

16. ÚVOD DO ENDOKRINNEJ PATOFYZIOLÓGIE

Beňačka Roman

Endokrinný systém je sústava sekrčných buniek mezodermálneho pôvodu, ktoré tvorbou a uvoľňovaním biologicky aktívnych látok – **hormónov** do krvi ovplyvňujú životné pochody vo vzdialených bunkách, tkanivách a orgánoch tela. Endokrinné bunky sú buď zoskupené do **celistvých útvarov** - tzv. žliaz s vnútornou sekréciou (napr. hypofýza, štítna žľaza, prištítna žľaza nadobličky,) alebo tvoria **skupiny buniek** v orgánoch, ktoré vykonávajú aj iné funkcie (napr. hypotalamus, pankreas, vaječníky, semenníky). Krvnou cestou pôsobí na cieľové bunky celý rad pôsobkov, ktoré sú vylučované rôznymi typmi buniek a tkanív mimo klasicky definovaného endokrinného systému. Do tejto tzv. **endokrinnnej signalizácie** sa zapájajú napr. aj *neurotransmitery* (chemické prenášače v synapsách nervových buniek) i veľká skupina *cytokínov* – látok prvotne identifikovaných u imunitných buniek.

Hormóny. Podľa klasickej definície je **hormón** látka produkovaná a vylučovaná špecializovanými bunkami do krvi, odkiaľ sa dostáva k iným bunkám, kde uskutočňuje pomalé ale predĺžené účinky. Výnimku tvoria tzv. autakoidy, látky vykonávajúce významné lokálne hormonálne efekty (napr. prostaglandíny). Hormóny delíme podľa rôznych kritérií. Jedným z najužívanejších je delenie podľa chemického zloženia alebo rozpustnosti (Tab.16.1.). Najväčšou skupinou čítajúcou dnes vyše stovky členov sú **peptidy**. K hormónom sa chemicky radia aj deriváty **mastných kyselín** (napr. prostaglandíny, leukotriény, tromboxány, a pod.).

Transport hormónov. Peptidové a proteínové hormóny sú vo vode rozpustné, takže v krvi cirkulujú vo voľnej -neviazanej forme (alebo viazané nešpecificky na albumín a globulíny). Hormóny rozpustné v tukoch (steroidy, jodotyroníny) využívajú pre transport v krvi globulíny, ktoré slúžia ako **špecifické transportéry**: TBG (thyroid binding globulin) pre hormóny štítnej žľazy, CBG (cortisol binding globulin) pre glukokortikoidy a mineralokortikoidy a SHBG (sex-hormone binding globulin) pre androgény, progestíny a estrogény.

Regulácie v endokrinnom systéme. Tvorba a uvoľňovanie hormónov v niektorých periférnych endokrinných žľazách je regulovaná **kaskádovito** z hypotalamu a hypofýzy Hypotalamické hormóny

TAB.16.1. KLASICKÉ HORMÓNY PODĽA CHEMICKÉHO ČLENENIA

Skupina	Hormóny	Hlavné zdroje
Deriváty aminokyselín	Adrenalín Noradrenalín, Dopamín Tyroxín (T4), Trijodotyronín (T3) Melatonín	Dreň nadobličky Štítna žľaza Epifýza
Oligopeptidy	Vazopresín, Oxytocín Tyreoliberín (TRH)	Hypotalamus Hypotalamus
Polypeptidy	Glukagón Gonadoliberín, Somatostatín ACTH, Endorfíny, MSH Kalcitonín	Pankreas (alfa- bunky) Hypotalamus Adenohypofýza C-bunky štítnej žľazy
Proteíny	Inzulín Somatotropín, Prolaktín, Parathormón	Pankreas (beta bunky) Hypotalamus Prištítna telieska
Glykoproteíny	Folikulo-stimulujúci hormón Luteinizačný hormón, ACTH Tyreotropín (TSH)	Adenohypofýza Adenohypofýza Adenohypofýza
Steroidy	Glukokortikoidy (kortizol) Mineralokortikoidy (aldosterón) Progestíny (progesterón) Estrogény Testosterón (androgény)	Kôra nadobličky Kôra nadobličky Žlté teliesko, placenta Vaječník, placenta Semenníky (Nadoblička)

stimulujú alebo inhibujú (**liberíny** alebo **statíny**) tvorbu hypofyzárnych hormónov (**trofíny**), ktoré stimulujú rast periférnych žliaz a produkciu a uvoľňovanie ich hormónov. Vznikajú tak 3- úroveňové regulačné osi: **hypotalamus – hypofýza - nadoblička**, **hypotalamus - hypofýza - štítna žľaza** a **hypotalamus – hypofýza – gonády** (Tab.16.2.).

Aby bola regulácia efektívna, každý nižší článok reguluje spätnou väzbou tvorbu a vylučovanie hormónov nadriadených žliaz. Deje sa to bezprostredným účinkom na 1 úrovni (**veľmi krátka spätná väzba**), účinkom cez 2 etáže (**krátka spätná väzba**) alebo účinkom na 3 úrovniach (**dlhá spätná väzba**). Pri **pozitívnej spätnej väzbe** hormón udržiava stimuláciu vlastnej produkcie pôsobením na mechanizmy, ktoré jeho účinok podporujú (veľmi vzácne, napr. u steroidných hormónov). Pri **negatívnej spätnej väzbe** samotný hormón navodzuje útlmu tých faktorov, ktoré jeho tvorbu stimulovali (veľmi častý spôsob).

TAB.16.2. PREHĽAD HYPOTALAMICKÝCH PÔSOBKOV.

Názov	Alternatívny názov	Miesta produkcie	Štrukt.	Cieľ /účinek
Tyreoliberín (TL)	TRH (thyrotropin-releasing hormone)	nucl. paraventricularis, suprachiasmaticus, ventromedialis, dorsomedialis	3 Ak	Tyreotrofy ↑TSH
Kortikoliberín (CL)	CRH (corticotropin-releasing hormone)	nucl. paraventricularis	41 Ak	Kortikotrofy ↑ ACTH
Gondaoliberín (GL)	GnRH (gonadotropin-releasing hormone)	nucl. praeopticus, arcuatus	10 Ak	Gonadotrofy ↑ FSH a LH
Somatoliberín (SL)	GRH (growth hormone releasing hormone)	nucl. arcuatus, ventromedialis	44 Ak	Somatotrofy ↑ Somatotropín
Somatostatín (SS)	GIH (growth hormone releasing hormone)	Nucl. arcuatus, ventromedialis, paraventricularis	14 Ak	Somatotrofy ↓ Somatotropín
Dopamin	PIH (prolactin inhibiting hormone)	nucl.ventromediais	Amín	Laktotrofy ↓ Prolaktín

Patologické zmeny účinku hormónov sa môžu dotýkať jedného hormónu – *izolované dysfunkcie* alebo súbežne viacerých hormónov – *mnohopočetné (kombinované) dysfunkcie*. Rozlišujeme:

- (a) **hyperfunkčné poruchy** – prejavy zvýšeného účinku jedného alebo viacerých hormónov,
- (b) **hypofunkčné poruchy** – prejavy nedostatočného účinku hormónov a
- (c) **zmiešané poruchy** – hypofunkcia jedného a hyperfunkcia iného hormónu alebo hormónov.

Veľmi častou príčinou hormonálnych hyperfunkcií sú **nádory** z buniek normálne produkujúcich hormóny alebo z ne-endokrinných buniek tvoriacich hormóny abnormálne - **ektopická produkcia**.

- Nádory s **izolovanou nadprodukciou hormónov** boli popísané prakticky u všetkých endokrinných žliaz. Ku kombinovanej nadprodukcii viacerých hormónov súbežne z rôznych nádorov dochádza pri hereditárnej **mnohonásobnej endokrinnej neoplázii (MEN)**, napr. u **MEN 1** je prítomný adenóm prištítných teliesok, nádory z buniek pankreatických ostrovčekov (inzulinómy, gastrinómy), adenóm adenohipofýzy, adenóm kôry nadobličky a štítnej žľazy,

- K **ektopickej tvorbe** hormónov dochádza napr. u bronchiálneho karcinómu (parathormón, vazopresín, kortikotropín, kalcitonín), karcinómov prsníka (kalcitonín, prolaktín, somatotropín), teratómov testes a ovárií (HCG), retroperitoneálnych fibrómov (inzulínu-podobný faktor) a pod.

16.1. PORUCHY HYPOFYZÁRNE A HYPOTALAMICKÉ

Neuróny hypotalamu tvoria **liberíny a statíny**, ktoré ovplyvňujú syntézu a uvoľňovanie trofických hormónov v prednej časti hypofýzy. Známych je 7 a všetky okrem dopamínu sú peptidy (Tab.16.2.). Ich tvorba je regulovaná mozgovými procesmi, chemickými signálmi z tela a inými hormónmi. Po syntéze sú transportované vnútri axónov do eminencia mediana hypotalamu, kde sa uvoľňujú zo synáps

do krvi tzv. **hypotalamo-hypofyzárneho portálneho systému**. Okrem hypofýzy sa dostávajú aj do iných častí mozgu i do systémovej cirkulácie. Hypofýza pozostáva z dvoch vývojovo odlišných častí - **adenohypofýzy** a **neurohypofýzy**. V adenohypofýze sa produkuje 6 typov trofinov (Tab.16.3.). Z prekursorovej molekuly polypeptidu POMC (pro-opiomelanokortínu), sa okrem kortikotropínu uvoľňujú aj endorfíny, enkefalíny a melano-stimulujúci hormón (MSH). V neurohypofýze dochádza k vylučovaniu hypotalamických peptidov vazopresínu a oxytoxínu do krvi.

TAB. 16.3. PREHĽAD TROFNÝCH HORMÓNOV

Názov	Alternatívne názvy	Miesto produkcie	Štruktúra	Cieľové tkanivo
STH (somatotropný hormón) Rastový hormón	Somatotropín	Somatotrofy, acidofilné b.	Polypeptid 191 AK	Kosti Väzivo
PRL (prolaktín)	Laktotropín	Laktotrofy, acidofilné b.	Polypeptid 198 AK	Prsná žľaza
ACTH (adrenokortikotropný hormón)	Kortikotropín	Kortikotrofy bazofilné b.	Polypeptid 39 AK	Kôra nadobličky
TSH (tyreostimulujúci hormón)	Tyreotropín	Tyreotrofy Bazofilné b.	Glykopeptid 89+112 AK	Štítna žľaza
LH (luteinizačný hormón)	Gonadotropín	Gonadotrofy bazofilné b.	Glykopeptid 89+115	Gonády
FSH (folikulostimulujúci hormón)	Gonadotropín	Gonadotrofy bazofilné b.	Glykopeptid 89 +115 AK	Gonády

Etiopatogenéza porúch. Zvýšená tvorba alebo účinok hypofyzárnych hormónov (**hyperpituitarizmus**) je spôsobený prevažne **nádormi** – *adenómami*. Väčšina spôsobuje nadprodukciiu jedného hormónu - *izolovanú (monohormonálnu) hyperfunkciu*. Môžu vznikáť aj *zmiešané hyperfunkcie*, kedy jeden nádor obsahuje viacero typov sekrečných buniek a tvorí viac hormónov súčasne (napr. bunky produkujúce STH a PRL). Vzácná je hyperfunkcia v dôsledku porúch hypotalamických.

