

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společnosti



Merck Serono



Pracujeme společně pro zdravější svět™

Prof. MUDr. Václav Hána, CSc.

HYPOPITUITARISMUS A DIABETES INSIPIDUS CENTRALIS

Průvodce ošetřujícího lékaře

■ AUTOR

Prof. MUDr. Václav Hána, CSc., III. interní klinika I. LF UK a VFN v Praze

■ RECENZENT

Prof. MUDr. Josef Marek, DrSc., III. interní klinika I. LF UK a VFN v Praze

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvzakovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reproducování či rozšířování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní ijiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Václav Hána, Hypopituitarismus a diabetes insipidus centralis

Kniha byla vydána s podporou grantu NS 9794-4 IGA MZ ČR.

Cover image from WebPath, courtesy of Edward C. Klatt MD, Professor of Pathology, Mercer University School of Medicine.

© Václav Hána, 2011

© Maxdorf, 2011

Illustrations © Maxdorf, 2011

Cover Design © Maxdorf, 2011

Vydal Maxdorf, s.r.o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4,
redakce@maxdorf.cz, www.maxdorf.cz. JESSENIUS® je chráněná značka [No. 267113] označující
publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 44

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odborná redakce: Ing. Jana Očenášková

Grafická úprava: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Denisa Honzalová

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, PhD.

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-241-4

Zině, Vaškovi, Františkovi, Matějovi

OBSAH

1	Úvod	9
2	Přehled základních poznatků	10
2.1	Anatomie a fyziologie hypothalamo-hypofyzární jednotky	10
2.2	Cévní zásobení hypofýzy	15
2.3	Fyziologie adenohypofyzárních hormonů	17
2.3.1	Prolaktin	17
2.3.2	Růstový hormon	17
2.3.3	Gonadotropiny	18
2.3.4	Adrenokortikotropní hormon	20
2.3.5	Tyreotropní hormon	20
2.4	Fyziologie hormonů uvolňovaných z neurohypofýzy	21
2.4.1	Vasopresin a oxytocin	21
3	Hypopituitarismus a diabetes insipidus centralis	24
3.1	Hypopituitarismus – definice, terminologie, klasifikace	24
3.2	Epidemiologie hypopituitarismu	24
3.3	Příčiny a patogeneze hypopituitarismu	24
3.4	Rizikové faktory hypopituitarismu	29
4	Klinický obraz a průběh onemocnění	31
4.1	Klinický obraz hypopituitarismu v dětství a dospělosti, subklinické stavy	31
4.1.1	Lokální projevy procesů působících hypopituitarismus	36
4.1.2	Specifické projevy některých tumorů vedoucích k hypopituitarismu	36
4.1.3	Subklinické stavы	37
4.2	Průběh onemocnění	37
4.2.1	Vývoj onemocnění	37
4.2.2	Komplikace a prognóza	40
5	Diagnóza	42
5.1	Diagnostické postupy	42
5.1.1	Hormonální diagnostika	43
5.1.2	Zobrazovací metody při hodnocení hypothalamu a hypofýzy	50
5.2	Diferenciální diagnostika	51
6	Terapie	53
6.1	Cíle léčby	53
6.2	Farmakoterapie	54
6.2.1	Adrenokortikotropní osa	54
6.2.2	Substituce tyreotropní osy	60
6.2.3	Substituce sexageny	62
6.2.4	Substituce růstovým hormonem	69

6.2.5	Terapie diabetes insipidus centralis	75
6.3	Vzájemné interakce v hormonálnísubstituční léčbě	77
6.4	Prevence komplikací a poučení pacienta	79
7	Péče o pacienty s hypopituitarismem a diabetes insipidus centralis	80
7.1	Pracovní schopnost a invalidita z pohledu lékaře	80
7.2	Organizace péče o pacienta	83
8	Chyby a omyly	85
Literatura		87
Přehled použitých zkratek		90
Medailonek autora		92
Rejstřík		93

1 ÚVOD

Hypothalamus a hypofýza tvoří funkční jednotku, která zaujímá centrální postavení v endokrinním systému. Některé zde produkované a uvolňované hormony mají přímý účinek na periferní tkáně, jiné zásadním způsobem řídí funkci dalších vitálně důležitých endokrinních žláz. Snížená nebo zvýšená funkce tohoto systému tak zasahuje do celé řady dějů v organismu a její kompletní výpadek je neslučitelný se životem. Je-li snížená funkce hypofýzy (hypopituitarismus) optimálně substituována, umožňuje pacientovi kvalitní život. Díky moderním terapeutickým postupům při léčbě různých hypothalamo-hypofyzárních onemocnění a moderní substituční léčbě lze tak pacienty s onemocněním jedné z vitálně důležitých oblastí organismu většinou úspěšně vrátit do plnohodnotného života. V diagnostickém a terapeutickém postupu volíme individuální přístup s cílem vytvořit optimální léčbu „šitou na míru“.

Pro pacienta je jistě nejlepší, podobně jako u jiných méně častých onemocnění, když je v klíčových okamžicích v péči specializovaných center. Ta zajišťují spolupráci specialistů z různých oborů (endokrinologů, neurochirurgů, radioterapeutů, oftalmologů, onkologů atd.) v dané problematice. Po stabilizaci stavu se pacient opět dostává do péče svého ošetřujícího endokrinologa a praktického lékaře. Těsná spolupráce mezi praktickými lékaři, terénními endokrinology a specializovanými centry je základem časného záchytu onemocnění, jeho optimální léčby a nejlepších léčebných výsledků.

