V plasmě je více než 99% T4 a T3 vázáno na vazné proteiny (thyroxine-binding globulin, TBG; thyroid-binding prealbumin, TBPA; a albumin).
- Aktivní je pouze volný hormon - T3 se váže na speciální nukleární receptory.

## Deficit jódu

- Doporučená denní dávka 140 µg
- Často v hornatých oblastech (Alpy, Himaláje, Jižní Amerika, centrální Afrika) –endemické uzly.
- Pacienti jsou eutyreoidní nebo hypotyreoidní v závislosti na závažnosti deficitu jódu.

**Table 18.21**
**Characteristics of thyroid function tests in common thyroid disorders (the clinically most informative tests in each situation are shown in bold)**

| | TSH (0.3–3.5 mU/L) | Total $T_4$ (50–160 nmol/L) | Free $T_4$ (10–25 pmol/L) | $T_3$ (1.2–3.1 nmol/L) |
|---|---|---|---|---|
| Thyrotoxicosis | **Suppressed (< 0.05 mU/L)** | Increased | **Increased** | **Increased** |
| Primary hypothyroidism | **Increased (> 10 mU/L)** | Low/low-normal | Low/low-normal | Normal or low |
| TSH deficiency | Low-normal or subnormal | Low/low-normal | **Low/low-normal** | Normal or low |
| $T_3$ toxicosis | Suppressed (< 0.05 mU/L) | Normal | Normal | **Increased** |
| Compensated euthyroidism | **Slightly increased (5–10 mU/L)** | Normal | **Normal** | Normal |

© Elsevier Science Ltd

# Hypotyreoidismus

- Prevalence u žen 1,4 %
- Prevalence u mužů 0,1%

# *Příčiny primárního hypotyreoidismu*

- **Hashimotova thyreoiditis**
- Autoimunní původ, častější u žen pozdního středního věku, vytváří atrofické změny s následnou regenerací, což vede k tvorbě uzlů. TPO (antiperoxidázové) protilátky s velmi vysokým titrem (> 1000 IU/L).

**Table 18.22**
**Causes of hypothyroidism**

**PRIMARY**

***Congenital***
Agenesis
Ectopic thyroid remnants

***Defects of hormone synthesis***
Iodine deficiency
Dyshormonogenesis
Antithyroid drugs
Other drugs (e.g. lithium, amiodarone, interferon)

***Autoimmune***
Atrophic thyroiditis
Hashimoto's thyroiditis
Postpartum thyroiditis

***Infective***
Post-subacute thyroiditis

**Post-surgery**

***Post-irradiation***
Radioactive iodine therapy
External neck irradiation

***Infiltration***
Tumour

**SECONDARY**

***Hypopituitarism***
Isolated TSH deficiency

***Peripheral resistance to thyroid hormone***

© Elsevier Science Ltd

**Symptoms**

**Tiredness**/malaise
**Weight gain**
Anorexia
**Cold intolerance**
Poor memory
Change in appearance
Depression
Poor libido
**Goitre**
Puffy eyes
Dry, brittle unmanageable hair
Dry, coarse skin
Arthralgia
Myalgia
Muscle weakness/Stiffness
Constipation
Menorrhagia or oligomenorrhoea in women
Psychosis
Coma
Deafness

**Signs**

**Mental slowness**
Ataxia
Poverty of movement
Deafness
Psychosis/dementia (rare)

'Peaches and cream' complexion
**Dry thin hair**
Loss of eyebrows

Hypertension
Hypothermia
Heart failure
**Bradycardia**
Pericardial effusion

Cold peripheries
Carpal tunnel syndrome
Oedema

Periorbital oedema
Deep voice
Goitre

**Dry skin**
Overweight/obesity

Myotonia
Muscular hypertrophy
Proximal myopathy
**Slow-relaxing reflexes**

Anaemia

© Elsevier Science Ltd

# Laboratorní diagnostika

- Sérový TSH; vysoké TSH potvrzují primární hypotyreoidismus.
- Nízký celkový nebo volný T4 potvrzují hypotyreoidní stav.
- *Přítomnost protilátek*
- *anémie*, obvykle normochromní a normocytární
- *Zvýšené hladiny AST (svaly, játra)*
- *Zvýšení hladiny kreatin kinázy v důsledku rozvíjející se myopatie*
- *Hypercholesterolémie*
- *Hyponatrémie*

**Table 18.23**
**Causes of hyperthyroidism**

**Common**
Graves' disease (autoimmune)
Toxic multinodular goitre
Solitary toxic nodule/adenoma

**Uncommon**
Acute thyroiditis
- viral (e.g. De Quervain's)
- autoimmune
- post-irradiation
- post-partum

Gestational thyrotoxicosis (hCG stimulated)
Exogenous iodine
Drugs – amiodarone
Thyrotoxicosis factitia (secret $T_4$ consumption)

**Rare**
TSH-secreting pituitary tumours
Metastatic differentiated thyroid carcinoma
hCG-producing tumours
Hyperfunctioning ovarian teratoma (struma ovarii)

© Elsevier Science Ltd

# Hypertyreoidismus

- 20-40 let, 5x častější u žen, postihuje 2 - 5% žen.
- > 99%) primárních

**Symptoms**

**Weight loss**
**Increased appetite**
**Irritability**/behaviour change
Restlessness
Malaise
Stiffness
Muscle weakness
**Tremor**
Choreoathetosis
Breathlessness
Palpitation
**Heat intolerance**
Itching
Thirst
Vomiting
Diarrhoea
Eye complaints*
Goitre
Oligomenorrhoea
Loss of libido
Gynaecomastia
Onycholysis
Tall stature (in children)
Sweating

*Only in Graves' disease

**Signs**

**Tremor**
**Hyperkinesis**
Irritability
Psychosis

**Tachycardia or atrial fibrillation**
**Full pulse**
**Warm vasodilated peripheries**
Systolic hypertension
Cardiac failure

**Exophthalmos***
**Lid lag and 'stare'**
Conjunctival oedema
Ophthalmoplegia*
Periorbital oedema
**Goitre, bruit**
Weight loss

Proximal myopathy
Proximal muscle wasting
Onycholysis
Palmar erythema

Graves' dermopathy*
Thyroid acropachy
Pretibial myxoedema

*Only in Graves' disease

© Elsevier Science Ltd

## Klinické příznaky hyperhyreózy

- *Oční příznaky*
- *Pretibiální myxedém* – infiltrace bérců.
- *Ve vyšším věku časté atriální fibrilace*, jiné tachyarytmie nebo srdeční selhání.
- *U dětí* excesivní růst nebo rychlost růstu, hyperreaktivita. Váha se spíše zvyšuje.
- *Apatická tyreotoxikóza* u některých starších pacientů.

## Gravesova nemoc

- Autoimunní etiopatogeneza.
- IgG protilátky se vážou na receptory pro TSH.
- Asociace s HLA-B8, DR3 a DR2.
- *Yersinia enterocolitica* a *Escherichia coli* a jiné Gram-organismy obsahují vazná místa pro TSH. Význam infekce v patogenezi?
- Oční příznaky
- Lymfadenopatie
- Splenomegálie.
- Pernicious anémie
- Vitiligo
- Myasthenia gravis

## Laboratorní diagnostika

- Sérový TSH je snížen (< 0,05 mU/L).
- Zvýšené hladiny T4, volného T4 nebo T3;
- TPO a protilátky proti tyreoglobulinu
- Protilátky proti TSH receptoru:
- tyreoidní stimulating immunoglobin (TSI) pozitivní v 80%
- TSH-binding inhibitory immunoglobin (TBII) v 60-90%