

ENDOKRINNÁ PATOFYZIOLÓGIA

1

ROMAN BEŇAČKA

Ústav Patologickej fyziológie

LF UPJŠ, Košice

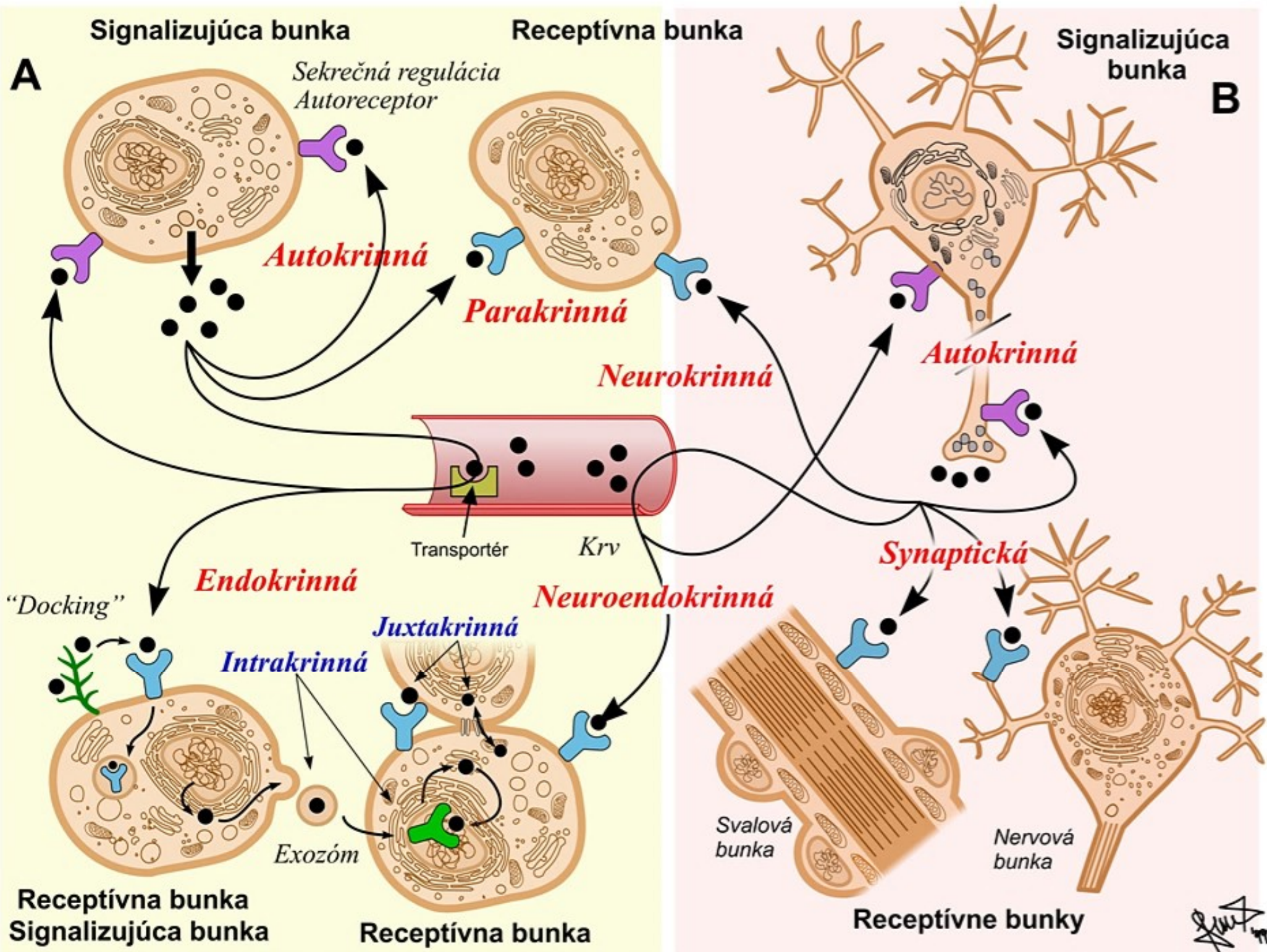
Základy endokrinológie

- **Endokrinný systém** - sústava sekrečných buniek mezodermálneho pôvodu, ktoré tvorbou a uvoľňovaním biologicky aktívnych látok so signálnou funkciou – **hormónov** do krvi ovplyvňuje životné pochody vo vzdialených bunkách, tkanivách a orgánoch tela.
- **Endokrinné bunky:**
 - celistvé útvary - tzv. **žlazy s vnútornou sekréciou** (napr. hypofýza, štítna žľaza, prištítna žľaza nadobličky,)
 - **skupiny buniek** v orgánoch, ktoré vykonávajú aj iné funkcie (napr. hypotalamus, pankreas, vaječníky, semeníky).
- **Hormón**
 - látka produkovaná a vylučovaná špecializovanou žľazou do cirkulujúcej krvi, odkiaľ sa dostáva k iným bunkám, kde uskutočňuje pomalé ale protrahované účinky.
 - v širšom ponímaní - biologicky aktívny produkt jednej bunky, ktorý spôsobuje farmakologické účinky v inej bunke, ku ktorej sa dopravuje krvou

Signalizácia

- **Endokrinná signalizácia** – spôsob chemickej komunikácie medzi dvoma vzdialenými bunkami - signalizujúcou a cieľovou bunkou, ktorá sa uskutočňuje prostredníctvom *krvi*.
- produkuje neurón - *neuroendokrinná signalizácia*
- desiatky pôsobkov - celý rad buniek a tkanív mimo klasicky definovaného endokrinného systému
 - aj *klasické neurotransmitery* – látky pôsobiace ako chemické prenášače v synapsách nervových buniek
 - aj skupina *cytokínov* – látok prvotne identifikovaných v komunikácii imunitných buniek.
 - produkty intermediárneho metabolizmu (oxysteroly, žlč. kyseliny, glukóza, mastné kyseliny).

Signálna molekula - tie látky, ktoré nemajú žiadnu inú významnejšiu ako signálnu funkciu.



Handwritten signature

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 Prištitne 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 Vaječníky, placenta Semenníky (Nadoblička)

Mozog, PNS, ANS

β -Endorfin (31), Dopamín (DA), Serotonín, Noradrenalín, Acetylcholín, LEK (5), MEK(5)

Epifýza Melatonín, Serotonín

Hypotalamus

TRH(3), GnRH(41), SS (28), GH-RH (40), CRH (41), PRF(20), DA

Adenohypofýza

ACTH (31), TSH (204), GnRH, FSH (209), LH (213), Prolaktín (199), STH (191), β -Endorfin (31), α MSH (13), LEK, MEK

Neurohypofýza

Vazopresín (9), Oxytocín (9)

Pečeň IGF1(70), IGF2 (67)

Nadoblička

Aldosterón, 17-OH-progesterón
Kortizol, DHEA, DHEAS,
Androstendión, Katecholamíny

Testes Testosterón, Inhibín B

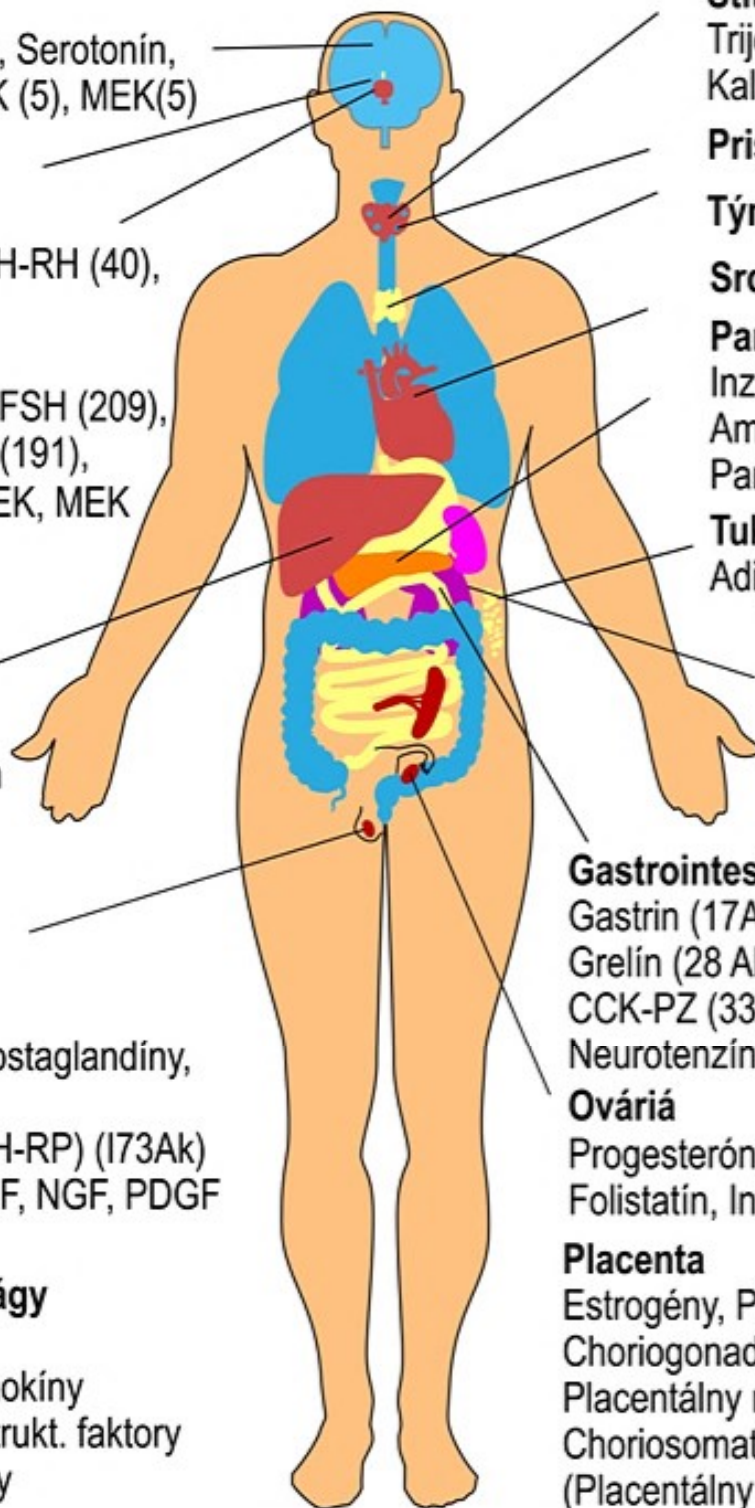
Mnohé typy buniek

Estrogény, Galanín (30 Ak), Prostaglandíny,
Leukotriény, Tromboxány,
Parathormónu-podobný h. (PTH-RP) (173Ak)
Rastové faktory: EGF, FGF, TGF, NGF, PDGF
HRF, VEGF

Monocyty/ lymfocyty/makrofágy

Cytokíny

- interleukíny, interferóny, chemokíny
- tumor nekrotizujúci faktor, inštrukt. faktory
- monikíny, lymfokíny, neurokíny



Štítna žľaza

Trijodotyronín (T3), Tyroxín (T4),
Kalcitonín (32)

Prištítné žľazy Parathormón (84)

Týmus Tymozín (28), Tymopoetín (49)

Srdce ANP (28), BNP(32)

Pankreas

Inzulín (51 Ak), Glukagón (29 Ak),
Amylin (37 Ak), Somatostatín (14 Ak)
Pankreatický polypeptid (39 Ak)

Tukové tkanivo

Adiponektín (224), Leptín (167),
Rezistín (94)

Obličky

1,25-(OH)₂ cholecalciferol
Erythropoetín (165), Renín (297) →
Ang1 (10) → Ang2 (8)

Gastrointestinálny trakt

Gastrin (17Ak, 34 Ak), Motilín (22Ak), VIP (28 Ak),
Grelín (28 Ak), Sekretín (27 Ak), Bombezín (14Ak),
CCK-PZ (33Ak), GIP (42 Ak), GLP (31 Ak),
Neurotenzín (13 Ak), SP (látka P) 11Ak)

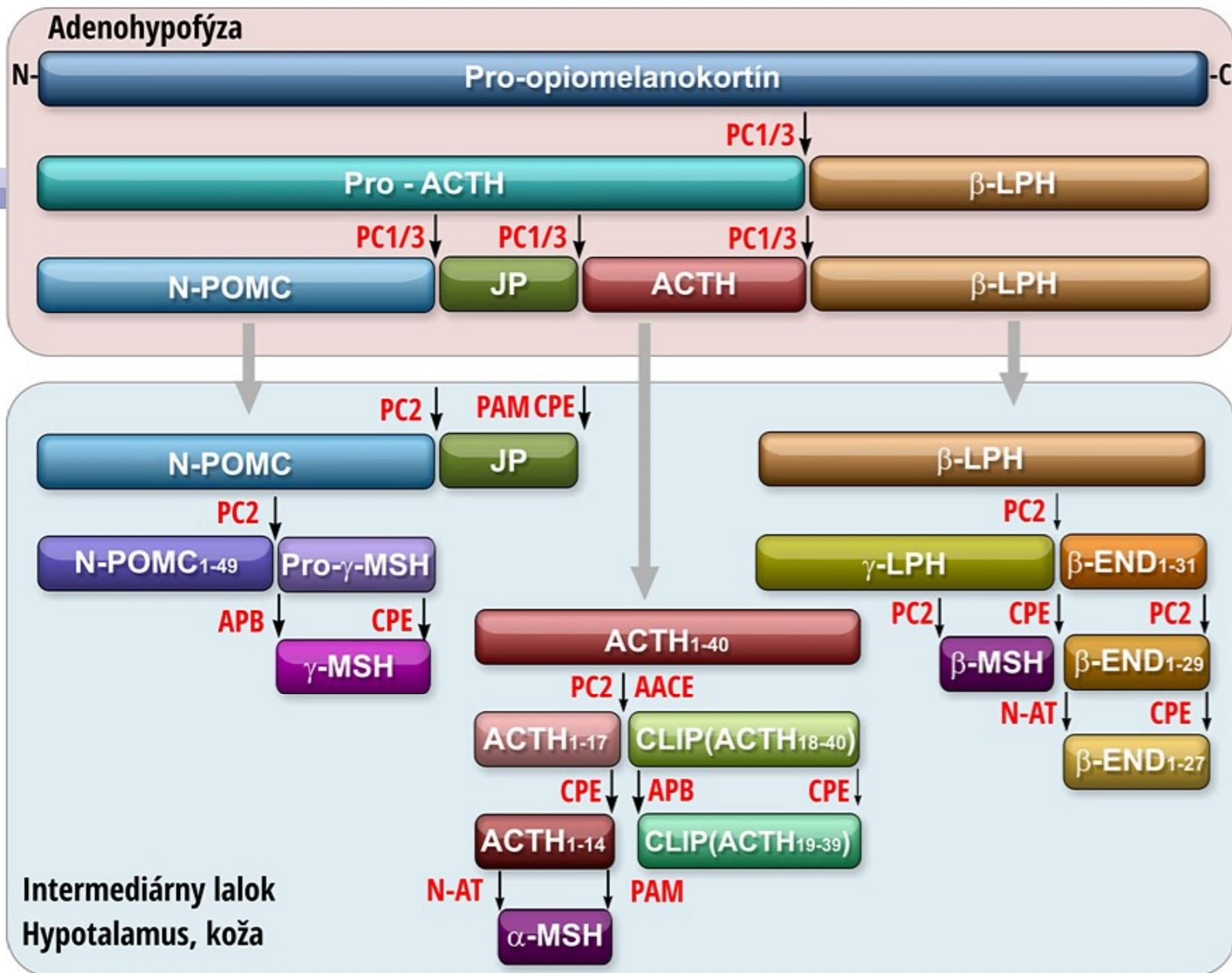
Ováriá

Progesterón, Estriadiol, DHEA, Relaxín
Folistatín, Inhibín A a B, Aktivín A a B

Placenta

Estrogény, Progesterón, Relaxín
Choriogonadotropín (CG)
Placentálny rastový hormón (GH-V)
Choriosomatotropín (CS) (191 Ak)
(Placentálny laktogén (PL))





