

1B Hyperthyreosa

Definice

Hyperthyreosa (tyreotoxikóza) je soubor příznaků vznikající při expozici organismu zvýšeným konc. hormonů ŠŽ.

Fyziologie ŠŽ

ŠŽ se skládá ze 2 zákl. typů bb.: **1. Folikulární bb.** = vycytávají jód → syntetizují tyreoglobulin → a uvolňují hormony T3 a T4 z tyreoglobulinu

2. Parafolikulární bb. (C-bb.) = syntetizují kalcitonin (snižuje plazmatickou konc Ca^{2+})

Tyreoglobulin = prekurzor T3 a T4

TRH → TSH → ↑ produkce tyreoglobulinu → ↑ uvolňování T3 a T4 → v plazmě jsou vázány hl. na TBG (Thyroxin Binding Globulin), méně než 1 % (0,04 % u T4 a 0,30 % u T3 představuje volnou frakci) → po vstupu do bb. je T4 dejodován na T3 → váže se na intranukleární R bb. → ovlivňuje expresi genů:

1. Zvyšují aktivitu Na^+/K^+ -ATPázy
2. Zvyšují spotřebu O_2 (protože zvyšují bazální metabolismus bb.) → proto:
 - a) zvyšují minutovou ventilaci plic
 - b) zvyšují produkci EPO
3. Zvyšují produkci tepla
4. Zvyšují expresi β -adrenergických R v srdci → působí +ino, chrono, dromo a bathmotropně → ↑ SV
5. Stimulují lipolýzu, proteolýzu ve svazech a vstřebávání sacharidů z GITu
6. Stimulují tvorbu LDL R
7. Jsou nezbytné pro vývoj CNS a růst

- sekrece hormonů ŠŽ je ovlivněna osou H-H-ŠŽ a hladinou jódu v organismu

Epidemiologie

- odhaduje se že hyperthyreóza jakékoliv etiologie postihne alespoň jednou za život min. **1 % populace**

- častěji jsou postiženy ženy (s maximem mezi 30. a 60. rokem)

Etiologie

Primární (periferní) hypertyreóza = ↓ TSH, ↑ fT4 a ↑ fT3

3 nejčastější příčiny:

1. Gravesova-Basedowova choroba (NEJČASTĚJŠÍ – asi 75%) = autoAb proti TSH R, které stimulují tyreocyty

2. Toxická polynodózní struma = v terénu polynodózní (uzlíkovité) strumy se vyskytl 1 či více autonomních uzlů (de facto adenomů?)

3. Toxický adenom ŠŽ = autonomní nadprodukce T3 a T4; u starších (70 – 80 let) – u P s FiS vyššího věku vyšetřit TSH

4. Thyreoiditidy (subakutní či chronická (Hashimotova) = zejména v počátcích choroby, v důsledku destrukce tkáně, může dojít k přechodnému uvolnění hormonů ŠŽ do oběhu = krátkodobá hyperthyreóza)

vzácné příčiny:

5. Folikulární karcinom ŠŽ s autonomní nadprodukcí (vzácně, většinou se jedná o afunkční uzly = „studené“ uzly)

6 Choriokarcinom a hydatiformní mola s nadprodukcí hCG = hCG stimuluje TSH R

7. Struma ovarii = v teratomu či dermoidním tu se vytvořila autonomní tkáň ŠŽ

8. McCuneův-Albrightův sy = mutace G-proteinu vedoucí k aktivaci TSH R

Exogenní přívod hormonů ŠŽ či jódu

1. Předávkování levothyroxinem

2. NÚ amiodaronu (obsahuje jód)

3. Nadměrný příjem jódu = „JódBasedow“

Sekundární a terciární hypertyreóza = ↑ TSH, ↑ fT4 a ↑ fT3

1. Adenom hypofýzy s nadprodukcí TSH (velmi vzácné)

2. Rezistence hypofýzy k T3 a T4

Patofyziologie Gravesovy-Basedowovy choroby

AIO s tvorbou autoAb proti TSH R, které stimulují tyreocyty → trvalá stimulace vede ke vzniku **strumy** a **↑ sekrece a syntéze hormonů ŠŽ**

Klinický obraz

klasická trias: struma + orbitopatie + pretibiální myxedém

1. **Struma** (v 75 %)
2. **tachykardie, palpitace a AH** (obraz hyperkinetické cirkulace) + častější **Supraventrikulární ES, Flutter a FiS**
3. **↓hm.** (i přes zvýšenou chuť k jídlu)
4. **průjemy**
5. **návaly horka a pocení**
6. **zhoršený spánek**
7. **podrážděnost a neklid**
8. **jemný třes rukou**
9. **vlhká a teplá kůže** (ti P mají teplou až horkou ruku)
10. **vypadávání vlasů, třepení nehtů**
11. **poruchy menstruačního cyklu**
12. **subfebrilie**
13. **slabost pletencového svalstva, snížená fyzická výkonost**
14. **těžká a dlouhodobá hyperthyreóza: osteoporóza, anémie a agranulocytóza,**
15. **ENDOKRNNÍ ORBITOPATIE** (u 60 % P – asi jen u P s Gravesem, popř. s Hashimotem) – většinou jen **otok víčka, chemóza spojivek a lagoftalmus** (= trvale otevřená oční štěrbina), méně často **exoftalmus**, vzácně **porucha motility bulbů a diplopie** (P nejvíce ohrožuje neuropatie n. II a postižení rohovky – toto mu může způsobit ztrátu zraku)
Graefeho příznak = při pohledu dolů zaostává souhyb horního víčka – **TENTO PŘÍZNAK UMĚT!**
Darlymplův příznak = retrakce horního víčka
Kocherův příznak = vzhled zírání

CAVE! U kardiaků či P s preexistujícím onemocněním plic → SS či výrazná dušnost

Komplikace

Thyreotoxická krize = tachykardie (až 150/min), arytmie, neklid, třes, ↑TT až hyperpyrexie, bolesti břicha, nauzea, vomitus, průjem, delirium → hrozí úmrtí na SS, arytmie nebo šok