Znížená produkcia hypofyzárnych hormónov (**hypopituitarizmus**) je zvyčajne spôsobená deštrukciou tkaniva hypofýzy alebo hypotalamu (napr. krvácanie, ischemické malárie, radiačné poškodenie, chirurgické a traumatické lézie). Každá deštrukcia tkaniva je zväčša „neselektívna“ a postihuje viaceré typy buniek – vzniká kombinovaný polyhormonálny deficit. V niektorých prípadoch dochádza k deštrukcii jedného typu buniek nádormi pochádzajúcimi z iných buniek – vznikajú kombinované poruchy z nadprodukciiu jedného hormónu so znížením produkcie iných hormónov. Tzv. nefunkčné adenómy sa prejavujú len deštrukčným účinkom na ostatné tkanivo. V malom počte prípadov sa jedná o vrodené poruchy tvorby hormónov (dysghormonogénéza) alebo embryonálneho vývoja hypofýzy.

Poruchy vazopresínu

Vazopresín (antidiuretický hormón, ADH) je tvorený v hypotalame, prevažne v supraoptickom jadre. Vylučuje sa neuroendokrinne - zo synáps do krvi v neurohypofýze. Kontrakciou malých muskulárnych artérií spôsobuje nárast tlaku krvi (**hypertenzný účinok**). Pôsobí tiež na tubulárne bunky v zberných kanálikoch obličky a spôsobuje absorpciu vody do krvi (**hypervolemický účinok**). Je dôležitým faktorom **dlhodobej regulácie tlaku krvi**. Sekrécia ADH je stimulovaná cestou volumoreceptorov a osmoreceptorov v pečeni a hypotalame.

A. Hypovazopresinizmus (Diabetes insipidus)

Nedostatočným účinkom vazopresínu vzniká diabetes insipidus (močová úplavica) – ochorenie prejavujúce sa nadmerným močením, smädom a hypovolémiou so sklonom ku kolapsom

Príčiny:

- Neurogénna forma (centrálne)** - organická deštrukcia neurohypofýzy je najčastejšou príčinou. Trauma bázy mozgu a nádory tvoria spolu asi 32% prípadov. Lézie po chirurgickom prerušení hypofýzy asi 20%.
- Nefrogénna forma** – je spôsobená poškodením renálnych tubulov (pyelonefritída, amyloidóza,

polycystické obličky, nefritídy a pod.); genetické poruchy sú zapríčinené mutáciami génov pre aquaporíny – vodné kanály.

3. *Psychogénna forma* – útlm tvorby ADH zapríčinený napr. v dôsledku ako psychickej poruchy - kompulzívneho pitia vody (*primárna polydipsia*).

Až v 30% prípadov nie sú príčiny objasnené (idiopatické formy).

Prejavy:

Typickým prejavom ochorenia je nadmerná tvorba moča (**polyúria**) (zväčša 4-8 l/deň, mimoriadne do 20 l/deň). Chorý je nútený močiť niekoľkokrát za noc (**nyktúria**). Moč je zriedený – s nízkou koncentráciou iónov a osmolaritou. Straty vody vyvolávajú cestou volumoreceptorov v hypotalame pocity **smädu**. Častejšie pitie vody (**polydipsia**) dočasne kompenzuje jej straty obličkami. Straty sa však prehlbujú a vylučovanie moča pokračuje aj vtedy ak postihnutý nemá žiadny príjem vody - vzniká **dehydratácia**. **Hypovolémia** v systémovej cirkulácii vedie k prehlbujúcej sa **hypotenzii** až k **cirkulačnému zlyhaniu**. Straty vody v obličke bez korešpondujúcej straty solí spôsobujú v krvi **hyperosmolaritu** s možným poškodením mozgu až poruche vedomia (**hypersmolárna encefalopatia**). Koža je suchá, objavujú sa poruchy termoregulácie (**hypertermia a hypotermia**). Vznikajú i psychické poruchy.

B. Hypervazopresinizmus

Nadmerný účinok ADH vedie k súboru symptómov známych ako Schwartz-Barterrov **sy. inadekvátnej sekécie ADH (SIADH)**. K predominantným prejavom patrí hypervolémia a hypoosmolarita plazmy.

Príčiny:

1. *Poškodenie CNS* - meningitída, subarachnoidálne krvácanie, chirurgicky
2. *Ektopická tvorba ADH* – adenokarcinóm pľúc, karcinóm duodena, pankreasu, leukémie
3. *Exogénne príčiny* – chlorpropamid, morfín, barbituráty, a pod.

Prejavy:

Zvýšená reabsorpcia vody v zberných kanálikoch nefrónov pri nadmernom účinku ADH vedie k poklesu tvorby moča (**oligúria**) a zvyšuje celkový objem krvi (**hypervolémia**). Zvýšenie plazmatického objemu vody bez súbežných zmien obsahu sodíka spôsobujú dilučnú **hyponátriémiu**, na ktorej participuje aj reaktívny pokles tvorby aldosterónu. **Hyperhydrácia**, pokles koncentrácie sodíka, iónov i plazmatických bielkovín v plazme vedie k **hypoosmolarite**. Postupný pokles plazmatického sodíka pod 140 mmol/l spôsobuje **syndróm otravy vodou**. Začína pocitmi smädu, anorexiou, pri poklese na 120-130 mmol/l sa objavuje vracanie, svalová slabosť, únavnosť i kŕče. Pokles pod 120 mmol/l alebo protrahovanejší hoci menší pokles vedie k prejavom **hypoosmolárnej encefalopatie** - poklesu vedomia, letargii až zmätenosti. Pokles pod 110 mmol/l spôsobuje **hypoosmolárnu kómu**.

Poruchy oxytocínu

Oxytocín (Oxy) je produkovaný v periventrikulárnom jadre hypotalamu. Podnetom pre uvoľnenie Oxy u žien pred pôrodom sú stimuly z pôrodného kanála. Oxy spôsobuje kontrakciu cirkulárnych svalov maternice, ktoré napomáhajú expulzii plodu počas 2. fázy pôrodnej. V popôrodnej fáze pomáhajú **kontrakcie maternice** v jej zavinovaní a obmedzení krvácania. Ďalším podnetom pre uvoľňovanie Oxy je cicanie dieťaťa z bradaviek. Kontrakciou myoepiteliálnych buniek navodzuje Oxy **ejekciu mlieka** z naplnených prsníkov. Deficit oxytocínu je zriedkavý. Niektoré údaje mu pripisujú zvýšené pociťovanie bolesti pri pôrode a popôrodné zmeny nálad a emotivity - strach z materstva.

Poruchy rastového hormónu

Účinky somatotropínu (STH) v periférnych tkanivách sú metabolické a rastovo-proliferačné. V pečeni stimuluje tvorbu inzulínu - podobných rastových faktorov - **somatomedínov (IGF)**, ktoré umožňujú rast v mezenchymálnych tkanivách tela. STH spôsobuje **proteínový anabolický účinok** vo svaloch (vychytávanie aminokyselín a syntézu proteínov) a tiež **katabolický účinok v tukovom tkanive** (hydrolýza triacylglycerolov). Utlmuje rozpad cukrov (znižuje glykolýzu i glykogenolýzu). Znížením vychytávania glukózy do tkanív antagonizuje účinok inzulínu a pôsobí **hyperglykemicky**.

A. Nadbytok somatotropínu

Vzhľadom na rastovo-proliferačný účinok STH v detstve a pri dospievaní, sú prejavy nadbytku STH odlišné pred ukončením rastovej periódy (uzatvorením epifyzárných štrbín) a v dospelosti po ukončení

rastu (18 -25 roku života). V prvom prípade vzniká tzv. **gigantizmus**, v druhom prípade **akromegália**.

Príčiny: Najčastejšou príčinou je adenóm zo somatotrofných buniek produkujúci STH. Asi v 1/3 prípadov produkuje aj prolaktín. Zriedkavá je autonómna hyperplázia s hypersekreciou STH. Známe sú prípady autonómnej hyperprodukcie génovou mutáciou signálnych molekúl.

Prejavu: **Gigantizmus** je charakteristický zrýchleným rastom kostí a veľkým vzrastom tela u detí voči rovesníkom. **Akromegália** znamená zväčšenie akrálnych častí tela, typicky rúk a nôh. Vyvíja sa dlhodobo, i desaťročia. K prejavom na hlave patrí **makroglosia** (zväčšenie jazyka), zväčšenie nosa, zhrubnutie lebky, zväčšenie a protrúzia sánky. Hrudník je súdkovitý, na stavcoch chrbtice badať **hyperstózy**. Veľké kĺby sú postihnuté **degeneratívnou artritídou**, na končatinách vzniká **neuropátia**. Koža je zhrubnutá a vlhká v dôsledku hypersekrecie sudosekrečných žliaz. Klinicky závažným prejavom je zväčšenie srdca – **kardiomegália**. Prímes väziva v srdcovom svale a inadekvátne cievne zásobenie obmedzujú kontraktilitu a okysličovanie, čo vedie k srdcovému zlyhávaniu resp. infarktom. Nezriedka je prítomná systémová **hypertenzia**. Antagonistickým pôsobením proti účinku inzulínu pri vychytávaní cukrov z krvi vzniká **hyperglykémia**.

B. Nedostatok somatotropínu

Príčiny: Prejavy nedostatku STH bývajú súčasťou **panhypopituitarizmu** – kombinovaného nedostatku STH, ACTH, TSH, FSH/LH (pozri nižšie), alebo **parciálnych hypopituitarizmov**, napr. nedostatok STH a FSH/LH. **Selektívny deficit účinku STH** vzniká pri hereditárnej poruche syntézy somatomedínov v pečeni (tzv. Laronov syndróm).