Adenohypofýza

N- **Pro-opiomelanokortín** -C

PC1/3 ↓

Pro - ACTH **β-LPH**

PC1/3 ↓

PC1/3 ↓

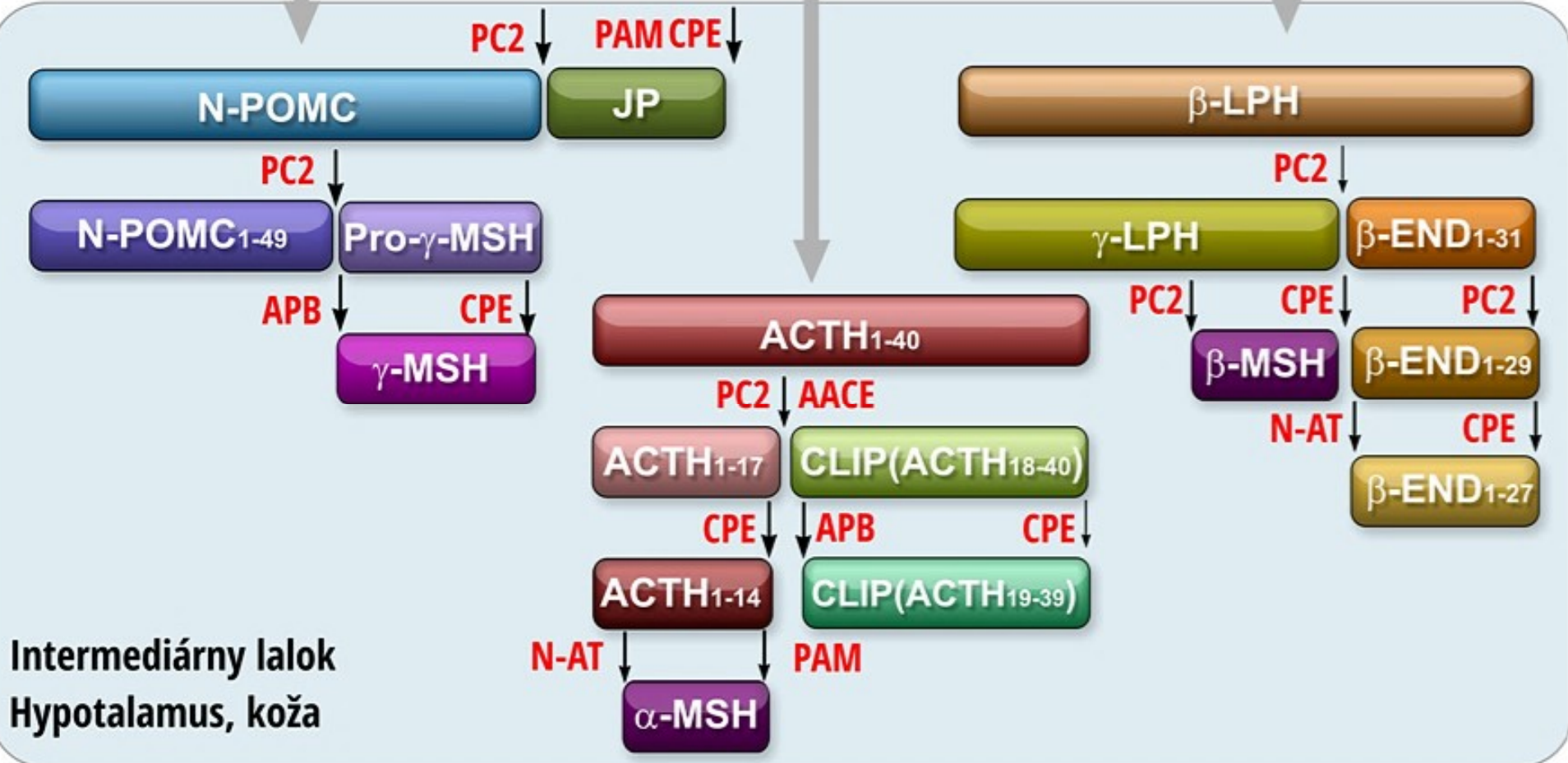
PC1/3 ↓

N-POMC **JP** **ACTH** **β-LPH**

↓

↓

↓



Intermediárny lalok Hypotalamus, koža

PC2 ↓

PAM CPE ↓

N-POMC **JP** **β-LPH**

PC2 ↓

PC2 ↓

N-POMC₁₋₄₉ **Pro-γ-MSH** **γ-LPH** **β-END₁₋₃₁**

APB ↓

CPE ↓

PC2 ↓

CPE ↓

PC2 ↓

γ-MSH **ACTH₁₋₄₀** **β-MSH** **β-END₁₋₂₉**

PC2 ↓ AACE ↓

N-AT ↓

CPE ↓

ACTH₁₋₁₇ **CLIP(ACTH₁₈₋₄₀)** **β-END₁₋₂₇**

CPE ↓

APB ↓

CPE ↓

ACTH₁₋₁₄ **CLIP(ACTH₁₉₋₃₉)**

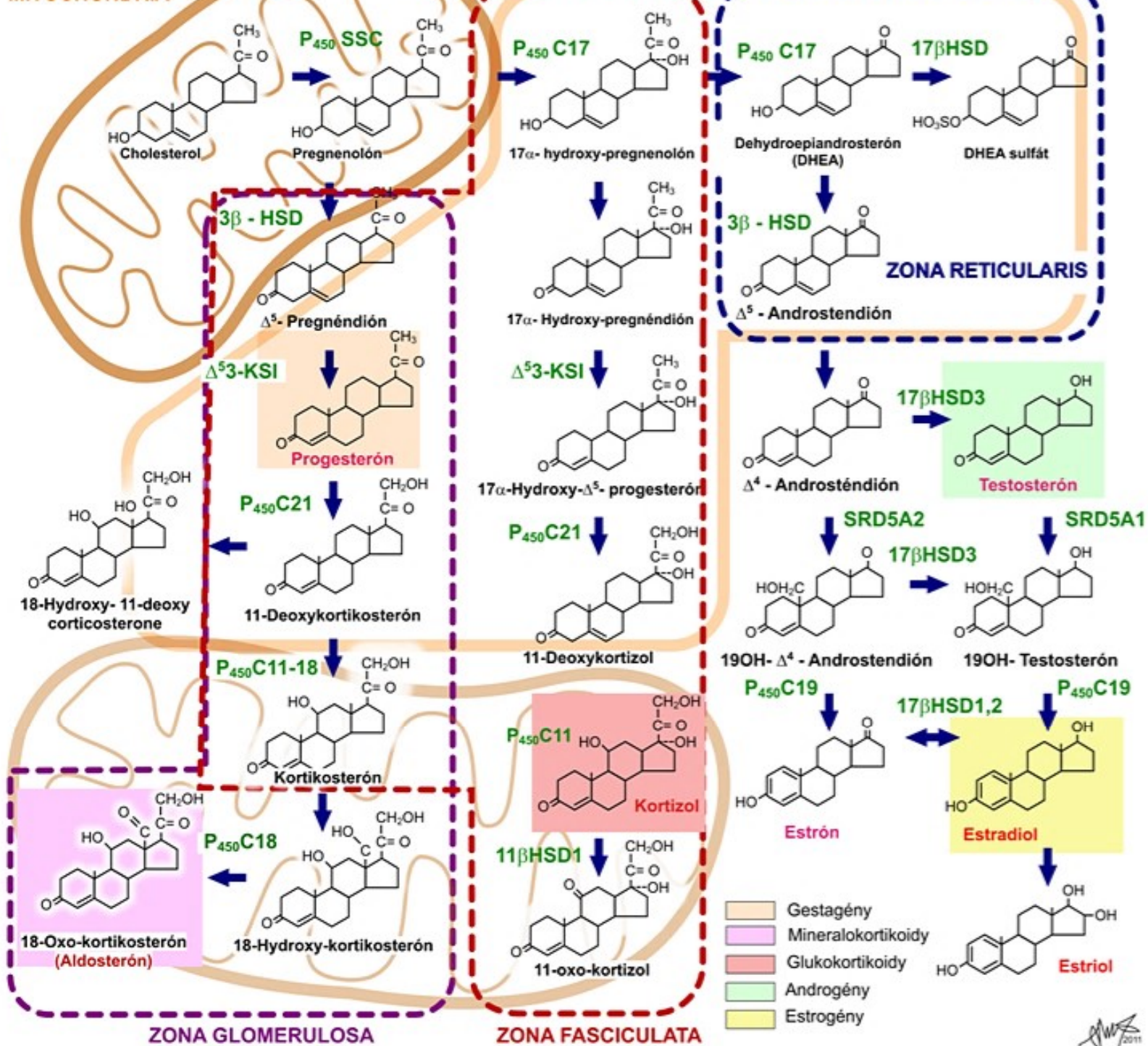
N-AT ↓

PAM ↓

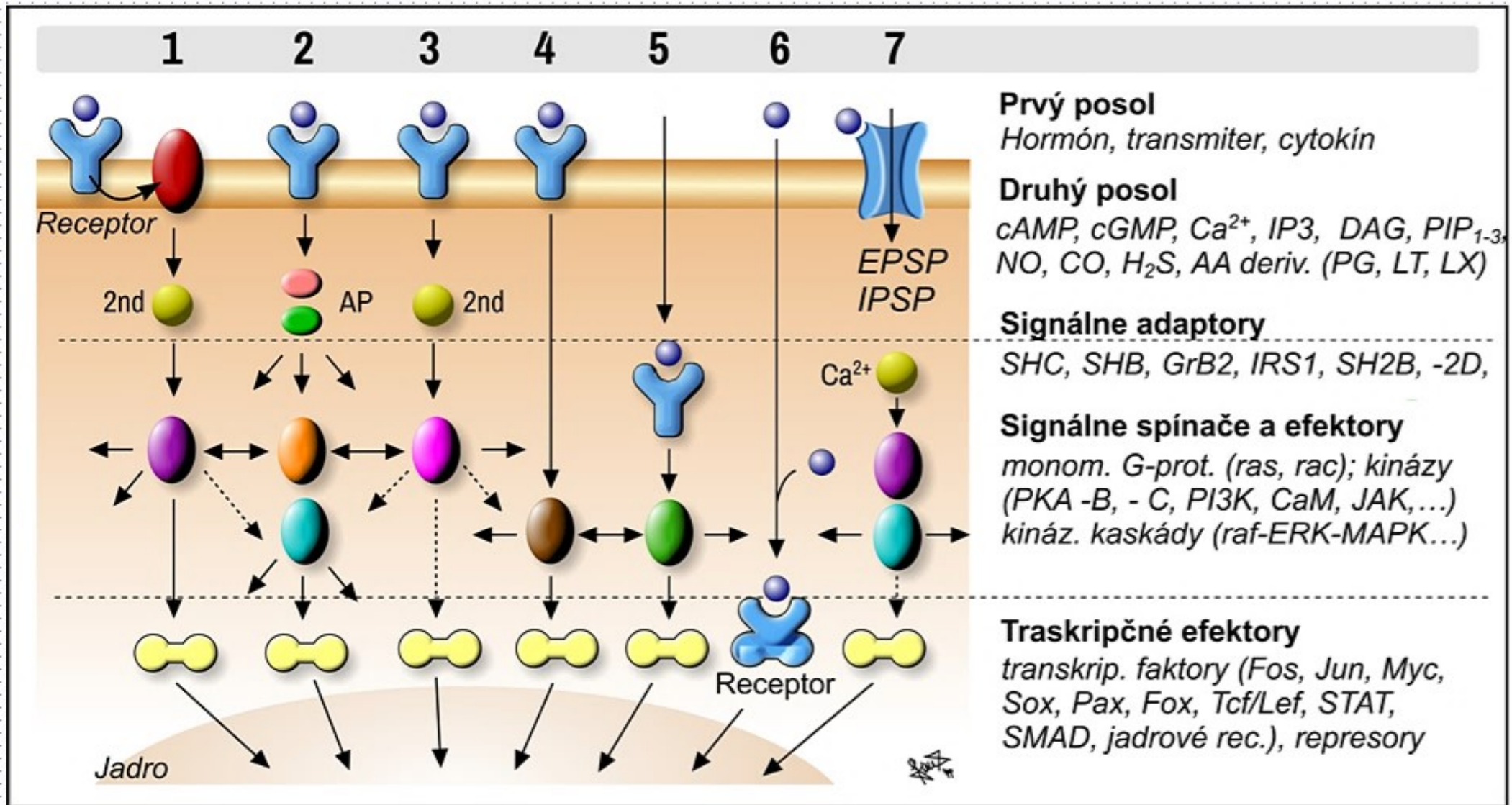
α-MSH

MITOCHONDRIA

ENDOPLAZMATICKÉ RETIKULUM



Postreceptorické deje



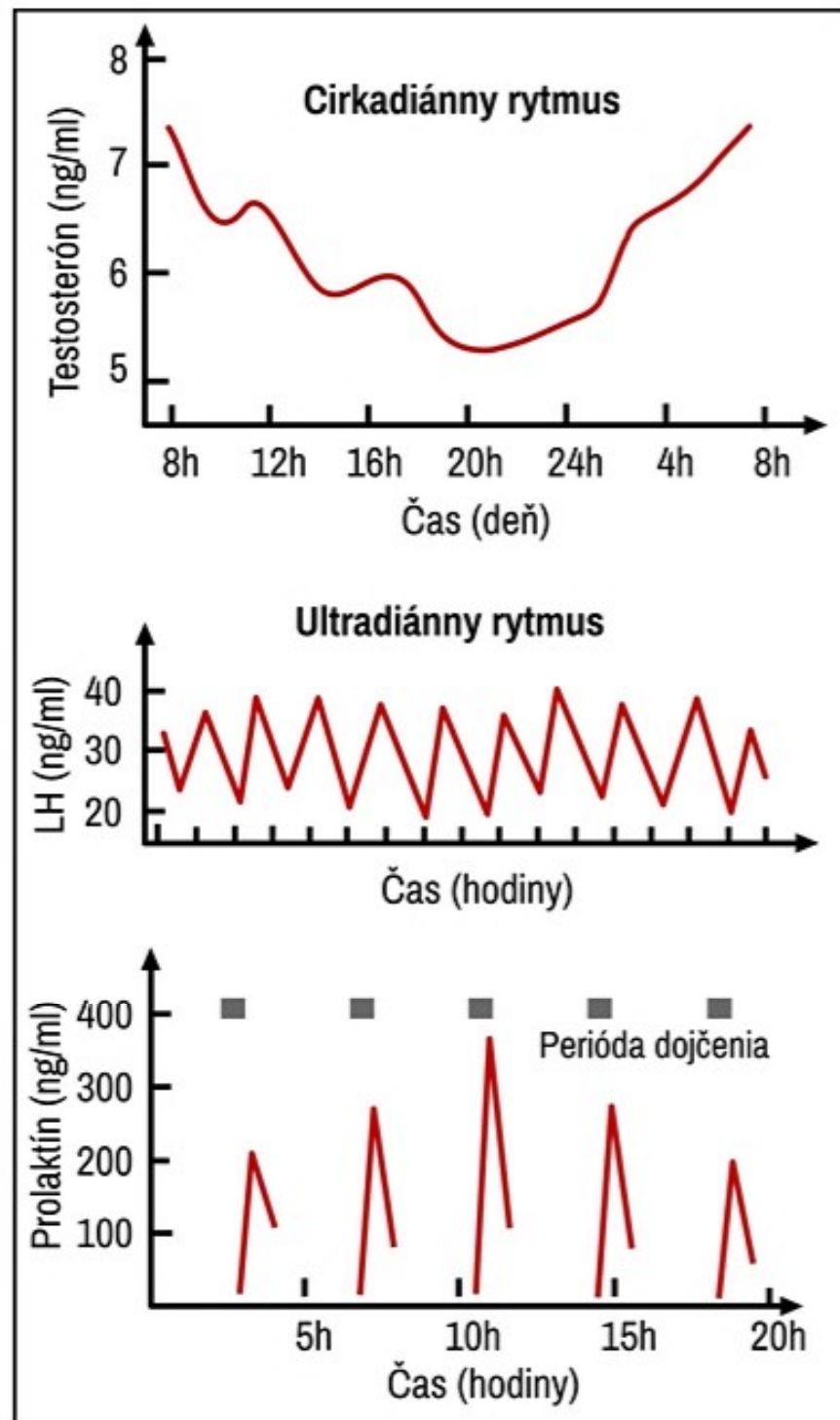
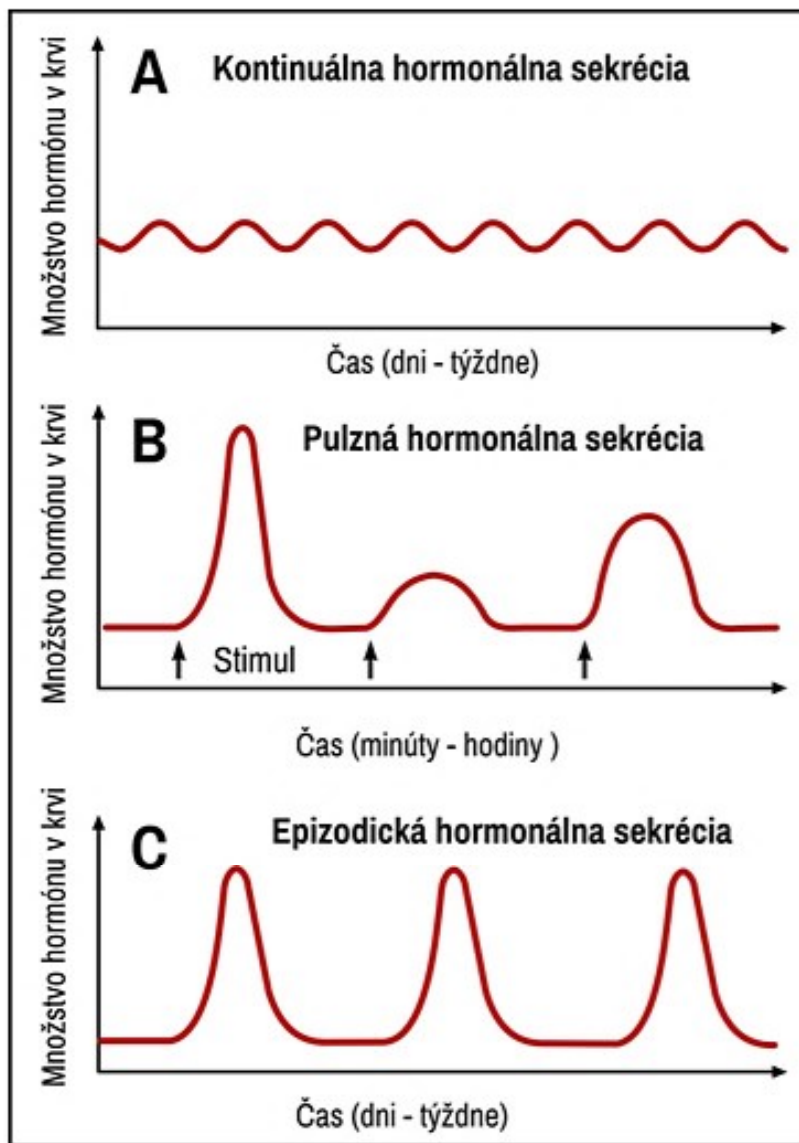
Regulácie

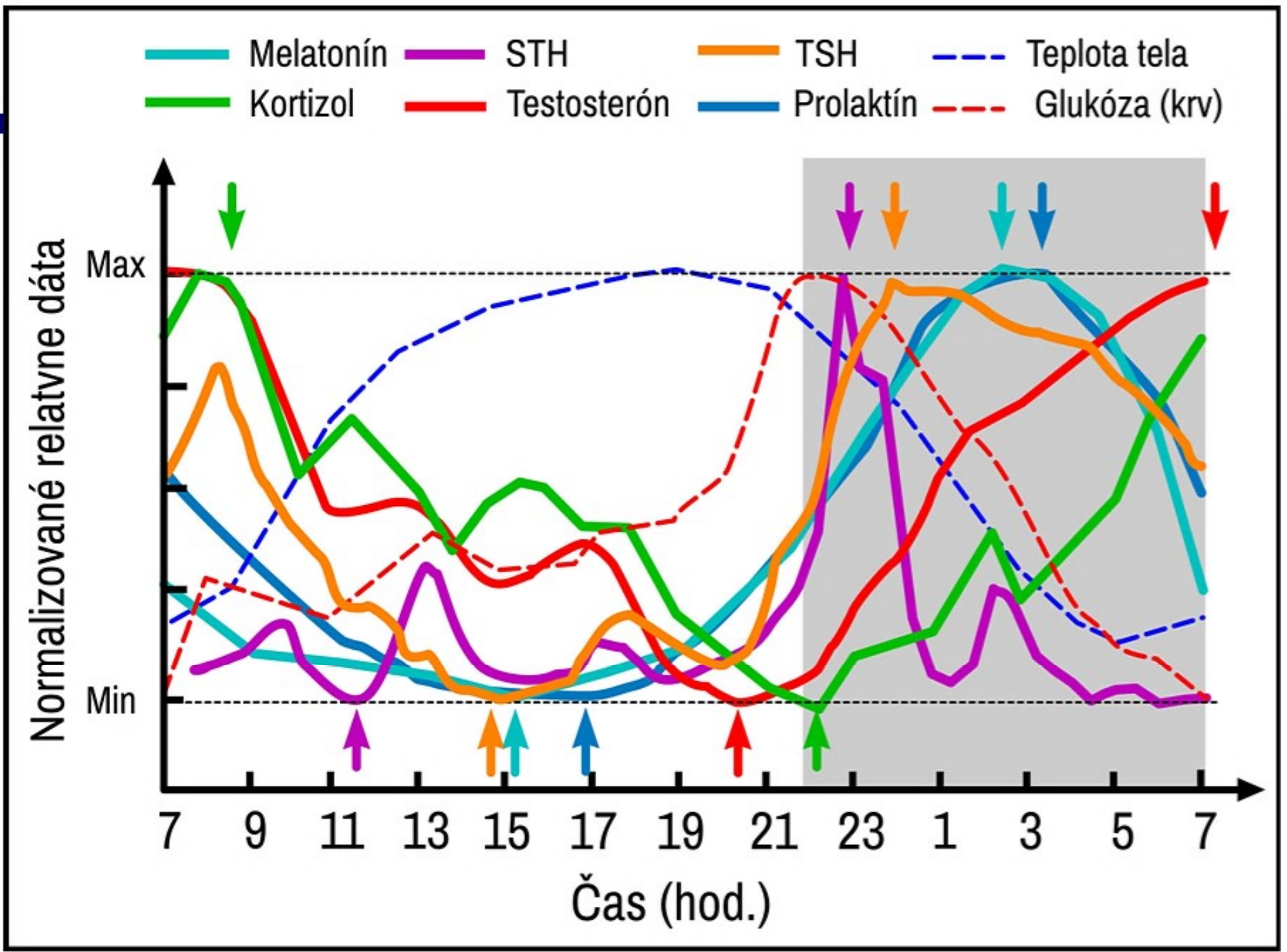
■ Regulačné úrovne:

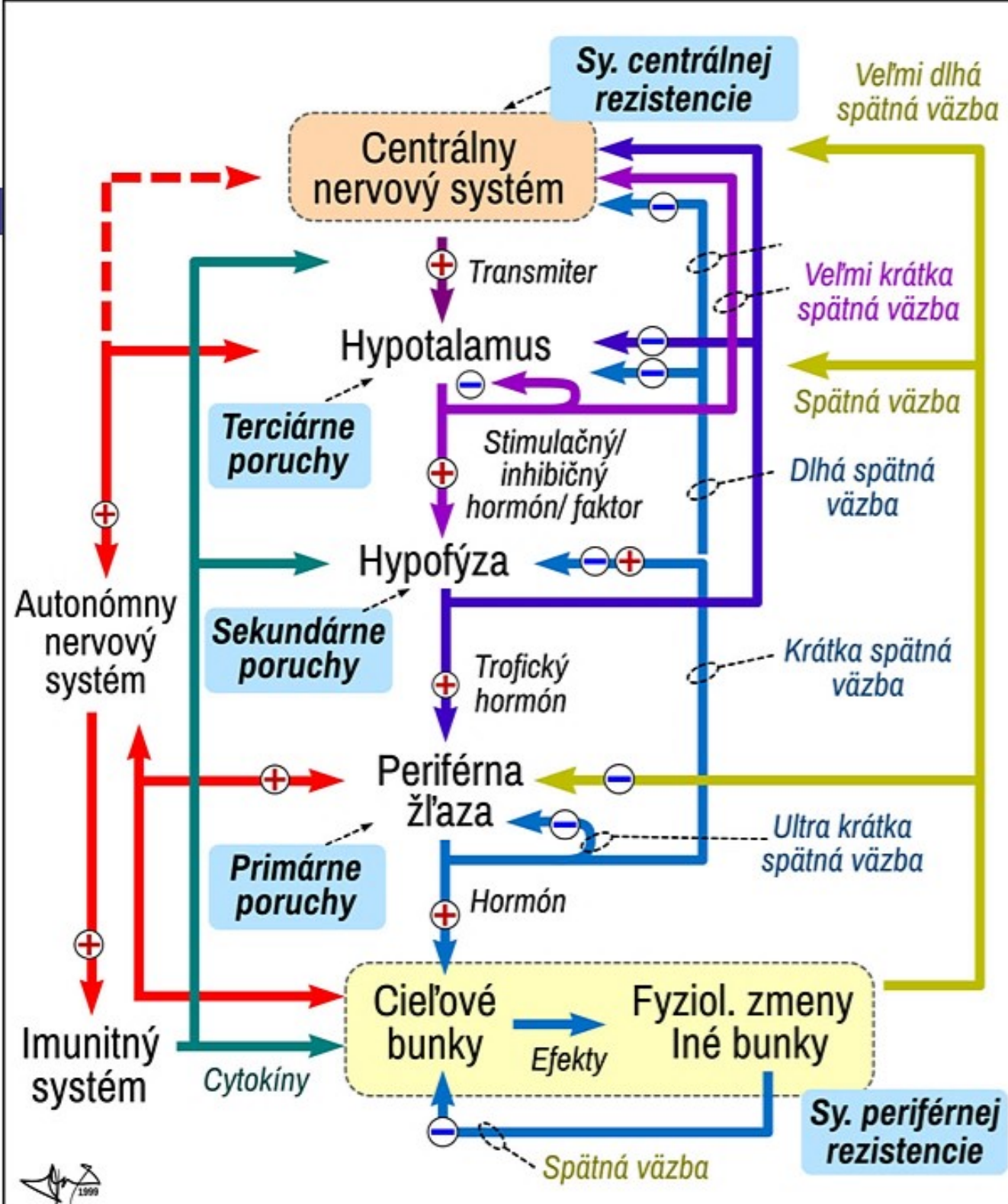
- bezprostredným účinkom cez 1 etáž (**veľmi krátka spätná väzba**), vrátane tzv. autokrinnej regulácie
- účinkom cez 2 etáže (**krátka spätná väzba**)
- účinkom cez 3 etáže (**dlhá spätná väzba**)
- pôsobky, metabolické produkty, resp. zmeny vnútorného prostredia, ktoré sú výsledkom bezprostredného hormonálneho pôsobenia v tkanivách (napr. prostaglandíny, mastné kyseliny, plazmatická koncentrácia kalcia, sodíka, draslíka, glukózy; zmeny pH a osmolarity plazmy a pod.) (**veľmi-dlhá spätná väzba**)

■ Typy spätnej väzby:

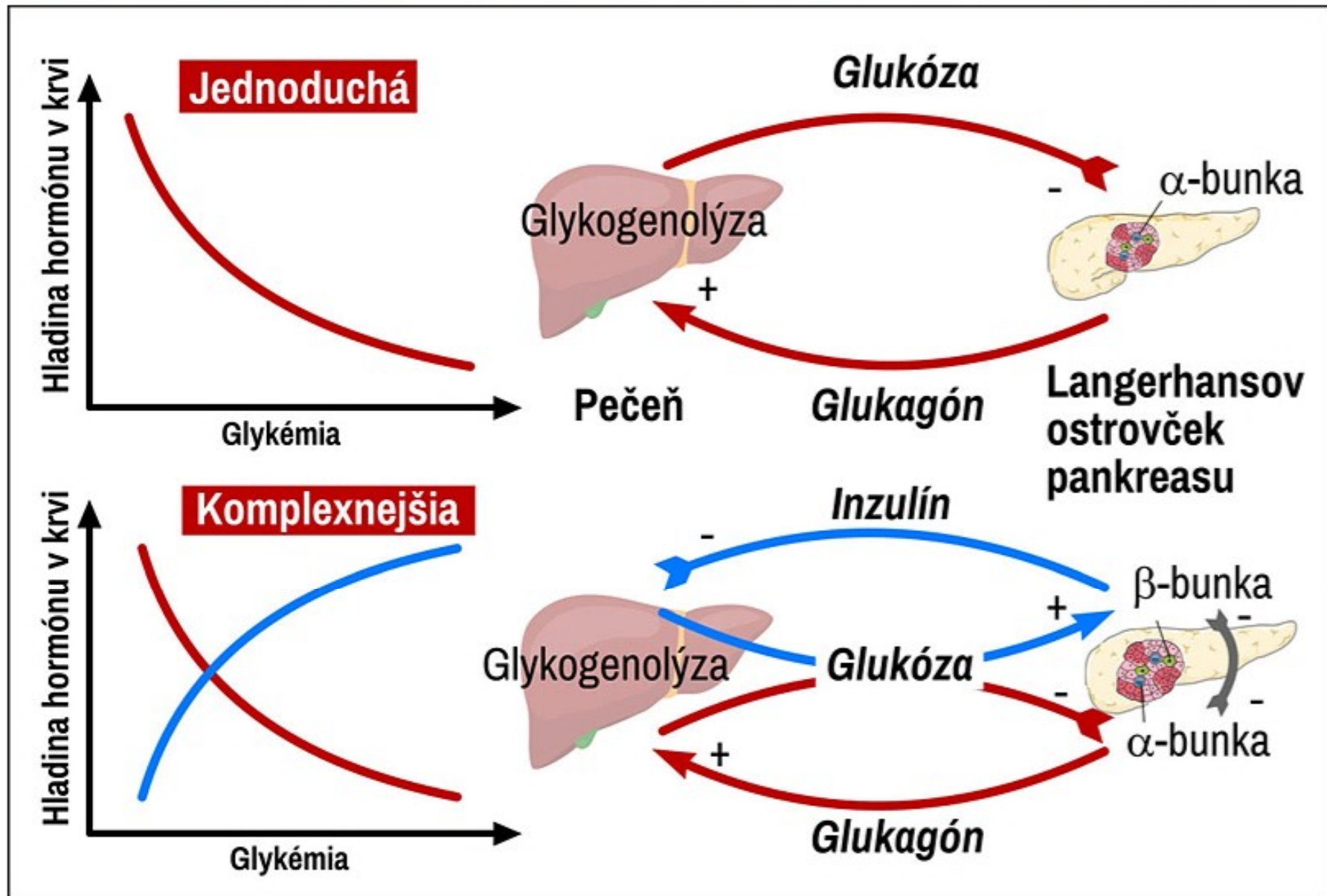
- **Pozitívna** - hormón udržiava stimuluje vlastnej produkcie pôsobením na mechanizmy, ktoré jeho produkciu alebo účinok podporujú (veľmi vzácne, napr. u steroidných hormónov).
- **Negatívna** - dochádza k útlmu produkcie hormónov, ktoré spúšťajú vylučovanie hormónov na nižšej etáži regulácie.



