

Patobiochemie hormonálních regulací

Autoři

Prof. MUDr. Jaroslav Dršata, CSc., doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

(bousova@faf.cuni.cz)

Katedra biochemických věd

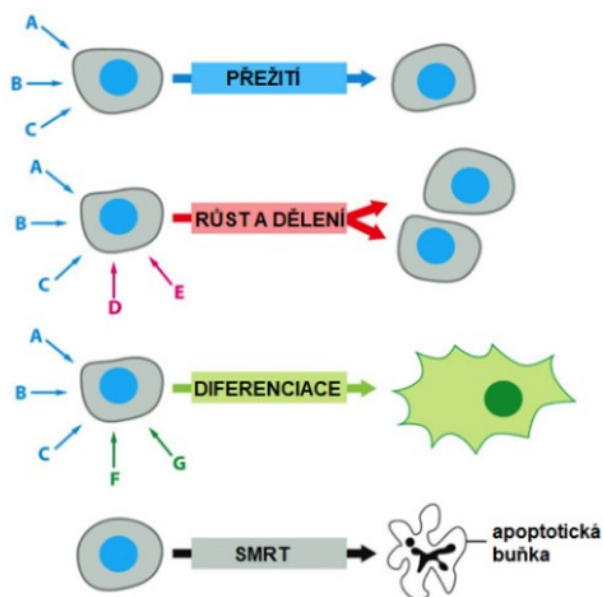
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Hormony jsou signální molekuly, které řídí činnost orgánů a tkání. Jsou produkovány v malém množství buňkami endokrinních žláz na základě různých dalších signálů. Podle chemické povahy se rozdělují na hydrofilní a lipofilní, s čímž souvisí i způsob přenosu signálu do nitra buňky. Hydrofilní hormony se váží na povrchové receptory v cílové tkáni a spouští syntézu druhých posílů, kteří předávají signál dál do buňky. Lipofilní hormony prostupují plasmatickou membránou a po vazbě na intracelulární receptor se přemísťují do jádra buňky, kde ovlivňují transkripci cílových genů. Cílem této lekce je shrnout fyziologické principy buněčné signalizace a krátce shrnout informace o působení hormonů syntetizovaných v hypothalamu, adenohypofýze, kůře nadledvin a štítné žláze. Ve druhé části lekce jsou uvedeny obecné příčiny nadměrné nebo snížené funkce hormonů a popsány nejvýznamnější poruchy hormonální regulace se zaměřením na hormony neurohypofýzy, kůry nadledvin a štítné žlázy.

Úvod – Opakování principů buněčné signalizace

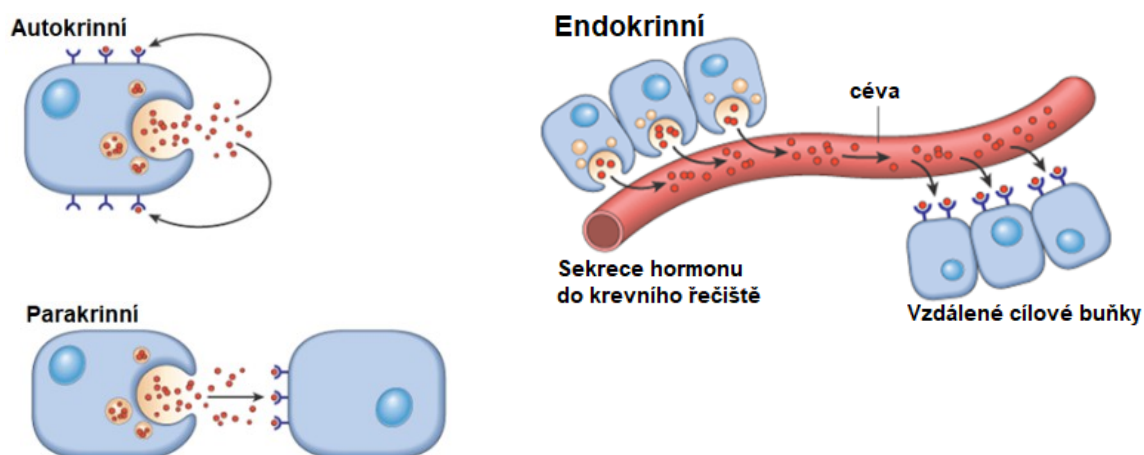
Buňky mnohobuněčných organismů jsou vystaveny vnitřním i mimobuněčným signálům, na něž reagují. Tyto signály řídí růst, dělení a diferenciaci během vývoje, stejně jako chování buněk v dospělých tkáních. Jádrem všech těchto komunikačních systémů jsou chemické signály, které jsou vysílány jednotlivými buňkami a zachycovány zpravidla jinými buňkami, jimž jsou určeny.

Život buňky závisí na extracelulárních signálech, které buňka zachycuje prostřednictvím receptorů a reaguje na ně. Buňky různých typů se od sebe liší svou receptorovou výbavou, která umožňuje reagovat odpovídajícím způsobem na signální molekuly produkované jinými buňkami. Reakce buňky odpovídá tomu, jaká kombinace signálů na ni působí. Konkrétní jednotlivá buňka zpravidla vyžaduje k přežití více signálů současně. Další signály vyvolávají růst a dělení, jiné signalizují diferenciaci. Buňka, která nedostává potřebné signály k přežití, podstoupí formu buněčné sebevraždy známé jako apoptóza (Obr. 1). Skutečná situace je ještě složitější.



Obr. 1. Závislost živočišné buňky na příjmu extracelulárních signálů (upraveno z Alberts et al. 2007).

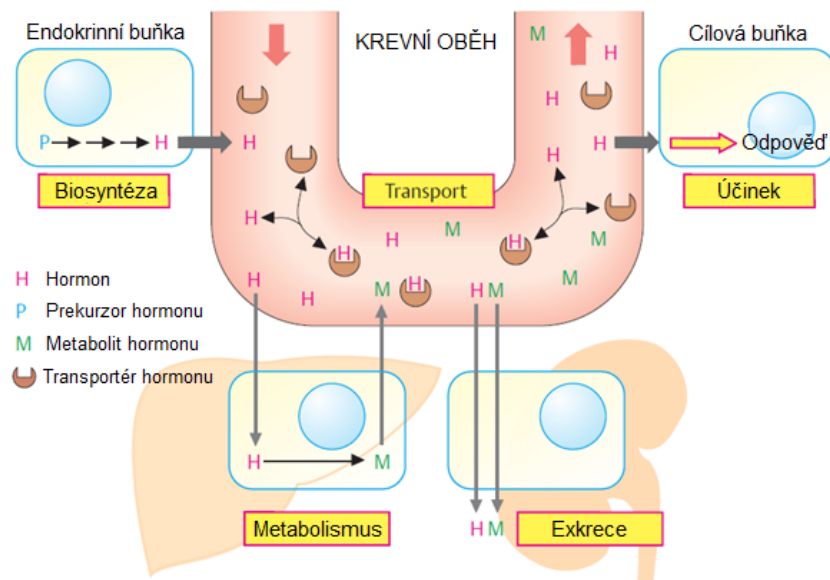
Mezibuněčná komunikace se uskutečňuje na různé vzdálenosti (Obr. 2). Např. existují komunikace sousedních buněk nebo buněk blízkých (parakrinní signály). Komunikace na velké vzdálenosti může probíhat prostřednictvím nervů (elektrochemická), nebo vysíláním signálů do tělních tekutin (zejména do krve – klasická endokrinní komunikace). Některé signály mohou být určeny vlastní buňce (autokrinní signály).



Obr. 2. Autokrinní, parakrinní a endokrinní komunikace (Kumar et al. 2014).

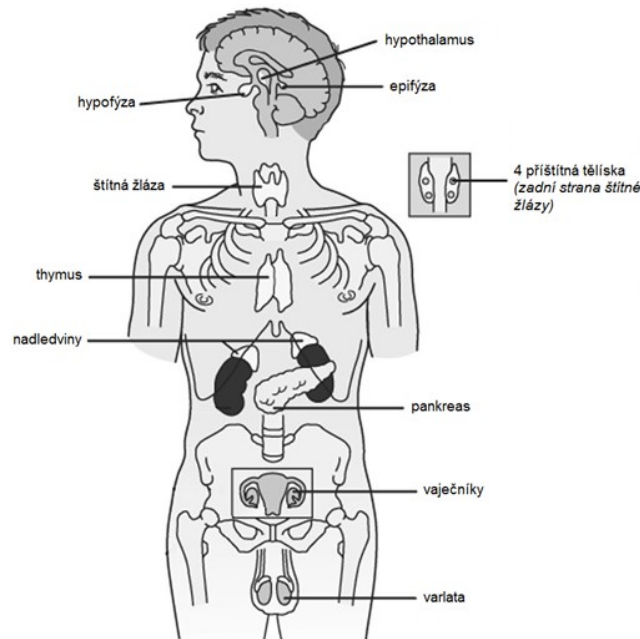
Většina buněk mnohobuněčných organismů signály vysílá i přijímá. Buňka, která vysílá signál, je buňka signální, buňka, která přijímá signál, je buňka cílová. Příjem signálů závisí na receptorových proteinech cílových buněk. Cílová buňka je opatřena příslušnými receptory pro konkrétní signály. Tyto receptory mohou být na povrchu buňky (membránové receptory) nebo uvnitř buňky (intracelulární receptory). Vazba signálu aktivuje receptor, který následně aktivuje

jednu nebo více intracelulárních signálních drah nebo systémů. Tyto systémy závisí na intracelulárních signálních proteinech, které zpracovávají signál uvnitř přijímající buňky a distribuují jej do příslušných intracelulárních cílů. Na konci signálních drah jsou efektorové proteiny, které uskutečňují příslušnou změnu v chování buňky. V závislosti na signálu, typu a stavu přijímající buňky mohou tyto efektorové proteiny fungovat jako regulátory transkripce, iontové kanály, složky metabolické dráhy nebo části cytoskeletu. Schéma endokrinní signalizace ilustruje Obr. 3.



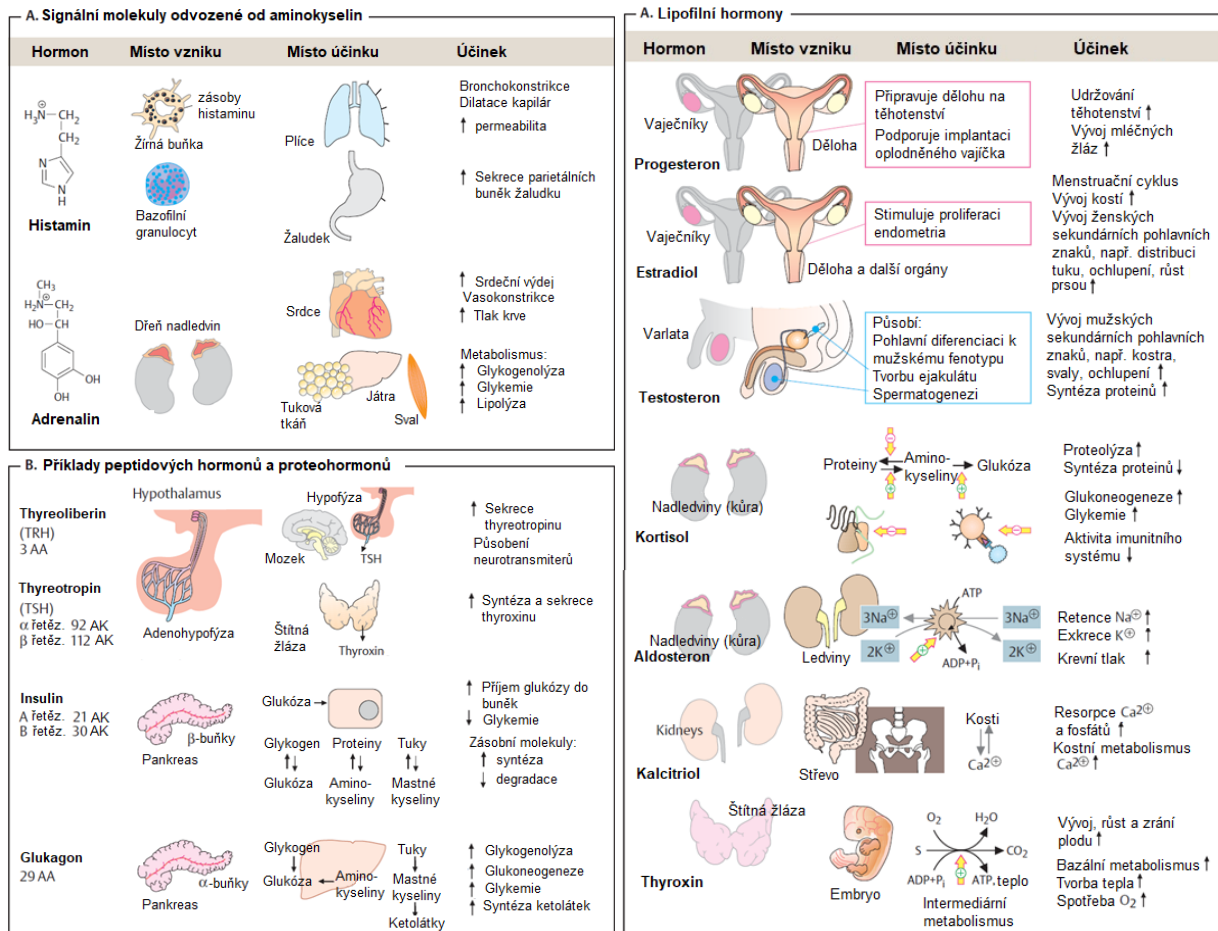
Obr. 3. Obecné schéma hormonální signalizace (upraveno z Koolman a Roehm 2005)

Signály vysílané buňkami do krve se tradičně nazývají hormony. Buňky, které produkují hormony, se nazývají buňky endokrinní. Tyto buňky tvoří endokrinní žlázy (viz Obr. 4), nebo jsou rozptýlené („dispersní žlázy“, např. v gastrointestinálním traktu).



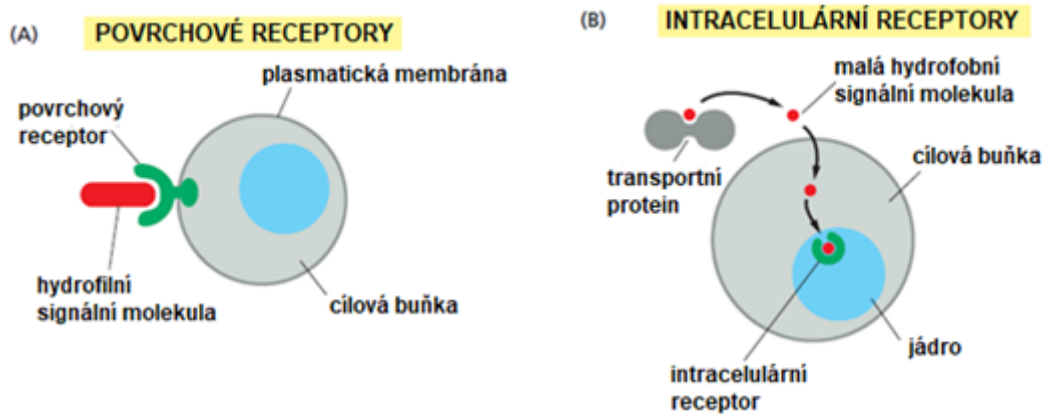
Obr. 4 Přehled žláz s vnitřní sekrecí (upraveno z Kalbasi 2015)

Chemická povaha hormonů a signálních molekul obecně je velmi pestrá. Známe hormony odvozené od aminokyselin (např. adrenalin, thyroxin), mastných kyselin (prostaglandiny), peptidové a proteohormony (např. insulin či glukagon) a hormony steroidní, které vznikají modifikací molekuly cholesterolu (např. kortisol, aldosteron či estradiol). Přehled hormonů podle struktury je v Obr. 5.

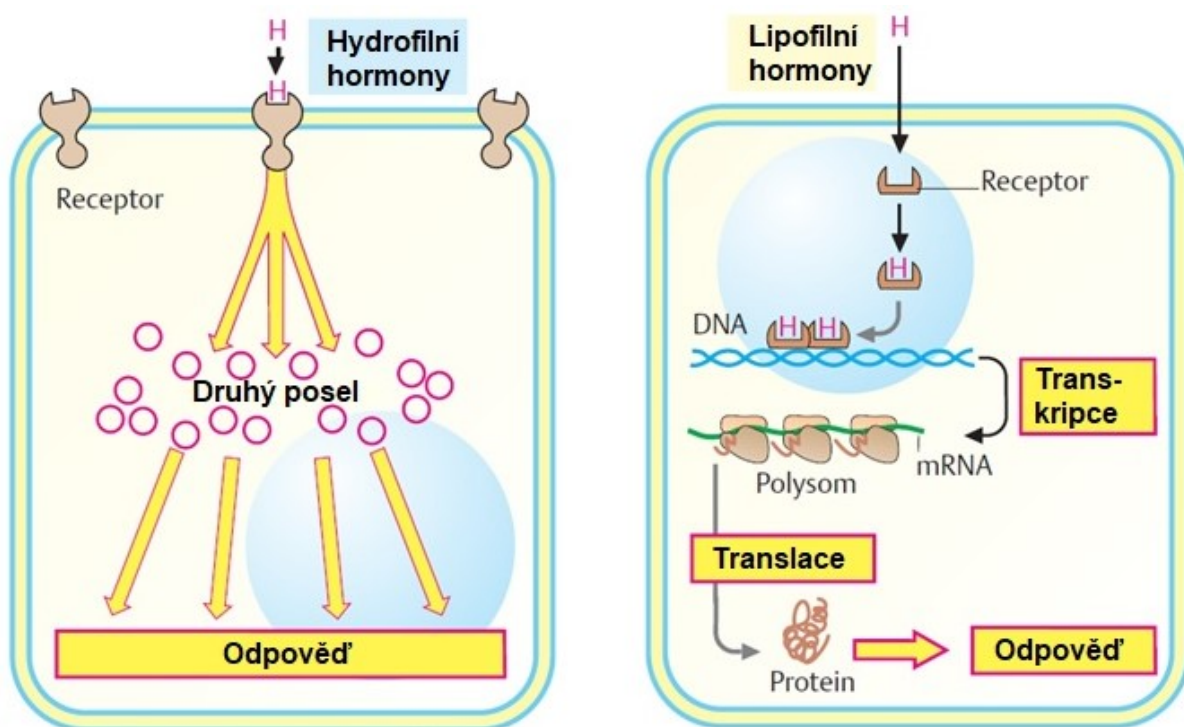


Obr. 5 Příklady hormonů, jejich struktury a funkce (upraveno z Koolman a Roehm 2005).

Chemická povaha hormonů a signálních molekul obecně je velmi pestrá. Chemická povaha hormonu zároveň určuje, jakým způsobem je hormon transportován krví a jak je přijímán cílovou buňkou. Z tohoto hlediska můžeme rozlišit dvě základní skupiny hormonů. Polární molekuly (proteiny, peptidy, hormony odvozené od aminokyselin...) jsou v krvi rozpuštěné a cílovou buňkou je signál přijat prostřednictvím příslušného povrchového – membránového receptoru. Hormony lipofilní (steroidní hormony, hormony štítné žlázy, ...) jsou transportovány krví ve vazbě na více nebo méně specifický transportní protein. Pronikají buněčnou membránou cílové buňky a váží se na intracelulární receptor. Schéma dalšího postupu signálu cílovou buňkou je znázorněno v obr. 6 a 7.