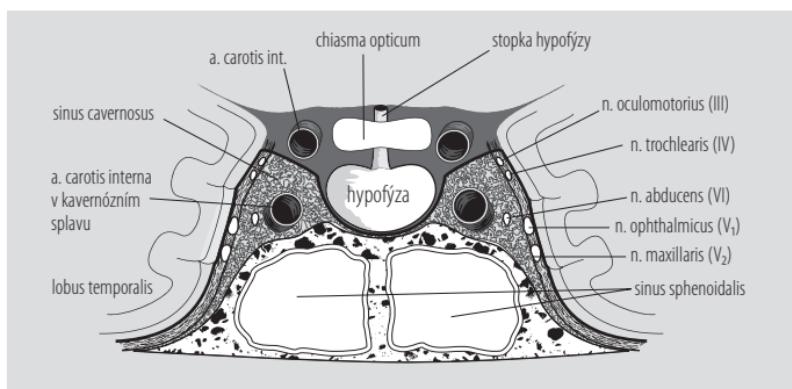
Tato knížka má za cíl podat informaci o současných diagnostických a terapeutických možnostech a návod jak postupovat, aby život našich společných pacientů byl co nejkvalitnější.

2 PŘEHLED ZÁKLADNÍCH POZNATKŮ

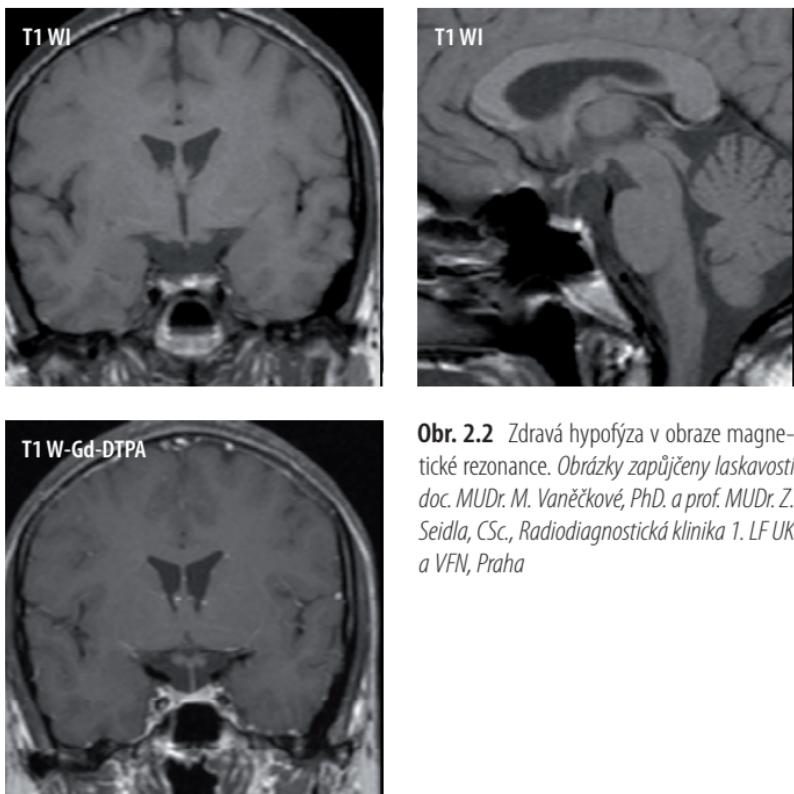
2.1 ANATOMIE A FYZIOLOGIE HYPOTHALAMO-HYPOFÝZÁRNÍ JEDNOTKY

Hypofýza je umístěna v kostěném tureckém sedle na horní ploše klínové kosti a shora je překryta durou v podobě diafragmatu sedla, kterým prochází stopka hypofýzy. Po stranách hypofýzy se nacházejí arteria carotis interna a kavernózní splavy, kterými procházejí III., IV. a VI. hlavový nerv a 1. a 2. větev V. hlavového nervu (obr. 2.1 a 2.2). Chiasma opticum je umístěno před stopkou, přímo nad diafragmatem sedla a adenohypofýzou (obr. 2.3). Hypofýza má za fyziologického stavu vertikální rozměr do 6–9 mm, zadopřední 9 mm a transverzální do 13 mm a váží v průměru cca 600 mg (400–900 mg). Zvětšení hypofýzy je popisováno u multipar a u dospívajících dívek, velikost se mění i během menstruačního cyklu a největší zvětšení prodělává hypofýza během gravidity, kdy váží až 1 g.

