

# PATOFYZIOLOGIE ENDOKRINNÍHO SYSTÉMU

## Úvod

Jan Cendelín

*Ústav patofyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova*

Endokrinní systém sestává ze žláz s vnitřní sekrecí (endokrinních žláz), a to jak makroskopických struktur, tak drobných shluků buněk, či jednotlivých buněk roztroušených v jiných tkáních. Endokrinní žlázy produkují hormony a uvolňují je do krve, kterou se distribuují po organismu a dostávají k cílovým tkáním, na něž působí (pozn.: odlišujeme sekreci endokrinní = do krve, kterou se zde budeme dále zabývat; exokrinní = do dutého orgánu nebo na povrch těla; parakrinní = do tkáně k ovlivnění okolních buněk; lymfokrinní = do lymfy, kterou se látka distribuuje dále; autokrinní = svým produktem ovlivňuje zpětnovazebně buňka sama svoji činnost).

Úlohou endokrinního systému je řízení homeostatických mechanismů (spolu s nervovým a imunitním systémem).

Mezi endokrinním a nervovým systémem je těsná spolupráce. Endokrinní žlázy jsou nervovým systémem řízeny (vedle dalších regulačních mechanismů – viz dále). Nervový systém má naopak receptory pro hormony a jeho činnost je tedy jimi ovlivňována. Řada hormonů se uplatňuje i v roli neuromediátorů (noradrenalin, dopamin atd.). Některé struktury nervového systému jsou přímo endokrinními žlázami (hypotalamus, epifýza).

## Hormony

Hormony jsou ze žlázy uvolňovány do krve, kterou jsou roznášeny do celého těla. Jejich úlohou je přenos informace (jde o informační molekuly). Hormony působí na cílové tkáně prostřednictvím specifických receptorů (povrchových, cytosolových, jaderných). Pokud buňka nemá receptor citlivý na určitý hormon, nemůže na něj reagovat. Receptorů pro určitý hormon nebo skupinu podobných hormonů může být více typů. Jednotlivé typy mohou být různě citlivé na různé hormony z dané skupiny (např. jednotlivé katecholaminy - adrenalin, noradrenalin), mohou se nacházet na různých buňkách a mohou zprostředkovávat různé účinky na cílové tkáně. Tyto skutečnosti mají význam pro různé manifestace změn citlivosti receptorů (viz dále).

### Dělení hormonů dle chemické struktury

- steroidy
- deriváty aminokyselin
- peptidy
- deriváty mastných kyselin

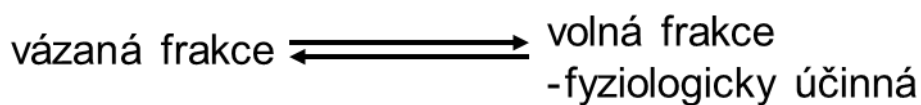
S chemickou strukturou hormonů souvisí charakter jejich metabolismu, tj. jejich syntéza, inaktivace, degradace a eliminace.

### Vazba hormonů na plasmatické bílkoviny

Některé hormony (např. tyreoidální, steroidy) jsou v plasmě z části vázány na bílkoviny. Existují jednak specifické proteiny pro vazbu určitého hormonu (TBG = thyroxine-binding globulin, CBG = cortisol-binding globulin), jednak se hormony mohou vázat i na albumin.

Fyziologicky účinná je volná frakce. Volné molekuly hormonu mohou pronikat do tkání k cílovým buňkám a vázat se na jejich receptory. Volná frakce se tak uplatňuje i ve zpětnovazebných regulacích produkce daného hormonu. Zároveň je však volná frakce přístupná eliminačním procesům (inaktivace, degradace, vylučování ledvinami).

Frakce vázaná na proteiny je fyziologicky neúčinná, ale je chráněná před eliminací. Představuje proto rezervu hormonu pohotově připravenou k doplňování volné frakce. Mezi volnou a vázanou frakcí je rovnováha. Při poklesu volné frakce se tato doplňuje uvolňováním molekul hormonu z vazby na protein.