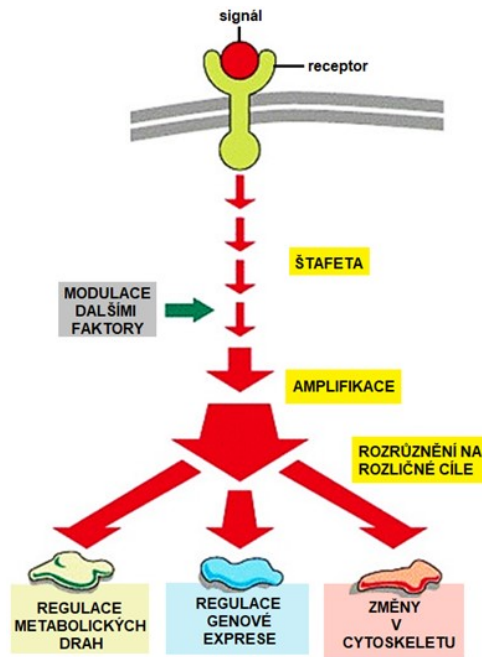
Obr. 6 Příjem hydrofilního a lipofilního signálu cílovou buňkou (upraveno z Alberts et al. 2007)



Druhý posel - cAMP, cGMP, Ca^{2+} , DAG, IP_3

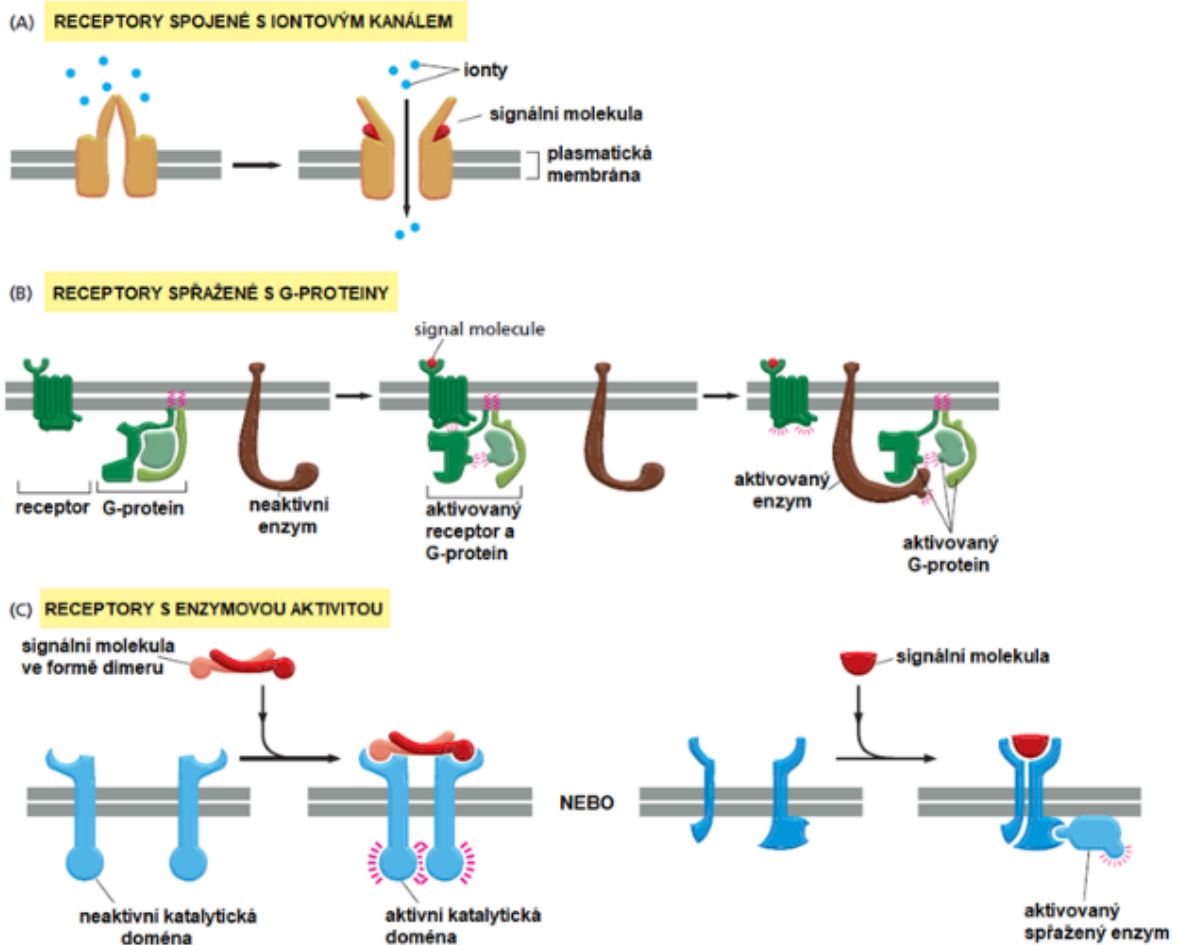
Obr. 7 Hydrofilní a lipofilní hormony. Principy převodu signálu v cílové buňce (upraveno z Koolman a Roehm 2005)

Jednou z charakteristik hormonálního působení je amplifikace signálu, modulace dalšími faktory a rozrůznění cílových efektů (Obr. 8).



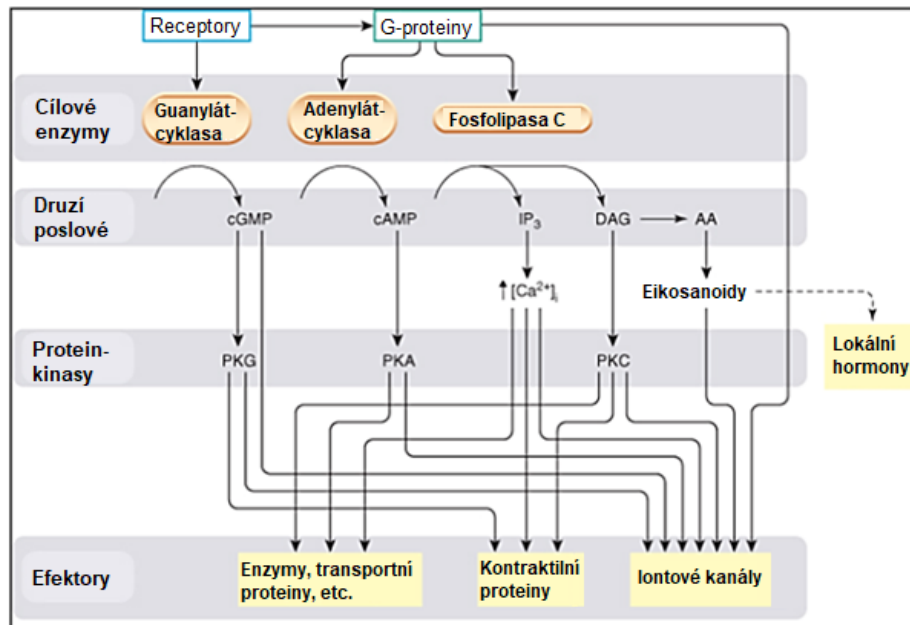
Obr. 8 Schéma intracelulární signalizace hydrofilního hormonu (upraveno z Alberts et al. 2007)

Základní typy membránových (povrchových) receptorů ukazuje Obr. 9.



Obr. 9 Typy membránových receptorů pro hydrofilní signály (upraveno z Alberts et al. 2007).

Cílovým enzymem v případě signalizace prostřednictvím G-proteinu (obr. 10) může být např. **adenylátcyklasa**, jejímž produktem je cyklický AMP (cAMP) jako „druhý posel“, přenášející signál „prvního posla“, tj. hormonu, do nitra buňky. Jiným enzymem, který je aktivován prostřednictvím G-proteinu, je **fosfolipasa C**. Jejím substrátem je fosfatidylinositol-bisfosfát (PIP₂) a produktem jsou dva „druzí poslové“ – inositol-trifosfát (IP₃) a diacylglycerol (DAG). Cesta aktivace fosfolipasy C je spojena s účastí vápenatých iontů. Viz obr. 10 a podrobný výklad v Obecné biochemii.



Obr. 10. Přenos signálu cestou G-proteinu (upraveno z Ritter et al. 2019)

U člověka existuje více než 800 různých G-proteinů, z nichž polovina zprostředkovává smyslové vjemy (chuť, vůni, zrak)!

Existuje několik endokrinních poruch, způsobených mutacemi, jejichž výsledkem je ztráta nebo změna funkce příslušného G-proteinu nebo receptoru spáženého s G-proteinem. Prvním popsaným příkladem takové poruchy byl pseudohypoparathyreoidismus, charakterizovaný renální rezistencí na parathormon.

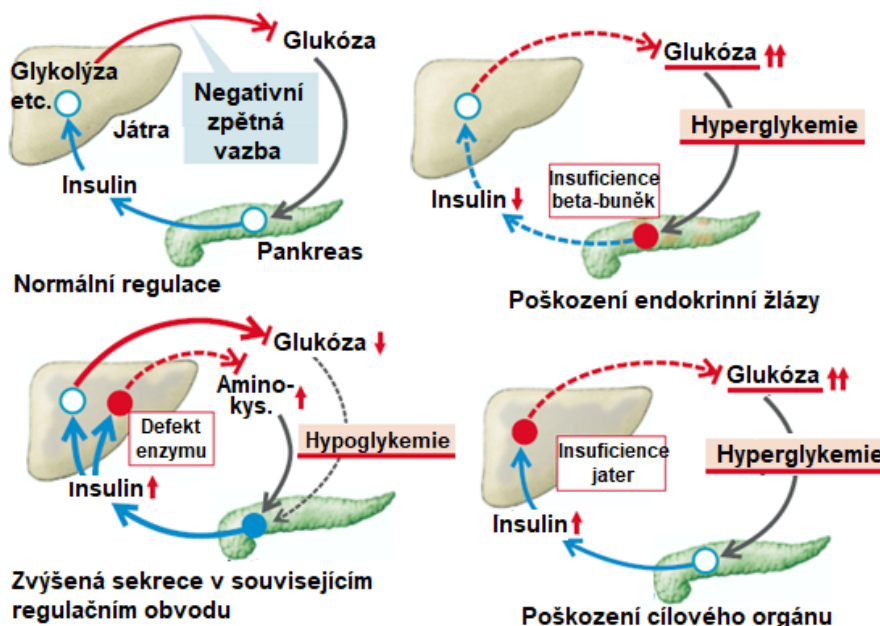
Poznání signalizace cestou G-proteinu přispělo k porozumění způsobu, jak působí toxiny bakterií, vyvolávajících cholera a černý kašel (pertuse). Tyto toxiny mají enzymovou aktivitu, interferující s normálním přenosem signálu u hostitele. Cholera toxin, produkovaný bakterií *Vibrio cholerae*, se vyskytuje např. v kontaminované vodě, katalyzuje přenos ADP-ribosy z koenzymu NAD⁺ na α -podjednotku G_s, čímž blokuje GTPasovou aktivitu této podjednotky a tím udržuje G_s trvale v aktivovaném stavu. Tím je stále permanentně aktivní adenylátcyklasa buněk střevního epitelu a tím vysoká koncentrace cAMP, který spouští stálou sekreci chloridových a bikarbonátových iontů a vody do střevního lumen. Výsledná ztráta vody a elektrolytů je hlavním příznakem cholery. V případě pertuse mikroorganismus *Bordetella*

pertusis produkuje toxin pertuse, který katalyzuje ADP-ribosylaci G_i , čímž brání výměně GDP za GTP a blokuje inhibici adenylátcyklasy tímto G-proteinem.

Tabulka 1 Příklady signálních molekul, jejichž intracelulární signalizace je zprostředkována G-proteiny

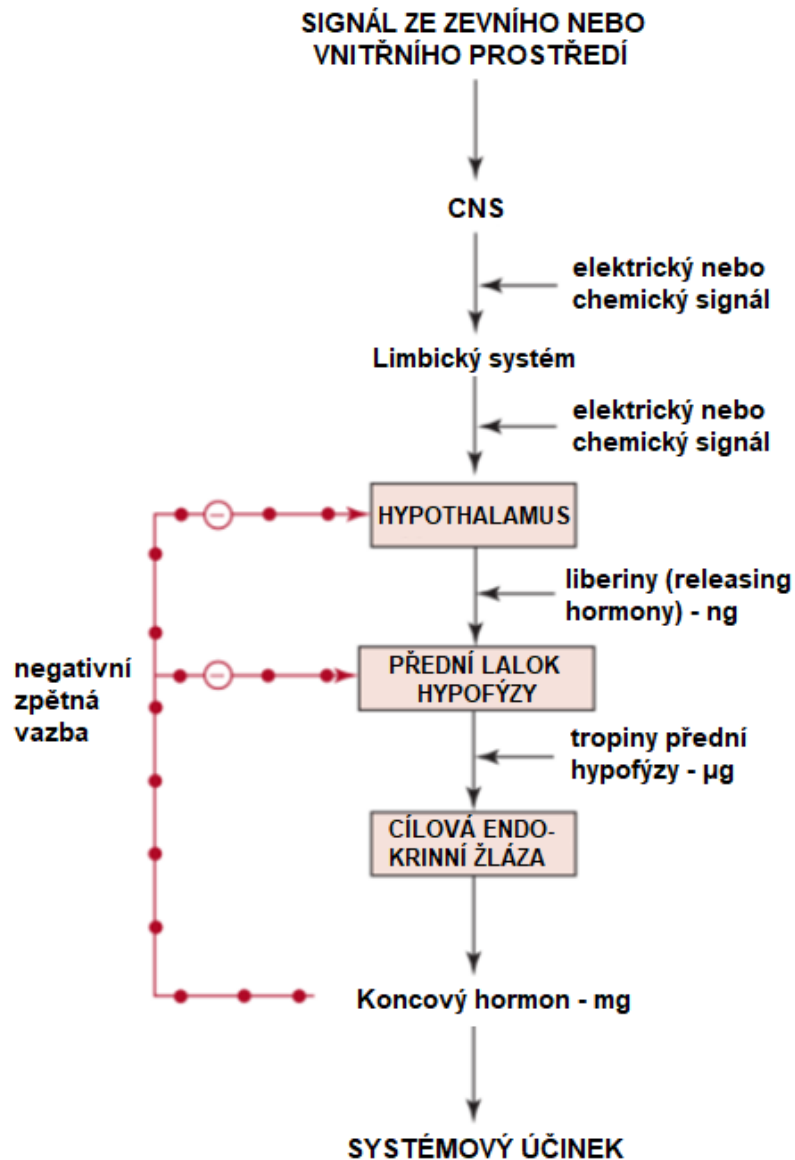
cAMP jako druhý posel	Fosfatidylinositol/ Ca^{2+} jako druhý posel
α_2 -adrenergní katecholaminy	Acetylcholin (muskarinový receptor)
β -adrenergní katecholaminy	α_1 -adrenergní katecholaminy
ACTH (kortikotropin)	Angiotensin II
ADH (vasopresin), receptory V_1 a V_3	ADH (vasopresin), receptor V_2
Kalcitonon	Cholecystokinin
Lidský choriogonadotropin (HCG)	Gastrin
Kortikoliberin (CRH)	Gonadoliberin (GRH)
Folikuly stimulující hormon (FSH)	Oxytocin
Lipotropin	PDGF (destičkový růstový faktor)
Luteinizační hormon (LH, lutropin)	Substance P
Melanocyty stimulující hormon (MSH)	Thyreoliberin (TRH)
Parathormon	
Somatostatin	
Thyreotropin (TSH)	

Některé signální dráhy jsou krátké a jejich zpětnovazební regulace je jednoduchá, viz Obr. 11.



Obr. 11. Příklad jednoduchého endokrinního regulačního obvodu a jeho dysregulace (upraveno ze Silbernagl a Lang 2012).

Endokrinní signální dráhy jsou však v řadě případů kaskádové, a regulace hormonální aktivity probíhá na principu krátké nebo dlouhé zpětné vazby. Obr. 12 ukazuje tento typ regulace na příkladu osy „Signál - vyšší mozková centra - hypothalamus - hypofýza - periferní hormon“. Vícestupňový kaskádový hormonální systém ukazuje zároveň na uplatnění principu amplifikace signálu a negativních zpětných vazeb.



Obr. 12 Kaskádová hormonální signalizace a zpětnovazebné endokrinní regulace (upraveno z Devlin 2011)

Hypothalamus a hypofýza – krátký opakovací přehled

Hypothalamus je část diencefala, obsahující řídicí centrum autonomního nervového systému organismu a zaujímá v této vícestupňové signalizaci významnou úlohu. Tvoří se zde hormony zvané liberiny (releasing hormony) a statiny, které regulují uvolňování hormonů z předního laloku hypofýzy. Vedle toho se v hypothalamu tvoří dva vzájemně strukturně

podobné peptidové hormony - antidiuretický hormon (v *nucleus supraopticus hypothalami*) a oxytocin (v *nucleus paraventricularis hypothalami*).

Hypofýza (podvěsek mozkový) je složena ze dvou anatomicky, funkčně a vývojově odlišných částí – **adenohypofýzy** (přední lalok), která má epiteliální strukturu, a **neurohypofýzy** (zadní lalok), která má neurální strukturu.

Hormony adenohypofýzy

Endokrinní buňky adenohypofýzy jsou dvou základních typů: Acidofilní a bazofilní.

Acidofilní buňky představují převážnou část endokrinních buněk v epitelu adenohypofýzy a produkují jednoduché proteiny hormonálního charakteru. **Rozlišují se dva typy acidofilních buněk:**

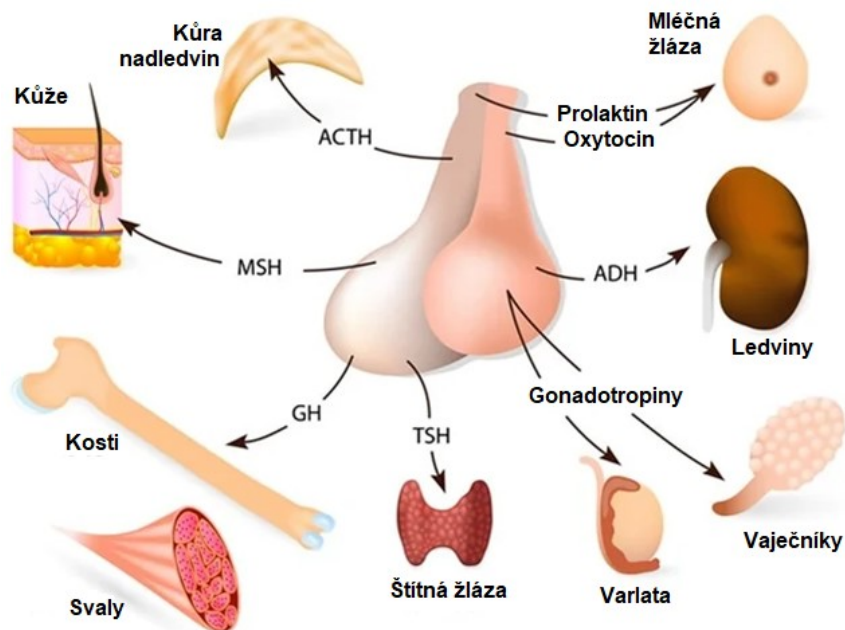
- **Somatotropní buňky** – produkují somatotropin (STH), nazývaný dnes spíše jako růstový hormon (GH), který stimuluje růst, reprodukci buněk a regeneraci buněk. Je to polypeptid s jedním řetězcem obsahujícím 191 aminokyselin. Má mitogenní účinky, působící jen na určité druhy buněk. Stimuluje proteosyntézu a tím i růst jedince, nepřímo působí proliferaci chondrocytů.
- **Mammotropní buňky** – produkují prolaktin (PRL), který stimuluje rozvoj mléčné žlázy a produkci mléka.

Bazofilní buňky jsou umístěny v *pars distalis* adenohypofýzy a secernují glykoproteiny. Rozlišuje se několik typů bazofilních buněk:

- **Thyreotropní buňky** - produkují thyreotropní hormon (TSH), který stimuluje syntézu a uvolňování hormonů štítné žlázy tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3).
- **Gonadotropní buňky** – tvoří folikuly stimulující hormon (FSH), který u žen stimuluje zrání ovariálního folikulu, u mužů podporuje spermatogenezi. Dále pak luteinizační hormon (LH), který inhibuje růst vajíčka, zvyšuje účinek estradiolu na skladování a využití cholesterolu a podporuje tvorbu pohlavních hormonů v luteinních buňkách.
- **Kortikotropní buňky** – produkují kortikotropin (adrenokortikotropní hormon, ACTH), který stimuluje růst kůry nadledvin a v ní tvorbu glukokortikoidů. Hlavním glukokortikoidem je u člověka kortisol.

V **bazofilních buňkách** *pars intermedia* je navíc tvořen melanocyty stimulující hormon (MSH, melanotropin), který stimuluje melanocyty k produkci melaninu a přenosu jeho granul do keratinocytů v kůži a ve vlasech.

Přehled hormonů adenohypofýzy je uveden v Obr. 13.



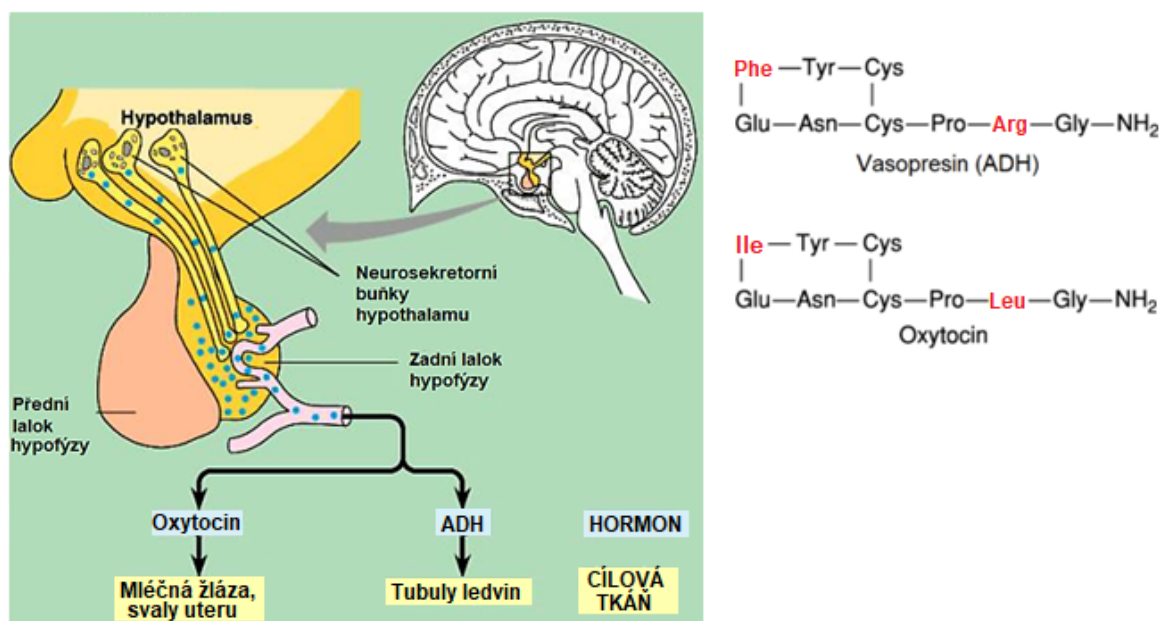
Obr. 13 Hormony adenohypofýzy (upraveno z Dutta 2022)

Hormony neurohypofýzy

Neurohypofýza neboli zadní lalok hypofýzy je tvořen axony neurosekrečních neuronů a dále gliovými buňkami (tzv. pituicyty). Zadní lalok hypofýzy je nervově spojen s hypothalamem a touto cestou se do něj také dostávají **antidiuretický hormon** (ADH, adiuretin, vasopresin) a **oxytocin**, které jsou v neurohypofýze už pouze skladovány a po stimulaci akčním potenciálem uvolňovány do krve exocytózou.