Prejavu: V detstve dochádza k **oneskorenému rastu kostry (trpaslíctvo)**. Uzatváranie epifyzárnych štrbín sa oneskoruje a rast pokračuje aj po 30 –tke. S deficitom FSH/LH sa objavuje hypogonadizmus. Oproti trpaslíctvu pri kongenitálnej hypotyreóze sú mentálne schopnosti normálne.

Poruchy prolaktínu

Prolaktín sa podieľa na: a) vývoji alveoloduktálneho systému v prsnej žľaze, stimulácii tvorby materského mlieka a udržiavaní laktácie (mamotropín), b) udržiavaní činnosti žltého telieska po oplodnení vajíčka (luteotropín), c) stimulácii tvorby progesterónu v ováriách, d) tvorbe hlienu v pošve a e) proliferácii seminálnych váčkov v testes u mužov.

A. Nadbytok prolaktínu

Príčiny:

1. *Funkčné (hypotalamické)* - pokles účinku hypotalamického inhibítora (PIF), alebo zvýšený účinok PRF.
2. *Organické* - hypofyzárne mikroadenómy (v 1/3 prípadov hypersekrécia STH i prolaktínu).
3. *Exogénne* – liečivá, napr. L-DOPA, fenotiazíny, butyrofenóny, diazepíny, a pod.

Prejavu: U žien sa z prsných bradaviek uvoľňuje opalescentná viskózna tekutina podobná materskému mlieku (klaustru) (**galactorrhea**). Pri syndróme **galactorrhea-amenorrhea** sú navyše prítomné poruchy menštruácie – zoslabenie alebo vynechávanie krvácania (oligomenorhea, amenorhea) a objavujú sa anovulačné cykly. U mužov sa zväčšujú prsia (**gynekomastia**), niekedy s podobným výtokom ako u žien. Prítomné sú poruchy spermatogenézy - zmenšenie množstva spermií (**oligospermia**) alebo ich anomálne morfológické tvary (**azoospermia**).

B. Nedostatok prolaktínu

Podobne ako u iných adenohipofyzárnych hypopituitarizmov sú syndrómy z nedostatku PL súčasťou **panhypopituitarizmu**. U Sheehanovho syndrómu – popôrodného hypopituitarizmu u žien - dochádza k involúcii sekrečných ductov v prsnej žľaze a „state mlieka“. **Izolovaný deficit prolaktínu** je vzácny. U žien sa prejavuje atrofiou mliečnej žľazy a stratou puerperálneho ochlpenia.

Hypopituitarizmy

1. **Panhypopituitarizmus** - vzniká najčastejšie organickým poškodením hypofýzy a hypotalamu
2. **Zmiešané syndrómy** - kombinované syndrómy hypoprodukcie a hyperprodukcie rôznych hormónov
3. **Selektívny hypopituitarizmus** – vzniká parciálnym deficitom jedného alebo niekoľkých hormónov

A. Prepubertárny hypopituitarizmus (Hypofyzálne trpaslíctvo)

Ochorenie je spôsobené variabilným deficitom hypofyzárnych hormónov, ku ktorému dochádza už počas vývoja pred narodením alebo v detstve. Predominuje nedostatok somatotropínu a gonadotropínov. Niekedy sa pripája i celkový alebo parciálny defekt sekrécie ACTH.

Príčiny: Príčinou sú nádory (napr. kraniofaryngeóm), ktoré spôsobujú útlak hypofýzy alebo pôrodná trauma. V celom rade prípadov nie sú príčiny objasnené.

Prejavy: V prípade idiopatickej formy i familiárnych foriem sú symptómy prítomné už od narodenia. Znížená tvorba *STH* vedie k oneskorenému nástupu a spomalenému rastu kostry. Oneskoroje sa tiež normálne uzatváranie epifyzárnych štrbín a osifikácie kostí. Výsledkom je spomalený dlhý rast často až do 40 rokov života.

V dôsledku nedostatku *FSH* a *LH* a následne porúch v tvorbe pohlavných hormónov sa oneskoruje alebo chýba normálny vývoj sekundárnych pohlavných znakov. Chlapci pri prechode do puberty majú eunuchoidný vzhľad - slabé ochlpenie, ktoré neskôr vypadáva, vysoký detský hlas, jemné vlasy. U žien dochádza deficitom estrogénu k poruchám menštruácie, poruche vývoja prsníkov, na koži sa prejavujú známky predčasného starnutia - vrásky okolo očí a úst, na krku.

Chýbanie *ACTH* a kortikoidov potrebných pre dennodenné vyrovnanie sa so stresom spôsobuje zníženú fyzickú výkonnosť (hypodynamiu).

B. Postpubertárny hypopituitarizmus (Simmondsova choroba)

Ochorenie je spôsobené deficitom hypofyzárnych hormónov, ku ktorému vznikajúcim postpubertálne u dospelých jedincov. Prejavy sú výsledkom kombinovaného deficitu somatotropínu, gonadotropínov, tyreotropínu, prolaktínu a kortikotropínu.

Príčiny:

- Expanzívne procesy vznikajúce v oblasti sella turcica alebo expandujúce z okolia (napr. kraniofaryngeóm, adenómy, aneurizmy, xantomatóza, hematómy pri intrakraniálnom krvácaní).
- Trauma lebečnej spodiny, ischemia – infarkt v hypotalamo-hypofyzárnej oblasti.
- Autoimunitná deštrukcia hypofýzy
- Iatrogénne poškodenie hypofýzy pri operáciách, resekcia hypofýzy pri karcinómoch, postradiálna nekróza, a pod.
- Hypopituitarizmus vyvíjajúci sa u rodičiek popôrodne sa označuje ako **Sheehanov syndróm**. Príčinou býva hypofyzárny infarkt alebo krvácanie z hypotalamo-hypofyzárneho portálneho systému v dôsledku intenzívneho tlaku pri pôrode.

Prejavy: V dôsledku chýbania *gonadotropínov* dochádza k atrofii germinatívnych buniek i endokrinných buniek v gonádach. U žien sa objavuje atfia mliečnej žľazy, vzniká sterilita, u mužov impotencia, pokles objemu spermy, strata axilárneho ochlpenia - eunuchoidný vzhľad.

Útlm tvorby *tyreotropínu* spôsobuje atrofiu štítnej žľazy. Výsledkom je hypotyreóza. - myxedémy, bradykardia, celková adynamia, únava, spavosť, pergamenovitá, suchá chladná a hladká koža a pod.

Deficit *kortikotropínu* a následne kortikoidov vedie k hypokorticismu - adynamii, tendencii k hypotenzii, hypoglykémii, únavnosti, nechutenstvu a pod.

Porucha vylučovania *prolaktínu* spôsobuje u žien, napr. po pôrode involúciu prsnej žľazy, objavuje sa amenorea.

Hypopituitárna kóma je akútnou komplikáciou hypopituitarizmu (napr. nedostatočná substitučná liečba, pchorenia, infekcie, záťaž, a pod.). Môže sa prejavovať ako *hypoglykemická kóma* – v dôsledku straty antiinzulínového hyperglykemizujúceho účinku kortizolu a rastového faktora, alebo vo forme *hypotyreoidálnej kómy* alebo vo forme *vazomotorického kolapsu* - v dôsledku chýbania stimulačného pôsobenia kortikoidov na sympatickú vazokonstrikciu.

16.2. PORUCHY NADOBLIČIEK

Nadoblička (gl. suprarenalis) sa skladá z dvoch vývojovo odlišných častí – **kôry** a **drene**. V kôre nadobličky tvorenej 3 vrstvami sekrečných buniek, sú z cholesterolu syntetizované steroidné hormóny – **glukokortikoidy** (napr. kortizol, kortizón), **mineralokortikoidy** (napr. aldosterón) a hormóny zo

skupiny **androgénov** (napr. dehydroepiandrosterón). Dreň nadobličky (medulla) je pôvodom z nervového tkaniva. Produkuje katecholamíny, prevažne adrenalín.

Hyperaldosteronizmus (Connov syndróm)

Je súbor prejavov vznikajúcich v dôsledku zvýšeného účinku aldosterónu v cieľových tkanivách. Hlavný účinok aldosterónu je v obličkách - v distálnych tubuloch nefrónov umožňuje reabsorpciu Na^+ do krvi výmenou za ióny K^+ a H^+ , ktoré prechádzajú do moča. V plazme tak vzniká hypokalemický a alkalotický posun. Presun Na^+ z moča do krvi ťahá so sebou elektricky Cl^- a soľ následne osmoticky vodu. Udržiava sa tým osmolarita i objem plazmy. Produkcia aldosterónu je regulovaná účinkom renín-angiotenzínového systému a hladinami Na^+ a K^+ v krvi. Uvoľňovanie renínu z juxtaglomerulárnych buniek obličky závisí od prietoku krvi do obličky, koncentrácie chloridov v moči a aktivity sympatika.

Príčiny:

1. Primárny hyperaldosteronizmus

- Hyperplázia kôry nadobličky s produkciou aldosterónu - \uparrow aldosterón, normálny alebo \downarrow renín
- Adenóm alebo karcinóm kôry nadobličky - \uparrow aldosterón, normálny alebo \downarrow renín

2. Sekundárna hyperaldosteronizmus

- Renovaskulárne ochorenia (skleróza alebo ateromatóza) znižujúce perfúziu obličky
- Chronická hypotenzia, kardiálne zlyhanie
- Chronická hypovolémia (dehydratácia, liečba diuretikami, straty plazmatických bielkovín - nefrotický syndróm, nedostatočná syntéza bielkovín - hepatálne ochorenia)
- Tumory produkujúce renín
- Ektopická tvorba aldosterónu

Prejav: V dôsledku zvýšenej reabsorpcie sodíka, chloridov a vody v obličke vzniká **hypernatriémia**, **hyperchlorémia** a **hypervolémia**. Hypervolémia v systémovom obehu spôsobuje objemové preťaženie srdca. Pri hyperaldosteronizme z renovaskulárnych príčin je významný aj vazokonstrikčný účinok angiotenzínu II v arteriolách. Narastá periférny odpor a vzniká **hypertenzia**, ktorá predstavuje pretlakovú záťaž pre srdce. **Hypokalémia** vznikajúca nadmernými stratami draslíka v moči spôsobuje v priečne pruhovalých i hladkých svaloch slabosť, až paralýzu, na úrovni CNS únavu a apatiu. V srdci vzniká tachykardia, objavujú sa dysrhythmie a **typické zmeny EKG** (depresia ST segmentu, depresia T vlny, event. rozšírenie QRS komplexu). Vylučovanie H^+ iónov do moča a súčasná novotvorba HCO_3^- v dobre pracujúcich obličkách spôsobuje v krvi **alkalózu**.