Změny množství vazebných proteinů (tj. změny vazebné kapacity pro hormon) se mohou projevit změnou celkové hladiny hormonu. Ke změnám hladiny volné frakce, majícím za následek případné změny intenzity působení hormonu na cílové tkáně, však dochází spíše při náhlých změnách vazebné kapacity proteinu (kterou je třeba saturovat při náhlém vzestupu vazebného proteinu, nebo která nestihne pojmout aktuálně uvolňovaný hormon při jejím náhlém poklesu). Při déletrvajících stavech se zpravidla ustaví nová rovnováha s normální hladinou volné frakce hormonu zajišťující jeho přiměřené působení na cílové tkáně (a tedy nebývají příznaky hyper- nebo hypofunkce hormonu, přestože jeho celková hladina je mimo normální rozmezí). Důvodem je skutečnost, že ve zpětnovazebných regulacích se uplatňuje právě volná frakce.

### Časový průběh působení hormonů

Rychlost nástupu účinku hormonů po stimulaci žlázy je velmi rozdílná. Záleží na procesech, které proběhnou mezi podnětem stimulujícím žlázu a uvolněním hormonu do krve (uvolnění již hotového hormonu, zahájení syntézy dalších molekul hormonu...), i na charakteru odpovědi cílových buněk a složitosti příslušné signální dráhy (delší dobu trvá např. nástup účinku cestou změny genové exprese). Např. účinek adrenalinu se dostavuje v řádu sekund. Naopak účinky tyreoidálních hormonů se rozvíjejí během dnů.

Rozdílné je i přetrvávání účinků. Závisí na charakteru působení na buňku a výrazně též na biologickém poločasu hormonu v krvi. Účinek katecholaminů odeznívá během minut po ukončení jejich sekrece, účinek tyreoidálních hormonů přetrvává dny až týdny.

Časový průběh sekrece hormonů (vč. např. jejich cirkadiánní rytmicity) a jejich biologický poločas je třeba brát v úvahu při odběrech vzorků ke stanovení hladiny hormonů a při interpretaci výsledků. U hormonů s rychlým a výrazným kolísáním hladiny během dne nebo v závislosti na funkčním stavu organismu (nejen na fyziologických odpovědích na stimulaci, ale i na patologických stavech) nemusí být okamžitá hladina ukazatelem celkové situace. Příkladem je adrenalin. Jeho hladina může výrazně stoupnout ve zdravém organismu během krátké chvíle v reakci na stresové podněty. Naopak záchvatovité vyplavení katecholaminů z feochromocytomu (viz patofyziologie dřeně nadledvin) bude těžko zachytilelné vzhledem ke

krátkému biologickému poločasu. V tomto případě se využívá stanovení denní produkce katecholaminů pomocí měření jejich metabolitů v moči.

### **Inaktivace/eliminace hormonů**

Návrat hladiny hormonů po stimulaci jejich vyplavení na klidové hodnoty je nezbytný pro fungování celého systému a zachování jejich regulační a informační úlohy. Změny procesů inaktivace nebo eliminace hormonů za patologických stavů mohou vést ke změnám jejich hladiny v krvi, a tedy k neadekvátnímu působení na cílové tkáni.

Mechanismy inaktivace a eliminace hormonů jsou:

- proteolýza
- oxidace
- konjugace v játrech
- vyloučení močí
- antihormony (protilátky) – uplatňují se spíše patologicky, kdy hormon je inaktivován autoprotiátkou

### **Obecné účinky hormonů**

1) Organizační – působí na růst, vývoj a funkční organizaci určité struktury (tkáň, orgánu)

Tyto účinky se v některých případech mohou uplatňovat nebo mít zvláštní význam pouze v určitých obdobích ontogenetického vývoje. Jejich nedostatek nebo nadbytek v takovém období pak může mít trvalé následky, které nelze napravit pozdější normalizací působení hormonu (kritické vývojové periody).

Např.: Role tyreoidálních hormonů ve vývoji CNS; nedostatek tyreoidálních hormonů v dětství vede k tzv. kretenismu, zatímco hypotyreóza vzniklá v dospělosti má jiný charakter – viz patofyziologie štítné žlázy.