- raritní situace (max. 1 % P), ale vysoká letalita (30 % P)

- CAVE! T3 a T4 mohou být zvýšeny jako při běžné hypertyreóze
- většinou si některý lékař všimne, že má P strumu

T: 1. **methimazol i.v.** (nyní v ČR nedostupný v i.v. proto přes NGS) = tyreostatikum (brání syntéze hormonů) → 2. **BB i.v.** → 3. **hydrokortizon i.v.** → nedaří-li se to zklidnit → 4. **Lugolův roztok** = jodový preparát (brání uvolnění hormonů) + **rehydratace, oxygenoterapie** + BZD? ATB? + někdy nutná až plazmaferéza

Diagnostika

vyšetřuje se jen TSH a fT4 → pokud nám vyjde obojí nízké a trváme na podezření tyreotoxikózy → doplníme vyš. fT3, abychom potvrdili/vyloučili **T3 tyreotoxikózu** (vzácné, nejčastěji u toxického adenomu, ŠŽ produkuje víc T3 než T4)

- primární příčina = ↓TSH, ↑fT4, ↑fT3
- sekundární příčina = ↑TSH, ↑fT4, ↑fT3
- pro dg. Gravesovy-Basedowovy choroby svědčí **autoAb proti TSH R (TRAb, TRAK)**

- dále doplňujeme **USG ŠŽ** → při nálezů uzlů a podezření na **toxický adenom** nebo **toxickou polynodózní strumu** → doplňujeme **scintigrafii ŠŽ** = ta prokáže tzv. „horký uzel“ ← toto vyš. nejlépe před nasazením tyreostatik!

- **oftalmologické vyš.** – provádí se USG orbitálních svalů, popř. MRI

Terapie

- **LV1: tyreostatika: thiamazol či propylthiouracil** = potlačují syntézu hormonů ŠŽ (tím, že potlačují oxidaci jódu a jeho zabudování do thyreoglobulinu) a propylthiouracil navíc ve tkáních zpomaluje konverzi T4 na T3) → cílem je **normalizovat fci ŠŽ a poté se rozhodne o definitivní T** → u části P lze tyreostatika vysadit bez relapsu, ale u většiny nutné definitivní řešení → **nejčastěji tyreidektomie** (u solitárního adenomu lze lobektomie, u Gravesovy-Basedowovy ch. totální) CAVE! Riziko poškození *n. laryngeus recurrens* (na zkušených pracovištích do 1 %) , *n. laryngeus sup.*, odstranění příštítných tělísek (nejčastější příčina primární hypoPTH), krvácení → **celoživotní suplementace levothyroxinu** → při KI chir. výkonu → ablace ŠŽ **Radioaktivním jódem ¹³¹I** → alternativou předchozích je doživotní užívání tyreostatika

- na potlačení symptomů (u většiny P): **BB** (metoprolol, bisoprolol)
- u závažné orbitopatie: **KS** (prednison)

9C Diabetes insipidus

Diabetes insipidus centralis = nedostatek ADH

Diabetes insipidus renalis = necitlivost ledvinných tubulů na ADH (konc. ADH v krvi je normální)

1. Diabetes insipidus centralis

Definice

Vzácné onemocnění způsobené nedostatečnou sekrecí **ADH** – ze 3 možných příčin:

- porucha hypothalamických neuronů produkujících ADH
- porucha stopky hypofýzy – tj. spoje mezi hypothalamem a neurohypofýzou
- porucha neurohypofýzy

Etiologie

Primární = 1/3 = bez průkazu morfologické léze

- AIO
- Genetická příčina** – existuje familiární forma s AD dědičností
- Wolframův sy (DM + DI + hluchota + atrofie optiku)

Sekundární = 2/3 = důsledek poškození

- tumor (Kraniofaryngeom, meningeom, adenom)
- trauma
- poOP
- Zánět
- krvácení / ischemie
- infiltrativní procesy
- idiopatický

Patofyziologie

nedostatek ADH vede k polyurii → polyurie vede ke ↑osmolarity plazmy → vyústí v polydipsii

Klinický obraz

1. Polyurie i přes 10l/den

2. Polydipsie ← pokud má P poškozené osmoreceptory v CNS = poškozené centrum žízně (organum vasculosum laminae terminalis) = tzn. že mu nereaguje na vzestup osmolarity (hypertonicity) plazmy → život ohrožující hypertonická dehydratace

Diagnostika

Na možnost **DI** by měl být vyšetřen každý P s polyurií **přes 2,5l/den** → provedeme diff. dg. polyurie a polydipsie (viz níže)

2. Diabetes insipidus renalis

= necitlivost ledvinných tubulů na ADH (v krvi je ADH dostatek)

Etiologie

- Primární** = vzácné **X-vázané** onemocnění s mutací pro **V₂ R** či pro **akvaporin 2**
- Sekundární** = důsledek poškození/onemocnění ledvin = většinou mírnější porucha = **většinou chronická TIN** (chronická pyelonefritida, analgetická nefropatie), dále terapie Li, PKD, nefropatie postihující dřeň ledvin

KO (u X-vázaného i mentální retardace), **diff. dg. to samé**

Diff. dg. polyurie a polydipsie

Příčiny polyurie

ENDOKRINOPATIE: DM, **DI centralis**, HyperPTH

RENÁLNÍ PŘÍČINY: vrozené tubulopatie (**DI renalis**, Barrterův sy = ↑ztráty solí), VVV ledvin (PKD = Polycystická choroba ledvin)
polyurická fáze AKI a reparační fáze ATN