Hyperkorticizmus (Cushingov syndróm)

Hyperkorticizmus je súbor prejavov vznikajúcich v dôsledku zvýšeného účinku glukokortikoidov, hlavne kortizolu v periférnych tkanivách.

Príčiny:

1. Primárny hyperkorticizmus

- Bilaterálna adrenálna kortikálna hyperplázia - \uparrow kortizolu, \uparrow androgénov, \downarrow ACTH
- Adenóm alebo karcinóm kôry nadobličky - \uparrow kortizolu, \downarrow androgénov, \downarrow ACTH,

2. Sekundárna hyperkorticizmus

- Adenómy hypofýzy (Cushingova choroba) – \uparrow ACTH, \uparrow kortizolu,
- Iatrogénny hyperkorticizmus (liečba kortikoidmi) - \downarrow ACTH, \downarrow endogénneho kortizolu
- Ektopická tvorba kortizolu (nádory) - \downarrow ACTH, \downarrow endogénneho kortizolu

Príčinou **primárneho hyperkorticizmu** u dospelých býva bilaterálna *kortikálna hyperplázia*. U detí býva príčinou nádor vychádzajúci z buniek kôry nadobličky. Pri nadprodukcii glukokortikoidov dochádza spätnou väzbou k poklesu tvorby ACTH v hypofýze. Tento pokles nemá účinok na autonómu tvorbu glukokortikoidov v nádore, ale potláča tvorbu adrenálnych androgénov.

Najčastejšou príčinou **sekundárneho hyperkorticizmu** sú *adenómy hypofýzy* (Cushingova choroba) (75-80% prípadov). Vyskytujú sa zväčša v dospelosti, prevažne u žien. V 10-15% prípadov býva príčinou hyperkorticizmu liečba kortikoidmi alebo ektopická tvorba kortizolu. V oboch prípadoch dochádza spätnou väzbou k útlmu tvorby ACTH a následne aj tvorby endogénnych glukokortikoidov

Prejav:

Objavuje sa typická akumulácia tuku prevažne na bokoch, bruchu, krku i tvári, ktorá sa zaokrúhľuje

(**mesiačikovitá tvár**). Chrbát sa zaokrúhľuje, vzniká typický hrb (buffalo hump). Na končatinách dochádza naopak k odbúravaniam tukov. V dôsledku zvýšenej glukoneogenézy v pečeni vzniká chronická **hyperglykémia**, ktorá predisponuje k vzniku diabetu (steroidný diabetes) (Tab. 16.4.).

Glukokortikoidy spôsobujú degradáciu proteínov. Úbytkom svalstva dochádza k slabosti, resorpciou proteínov a demineralizáciou kostí vzniká osteoporóza a objavujú sa častejšie fraktúry. V dôsledku úbytku kolagénu sa koža i podkožie stenčuje - koža je atrofická, zvráskavená a oslabená, presvitajú cez ňu nezriedka kapiláry. Vznikajú ruptúry až ulcerácie. V prípadoch hyperkorticizmu z adenómov hypofýzy získava pokožka účinkom melanínu z nadprodukcie MSH (hormón stimulujúci melanín) hnedastú až bronzovú farbu.

Účinkom glukokortikoidov dochádza k útlmu imunitnej odpovede, čo vedie k častejším infekciám. Asi v polovici prípadov pociťujú pacienti neklud, sú iritabilní, depresívni. V prípadoch adrenálnej hyperplázie dochádza hyperprodukciou kortikálnych androgénov u žien k prejavom virilizmu – zastretému, hlbokému hlasu, zmenám ochlpenia a klitoridálnej hypertrofii (Tab. 16.4.).

TAB.16.4. PREHĽAD PREJAVOV HYPERKORTICIZMU

<i>Nervovo-psychické</i>	nepokoj , nespavosť, emočná labilita; slabosť svalov, zväčšená sella turcica
<i>Endokrinnno-metabolické</i>	obezita (gynoidná) , mesiačikovitá tvár, hyperglykémia , osteoporóza
<i>Kardiovaskulárne</i>	hypertrofia sdca , zvýšený srdcový vývrh, hypertenzia ,
<i>Koža a prídavné tkanivá</i>	koža bledá (hypopigmentácia), vráskavá, stenčená, citlivá - ulcerácie kože , lividné strie (brucho), purpura, zlé hojenie rán
<i>Reproduktívne</i>	oligomenorea až amenorea, pokles libida

Adrenogenitálny syndróm

Adrenogenitálny syndróm (AGS) vzniká nadprodukciou adrenokortikálnych androgénov., hlavne dehydroepiandrosterónom (DHEA), resp. jeho sulfonovanou formou, a tiež androstendiómom. Produkované sú u mužov i žien. Spolu s analogickými neurosteroidmi tvorenými v mozgu sa podieľajú na vzniku typického sexuálneho správania a libida. V závislosti od toho v akom veku ochorenie nastupuje sa menia i jeho prejavy.

A. Kongenitálny AGS

Príčiny: Zapríčiňuje ho hereditárna enzymopátia, ktorá spôsobuje pokles tvorby *progesterónu* - kľúčového prekursora tvorby gluko- i mineralokortikoidov (11- deoxykortikosterónu, kortikosterónu, aldosterónu i kortizolu). Pokles tvorby kortizolu, zvyšuje spätnou väzbou tvorbu ACTH v hypofýze. ACTH spúšťa v kôre nadobličky okrem tvorby kortizolu (alternatívne cez hydroxypregnenelón) aj produkciu dehydroepiandrosterónu (DHEA) a androstendiónu. Zvyšuje sa tak celkové množstvo plazmatických androgénov.

Prejavy: U detí sa mení charakter vonkajších genitálií – u ženského pohlavia je prítomný zväčšený klitoris a veľké pysky, neskôr dochádza aj k zmenám ochlpenia. Vnútorne genitálie nie sú výraznejšie postihnuté (**pseudohermafroditizmus**). U chlapcov sa urýchľuje a zvýrazňuje vývoj vonkajších pohlavných znakov - zväčšuje sa penis a skrótum. Zmocnie i celkový habitus – urýchľuje sa vývoj kostry a svalov neprimerane veku („detský Herkules“).

B. Prepubertálny AGS

Príčiny: Ochorenie sa objavuje u detí do 13-15 r. života. Príčinou bývajú adenokarcinómy kôry nadobličky produkujúce androgény.

Prejavy: U dievčat dochádza k „maskulinizácii“ vonkajších genitálií a sekundárnych pohlavných znakov, ktorých nástup sa urýchľuje. Mierne sa zväčšuje klitoris i veľké pysky, mení sa kvalita pokožky i celkový charakter ochlpenia, ktorý sa podobá mužskému (zarastanie na nohách, rozšírenie pubického ochlpenia) podobne ako aj správania. U chlapcov sa badateľne zväčšujú celkové telesné proporcie, svalstvo, kostra i ochlpenie. Vzhľadom k nádorovej etiológii tieto zmeny kontrastujú s predošlým vývojom.

C. Postpubertálny AGS

Príčiny: U dospelých jedincov sú príčinou adenómy, adenokarcinómy, alebo hyperplázia buniek kô-

ry nadobličky (zona reticularis), ktoré produkujú DHEA alebo normálne neprítomné androgény a estrogény.

Prejavy: U žien dochádza k atrofii prsníkov. Zväčšuje sa kostrového svalstvo, spevňuje sa kostra, zväčšuje sa hrudník oproti bokom, prehlbuje sa hlas. Objavujú sa zmeny ochlpenia – zvýšené zarastanie v typicky ženských i mužských lokalitách (tvár, predkolenie, predlaktia) (**hirzutimus – virilizmus**). Typickým je i zväčšenie klitoris. U mužov sa účinkom estrogénu objavuje gynekomastia, dochádza k involúcii semenníkov, znižuje sa spermatogenéza - vzniká impotencia. Dochádza tiež k vypadávaniu ochlpenia i celkovému úbytku svalstva a zmenám na kostre. Klesá libido, objavuje sa gyno- idný typ obezity, únava – adynamia.

Hypokortikalizmus (Addisonov syndróm)

Príčiny:

1. Primárny hypokorticismus (normálna alebo zvýšená hladina ACTH)

- Idiopatická forma (orgánovo - špecifická autoimunitná adrenalitída)
- Familiárna adrenálna insuficiencia
- Organické poškodenie nadobličky – tuberkulóza, amyloidóza, metastázy nádorov, krvácanie do nadobličky, adrenoleukodystrofia, a pod.
- Exogénne (iatrogénne) poškodenie nadobličky – chirurgicky, postradiačné poškodenie, trauma.

2. Sekundárny hypokorticismus (nízke až nemerateľné hladiny ACTH)

- Panhypopituitarizmus (Sheehanov syndróm, hypofyzektómia)
- Náhle vysadenie kortikoidnej liečby (liečba vedie k útlmu normálnej tvorby)
- Ektopická tvorba kortikoidov (vedie k útlmu tvorby až atrofii žľazy)

Príčinou **primárneho hypokorticismu** je deštrukcia nadobličky, v minulosti najčastejšie tuberkulózou, v súčasnosti autoimunitnými procesmi. Autoimunitné poškodenie protilátkami proti bunkám zona fasciculata je najčastejšou príčinou tzv. **idiopatickej Addisonovej choroby** (v 50-70% prípadov). V iných prípadoch ochorenie vzniká v spojitosti s inými autoimunitnými chorobami - Hashimotovou tyreoiditou, pernicióznou anémiou, a pod.. Predispozícia má hereditárny podklad.

Príčinou **sekundárneho hypokorticismu** je pokles tvorby kortikotropínu (ACTH). K útlmu produkcie ACTH vedie liečebné podávanie kortikoidov (napr. reumatické ochorenia, hypersenzitivita a autoimunitné ochorenia) alebo ich nádorová hyperprodukcia.

Prejavy: Sú výsledkom zníženého účinku kortizolu a aldosterónu. Účinok nadobličkových androgénov je u mužov minimálny. Výraznejší je u žien – najčastejšie ako sexuálna adynamia - chýbanie libida, niekedy aj vypadávanie ochlpenia, ktoré androgény udržujú.