Oxytocin navozuje kontrakce dělohy při porodu a kontrakci mlékovodů při kojení.

Antidiuretický hormon (vasopresin, ADH) zvyšuje zpětnou resorpci Na^+ a vody v distálním tubulu a sběracím kanálku ledvin (Obr. 14).



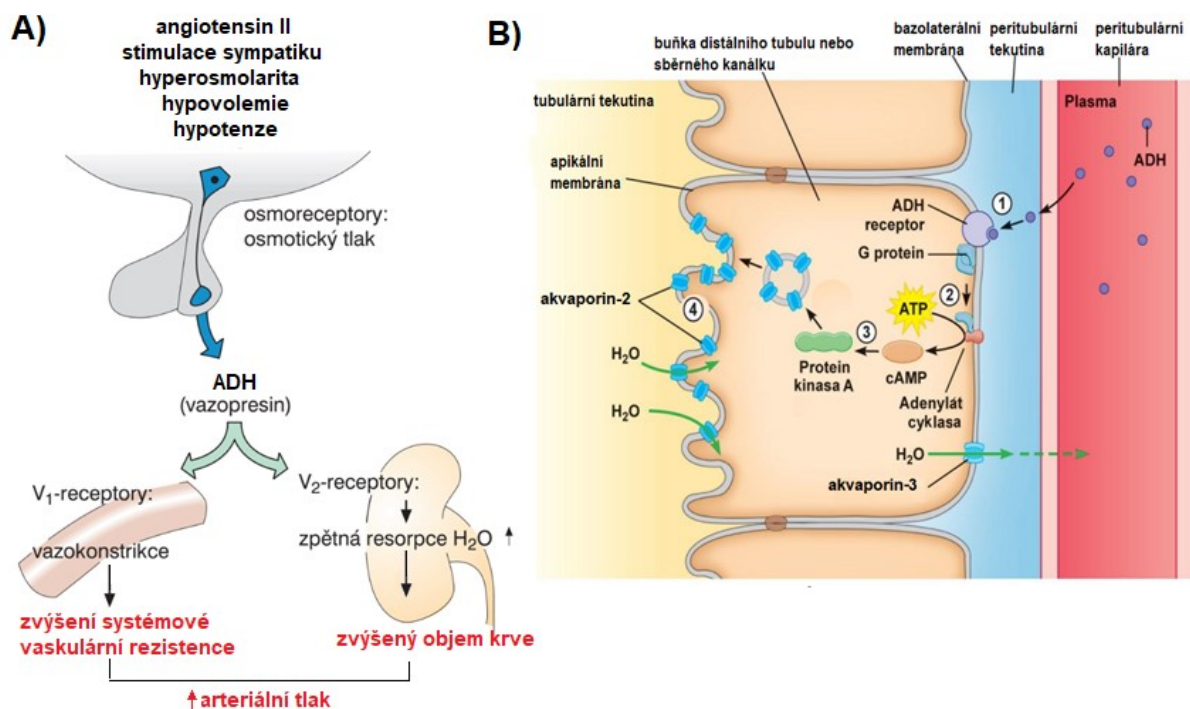
Obr. 14 Endokrinní sekrece neurohypofýzy (upraveno z Campbell a Reece 2005)

Funkce vasopresinu - ADH

Účinky tohoto hormonu jsou dvojí – vasokonstrikční (odtud název vasopresin) a antidiuretické (ADH). Účinek ADH je zprostředkován receptory V_1 a V_2 .

Působením na receptory V_1 tento hormon působí **vasokonstrikci** cestou zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} v buňkách cévní stěny. V předním laloku hypofýzy také tyto receptory zprostředkovávají zvýšenou sekreci kortikotropinu (ACTH).

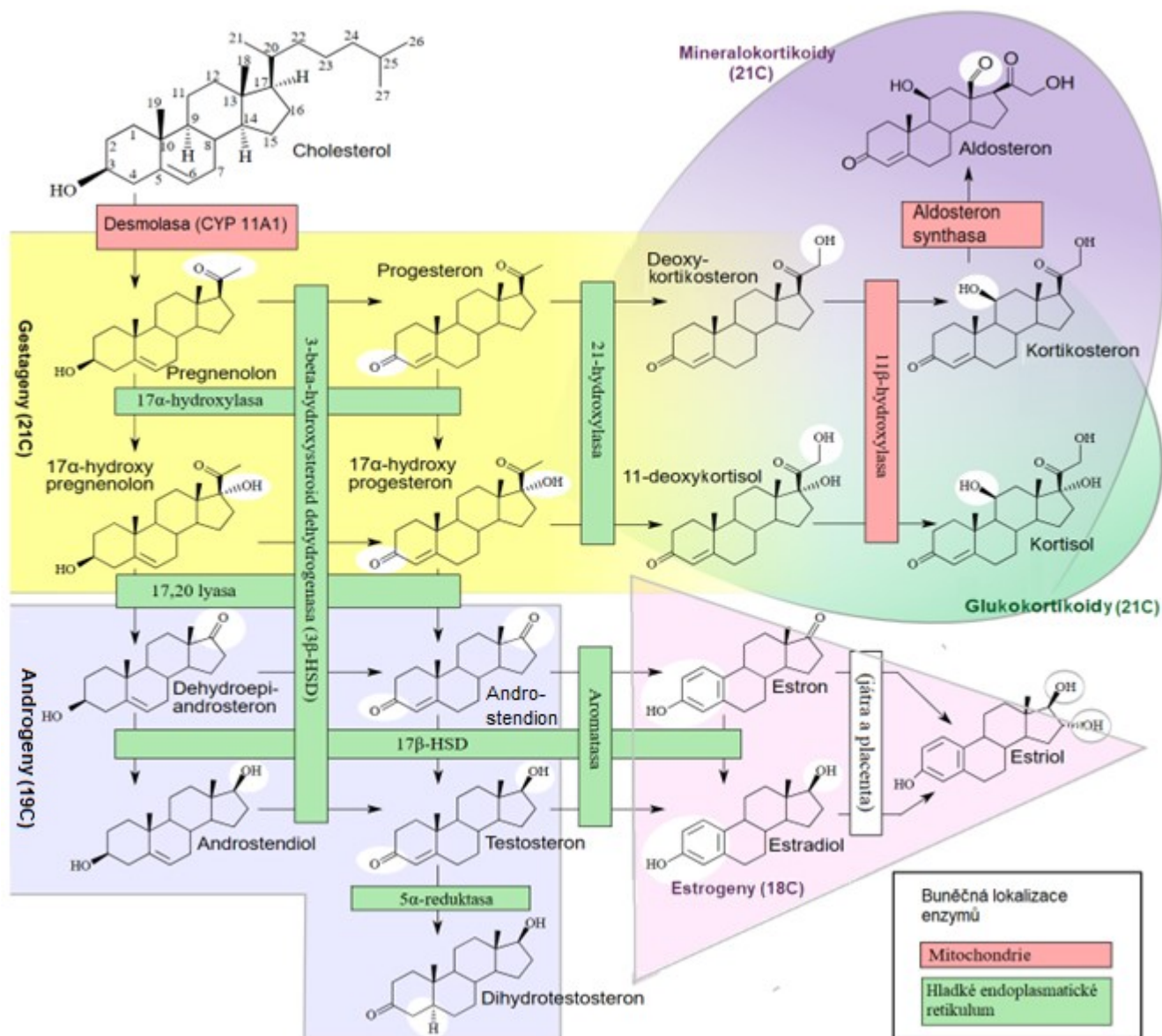
ADH ovlivňuje funkci ledvin velice rychle, avšak je rovněž rychle inaktivován (biologický poločas rozpadu = 18 min). **Antidiuretický účinek** je zajištěn receptory V_2 a cílovým orgánem jsou ledviny. Druhým poslem je cAMP, jehož zvýšení vyvolává přesun proteinových kanálů pro vodu (akvaporinů) do luminárních membrán sběrných kanálek a následnou difúzi vody. Akvaporiny se řadí mezi integrální membránové proteiny.



Obr. 15 A) Podněty pro sekreci vasopresinu a jeho působení cestou receptorů V_1 a V_2 (upraveno z Lüllman et al. 2004); B) Akvaporiny v regulaci transporu vody (upraveno z Brown a Fenton 2011)

Steroidní hormony

Steroidní hormony jsou syntetizovány z cholesterolu vícestupňovou konverzí. Cholesterol je prekurzorem pěti hlavních tříd steroidů: gestagenů, glukokortikoidů, mineralokortikoidů, androgenů a estrogenů. Každá z těchto tříd zodpovídá za důležité fyziologické funkce. Obr. 16 sumarizuje syntézu steroidních hormonů u člověka.

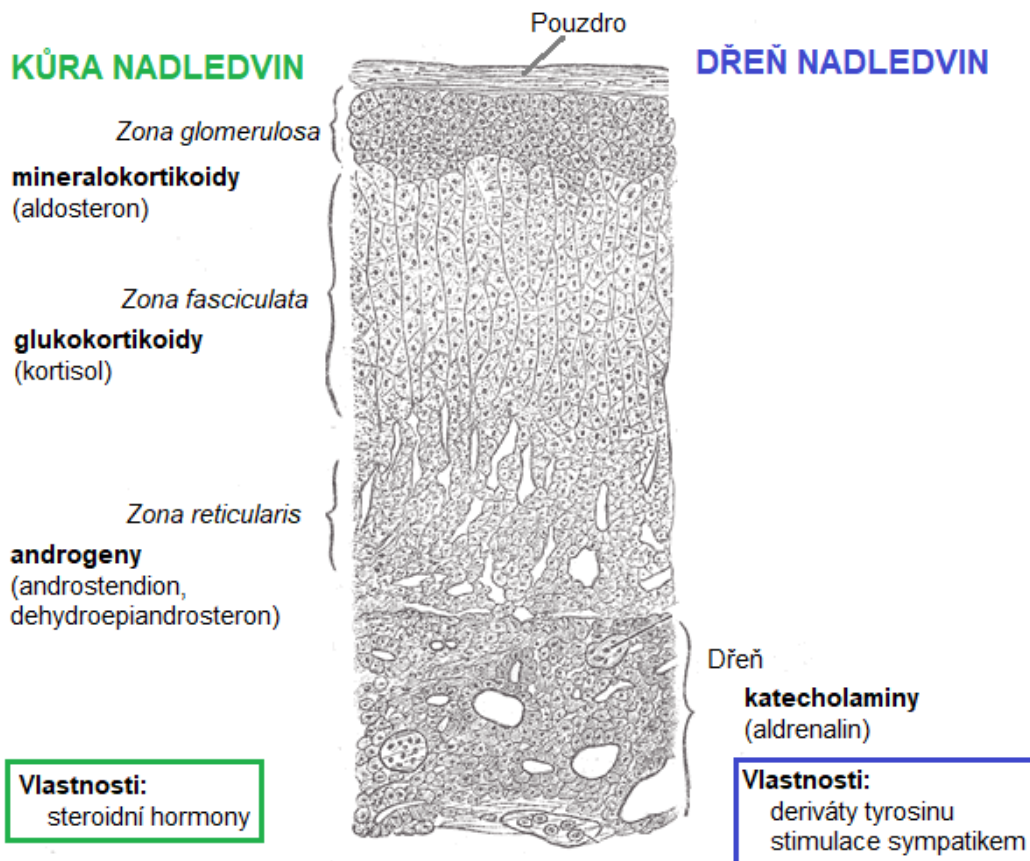


Obr. 16 Přehled syntézy steroidních hormonů u člověka. Barevná pole vyjadřují charakter účinku a jeho intenzitu (upraveno z Häggström 2009).

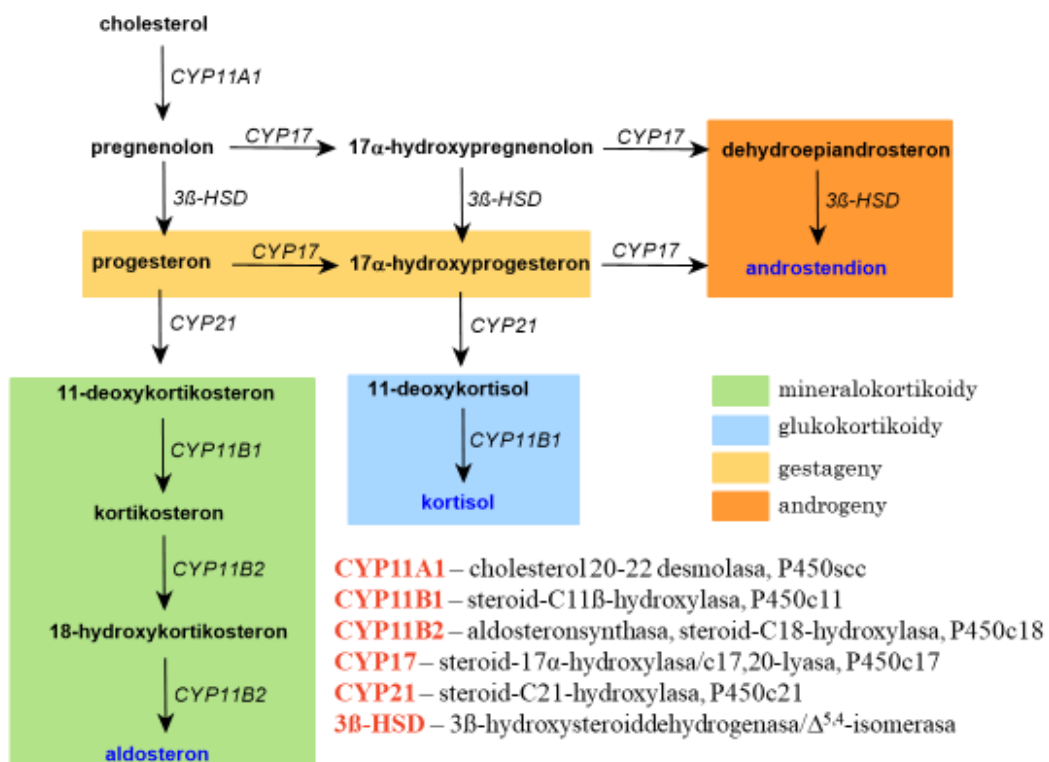
Endokrinní produkce nadledvin

Nadledviny jsou tvořeny dvěma částmi – kůrou a dřemí, které produkují dva různé typy hormonů. Kůra nadledvin produkuje v jednotlivých vrstvách tkáně steroidní hormony s částečně se lišícími účinky (viz Obr. 17). Dřem nadledvin produkuje katecholaminy, zejména adrenalin, minoritním produktem je noradrenalin.

Výchozí látkou pro syntézu steroidních hormonů je cholesterol. Na vzniku konečných produktů se postupně účastní řada enzymů. Většina těchto enzymů patří co do struktury do skupiny cytochromů P450 (CYP, viz Obr. 18).

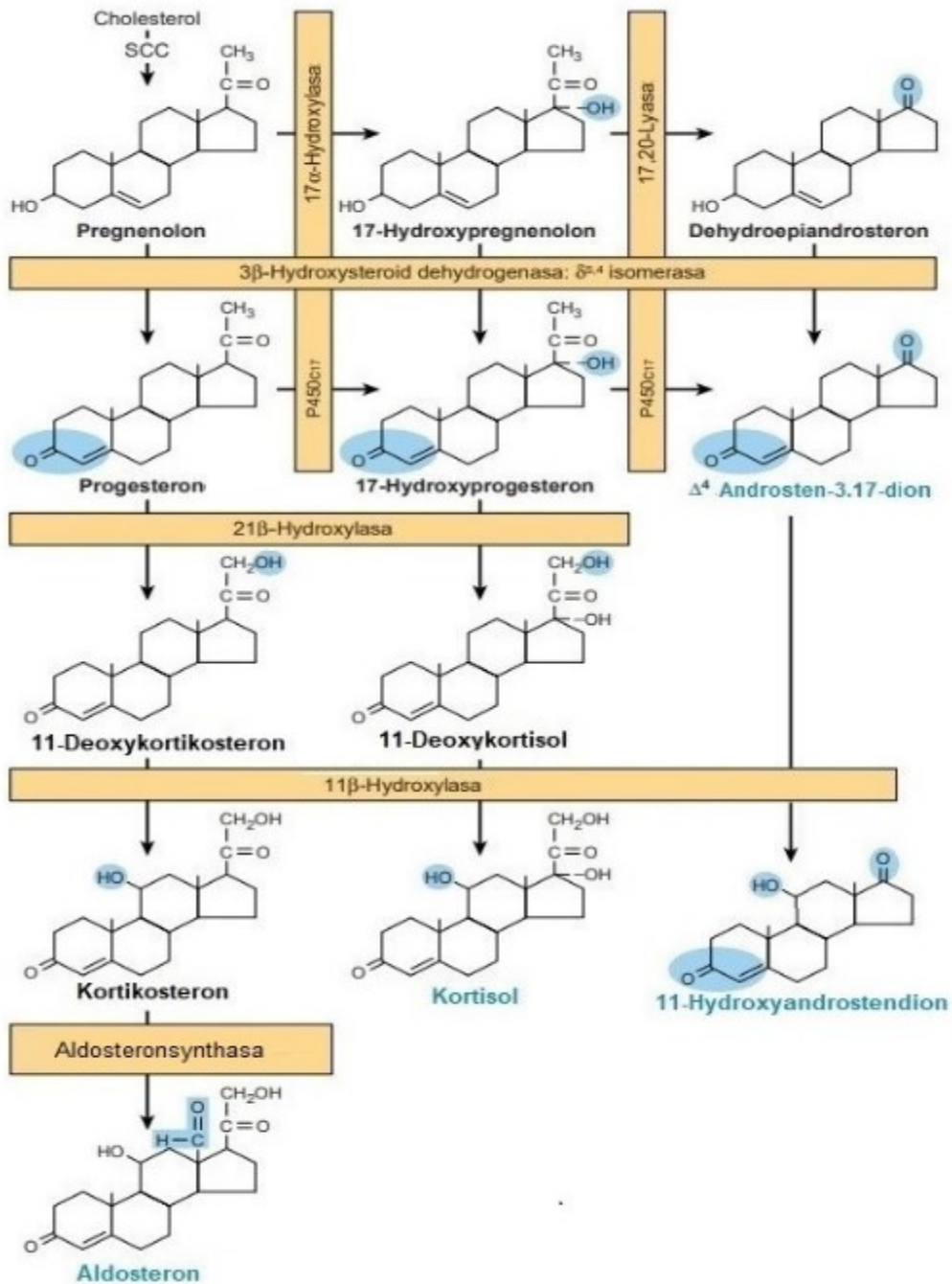


Obr. 17 Hormonální produkce nadledvin (upraveno z Online zdroj 1).



Obr. 18 Stručný přehled syntézy steroidních hormonů nadledvin

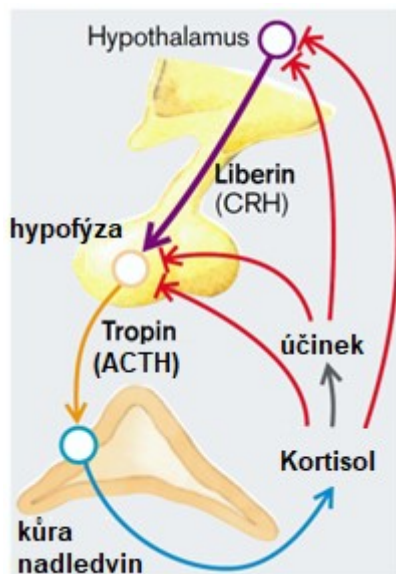
Obr. 19 znázorňuje struktury jednotlivých steroidních hormonů, jejich strukturální charakteristiky a názvy enzymů podle běžné enzymové nomenklatury.