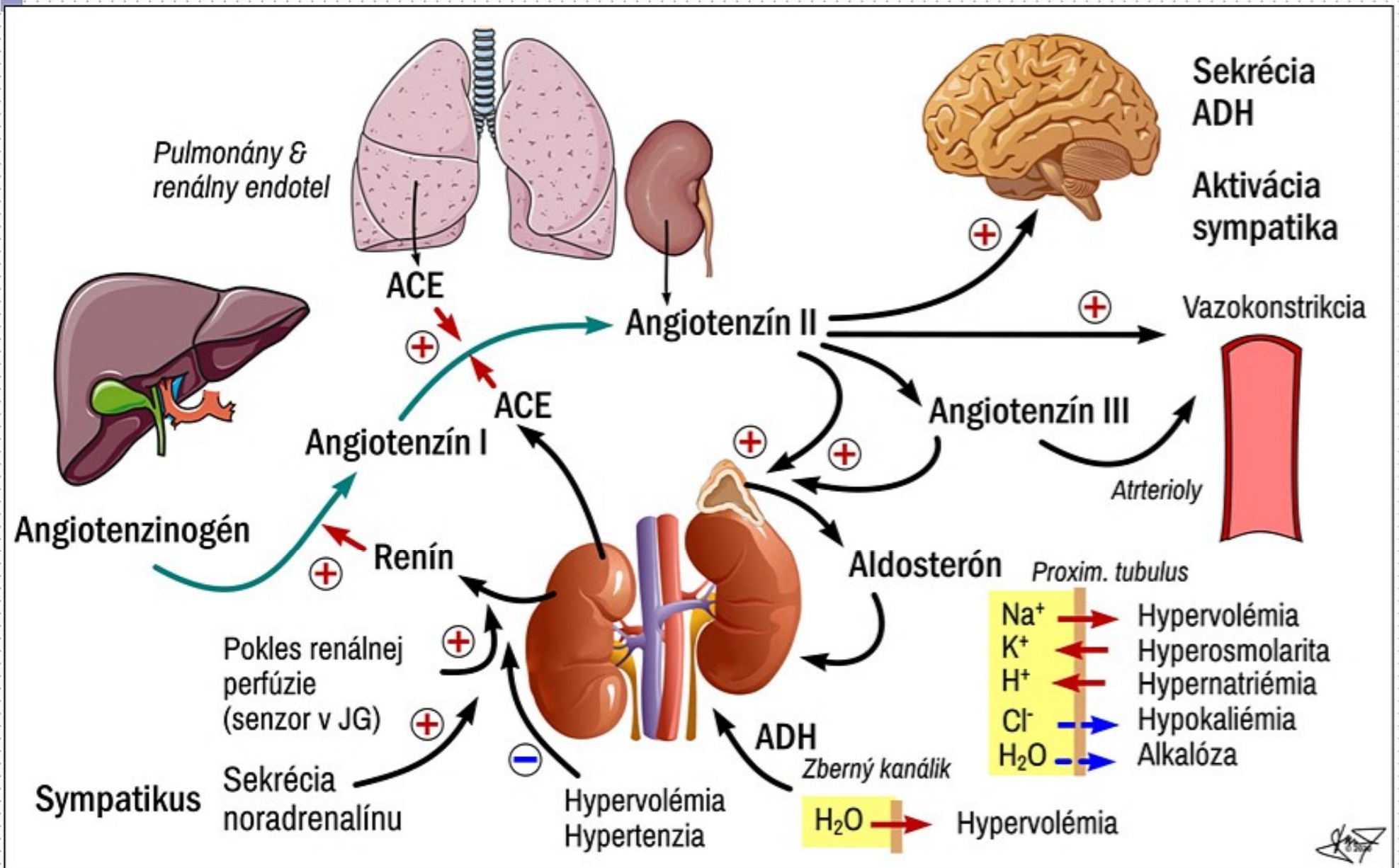


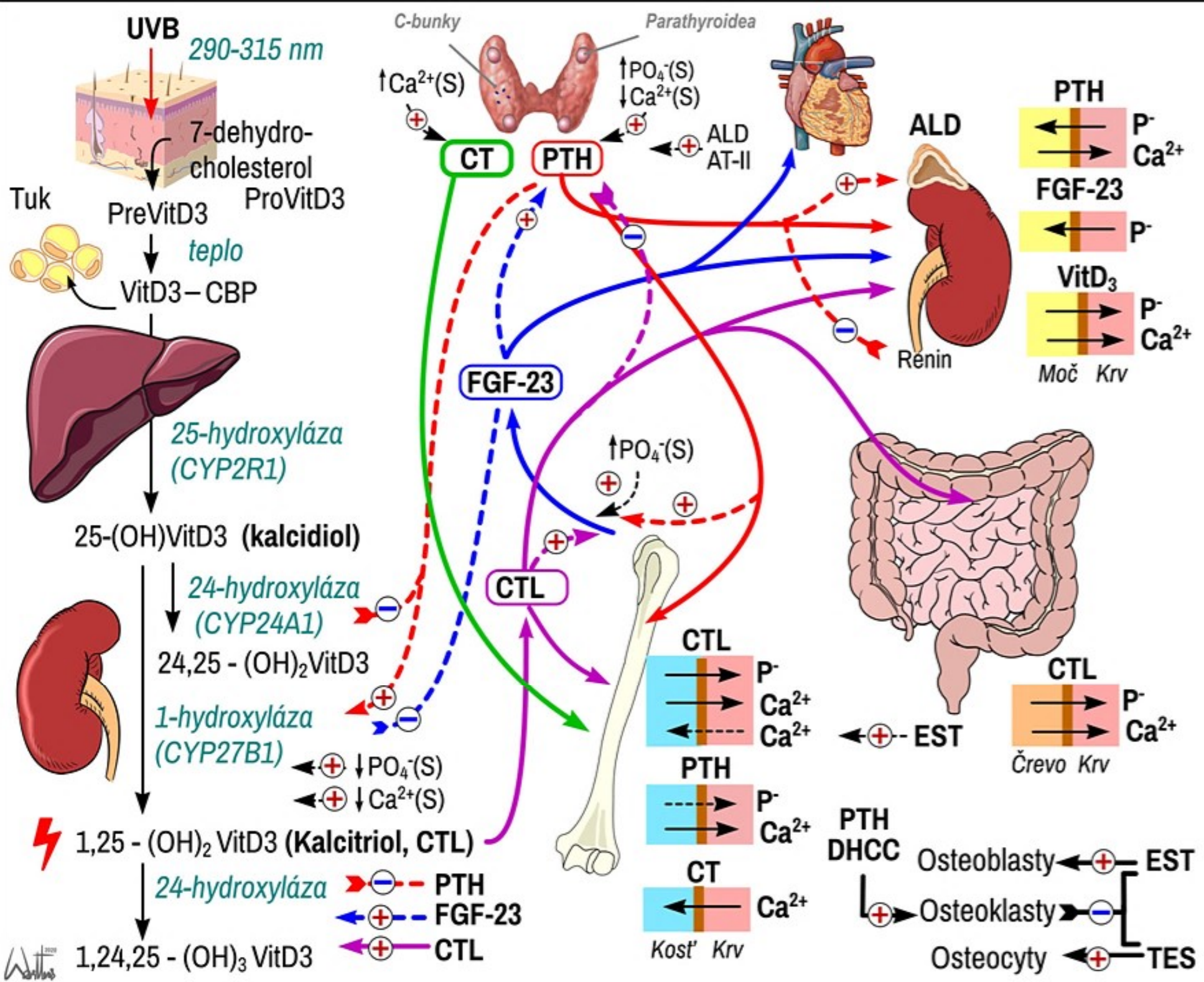


Koregulácie medzi hormónmi



RAS – koregulácie







Patologické zmeny

Prejavy endokrinopatií

- **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.
- Porucha funkcie sa vzťahuje na *účinok hormónu v tkanivách*;
Napr. hyperkortizolémia a hyperkorticizmus sú 2 rôzne pojmy

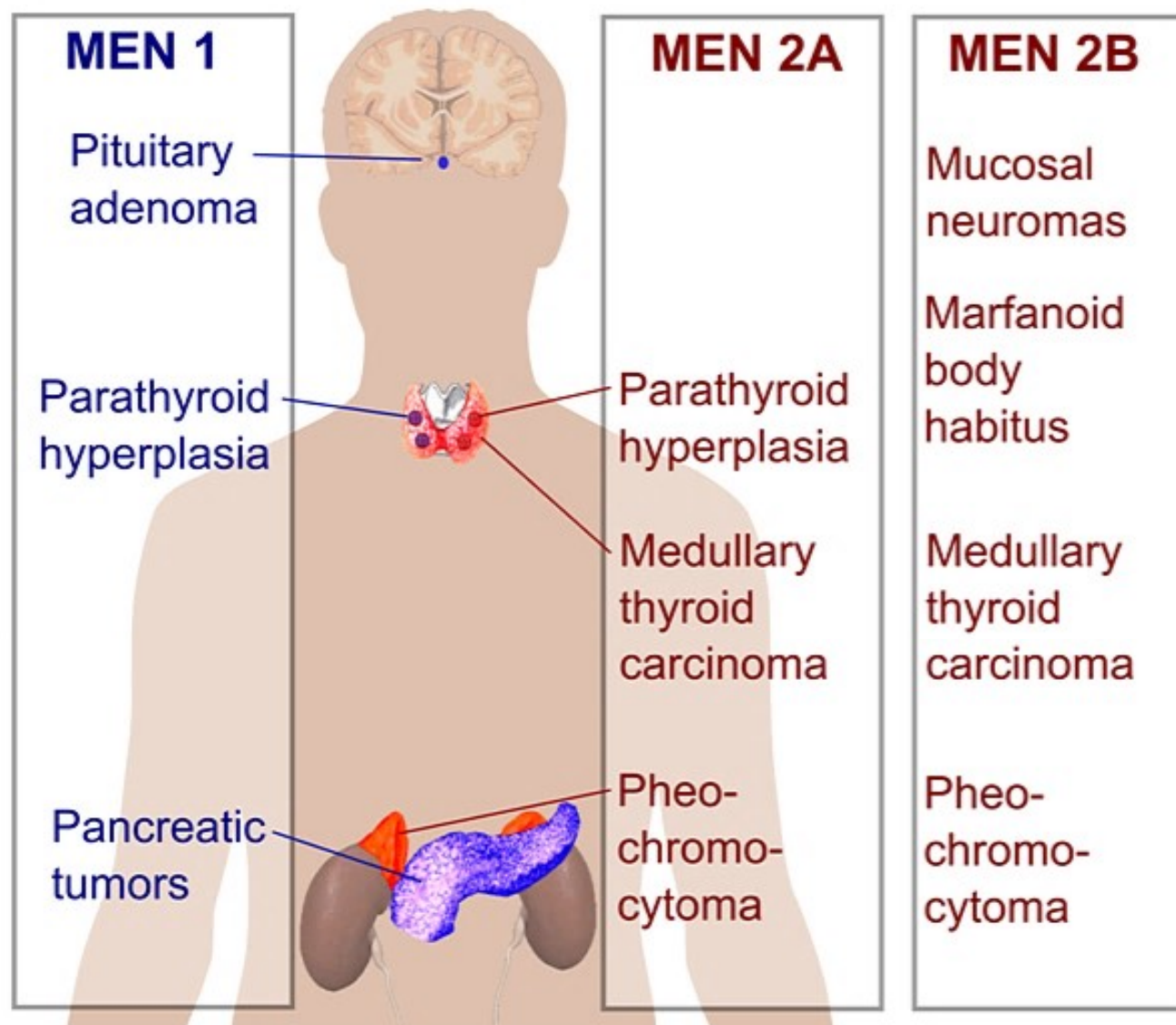
Hormonálne hyperfunkcie

- **Hyperplázia/ hypertrofia produkčných buniek**
- **Nádory** a) z buniek normálne produkujúcich hormóny; b) z ne-endokrinných buniek - **ektopická produkcia**
 - **izolovaná nadprodukcia** - u všetkých endokrinných žliaz
 - **kombinované hyperfunkcie** - a) hypofyzárne nádory;
b) MEN
- **Ektopická produkcia hormónov** - obzvlášť u bronchiálnych karcinómov
 - parathormón, vazopresín (Ca bronchov)
 - kalcitonín (Ca bronchov, Ca prsníka),
 - kortikotropín (Ca bronchov), somatotropín (Ca bronchov, Ca prsníka),
 - prolaktín (Ca bronchov), HCG (teratómy testes, ovárií),
 - HPL (Ca ovárií, testes, pľúc),
 - inzulínu-podobný faktor (retroperitoneálne fibrómy),
 - erytropoetín (Ca pečene, bronchov).

Hormonálna hyperfunkcia - Príčiny

- **Mnohonásobná endokrinná neoplázia (MEN)** vzácné AD - prenášané hereditárne ochorenie - kombinovaná nadprodukcia viacerých hormónov z rôznych typov nádorov.
 - **MEN 1** - adenóm prištítnych teliesok, nádory z buniek pankreatických ostrovčekov (inzulinómy, gastrinómy), adenóm adenohipofýzy, adenóm kôry nadobličky, adenóm štítnej žľazy.
 - **MEN 2** - medulárny karcinóm štátnej žľazy, feochromocytóm, adenóm prištítnej žľazy.
- Viaceré z nádorov prítomných v MEN obsahujú bunky APUD, schopné tvoriť veľké rôzne peptidergné hormóny (inzulinóm, gastinóm, karcinoid, feochromocytóm, neuroblastóm, a medulárny karcinóm štítnej žľazy).

Mnohonásobná endokrinná neoplázia



Syndróm mnohopočetnej endokrinnej neoplázie (MEN)

Pituitary adenomas:
 Prolactinoma
 GH-secreting adenoma
 ACTH-secreting adenoma
 Nonfunctioning adenoma

Angiofibromas

Parathyroid hyperplasia and adenomas and thyroid adenomas

Thymic carcinoids

Adrenocortical adenomas and hyperplasia

Gastroenteropancreatic neoplasms:
 Duodenal carcinoids
 Pancreatic islet tumors

Lipomas

Collagenomas

Bronchial carcinoid tumor

Spinal cord ependymoma

Esophageal leiomyoma

Normal size parathyroid gland

Medullary carcinomas

Multicentric C-cell hyperplasia, which eventually evolves into multicentric medullary thyroid carcinoma.

Approximately 20% of patients with MEN 2A have primary hyperparathyroidism, and when it occurs, 2 or more parathyroid glands are involved.

Pheochromocytomas

50% of patients with MEN 2A and 2B are affected with pheochromocytomas that are usually multicentric involve both adrenal glands

Cutaneous lichen amyloidosis is a rare, pruritic, papular, scaly, and pigmented skin lesion that is typically located in the interscapular region or on the extensor surfaces of the extremities that occurs in 5% of patients with MEN 2A.

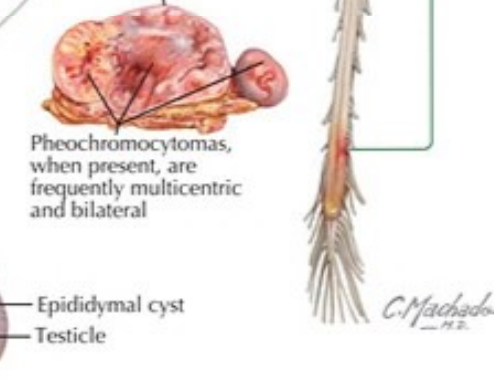
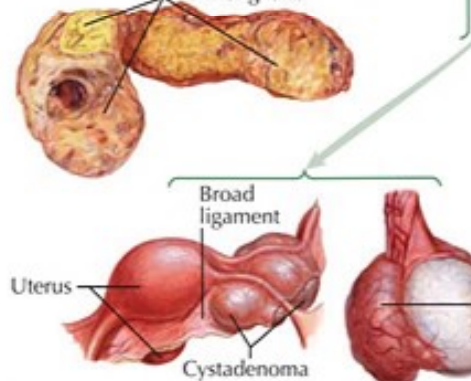
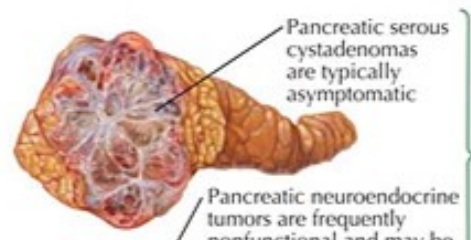
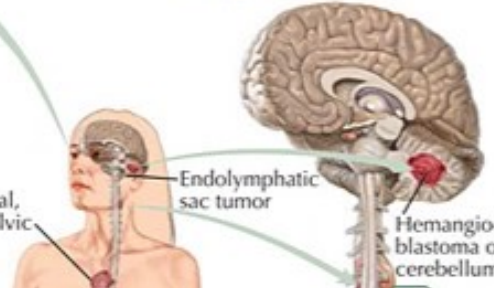
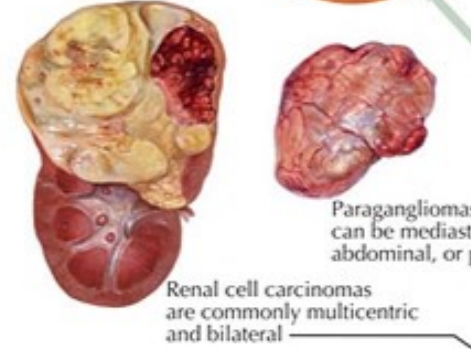
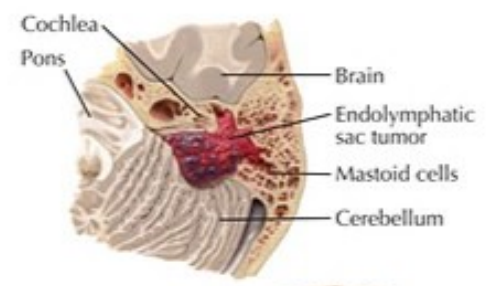
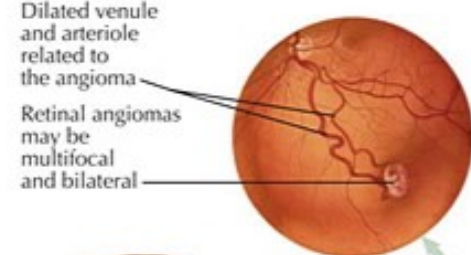
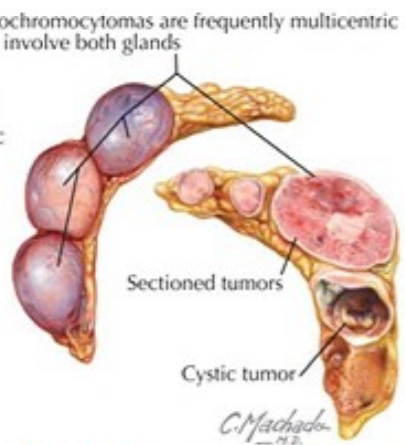
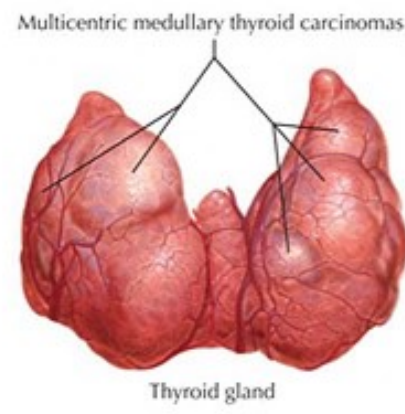
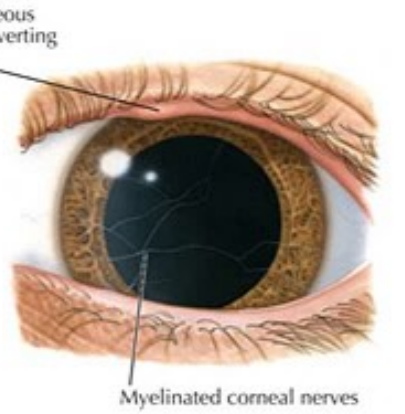
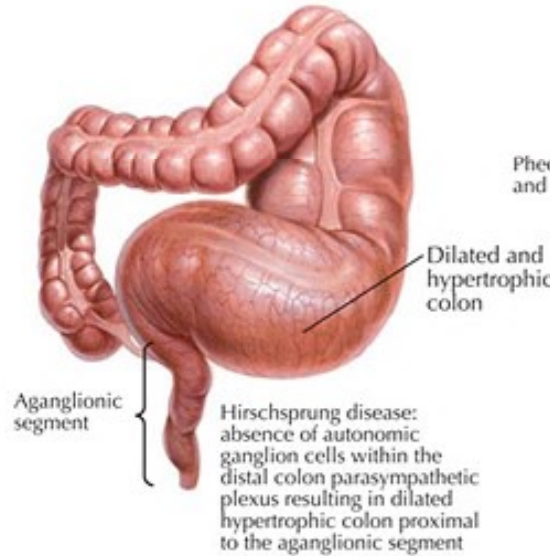
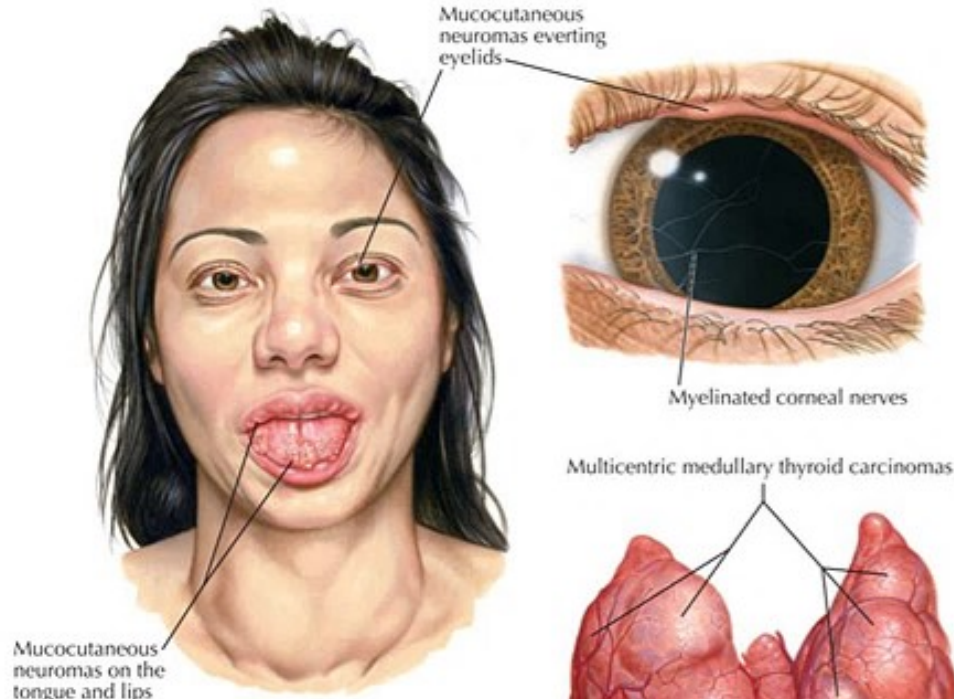
MEN1

MEN2

C. Machado M.D.

MEN2 B

Von Hippel- Lindau



Papillary cystadenoma of broad ligament (female) and epididymal cysts (male) are benign and frequently bilateral

Hormonálna hypofunkcia - Príčiny

- Deštrukcia endokrinných buniek (napr. autoimunitne, tuberkulóza, krvácanie atď.)
- Embryonálna porucha vývoja žľazy, resp. produkčných buniek
- Porucha produkcie hormónov v bunkách (mutácie; hereditárne) - Refrakterita produkčnej bunky na účinok spúšťačov (iné pôsobky, spúšťaacie mechanizmy)
- Inhibícia produkcie endo/- exogénnymi faktormi prenatálne resp. postnatálne (napr. chemické látky, strumigény – hypotyroidizmus)
- Refrakterita periférnych tkanív na účinok hormónu – normálna hladina hormónu v krvi (sy. rezistencie) (napr. rezistencia na inzulín)
- Funkčné poruchy – prejavy hypofunkcie hormónu v dôsledku hyperfunkcie antagonistov (napr. steroidný diabetes)

Klasifikácia endokrinných ochorení

Hormonálna hyperaktivita

Nadbytok hormónu

- Primárna nadprodukcia (v žľaze)
- Sekundárna nadprodukcia

Hormonálna hypersenzitivita

- Porucha inaktívacie hormónu
- Hyperreaktivita/hypersenzitivita na úrinok hormónu v cieľ. orgáne
- Zvýšený účinok v sendárnych tkanivách a procesoch