IATROGENNĚ: Diuretika

Příčiny polydypsie

1. Psychogenní polydypsie
2. Sjögrenův sy
3. Nadměrný výdej tekutin (sport, horečka)
4. Nadměrný příjem soli

a) vyšetření první linie

1. Podrobná anamnéza a RA
2. Laboratoř: př. glykosurie, ketonurie, hyperglykémie = DM
př. Ca^{2+} = chronická hyper Ca^{2+} vede k poškození koncentrační fce ledvin = Primární hyperPTH
př. urea a kreatinin = mohou odrážet zhoršenou fci ledvin
př. **osmolalita moči a séra:**
 - a) o. moči nižší než o. séra = vodní diuréza = **DI**, (psychogenní?)
 - b) o. moči vyšší než o. séra = osmotická diuréza = **DM**, alkohol, urea
 - c) o. moči nízká a o. séra taky nízká = **psychogenní polydypsie**

- fyziologicky **o. séra $285 \pm 10 \text{ mmol/kg}$**

b) vyšetření druhé linie = konc. test s odnětím tekutin → cílem je odlišit **DI** od **psychogenní polydypsie**

- začíná od 18:00 (trvá 14 hod.)
- P nesmí nic pít ani jíst
- monitoruje se: **diuréza, osmolalita moči, osmolalita séra, hm. P, hydratace P**
- ukončení testu: **↓hm. o 3 %** či **hypotenze a tachykardie** či **poruchy vědomí, neurologické poruchy, jiný závažný stav**
- zdravá osoba, psychogenní polydypsie:** **klesá diuréza, stoupá osmolalita moči, osmolalita séra se příliš nemění**
- DI centralis nebo renalis:** **neklesá diuréza, nestoupá osmolalita moči, osmolalita séra roste**

c) vyšetření třetí linie = konc. test s ADH → cílem je odlišit **centrální DI** a **renální DI**

- podáváme **desmopresin** → u **renálního DI** ledviny nezareagují → o. moči se vůči o. séra **NEZVÝŠÍ**
- nwm jestli se to nedělá rovnou v rámci toho koncentračního testu s odnětím tekutin?

d) vyšetření čtvrté linie = cílem je určit etiologii DI

DI centralis: **MRI mozku, posoudíme endokrinní fci osy H-H**

Terapie

DI centralis: **substituce desmopresinu**

DI renalis: u parciálních forem **substituce desmopresinu**, u X-vázané formy není kauzální T, nutná přísná bilance tekutin + hydrochlorothiazid

POZN. ještě existuje vazopresinázou-indukovaný DI = DI, kdy se enzymaticky zvýšeně odbourává ADH, často vzniká VE 3. TRIMESTRU TĚHOTENSTVÍ

10B Diabetes mellitus (patofyziologie, diagnostika a klasifikace)

Definice

DM je skupina metabolických onemocnění různé etiologie charakterizovaných **CHRONICKOU HYPERGLYKÉMIÍ** v důsledku **poruchy tvorby a sekrece** nebo **poruchy účinku INZ** nebo **kombinací**. (též lze říct: v důsledku absolutního či relativního nedostatku INZ)

Obecná charakteristika

- DM je chronické onemocnění s důsledky pro řadu orgánů + s rizikem akutních až život ohrožujících komplikací
- u DM je porucha metabolismu sacharidů, lipidů i proteinů

Klasifikace DM

1. DM 1. typu – autoimunitní (95 %) nebo idiopatický

- charakterizovaný absolutním nedostatkem INZ

2. DM 2. typu

a) s převažující poruchou **působení INZ**

b) s převažující poruchou **sekrece INZ**

- charakterizovaný relativním nedostatkem INZ, typicky spjat s obezitou a metabolickým sy

3. Gestační diabetes

- charakterizovaný poruchou metabolismu glukózy **vzniklou** v těhotenství

4. Jiné specifické typy DM

např.: a) **onemocnění pankreatu** – CF, chronická pankreatitida, hemochromatóza, úrazy pankreatu

b) **MODY** (Maturity-Onset Diabetes of Young) = monogenně AD podmíněný DM = různé monogenní mutace vedoucí k poruše sekrece INZ → většinou lehké hyperglykémie zvladatelné na dietě (nebývá ketoacidóza)

c) **endokrinopatie** – Cushingův syndrom, feochromocytom, glukagonom, akromegalie aj.

d) **chromozomální aberace a genetické sy** – Downův sy, Turnerův sy, Prader-Williho sy

e) **léky a chemikáliemi indukovaný** – KS

f) **infekcemi indukovaný DM** – kongenitální rubeola, CMV

Prediabetes

1. ↑Glykémie na lačno

2. Porucha glukózové tolerance

Epidemiologie

- v ČR je cca **1 mil. P s DM** + značná část P je **nediagnostikována** (cca **500 tis.**) + značná část má **prediabetes** (**800 tis.**)
- výskyt má v posledních desetiletích setrvalý a prudký nárůst
- **93 % DM2, 5 % DM1, 2 % zbylé DM**

Patofyziologie

DM1: Vzniká nejčastěji na podkladě **AI zánětu primárně namířenému proti β-bb. pankreatu** → to vede k jejich destrukci s následnou poruchou syntézy a sekrece INZ → výsledkem je **absolutní nedostatek INZ**

- je **nejčastějším typem DM u dětí**

DM1 představuje **multifaktoriální onemocnění** na jehož vzniku se podílí jak **genetické faktory**, tak **faktory zevního prostředí**

A) genetické faktory: - je prokázána asociace s HLA antigeny II. třídy: některé subtypy **HLA DR3, DR4, DQ**

- je prokázáno ↑riziko u prvostupňových příbuzných s DM1 (15x vyšší)

- mohou se uplatňovat i mutace inzulinového genu nebo genu CTLA4

B) faktory zevního prostředí:

- zahájení AI reakce se dává do souvislosti s:

a) **virovou infekcí** – enteroviry, Coxsackie viry sk. B, rubeola

b) **bílkovina kravského mléka** (dle Skandinávské studie je korelace mezi kojením a sníženým výskytem DM)

c) **chemické l., toxiny, nedostatek vit. D, lepek aj.**

→ uplatňuje se primárně **buněčná (lymfocytární)** a sekundárně **protilátková AI reakce**