Obr. 19 Syntéza steroidních hormonů kůry nadledvin, jejich struktury a názvy enzymů, katalyzujících jejich syntézu (upraveno z Rodwell et al. 2018)

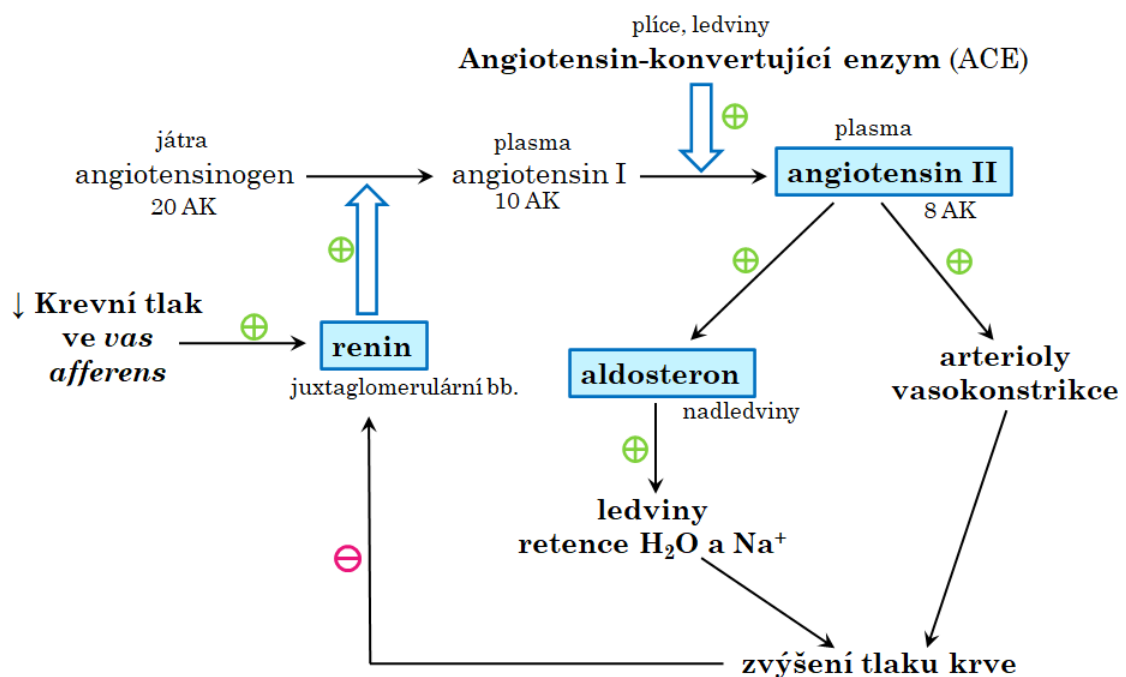
Syntéza steroidních hormonů nadledvin je regulována kortikotropinem (ACTH) z adenohipofýzy. V regulaci se uplatňuje princip negativní zpětné vazby. Kortikotropin se uplatní zejména v regulaci **kortisolu** jako hlavního produktu skupiny kortikoidů nadledvin (viz Obr. 20). V této regulaci se uplatní také růstové účinky kortikotropinu zejména na oblast *Zona fasciculata*, kde se kortisol právě vytváří. Kortisol je uvolňován z buněk nadledvin do krevní

plasmy, kde se reverzibilně váže na plazmatický globulin – transkortin, plazmatický albumin a část je v krevní plasmě volná a má biologický účinek. Kortisol má především glukokortikoidní funkci, reguluje metabolismu živin – sacharidů, bílkovin i tuků.



Obr. 20 Regulace kortisolu (upraveno ze Silbernagl a Lang 2012)

Aldosteron, hlavní mineralokortikoid, se tvoří v *zona glomerulosa*. Je také regulován kortikotropinem, avšak jeho hlavním regulátorem je angiotenzin II jako konečný hormon systému renin-angiotenzin (viz Obr. 21). Aldosteron podporuje zpětnou resorpci sodných iontů a vody v ledvinných tubulech z primární moči a naopak vylučování K^+ a H^+ iontů.



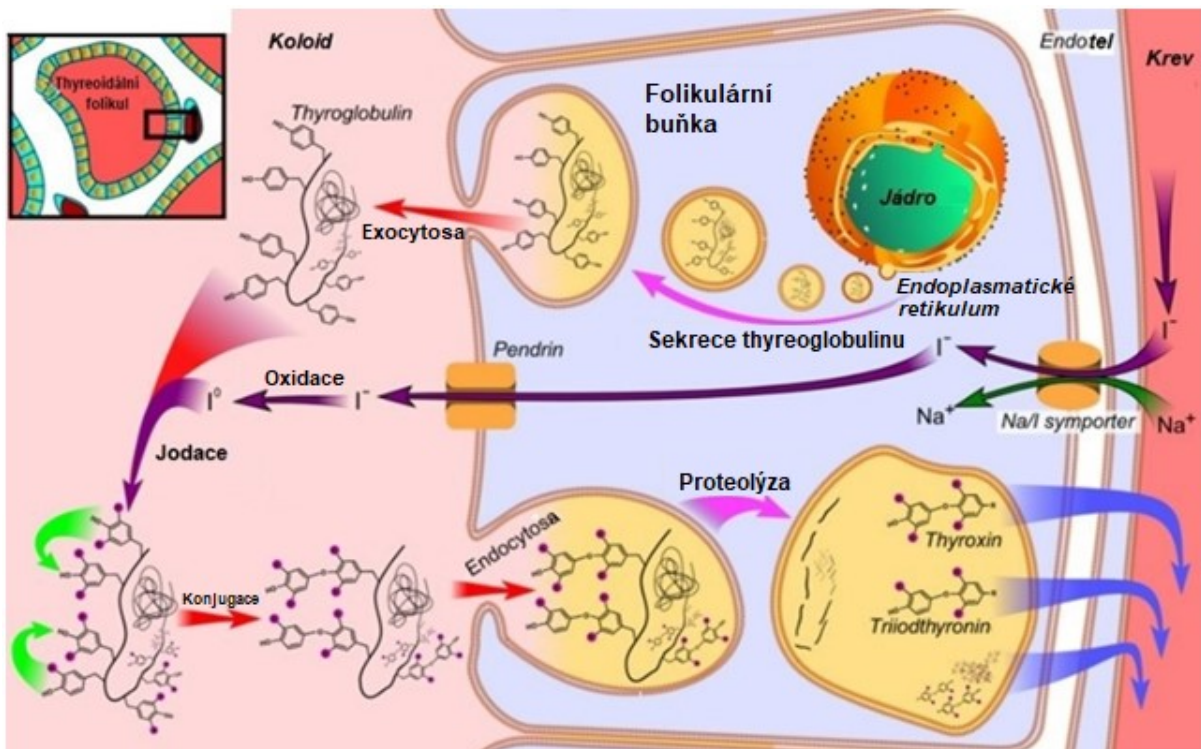
Obr. 21 Regulace aldosteronu (osa renin-angiotenzin-aldosteron)

Nadledvinové androgeny jsou tvořeny v nízké koncentraci, a proto nemají při vyrovnané steroidní produkci výraznou úlohu. Dehydroepiandrosteron má mírné maskulinizační a anabolické účinky. Projeví se až jeho zvýšená syntéza (viz dále – adrenogenitální syndrom, virilizace u žen, *pubertas praecox*).

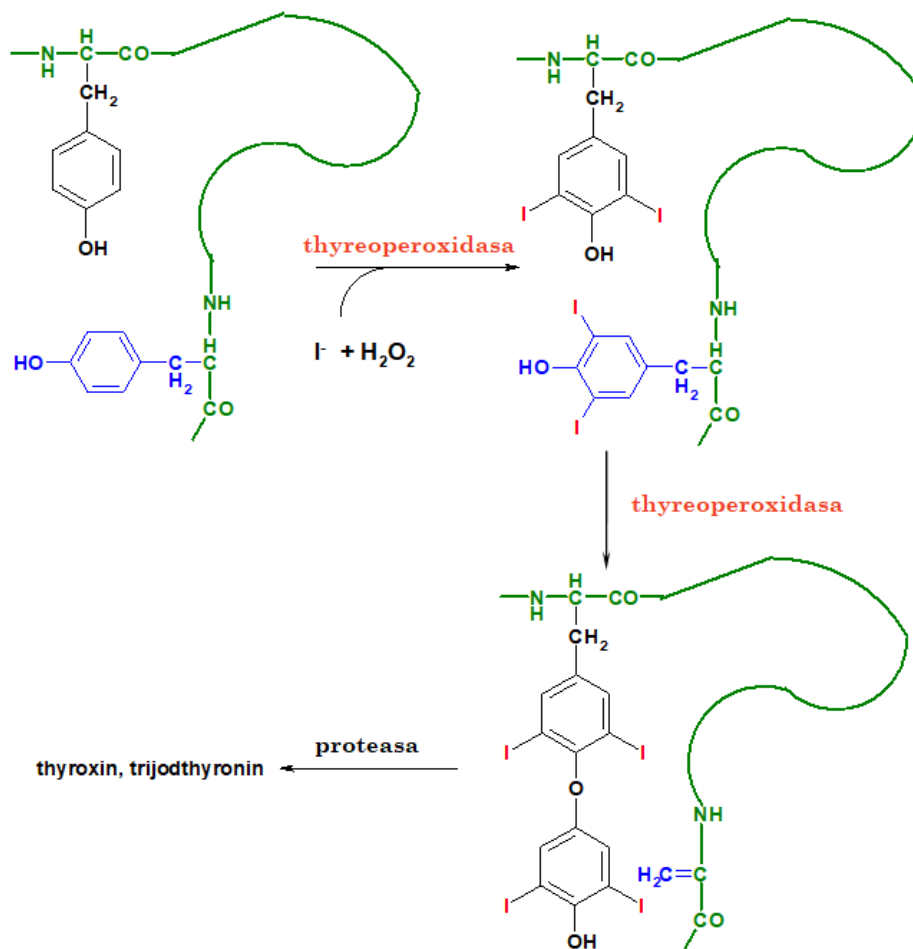
Hormony štítné žlázy

Štítná žláza je tvořena dvěma laloky na ventrální straně trachey. Produkuje hormony thyroxin (označovaný T4, protože obsahuje 4 atomy jódu) a trijodthyronin (označovaný T3, protože obsahuje 3 atomy jódu).

Folikulární buňky štítné žlázy tvoří protein thyreoglobulin, který je následně jóduván na tyrosinu. Jod se dostává z krve do folikulu symportním mechanismem se sodnými ionty na bazálním pólu folikulárních buněk, následně je oxidován a poté se váže na tyrosinové zbytky v molekule thyreoglobulinu. Toto navázání se děje už uvnitř folikulů – v koloidu (viz Obr. 22). Jodace thyreoglobulinu je katalyzována enzymem thyreoperoxidasou. Hormony T3 a T4 jsou pak uvolňovány proteolytickým procesem, který probíhá v lyzosomech (viz Obr. 23). Tyto hormony se pak dostávají do krve usnadněnou difuzí. Sekrece hormonů štítné žlázy je řízena thyreotropinem (TSH), produkovaným adenohypofýzou.

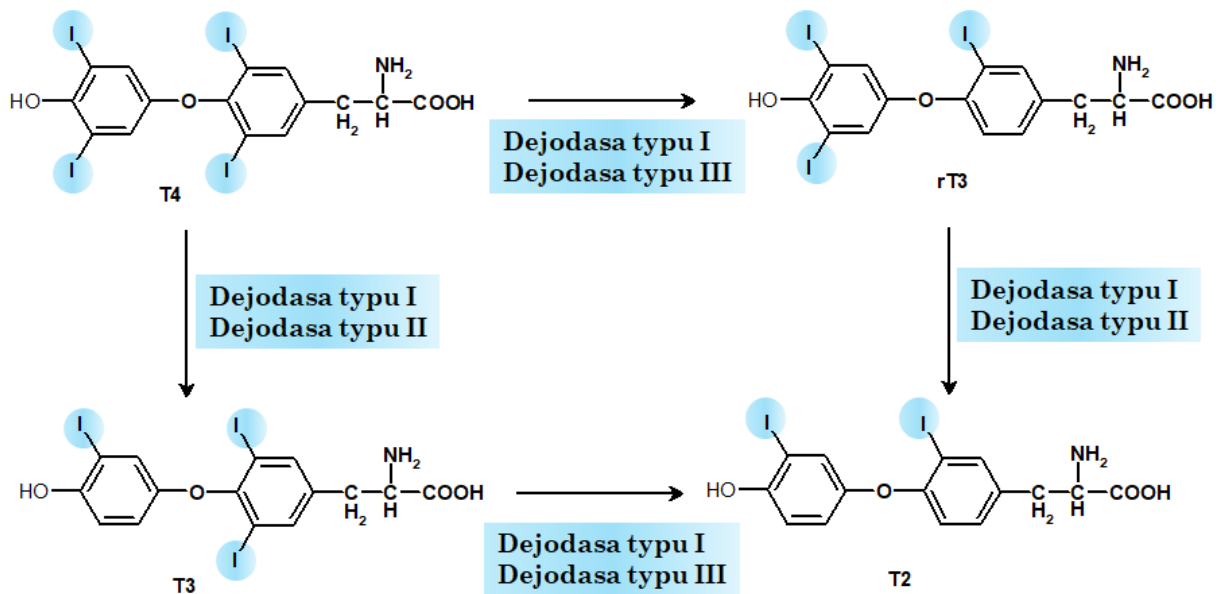


Obr. 22 Přehled tvorby hormonů štítné žlázy (upraveno z Häggström 2011)



Obr. 23 Jodace thyroglobulinu a proteolytické uvolnění tyroxinu a trijodthyroninu

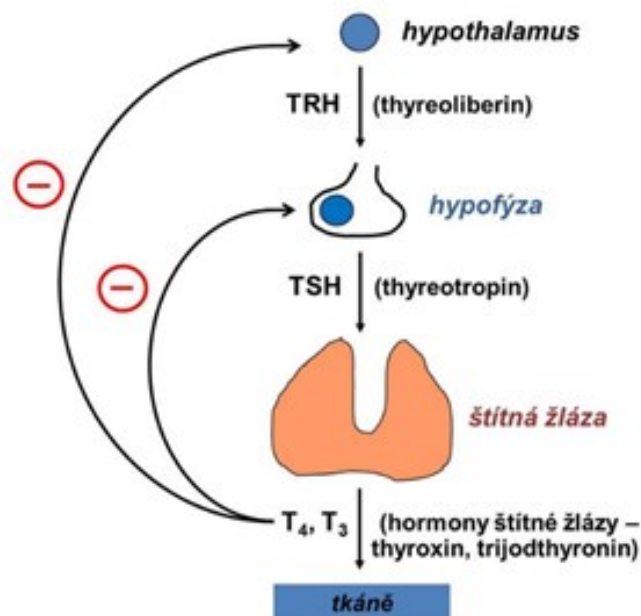
Asi 80 % secernovaného hormonu představuje thyroxin (T4), zatímco trijodthyronin pouze 20 %. Transport T4 a T3 krví se uskutečňuje ve vazbě na thyroxin vázící globulin (TBG, thyroxin binding globulin) a v menší míře na prealbumin (transthyretin, TBPA). V cílových buňkách v játrech, ledvinách a svalových buňkách však dochází k přeměně T4 na T3. T3 se váže na receptory cílových buněk s desetkrát větší afinitou než T4, a proto se považuje za hlavní metabolicky aktivní hormon. Dejodace je katalyzována třemi typy dejodas. Vedle konverze na aktivní trijodthyronin dochází také k přeměně na reverzní trijodthyronin rT3 (viz Obr. 24). Reverzní T3 má slabší účinky, představuje tedy již inaktivační krok. K úplné inaktivaci dochází další dejodací, deaminací a dekarboxylací.



Obr. 24 Dejodace T₄ a T₃ (upraveno z Forrest a Nunez 2009)

Hormony štítné žlázy se váží na specifické receptory v jádře cílových buněk. K účinkům patří podpora proteosyntézy (zvýšení transkripce genů). Velmi vysoké koncentrace T₃ naopak inhibují proteosyntézu a způsobují negativní dusíkovou bilanci.

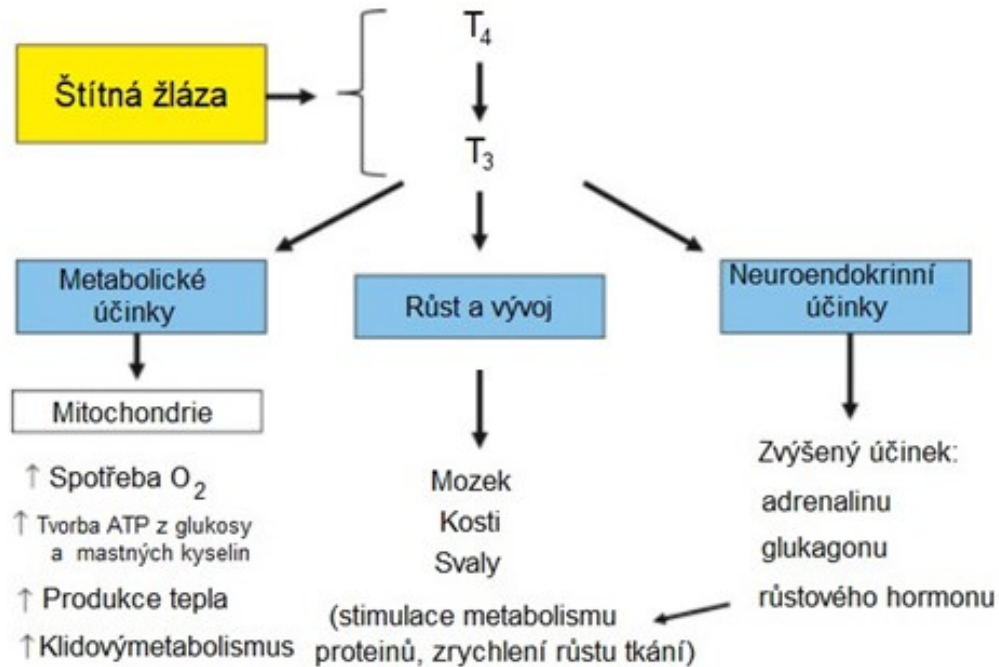
Vyrovnaná sekrece thyreoidních hormonů je zajišťována mechanismem zpětné vazby přes hypothalamus a adenohypofýzu (Obr. 25). T₃ má silnější inhibiční účinek na sekreci thyreotropinu než T₄. Činnost štítné žlázy je regulována také koncentrací jódu v organismu.



Obr. 25 Zpětnovazebná regulace hormonů štítné žlázy (Racek 2019)

Hormony štítné žlázy mají řadu biologických účinků (Obr. 26), mezi které patří zvýšení bazálního metabolismu provázené zvýšenou spotřebou kyslíku a produkcí tepla. Jejich vlivem stoupá resorpce glukosy z GIT, glykolýza i glukoneogeneze, lipolýza a produkce mastných

kyselin, proteokatabolismus a uvolnění aminokyselin ze svalů. Působí na růst kostí a vývoj mozku u plodu. Zvyšují srdeční výdej a snižují periferní odpor. Zesilují účinek dalších hormonů, např. adrenalinu, glukagonu a růstového hormonu.



Obr. 26 Účinky hormonů štítné žlázy (upraveno z Hackney 2016)

Dalším hormonem, který štítná žláza produkuje, je kalcitonin (thyreokalcitonin), jehož základní funkcí je inhibovat kostní resorpci, aktivovanou osteoklasty. Kalcitonin je polypeptid, složený z 32 aminokyselin. Jeho koncentrace stoupá při hyperkalcemii. Kalcitonin snižuje koncentraci vápenatých iontů v krvi a představuje tak antagonistu k parathormonu (hormonu příštítných tělísek). Snížení koncentrace plazmatického vápníku se uskutečňuje třemi mechanismy: inhibicí absorpce ionizovaného vápníku ze střeva; inhibicí reabsorpce vápníku v ledvinných tubulech; inhibicí aktivity osteoklastů.

PORUCHY ENDOKRINNÍCH REGULACÍ

Poruchy regulace konkrétního hormonu se projevují jako zvýšení nebo snížení jeho účinku. Podle toho, jaké jsou účinky hormonu produkovaného danou žlázou, rozlišujeme:

- **poruchy hyperfunkční**, při kterých jsou účinky hormonu nadměrné (kvůli nadbytečnému množství hormonu, případně z důvodu zvýšeného množství nebo citlivosti jeho receptorů)
- **hypofunkční poruchy**, při kterých jsou účinky hormonu příliš nízké.

U vícestupňových regulací můžeme navíc rozlišovat poruchy centrální, poruchy spočívající ve vlastní endokrinní žláze, případně periferní poruchy (poruchy transportních proteinů, poruchy receptorů, poruchy postreceptorové signální dráhy nebo změny v eliminaci hormonu, kdy bývá příčinou zvýšená nebo snížená degradace), viz Tab. 2.

Tabulka 2 Přehled obecných příčin endokrinní dysfunkce

Obecné příčiny	Hyperfunkce	Hypofunkce
Centrální (sekundární/hypofyzární nebo terciární/hypothalamické)	Změny syntézy hormonu, hypersekrece	Funkční defekt syntézy (tropiny, liberiny, statiny), hyposekrece
	Poruchy regulace	Poškození funkční tkáně
	Poškození funkční tkáně	
Endokrinní žláza (primární)	Funkční defekt	Funkční defekt
	Poškození funkční tkáně	Poškození funkční tkáně
Periferní	Poruchy transportních bílkovin	Poruchy transportních bílkovin
	Poruchy receptorů	Poruchy receptorů
	Patologická aktivace postreceptorové signální dráhy	Poruchy postreceptorové signální dráhy
	Snížená degradace	Zvýšená degradace
Další příčiny	Ektopická tvorba hormonu	
	Iatrogenní dávka hormonu	

V případě hyperfunkce přichází navíc v úvahu ektopická produkce hormonu (tj. mimo endokrinní žlázu), eventuálně předávkování hormonu při substituční terapii, buď chybou pacienta, nebo chybou lékaře („iatrogenní“ příčina).