Lidská hypofýza se skládá z adeno- a neurohypofýzy. Adenohypofýza (obr. 2.4) je tvořena pars distalis, pars intermedia a pars tuberalis, která obklopuje infundibulární stopku, s níž společně tvoří stopku hypofýzy. Adenohypofýza pochází z Rathkeho výchlopky faryngu. Pars intermedia přiléhá k neurohypofýze a tvoří



Obr. 2.1 Schéma vztahu hypofýzy k okolním strukturám

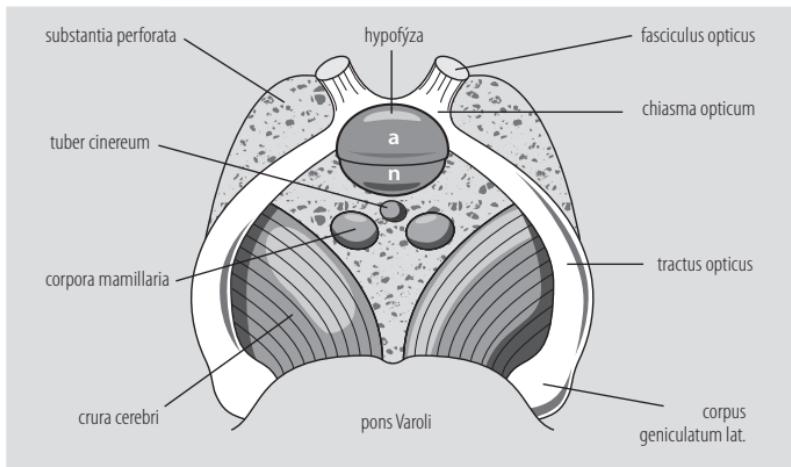


Obr. 2.2 Zdravá hypofýza v obrazu magnetické rezonance. Obrázky zapůjčeny laskavostí doc. MUDr. M. Vaněčkové, PhD. a prof. MUDr. Z. Seidla, CSc., Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

ji převážně proopiomelanokortinové buňky. Vývoj buněk adenohypofýzy z kmenové pluripotentní buňky je regulován řadou transkripčních faktorů. Mezi ně patří – RPX, PTX, LHX3, LHX4, PROP1, POU1F1(dříve Pit-1), HESX1, GATA-2. Geneticky podmíněné deficitu některých transkripčních faktorů jsou příčinou parciálního nebo úplného hypopituitarismu.

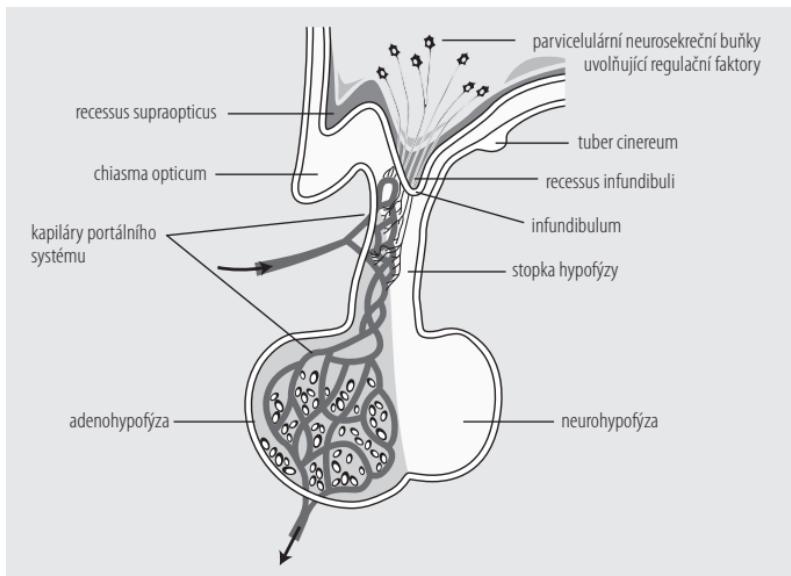
Buňky tvořící jednotlivé hypofyzární hormony jsou různě početné a jsou různě zastoupeny v jednotlivých částech hypofýzy. Somatotropní buňky tvoří přibližně 40 % buněk, laktotropní 35 %, kortikotropní 20 %, gonadotropní a tyreotropní 5 % (obr. 2.5). Nejvyšší koncentrace buněk somatotropních a laktotropních je v laterálních částech adenohypofýzy, kortikotropních centrálně, tyreotropních ventrálně. Gonadotropní buňky se vyskytují disperzne.

Funkce adenohypofýzy je regulována třemi vzájemně propojenými systémy – hypothalamickými hypofizeotropními hormony, zpětnou vazbou prostřednictvím cirkulujících hormonů a parakrinními a autokrinními signály ze samotné hypofýzy.

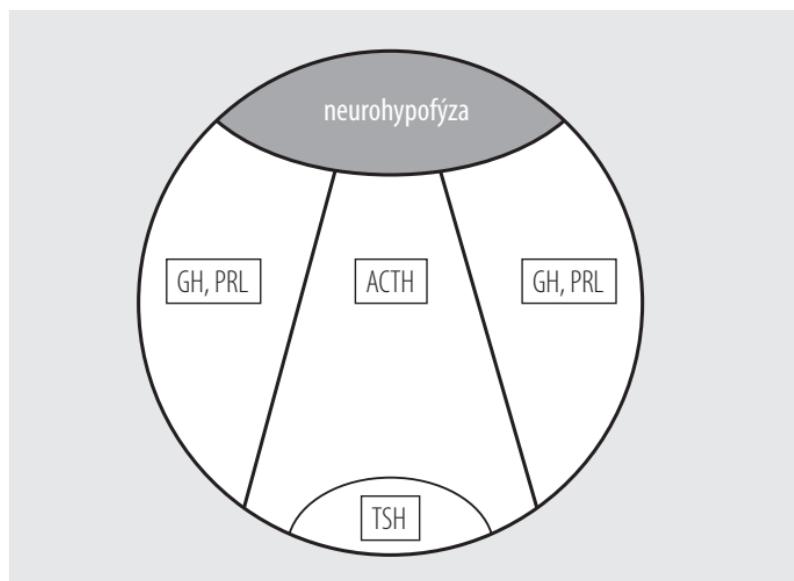


Obr. 2.3 Pohled na spodinu mozku znázorňující polohu tuber cinereum; a – adenohypofýza, n – neurohypofýza