→ k rozvoji manifestního DM1 pak dochází až po destrukci **80 – 90 % β-bb.**

u DM1 nacházíme následující **3 typy specifických autoAb:**

1. proti dekarboxyláze kys. glutamové (anti GAD-65)

2. proti INZ (IAA)

3. proti proteinu tyrosin fosfatázy (anti IA-2)

- existují i další autoAb, které je možné stanovovat
- autoAb mohou být přítomné i několik let **před manifestací DM1** a jejich přítomnost **zvyšuje riziko manifestace DM**
- v případě, že **neprokážeme autoAb** → označíme to za **idiopatický DM1**

- důležité je, že AIO mají tendenci se **sdužovat**, proto u DM1 nacházíme častěji:

1. **AI thyreoiditidu** (20 – 30%)
2. **Celiakii** (10 %)
3. **Addisonovu chorobu**
4. **chron. gastritidu typu A**

DM2: 2 zákl. mechanismy: 1. **INZ rezistence** = ↓citlivost cílových tkání na INZ (jater, svalů, tukové tkáně) → vede ke ↑nároků na produkci INZ pankreatem → alespoň zpočátku hyperinzulinémie
2. **porucha fce β-bb.** = pankreas dlouhodobě není schopen zajišťovat (kompenzovat) zvýšené nároky na produkci INZ → β-bb. se vyčerpávají = rozvíjí se **relativní nedostatek INZ** (= tzn. u normálního člověka by byla inzulinémie dostatečná, ale u P se zvýšenými nároky je nedostatečná)

multifaktoriální etiopatogeneze: 1. **genetické f.** – přítomnost DM2 u obou rodičů významně zvyšuje riziko
2. **zevní f.** – **obezita, vysokoenergetická strava, ↓fyzické aktivity**

RF: Metabolický sy = viscerální obezita (↑obvod pasu), AH, dyslipidémie, hyperTAG, často též hyperurikémie

Klinický obraz

zahrnuje: 1. **Klasické příznaky DM: žízeň, polyurie, polydipsie, nykturie + únava, hubnutí, kolísání zrak. ostrosti**
2. **Akutní komplikace:**
3. **Chronické komplikace:**
4. **Sekundární imunodeficit** – časté **vaginální kandidózy, balanitidy, uroinfekty, kožní mykózy/inf.**

- DM1 má často **náhlý začátek** (kvůli rychlejšímu rozvoji hyperglykémie) s **polyurií, polydipsií a ketoacidózou**
příznaky **diabetické ketoacidózy:** těžká dehydratace, zvracení, acetonový zápach, Kussmaulovo dýchání, porucha vědomí

- DM2 s mírnou hyperglykemií se projevuje jen nespecificky **chronickou únavou** (často náhodná dg. z laboratoře)
- DM2 se často projeví až svou **chronickou komplikací** (př. AIM, diabetickou nefropatií či retinopatií)

Vysvětlení příznaků:

hyperglykémie → **polyurie** a **glykosurie** – při překročení renálního prahu pro Glc (do 10 mmol/l) → osmotická diuréza → dehydratace → **polydipsie, hubnutí** (kvůli ztrátě tekutin + nekonstantní anorexii + negat. energetické bilanci při ztrátách Glc močí)

hyperglykémie → změna konc. Glc a tím i osmolarity v optickém aparátu → **kolísání zrakové ostrosti**

- tak jako asymptomatická AH, tak i asymptomatický DM VEDE K ROZVOJI CHRON. KOMPLIKACÍ! ← nutno léčit!

Diagnostika

1. **Anamnéza** – polyurie, polydipsie, ztráta hm., únava aj.
2. **Fyzikální vyš.** – dehydratace, kožní mykózy, hubnutí, acetonový zápach

Definitivní dg.

je založena na **lab. vyš. glykémie z žilní krve** (tzn. ne z glukometru a ne z glykosurie) → **pro dg. DM svědčí:**

a) glykémie na lačno ≥ 7 mmol/l

→ u osob s prediabetickými hodnotami glykémie = tj. na **lačno 5,6 – 6,9** se dále provádí oGTT:

b) po 120 min od podání Glc p.o. $\geq 11,1$ mmol/l (hodnota 7,8 – 11,0 mmol/l = porucha tolerance glc)

c) glykémie během dne $\geq 11,1$ mmol/l + klasické příznaky DM (polyurie, žízeň, polydipsie)

→ u asymptomatických osob je nutné hodnotu **potvrdit bodem a)**, popř. při prediabetických hodnotách bodem **b)**

Doplňující diagnostika

dg. DM1:

dg. MODY:

dg. diabetické ketoacidózy:

určení stupně INZ deficitu/sekrece INZ:

posouzení kompenzace DM:

3. Stanovení autoAb (proti dekarboxyláze kys. glutamové, tyrozinofosfatáze IA-2, INZ)

4. genetické vyš.

5. ketonurie, glykosurie, ketonemie

6. Stanovení C-peptidu

7. Stanovení glykovaného Hb HbA1c (odráží glykémie za poslední 2-3M)

8. Self monitoring gly a kontinuální monitoring senzory v podkoží

9. Sledování glykemické variability = výkyvů hyper a hypoglykémie

→ zřejmě to zvyšuje riziko komplikací NEZÁVISLE na hodnotě HbA1c

Diagnostika komplikací

retinopatie a katarakta:

diabetická nefropatie:

diabetická neuropatie:

KV komplikace:

infekce:

oční vyš.

renální fce, ionty, albuminurie (= detekce incíálních stádií diabetické nefropatie)

vyšetření DKK

TK, EKG, 1x ročně lipidy, (ECHO)

KO, CRP, JT, ionty, moč. na biochemii, sediment, kultivaci

U státnice na II. IK s prof. Chlupem:

Diabetes podle něj není onemocnění, ale klinický syndrom. Proto bych doporučoval buďto říct, že to je klinický syndrom, nebo si vyhledat přesnou definici DM dle WHO, dle Americké Diabetologické Asociace a začít slovy: „Definice DM podle WHO zní...“

Ptal se na tyto otázky: **1. Co to je diabetický oktet** = je to 8 patofyziologických mechanismů, které se uplatňují v patofyziologii DM – samozřejmě je bude chtít i vyjmenovat. Takže to si doporučuju dohledat.