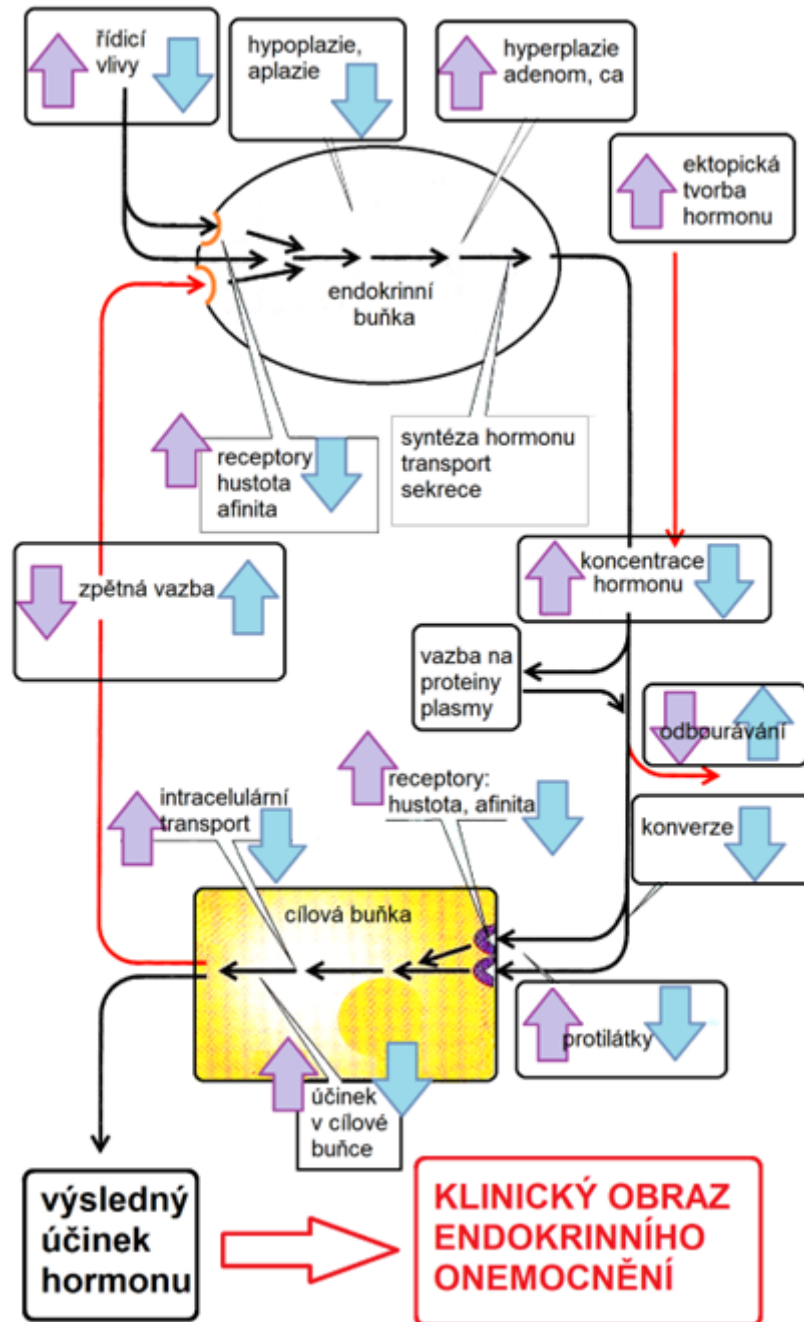
Jiný způsob je dělení endokrinních poruch na primární, sekundární a terciární:

- **primární** – porucha postihuje periferní žlázu a dochází k autonomní změně sekrece hormonů
- **sekundární** – příčinu je nutno hledat v regulačním mechanismu, který periferní žlázu řídí; může jít o nadřazenou žlázu (adenohypofýzu), porucha však může být způsobena i

odchylkou regulační veličiny (například hladina ionizovaného kalcia a jí řízená aktivita příštítných tělísek)

- **terciální** – změny v sekreci periferních hormonů jsou způsobeny zprostředkovaně na podkladě vícestupňové regulace (hypothalamus – hypofýza – periferní žláza – cílová tkáň) nebo vznikají na podkladě dlouhodobé adaptace endokrinní žlázy.

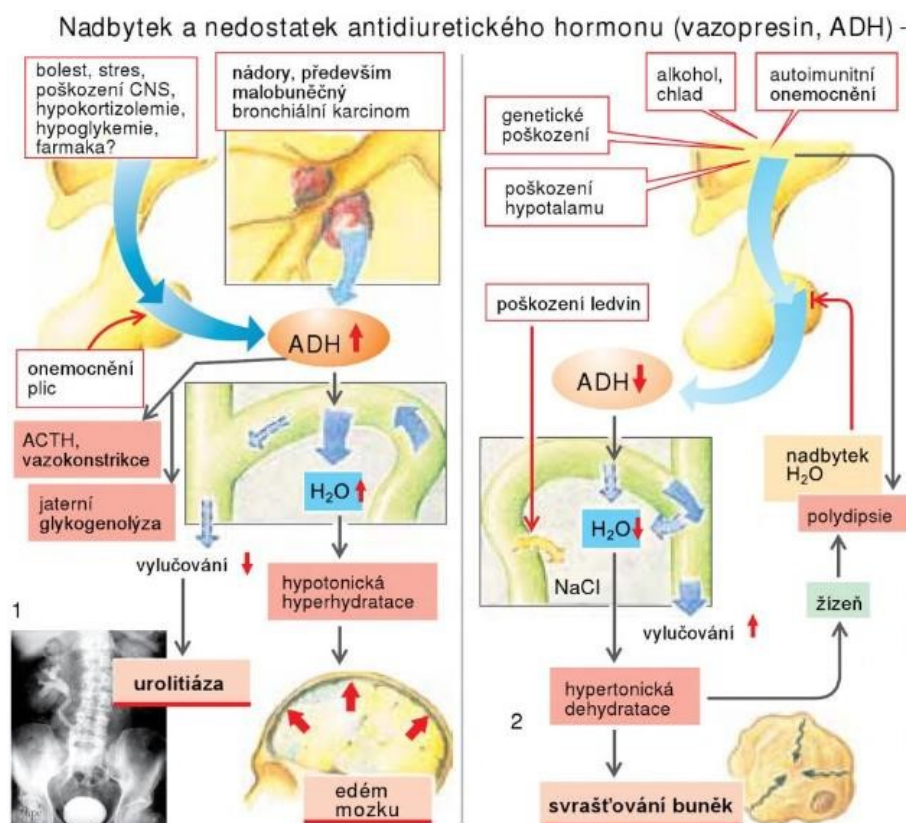
Obr. 27 shrnuje obecné příčiny hormonálních dysregulací a jejich výsledek v klinickém obrazu endokrinní choroby.



Obr. 27 Přehled příčin endokrinních onemocnění (upraveno ze Silbernagl a Lang 2012)

Poruchy hypothalamických hormonů secernovaných zadním lalokem hypofýzy

V této části budeme rozebírat stavy související s nadbytkem a nedostatkem ADH (Obr. 28), protože hyposekrece i hypersekrece oxytocinu patří mezi vzácné až velmi vzácné stavy, které nemají větší klinický význam.



Obr. 28 Nadbytek a nedostatek vasopresinu (podle Silbernagl a Lang 2012)

Poruchy sekrece a působení vasopresinu (ADH)

Syndrom neadekvátní sekrece ADH (SIADH, *syndrome of inappropriate ADH secretion*)

Tento syndrom je charakterizován zvýšenou sekrecí ADH (vazopresin), která není závislá na osmolalitě plazmy. Následkem je zvýšená reabsorpce vody v distálních tubulech ledvin. Dochází tak k hypoosmolalitě extracelulární tělesné tekutiny a současně k vysoké osmolalitě moči. Takto nízká osmolalita plazmy vede k přesunu tekutiny z extracelulárního prostoru do intracelulárního. Hypoosmolalita je spojena s euvolémií, nedochází tedy ke změnám krevního objemu. Expanze extracelulárního objemu však vede ke zvýšené hladině atriálního natriuretického faktoru a ke snížení reabsorpce sodíku v proximálním tubulu ledvin. To se projeví jako hyponatremie a hypochloremie. Následkem těchto změn dochází k poruchám nervosvalového dráždění, poruchám činnosti mozku (mráкотné stavy, delirantní stavy, poruchy vědomí až koma) a poruchám krevního oběhu. Tento stav se označuje také jako otrava vodou

a může vést ke smrti. Hlavní příčiny tohoto onemocnění shrnuje Tabulka 3. Tento syndrom může vzniknout rovněž iatrogeně (lčba enuretiků adiuretinem).

Tabulka 3 Příčiny SIADH (upraveno z Karásek et al. 2008)

Nádory	<ul style="list-style-type: none"> • Karcinomy (bronchogenní malobuněčný, duodena, pankreatu, ovaria, dělohy, prostaty, močového měchýře) • Jiné nádory (mezoteliom, thymom, Ewingův sarkom, leukemie)
Onemocnění CNS	<ul style="list-style-type: none"> • Expanzivní léze (nádor, absces, hematom, edém mozku, hydrocefalus) • Kranocerebrální trauma • Záněty (encefalitida, meningitida) • Degenerativní a demyelinizační procesy (Guillainův–Barrého syndrom, roztroušená skleróza, amyotrofická laterální skleróza) • Jiné (delirium tremens, subarachnoideální krvácení)
Navozené léky	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulace sekrece ADH (nikotin, tricyklická antidepresiva, fenothiaziny) • Potenciace účinku ADH (adiuretin, desmopresin, inhibitory syntézy prostaglandinu) • Obojí nebo neznámý účinek (ACE inhibitory, karbamazepin, chlorpropamid, tolbutamid, SSRI, inhibitory MAO, MDMA, cyklofosfamid, vinkristin, barbituráty, morfin)
Onemocnění plic	<ul style="list-style-type: none"> • Infekce (bakteriální či virová pneumonie, tuberkulóza, aspergilóza, plicní absces) • Jiné (CHOPN, cystická fibróza, pneumotorax, akutní respirační selhání, ventilace s pozitivním přetlakem)
Další příčiny	<ul style="list-style-type: none"> • AIDS, akutní intermitentní porfyrie, chronická fyzická zátěž

Diabetes insipidus (žíznivka, úplavice močová)

Rozlišuje se **diabetes insipidus centralis** a **diabetes insipidus renalis**. Oba typy žíznivky jsou spojeny s antidiuretickým hormonem.

Centrální (neurogení) diabetes insipidus je onemocnění způsobené nedostatečnou produkcí ADH (vazopresinu). Nedostatek hormonu se projeví polyurií a velká ztráta tekutin vede k polydipsii. Příčinou vzniku nemoci může být postižení hypotalamických jader produkujících ADH, porucha neurohypofýzy a transportu ADH do krevního oběhu (Tab. 4). *Diabetes insipidus centralis* je až v 45 % idiopatický.

Tabulka 4 Příčiny nedostatečné produkce ADH

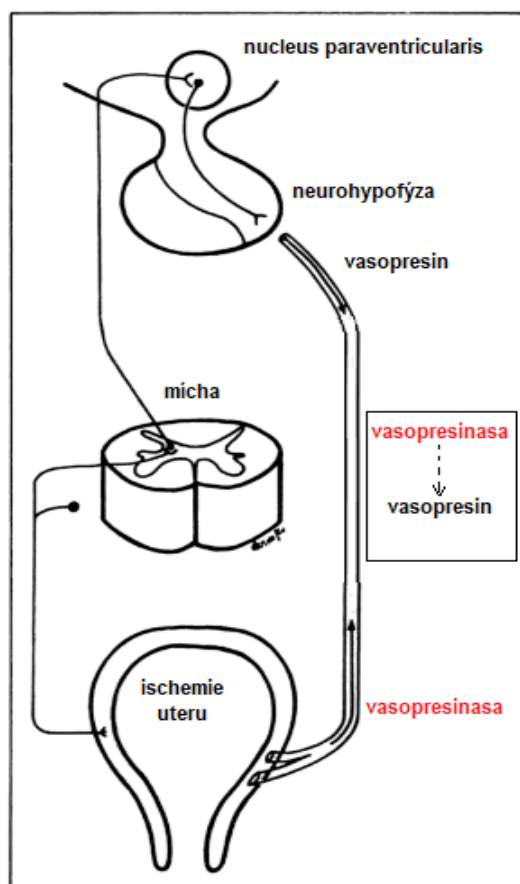
Vrozené poruchy a genetické defekty v tvorbě hormonu
Nádory hypothalamo-hypofyzární oblasti (nejčastěji kraniofaryngeom, adenom, meningiom)
Autoimunitní postižení hypothalamu a destrukce jader, které produkují hormon
Trauma či jiné mechanické postižení hypothalamu nebo hypofýzy
Zánět
Cévní léze, hemoragie
Iatrogenní postižení

Nefrogenní (renální) diabetes insipidus není způsoben defektem produkce antidiuretického hormonu, nýbrž jeho nedostatečným působením, kdy tubulární buňky nejsou schopny reagovat na normální koncentraci ADH. Příčinou nefrogenního diabetu je mutace genu pro vazopresinový receptor V2 nebo genu pro akvaporin 2.

- **Poruchy vasopresinového receptoru V2:**
 - membránový receptor V2 není syntetizován, např. pro nestabilitu jeho mRNA a její rychlou degradaci
 - tvoří se mutovaný receptor s neobvyklou konformací, který se nezačlení do membrány
 - mutovaný receptor V2 nereaguje na ADH
 - komplex hormon-receptor neaktivuje adenylátcyklasu
- **Poruchy akvaporinu AQP2:**

Je popsáno několik desítek mutací. Mnohem častější je však získaná forma. Příčinou může být nefropatie postihující dřeň ledviny a distální tubuly při polycystické chorobě ledvin, při chronické pyelonefritidě nebo dalších chorobách ledvin. Jako iatrogenní příčina se uvádí léčba lithiem.

Gestační diabetes insipidus může vzniknout u matky během těhotenství. Příčinou je produkce enzymu vasopresinasy, která katalyzuje rozklad molekuly vasopresinu (ADH), viz Obr. 29.



Obr. 29 Gestační žíznivka – rozklad ADH vasopresinasou (upraveno z Botella Llusía a Clavero Núñez 1993)

Poruchy růstového hormonu (STH) - Nanismus, gigantismus, akromegalie

Jako **nanismus** (nedostatečný vzrůst) se označuje vzrůst, kdy je tělesná výška a růstová rychlost pod 3 % normálu. Rozlišujeme dva typy nanismu:

- **Familiární nanismus**

U familiárního nanismu bývají rodiče také malé postavy. Dospívání nastupuje včas, kostní zrání odpovídá věku a konečná výška v dospělosti je malá.

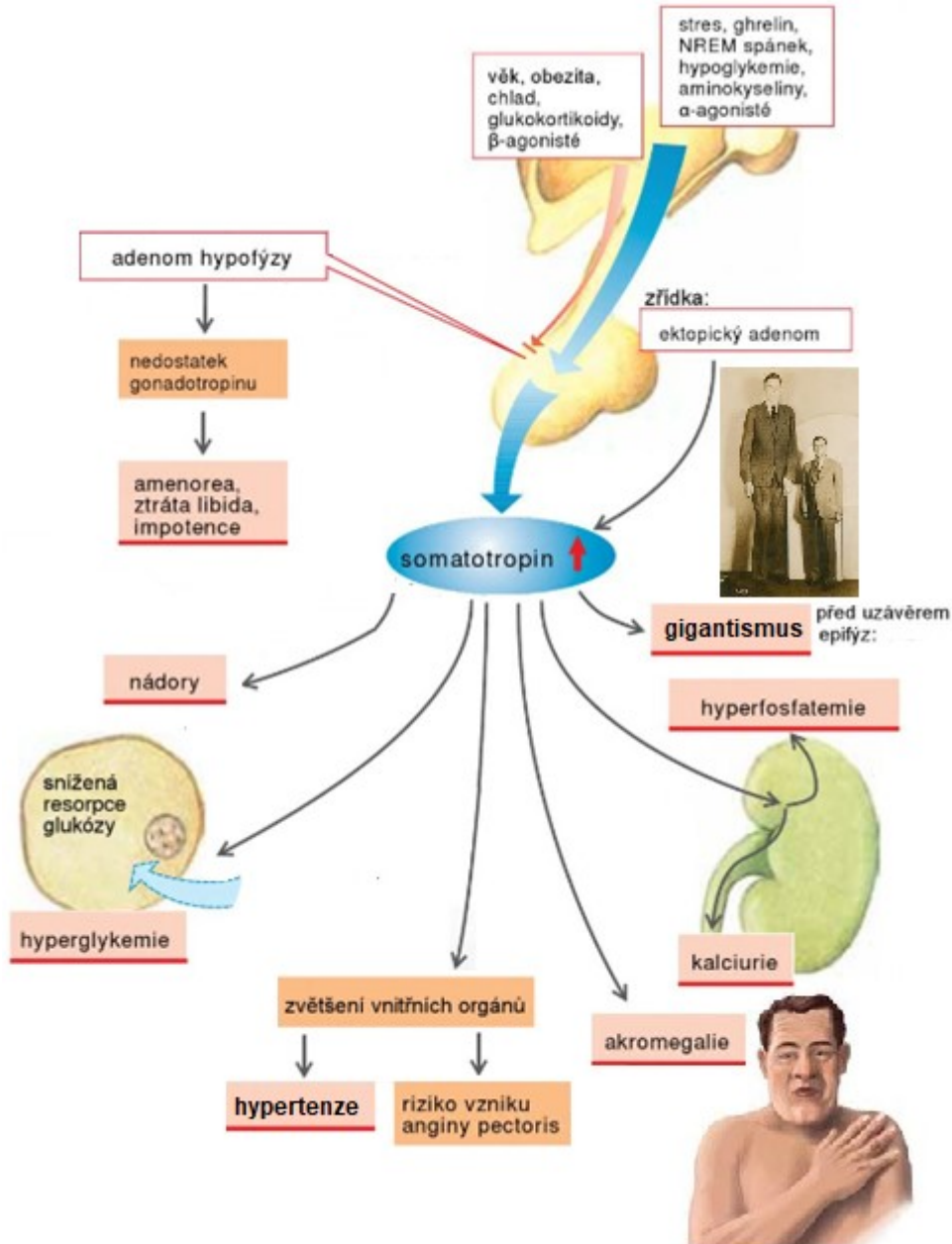
- **Konstituční nanismus**

U konstitučního nanismu je opožděné dospívání, výsledná výška bývá normální.

Příčinou nanismu mohou být i některé genetické vady, závažná chronická onemocnění, onemocnění kostí a chrupavek (rachitis, chondrodystrofie...), endokrinní poruchy v ose hypothalamus-hypofýza-nadledviny a rovněž farmakoterapie glukokortikoidy. Terapie nanismu spočívá v léčbě základního onemocnění. Pokud je příčinou nedostatečná tvorba růstového hormonu nebo hormonů štítné žlázy, je možná substituční terapie. Substituční léčba růstovým hormonem je spojena s určitým rizikem vyvolání nádorového onemocnění.

Gigantismus a akromegalie

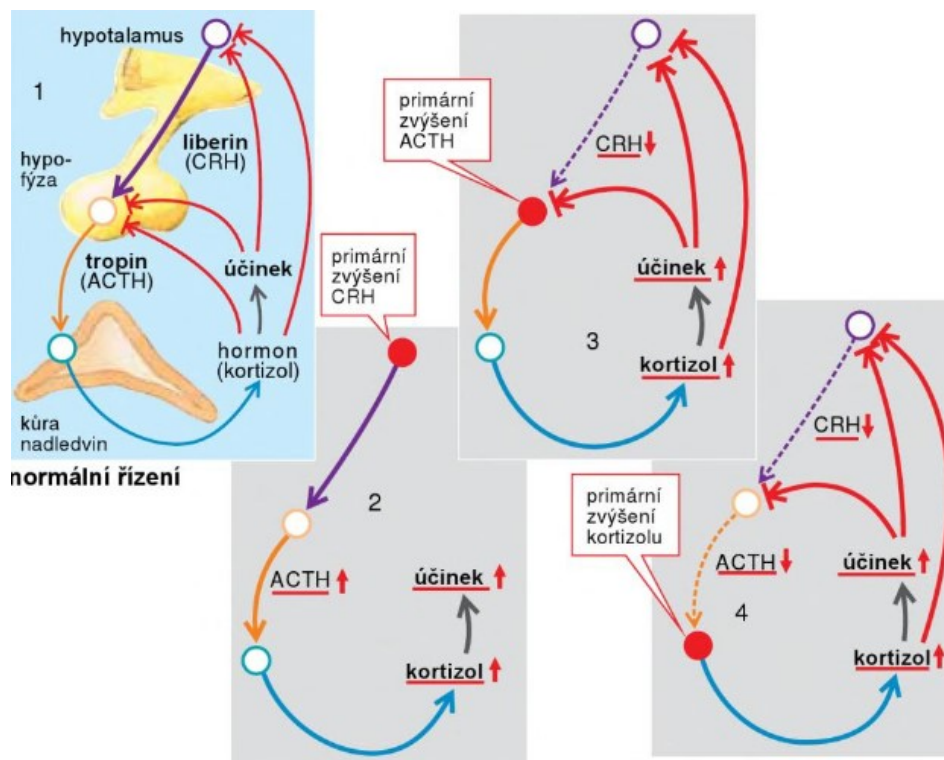
Příčinou obou stavů je nadprodukce růstového hormonu. Gigantismus vzniká u dětí před uzavřením růstových stěrbin, zatímco v dospělosti se zvětšují pouze akrální části těla a vzniká akromegalie. Nejčastější příčinou je hypofyzární adenom produkující růstový hormon.