Hormonálna hypoaktivita

Hormonálny deficit

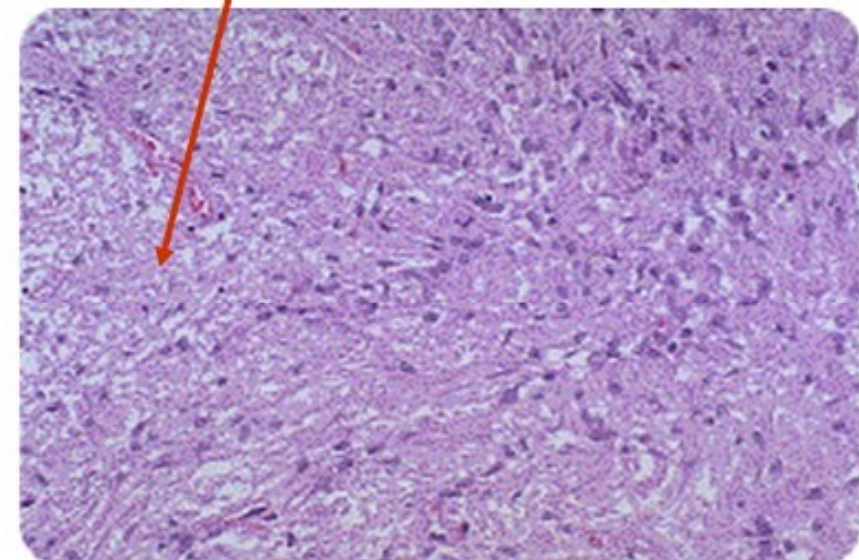
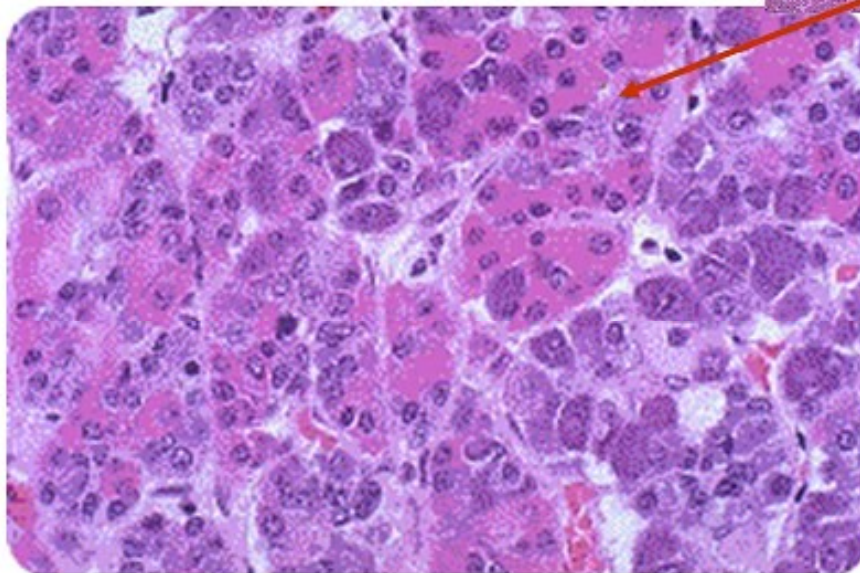
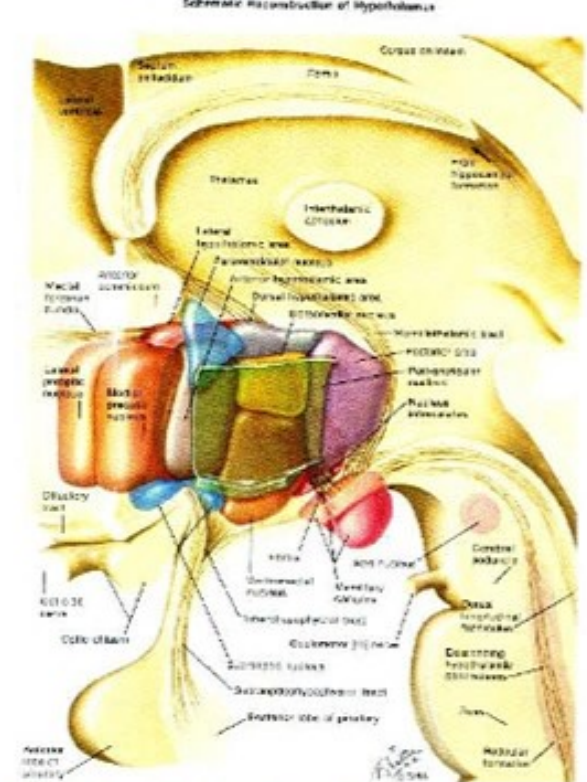
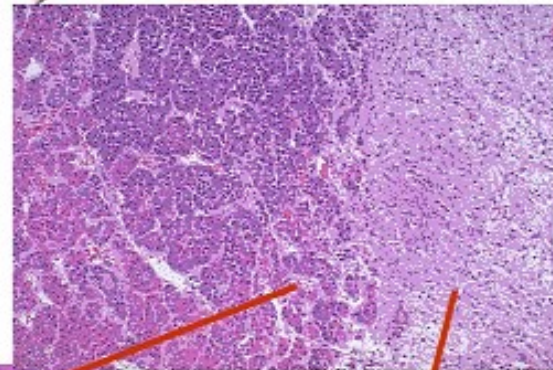
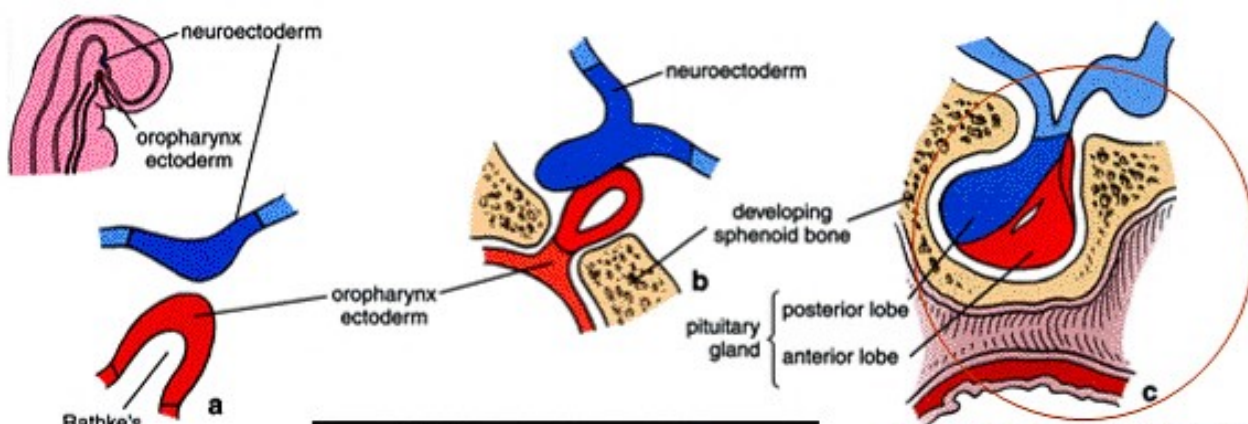
- Primárny (defekt, lézia žľazy)
- Genetické defekty s hypoprodukciov
- Sekundárny, terciálny (deficit trof. faktorov)
- Deficit nutričný, syntetický

Hormonálna rezistencia

- Porucha hormomálnej aktivácie, transportu
- Rezistencia cieľových orgánov na účinok hormónu

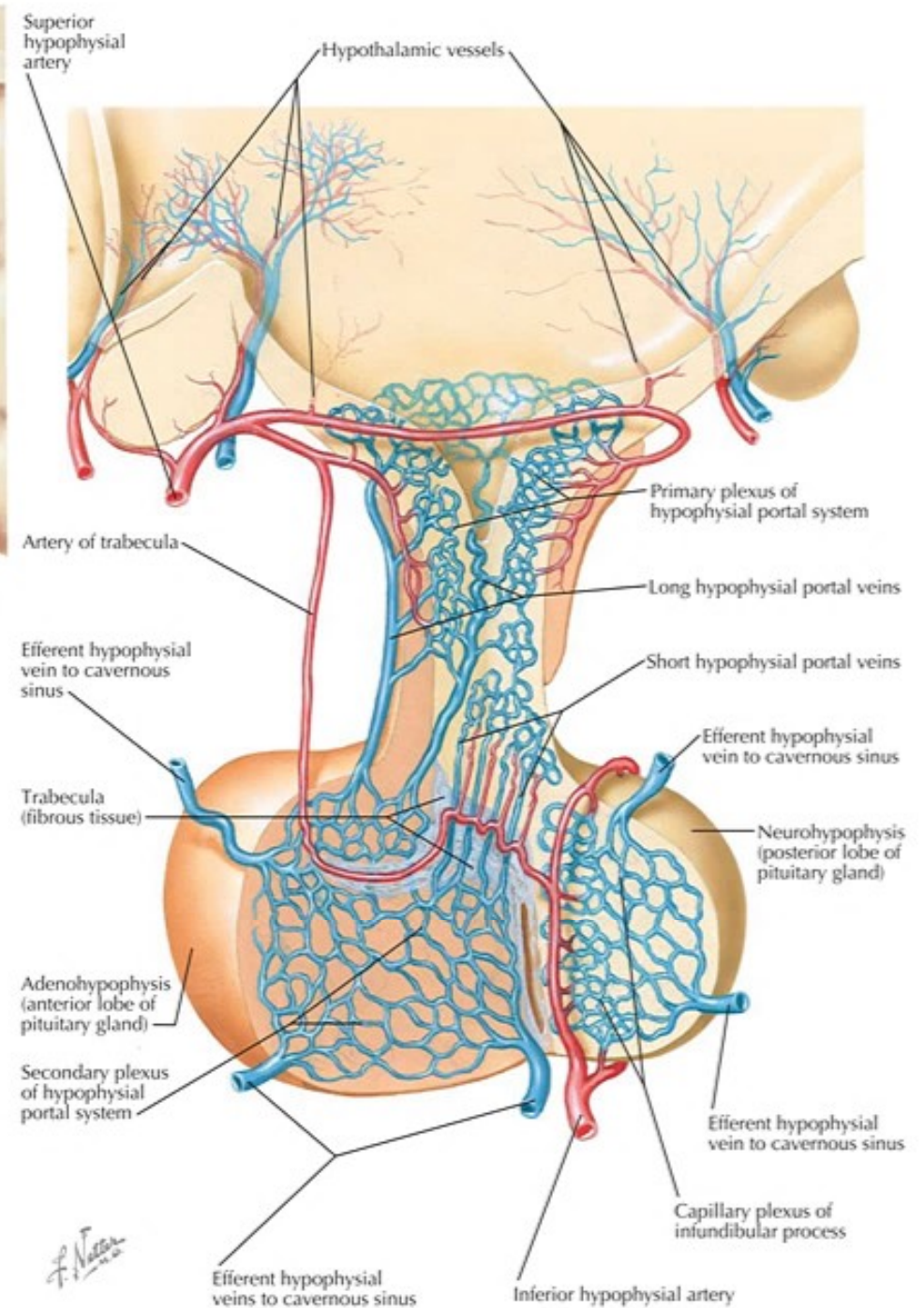
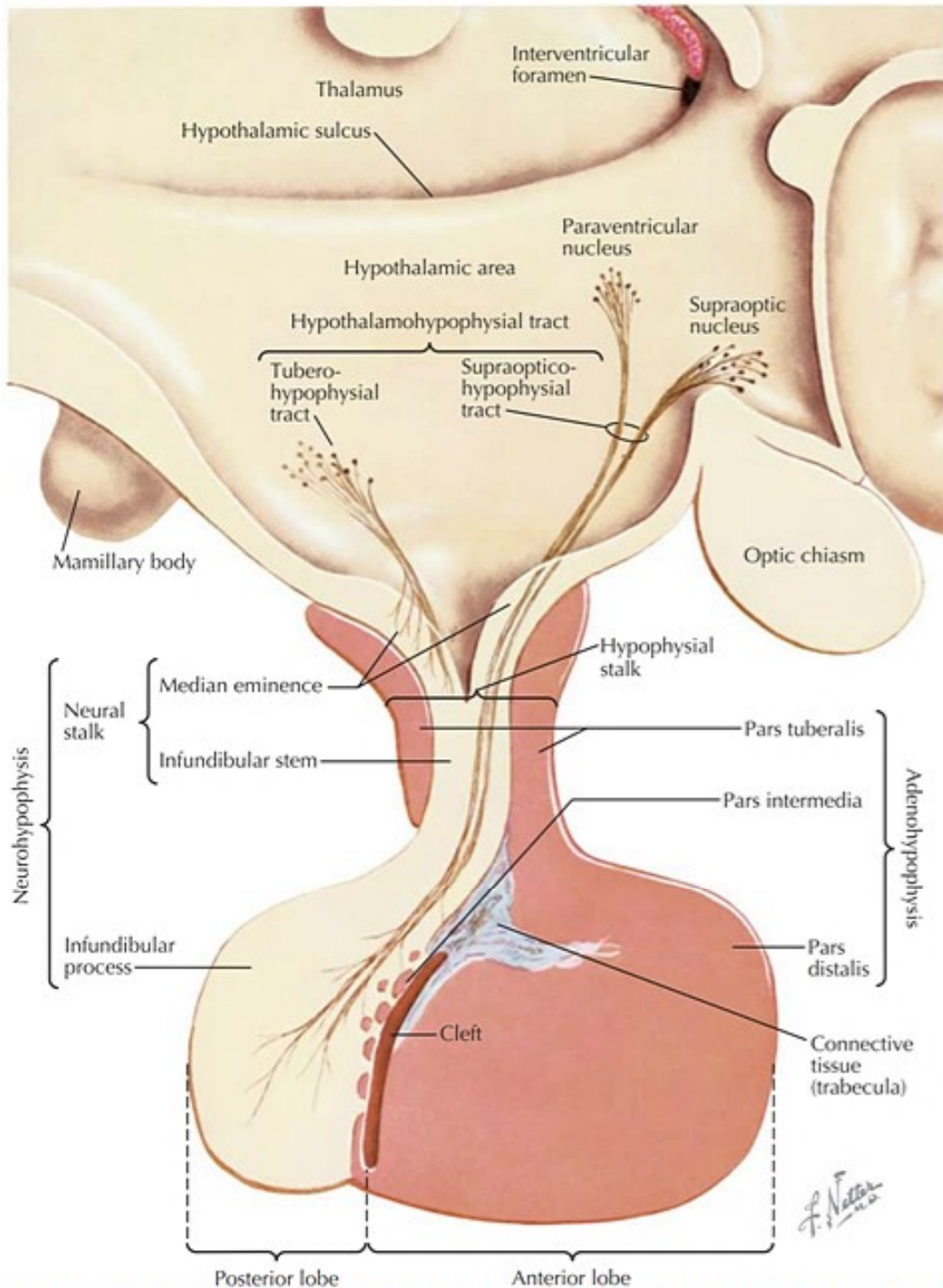


Hypotalamo- hypofyzárny systém prehl'ad

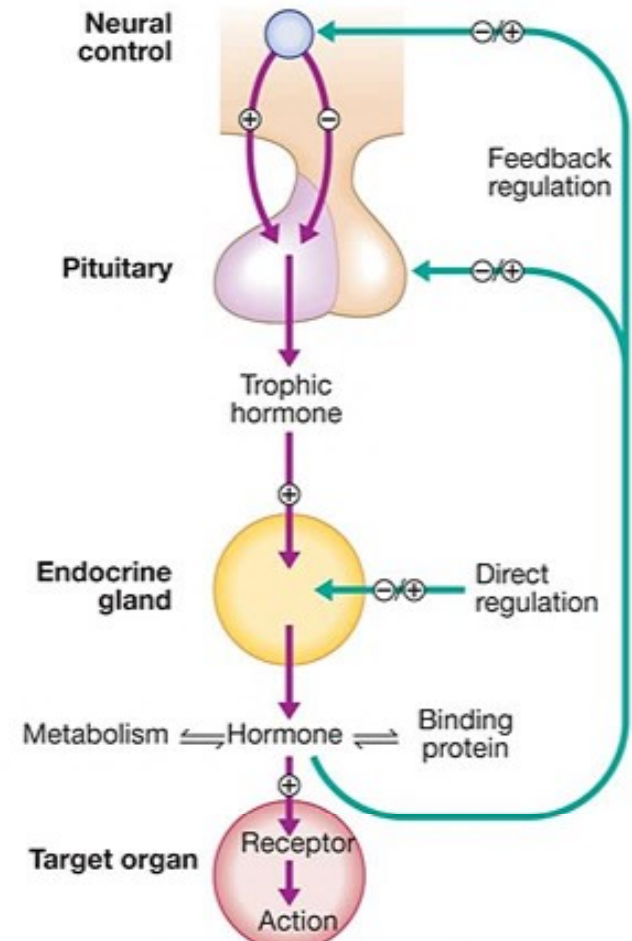
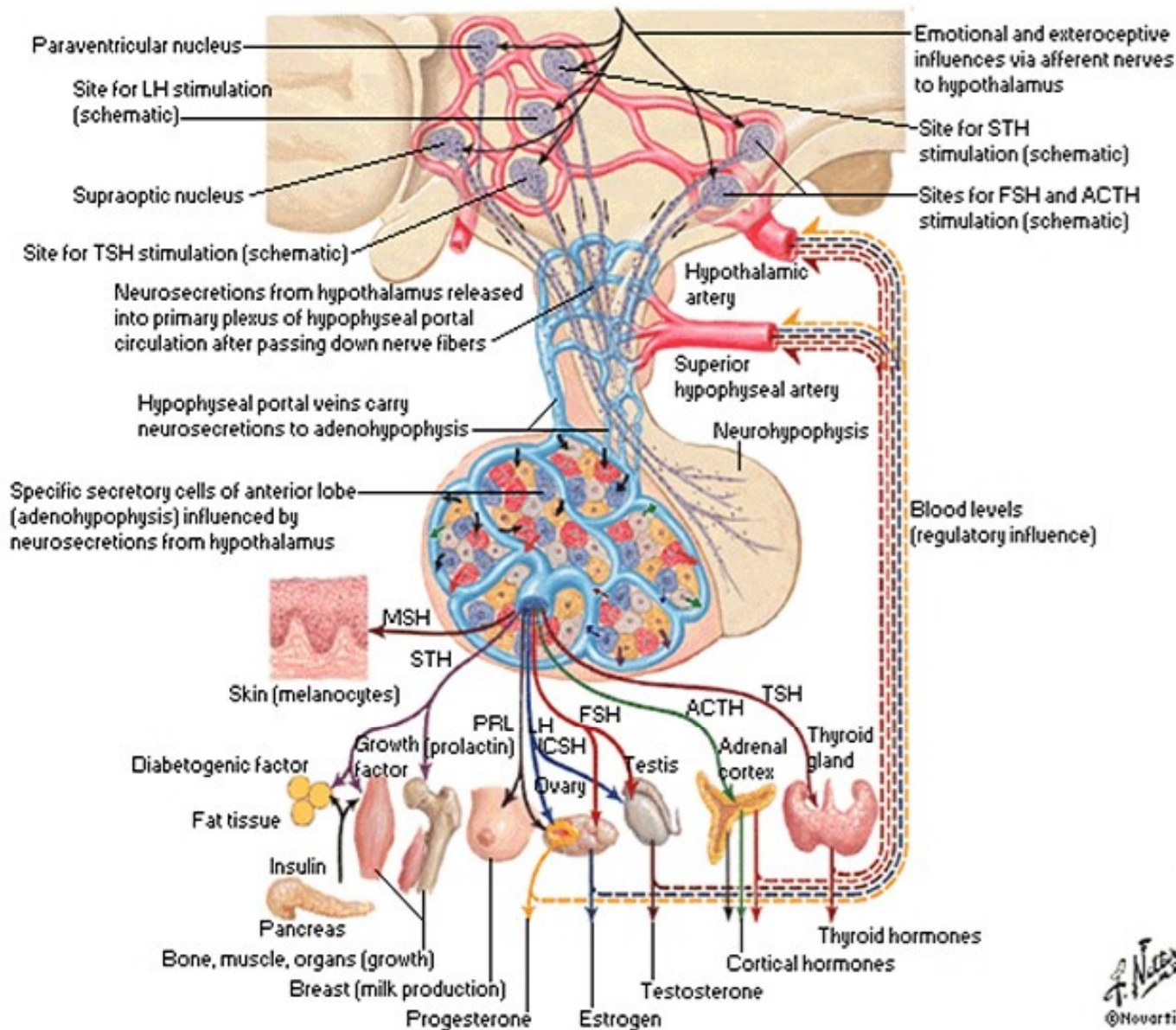


1. Acidofilné b. (ružová) - GH + PRL
2. Basofilné b. (tmavo fialová) ACTH, TSH, FSH, LH
3. Chromofóbné b. (svetlé)

Neurohypofýza – podobá sa NS



Tvorba hormónov a regulácia



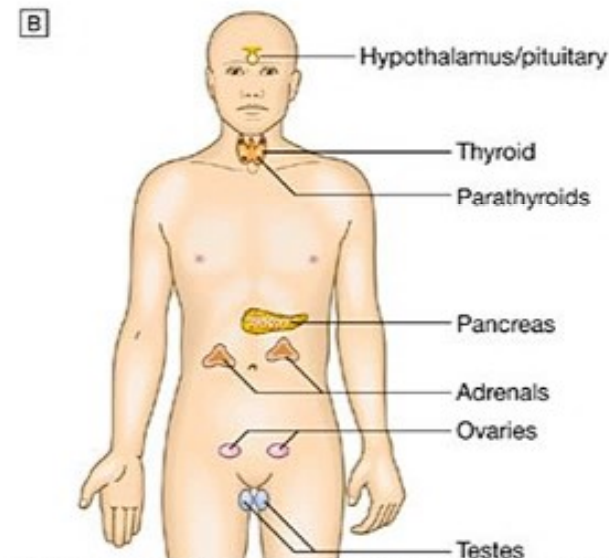
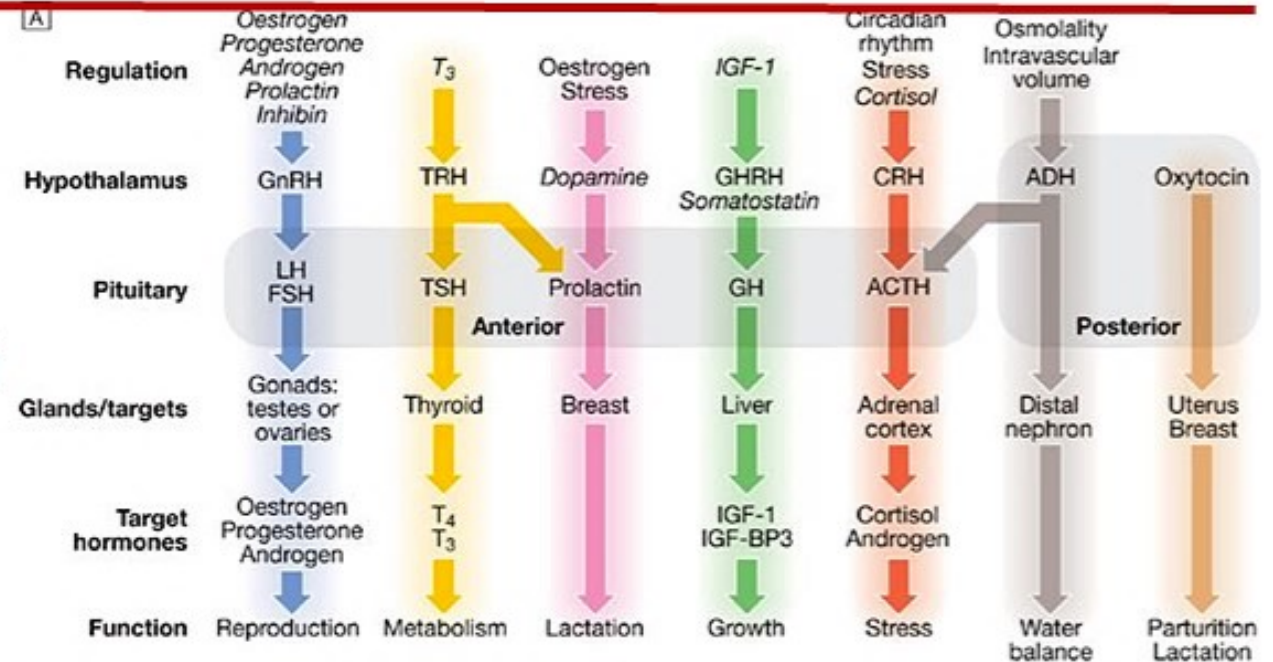
Colledge et al: Davidson's Principles and Practice of Medicine, 21st Edition
 Copyright © 2010 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Ltd. All rights reserved.



Functional anatomy and physiology

Priama regulácia a spätné väzby:

- **Pozitívna spätná väzba** – trvalé udržiavanie určitej hormonálnej produkcie (napr. bazálnej u steroidov)
- **Negatívna spätná väzba** – útlm ďalšej tvorby hormónov ak sa dosiahol požadovaný účinok
- **Veľmi krátke väzby** – často súčasť autokrinnnej regulácie; i rôzne hormóny v rámci zlázy
- **Krátke väzby** – v kaskádach cez 1 a 2 etáže
- **Dlhé väzby** – posledné hormóny v kaskádach; event. metabolity
- **Veľmi dlhé väzby** - metabolické efekty hormónov; účinky transkripcie a pod.