2. Co to je GADA = zkr. pro protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové

3. Co to je DM 3. typu = našlo mi to, že to je, když se u P s DM2 rozvine Alzheimerova choroba, ale tohle bych raději ověřil – ideálně když se na to zeptáte přímo prof. Chlupa nebo doc. Procházký

4. Co označuje zkratka MODY diabetes = odpověď viz výše

5. Co to je gestační diabetes?

6. Co to je peak inzulinového něčeho??? :D Nwm přesně to znění jeho otázky

7. Jaké je dávkování INZ u diabetické ketoacidózy?

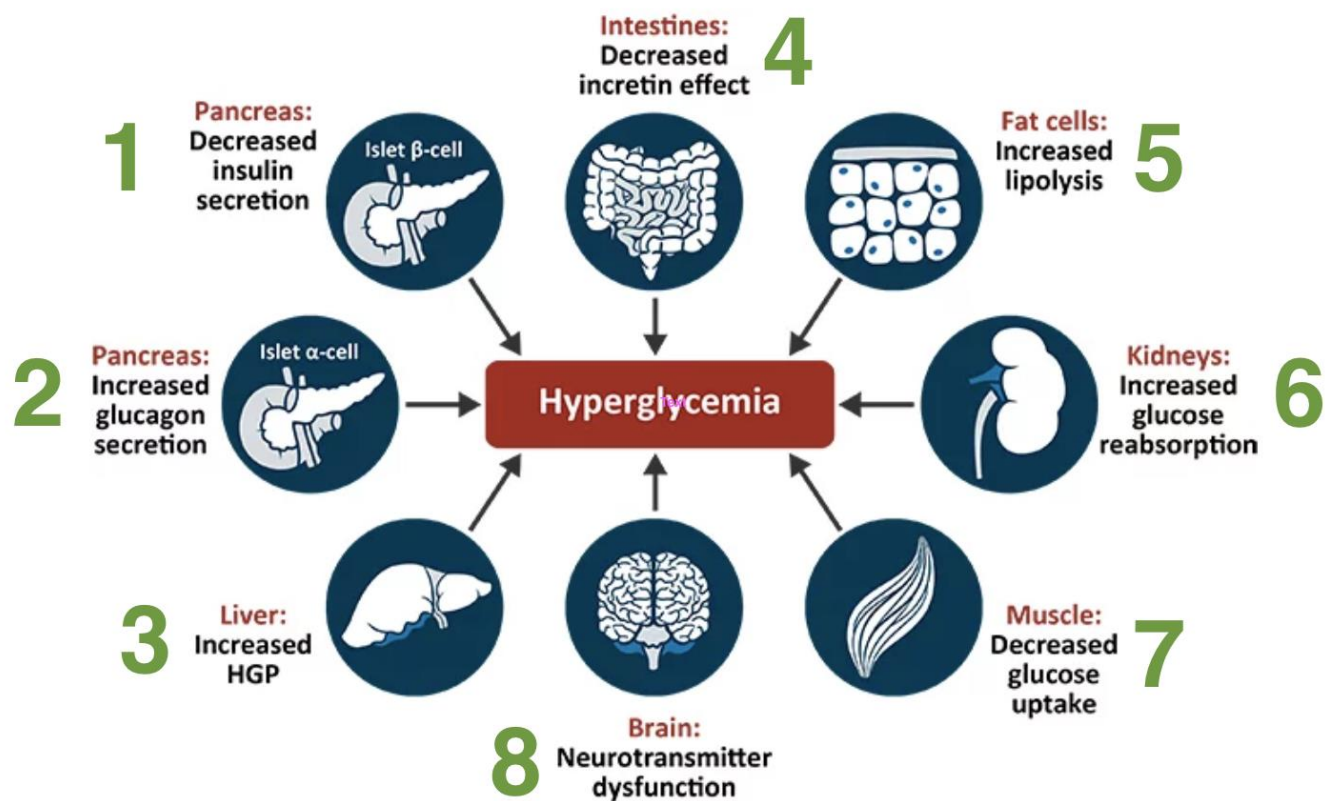
8. Které léky jsou inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4?

- pokud jdete na státnici jinam než na II. IK, tak si troufám říct, že tahle otázka, tak jak je zpracovaná, bohatě stačí, pokud ale jdete na II. IK, tak se připravte na to, že prof. Chlup dává dost **konkrétní otázky** (viz výše jmenované), on to sice asi nemyslí zle, ale upřímně je to s ním spíš akademická debata než něco, čím by ověřil, že máte základní klinické povědomí o diabetu.

Dost slovíčkaří, zkuste se nenechat rozhodit. Zkuste si nějak prosadit svou, třeba řekněte, že byste rádi řekli na začátku aspoň tu klasifikaci, protože on je vás schopný přerušit ne po 1. větě, ale po 3 slovech. Naučte se všechny typy diabetu, co existují.

Na druhou stranu, o diabetu jsou napsány knihy a prostě v tom množství otázek se nejde zaměřit jen na tuhle jednu chorobu. Můžete operovat s tím, co je napsané v Čěškovi a odvolat se na to, že takto je to uvedeno v Čěškovi. Asi neexistuje způsob jak se dokonale připravit na DM u prof. Chlupa, ale na druhou stranu, když se naučíte tohle a bude tam aspoň trochu normální komise, tak věřím, že to s těmahle zpracovanými otázkama na DM bude stačit.

Každopádně přečíst si o tom něco víc, určitě není na škodu.



diabetický oktet – chtělo by ale vědět, co přesně neurotransmiterová dysfunkce znamená, co je down-regulace R.
No prostě vědět o každém tom patofyz. mechanismu, o co tam jde.