Nebo: Rozdílný dopad nedostatku nebo nadbytku růstového hormonu před a po uzávěru růstových chrupavek.

Nebo: Rozdílný dopad nedostatku nebo nadbytku pohlavních hormonů v různých fázích ontogenetického vývoje.

2) Aktivační – aktivují (modulují) určitou funkci tkáň nebo orgánu v daném okamžiku

## **Regulace v endokrinním systému**

Funkce žláz s vnitřní sekrecí je řízena těmito mechanismy:

- Nervové řízení
- Jednoduchá nebo složitá negativní zpětná vazba (charakteristická je oscilace v důsledku zpoždění v přenosu informací a v reakci na podněty s postupným poklesem výkyvů a se stabilizací systému; naopak trvale nápadně neměnná hladina hormonu může být známkou poruchy – např. autonomní hypersekrece hormonu nádorem bez reakce na regulační mechanismy; snížená funkční kapacita poškozené žlázy produkující nedostatečné množství hormonu, avšak pracující na maximum své zbytkové kapacity)
- Pozitivní zpětná vazba – např. oxytocin při porodu (tento typ regulace musí být ukončen, jinak by vedl k nestabilitě systému; v uvedeném příkladu je cyklus nakonec přerušeno porozením plodu, které ukončí mechanickou stimulaci)
- Řízení jiným hormonem (např. osa hypotalamus – hypofýza – periferní žláza)

V řadě případů se kombinuje více regulačních mechanismů.

Změny a poruchy regulačních mechanismů jsou významnou příčinou poruchy funkce endokrinních žláz.

Je důležité si uvědomit, že i zcela **fyziologické regulační mechanismy** spuštěné patologickými okolnostmi se **mohou uplatňovat v patogeneze onemocnění** (např. sekundární hyperaldosteronismus)!

## Onemocnění a poruchy funkce endokrinních struktur

### Příčiny onemocnění a poruch funkce endokrinních žláz

- Vývojové anomálie (v důsledku všech možných teratogenních vlivů, vč. genetických poruch)
- Mutace genů pro peptidové hormony, enzymy pro syntézu hormonů, receptory
- Traumata
- Záněty
- Nádory
- Poruchy cévního zásobení (ischémie, poškození prokrvácením)
- Iatrogenní (stavy po chirurgickém odstranění žlázy, aplikace hormonu)
- Poruchy regulace funkce žlázy
- Trofické změny (např. v důsledku dlouhodobé poruchy regulace – dlouhodobý nedostatek stimulace může vést k atrofii žlázy a poklesu její funkční kapacity, při obnovení stimulace není atrofická žláza adekvátně zvýšit produkci hormonu, dokud obnovená stimulace nevede k úpravě jejího stavu a normalizaci funkční kapacity)

### Klasifikace poruchy endokrinních žláz

V ose hypotalamus – hypofýza – periferní žláza:

- **Primární** – porucha primárně postihuje periferní žlázu, snížení, respektive zvýšení produkce jejího hormonu je tedy primární změnou, změny hladiny hormonů vyšších úrovní (hypotalamických, adenohipofyzárních) jsou pak jen druhotnou odpovědí v rámci negativní zpětné vazby.
- **Sekundární** – porucha postihuje adenohipofýzu, změna sekrece určitého adenohipofyzárního glandotropního hormonu (nebo více hormonů) vyvolává změnu funkce příslušné periferní žlázy.
- **Terciární** – poruchy postihuje hypotalamus, změna sekrece některého z hypotalamických statinů a liberinů (nebo porucha více najednou) vede ke změně činnosti adenohipofýzy a změně produkce příslušného (příslušných) hypofyzárního glandotropního hormonu. Změna jeho hladiny pak vede ke změně funkce příslušné periferní žlázy.