Obr. 30 Gigantismus a akromegalie (upraveno ze Silbernagl a Lang 2012)

Poruchy hormonů kůry nadledvin

Jak je zřejmé z příkladu v Obr. 31, zobrazujícím regulaci kortisolu, porucha hormonální osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny může mít příčinu v některé ze tří úrovní. Výsledné projevy mohou být podobné. Diagnostikují se biochemickým vyšetřením koncentrace hormonů v krvi. Léčba se pak podle lokalizace poruchy liší.



Obr. 31 Hormonální poruchy osy hypothalamus – hypofýza – nadledviny (podle Silberagl a Lang 2012).

Poměrně časté jsou afunkční adenomy adenohipofyzární tkáně. Příznaky jsou v tomto případě způsobeny většinou anatomickou expanzí hypofyzární tkáně. Vznikají bolesti hlavy, poruchy zorného pole (útlak *chiasma opticum*) nebo parézy okohybných nervů. Teprve velké afunkční tumory způsobí snížení endokrinních funkcí adenohipofýzy. Hormonálně aktivní hyperplazie, adenomy nebo karcinomy hypofýzy se projeví v nadprodukcii některého hypofyzárního hormonu s příslušnými endokrinními příznaky.

Hyperkortisolismus

Termíny Cushingův syndrom a Cushingova nemoc i podstata těchto nemocí jsou známy díky svému objeviteli americkému lékaři Harveyovi Cushingovi téměř sto let. Cushingův syndrom je název pro klinické příznaky a fyzické příznaky vyvolané nadbytkem glukokortikoidů.

- **Periferní Cushingův syndrom (ACTH-independentní, primární)**

Příčinou bývá endokrinně aktivní hyperplazie nebo nádor kůry nadledvin, který může být benigní (adenomy) nebo maligní (karcinomy).

- **Centrální Cushingův syndrom (ACTH-dependentní, sekundární)**

Nadbytek kortikoidů je v tomto případě způsoben endokrinně aktivním hypofyzárním nádorem se zvýšenou sekrecí adrenokortikotropního hormonu (kortikotropin, ACTH). Kortikotropin pak stimuluje kůru nadledvin, což má za následek oboustrannou

adrenokortikální hyperplazii se zvýšenou produkcí kortikoidů. Tento typ se někdy označuje jako Cushingova nemoc.

Dříve se přísně rozlišovala Cushingova nemoc (z hypofyzární nadprodukce) a Cushingův syndrom (příčina je v nadledvinách). Dnes se již na tomto způsobu rozlišení netrvá.

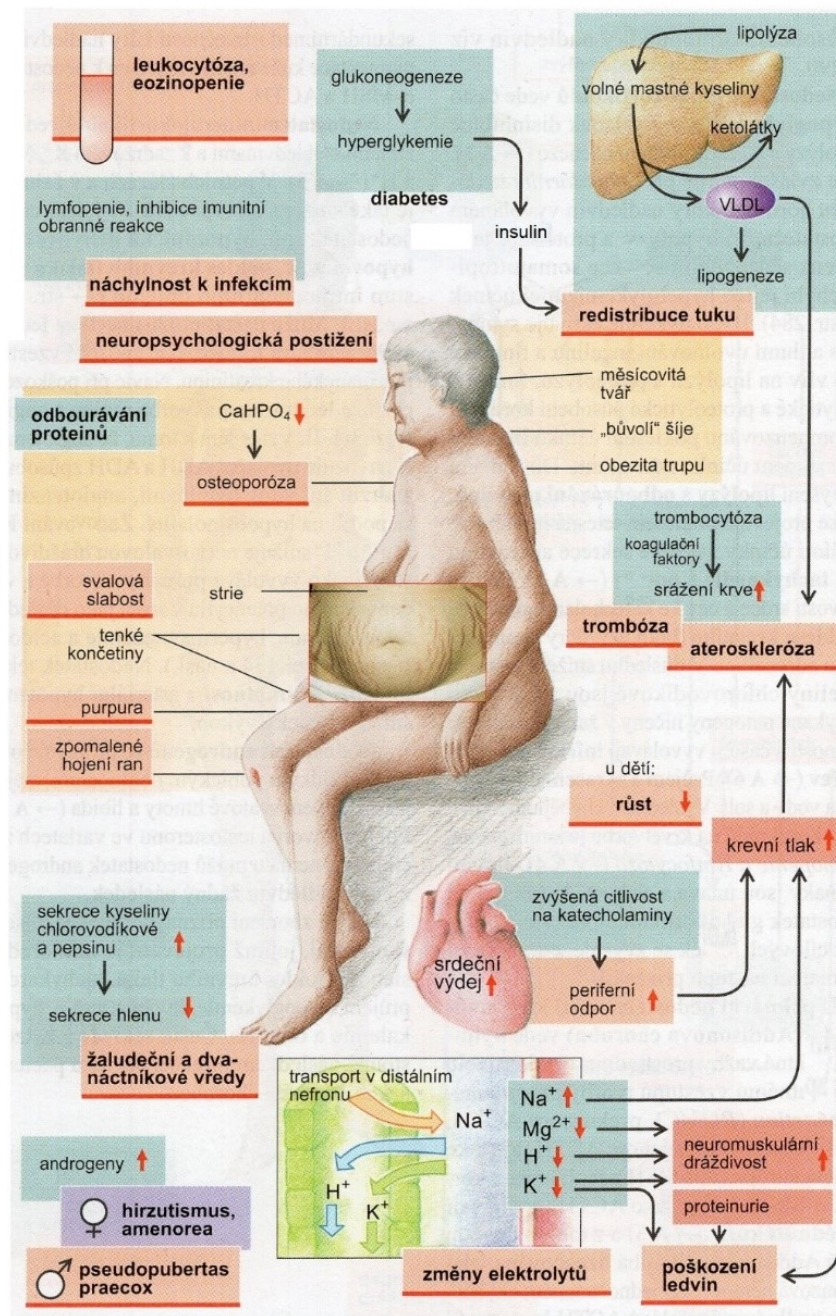
- **Ektopický Cushingův syndrom**

Objevuje se při malobuněčném plicním karcinomu nebo při bronchiálním karcinoidu s tzv. paraneoplastickou tvorbou ACTH. Kortikotropin pak opět stimuluje produkci kortikosteroidů v nadledvinách.

- **Iatrogenní Cushingův syndrom**

Vzhledem k tomu, že léčba chorob kortikoidy je velmi častá, syndrom může být navozen jejich nadměrnými dávkami.

Klinický obraz různých typů Cushingova syndromu je v podstatě stejný a je způsoben vysokou koncentrací kortikosteroidů. Typický je „centrální“ typ obezity s tukovými polštáři rozloženými na trupu a relativně tenkými končetinami. Obličej je zakulacený (MĚSÍČKOVINÝ OBLIČEJ), s tukovými polštáři kolem krku, typická je svalová atrofie, hypertenze, diabetes (z převahy kortisolu jako antagonisty insulinu), osteoporóza (Obr. 32).



Obr. 32 Hyperkortisolismus – Cushingův syndrom (podle Silbernagl a Lang 2012)

Právě v diagnostice Cushingova syndromu je důležité biochemické laboratorní vyšetření. Vysoká koncentrace ACTH ukazuje na centrální nebo ektopickou příčinu, přičemž koncentrace kortisolu je vysoká vždy. Může se sledovat diurnální rytmus sekrece kortisolu. U zdravého člověka je typický pokles večer a v noci a zvýšený nástup koncentrace v časných ranních hodinách („ranní injekce kortisolu“ před očekávaným denním stresem), u nemocného s Cushingovým syndromem je koncentrace kortisolu vysoká i v noci). Provádí se také „dexamethasonový test“, který je ukázkou negativní zpětnovazebné regulace hormonů. U zdravého člověka vede podání syntetického glukokortikoidu dexamethasonu k potlačení sekrece kortikotropinu a tím následně i kortisolu. U pacientů s Cushingovým syndromem (bez

ohledu na příčinu) se negativní zpětná vazba neprojeví. U periferního typu je sekrece kortisolu zcela autonomní a produkce kortisolu po podání dexamethasonu neklesá, v případě centrálního typu po vysokých dávkách dexamethasonu kortisol klesá (Tab. 5).

Tabulka 5. Základní laboratorní diferenciální diagnostika Cushingova syndromu

ACTH-independentní	ACTH-dependentní
Hyperplazie nebo nádor kůry nadledvin	Adenom hypofýzy
↑kortisol, ↓ACTH	↑kortisol, ↑ACTH
Vyšetření <ul style="list-style-type: none"> • Sekrece kortisolu <ul style="list-style-type: none"> • Volný kortisol v moči/24 hod • Neklesá po podání dexamethasonu 	Vyšetření <ul style="list-style-type: none"> • Sekrece kortisolu <ul style="list-style-type: none"> • Volný kortisol v moči/24 hod • Klesá po podání dexamethasonu

Hypokortisolismus

Addisonova choroba

Při hypokortisolismu bývá nedostatek jak glukokortikoidů, tak mineralokortikoidů, důvodem je většinou poškození kůry nadledvin, příčina však může spočívat i v poruše hypothalamu nebo adenohypofýzy. Proto se rozlišuje centrální a periferní forma Addisonovy choroby.

- **Centrální (sekundární) Addisonova choroba**

Je to méně častá choroba, příčinou bývá nádor hypothalamu nebo hypofýzy, případně poranění nebo infekce mozku. Kůra nadledvin je v tomto případě morfologicky i funkčně zcela v pořádku, je však nedostatečná signalizace řídicím hormonem. Vzhledem k tomu, že aldosteron je regulován jiným systémem (renin-angiotensin, viz výše), jeho produkce bývá zachována.

- **Periferní (primární) Addisonova choroba**

Příčina spočívá přímo v poškození kůry nadledvin. Tato forma je mnohem častější. V dnešní době je nejčastější příčinou autoimunní mechanismus. Tvoří se protilátky proti enzymům syntézy kortikoidů CYP21, CYP11A, CYP17 (viz Obr. 18). Zpravidla se zdůrazňuje postižení 21-hydroxylasy. Jinými příčinami může být relativně rychlá destrukce buněk kůry nadledvin např. meningokokem, kdy dojde ke krvácení do nadledvin s následným zničením buněk, dalšími příčinami mohou být metastázy nádorů, mykózy. Dříve bývala častější příčinou primární Addisonovy choroby tuberkulóza nadledvin.

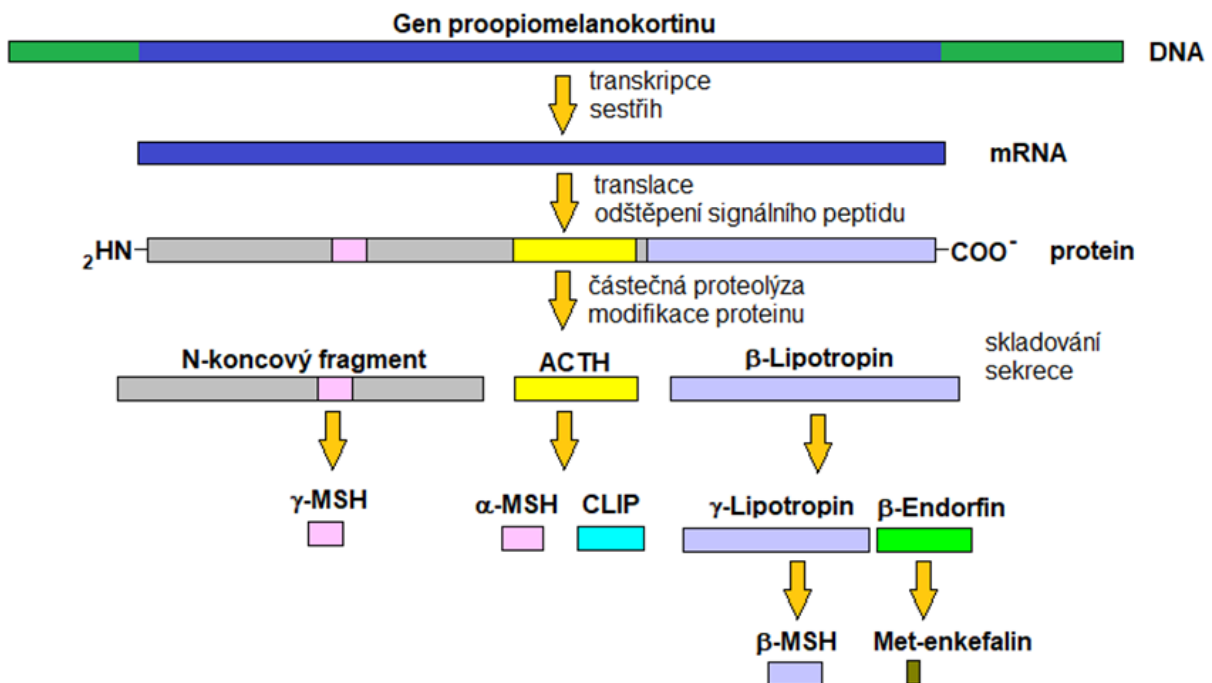
U periferní formy bývá vzhledem k příčinám charakteristické postižení produkce jak glukokortikoidů, tak mineralokortikoidů. Kůra nadledvin má značné kapacitní rezervy v produkci kortikoidů a odhaduje se, že pro manifestaci choroby musí být zničeno 80-90 % tkáně kůry nadledvin.

Vedle hypoglykemie a celkového neprospívání jsou u primárního aldosteronismu typické pigmentace např. v místech ohybu kůže, dásní, v místě útlaku prádlem (viz obr. 33). V důsledku nedostatku aldosteronu bývá hypotenze, hyponatrémie a hypokalémie.

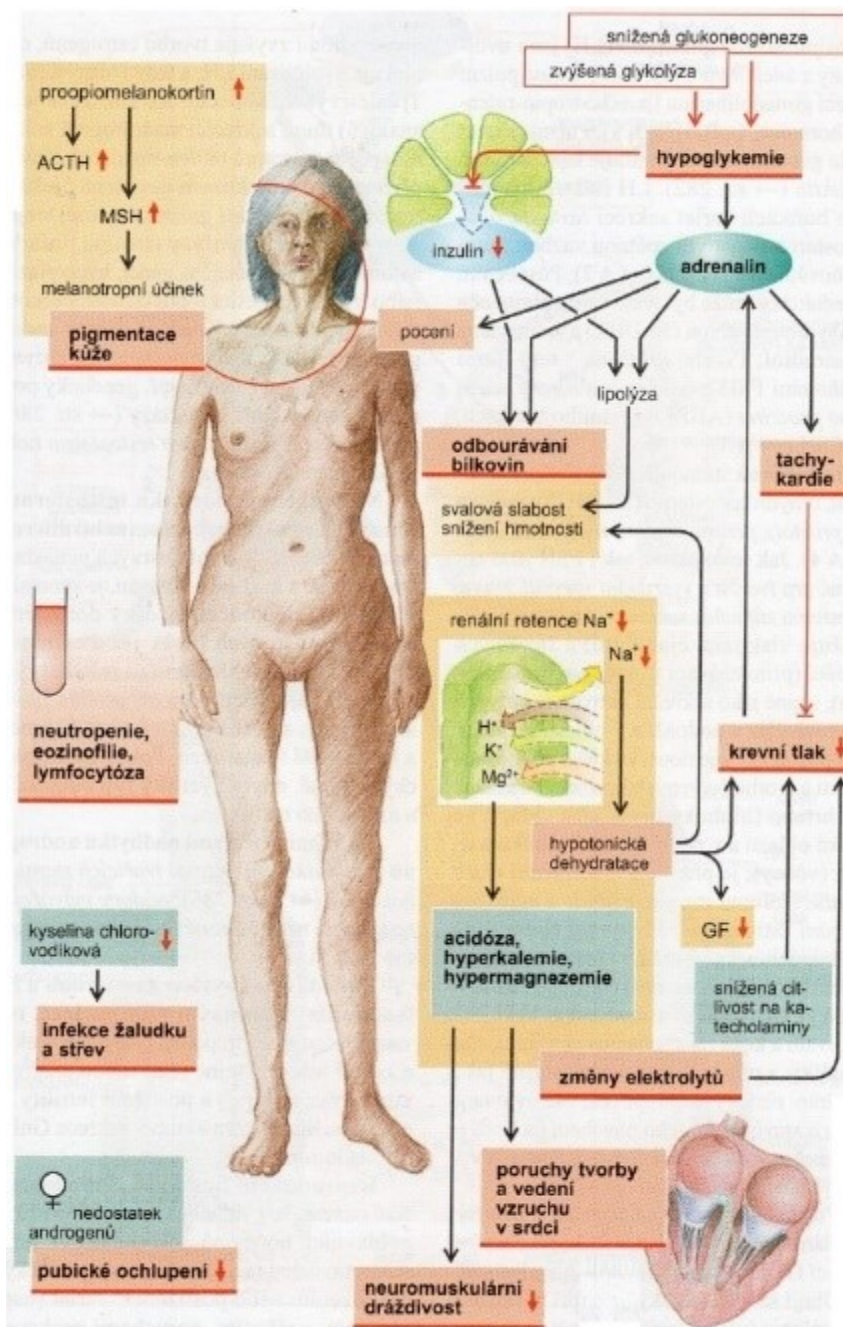


Obr. 33 Hyperpigmentace u Addisonovy choroby (Kumar et al. 2008)

Příčinou pigmentací je hypofyzární nadprodukce kortikotropinu (ACTH), vyvolaná nedostatkem negativní zpětné vazby při chybějícím kortisolu. Kortikotropin je syntetizován na základě exprese genu pro společný prohormon proopiomelanokortin. Vedle kortikotropinu jsou zároveň syntetizovány peptidy s melanotropním účinkem (viz obr. 34). Selektivní štěpení těchto peptidů je totiž až sekundární, po jejich syntéze. Celkový přehled změn u Addisonovy choroby ukazuje obr. 35.



Obr. 34 Syntéza kortikotropinu (ACTH) ze společného prekurzoru proopiomelanokortinu (upraveno z Goodman 2009).



Obr. 35 Celkový přehled změn u Addisonovy choroby (podle Silbernagl a Lang 2012)

Aldosteronismus

Jako aldosteronismus se označují změny syntézy a působení mineralokortikoidu aldosteronu.

Hypoaldosteronismus

Snížení syntézy aldosteronu může být součástí výše popsaného celkového hypokortikalismu (Addisonova choroba), více či méně selektivního nedostatku aldosteronsynthasy (CYP11B) nebo mírné renální insuficience.

Hyperaldosteronismus

Zvýšená syntéza a sekrece aldosteronu může mít příčinu přímo v nadprodukcii aldosteronu kůrou nadledvin (primární hyperaldosteronismus – Connův syndrom) nebo v aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (sekundární hyperaldosteronismus).

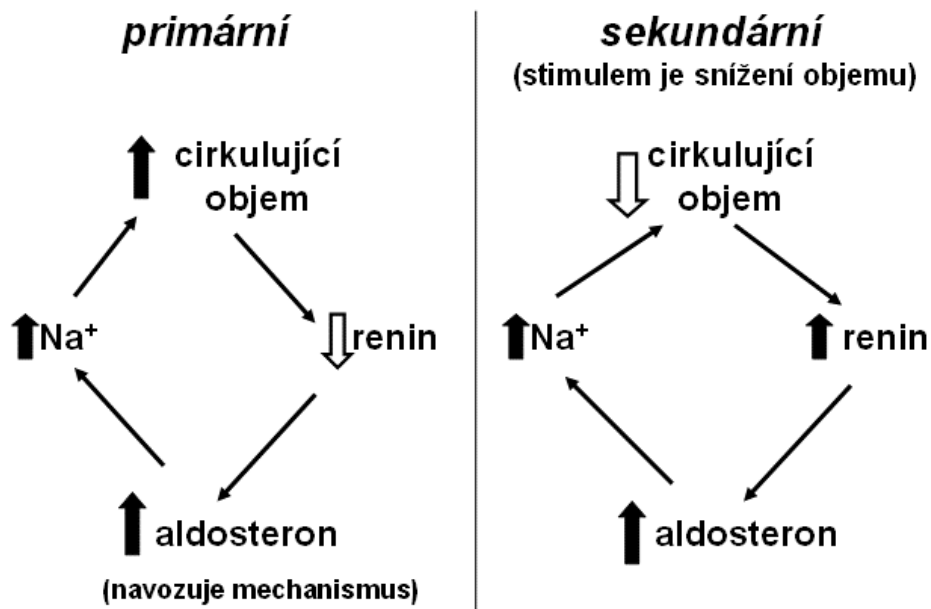
- **Primární hyperaldosteronismus – Connův syndrom**

Příčinou může být hyperplazie nebo adenom buněk *zona glomerulosa* kůry nadledvin.