12C Choroby příštítných tělísek

Příštítná tělíska

- příštítná tělíska jsou endokrinní orgány lokalizované na zadní straně laloků ŠŽ - 2 nahoře a 2 dole
→ toto je jejich obvyklý počet a lokalizace, ale je to velmi variabilní, může jich být i více a mohou být lokalizovány od úhlu mandibuly až po perikard

- produkují PTH = zvyšuje konc. Ca^{2+} :

KOSTI:

LEDVINY:

GIT – zprostředkovaně

1. stimuluje osteoklasty (resorpci kostí), ale je důležitý i pro správnou fci osteoblastů

2. ↑ zpětnou reabsorpci Ca^{2+} z ledvin + ↓ reabsorpci fosfátů a HCO_3

3. ↑ hydroxylaci vit. D v ledvinách → ↑ vznik 1-hydroxycholecalciferolu → 1,25-dihydroxycholecalciferol pak mimo jiné ↑ vstřebávání Ca^{2+} ze střeva

4. je důležitý i pro správnou fci osteoblastů

1. Hyperparathyreóza

pomůcka: všechny formy hyperparathyreózy mají ↑ PTH

Definice

Primární hyperPTH je syndrom vznikající v důsledku **autonomní nadprodukce PTH** → což vede k **hyper Ca^{2+}** a **důsledkům v periferních tkáních**.

Sekundární hyperPTH je stav, kdy nadprodukce PTH je vyvolána reaktivně dlouhodobou hypo Ca^{2+}

Terciární hyperPTH je stav, kdy dlouhodobá hypo Ca^{2+} vede k hyperplazii příštítných tělísek, až jsou nakonec autonomní a produkují PTH nezávisle na kalcémii ← setkáváme se s tím nejčastěji u P s **pokročilou CHRI**

Epidemiologie

- incidence 40 / 100 000 za rok, **3x častěji ženy**, nejvyšší výskyt **po 50. roce**

1. nejčastější endokrinopatie je hypothyreóza, 2. hyperthyreóza, 3. primární hyperparathyreóza

Etiologie

1. 80 % solitární ADENOM!!!

- může být buď **samostatně** nebo v rámci **MEN sy**

MEN1: Primární hyperPTH, Endokrinní tu pankreatu (v 60 % gastrinom, ve 20 % INZomú), adenom adenohipofýzy

MEN2A: Medulární ca ŠŽ, Primární hyperPTH, Feochromocytom

MEN2B: Medulární ca ŠŽ, Slizniční neuromy, Feochromocytom

2. 15 % PRIMÁRNÍ HYPERPLAZIE

3. 2 – 4 % vícečetný adenom

4. 1-2 % (vzácně) KARCINOM

4. Vzácný „**Sy hyperPTH a tmorů čelistí**“ s mnohočetnými adenomy příštítných tělísek

Sekundární hyperPTH: CKD (Chronic kidney disease), deficit vit. D, cholestáza, malnutrice

Terciární hyperPTH: Chronická sekundární hyperPTH

Klinický obraz

- často diagnostikováno náhodně (laboratorně se zjistí hyper Ca^{2+} a tak se dovyšetří PTH) – často **ASYMPTOMATICKÉ**

KOST: 1. **sekundární osteoporóza (bolest a patologické fr.)** = typické je, že převažuje **úbytek kortikální kosti** = *substantia compacta* (povrchovější část)

2. *osteitis fibrosa cystica* (u 10 % P) = **subperiostální resorpce** (nejlépe vidno na **kostech prstů**, na **lebce** to vytváří obraz „**pepř a sůl**“), u **těžšího postižení** i **kostní cysty**

3. laboratorně ↑ kostní izoenzym ALP + ↑ markery osteoresorpce (ACP či CTX-1)

LEDVIN: 1. **recidivující nefrolitiáza**, vzácněji nefrokalcinóza → může to vést až k **CHSL**

2. Polyurie a polydypsie (**Renální DI**) ← hyperCa zhoršuje koncentrační schopnost ledvin

GIT: 1. **↑ Vředy**

2. **Akutní pankreatitida**

3. **Zácpa**

4. **Nauzea, anorexie**

KVS: 1. **AH**

2. **Arytmie** (zkrácení QTc intervalu až zástava srdce v systole)

NS: svalová slabost, EMG změny
PSYCHICKÉ: hl. u akutního hyperCa²⁺ stavu → někdy se ti P dostanou na psychiatrii

Diagnostika

Primární: hyperCa, hyperPTH, hyperkalciurie, hypofosfatemie, ↑ALP
Sekundární: hypoCa, hyperPTH, N fosfatemie či hypofosfatemie, ↑ALP
Terciární: hyperCa, ↑↑↑ hyperPTH, hyperkalciurie, hyperfosfatemie (kvůli CHSL), ↑ALP

+ denzitometrie kostí + RTG lebky a ruky + renální fce, moč biochemie a sediment + USG ledvin

+ USG krku a scintigrafie nebo PET/CT

Diferenciální diagnostika hyperCa²⁺

1. META do kostí (ca prostaty)
2. sarkoidóza, protože v granulomech se může tvořit vit. D
3. plasmocytom
4. předávkování vit. D a milk-alkali sy
5. tyreotoxikóza
6. insuficience nadlečin?