Podrobnosti viz patofyziologie systému hypotalamus – adenohipofýza

Obecně:

- **Primární** – porucha je důsledkem onemocnění nebo poškození přímo dané žlázy
- **Sekundární** – žláza sama poškozená není, reaguje změnou své funkce na patologické okolnosti měnící faktory a parametry homeostázy, které mají na žlázu regulační účinky

Příklad: Primární hyperaldosteronismus je důsledkem nádoru kůry nadledvin produkujícího v nadbytku aldosteron bez ohledu na potřeby organismu a regulační podněty. Sekundární hyperaldosteronismus je důsledkem např. snížené perfuse ledviny ze zúžení arteria renalis

nebo levostranného srdečního selhávání nebo dalších patologických situací. Snížená perfuse ledviny pak vede k aktivaci systému renin – angiotenzin – aldosteron (viz fyziologie), který je zcela normálním regulačním mechanismem zajišťujícím za jiných okolností např. účelnou a adekvátní odpověď organismu na nedostatek tekutiny. V případě zmíněného zúžení a. renalis a srdečního selhávání však takto navozený sekundární hyperaldosteronismus situaci komplikuje a podílí se na rozvoji komplexního patologického stavu.

K sekundárním poruchám řadíme i změny eliminace hormonu vedoucí ke změnám hladiny hormonu, kdy však žláza sama funguje vlastně správně.

### **Klasifikace onemocnění a poruch endokrinního systému z hlediska změn funkce**

- Eufunkce = funkce žlázy zůstává normální (např. menší endokrinně neaktivní nádor žlázy, kdy je zachováno dostatečné množství funkčního parenchymu žlázy; zničení jedné nadledviny, kdy druhá plně postačuje k produkci dostatku hormonů)
- Hyperfunkce = funkce žlázy (resp. působení hormonu) je zvýšená
- Hypofunkce = funkce žlázy (resp. působení hormonu) je snížená
- Dysfunkce = kombinace hyper- a hypofunkce několika hormonů v případě žláz produkujících více hormonů (např. adenohypofýza)

### **Mechanismy změny funkce endokrinní žlázy**

- Změna syntézy, uvolňování nebo distribuce hormonu  
Do této skupiny patří mj. poškození žlázy vedoucí k poklesu kapacity její funkční tkáně, poruchy metabolické dráhy syntézy hormonu (zpravidla dědičné enzymopatie), nedostatek esenciálních látek (jód pro tyreoidální hormony), endokrinně aktivní nádory, nekontrolované uvolňování hormonu z poškozených buněk žlázy atd.
- Porucha degradace nebo vylučování hormonu  
Závisí na způsobu a místě eliminace hormonu. Patří sem např. enzymatické defekty, onemocnění jater (v játrech se inaktivují steroidní hormony).
- Exogenní původ hormonu
  - Léčebné podávání hormonů: Substituční terapie by teoreticky měla navodit normální hladinu, v praxi však může být přesné dávkování problém mj. i vzhledem k měnícím se potřebám organismu v závislosti na situaci včetně cirkadiánní rytmicity některých hormonů. Další situací je léčebné navození hyperfunkce hormonu k dosažení léčebného účinku (např. glukokortikoidů pro jejich protizánětlivý účinek).
  - Příjem hormonů nebo látek s obdobnými účinky v potravě (např. fytoestrogeny).
  - Zneužívání např. anabolicky působících hormonů.
- Ektopická sekrece hormonu  
Sekrece hormonálně aktivní tkáně mimo samotnou žlázu (malobuněčný karcinom plic, žlázová tkáň v teratomu, ektopická struma)
- Změny citlivosti cílové tkáně
  - Poruchy receptorů pro hormon – Poruchy receptorů mohou být ve smyslu snížení jejich citlivosti (částečná nebo úplná necitlivost), nebo naopak zvýšení citlivosti. Mohou se týkat nejen cílové periferní tkáně hormonu (např. poruchy receptorů pro tyreoidální hormony, periferní diabetes insipidus – viz kapitoly věnované příslušným hormonům), ale i receptorů uplatňujících se ve zpětnovazební regulaci produkce hormonu (to pak vede ke změně jeho produkce; např. poruchy receptorů pro tyreoidální hormony, poruchy citlivosti příštítných tělísek k vápníku - viz kapitoly věnované příslušným hormonům). Následky závisí na tom, která ze zmíněných situací nastala, zda jde o