Nedostatok mineralokortikoidov sa prejavuje **hypovolémiou, dehydratáciou**, stratou plazmatického sodíka s nárastom draslíka a acidotickým posunom pH. Hyperkaliémia sama spôsobuje tendenciu k alkalóze, ktorá acidotický posun vyrovnáva alebo prevažuje (Tab. 16.5.).

Chýbanie glukokortikoidov vedie poklesom glukoneogenézy v pečeni k **hypoglykémii**. Prispieva k nej i zvýšenie tkanivovej citlivosti na inzulín, čím dôjde k zvýšenému vychytávaniu glukózy v tkanivách. S hypoglykémiou súvisí aj ľahká **fyzická i psychická únavnosť**, apatia a vyčerpanie, ktoré sa stupňujú k večeru, hlavne po záťaži a strese. Nezriedka sa objavujú gastrointestinálne príznaky – bolestivá peristaltika, hnačky, nauzea i vracanie, čo prispieva k chudnutiu u postihnutých pacientov.

TAB.16.5. PREHĽAD PREJAVOV HYPOKORTIKALIZMU

<i>Nervovo-psychické</i>	únava , celková vyčerpanosť, mentálny útlm (konfúzie), apatia, psychózy; svalová slabosť
<i>Gastrointestinálne</i>	nechuť do jedla, nauzea, zrýchlená pasáž, bolestivá peristaltika, hnačky, vracanie
<i>Metabolické</i>	hypoglykémia, dehydratácia, hyperkaliémia, hyponatriémia
<i>Kardiovaskulárne</i>	hypotenzia , hypovolémia
<i>Koža</i>	bronzová hyperpigmentácia , vitaligo (biele škvrny), u žien vypadávanie ochlpenia

V prípadoch primárneho hypokorticismu so zvýšenými hladinami ACTH je koža, zväčša na tvári a končatinách, tmavšia. Hyperpigmetácia je spôsobená zvýšenými hladinami MSH (syntetizuje sa

spolu s ACTH z proopiomelanokortínu, POMC). Vznikajú však tiež difúzne ohraničené oblasti hypopigmentácie (vyblednutie kože) – vitiligo (Tab. 16.5.).

Addisonská kríza je náhle zhoršenie prejavov hypokorticismu s ťažkou hypotenziou až hypovolémickým kolapsom pri ťažkej fyzickej námahe alebo po dlhodobom psychickom strese. Kombinuje účinky hypokorticismu – hypotenziu a hypoaldosteronizmu - hypovolémiu.

Poruchy drene nadobličiek

B. Hypofunkcia drene nadobličky

Zníženie funkcie drene nadobličiek nespôsobuje významnejšiu symptomatológiu. Po bilaterálnej ablácii nadobličky sa v krvi objavuje deficit adrenalínu. Funkčne je tento pokles prakticky vykompenzovaný noradrenalinom uvoľňovaným zo sympatikových zakončení. K najčastejším prejavom patria: (chronická) hypotenzia, ortostatická hypotenzia, kolaps, únavnosť a pod.

A. Hyperfunkcia drene nadobličky

Príčiny: Najčastejšou príčinou je **feochromocytóm** – bohato vaskularizovaný nádor z chromatofinných buniek drene, tvoriaci autonómne, v nadmernom množstve katecholamíny. Inou príčinou sú poruchy syntézy katecholamínov a jej kontroly Asi 5% ľudí s feochromocytómom nemá príznaky, keďže nádor nie je hormonálne aktívny.

Prejav: V dôsledku katechoaminergnej konstriktie prekapilár a malých muskulárnych artérií vzniká **hypertenzia**. Objavuje sa paroxyzmálne v epizódach (systolický tlak až 200 mmHg) alebo je perzistentná. Prítomná je **tachykardia**, vznikajú supraventrikulárne tachyarytmie, palpitácie, návaly krvi do hlavy s náhlym začervenaním tváre a bolesťami. Paroxyzmy sa obvykle objavujú v súvislosti so stresom, celkovou anestéziou i po jedle obsahujúcom tyrozín (napr. zrejúce syry, červené víno, jogurt, a pod.). Náhla ruptúra tumoru a krvácanie do nádoru vedie k náhlejšej a ťažkej bradykardii, čo môže byť smrteľnou komplikáciou. Stimulačným pôsobením katecholamínov na produkciu TH v štítnej žľaze majú pacienti podobné prejavy ako pri tyreotoxikóze. Pociťujú horúčavu a neznášajú teplo, majú ťažkosti s dýchaním, koža je presiaknutá, začervenaná, teplá. Napriek chuti k jedlu chudnú, majú zažívacie ťažkosti - zácpu. Katecholaminergná blokáda uvoľňovania inzulínu z β -buniek pankreasu, a naopak uvoľňovanie glukagónu má hyperglykemizujúci – diabetogénny účinok.

16.3. PORUCHY HORMÓNOV ŠTÍTNEJ ŽĽAZY

Hypertyreóza

Hypertyreóza znamená súbor prejavov, ktoré sú výsledkom zvýšeného pôsobenia tyroidálnych hormónov v periférnych tkanivách.

Príčiny:

1. Primárna hypertyreóza – sa vzťahuje na procesy v samotnej štítnej žľaze; patria sem:

- Gravesova choroba (Basedowova) – predstavuje najčastejšiu príčinu (60-70%)
- Autonómna toxická mnohuzlová struma (unifokálna/multifokálna) (20-30%)
- Folikulárny karcinóm štítnej žľazy, akútna, subakútna tyreoiditída a pod.

2. Sekundárna hypertyreóza – príčiny sú mimo štítnej žľazy, všeobecne sú veľmi vzácne.

- Hypersekrécia TSH resp. TRH - funkčná – poruchy spätnej väzby, alebo organická – nádory hypofýzy)
- Ektopická tvorba hormónov – struma ovárií, iatrogénne – nadmerné terapeutické užívanie TH

Gravesova choroba (M. Basedow) – je hereditárne autoimunitné ochorenie, ktoré postihuje prevažne ženy vo veku 30-60 r. Príznačné je tvorbou IgG - autoprotilátok **TSI (tyreoideu stimulujúce imunoglobulíny)**, ktoré imitujú účinok TSH v štítnej žľaze a vedú k autonómnej nadprodukcii TH. Podobne ako u TSH dochádza i k proliferatívnej stimulácii folikulárneho epitelu štítnej žľazy. Vzniká difúzna alebo multinodulárna **struma** - zväčšenie štítnej žľazy, tkanivo má zvýšený metabolický obrat, produkčný epitel vychytáva väčšie množstvo jódu a tvorí zvýšené množstvo TH. Typickými prejavmi voči iným prípadom hypertyreózy je **tyreoidálna oftalmopatia** a **Gravesova dermatopatia**. Oftalmopatia sa vyznačuje zdurením viečok, exoftalmom a poruchami hybnosti očí. Posledne uvedená je funkčná porucha spôsobená zvýšeným účinkom sympatika. Viazne deviácia očných bulbov smerom

nahor i sklopenie horného viečka. Pri uzatvorení očí, i počas spánku sú oči pootvorené. Infiltratívne zmeny sú, zdá sa samostatným – zápalovým prejavom (prítomné sú len v 50-70%). Zápalové zdurené okohybných svalov spôsobuje až paralýzu a vedie k diplopii (dvojité videnie). Edém retobulbárneho orbitálneho a periorbitálneho obsahu spôsobuje protrúziu bulbov z očnice, zápal rohovky a spojivkového vaku zasa ulcerácie a slzenie. Prítomné je i poškodenie sietnice a n.opticus (papilárny edém), čo vedie k strate ostrého videnia, fotofóbie event. výpadkom zrakového poľa (Tab. 16.6.).

Prejavy: Zvýšeným účinkom TH narastá celkový metabolický obrat v tele. Dochádza k rýchlejšiemu odbúravaniu glykogénu v pečeni a svaloch, a zvýšenej tvorbe metabolického tepla. Zvýšený katabolizmus sa dotýka i tukových zásob, sérových lipidov a svalových proteínov. Zvyšuje sa i odbúravanie kostí, čo vedie k hyperkalciémii a narušeniu regulácie parathormónu. Napriek zvýšenej chuti do jedla, sú pacienti chudí až anorektickí, k čomu zjavne prispieva i zrýchlená črevná pasáž s kratším časom na absorpciu živín, vrátane vitamínov (avitaminózy) i elektrolytov, ktoré sa strácajú v častých hnačkách. V srdci spôsobuje TH tachykardiu a zvýšenú kontraktilitu, čo vedie k nárastu minútového srdcového vývrhu a tlaku krvi. Koža je prekrvená, teplá a spotená, dýchanie obzvlášť v teplom prostredí zrýchlené až dyspnoické, vzhľadom k rýchlej únave respiračných svalov. Zmeny v mozgovom metabolizme a hyperkinetická cirkulácia vedú k celkovému fyzickému i emočnému nekľudu a nespavosti. Myslenie je prekotné, pohyby sú rýchle a nervózne. V dôsledku hypofyzárnych zmien a nízkych sérových estrogénov a androgénov sa objavujú poruchy menštruačné (Tab.16.6.).

TAB.16.6. PREHĽAD PREJAVOV HYPERTHYREOIDIZMU.

<i>Nervovo-psychické</i>	nepokoj , kompulzívne pohyby, tremor, nespavosť, emočná labilita
<i>Endokrinné</i>	struma , zvýšená degradácia kortizolu, inzulínová rezistencia
<i>Senzorické</i>	exophthalmus , tremor viečok, neprítomné žmurkanie
<i>Pulmonálne</i>	dyspnoe
<i>Gastrointestinálne</i>	zvýšená chuť do jedla, zrýchlená pasáž, bolestivá peristaltika, hnačky, vracanie
<i>Kardiovaskulárne</i>	tachykardia , zvýšený srdcový vývrh, hypertenzia , supraventrikulárne tachykardie
<i>Koža</i>	Teplá a vlhká koža, neznášanlivosť teplého prostredia , potenie, začervenanie, jemné vlasy
<i>Reprodukívne</i>	oligomenorea až amenorea, pokles libida, impotencia

Hypotyreóza

Hypotyreóza znamená pokles účinku hormónov štítnej žľazy v periférnych tkanivách a súbor prejavov, ku ktorým tento stav vedie.