Neurohypofýza (obr. 2.6) vzniká z divertiklu spodiny 3. kormy. Je tvořena eminentia mediana na spodině hypothalamu, infundibulární stopkou a zadním lalokem hypofýzy. Hlavní složkou zadního laloku jsou terminální zakončení axonů magnocelulárních neuronů z paraventrikulárních a supraoptických jader hypothalamu. Tato nervová zakončení jsou v těsném spojení s kapilární ple-



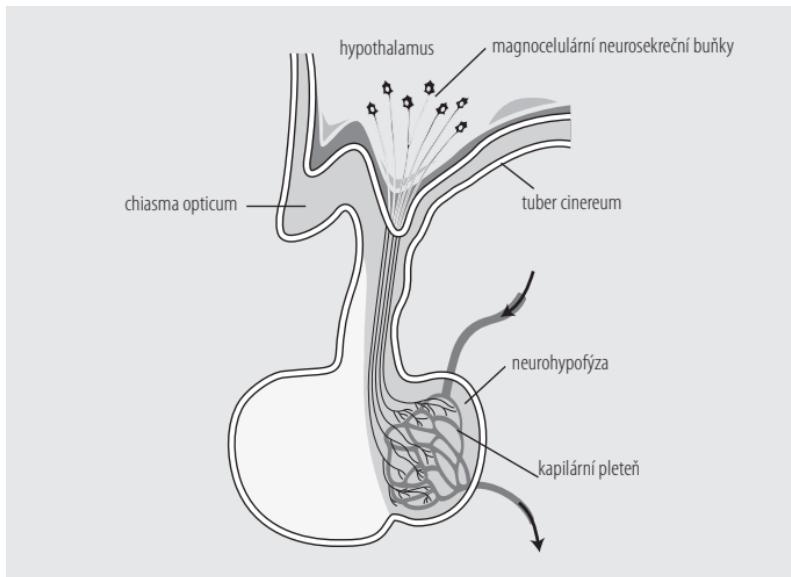
Obr. 2.4 Adenohypofýza



Obr. 2.5 Schéma největšího zastoupení buněk produkujících hormony; TSH – tyreostimulační hormon, GH – růstový hormon, ACTH – adrenokortikotropní hormon, PRL – prolaktin

tení a uvolňují hypothalamické hormony vasopresin a oxytocin do hypofyzárních žil a do celkové cirkulace. Zdrojem produkce a formace účinné formy vasopresinu je supraoptické a paraventrikulární jádro a axony magnocelulárních neuronů v neurohypofýze. Vasopresin představuje centrální regulační mechanismus v hospodaření s vodou (aquaresis), v řízení osmolality krve (působením na V2 receptory ve sběrných kanálcích ledvin). Uplatňuje se i v regulaci krevního tlaku působením na V1 receptory v cévní stěně. Vasopresin též stimuluje produkci hemocoagulačního faktoru VIII a sekreci ACTH (adrenokortikotropního hormonu) z adenohypofýzy. Oxytocin hraje klíčovou roli v době porodu, kdy ovlivňuje děložní kontrakce. Dále se uplatňuje při exkreci mléka z prsu. Neurohypofýza je zásobována z a. hypophysialis inferior (větve a. carotis int.).

V hypothalamu na přední a zadní straně recessus infundibuli vystupuje navnitř do III. komory drobná vyvýšenina eminentia mediana. Zadní část eminentia mediana leží na jádru v tuber cinereum. Eminentia mediana tvoří vlastní funkční propojení mezi hypothalamem a adenohypofýzou. Vlákna z hypothalamických jader jdou ke kapiláram hypotalamo-hypofyzárního portálního systému, který zde začíná. Eminentia mediana je mimořádně