poruchu citlivosti receptorů v jedné nebo obou rolích (periferní odpověď i regulace). Význam má i to, zda jde o úplnou necitlivost nebo pouze snížení citlivosti (pokud je částečně citlivost zachována a snížená citlivost zároveň postihuje i zpětnovazebnou regulaci, hypersekrece hormonu může do značné míry kompenzovat sníženou citlivost tkání; ustaví se vlastně nová rovnováha s vyšší hladinou hormonu zajišťující normální úroveň působení na tkáň). V případě existence více typů receptorů pro daný hormon závisí projevy i na tom, který typ nebo více typů receptoru (zprostředkovávajících různé účinky hormonu na různé tkáně) jsou porušeny a který typ (typy) fungují normálně. Poruchy funkce receptorů mohou být způsobeny bloádou nebo stimulací různými látkami (analoga hormonů, léky, jedy, protilátky proti receptorům...), poruchou struktury samotného receptoru (mutace genu kódujícího receptor – inaktivační = snížení citlivosti, aktivační = zvýšení citlivosti).

- Změna odpovědi buňky na hormon může být též důsledkem poruchy některé složky signální dráhy navazující na stimulaci receptoru.
- Poškození cílové tkáně, která tak není schopná adekvátní odpovědi na stimulaci hormonem.

### **Obecné projevy endokrinopatií**

Projevy endokrinopatií vyplývají z účinků hormonů na cílové tkáně a v zásadě lze charakterizovat jako nedostatečné, nebo naopak nadměrné působení hormonu. Vzhledem k různým účinkům jednotlivých hormonů jsou i projevy jednotlivých endokrinopatií různé. Konkrétní projevy některých endokrinopatií mohou záviset i na období ontogenetického vývoje (věku pacienta), v němž endokrinopatie vznikla, nebo v němž probíhá (výrazné to je např. v případě tyreoidálních, pohlavních hormonů a růstového hormonu – viz též organizační účinky hormonů). Při určitém zjednodušení však lze jmenovat některé obecnější nebo častější rysy:

- Poruchy metabolismu – řada hormonů se podílí na řízení metabolismu
- Poruchy růstu a vývoje – některé hormony mají přímý a specifický vliv na růst a vývoj (růstový hormon, pohlavní hormony, tyreoidální hormony), avšak metabolické poruchy a dopad endokrinopatií na celkový zdravotní stav se také negativně promítnou do růstu a vývoje jedince.
- Změny tělesné hmotnosti – některé endokrinopatie vedou k vzestupu, jiné k poklesu tělesné hmotnosti, příčinou jsou metabolické účinky hormonů i vliv endokrinopatií na celkový zdravotní stav pacienta.
- Poruchy pohlavních funkcí – týká se zejména pohlavních hormonů, ale i v tomto případě má určitý vliv i celkový metabolický a zdravotní stav jedince.
- Mentální změny – vliv některých hormonů na funkci mozku, vliv onemocnění a potíží s ním spojených na psychiku pacienta.
- Kožní změny
- Pokles fyzické zdatnosti, únava
- Trofické změny

## **Neurosekrece**

= produkce hormonů neurony

**Hormony produkované mozkiem:**

- Centrální neurotransmitery, které se jinde uplatňují v roli hormonů (dopamin, noradrenalin...)
- Neuropeptidy - bradykinin, neuropeptid Y, bombesin, inzulin, endogenní opioidy, DSIP, substance P, kalcitonin, cholecystokinin, melatonin, VIP, neurotrofické faktory...
- Právě neurohormony - statiny, liberiny, oxytocin, vazopresin, melatonin

**Poruchy neurosekrece:**

- Syndrom nepřiměřené sekrece ADH, centrální diabetes insipidus
- Premenstruační syndrom, postklimakterická tenze
- Fröhlichův sy, Laurencův-Moonův-Biedlův sy, Praderův-Williho sy
- Poruchy sekrece hypotalamických statinů a liberinů