Príčiny:

1. Primárna hypotyreóza

- Kongenitálne defekty – agenéza štítnej žľazy alebo hereditárne defekty tvorby TH
- Poškodenie, deštrukcia štítnej žľazy (operácie krku a mediastína, postradiačné poškodenie, trauma)
- Poruchy tvorby hormónov štítnej žľazy: akútna tyreoiditída (bakteriálne a vírusové infekcie), subakútna autoimunitná tyreoiditída (Hashimotova), endemická deficit jódu, antityreoidálne látky

2. Sekundárna hypotyreóza

- Nedostatočný účinok TSH
- Periférna rezistencia na tyreoidálne hormóny

Podľa makroskopických zmien štítnej žľazy býva primárna hypotyreóza: a) *bez strumy* (dysgenéza, deštrukcia) alebo b) *so strumou* - dys-hormonogenéza - enzýmové defekty.

Vzhľadom k tomu, že TH plnia významnú úlohu počas fetálneho vývoja (napr. v raste a diferenciacii nervového systému) je dôležité rozlišovať, či k hypotyreóze dochádza pred narodením – **kongenitálne hypotyreózy** alebo neskôr – **v detstve a dospelosti**.

A. Kongenitálna hypotyreóza (kretenizmus)

Prejavy nemusia byť pred 4.mes. života celkom evidentné. V dôsledku narušeného vývoja mozgových štruktúr vzniká **mentálna retardácia** (oneskorenie a nedostatočný vývoj kognitívnych funkcií). Deti sú letargické a inteligenčne subnormné (idiocia). Myxedematózne opuchy ústnej dutiny, jazyka, hltana a hrtana zapríčiňujú poruchy prehĺtania a s tým súvisiace poruchy výživy, zmeny reči - hlas je hrubý a zastretý (konský smiech), jazyk prominuje z úst. 3. Oneskorený vývoj kostry a svalov v dôsledku narušenej syntézy proteínov a poruchy mineralizácie kostí, zapríčiňuje nízky vzrast – trpaslíctvo. Svaly sú málo vyvinuté a hypotonické - brušný lis je nedostatočný, vznikajú zápchy.

B. Postnatálna hypotyreóza

Prejavy: Nedostatok tyreoidálnych hormónov spôsobuje zmeny v kompozícii mimobunkovej hmoty (mukopolysacharidov). Vedie to k narušeniu kapilárnej rovnováhy a k exsudácii tekutiny do tkaniva. Vzniká typická forma na pohmat pružného a pevného opuchu - **myxedém**. K myxedematóznym prejavom patria opuchy okolo očí, opuchy rúk, niekedy i zväčšenie jazyka a hrtanu (zachrípnutý hlas). Najzávažnejším následkom je **myxedematózna kardiomyopatia** s perikardiálnym exsudátom a zmeny v dýchacích cestách. Objavuje sa hypoventilácia až dyspnoe (Tab. 16.7.).

Stratou vplyvu tyreoidálnych hormónov na vodivý systém srdca vzniká sinusová **bradykardia**, ktorá spolu s oslabením srdcovej kontrakcie vedie k zmenšeniu srdcového vývrhu. Pokles systémového tlaku krvi vedie k obmedzeniu cerebrálneho prietoku, čo s obmedzenou ventiláciou vedie k prejavom miernej **cerebrálnej hypoxie** k poruchám pozornosti, mentálnych funkcií i k poklesu vedomia (sublucidné stavy). V poruchách CNS môže zohrávať úlohu i pokles katecholaminergnej aktivity v mozgu. Zníženie perfúzie v obličkách obmedzuje tvorbu moča; spôsobuje retenciu vody v tele a dilučnú hyponatrémii (Tab. 16. 7.).

TAB. 16.7. PREHĽAD PREJAVOV HYPOTHYREOIDIZMU.

<i>Psychické</i>	únava, útlm , synkopálne stavy, bolesti hlavy, zníženie pamäťových funkcií
<i>Neurologické</i>	slabosť, únavnosť , stuhnutosť, bolesti svalov; spomalená motorika až ataxia cerebelárneho typu; sluchové i zrakové defekty
<i>Endokrinné</i>	hyperprolaktinémia s galaktorrhoeou
<i>Hematogénne</i>	normocytárne alebo makrocytárne anémie (z deficitu B12, kys.listovej), mikrocytárne (porucha absorpcie v GIT)
<i>Gastrointestinálne</i>	spomalená pasáž črevom, zápcha, atrofia žalúdka zväčšenie jazyka
<i>Reprodukčívne</i>	amerorhea u žien, anovulačné cykly, spontánne potraty, zníženie libida, impotencia, oligospermia
<i>Kardiovaskulárny</i>	myxedematózna kardiomyopatia, bradykardia, zmeny EKG (rozšírenie QRS, oploštenie - inverzia T vlny, zníženie srdcového vývrhu, hypotenzia
<i>Koža</i>	myxedém, bledá, studená, suchá koža , neznášanlivosť studeného prostredia, akrálnych častí (ruka), okolo očí (periorbitálny), na tvári,
<i>Plúcne</i>	myxedém dýchacích ciest, hypoventilácia, dyspnoe

Pokles produkcie T3 a T4 pri primárnych formách hypotyreózy (narušená syntéza, alebo poruchy vychytávania jódu) spôsobuje spätnou väzbou nárast tvorby TRH a následne aj TSH. TSH pôsobí po pri PRH ako stimulans pre produkciu a vylučovanie prolaktínu – vzniká hyperprolaktinémia a gallaktorea. Pôsobí útlmovo na vylučovanie LH a FSH čím sa následne znižuje produkcia estrogénov v ováriách žien a androgénov v semenníkoch mužov. Výsledkom sú poruchy menštruácie a ovulácie event. spontánne potraty u mužov impotencia a poruchy spermatogenézy. Nezriedkavé sú anémie – normocytárne alebo megaloblastické. Príčinou môže byť zníženie tvorby erytropoetínu, alebo pokles absorpcie vit. B12 a kys. listovej v čreve, alebo metabolický obrat potrebného pre optimálnu krvotvorbu v kostnej dreni. Spomalená je pasáž črevami a v dôsledku myxedematózných zmien i absorpcia živín.

16.4. PORUCHY ÚČINKU PARATHORMÓNU, KALCITRIOLU A KALCITONÍNU

Hyperparatyreoidizmus

Parathormón (PTH) zabezpečuje udržiavanú hladinu kalcia v krvi. Zabezpečujú to dvomi mechanizmami: a) uvoľnením kalcia z kostných zásob a b) reabsorpciou kalcia výmenou za fosfáty v tubuloch obličky. PTH, ako jeden z viacerých faktorov, tiež stimuluje v obličke tvorbu kalcitriolu (1, 25 - dihydrocholecalciferolu) z prekursora 24,25 – dihydrocholecalciferolu - derivátu vitamínu D3. Hyperparatyreoidizmus je súbor prejavov spôsobených zvýšením parathormónu v tkanivách a orgánoch.

Príčiny:

1. Primárny hyperparatyreoidizmus (pHPT)

- Autonómne hyperplázie, adenómy a karcinómy
- Familiárne formy - genetické defekty: kongenitálna hyperplázia (defekt kalciových senzorov v prístítnych telieskach)
- Sy. mnohopočetných endokrinných neoplázií (MEN 1 a MEN2)

2. Sekundárny hyperparatyreoidizmus (sHPT) – reaktívny pri chronickej hypokalcémii

- Znížená absorpcia kalcia v čreve – chronické hnačky, nedostatočný príjem kalcia v potrave
- Poruchy absorpcie kalcia v obličkách - chronické tubulopatie
- Poruchy absorpcie kalcia pri nedostatku vit. D3

Prejav: Nadmerná tvorba parathormónu spôsobuje mierne zvýšené hladiny ionizovaného i neionizovaného kalcia (2,5-3,0 mmol/l) v krvi (**hyperkalcémia**) a zvýšený únik fosfátov do moča (**hyperfosfatúria**). Ak hyperkalcémia presiahne ~ 3-4 mmol/l dochádza k jeho vylučovaniu do moča (**hyperkalciúrii**). Zvýšené hladiny kalcia i fosfátov v moči uľahčujú precipitáciu kalcium-fosfátových solí a spôsobujú vznik kameňov (napr. struvitové) vo vývodných močových cestách (**nefrolitiáza**) (postihuje ~ 90% pacientov). Obštrukcia odtoku moča pri nefrolitiáze spôsobuje **renálnu koliku**. V iných prípadoch (~ 10%) sa kalciové soli deponujú difúznejšie – vzniká **nefrokalcinóza**, ktorá býva príčinou chronického renálneho zlyhania (Tab.16.8.).

Zvýšenie PTH vedie tiež k nárastu produkcie kalcitriolu v obličke, ktorý absorpciou kalcia v čreve zvyšuje kalcémiu o to výraznejšie. V kosti pôsobia oba hormóny opačne. Uvoľňovanie kalcia navodené PTH je vybalansované opačným účinkom kalcitriolu. Prejav demineralizácie – osteoporóza sú u pHPT preto veľmi vzácne. Objavujú sa obvykle pri črevnej forme sHPT. Osteolýza sa objavuje raritne v konečnom štádiu ochorenia – **ostitis fibrosa** (M. Recklinghausen). Pri črevnej forme HPT dochádza častejšie k včasnej demineralizácii a vzniku **osteoporózy**.

Hyperkalcémia spôsobuje poruchy v rôznych orgánoch. Zvýšené vylučovanie kalcia v pankrease zapríčiňuje **kalcinózu pankreasu**. Hyperkalcemická hypersekrécia HCl, gastrínu a pepsínu vedie k vzniku **žalúdočných vredov**. Pokles črevnej peristaltiky vedie k zápcham. Obličky reagujú polyúriou. Straty vody vedú k polydipsii (smädu a častému pitiu vody). Hyperkalcémia stimuluje centrum vracania v mozgu. Častejší **vomitus** vedie k psychogénne navodenej anorexii, nechutenstvu a malnutriícii. Hyperkalcémia súvisí aj s funkčnými poruchami v CNS (**endokrinný psychosyndróm**) - poruchy nálady, sklon k depresii (Tab. 16.8.).

TAB.16.8. PREHĽAD PREJAVOV HYPERPARATYREOIDIZMU

<i>Psychické</i>	poruchy emotivity
<i>Neurologické</i>	myopatia, svalová slabosť (paréza) , svalové bolesti (myalgie), vracanie, nauzea, anorexia; neuropatia, pokles neuromuskulárnej kondukcie
<i>Gastrointestinálne</i>	peptické erózie, ulcerácie a abdominálna bolesť pri zvýšenej tvorbe HCl a gastrínu, pankreatitída, zápcha
<i>Obličky</i>	častá nefrolitiáza až nefrokalcinóza obličky, obličková kolika ,opakované obličkové infekcie
<i>Kardiovaskulárny</i>	Hypertenzia
<i>Kosti a kĺby</i>	demineralizácia, osteomalácia, artritída, artralgie,, osteoporóza, fibrotizácia kosti

Paratyreotoxická kríza je stav ťažkej hyperkalcémie a orgánových zmien pri hyperparatyreoidizme – v obličke sa polyúria mení na oligúriu až anúriu. Vznikajú poruchy vedomia – sopor až kóma. Bez dôraznej liečby spôsobuje smrť.