Terapie

LV1 u primární hyperPTH: **PARATHYREOIDEKTOMIE** (dle výsledku zobrazovacích metod buď 1 příštítné tělísko nebo bilat. explorace krku) → při KI OP →

LV2: cinacalcet (↓sekreci PTH), **bisfosfonáty**, substituce estrogeny u postmenopauzálních žen

Terapie těžší hyperCa²⁺: hydratace, forsírovaná diuréza, bisfosfonáty i.v., hemodialýza

- věk pod 50 let poslat vždy na OP → jinak by se ten P dopracoval k osteoporóze

2. Hypoparathyreóza

Definice

HypoPTH je sy vznikající v důsledku nedostatečné sekrece PTH → **hypoCa²⁺**

Epidemiologie

- vzácné

Etiologie

NEJČASTĚJI: postOP → komplikace thyroidektomie, parathyreoidektomie, radikální krční disekce
- tranzitorní hypoPTH i po odstranění adenomu příštítných tělísek

2. NEJČASTĚJI: **AI zánět**

INFILTRACE: Wilsonova ch., Hemochromatóza, Metastázy, granulomy
postRT, kongenitálně DiGeorgův sy, sepse, infekce, idiopaticky, geneticky

Klinický obraz

Závisí na rychlosti vzniku hypoCa:

- a) rychle vzniklá: **tetanické křeče**, ↑nervosvalová dráždivost, karpopedální spazmy, parestezie obličeje a končetin
- b) pomalu vzniklá: **kalcifikace BG** (extrapyramidální symptomatologie) + **katarakta a keratokonjunktivitida** + **defekty zubů, kostí + psychické poruchy + Chvostkův a Trosseaův příznak**

Diagnostika

hypoCa, hyperfosfatemie, N vit. D, ↓PTH

+ kalcifikace BG na RTG lebky + oční vyš. + prodloužení QT na EKG

Terapie

vit D + Ca + Mg (je-li hypomagnezemie)

- u akutní hypoCa: Calcium gluconicum i.v.

PSEUDOHYPOPTH: DĚDIČNÉ ONEMOCNĚNÍ S REZISTENCÍ TKÁNÍ NA PTH

24C Struma a záněty ŠŽ

1. Struma

Definice

Struma je **zvětšená ŠŽ** u dospělé **ženy nad 18 ml** a u dospělého **muže nad 22 ml**.

Rozdělení

- a) Difúzní = rovnoměrně zvětšená, bez uzlů - př. Gravesova-Basedowova ch.
- b) Nodózní = uzlová
 - b1) Uninodulární - př. adenom či karcinom ŠŽ
 - b2) Polynodulární - př. hyperfunkční polynodózní strumy s autonomními uzly a cystami

1. Hypofunkční
2. Eufunkční = normální T3 a T4 nebo zatím normální T3 a T4 (subklinická hypo/hyperthyreóza)
3. Hyperfunkční (= Toxická)

Endemická = struma v endemických oblastech s nedostatkem jódu v potravě; bývá velká až obrovská a polynodózní, často hypofunkční, ale po čase vlivem chron $\uparrow$ TSH může vzniknout autonomie uzlů + někdy snížený intelekt

Epidemiologie

- postihuje 5 % světové populace

Etiopatogeneze

1. Hypofunkční – např. u Hashimotovy thyreoidity → později většinou vede k atrofizaci ŠŽ

2. Eufunkční – fokální thyreoiditida, benigní afunkční adenom ŠŽ, karcinom ŠŽ, sarkomy/lymfomy/teratomy a jiné maligní nádory ŠŽ, meta (prsu, plic, ledvin aj.) do ŠŽ, dyshormonogenetická, endemická

→ u dyshormonogenetické, endemické, nodózní a u adenomů ŠŽ → může dojít vlivem $\uparrow$ TSH → k fokální hyperplázii → hyperplastické uzly či adenomy se pak mohou změnit → na **autonomní uzly** či **autonomní adenomy** → **hyperfunkční struma**

- **horké uzly** = ty co akumulují jód = produkují hormony ŠŽ (př. hyperfunkční uzly či toxický adenom)
- **studené uzly** = ty co neakumulují jód = neprodukují hormony ŠŽ (př. afunkční adenom či karcinom)

3. Hyperfunkční (Toxická) – 1. Gravesova-Basedowova choroba, 2. Polynodózní struma s autonomními uzly, 3. Hyperfunkční adenom

Klinický obraz

Různě velká (od nepatrného až po na první pohled patrné) → velké mohou **komprimovat jugulární žíly** = **Pembertonovo znamení** = **zarudnutí obličeje + dilatace krčních žil při předpažení**), **dysfagie, dušnost, chrapot** (útlak *n. laryngeus recurrens*, **kosmetický problém**)

Různě konzistentní (difúzní je většinou měkká, ale může být i elastická struma či tuhá (suspektně maligní))

Různý povrch (hladký či nerovný)

Různě lokalizovaná (např. retrosternálně = nepalpovatelná a nezobrazitelná na USG = zobrazitelná na CT/MR → když by byla velká, mohla by vést k **sy HDŽ**),

+ **hypofunkce** / (**eufunkce**) / **hyperfunkce**

Diagnostika

Palpace → pro lepší palpaci záklon + polknutí

USG = posoudí objem, strukturu, perfuzi a okolní LU

USG s FNAB – pro cytologické vyš. → výsledkem je **benigní vs. suspektně maligní**

Scintigrafie – indikována u hyperfunkční uzlovité – autonomní uzly budou horké uzly

CT / MR – pro retrosternální strumy

Laboratoř = **TSH** (norma 0,35 – 4,8 mIU/l), **ft4** (popř. doplníme ft3 při podezření na Sy $\uparrow$ T3), **autoAb** (Gravesova-Basedowova = proti TSH (stimulující) = TRAb, TRAK, Hashimotova = proti thyreoidální-peroxidáze ŠŽ (TPOAb) a thyreoglobulinu (TgAb), méně proti TSH (inhibující))

Diff. dg. uzlovité strumy

Příčiny uzlů: koloidní uzel, adenom, cysta, karcinom, metastáza do ŠŽ, tyreoiditida

- v 95 % jsou benigní

- najdeme-li uzel/uzly → vždy uděláme laboratoř (TSH, fT4, popř. i fT3) →

a) vyjde-li **hyperfunkce** → **scintigrafie**

b) vyjde-li **eufunkce** → je-li **nad 1 cm**, resp. dle **stratifikace rizika malignity** → **USG s FNAB s cytol. vyš.**