- **Sekundární hyperaldosteronismus**

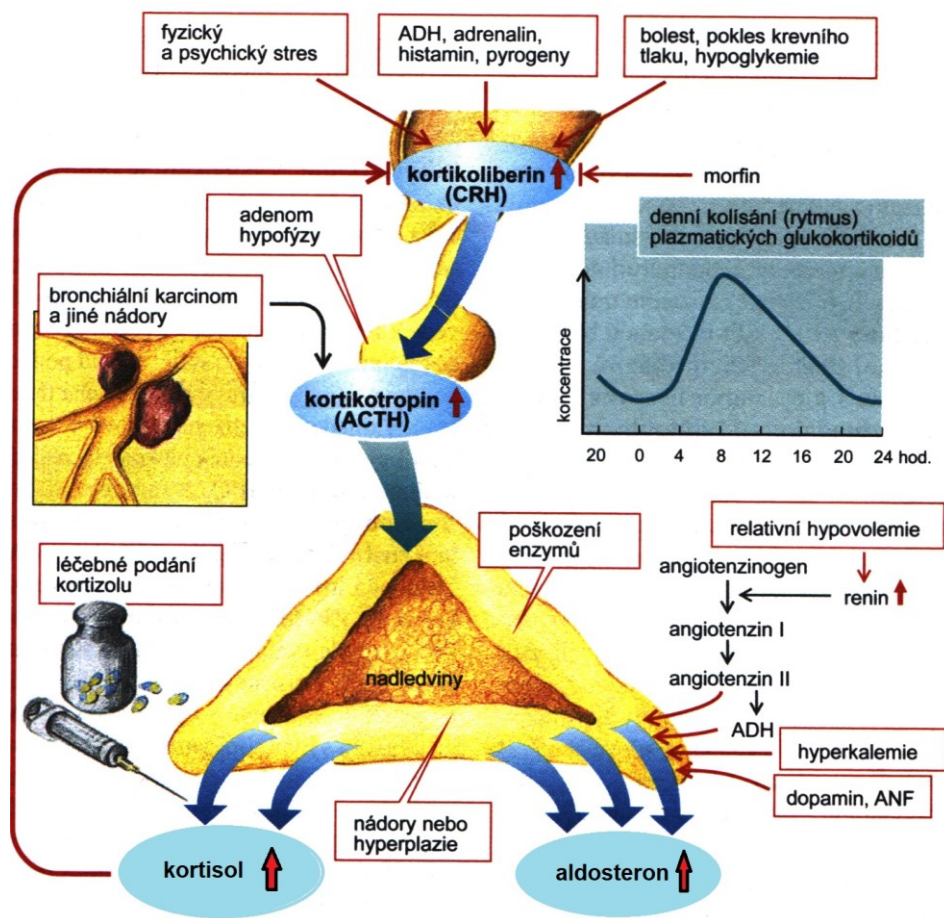
Může být způsoben snížení objemu cirkulující krve a hyperfunkcí buněk juxtaglomerulárního aparátu ledvin (zvýšení aktivity systému renin-angiotenzin-aldosteron), viz Obr. 36.

Hyperaldosteronismus

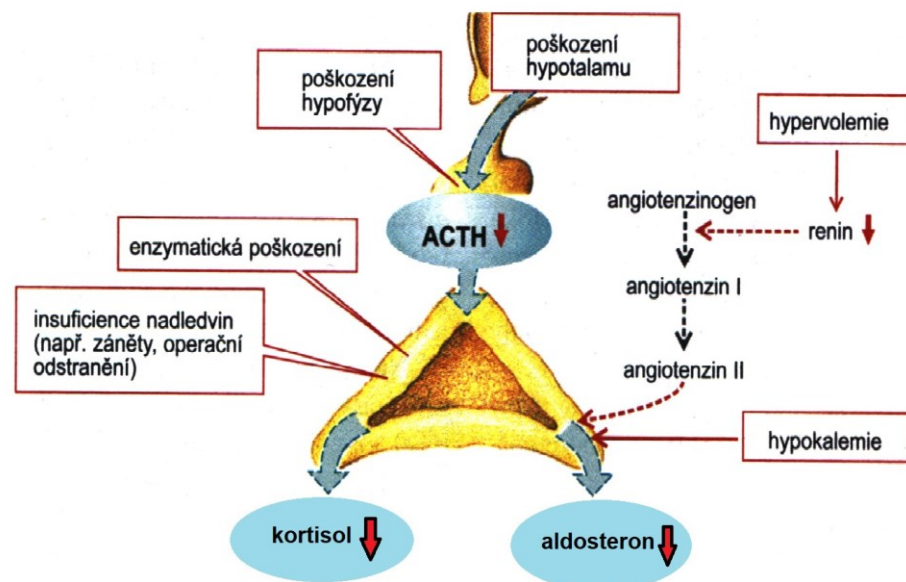


Obr. 36 Primární a sekundární hyperaldosteronismus

Příčiny změn hladin glukokortikoidů a mineralokortikoidů jsou shrnuty v Obr. 37.



Nadbytek kortizolu a aldosteronu

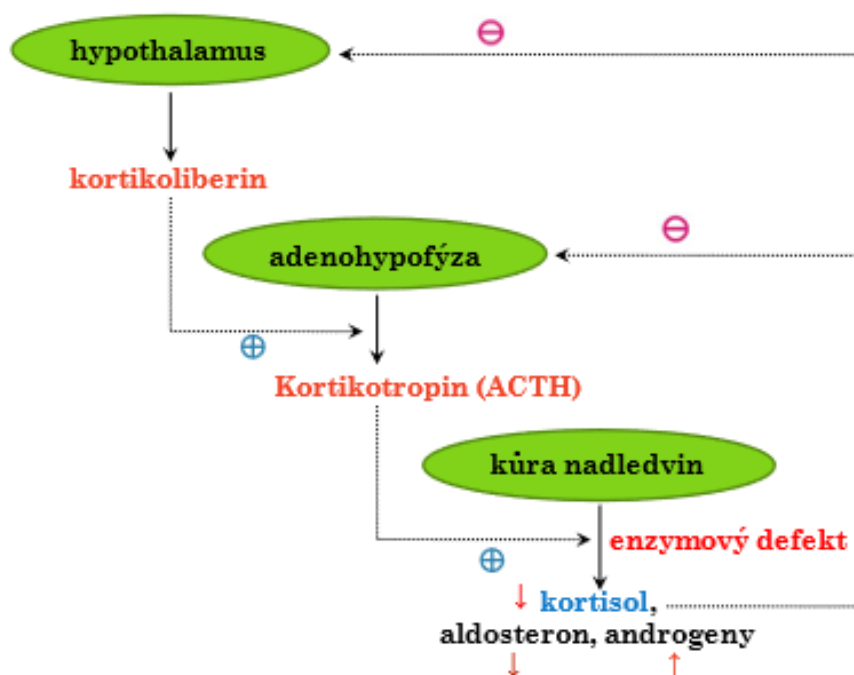


Nedostatek kortizolu a aldosteronu

Obr. 37 Přehled příčin změn hladin glukokortikoidů a mineralokortikoidů (podle Silbernagl a Lang 2012)

Kongenitální adrenální hyperplazie

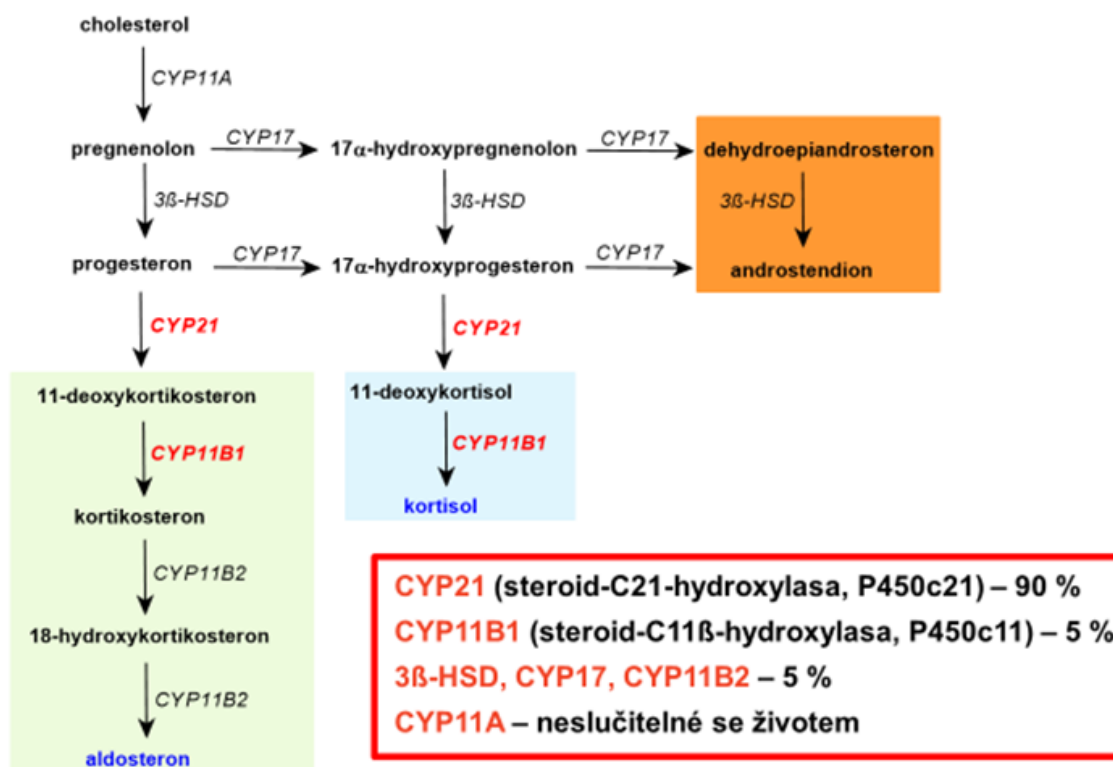
Pod název kongenitální adrenální hyperplazie (dříve adrenogenitální syndrom) patří skupina autosomálně recesivně dědičných poruch syntézy steroidních hormonů, jejichž příčinou je defekt některého z pěti nezbytných enzymů, katalyzujících jejich tvorbu. Enzymatický blok vede k deficitu příslušné části spektra steroidních hormonů za tímto defektem, zejména kortisolu. Nedostatkem kortisolu se odbrzdí negativní zpětná vazba, takže hypothalamus tvoří větší množství kortikoliberinu (CRH) a adenohipofýza secernuje větší množství kortikotropinu (ACTH). Ten vyvolává hyperplazii kůry nadledvin a stimuluje se tvorba těch steroidních hormonů, jejichž syntéza není blokována (Obr. 38).



Obr. 38 Schema koncentračních změn kortikoidů při kongenitální adrenální hyperplazii.

Podle toho, jak je tímto způsobem nasměrována syntéza kortikoidů, objevuje se pro každý typ enzymového defektu specifický klinický obraz. Nejčastější typ kongenitální adrenální hyperplazie je způsoben deficitem 21-hydroxylasy (CYP21, viz Obr. 39).

Klinický obraz kongenitální adrenální hyperplazie zahrnuje některé charakteristiky klinického obrazu výše popsaných hormonálních steroidních poruch, jako jsou hyponatremie, hyperkalemie, dehydratace, hypotenze, a zároveň obrazu z nadbytku nadledvinových androgenů (obr. 39 a tabulka 6; odtud starší název adrenogenitální syndrom).



Obr. 39 Relativní poměr jednotlivých typů kongenitální adrenální hyperplazie

Tabulka 6 Charakteristika jednotlivých enzymových defektů syntézy kortikosteroidů

Enzymový defekt	Zkratka	Hypertenze	Virilizace	Zvýšená laboratorní hodnota
3β-hydroxysteroid-dehydrogenasa	3β-HSD	ne	mírná	dehydroepiandrosteron
21β-hydroxylasa	CYP21	ne	výrazná	17-hydroxy-progesteron
11β-hydroxylasa	CYP11B1	ano	výrazná	11-deoxykortikosteron
18β-hydroxylasa	CYP11B2	ano	ne	kortikosteron
17α-hydroxylasa	CYP17	ano	ne	aldosteron

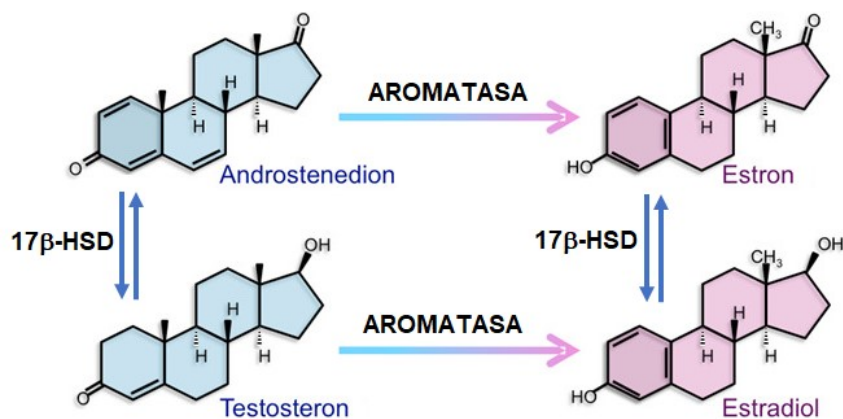
V případě deficitu 21-hydroxylasy se rozlišuje klasická (těžká) forma choroby a „neklasická“ lehčí forma (Tab. 7).

Tabulka 7 Deficit 21-hydroxylasy – dvě formy kongenitální adrenální hyperplazie

Klasická (těžká forma)	Neklasická forma
těžká porucha funkce enzymu, ihned po narození (1:15.000)	mnohem častější (1:100-1000), často nediodagnostikována
<p>projevy</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>těžší forma se solnou poruchou – 75 %</u> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ androgeny, netvoří se aldosteron a kortisol • prenatální virilizace <ul style="list-style-type: none"> ♀: pseudohermafroditismus, infertilita ♂ - při narození nejsou zřetelné rozdíly, infertilita) • život ohrožující hyponatremie, hyperkalemie, dehydratace a alkalóza » šokový stav, smrt • <u>lehčí forma (prostá virilizující) – 25 %</u> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ androgeny, aldosteron přítomen 	<p>projevy</p> <ul style="list-style-type: none"> • velmi mírná, pozdější nástup projevů (puberta, adolescence) • poruchy puberty, poruchy menstruačního cyklu, hirsutismus, akné, infertilita, syndrom polycystických ovarií
<p>stanovení</p> <ul style="list-style-type: none"> • hladina 17α-hydroxyprogesteronu (metoda suché kapky) • kontrola léčby (17α-hydroxyprogesteron, androstendion, testosteron, renin; ACTH; Na, K, Cl) 	
<p>léčba</p> <ul style="list-style-type: none"> • podávání hydrokortisonu a fludrokortisonu • chirurgická korekce u dívek 	

Syntéza estrogenů a její poruchy

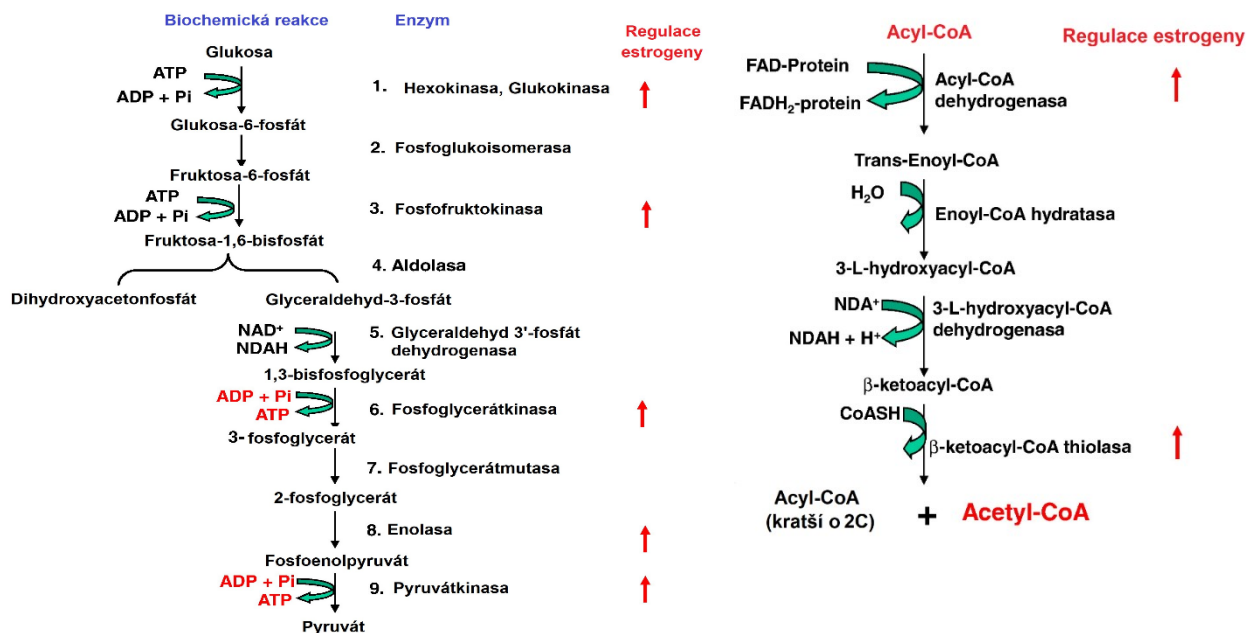
Estrogeny jsou tvořeny z androgenů v jediném kroku za katalýzy enzymem aromatasou (viz Obr. 40).



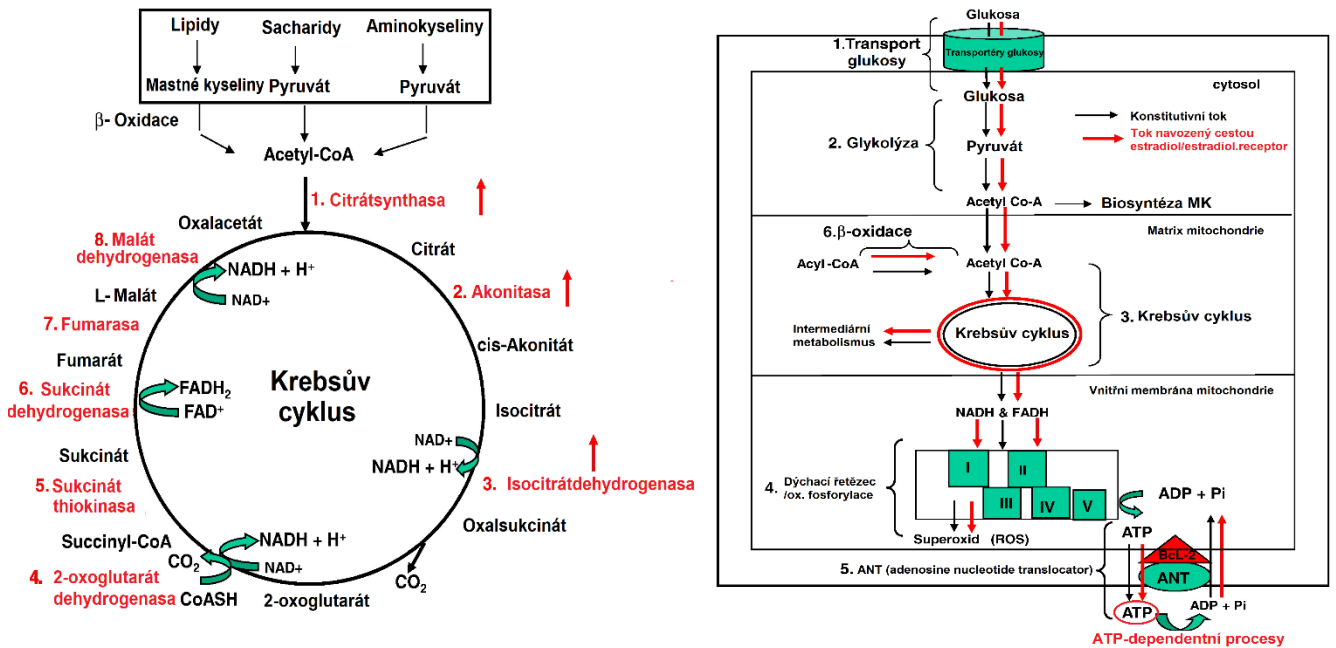
Obr. 40 Syntéza estrogenů z androgenů (upraveno z Rochira a Carani 2023)

Aromatasa (EC 1.14.14.14, CYP19A1) je enzym zodpovědný za klíčový krok v biosyntéze estrogenů, je proto důležitým faktorem v sexuálním vývoji. Katalyzuje poslední kroky biosyntézy estrogenů z androgenů (konkrétně přeměňuje androstendion na estron a testosteron na estradiol). Tyto kroky zahrnují tři postupné hydroxylace 19-methylové skupiny androgenů, následované současnou eliminací methylové skupiny jako formiátu a aromatizací A-kruhu. Aromatasa je monooxygenasa, patříci nadrodiny cytochromu P450 a v ní do skupiny enzymů, katalyzujících mnoho reakcí zapojených do steroidogeneze. Aromatasa je exprimována v gonádách, placentě, mozku, tukové tkáni, kostech a dalších tkáních. V játrech dospělého člověka je téměř nedetekovatelná. Aromatasa je však i ve tkáni karcinomu endometria, při endometrióze, v děložních myomech, při karcinomu prsu.

Aktivita aromatasy se zvyšuje s věkem, při obezitě a při konzumaci alkoholu. Její aktivita v tukové tkáni přispívá k obezitě u starších mužů (viz Obr. 41 a Obr. 42).



Obr. 41 Regulace glykolýzy (vlevo) a beta-oxidace (vpravo) estrogeny (upraveno z Chen et al. 2009).