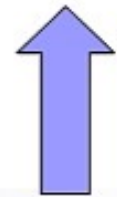
Prehľad hypotalamických pôsobkov

Názov	Alternatívny názov	Miesta produkcie	Štruk.	Cieľ účink
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. preopticus, 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. ventromedialis	Amin	Laktotrofy ↓ Prolaktín

Prehľad trofných hormónov

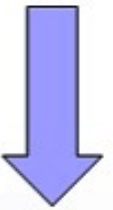
Názov	Alternatívne názvy	Miesto produkcie	Štruktúra	Cieľové tkanivo
STH (somatotropný hormón); Rastový h.	Somatotropín	Somatotrofy, acidofilné b.	Polypeptid 191 AK	Kosti Väzivo
PRL (prolaktín)	Laktotropín	Laktotrofy, acidofilné b.	Polypeptid 198 AK	Prsná žľaza
ACTH (adrenokortikotropný hormón)	Kortikotropín	Kortikotrofy bazofilné b.	Polypeptid 39 AK	Kôra nadobličky
TSH (tyreostimulujúci h.)	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

Hyperfunkčné syndrómy (Hyperpituitarizmy)



- Príčiny:
 - **nádory** – adenómy, ojedinele adenokarcinómy
 - poruchy **hypotalamických** liberínov a statínov
 - **genetické** – mutácie signálnych molekúl; napr. trvalo aktívne formy jednotiek G proteínov u somatotrofných adenómov (tzv. onkogén gsp).
- Prejavy:
 - *izolovaná hyperfunkcia* - nadprodukcia jedného hormónu ← väčšina adenómov je monoklonálna
 - *kombinované hyperfunkcie* - nádor obsahuje viacero typov sekrečných buniek a tvorí viac hormónov súčasne (napr. somatotrofné a laktotrofné bunky produkujúce STH a PRL)
 - *plurihormonálne* – ojedinelé; nádor z progenitorov

Hypofunkčné syndrómy (Hypopituitarizmy)



■ Príčiny:

- **poškodenie** hypofýzy resp. časti hypotalamu (napr. krvácanie, ischemické malácie, radiačné, chirurgické a traumatické lézie).
- vrodené poruchy tvorby - **dyshormonogéza** alebo embryonálne poruchy vývoja hypofýzy

■ Prejavy:

- **kombinovaný hormonálny deficit**. – súbežná „neselektívna“ deštrukcia viacerých typov buniek (najbežnejšie) vrátane genetických defektov (CPHD, combined pituitary hormone deficiency)
- **zmiešané syndrómy** - deštrukcia jedného typu buniek nádormi z iných buniek – nadprodukcia jedného hormónu + pokles produkcie iných hormónov
- **tzv. nefunkčné adenómy** – deštrukcia okolia bez vlastného účinku

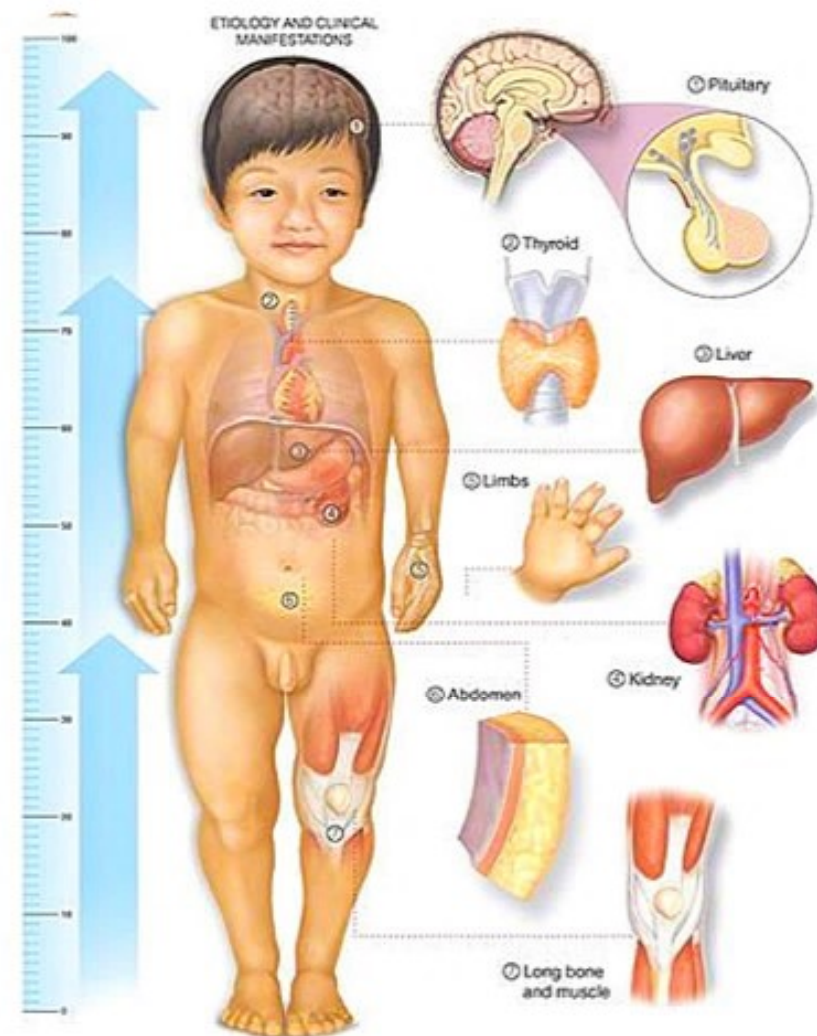
■ Typy:

- **Panhypopituitarizmus** - vzniká najčastejšie organickým poškodením hypofýzy a hypotalamu
- **Zmiešané syndrómy** - kombinované sy. hypoprodukcie a hyperprodukcie hormónov, napr. tumorózna nadprodukcia jedného horm. a súbežne deštrukcia zvyšku tkaniva
- **Selektívny hypopituitarizmus** – vzniká parciálnym deficitom jedného alebo niekoľkých hormónov

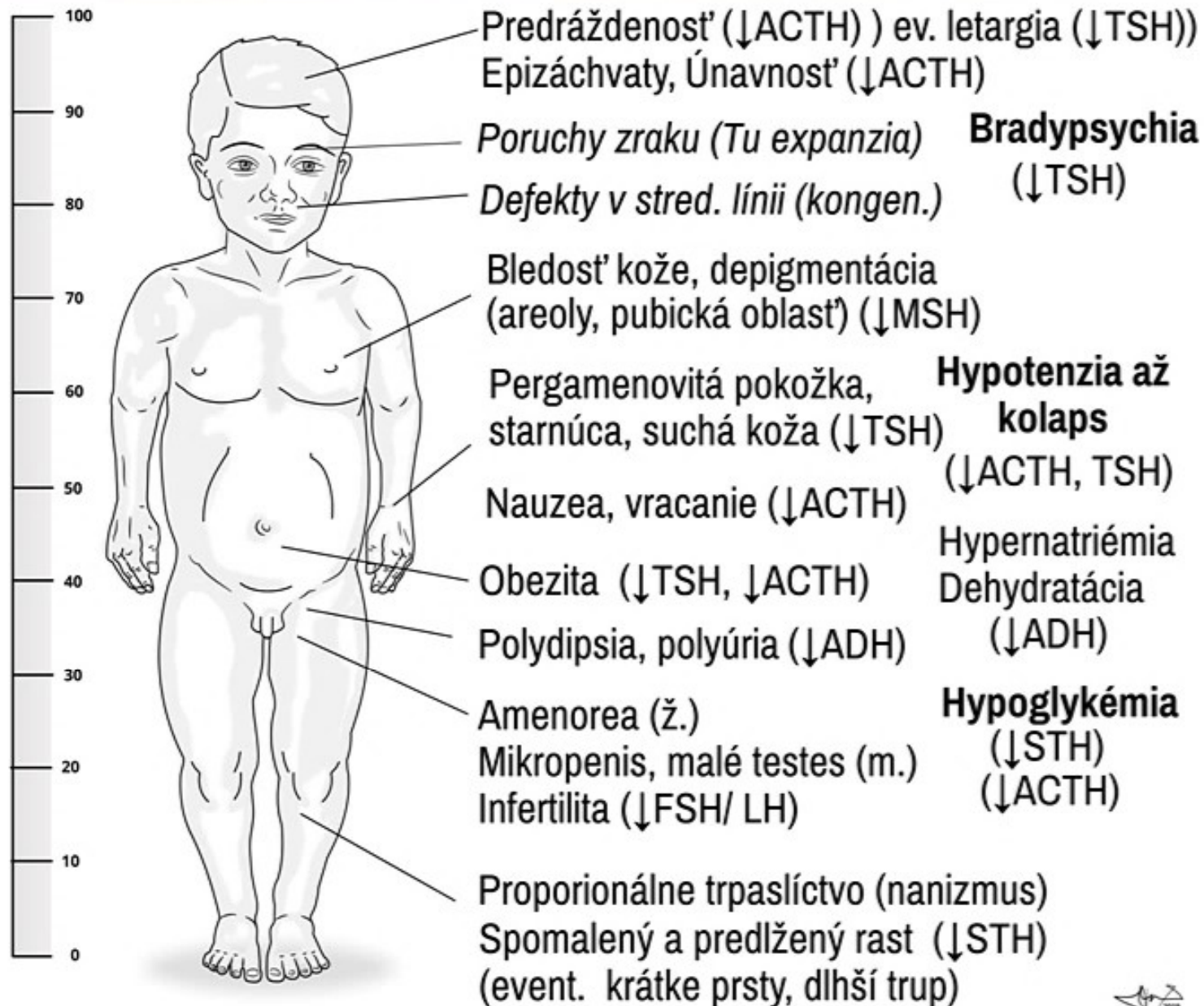
Prepubertárny hypopituitarizmus (Hypofyzárne trpaslíctvo)

1

- **Príčiny:** deficit 1 resp. viacerých hypof. hormónov pred narodením, resp. v detstve; 10% - hereditárne poruchy so prevažným deficitom STH (**Laronov trpaslík**)
 - nádory (napr. kraniofaryngeóm). popôrodná trauma (idiopatické formy).
- **Prejavy:** u idiopatickej i familiárnych foriem prítomné už od narodenia
 - **STH** - oneskorený a spomalený rast kostry osifikácie kostí až do 40 rokov života,
 - **FSH a LH** – oneskorenie vývoja sekundárnych pohlavných znakov; Chlapci: eunuchoidný vzhľad - slabé ochlpenie, vysoký detský hlas, jemné vlasy.
Dievčatá: poruchy menštruácie, poruchy vývoja prsníkov, predčasného starnutia - vrásky okolo očí a úst, na krku.
 - **ACTH** - znížená fyzická výkonnosť (hypodynamia); deficit MSH z POMC - koža je svetlá,



Prepubertálny hypofyzárny nanizmus



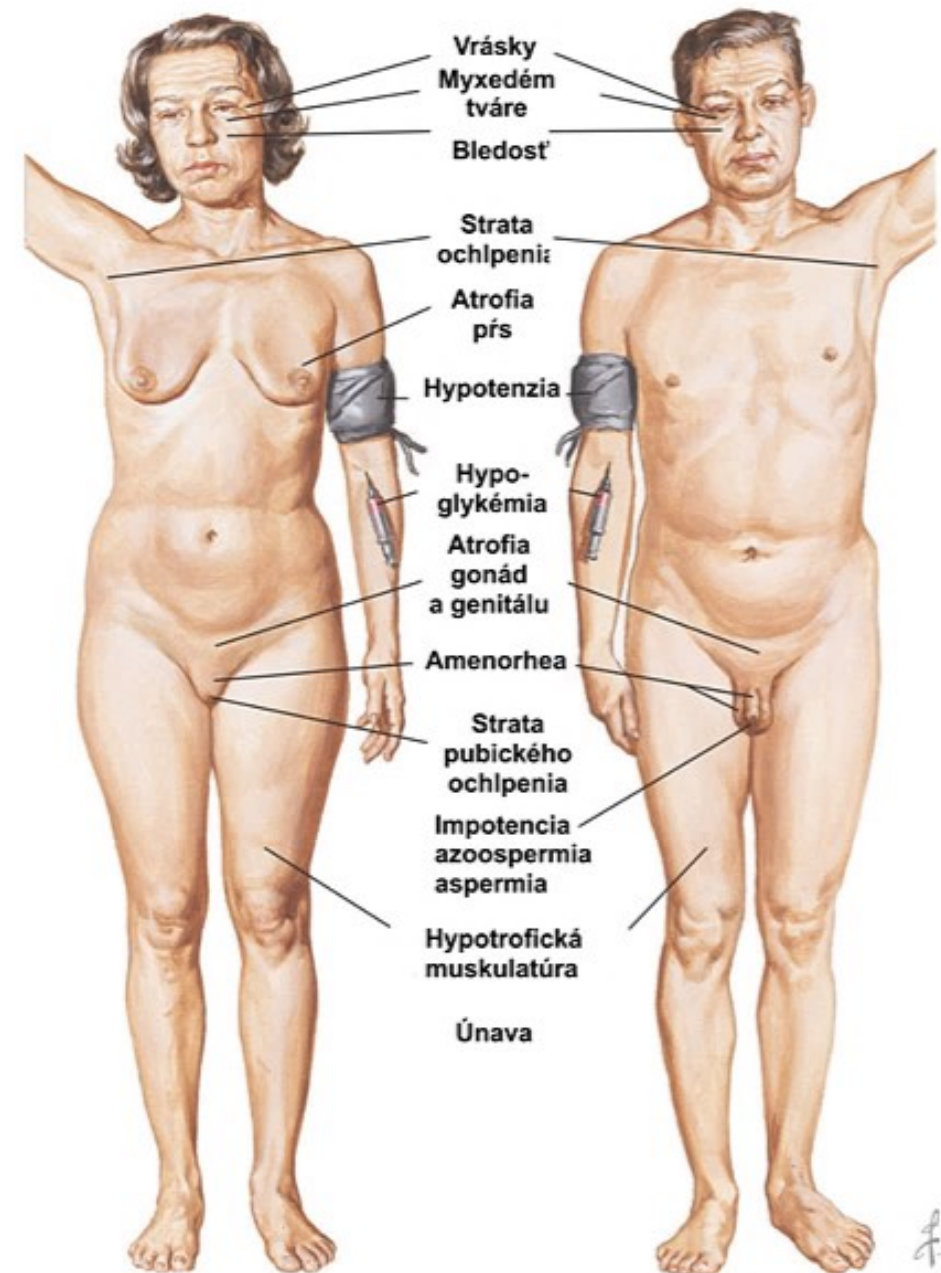
Postpubertárny hypopituitarizmus (Simmondsova choroba)

■ Príčiny:

- Expanzívne procesy, napr. kraniofaryngeóm, adenómy, aneuryzmy, xantomatóza, hematómy
- Trauma lebečnej spodiny, ischemia, resekcia hypofýzy, postradiačná nekróza, a pod.
- Autoimunitná deštrukcia hypofýzy

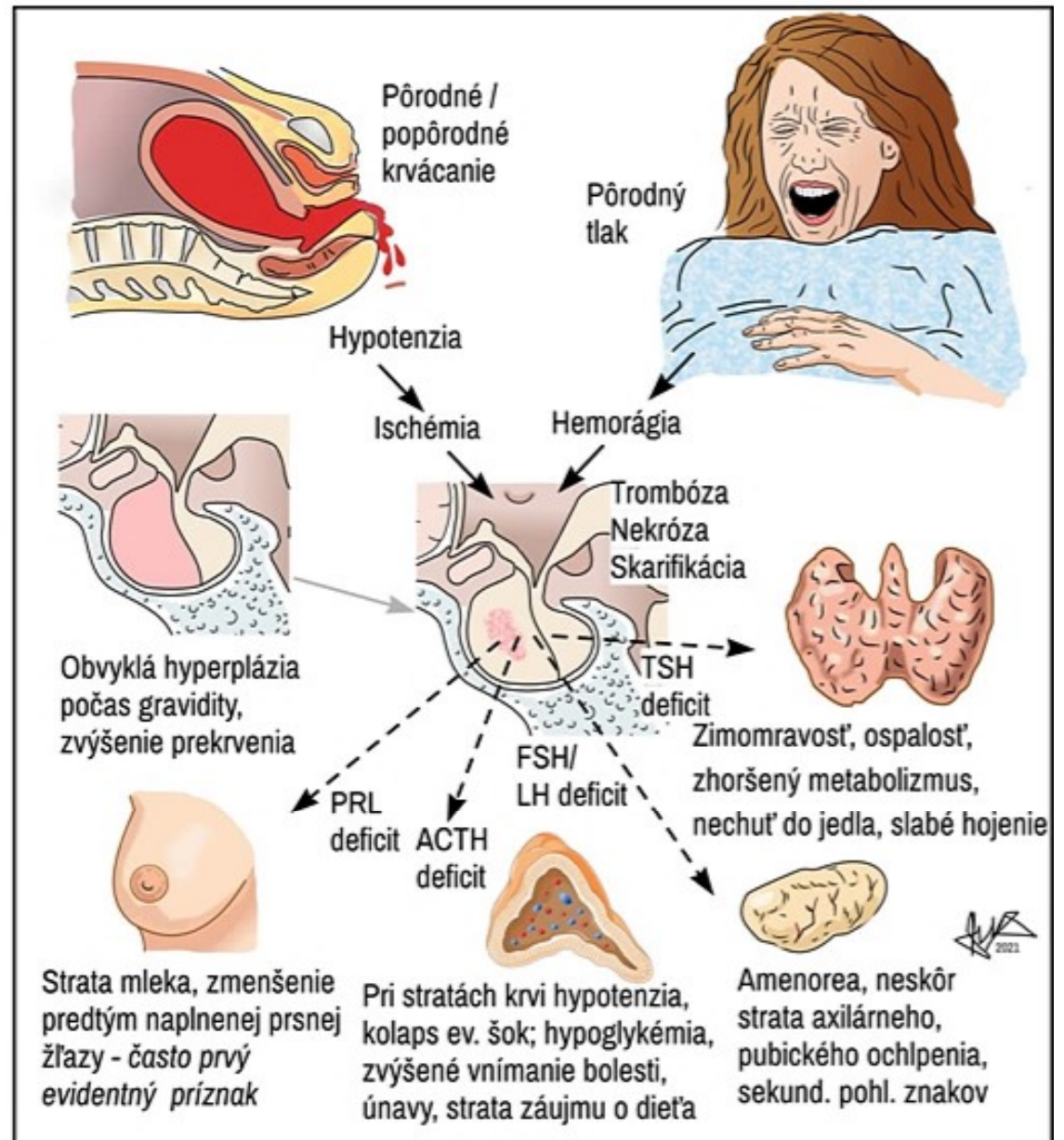
■ Prejavy: deficit STH, FSH, LH, TSH, PRL, ACTH

- *Gonadotropíny*- atrofia mliečnej žľazy, sterilita, impotencia, pokles libida, aspermia, strata ochlpenia (axil., pub.), atrofia gonád
- *Tyreotropín* -: myxedémy, bradykardia, adynamia, únava, spavosť, pergamenovitá, suchá chladná a hladká koža, a pod.
- *Kortikotropín* – adynamia, hypotenzia, únavnosť, hypoglykémia, nechutenstva a pod.
- *Prolaktín* – u žien involúcia prsnej žľazy, amenorea a pod.

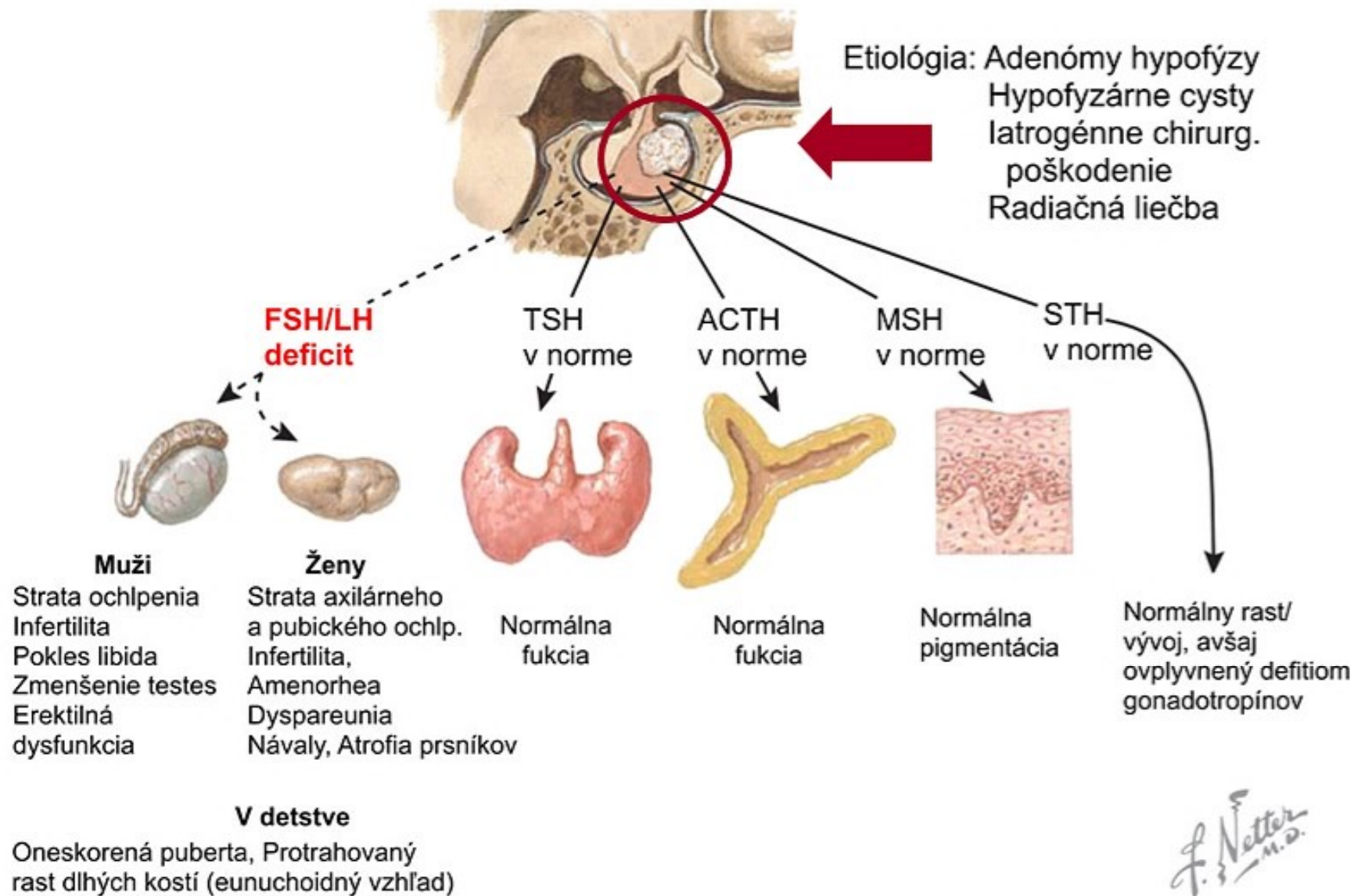


Akútny hypopituitarizmus

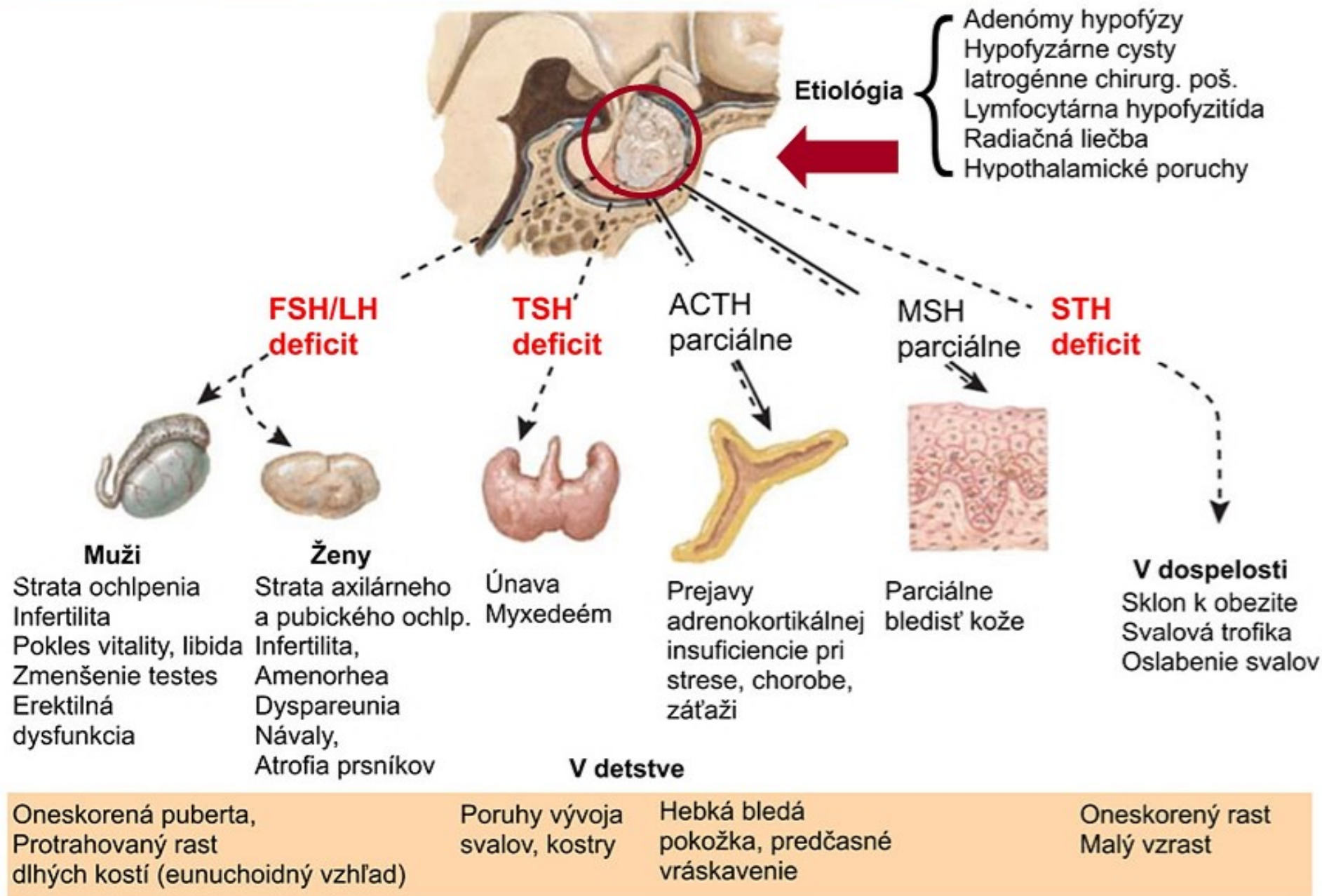
- **Sheehanov syndróm** - popôrodný hypopituitarizmus u rodičiek; hypofyzárny infarkt, krvácanie - intenzívny tlak pri pôrode
- **Hypopituitárna kríza** - akútna komplikácia hypopituitarizmu
 - nedostatočná substitučná liečba, choroby, infekcie, záťaž, a pod.
 - prejavuje sa predominantne ako:
 - *hypoglykemická* forma – v dôsledku straty antiinzulínového hyperglykemizujúceho účinku kortizolu a rastového faktora,
 - *hypotyroidálnej* forma s alveolárnou hypoventiláciou a respiračnou acidózou, alebo v dôsledku
 - *vazomotorického kolapsu* - v dôsledku chýbania stimulačného účinku kortikoidov na sympatickú vazokonstrikciu.