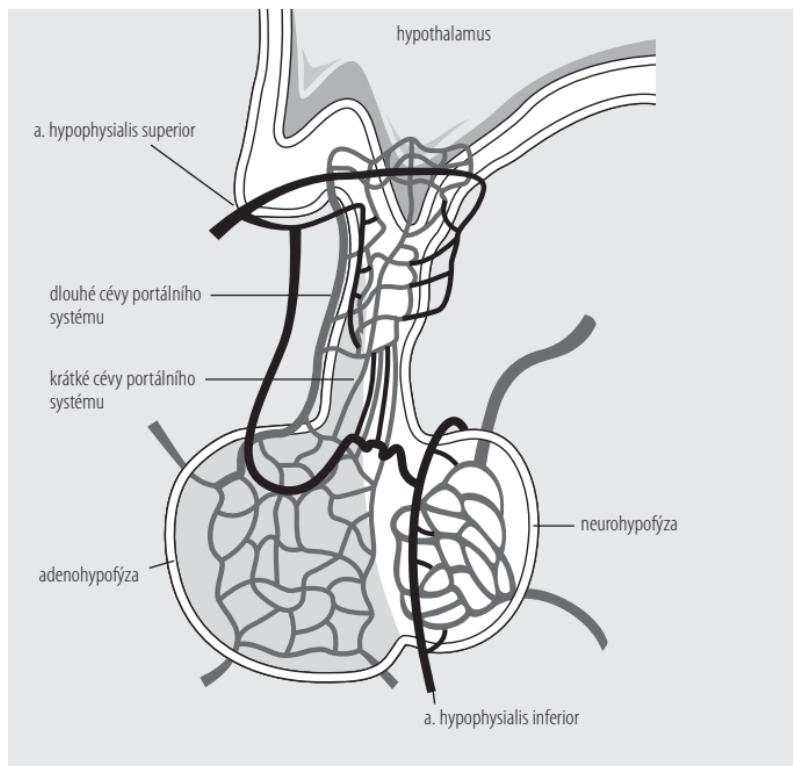
Obr. 2.6 Neurohypofýza

bohatě cévně zásobena z a. hypophysialis superior (větev a. carotis int.). Z arterie odstupuje řada drobných arterií, které tvoří kapilární kličky a anastomózy. Krev je drénována do sinusoidů, jež tvoří hypofyzární portální žilní systém a přivádějí krev do adenohypofýzy. V bohaté cévní pleteni krev proudí dominantně směrem od hypothalamu k hypofýze. Cévy jsou navíc fenestrované a umožňují difuzi peptidových releasing faktorů k cílovým buňkám adenohypofýzy. Tento cévní komplex přecházející z baze hypothalamu k hypofýze tvoří systém analogický portálnímu cévnímu systému v játrech, a proto se nazývá *hypofyzární portální systém*. V oblasti eminentia mediana jsou do portálního hypofyzárního systému z neuronů uvolňovány jednak peptidy TRH (tyreotropin releasing hormon), CRH (kortikotropin releasing hormon), GnRH (gonadorelin), GHRH, jednak bioaktivní aminy jako například dopamin a serotonin. Uvolnění neuropeptidů je způsobeno depolarizací hypothalamických buněk, vedoucí k sekreci v oblasti eminentia mediana. Celý proces je regulován dalšími lokálními mechanismy prostřednictvím různých typů buněk, jako jsou například ependymální buňky, tanycyty a další. Skupiny buněk v hypothalamu, které tvoří releasing hormony uvolňované do portálního systému, jsou seskupeny do několika center v mediálním hypothalamu – zahrnují nucleus arcuatus, paraventricularis, periventricularis a skupinu

buněk v preoptické oblasti. Jak již bylo zmíněno, paraventrikulární a supraoptická jádra vysílají axonální zakončení, která přecházejí přes eminentia mediana a tvoří zadní lalok hypofýzy. Eminentia mediana je také místem vstupu některých hormonů, jako např. leptinu, a touto cestou se zřejmě dostávají humorální signály k jádru hypothalamu. Další struktura, jež je funkčně řazena k eminentia mediana, je pars tuberalis (část adenohypofýzy), která tvoří tenkou vrstvu kolem infundibula a hypofyzární stopky. Buňky pars tuberalis tvoří některé tropní hormony jako například TSH a LH. Její přesná role není zatím známa.

2.2 CÉVNÍ ZÁSOBENÍ HYPOFÝZY

Hypofýza je zásobena z několika zdrojů. Horní hypofyzární arterie jsou větvemi a. carotis interna a zásobují hypothalamus, kde tvoří kapilární síť v oblasti eminentia mediana. Dlouhé hypofyzární portální cévy vycházejí z infundibulárních plexů a krátké z oblasti



Obr. 2.7 Cévní zásobení hypofýzy

stopky. Tyto cévy tvoří hypothalamo-hypofyzární portální systém – hlavní cévní zásobení adenohypofýzy (obr. 2.7). Tímto systémem přichází stimulační a inhibiční hormony z hypothalamu a řídí funkce buněk adenohypofýzy. Transport hypothalamických hormonů je regulován také lokálně kontraktilní sítí kapilár. Dochází i k retrográdnímu proudění krve směrem k eminentia mediana, což umožňuje obousměrné interakce mezi hypothalamem a hypofýzou. Systémová arteriální krev je přiváděna větvemi dolní hypofyzární arterie, která zásobuje především neurohypofýzu. Porušení stopky hypofýzy může vést k poruše portálního systému a přísunu hypothalamických hormonů.

Přibližně 70–90 % krve do předního laloku hypofýzy přitéká dlouhými větvemi portálního systému. Tyto větve začínají nad diafragmatem tureckého sedla a procházejí diafragmatem. Krátké hypofyzární portální větve začínají pod diafragmatem a přivádějí přibližně 10–30 % krve, nejvíce do mediální oblasti předního laloku a k zadnímu laloku. Cévní léze představují nejčastější postižení hypothalamo-hypofyzární jednotky při traumatech hlavy (infarkty a hemoragie hypofýzy nebo hemoragie hypothalamu).