Obr. 42 Regulace citrátového cyklu (vlevo) a celkového toku energie estrogenu (upraveno z Chen et al. 2009). ANT (adenosine nucleotide translocator) zprostředkovává přenos ATP/ADP přes mitochondriální membránu, čímž transportuje většinu ATP generovaného MRC z mitochondrií výměnou za ADP a Pi. Rodina proteinů B-buněčného lymfomu 2 (Bcl-2) je považována za hlavní regulátor vnitřní dráhy apoptózy. Exprese Bcl-2 a některých izoform ANT je stimulována estradiolem.

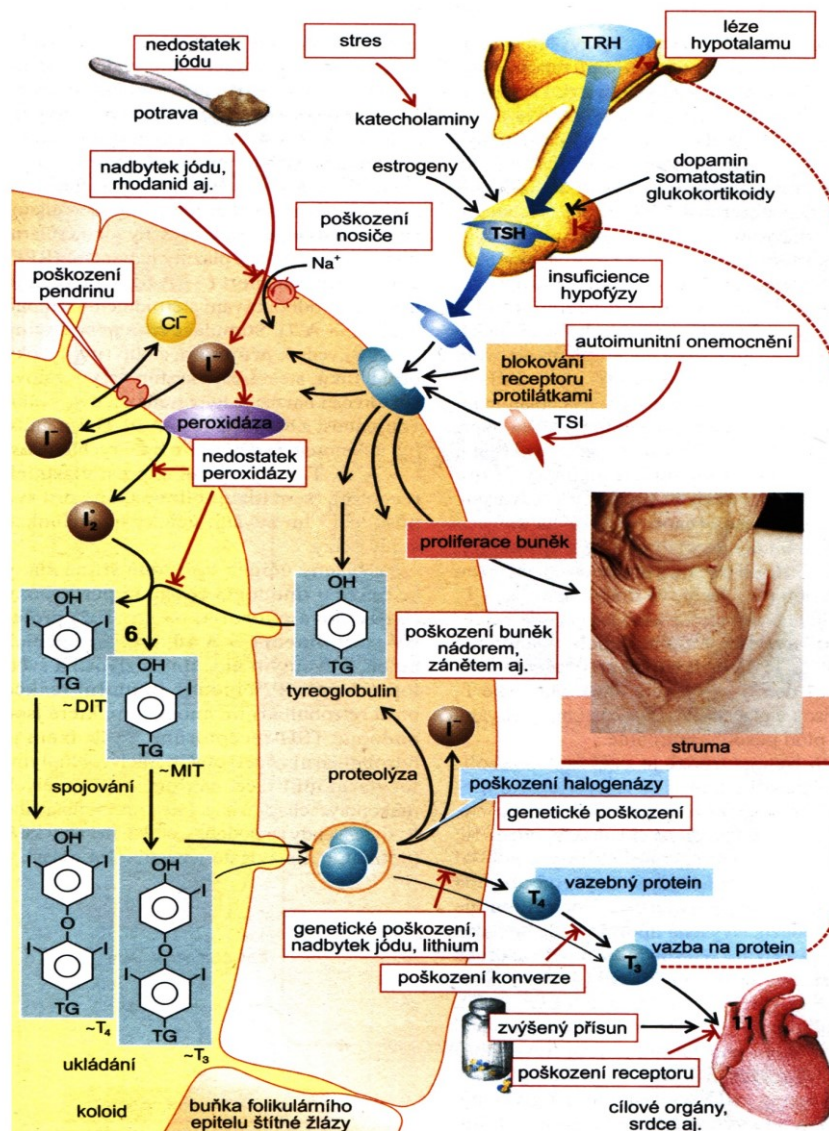
Vysoká exprese enzymu aromatasy v tukové tkáni zvyšuje přeměnu androgenů na estrogenu, což zase působí negativní zpětnou vazbu na hypotalamus a hypofýzu, inhibuje produkci gonadoliberinu (GnRH), luteinizačního hormonu (LH) a hormonu stimulujícího folikuly (FSH) a v důsledku toho klesá sekrece testosteronu ve varlatech, což vede k hypogonadotropnímu hypogonadismu.

Syndrom nedostatku aromatasy

Tento syndrom je způsoben mutací genu CYP19 a dědí se autosomálně recesivním způsobem. U ženy je příznakem primární amenorea. Jedinci obou pohlaví trpící tímto syndromem jsou vysocí, protože při nedostatku estrogenu se neuzavírají epifyzární štěrby. Nedostatečná aktivita aromatasy vede v těhotenství ke zvýšené koncentraci androgenů a virilizaci ženy.

Poruchy tvorby, sekrece a působení hormonů štítné žlázy

Poruchy tvorby, sekrece a působení mohou mít řadu příčin. Většina z nich je ilustrována v Obr. 43.



Obr. 43 Přehled příčin změn funkce štítné žlázy (podle Sibernagl a Lang 2012)

Hypofunkce štítné žlázy - hypothyreóza

Nejčastější příčinou nedostatku hormonů štítné žlázy je nedostatek jódu, kdy se netvoří dostatečné množství thyroïdních hormonů. Tím není dostatečná negativní zpětná vazba na hypothalamus a hypofýzu. V důsledku nedostatku této zpětné vazby produkuje hypofýza velké množství thyreotropinu (TSH), který stále stimuluje růst štítné žlázy, což má za následek její zbytnění (struma, vole). Tato struma je hypofunkční, jde o kompenzační mechanismus. Struma se vyskytuje endemicky v těch oblastech světa, kde je nedostatek jódu v půdě, rostlinách, ve vodě. Nedostatek jódu je nyní ve většině zemí vzácný díky rutinnímu používání jodidované soli, ale stále se vyskytuje v mnoha méně rozvinutých částech světa, například v Himalájích a Kongu. I ve střední Evropě bývala endemická struma v některých horských oblastech, např. v Alpách a Beskydech.

Hormony štítné žlázy působí přímo na mitochondrie, a tím řídí oxidativní metabolismus. Tímto přímým působením regulují rychlost syntézy proteinů vč. aparátu dýchacího řetězce a oxidativní fosforylace. Při hypothyreóze vede pomalá spotřeba zdrojů (ATP) k nízkému výdeji využitelné energie.

U dospělých je stav charakterizován rozsáhlým podkožním edémem v důsledku nadměrného množství kyseliny hyaluronové („myxedém“), sníženým bazálním metabolismem, bradykardií a pomalým myšlením. Závažná je hypothyreóza u kojenců, protože vede k vážnému a nevratnému mentálnímu deficitu, zastavení růstu a mnohočetným fyzickým deformacím. Tento stav se nazývá kretinismus.

Hashimotova choroba

Hashimotova choroba, známá také jako autoimunitní thyreoiditida, je nejčastější příčinou hypothyreózy dospělých v oblastech s dostatkem jódu. Podle různých údajů je její prevalence 2 % u žen a 0,4 % u mužů. Je charakterizovaná epizodami zánětu s lymfocytární infiltrací. Zpočátku se může projevovat jako hyperthyreóza. Jak je štítná žláza postupně zničena, nakonec se rozvine trvalá hypothyreóza. Rovněž u této choroby není dostatečná negativní zpětná vazba směrem k hypothalamu a hypofýze. Vysoká koncentrace thyreotropinu (TSH) stimuluje biochemické kroky syntézy hormonů štítné žlázy, ale také způsobuje hyperplazii folikulárních buněk a vzniká opět hypofunkcí struma.

Centrální hypotyreóza

Centrální hypotyreóza je vzácná a postihuje obě pohlaví stejně. Je častěji spojena s poruchami hypofýzy než hypothalamu, ale často zahrnuje obojí. Biochemicky je centrální hypothyreóza definována nízkou nebo podnormální koncentrací thyreotropinu (TSH) a neúměrně nízkou koncentrací hormonů štítné žlázy T3 a T4. Občas je koncentrace TSH mírně zvýšená, pravděpodobně v důsledku její snížené bioaktivity. Více než polovina případů centrální hypothyreózy je způsobena adenomy hypofýzy. Mezi další příčiny centrální hypothyreózy patří dysfunkce hypofýzy nebo hypothalamu v důsledku traumatu hlavy, apoplexie hypofýzy, Sheehanův syndrom (dysfunkce hypofýzy), operace, radioterapie, genetická a infiltrativní onemocnění, působením některých léků (např. dopamin, somatostatiny, glukokortikoidy...).

Periferní hypotyreóza

Jde o typ, jehož příčina je až „za“ hormony štítné žlázy, kdy je rychlá dejodace těchto hormonů.

Hormony štítné žlázy jsou metabolizovány v několika krocích, zahrnujících glukuronidaci, sulfataci a dejodaci. Dejodace je nejvýznamnějším krokem. Byly identifikovány tři enzymy katalyzující dejodaci, nazývané jodothyronindejodiny typu 1, typu 2 a typu 3 (viz Obr. 24). Určitý typ hypothyreózy vzniká nadměrnou expresí dejodasy 3 v nádorových tkáních. I když je tato nadměrná exprese velmi vzácná, může vyvolat těžkou hypothyreózu. Může se objevit ve

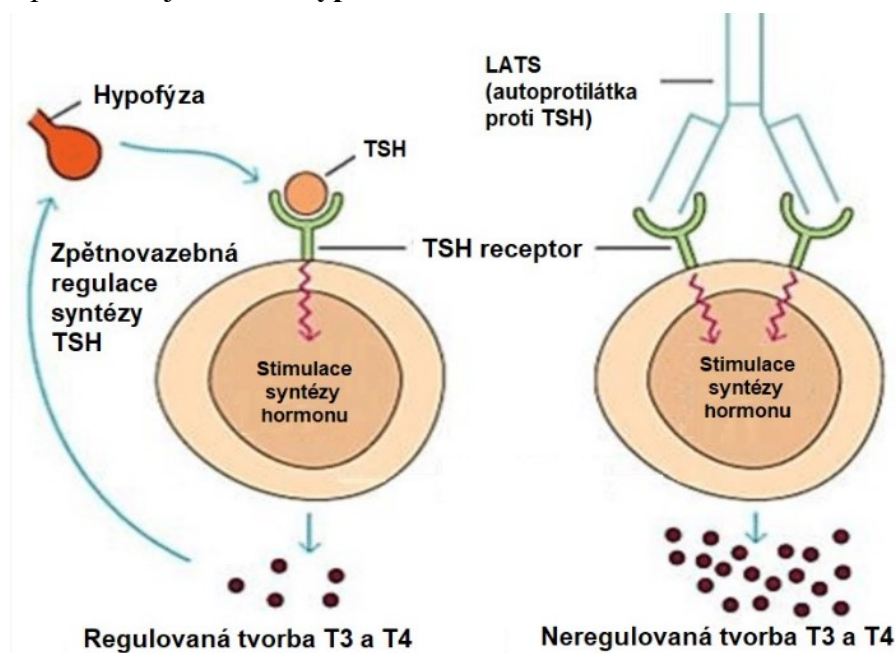
spojení s různými chorobami, např. byla poprvé popsána u novorozence s infantilní jaterní hemangiomatózou, později u nemocných s vaskulárními a fibrotickými tumory a gastrointestinálními stromálními tumory.

Další příčinou periferní hypothyreózy mohou být vzácné genetické syndromy, které vedou ke snížené citlivosti na hormony štítné žlázy (poruchy receptorů). Sem patří porucha β -formy receptoru pro hormony štítné žlázy (gen THRB), tzv. Refetoffův syndrom.

Hyperfunkce štítné žlázy - hypertyreóza

Gravesova-Basedowova nemoc – autoimunní hypertyreóza

Nejčastější příčinou hyperthyreózy je Gravesova-Basedowova nemoc. Jde o autoimunitní onemocnění, při kterém se abnormální protilátka třídy imunoglobulinů G (IgG), tzv. LATS (*long-acting thyroid stimulator*), váže na receptor pro TSH. Protilátka receptor stimuluje a tím navozuje nadměrnou sekreci hormonů štítné žlázy T3 a T4 (Obr. 44). Štítná žláza se postupně zvětšuje, vzniká **hyperfunkční struma**.

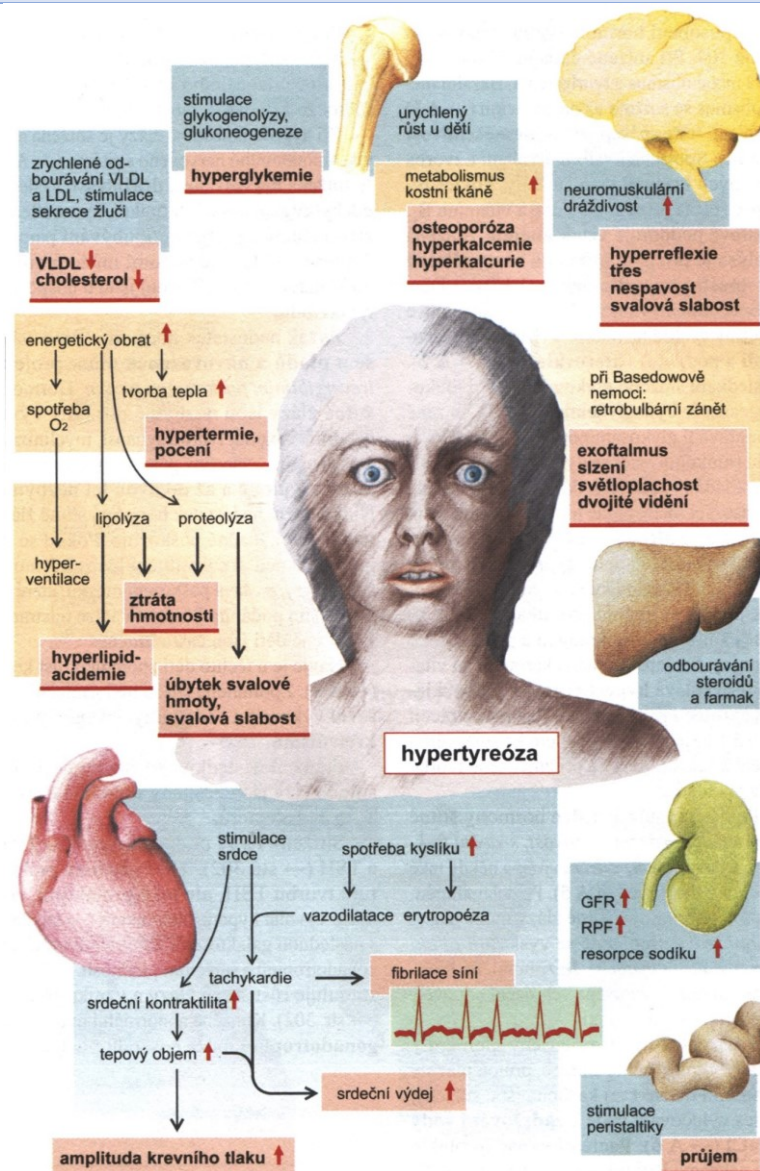


Obr. 44 Deregulace syntézy hormonů štítné žlázy u Graves-Basedowovy choroby (upraveno z Veeramuthumari a Isabel 2012)

Vzhledem k tomu, že hormony štítné žlázy ovlivňují mnoho tělesných systémů, příznaky Graves-Basedowovy choroby mohou být široké. Choroba může postihnout kohokoli, je však častější u žen ve 2. až 4. deceniu. Poměrně charakteristický je u třetiny postižených infiltrativní exophtalmus. U menšího počtu postižených (asi šestiny) se objevuje pretibiální myxedém. Přehled příznaků uvádí Tabulka 8 a Obr. 45. Při hyperthyreóze vede rychlá spotřeba energeticky bohatých látek k vysokému energetickému výdeji, avšak snižuje se účinnost a využitelnost energie.

Tabulka 8 Přehled příznaků Gravesovy-Basedowovy choroby

Úzkost a podrážděnost
Jemný třes rukou nebo prstů
Citlivost na teplo a zvýšené pocení nebo teplá, vlhká pokožka
Hubnutí, navzdory běžným stravovacím návykům
Zvětšení štítné žlázy (struma)
Poruchy menstruačního cyklu u ženy, erektilní dysfunkce u muže
Časté pohyby střev
Vykulené oči (Gravesova oftalmopatie)
Únava
Silná, červená kůže obvykle na holeních nebo horních částech nohou (Gravesova dermopatie)
Rychlý nebo nepravidelný srdeční tep (palpitace)
Poruchy spánku



Obr. 45 Přehled příznaků Gravesovy-Basedowovy choroby (podle Silbermagl a Lang 2012)

Hyperaktivní uzliny štítné žlázy

Tento stav se také nazývá toxický adenom, toxická multinodulární struma nebo Plummerova choroba. K této formě hyperthyreózy dochází u hormonálně aktivního adenomu štítné žlázy. Tvoří uzly, které nejsou maligní, mohou však způsobit zvětšení štítné žlázy. Vedle adenomů mohou postihnout štítnou žlázu i zhoubné nádory.

Karcinom štítné žlázy

Existuje několik typů. Příznaky závisí mj. na anatomické expanzi, kdy dochází k poruchám při polykání a objevují se dýchací obtíže při útlaku dýchacích cest. Pokročilá stadia se projevují bolestí, tlakem, polykacími a dýchacími problémy, chrapotem a zvětšením regionálních uzlin. Většina postižených má známky hyperthyreózy. Typy a prognózu uvádí Tabulka 9.

Tabulka 9 Typy karcinomu štítné žlázy (upraveno podle Hermanová 2020)

Typ	Zastoupení (%)	Typický věk	Šíření karcinomu	Prognóza
Papilární	60-70 (až 85 %)	Děti, mladí dospělí	Lymfogeně do lymfatických uzlin	Výborná
Folikulární	20-25	Mladší až střední věk	Hematogeně do kostí	Dobrá
Anaplastický	10-15	Starší	Agresivní lokální šíření	Velmi špatná
Medulární	5-10	Obvykle starší, výskyt i familiárně (MEN syndrom)	Lokálně, lymfogeně, hematogeně	Variabilní, familiární případy agresivnější

Použitá literatura

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2007) Molecular Biology of the Cell. 5th edition. Garland Science, 1392 pp.
- Botella Llusía J, Clavero Núñez JA (1993) Tratado de ginecología. 14th edition. Díaz de Santos, 1072 pp.
- Brown D, Fenton RA (2011) The cell biology of vasopressin action. In: Brenner BM (ed.) Brenner and Rector's The Kidney. 9th edition. Elsevier, 3064 pp.
- Campbell NA a Reece JB (2005) Biology. 7th edition. Benjamin Cummings, 544 pp.
- Devlin TM (2010) Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 7th edition. John Wiley & Sons, 1240 pp.

- Dutta SS (2022) [citováno 11-14-2023]. Dostupné z: <https://www.news-medical.net/health/Pituitary-Gland-Hormones-and-Functions.aspx>
- Forrest D, Nunez J (2009) Thyroid Hormone and Transcriptional Regulation in the CNS. Encyclopedia of Neuroscience, 2009, Pages 993-1000.
- Goodman MH (2009) Basic Medical Endocrinology. 4th edition. Academic Press, 344 pp.
- Hackney AC (2016) Exercise, Sport, and Bioanalytical Chemistry: Principles and Practice. 1st edition. Elsevier, 136 pp.
- Häggström M (2009) [citováno 11-14-2023]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Steroidogenesis.svg>.
- Häggström M (2011) [citováno 11-15-2023]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Thyroid_hormone_synthesis.svg.
- Hermanová M (2020) [citováno 11-16-2023]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/med/jaro2020/VLPA0622p/um/endokrinni_system.pdf.
- Chen J-Q, Brown TR, Russo J (2009) Regulation of energy metabolism pathways by estrogens and estrogenic chemicals and potential implications in obesity associated with increased exposure to endocrine disruptors. Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Res. 1793:1128–1143.
- Kalbasi N (2015) [citováno 11-06-2023]. Dostupné z: <https://e-school.dk/wp-content/uploads/2015/02/De-endokrine-Kirtler-1.pdf>.
- Karásek D, Fryšák Z, Halenka M, Gebauer L, Flord P (2008) Hypoosmolární syndrom u nemocného s tumorem pankreatu. Interní Med. 10(12):575-577.
- Kittnas O a kolektiv (2020) Lékařská fyziologie. 2. vydání. Grada, 752 s.
- Koolman J, Roehm KH (2005) Color Atlas of Biochemistry. 2nd edition. Thieme, 476 pp.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC (2014) Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th edition. Elsevier, 1472 pp.
- Kumar R, Kumari S, Ranabijuli PK (2008) Generalized pigmentation due to Addison disease. Dermatol Online J. 14(2):13.
- Lüllmann H, Mohr K, Wehling M (2004) Farmakologie a toxikologie. Překlad 15. vydání. Grada, 728 s.
- Online zdroj 1. [citováno 11-14-2023]. Dostupné z: <https://www.bartleby.com/lit-hub/anatomy-of-the-human-body/fig-1185/>.
- Racek J (2019) Klinická biochemie [online]. [citováno 11-15-2023]. Dostupné z: <https://www.vovcr.cz/odz/zdrav/189/page101.html#heading271>.
- Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP (2019) Rang & Dale's Pharmacology. 9th edition. Elsevier, 808 pp.
- Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA (2018) Harper's Illustrated Biochemistry. 31st edition. McGraw-Hill, 800 pp.
- Rochira V, Carani C (2023) Estrogens, Male Reproduction and Beyond. Endotext [Internet]. [citováno 11-16-2023]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278933/>.
- Silbernagl S, Lang F (2012) Atlas patofyziologie. 2. vydání. Grada, 416 s.