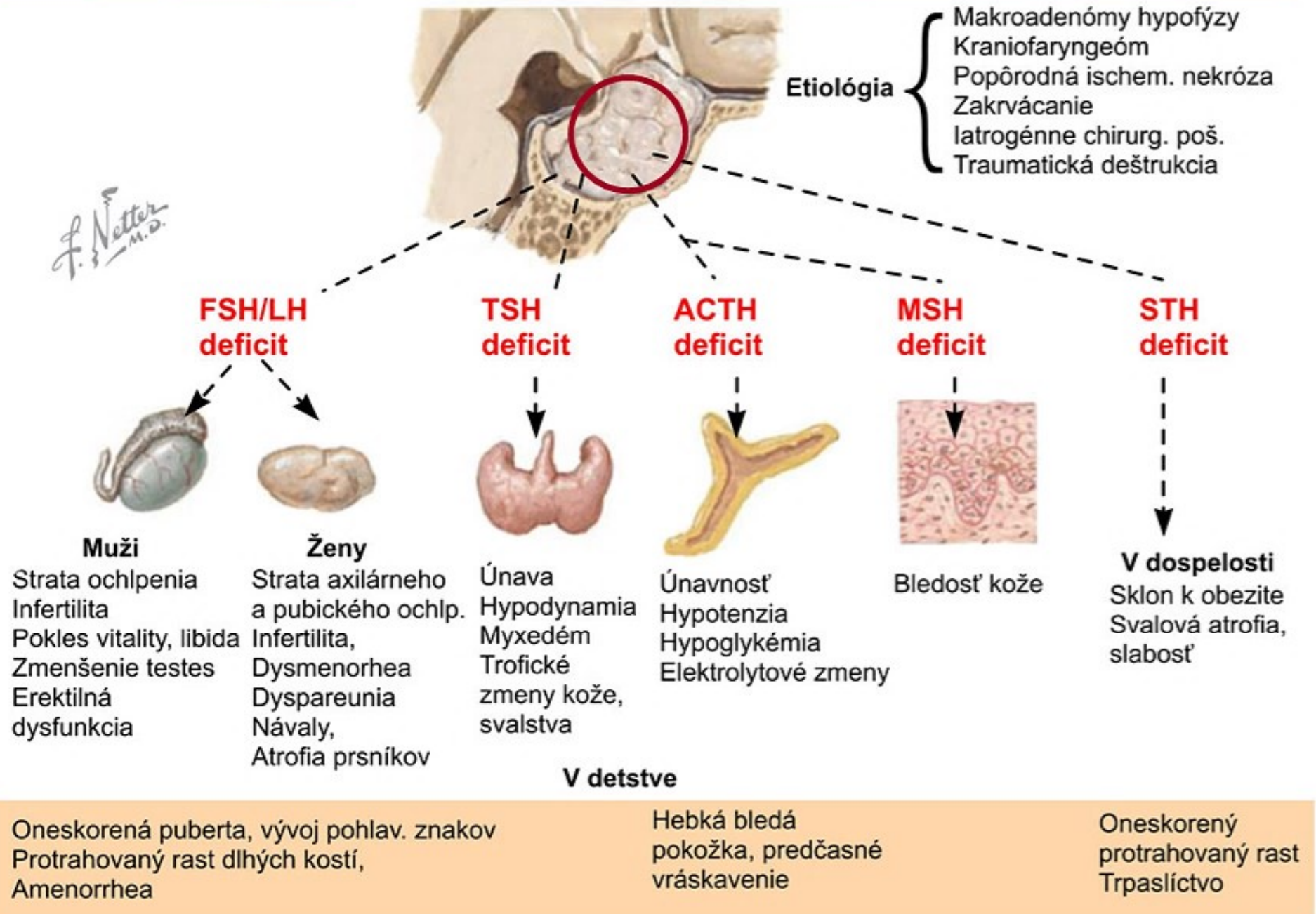
Mierna hypofyzárna deficiencia



Stredne t'azká hypofyzárna deficiencia



Ťažká hypofyzárna deficiencia





Neurohypofyzárne hormóny

Vazopresín (Antidiuretický hormón, ADH)

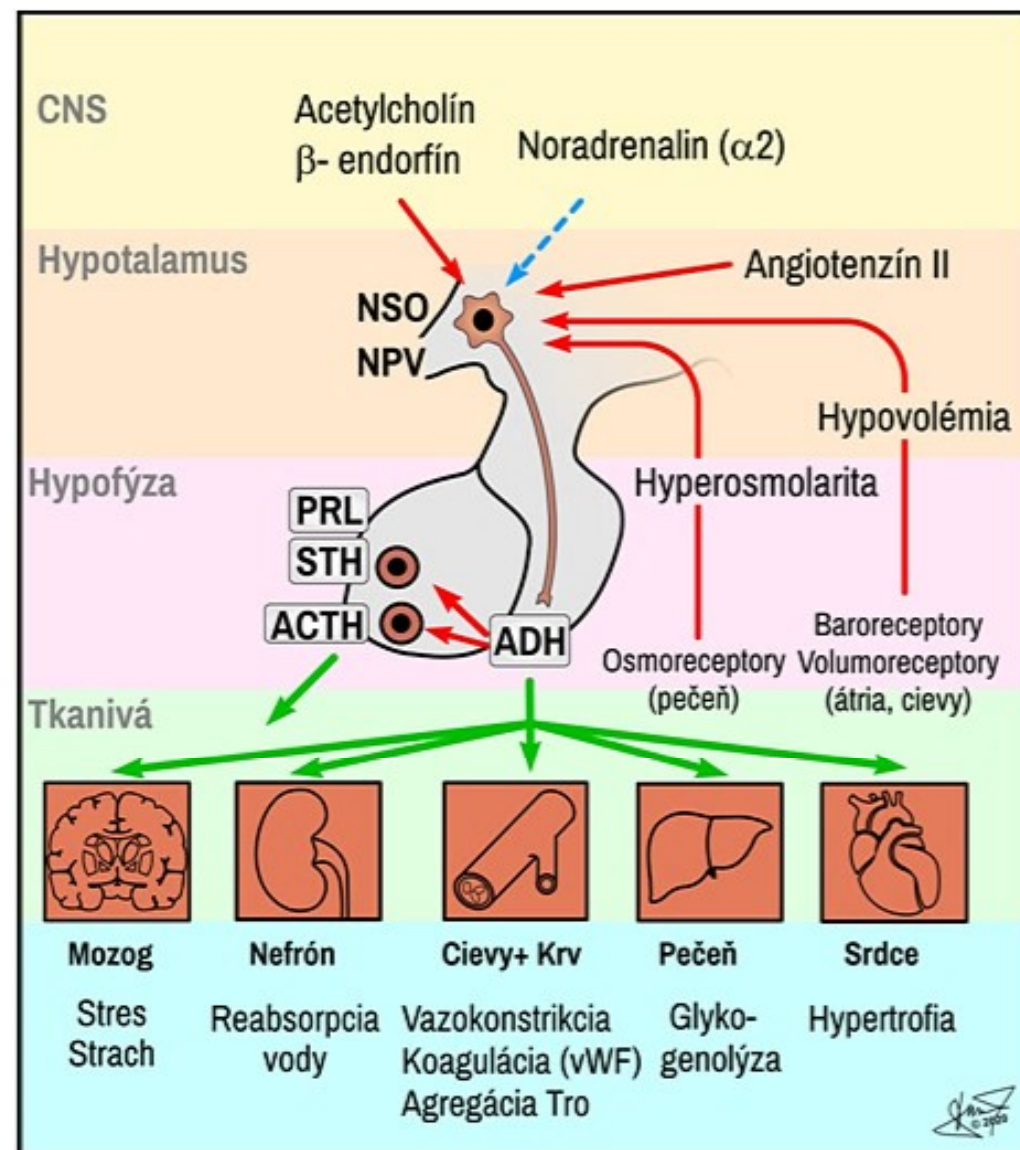
1

■ Tvorba:

- nucl. supraopticus → neurohypofýza
- sekrécia ADH je stimulovaná cestou volumoreceptorov a osmoreceptorov v pečeni a hypotalame.

■ Účinok: receptory V1 a V2 (cAMP-dependentne)

- kontrakcia malých muskulárnych artérií → **normotenzia**
- čistá reabsorpcia vody v zberných kan. obličky → **hyperosmolárna oligúria + hypoosmolárna hypervolémia**
- faktor **dlhodobej regulácie tlaku krvi**



Hypovazopresinizmus (Diabetes insipidus)

■ Príčiny:

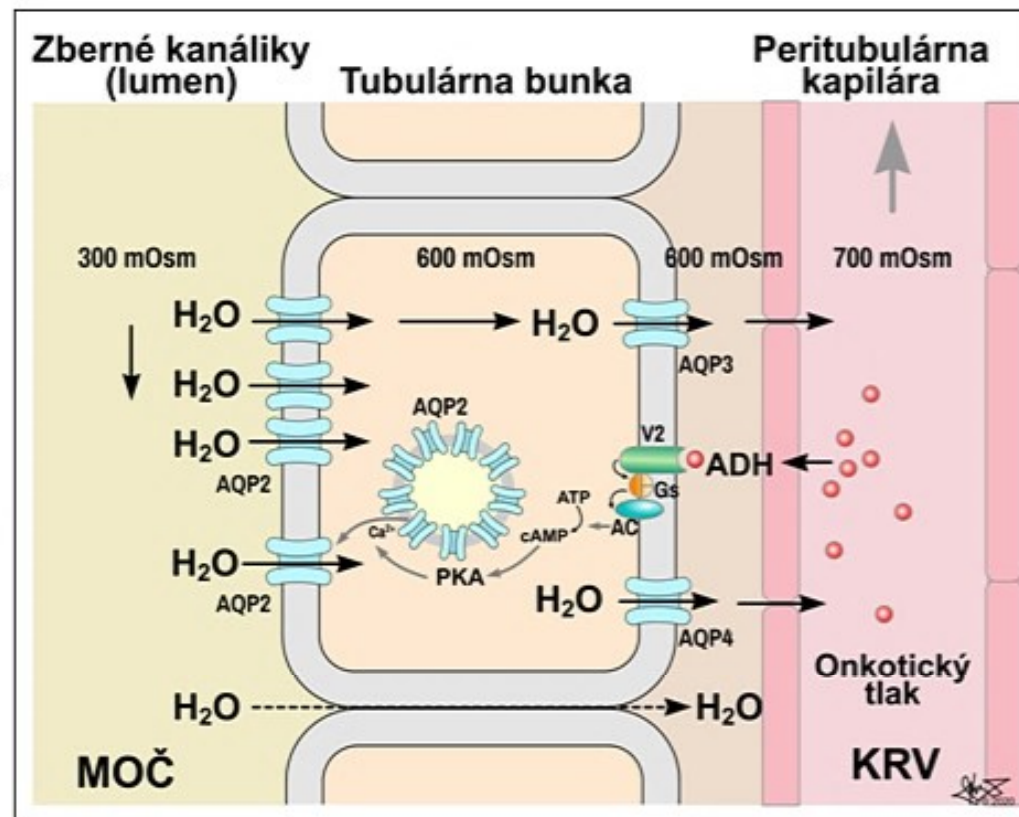
1. Neurogénna forma (hypotalamický DI)

- Primárna – genetický: DIDMOAD (Wolframov sy.), AD, AR
- Organická deštrukcia neurohypofýzy (traumy bázy mozgu + nádory (32%), meningitída, aneuryzmy, trombóza, hypofyzektómia (20%))

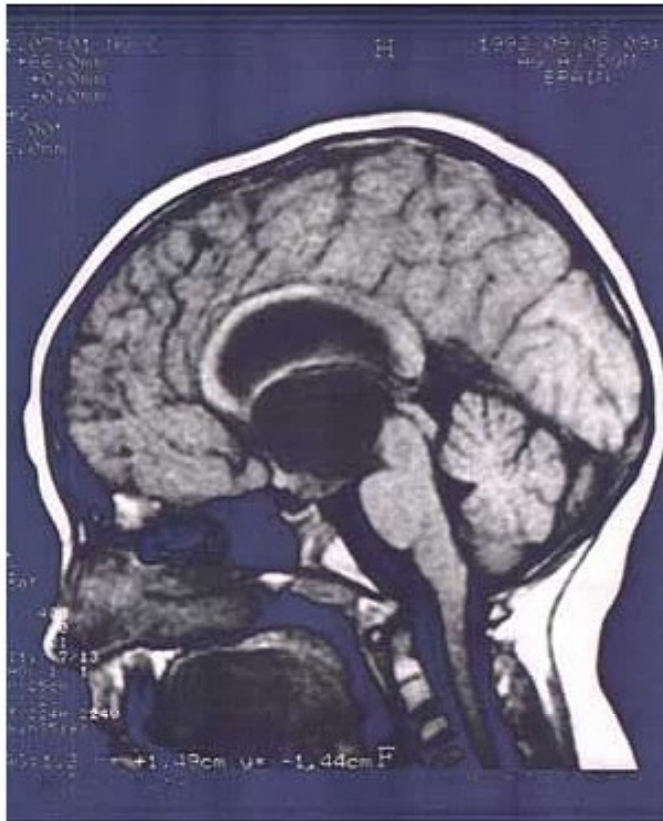
2. Nefrogénna forma – poškodením renálnych tubulov (pyelonefritída, amyloidóza, polycystické obličky, intenzinálne nefritídy a pod.) ;

- genetické poruchy zapríčinené mutáciami génov pre **akveporíny** – (proteíny vodných kanálov).

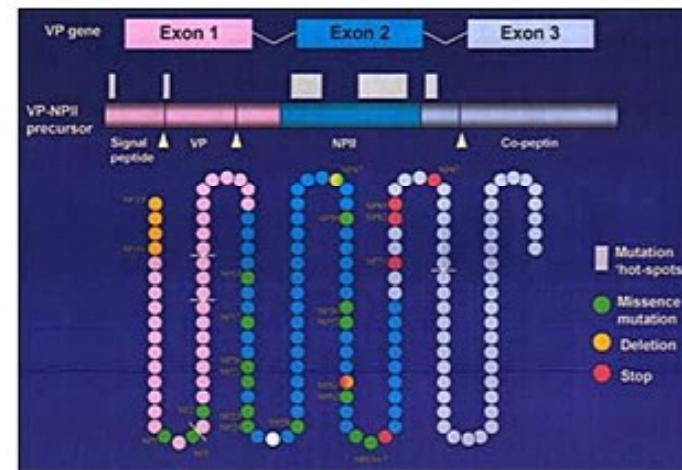
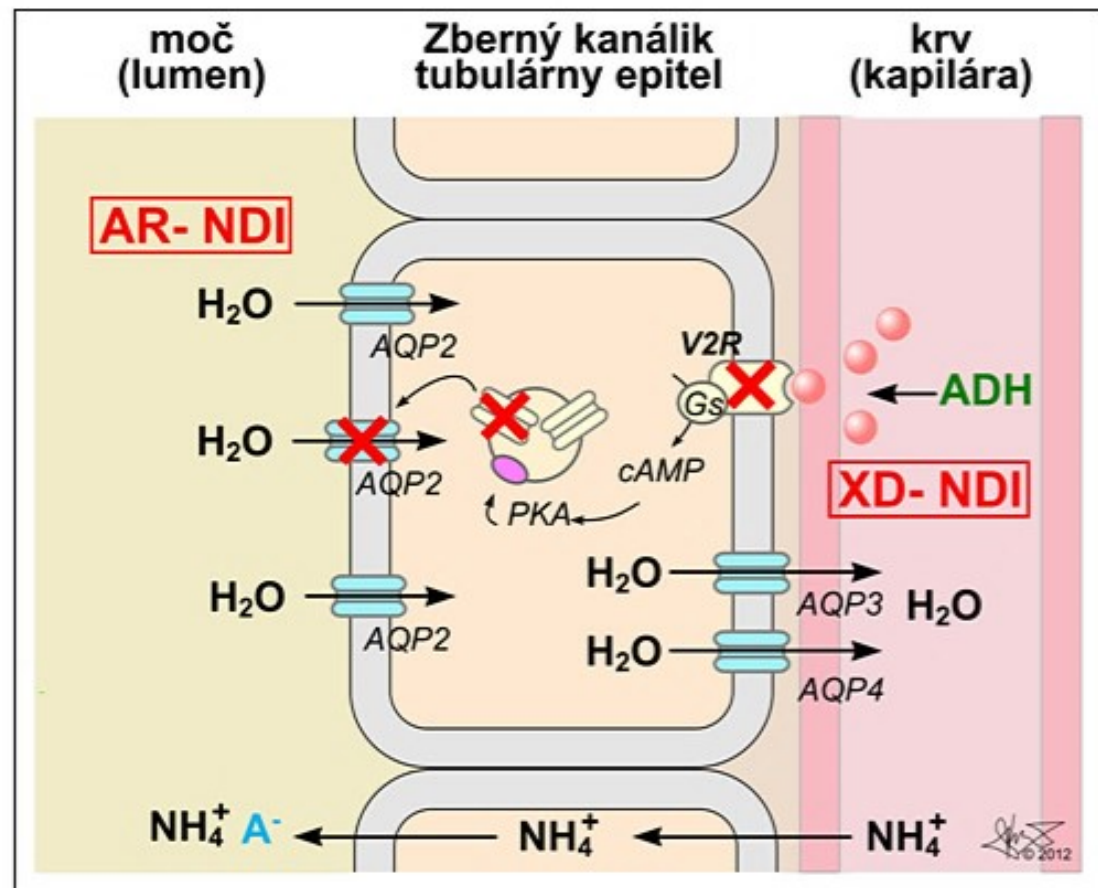
3. Psychogénna forma (dipsogénny DI, DDI) – sekundárny pokles tvorby ADH: kompulzívne pitie vody (*prim. hyperdipsia*); DDI + afektívne och.; u 20% schizofrénie



Najčastejšie sú neurogénne príčiny - ale až v 30% (1/3) nie sú príčiny objasnené (idiopatické formy).



Supraselárny cystický kraniofaryngeóm u dieťaťa s DI (2 mes., polyúria, polydipsia)

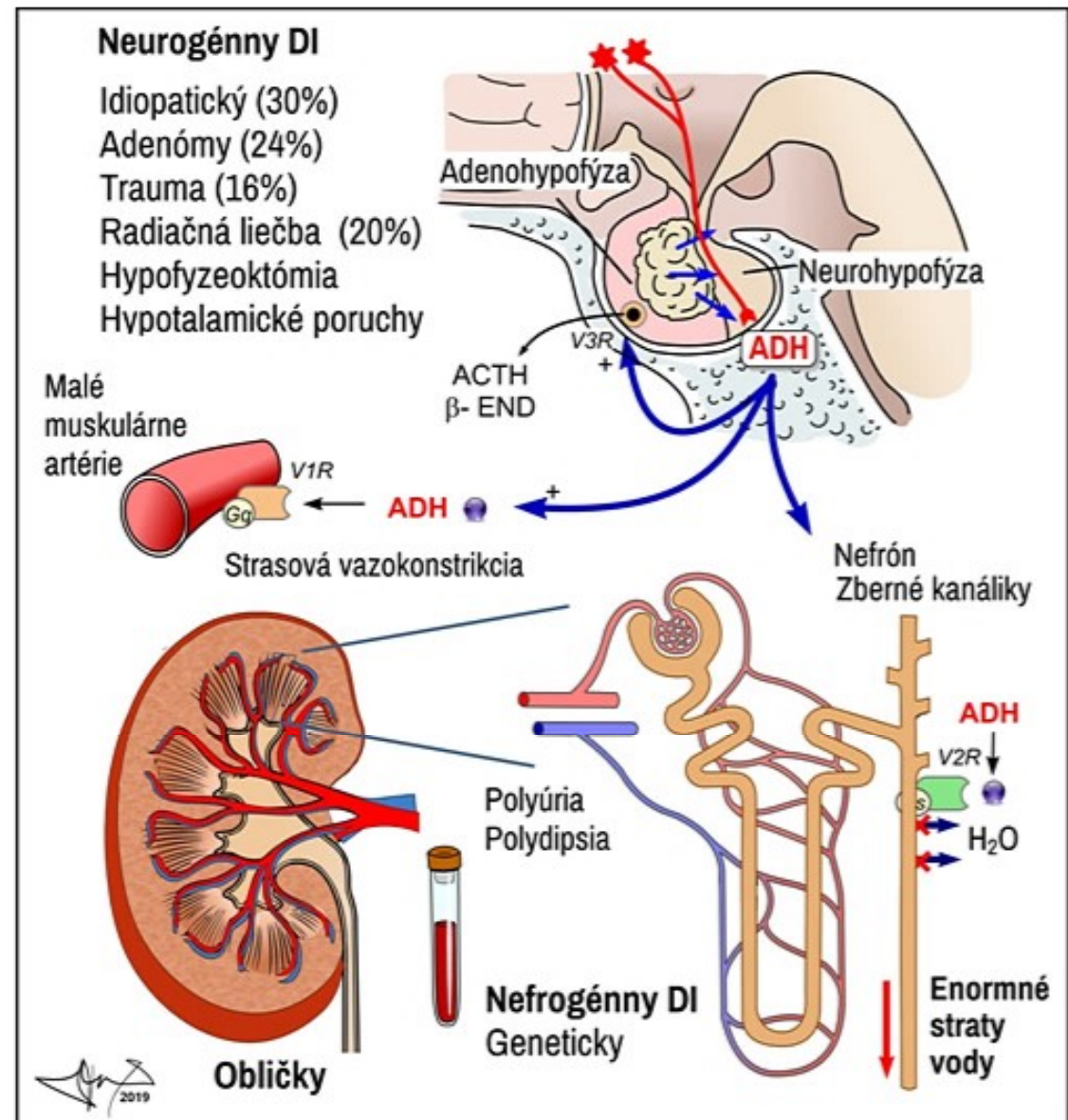


Mutácie génu pre vazopresín-neurofyzín II u AD - familiárneho hypotalamického DI

Hypovazopresinizmus (Diabetes insipidus)

■ Prejavy:

- Nadmerná tvorba moča (**polyúria**) (zväčša 4-8 l/deň, až 20 l/deň), niekoľkokrát za noc (**nyktúria**) → **dehydratácia** → pocit **smädu** → pitie väčšieho množstva vody (**polydipsia**)..
- Moč je riedky – s nízkou koncentráciou solútov (hypoosmolárny).
- Extracelulárna **hyperosmolarita** → **encefalopatia**
- Ťažká **hypovolémia** a **hypotenzia** → **cirkulačné zlyhanie**.
- Koža je suchá, objavujú sa poruchy termoregulácie (**hypertermia** a **hypotermia**).



Hypervazopresinizmus (SIADH)

Schwartzov-Barterrov sy. inadequatej sekécie ADH

■ Príčiny:

- 1. *Poškodenie CNS* - meningitída, SAH, chirurgicky
- 2. *Ektopická tvorba ADH* – Ca pľúc, Ca duodena, pankreasu, leukémie
- 3. *Exogénne príčiny – lieky:* chlorpropamid, morfín, barbituráty, a pod.