Hypoparatyreoidizmus

Príčiny:

1. Primárny hypoparatyreoidizmus

- Poškodenie alebo deštrukcia prištítnych teliesok – chirurgia štítnej žľazy (~ v 1-10% prípadov), ožarovanie,
- Familiárne formy - genetické defekty: kongenitálna hypoplázia

2. Sekundárny hyperparatyreoidizmus

- Hypomagnezinémia

Prejavy:

Najčastejšou príčinou primárneho hypoparathyreoidizmu je poškodenie prištítnych teliesok pri chirurgických zákrokoch štítnej žľazy event. mediastína. Pokles produkcie PTH vzniká aj pri znížených hladinách sérového horčíka (**hypomagnezinémia**) (<0,4 mmol/l), napr. pri chronickom alkoholizme, malnutriícii, poruchách absorpcie v čreve, zvýšených stratách v obličke. Na hypoparatyreoidizmus poukazuje **zníženie plazmatickej hladiny kalcia (1,4-1,7 mmol/l) a vysoké hladiny fosfátov** (ak vylúčime iné obličkové a črevné ochorenia alebo nutričný deficit).

Zníženie hladiny kalcia v plazme (**hypokalcémie**) spôsobuje nárast nervovo-svalovej dráždivosti. Spontánne alebo po podráždení (napr. poklepaním na sval) vznikajú svalové **spazmy**, ktoré nezriedka, obzvlášť pri ischemizácii končatiny vyúsťujú do bolestivej **tetánie** - pretrvávajúceho kŕču. Hypomagnezinémia tento stav uľahčuje. Chýbanie PTH vedie k zvýšenej absorpcii fosfátov v obličke a vzniká **hyperfosfatémia**. Táto inhibuje tvorbu kalcitriolu v obličke, čo obmedzí črevnú i obličkovú absorpciu kalcia. Hypokalcémia pretrváva pokiaľ sa nespustí demineralizácia kostí (Tab. 16.9.).

Väčšina príznakov, vrátane svalovej spasticity a demineralizácie, sa upravuje podávaním kalcia (denné množstvo 1-3 g). U hypoparathyreoidizmu sa objavujú aj prejavy, ktoré nereagujú na podávanie kalcia - **karakta, kostné deformity**, alebo **kalcifikácie v orgánoch** vrátane mozgu a bazálnych ganglií (nezriedka vyúsťia do parkinsonizmu).

TAB. 16.9. PREHĽAD PREJAVOV HYPOPARATYREOIDIZMU

<i>Neurologické</i>	svalová spazmy (tetánia) , hyperreflexia, tonicko - klonické kŕče
<i>Kosti a zuby</i>	demineralizácia, deformácie kostí (lukovité ohýbanie), hypoplázia zubov,
<i>Kardiovaskulárny</i>	Hypertenzia
<i>Koža a pokrývka tela</i>	Suchá, drsná koža, strata ochlpenia, vypadávanie vlasov
<i>Biochemické</i>	hypokalcémia, hyperfosfatémia, hypomagnezinémia

Poruchy účinku kalcitonínu

Kalcitonín je produkovaný v parafolikulárnych C-bunkách štítnej žľazy pri hyperkalcémii. Vo fyziologických koncentráciách je jeho účinok otázný. Vo vysokých (terapeutických) dávkach **blokuje demineralizáciu kostí, stimuluje vychytávanie kalcia do kosti a jeho vylučovanie do moča**. Kalcitonín v nadbytku produkujú medulárne nádory štítnej žľazy a ektopicky karcinómy bronchov.

Poruchy účinku kalcitriolu

Kalcitriol (1,25- dihydroxycholecalciferol) sa tvorí z cholecalciferolu tvoreného v koži účinkom UV-žiarenia dvomi tandemovými hydroxyláciami - v pečeni (vzniká 24,25 - dihydroxycholecalciferol) a následne v obličke (účinkom 1 α -hydroxylázy). Úlohou **kalcitriolu** je zvýšiť hladinu kalcia a fosfátov v krvi tak, aby mohli byť jeho účinkom ďalej deponované do kostí pre účinnú mineralizáciu kosti - je **osteogénnym faktorom**. Kalcitriol zvyšuje reabsorpciu kalcia do krvi v čreve a obličke, kde sa absorbuje súbežne s fosfátmi.

Deficit kalcitriolu

Príčiny:

- nedostatok slnečného svetla (UV žiarenia), znížený prívod vitamínu D, malabsopcia
- pokles 25-hydroxykácie - ochorenia pečene, antiepileptiká
- pokles 1 α -hydroxylácie - ochorenia obličiek
- periférna rezistencia na kalcitriol (hereditárne)
- rýchle straty kalcitriolu - nefrotický sy., alkoholizmus, niektoré lieky

Prejavu: Deficit spôsobuje poklesom reabsorpcie kalcia v črevách a kalcia a fosfátov v obličke tendenciu k **hypokalcémii** a **hypofosfatémii**. Takýto dlhodobý stav sa prejavuje v detstve **rachitídou** a v dospelosti **osteomaláciou**. Pre širšiu informáciu pozri kap. o metabolizme kalcia.

16.5. Poruchy funkcie testes

Semenníky obsahujú niekoľko odlišných buniek: a) *Leydigove bunky* – produkujú androgény (hlavne **testosterón** a **dihydrotestosterón**) a estrogény (hlavne **estradiol**) a sú riadené cestou LH, b) tubuli semiferi obsahujú *seminálny epitel* produkujúci germinatívne bunky a *Sertoliho bunky*, ktoré produkujú proteín viažuci androgén (ABP) a diferenciačné faktory potrebné pre vývoj pohlavia (anti-Müllerov hormón (**AMH**), **aktivín** a **inhibín**) (riadené sú cestou FSH).

Do puberty je hlavným zdrojom androgénov u muža kôra nadobličiek. V puberte a dospelosti prevažne testes, ktoré vytvárajú 95% telového testosterónu – hlavného androgénu. Semenníky uvoľňujú do krvi aj celý rad prekursorov (pregnenolón, 17 α -hydroxypregnenolón, 17 α -hydroxyprogesterón, androstendión a estón).

Účinky androgénov u mužov. Cieľovými tkanivami sú pohlavné orgány, kostrové svaly, koža, vlasové folikuly, hrtan, mozog.

- v prenatalnom období (8-13. týždeň) sú nevyhnutné pre vývoj pohlavia smerom k mužskému fenotypu - vzniku testes, skróta a penisu. Vývoj mužského fenotypu závisí od lókusy SRY (oblasti determinujúcej pohlavie) na chromozóme Y.
- v prepubertálnom období sú potrebné pre mužský vývoj kostry a svalov a typický mužský typ chovania.
- v puberte spôsobujú zväčšenie vonkajších genitálií, testes, zmenu pigmentácie kože, charakteristický vznik ochlpenia, zvyšujú sekréciu prostaty, semena, stimulujú ďalšie spevnenie kostry a rast svalov. Zmenou veľkosti laryngu sa hlas stáva hlbší. Sú nevyhnutné (nie však dostatočné) pre spermatogenézu.
- v dospelosti majú „udržiavaciu úlohu“ - udržiavanie spermatogenézy, udržiavanie mužské chovania, libido, mužského typu ochlpenia (zarastanie), stimulácia erytropoézy

Účinky estrogénov u mužov . Cieľovými tkanivami sú kosti, mozog, endotel.

- spôsobujú inhibíciu osteoklastov; pôsobia regulačne na rast kostí
- pôsobia neuroprotektívne, majú vplyv na nastavenie nálady
- tlmia nadmernú sekréciu gonadatropínov (LH) a tým testosterónu

Mužský hypogonadizmus

Hypogonadizmus je znížená tvorba a účinok androgénov tvorených v gonádach.

Príčiny:

1. Primárny hypogonadizmus – poruchy gonád

- Chromozomálne aberácie – Klinefelterov syndróm (47, XXY)
- Kongenitálne hypoplázie: anorchia (chýbanie testes), aplázia Leydigových buniek, kryptorchizmus (porucha zostupu testes)
- Poškodenie gonád: chirurgicky, ožiaraním
- Poškodenie gonád pri ochoreniach - infekčne, autoimunitným procesom

2. Sekundárny (centrálny) hypogonadizmus – poruchy hypotalamo-hypofyzárne

- Panhypopituitarizmus - chirurgicky, ožarovanie, infekcie, trauma, krvácanie, a pod.
- Izolovaný deficit LH alebo biologicky neúčinný LH
- kombinovaný deficit LH a FSH (Kallmanov sy.) (s anosmiou)
- Prader-Williho sy., Laurence –Moonov-Biedelov sy.

3. Terciálny hypogonadizmus – rezistencia tkanív

- Genetické - úplná a neúplná androgénna rezistencia (sy. testikulárnej feminizácie)

Prejavy: Ochorenie sa odlišuje v závislosti na tom a) kedy porucha vzniká a b) čo ju spôsobuje. Podľa kritických období sexuálneho vývoja rozlišujeme 3 typy hypogonadizmu (Tab.16.10.).

U *fetálneho typu* dochádza k poruche diferenciacie mužského pohlavia – vzniká **mužský pseudohermafroditizmus** - geneticky je jedinec muž, výzorom a genitáliami žena, tzv. **intersexuál**. U *prepubertálneho typu* je pohlavie dobre diferencované, genitálie sú malé - hypoplastické, nástup puberty sa oneskoruje a vývin sekundárnych pohlavných znakov prakticky chýba (eunuchoidný vzrast, vysoký hlas, nemá ochlpenie). Narušená je spermatogenéza, vzniká oligospermia. Pri nástupe v dospelosti u mužov (*postpubertálny typ*) zistujeme poruchy libida, zníženie tvorby a kvality semena.