Fyziologicky je mozek díky uspořádání cévních struktur izolován hematoencefalickou bariérou. Pouze v některých místech je umožněn přístup „signálů“ z cirkulace do specifických mozkových center, která řídí homeostázu vnitřního prostředí. Jsou jimi tzv. cirkumventrikulární orgány (CVO) umístěné kolem střední čáry, kolem 3. a 4. komory – organum vasculosum laminae terminalis, subfornikální orgán, eminentia mediana, neurohypofýza, subkomisurální orgán a area postrema. Na rozdíl od cév v jiných částech mozku mají CVO fenestrovány kapiláry, které umožňují relativně volný průchod velkých molekul, jako jsou proteiny a peptidy, a ty se dostávají v těchto místech k neuronům a gliovým buňkám. CVO tak tvoří spojení mezi periferními metabolickými informacemi, hormony a potenciálními toxiny se skupinami buněk, které regulují koordinovanou endokrinní, autonomní a behaviorální odpověď. Eminentia mediana leží v těsné blízkosti několika neuroendokrinních a autonomně regulačních jader v tuberální části hypothalamu – jader n. arcuatus, ventromedialis, dorsomedialis a paraventricularis. Ta slouží také jako aferentní senzorický orgán. Eminentia mediana je místem vstupu např. leptinu. Zprostředkovává přenos informace v podobě humorálních faktorů, jako je leptin, ke klíčovým hypothalamickým regulačním neuronům v mediálním bazálním hypothalamu.

2.3 FYZIOLOGIE ADENOHYPOFYZÁRNÍCH HORMONŮ

V adenohypofýze se tvoří několik hormonů – prolaktin (PRL), růstový hormon (GH), tyreotropní hormon (TSH), adrenokortikotropní hormon (ACTH) a gonadotropiny – luteinizaciální (LH) a folikuly stimulující hormon (FSH).

2.3.1 Prolaktin

Prolaktin je polypeptidový hormon o 199 aminokyselinách. V cirkulaci se vyskytuje ve třech formách – jako monomer o velikosti 23 kDa, biologicky nejaktivnější, dále jako dimer o velikosti 48–56 kDa a jako polymerní forma prolaktinu („big“) o velikosti přes 100 kDa. Hlavním inhibitorem sekrece prolaktinu je dopamin tvořený v tuberoinfundibulární oblasti hypothalamu, odkud je dopamin transportován k laktotropním buňkám hypofýzy hypothalamo-hypofyzárním portálním cévním systémem. Sekreci prolaktinu stimuluje například TRH, oxytocin, dále epidermální růstový hormon (EGF), b-fibroblastový růstový faktor (bFGF), vazoaktivní intestinální polypeptid (VIP), estrogeny (proto mají ženy ve fertilním věku vyšší hladiny prolaktinu než muži a postmenopauzální ženy), serotonin (vliv na noční vzestup) a další látky. Prolaktinový receptor patří do skupiny transmembránových cytokinových receptorů, je podobný receptoru pro růstový hormon a stejně tak tvoří při vazbě ligandu dimery, které spouštějí další intracelulární děje. Význam prolaktinu je esenciální pro vývoj mléčné žlázy v graviditě a v době laktace. Kojení stimuluje sekreci prolaktinu. Pokud žena nekojí, klesají vysoké těhotenské hladiny prolaktinu (obvykle kolem 200 µg/l, někdy až 450 µg/l) během sedmi dnů po porodu k normě.

2.3.2 Růstový hormon

Růstový hormon (GH) je polypeptidový hormon o 191 aminokyselinách (22 kDa). V krvi se kromě této monomerní formy, která představuje 75 % cirkulujícího růstového hormonu, vyskytuje i molekula o 20 kDa (asi 10 % v cirkulaci) a dále dvě desaminoformy GH. GH je produkován především somatotropními buňkami, které jsou lokalizovány v laterálních částech hypofýzy a tvoří 35–45 % buněk adenohypofýzy. Současně je v menší míře tvořen i v mamosomatotropních buňkách spolu s prolaktinem.

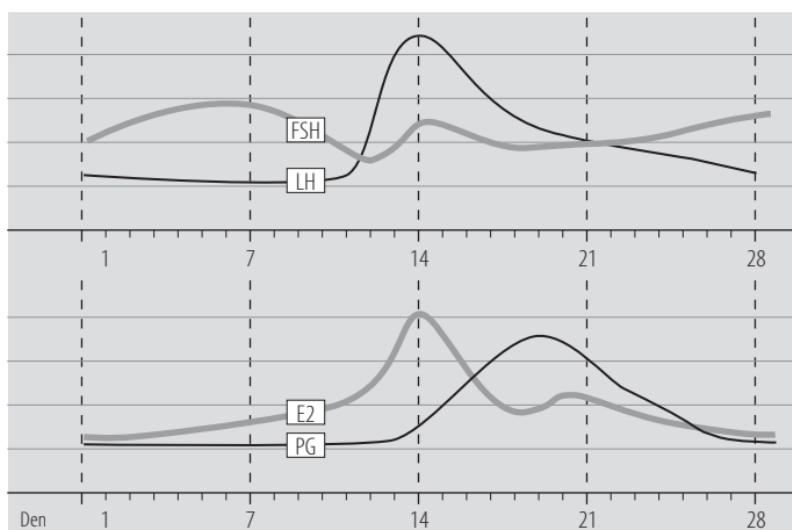
V regulaci sekrece se uplatňují zejména hypothalamické hormony (GHRH) a somatostatin. Dále se uplatňuje ghrelin, který