■ Prejavy:

- **oligúria** ← zvýšená reabsorpcia vody v obličke → **hypervolémia**
- **hyponátriémia** ← dilučná + reflexný pokles tvorby aldosterónu)
- **hyposmolarita** ← pokles konc. Na^+ , iónov i bielkovín v plazme
- **Sy. otravy vodou**
 - pod 140 mmol/l pocity smädu, anorexia,
 - 120-130 mmol/l - vomitus, svalová slabosť, únavnosť a kŕče.
 - pod 120 mmol/l - **hyposmolárnej encefalopatia** - pokles vedomia, útlm, letargia, zmätenosť,
 - pod 110 mmol/l - **hyposmolárna kóma.**

Výskyt SIADH pri rôznych stavoch

Nádorové ochorenia	Karcinóm (bronchus, duodenum, pankreas, moč. mechúr, ureter, prostata), tymóm mezotelióm, lymfóm, leukémia Ewingov sarkóm, Karcinoid, Bronchiálny adenóm
Pľúcne ochorenia	Pneumonia, Tuberkulóza, Empyém, Cystická fibróza, Pneumothorax, Aspergilóza
Neurologické stavy	Úrazy hlavy, mozgový absces, tumor, Meningoencefalitída, Sy. Guillain-Barré, krvácanie do mozgu, Cerebelárna, cerebrálna atrofia Periférne neuropatie, Subdurálny hematóm, Alkohol
Lieky, drogy	Sulfonylurea, opiáty, Thiazidy, Antagonisti dopamínu, SSRIs, MAOIs, Anti-konvulzanty, Extáza,
Iné	Idiopatické, Porfýria

Príčiny hyponatriémie (všeobecne)

Pseudohyponatrémia		Znížené vylučovanie vody v obličke	
Hyperglykémia, Hyperlipidémia, Osmolýza krvných elementov		Hypovolémia	Lieky Renálne zlyhanie Portálna hypertenzia & ascites Hypoalbuminémia Sepsa & vascular leak syndromes „Central salt wasting“ Distribúcia tekutiny
Deplécia sodíka		Kardiálne zlyhanie Nefrotický syndróm Hypotyroidizmus Hypoadrenalizmus SIAD	
Renálne straty	Diuretiká Nefropatia so stratou solí		
Extra-renálne straty	Hypoadrenalizmus Straty cez GIT „Centrálne“ strata solí		
Excesívny prísun vody			
<i>Dipsogény DI Bezodíkové, hypoosmolárne irriganty, Nadmerný prívod tekutiny pri krmení (dojčatá, batolátá)</i>			

Oxytocín (Oxy)

2

■ Tvorba:

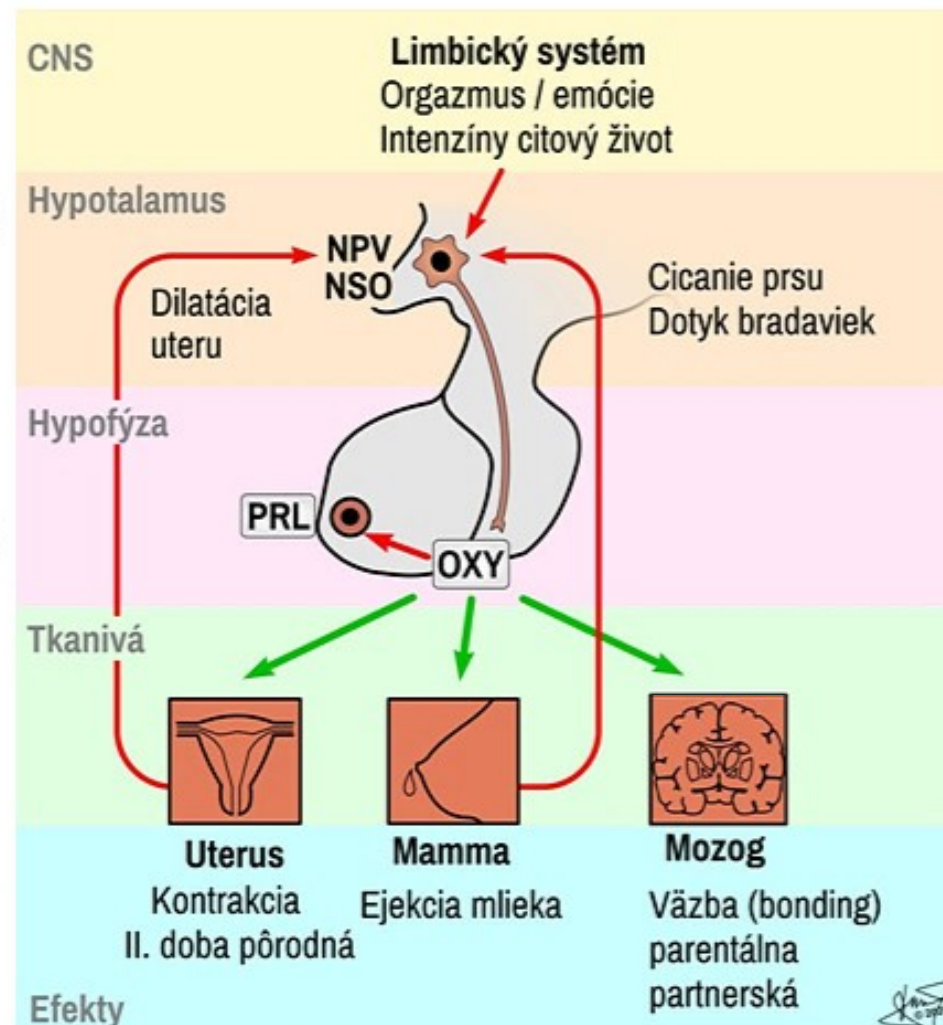
- nucl. periventricularis → neurohypofýza (intraaxonálne)
- stimuly z pôrodného kanála + cicanie dieťaťa po pôrode

■ Účinok:

- **Kontrakcie maternice** (cirkulárnych sv.) → expulzia plodu v 2. fáze pôrodu + popôrodne: zavinovane a obmedzenie krvácania
- **Ejekcia mlieka** ← kontrakcia myoepiteliálnych buniek

■ Patológia:

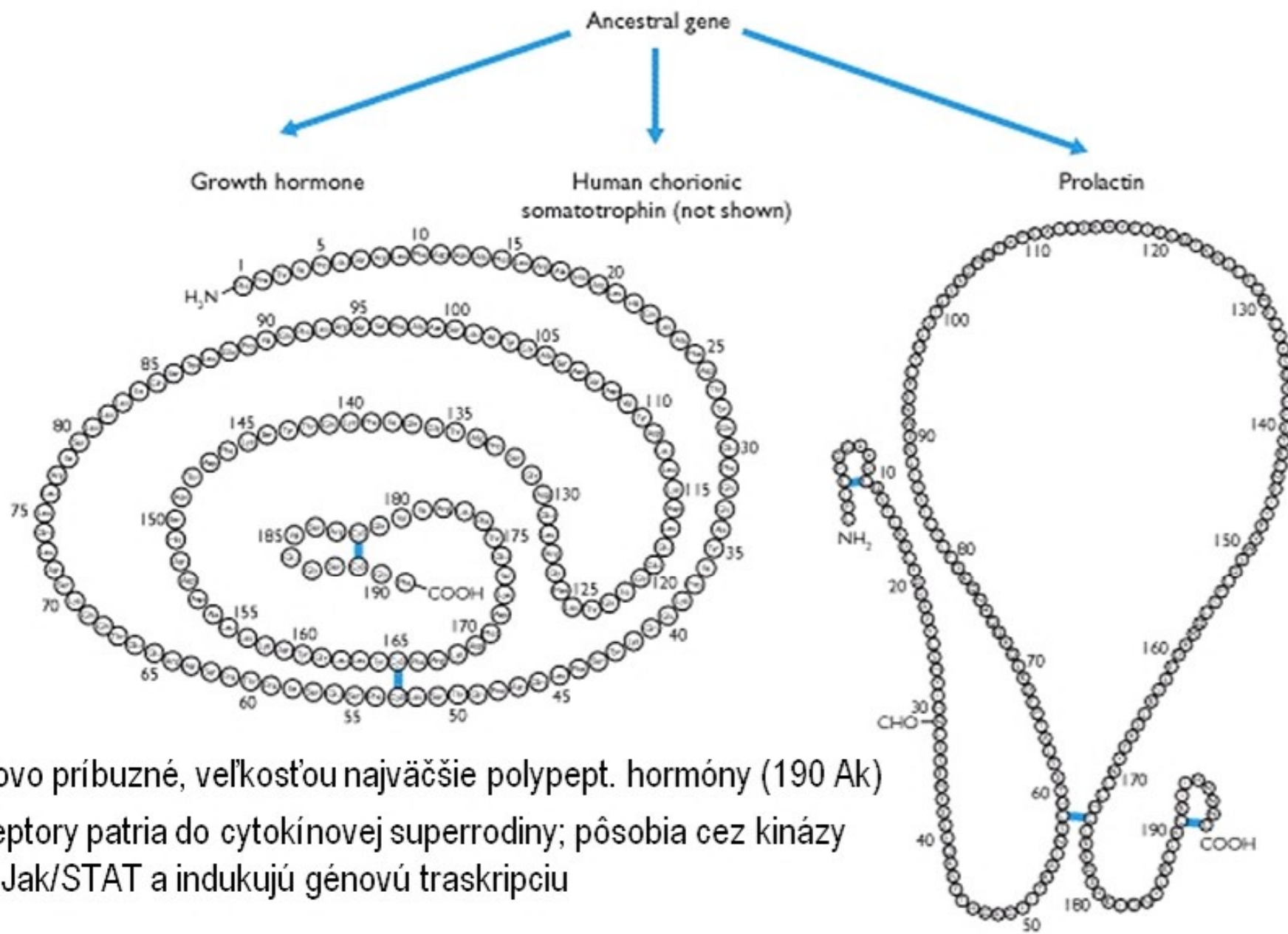
- Deficit oxytocínu je zriedkavý (alkoholizmus)
- Zvýšené pociťovanie bolesti pri pôrode a popôrodné zmeny nálad a emotivity - strach z materstva





**Adehypofyzárne
hormóny bez perif.
žiaz**

STH a PRL

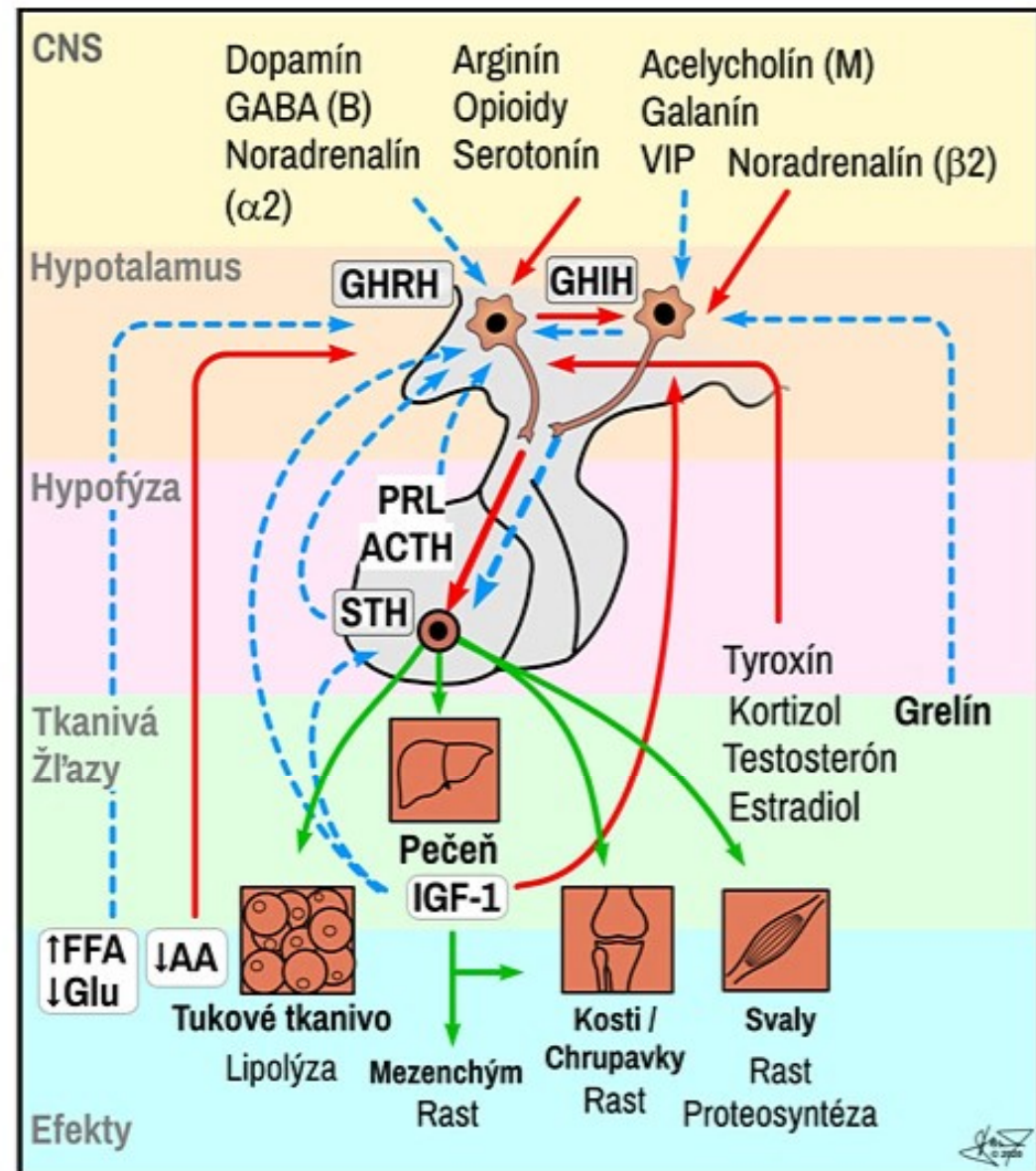


- Génovo príbuzné, veľkosťou najväčšie polypept. hormóny (190 Ak)
- Receptory patria do cytokínovej superrodiny; pôsobia cez kinázy typu Jak/STAT a indukujú génovú traskripciu

Somatotropín (STH)

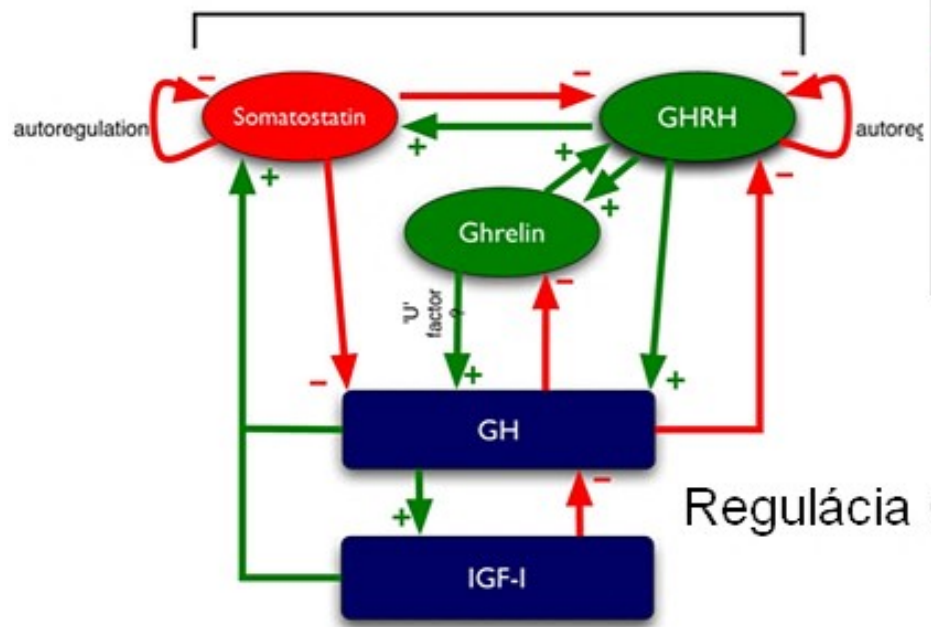
1

- **Tvorba:** somatrofy adenohipofýzy
 - stimulovaná metaboreceptormi v pečeni a hypotalame
- **Účinky:** metabolické a rastovo-proliferačné; analogický cytokínom
 - stimuluje tvorbu **somatomedínov (IGF)** → mitogénny efekt v mezenchymálnych tkanivách
 - **proteínový anabolický účinok** → zvýšené vychytávanie aminokyselín a syntézu proteínov vo svaloch
 - **katabolický účinok v tukovom tkanive** → hydrolýza triacylglycerov; nárast voľných mastných kyselín v plazme
 - **inhibícia využitia cukrov** → znižuje glykolýzu i glykogenolýzu,
 - **hyperglykémia** → zníženie vychytávania glukózy do tkanív antagonizuje účinok inzulínu a pôsobí

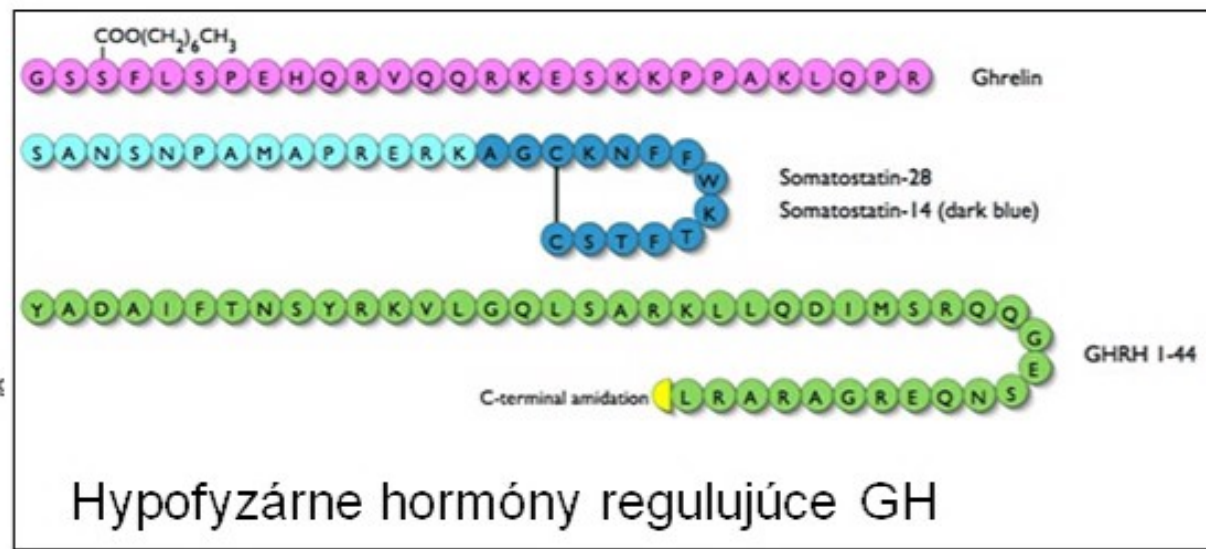


INFLUENCES

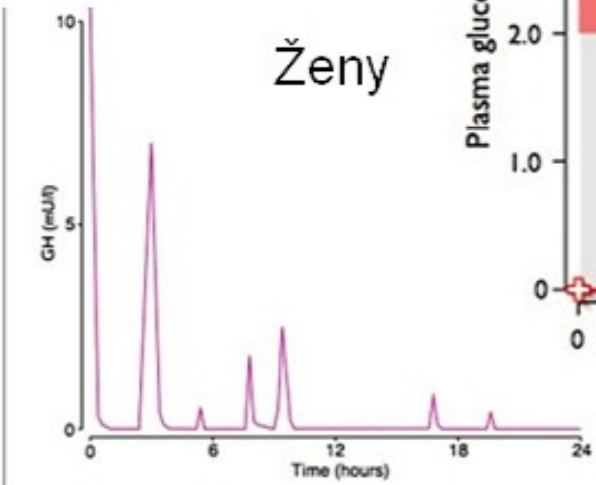
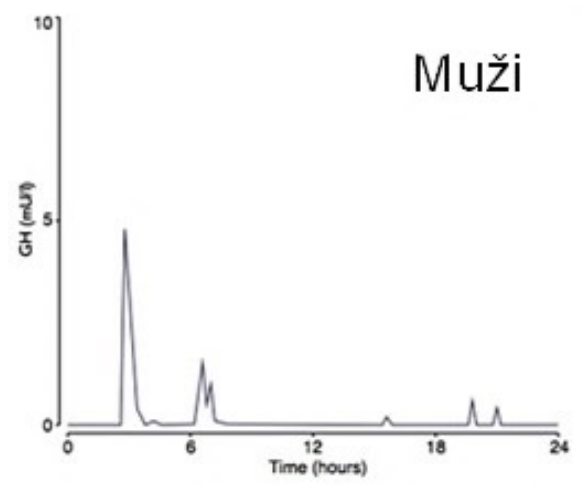
- +** Muscarinic cholinergic
- +** Alpha-adrenergic
- +** Glucocorticoids (acute)
- +** Opioid peptides
- +** L-arginine
- +** Hypoglycaemia/stress
- Beta-adrenergic
- Glucocorticoids (chronic)
- Obesity



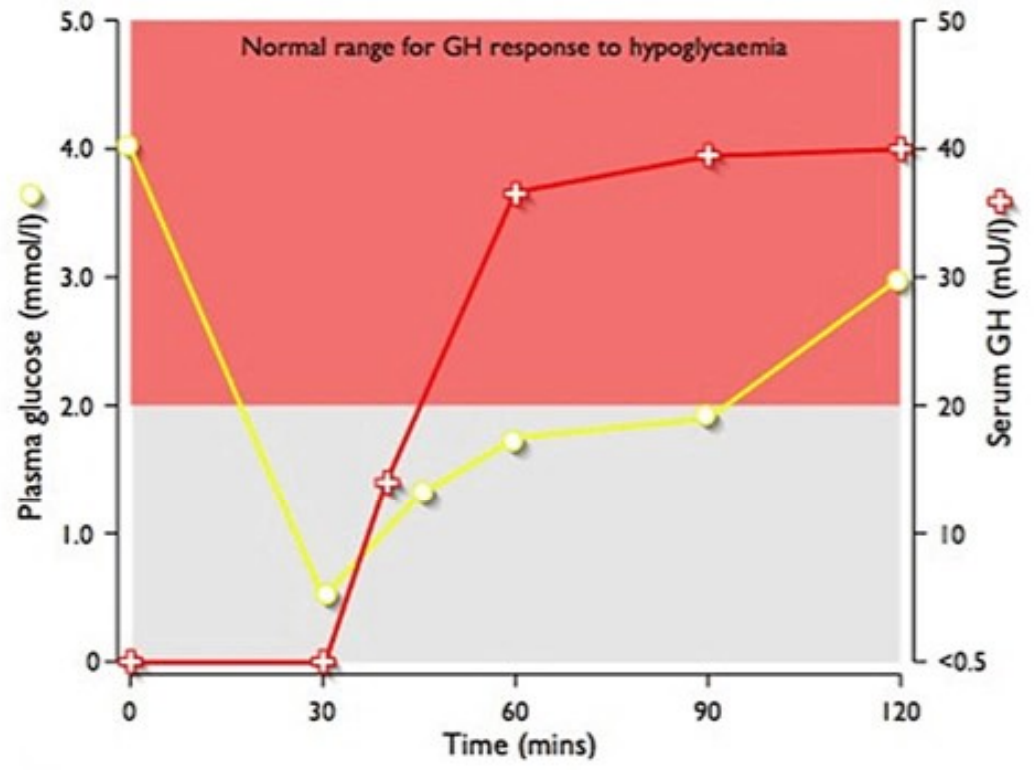
Regulácia GH



Hypofyzárne hormóny regulujúce GH



Pulzný nárast hladiny GH u muža a ženy



Normálna odpoveď GH pri hypoglykémii (≤ 2.2 mmol/l).