Najčastejšou príčinou hypogonadizmu je poškodenie, strata endokrínnej funkcie alebo nevyvnutie semenníkov. **Klinefelterov syndróm** je genetické ochorenie charakteristické nadbytkom jedného X chromozómu. Vzniká v dôsledku non-disjunkcie X chromozómu v oocytoch matky počas meiózy. Postihuje 1 z 500 mužov. Prejavy nastupujú v puberte - vysoký vzrast, chudý výzor, dlhé nohy - krátky dříek, nerastie ochlpenie, penis je malý, testes sú malé a tuhé (fibróza a hyalinizácia), zväčšené sú prostata a prostata. Narušená je tvorba spermií. V plazme je ↓ testosterón, ↑ estradiol, ↑FSH a LH.

Fetálny typ	Pre-pubertálny typ	Postpubertálny typ
<ul style="list-style-type: none">• ženský fenotyp (mužský pseudohermafroditizmus)• sterilita• ↓ Tes , ↑ FSH a LH	<ul style="list-style-type: none">• oneskorený nástup a chýbanie sekúnd. pohlavných znakov (eunuchoidný vzhľad, sterilita)• porucha mužského chovania• ↑ ↓FSH a LH (podľa príčiny)	<ul style="list-style-type: none">• vypadávanie ochlpenia• vysoký hlas, strata libida• sterilita• ↑ ↓ FSH a LH (podľa príčiny)

Nedostatok estrogénov u muža môže byť spôsobený vrodeným deficitom aromatázy (tvorba estrónu z androstendiónu). Prejavuje sa nadmerným a dlhotrvajúcim rastom kostry (nedochádza k uzatvoreniu epifyzárnych štrbín v dlhých kostiach), včasnou osteoporózou a eunuchoidným zjavom.

Mužský hypergonadizmus

Nadbytok **androgénov** sa u muža prejaví **syndrómom virilizácie** - predčasného a výraznejšieho rozvoja genitálií i sekundárnych pohlavných znakov.

Príčiny:

- nádory z Leydigových buniek, autonómna hyperplázia
- nádory z nadobličky, kongenitálna adrenálna hyperplázia
- užívanie androgénov

Prejavy: Ak sa nádor objaví v detstve dochádza k tzv. **úplnej** alebo **neúplnej pubertas praecox** - predčasnému rozvoju sexuálnych funkcií a pohlavných znakov pred 9-tým rokom života. Pri *úplnej forme* sú prítomné znaky virilizácie (rast kostry, svalstva, ochlpenie, a pod.) spolu s nárastom spermatogenézy. Pri neúplnej forme táto chýba.

16.6. PORUCHY FUNKCIE OVÁRIÍ

Základnou funkčnou zložkou ovárií je folikul. Pozostáva z vajíčka - bunky germinatívnej, ktorá je zabalená vrstvou buniek granulózy, ktoré produkujú estrogény (**estrón, estradiol**) a vonkajšou vrstvou buniek theky, ktoré produkujú androgény (**androstendion**). Androstendión vytvorený v tekálnych bunkách sa enzymaticky mení na estradiol v bunkách granulózy. Ovária tvoria 95% telových estrogénov. Hlavným je estradiol, ktorý sa v pečeni môže meniť na estratriol. V postmenopauze predomínuje estrón, ktorý začne tvoriť tukové tkanivo.

Ovária tvoria asi 40% **androgénov** v tele, väčšinu (60%) tvorí nadoblička. V ovárii sa tiež syntetizujú diferenciačné faktory pre samotný vývoj gonád - **aktívín, inhibín a follistatín**.

Progesterón je vylučovaný v druhej polovici menštruačného cyklu tzv. žltým telieskom. Neskôr, po 8.týždni tehotenstva ho tvorí placenta. V malom množstve sa tvorí v nadobličke.

Steroidogézu vo vaječníku podporuje LH, záverečnú premenu na estrogény v bunkách téky stimuluje FSH. Estrogény spätnou väzbou inhibujú tvorbu FSH, v malých množstvách utlmujú LH vo vysokých množstvách jeho tvorbu stimulujú (pozitívna spätná väzba). V plazme sa vo voľnom stave nachádzajú len v 2-3%; zväčša sa viažu na SHBG (globulín viažuci sexuálne hormóny).

Účinky estrogénov. K cieľovým tkanivám patria pohlavné orgány, koža, prsná žľaza, vagína, endotel, kosti, pečeň a pod.

- rast a dozrievanie folikulov vo vaječníku
- rast a diferenciácia sekrečného epitelu, vývodov a väziva v prsnej žľaze (zväčšenie prs)
- epitelizácia a mucifikácia pošvy
- podpora novotvorby kosti inhibíciou osteoklastov
- stimulácia tvorby koagulačných faktorov v pečeni - zvýšenie zrážanlivosti krvi
- podporujú krátkodobú vazodilatáciu (zvyšujú produkciu NO i prostacyklínu), znižujú tendenciu k vzniku ateromatóznych ložísk

Účinky progesterónu. K cieľovým tkanivám patria pohlavné orgány, prsná žľaza, vagína, mozog

- sekrečná fáza menštruačného cyklu - príprava sliznice maternice na nidáciu oplodneného vajíčka; bez tejto prípravy sa tehotenstvo nemôže vyvíjať a embryo odumiera
- zvyšuje viskozitu cervikálneho hlienu a spôsobuje útlm kontrakcií maternice
- podporuje vývoj prsnej žľazy, hlavne počas gravidity - rast alveolov
- silným inhibičným účinkom na produkciu hypofyzárnych LH a FSH blokuje ovuláciu

Účinky androgénov

- rast pubického a axilárneho ochlpenia počas puberty
- aktívne sexuálne správanie

Ženský hypogonadizmus

Ženský hypogonadizmus znamená zníženú alebo chýbajúcu sekrécia hormónov z vaječníkov a obmedzenie ich účinku v cieľových tkanivách. Vzniká v dôsledku vývojových porúch vaječníkov, ich poškodenia alebo poruchy regulácie.

Príčiny:

1. Primárny hypogonadizmus – hypergonadotropný

- Chromozomálne aberácie – Turnerov syndróm (45, X0) defekt syntézy
- Kongenitálne hypoplázie a aplázie
- Enzymové defekty (napr. deficit aromatázy v bunkách granulózy - tvorba estriolu z androstendiónu)
- Poškodenie gonád: chirurgicky, ožiarení, zápaly, autoimunitným procesom

2. Sekundárny (centrálny) hypogonadizmus – hypogonadotropný

- Panhypopituitarizmus - kraniofaryngeóm, chirurgicky, ožarovanie, infekcie, trauma, krvácanie, a pod.
- Izolovaný deficit LH alebo biologicky neúčinný LH
- Kombinovaný deficit LH a FSH (s anosmiou - Kallmanov sy.)

Prejavy: Ženský hypogonadizmus je výsledkom deficitu ovariálnych estrogénov i progesterónu. Ich chýbaním prevažujú účinky androgénov. Prejavy sú odlišné v závislosti od toho kedy a ako porucha vznikla - či sa jedná o poruchu produkčnú ako regulačnú (Tab.16.11.).

U *fetálneho typu* síce nedochádza, na rozdiel od mužov, k poruche diferenciácie pohlavia. Vonkajšie genitálie majú mužské rysy - zväčšený klitoris a veľké pysky. V puberte sa oneskorujú, alebo úplne chýbajú sekundárne pohlavné znaky. Prevahou androgénov dochádza k virilizmu, zmene konštitúcie tela, a pod.. Ak porucha vzniká v detstve (*pre-pubertálneho typ*) spôsobuje oneskorený a nedostatočný vývoj pohlavných znakov, poruchy ovulácie, sterilitu a manifestne tiež **amenoreu** - chýbanie menštruácie do 16. roku (primárna). U dospelých žien (*postpubertálny typ*) spôsobuje nedostatok ženských hormónov poruchy dozrievania folikulov - anovuláciu, sterilitu a poruchy menštruácie, vymiznutie - **amenoreu** alebo rôzne anomálie - **dysmerorea**. Prevahou androgénov môže vzniknúť hirsutizmus event. virilizmus.

Hirsutizmus je zvýšená hustota ochlpenia (nohy, ruky) a to aj na miestach typicky mužských, t.j. brada, tvár, prsia, brucho, stehná a pod. Vzniká už pri miernom náraste androgénov, niekedy

i prechodne.

Virilizmus je závažnejšia porucha ako hirzutizmus. Poukazuje na výraznú - obvykle nádorovú tvorbu androgénov. Objavuje sa celková prestavba habitu - prestavba kostí, svalstva, zmenšenie pŕs, zväčšenie klitoris, výraznejšie ochlpenie, hranatá tvár, mužská zmena kvality vlasov ale i plešatosť.

TAB.16. 11. PREJAVY NEDOSTATKU ESTROGÉNOV U ŽENSKÉHO POHLAVIA (46, XX)		
Fetálny typ	Prepubertálny typ	Postpubertálny typ
<ul style="list-style-type: none">• ženský fenotyp (normálny)• sterilita	<ul style="list-style-type: none">• oneskorený nástup a chýbanie sekund. pohlavných znakov• amenorea, dysmenorea• porucha ženského chovania• sterilita• ↑ ↓FSH a LH (podľa príčiny)	<ul style="list-style-type: none">• oligomenorea, dysmenorea• anovulačné cykly, sterilita• osteoporóza• ↑ ↓ FSH a LH (podľa príčiny)

Ženský hypergonadizmus

Ženský hypergonadizmus znamená zvýšenú produkciu alebo exogénny prívod hormónov tvorených vo vaječníkoch – prevažne **estrogénov**, čo sa prejavuje obzvlášť poruchami menštruačného cyklu – anovuláciou a krvácaním.

Príčiny:

- syndróm polycystických ovárií - produkcia estrogénu alebo androgénov
- nádory ovárií produkujúce estrogén alebo androgény
- liečebné podávanie estrogénov

Prejav: Pomerne častou príčinou je syndróm polycystických ovárií (Steinov-Leventhalov syndróm) charakteristický hyperprodukciami **estrogénu** a v menšej miere i androgénov. Androstendión sa aromatázou v tkanivách mení na **estrón**, čo hladinu estrogénov ďalej trvalo zvyšuje. Dochádza k narušeniu priebehu ovulácie – **anovulácia** i menštruačného cyklu. Estrogén udržiava sliznicu maternice v hyperproliferačnom stave, takže prerastá, odlupuje sa a spôsobuje nepravidelné nemenštruačné krvácanie – metrorágiu. Stav možno ukončiť podaním progesterónu. Narušené sú spätné väzby – produkcia LH je trvale zvýšená na úkor utlmenej tvorby FSH. Ovariálne bunky theca interna hyperprodukuje pri nádoroch alebo polycystických ováriách v nadbytku androgény vedú k **hirzutizmu**.