působí na receptory pro sekretogoga GH. Výsledkem interakce těchto vlivů je pulzní vyplavování GH. Nejvíce GH (70 %) se fyziologicky vyplavuje v prvé epizodě spánku s pomalými vlnami. Během života se nejvíce GH vyplavuje v dětství a pubertě, dále s věkem sekrece GH klesá. V regulaci se uplatňuje celá řada dalších vlivů. Stres a fyzická zátěž, malnutrice, proteiny a aminokyseliny (arginin) a také hypovolemický nebo septický šok stimulují sekreci GH. Emoční deprivace, deprese, závažné celkové onemocnění, volné mastné kyseliny, obezita a další vlivy sekreci inhibují. Akutní podání glukokortikoidů stimuluje sekreci GH, ale chronické zvýšení kortikoidů sekreci tlumí (např. Cushingův syndrom, léčba vyššími dávkami kortikoidů). V cirkulaci je GH vázán na vazebné proteiny dvojitého druhu – s vysokou afinitou k GH (velikost 60 kDa, extracelulární fragment receptoru GH, váže 50 % 22kDa GH) a vazebný protein s nízkou afinitou (20 kDa, bez vztahu ke GH receptoru, váže 10–15 % GH).

GH působí na své membránové receptory. Ty po navázání molekuly GH dimerizují a spouštějí kaskádu fosforylací zahrnující JAK/STAT cestu. Hlavní účinek GH se uplatňuje stimulací růstu a metabolickým působením. Vysoká koncentrace GH receptorů se vyskytuje zejména v játrech, ale jsou zastoupeny i v celé řadě dalších tkání včetně tuku a svalové tkáně. K hlavním metabolickým účinkům GH patří proteoanabolický, lipolytický, antiinzulinový efekt a retence natria a vody v organismu. Významná část účinků GH je zprostředkována inzulinu podobným růstovým faktorem-1 (IGF-1), který je tvořen v celé řadě tkání, zejména v játrech (70 % cirkulujích IGF-1 pochází z jater) a ledvinách.

2.3.3 Gonadotropiny

Luteinizační (LH) a folikuly stimulující (FSH) hormony, TSH a humánní choriogonadotropin (hCG) jsou strukturálně podobné. Alfa podjednotka (92 AMK) je společná pro tyto hormony a liší se v beta podjednotkách. LH a FSH se tvoří ve stejných buňkách, i když jejich sekrece je odlišně regulovaná. Beta podjednotka LH je tvořena 121 aminokyselinami a beta podjednotka FSH 118 AMK. Sekrece gonadotropinů je přirozeně stimulována hypothalamickým GnRH cestou hypothalamo-hypofyzárního portálního systému. Gonadotropiny uvolňující hormon (GnRH) je uvolňován v pulzech po 90–120 minutách. Změny ve výši a frekvenci pulsů GnRH a zpětná vazba androgenů a estrogenů ovlivňují sekreci FSH a LH. Muži a ženy se liší v sekreci GnRH. U mužů probíhají



Obr. 2.8 Hladiny gonadotropinů a ovariálních hormonů v průběhu menstruačního cyklu; FSH – folikuly stimulující hormon, LH – luteinizační hormon, E2 – estradiol, PG – progesteron

pulzy v konstantní frekvenci, zatímco u žen se liší v průběhu menstruačního cyklu a dochází k výraznému vyplavení bezprostředně před ovulací (obr. 2.8). Nízká frekvence pulzů stimuluje uvolňování FSH, vyšší frekvence LH. GnRH kontroluje komplexní proces růstu folikulu, ovulace, vývoje žlutého tělíska u žen a spermatoogeneze u mužů.

Inhibičně na sekreci gonadotropinů působí pohlavní hormony na úrovni ovlivnění sekrece GnRH v hypothalamu, ale i přímým působením na hypofyzární gonadotropní buňky. Testosteron a progesteron inhibují sekreci gonadotropinů převážně přes hypothalamické působení. Estradiol má významný vliv v hypothalamu i v hypofýze a působí převážně inhibičně, ale ve fertilním věku ženy má v pozdní folikulární fázi i stimulační účinek na vyplavení gonadotropinů. Významná zpětnovazebná suprese FSH se uplatňuje přes inhibin produkovaný Sertoliho buňkami testes a folikulárními a luteálními buňkami ovaria. Fyziologická sekrece GnRH a gonadotropinů včetně fyziologické pulzní sekrece je nezbytná pro vývoj spermií u muže a pro ovulační cykly u žen ve fertilním věku. GnRH je nízký v dětství a jeho sekrece stoupá v době puberty. Zvýšená koncentrace prolaktinu vede k snížení GnRH aktivity. Vrozeně se netvoří GnRH u pacientů s Kallmannovým syndromem.

S poruchou funkce ovarií nebo testes dochází k vzestupu koncentrace gonadotropinů.