Nadbytok účinku somatotropínu

■ Príčiny:

- Najčastejšie eozinofilný adenóm zo somatotrofných buniek; v 1/3 prípadov produkuje STH i prolaktín
- Autonómna hyperplázia s hypersekréciou STH pri mutácii génu (c-AMP dependentná alfa jednotka G -proteínu)

■ Prejavy:

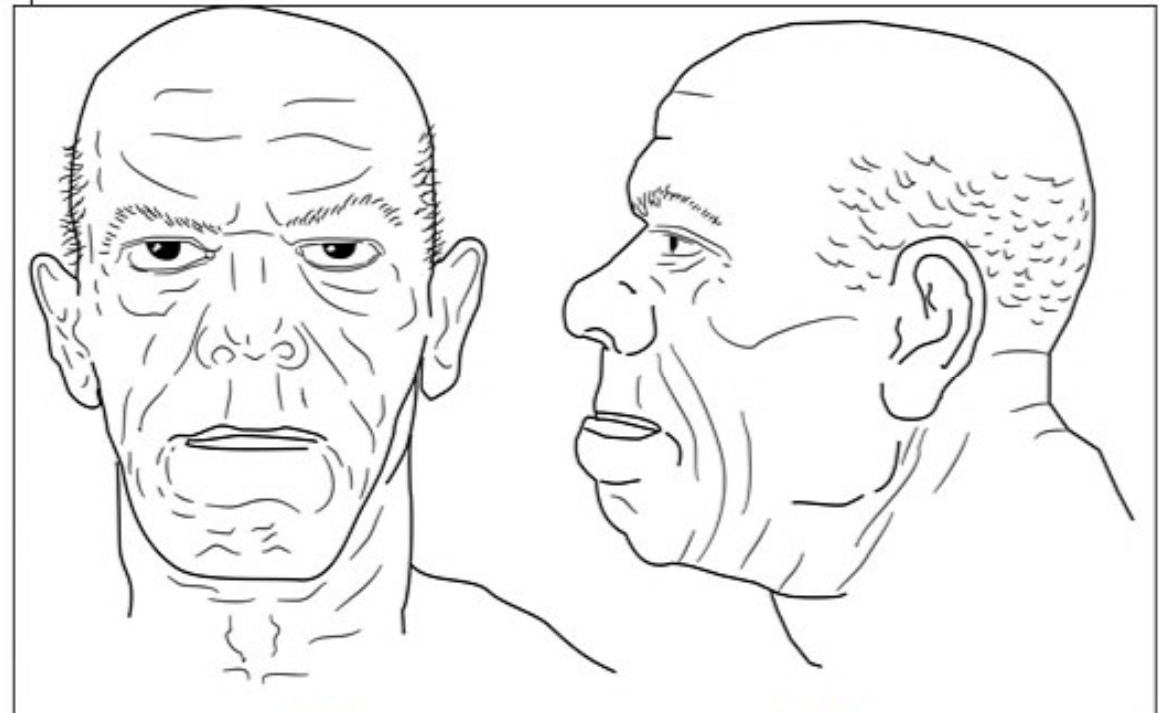
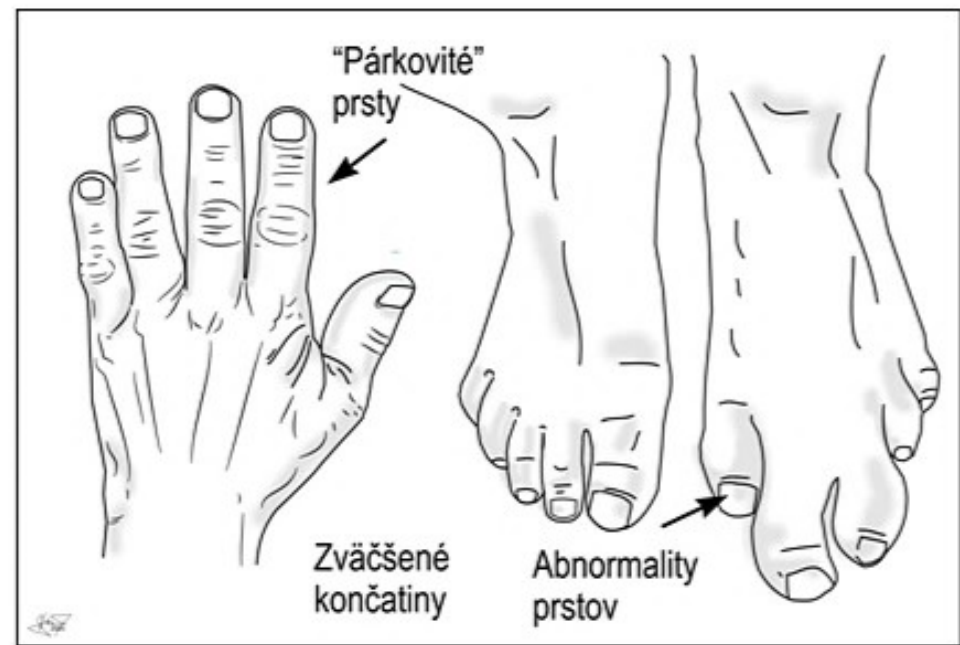
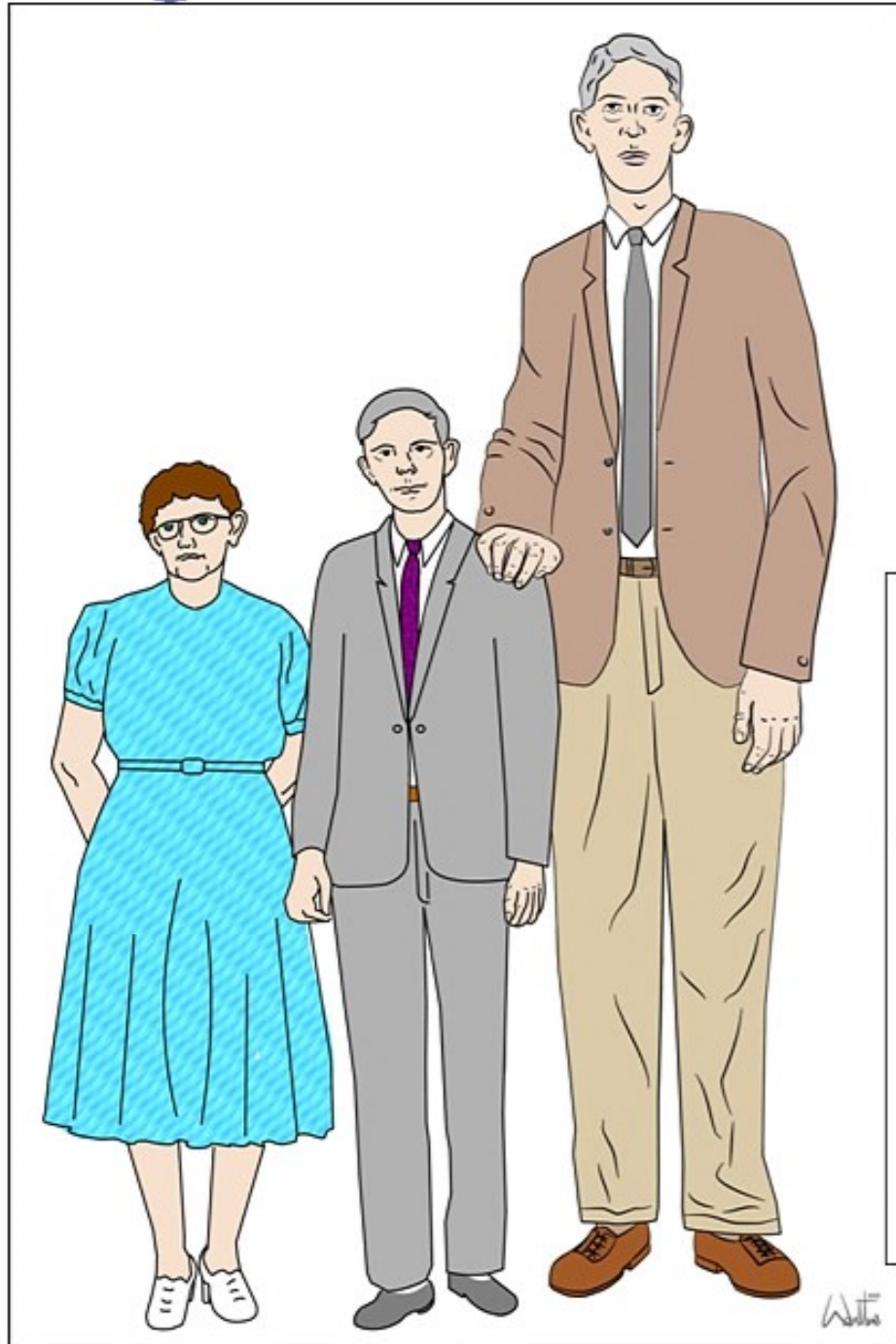
■ **Gigantizmus** - veľký vzrast tela, zrýchlený rast kostí.

■ **Akromegalia** -

- zhrubnutie kostí, svalov a zmnožením väziva rúk a nôh, makroglosia, zväčšenie nosa, zhrubnutie lebky, zväčšenie a protrúzia sánky.
- súdkovitý hrudník, **hyperstózy**, **degeneratívna artritída** (veľké kĺby), systémová **hypertenzia**
- **neuropátia**, koža zhrubnutá, vlhká, **hyperglykémia**
- **kardiomegalia + hypertenzia** → srdcové zlyhávanie, infarkt

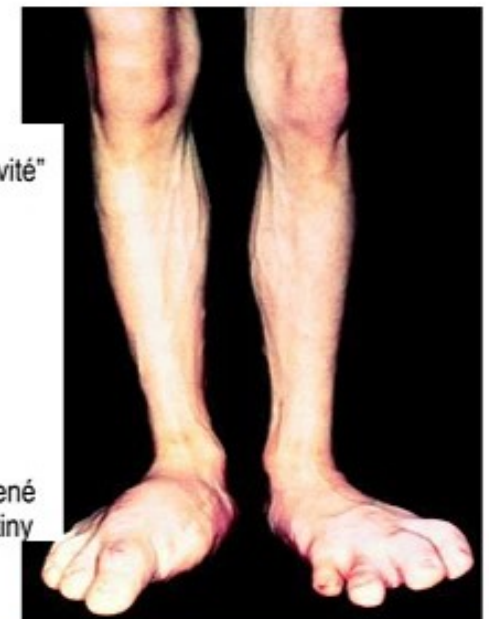
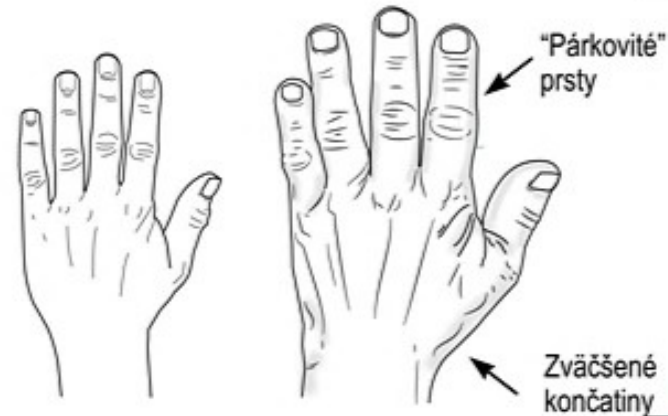
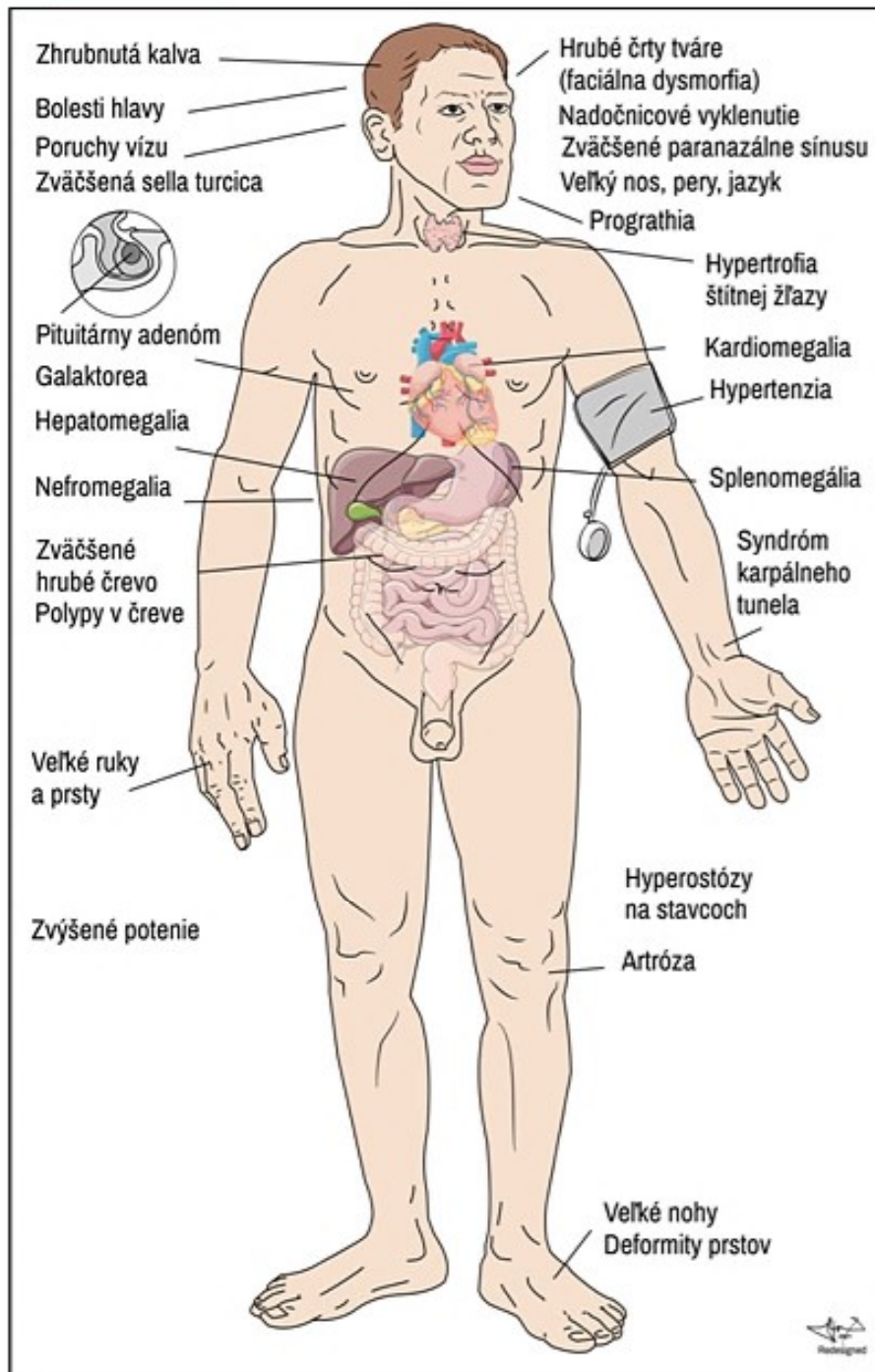


Gigantizmus



Akromegalia

Akromegalia



Nedostatok somatotropínu

- **Príčiny:** deštrukcia hypofýzy (ožiarenie, chirurg., trauma atď.)

1. *súčasť panhypopituitarizmu* – kombinovaného nedostatku STH, ACTH, TSH, FSH/LH (pozri nižšie),

2. *parciálne hypopituitarizmy* – nedostatok STH a FSH/LH event. ACTH alebo TSH. **Selektívny deficit somatotropínu**

3. *Defekt účinku STH v účeňi* → IGF-1

- **Prejavy:**

- v detstve **oneskorený a spomalený rast kostry** → **trpaslíctvo** uzatváranie epifyzárnych štrbín sa oneskoruje, rast pokračuje až po 30 -tke.

S deficitom FSH/LH sa objavuje hypogonadizmus. inteligencia i mentálne schopnosti normálne.

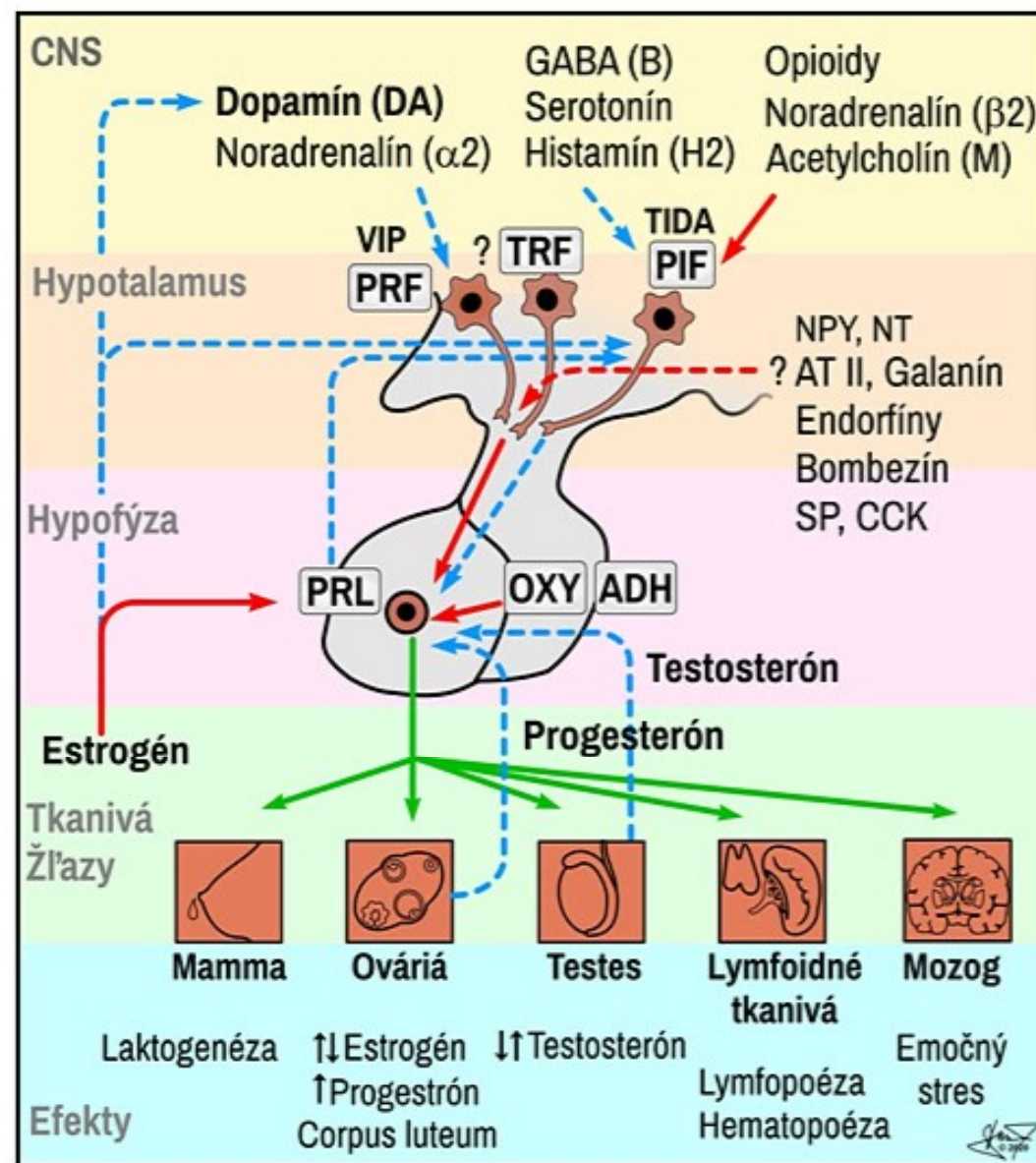
- v dospelosti – únava, hypodynamia



Prolaktín (PRL)

2

- **Tvorba:** laktotrofy adenohypofýzy
- **Účinok:**
 - vývoj alveoloduktálneho systému v prsnej žľaze inými hormónmi (progesterón, estrogény, glukokortikoidy)
 - stimulácia tvorby materského mlieka a udržiavanie laktácie (mamotropín),
 - udržiavanie činnosti žltého telieska po oplodnení vajíčka (luteotropín),
 - stimulácia tvorby progesterónu v ováriách,
 - tvorba hlienu v pošve,
 - proliferácia seminálnych váčkov v testes u mužov.



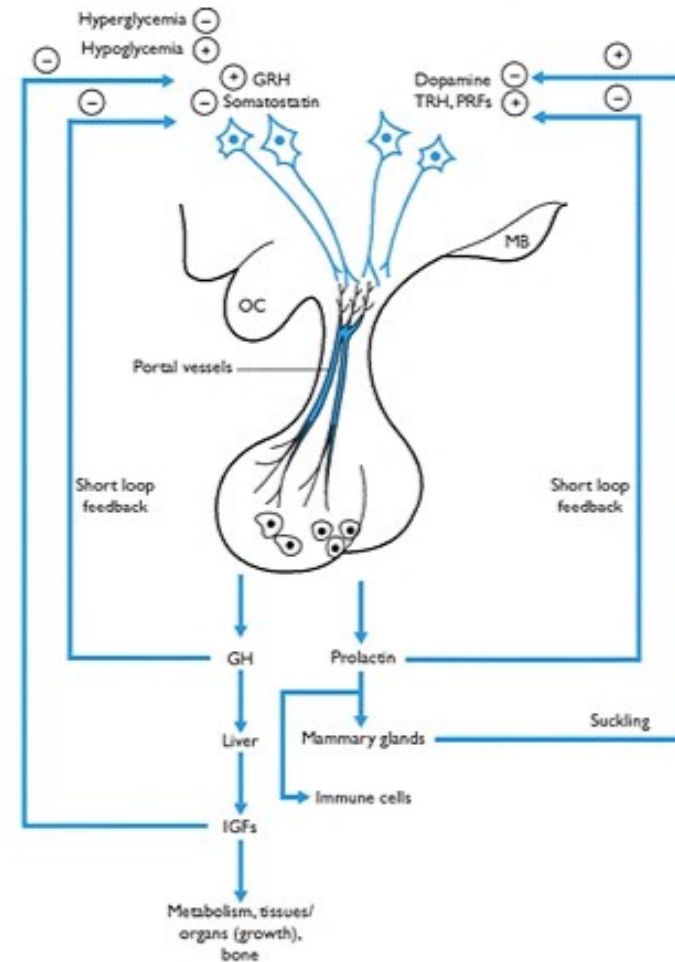
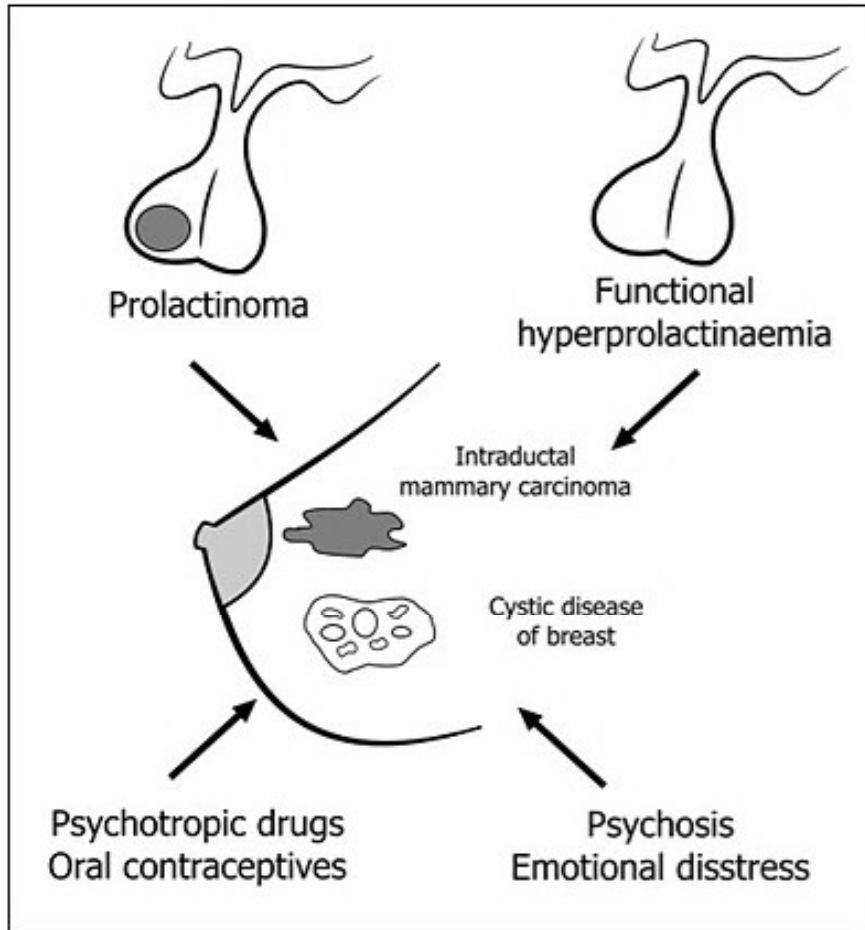
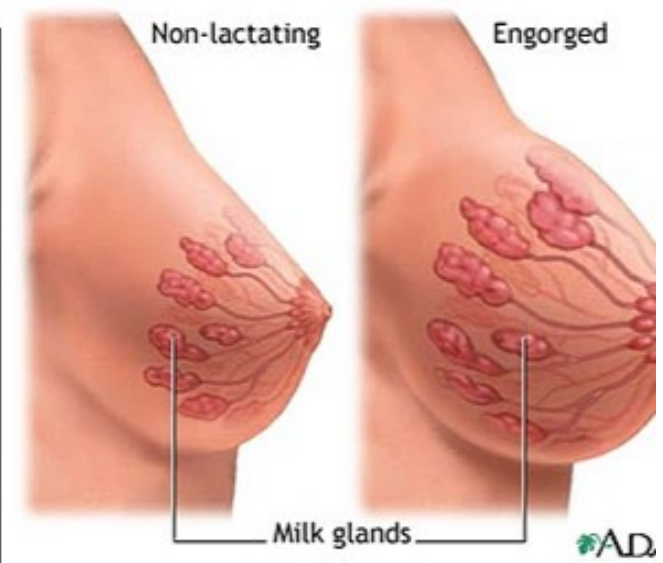
Nadbytok prolaktínu

■ Príčiny:

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

■ Prejavy:

- **Galactorea** - bez náväznosti na graviditu alebo dojčenie opalescentná viskózna tekutina podobná materskému mlieku (klaustru)
- **Galactorrea-amenorea** + poruchy menštruácie oligomenorhea, amenorea a objavujú sa anovulačné cykly.
- U mužov sa zväčšujú prsia (**gynekomastia**); poruchy spermatogenézy - zmenšenie množstva spermíí a semen (**oligospermia**) alebo ich anomálne morfológické tvary (**azoospermia**).



Nedostatok prolaktínu

- Súčasť **panhypopituitarizmu**
 - Sheehanov syndróm – popôrodný hypopituitarizmus – involúcia sekrečných duktov v prsnej žľaze a „stata mlieka“
- **Izolovaný deficit prolaktínu** - vzácny
 - atrofia mliečnej žľazy a strata puerperálneho ochlpenia.

KONIEC