2.3.4 Adrenokortikotropní hormon

Adrenokortikotropní buňky tvoří přibližně 20 % funkčních buněk adenohypofýzy a jsou lokalizovány v její mediální části. ACTH vzniká štěpením z molekuly proopiomelanokortinu o 266 aminokyselinách. Vlastní ACTH obsahuje 39 aminokyselin. Zejména 12 aminokyselin na N-konci molekuly je klíčových pro stimulaci syntézy steroidů v kůře nadledvin. Cirkadiánní rytmicity sekrece ACTH je řízena z nucleus suprachiasmaticus hypothalamu prostřednictvím kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH). ACTH je vyplavován v pulzech kolem 40 za 24 hodin. Diurnální rytmicity sekrece ACTH charakterizují spíše změny v amplitudě pulzů než jejich frekvence. Na řízení sekrece se zpětnovazebně uplatňují periferní kortikosteroidy, a to jak na úrovni suprese CRH, tak i ACTH. ACTH též suprimuje sekreci CRH. ACTH stimuluje syntézu a sekreci především glukokortikoidů, v menší míře androgenů a mineralokortikoidů v kůře nadledvin. V regulaci sekrece aldosteronu je dominantní vliv systému renin-angiotenzin.

2.3.5 Tyreotropní hormon

Tyreotropní buňky tvoří přibližně 5 % funkčních buněk adenohypofýzy a jsou lokalizovány převážně v anteromediálních partiích. TSH je glykoprotein tvořený alfa a beta podjednotkou. Alfa podjednotka je identická pro TSH, LH, FSH, hCG, avšak její regulace je v jednotlivých buňkách specifická. Beta podjednotka je specifická pro jednotlivé hormony. Pro funkci TSH je důležitá i následná glykosylace. Sekrece TSH probíhá tonicky s intermitentními pulzy. Transkripce obou podjednotek i uvolňování TSH z granul jsou stimulovány hypothalamickým tyreotropin uvolňujícím hormonem (TRH) a suprimovány trijodthyroninem (T3). T3 suprimuje též sekreci TRH a snižuje počet TRH receptorů v hypofýze. Dalšími regulačními vlivy jsou dopamin (inhibuje, avšak dlouhodobé podávání dopaminergních agonistů nevede k hypotyreóze) a kortisol (suprimuje sekreci TSH). Hladina TSH u novorozence stoupá rychle po narození, dosahuje maxima za 30 minut po porodu a vrací se k úvodním hodnotám během 48 hodin. TSH stimuluje syntézu a sekreci tyroidálních hormonů působením na TSH receptory (receptory spojené s G proteiny) na membráně tyreocytů. Koncentrace TSH jsou zvýšené při primární (periferní) hypotyreóze. Při centrální hypotyreóze jsou hodnoty TSH snížené jen v jedné třetině případů a TSH není vhodný k diagnostice centrální hypotyreózy. K diagnostice je nezbytné stanovení sníže-

ného volného thyroxinu (T4) spolu s TSH, který je buď snížený, nezvýšený nebo jen minimálně zvýšený. Podobný nálež (nízký volný T4 i TSH) bývá i u kriticky nemocných bez hypofyzárního onemocnění (tzv. euthyroid sick syndrome).

2.4 FYZIOLOGIE HORMONŮ UVOLŇOVANÝCH Z NEUROHYPOFÝZY

2.4.1 Vasopresin a oxytocin

Oba tyto hormony jsou nonapeptidy a jsou kódovány geny na 20. chromozomu. Jejich syntéza se děje v jádřech hypothalamu (nucleus supraopticus a paraventricularis), odkud jsou axony transportovány do neurohypofýzy. Na vyvolávající podnět nastává uvolnění ze sekrečních granul v neurohypofýze do perivaskulárního prostoru, odkud přecházejí do sítě kapilár. Současně je při stimulačním podnětu indukována i jejich transkripce a transport do neurohypofýzy. Oba peptidy jsou syntetizovány v separátních vasopresin- a oxytocinergních magnocelulárních neuronech a jejich syntéza, sekrece a funkce jsou řízeny samostatně. Fyziologicky se na magnetické rezonanci zobrazuje neurohypofýza obsahující granula vasopresinu zvýšeným signálem v T1W zobrazení.

Syntéza a sekrece **vasopresinu** jsou řízeny osmotickými a tlakově-volumovými podněty. Účinek vasopresinu v cílových orgánech je zprostředkován separátními receptory – V1 receptory jsou lokalizovány na cévách a V2 receptory na epitelu sběrných kanálků ledvin. V3 receptory zprostředkují sekreci ACTH z buněk adenohypofýzy. Stimulace tvorby hemokoagulačního VIII. faktoru je zprostředkována receptory V2. Vasopresin je hlavním hormonem v regulaci hospodaření s vodou v organismu a udržování osmolality plasmy. Hlavní poruchy v tvorbě, sekreci nebo účinku vasopresinu se proto manifestují především abnormální exkrecí nebo retencí vody. Regulace magnocelulárních neuronů přes osmoreceptory reaguje již na 1% změny osmolality plasmy a je daleko citlivější než tlakově volumová regulace, která reaguje na změny až kolem 10–15 %. Pokles osmolality vede k poklesu sekrece vasopresinu a naopak. Další potenciální regulační vlivy se fyziologicky významněji neuplatňují, ale mohou hrát určitou roli za některých patologických stavů (inhibiční vliv glukokortikoidů, stimulace nauzeou a zvracením).