→ benigní → USG kontrola za rok

→ maligní → řešení (thyreoidektomie – arteficiální hypothyreóza – ablace radiojódem – levothyroxin do mírné hyperthyreosy)

Co svědčí pro malignitu? – často velmi obtížné odlišit benigní a maligní

ANAMNÉZA: +RA karcinomu, rychlý růst, stp. RT v oblasti krku, dítě/mladý věk/muž

FYZIKÁLNÍ VYŠ.: tuhý uzel, nerovný povrch, fixace k okolí, ↑LU, chrapot, solitární uzel

USG: hypoechogenita (u benigního izo) + nepravidelné okraje + mikrokalcifikace + ↑LU + **Doppler signál uvnitř uzlu** = angiogeneze (u benigního je na obvodu)

Scintigrafie: studený = neakumulující uzel, ale může to být i afunkční adenom

(jen vzácně folikulární ca (2. nejčastější ca) je horký uzel = akumulující; hyperfunkční)

FNAB s cytologií: susp. maligní → po provedení thyreoidektomie se provede histologické vyš. = definitivní dg.

- při nejasném nálezu → lobektomie s histologickým vyš.

Terapie

eufunkční – sledujeme USG, klinicky, laboratorně

velká, rostoucí, utlačující okolí – thyreoidektomie / ablace radiojódem

z kosmetických důvodů – thyreoidektomie

hyperfunkční – u Gravesa thyreoidektomie / ablace radiojódem, u adenomu lobektomie či thyreoidektomie / ablace radiojódem, u susp. karcinomu thyreoidektomie s histopatologickým vyš. + ablace radiojódem

u **pseudocysty** – evakuace či sklerotizace?

2. Záněty ŠŽ

1. **Akutní tyreoiditida = infekční hnisavý zánět**

2. **Subakutní tyreoiditida = De Quervainova = obrovskobuněčná**

3. **Chronická lymfocytární tyreoiditida = Hashimotova**

4. Gravesova-Basdeowova

5. Riedlerova tyreoiditida

1. Akutní tyreoiditida

= **vzácný** akutní hnisavý zánět ŠŽ

E: **nejčastěji bakt.**, vzácně mykotická či virová

KO: Celsovy znaky (zarudnutí krku kvůli abscesu ŠŽ) + někdy i ↑TT a celkové příznaky

Dg.: ↑CRP, ↑prolactonin, ↑FW, ↑leu, **USG = ložiskové postižení** → FNAB s cytologickým a mikrobiologickým vyš.

T: ATB → popř. chir. drenáž → neúspěch → resekce postižené ŠŽ

2. Subakutní (De Quervainova) tyreoiditida

= relativně častá, častěji u žen, ve většině případů se to **vyléčí** (v 10 % to vede k trvalé hypothyreose)

Etiologie: **pravděpodobně virová** – **Adenoviry, Coxsackie viry, vir příušnic**

KO: většinou nasedá na **virovou infekci HCD** → **nebolestivé** či **bolestivé ZDUŘENÍ ŠŽ** + **subfebrilie** + **únava** → je-li postižena významná část parenchymu ŠŽ → **tranzitorní hyperthyreóza** → po čase **hypothyreosa**

Dg.: **hlavně klinika!** + ↑↑↑FW, ale CRP nízké nebo slabě zvýšené + u tranzitorní hyperthyreosy (↑fT4, ↓TSH) + **USG** (při nejistotě i FNAB)

T: **LV1: NSAID** → **LV2: KS**

hyperthyreóza: BB

hypothyreosa: levothyroxin

3. Chronická lymfocytární (Hashimotova) tyreoiditida

= AIO s buněčnou i protilátkovou AI (autoAb proti peroxidáze a proti tyreoglobulinu), **nejčastější příčina hypothyreózy**

KO: dlouho asymptomatické = náhodná dg. (subklinická hypothyreosa = ↑TSH, ale normální fT4 a fT3 a klinika)
někdy na počátku hyperthyreóza, ale pak HYPOTHYREOSA!
myxedém!

někdy **struma**, ale později většinou **atrofizace**

- často vzniká po porodu

Dg.: ↑TSH, ↓fT4 a ↓fT3, **průkaz TPOAb a TgAb**, USG

T: **levothyroxin**

- někdy může GB tyreoiditida přejít do Hashimotovy (méně naopak)

4. Gravesova-Basedowova

= autoAb proti TSH, které jej stimulují, nejčastější příčina hypothyreózy – více viz hyperthyreóza

5. Riedlerova tyreoiditida

= idiopatická invazivní fibrotizující tyreoiditida

- asymetrické zvětšení, kamenně tuhá, komprese okolních struktur, hypothyreosa

T: tamoxifen + KS

Vědět léky způsobující tyreotoxikózu: **amiodaron! Li** (používá se na léčbu tyreotoxikózy, ale může ji i způsobit), **KL**

32C Hypopituitarismus

Definice

Hypopituitarismus je označení pro **snížení** či **ztrátu** sekrece **jednoho, několika** nebo **všech** hormonů adenohipofýzy vznikající jako důsledek **poškození adenohipofýzy** nebo **hypothalamu**.

„Panhypopituitarismus“ = nedostatečná sekrece všech hormonů adenohipofýzy.

Je-li postižena neurohipofýza vzniká **centrální DI**

Preview

1. ↓STH = ↓GH = nanismus, slabost a ↓fyzická výkonnost, ↑poměr tukové tkáně vůči svalové, **↑KV morbidita a mortalita v dospělosti**
2. ↓LH a FSH = hypogonadismus, popř. infertilita
3. ↓TSH = sekundární/terciární hypothyreóza
4. ↓ACTH = Centrální hypokortikalismus (centrální = bílý Addison) – liší se od periferního tím, že **produkce mineralokortikoidů je zachována** (↓ACTH způsobí jen ↓glukokortikoidů a androgenů) a že **nenacházíme pigmentace** (protože není zvýšená produkce ACTH a tedy ani jeho prekurzoru Proopiomelanokortinu, z něhož vzniká i MSH)
5. ↓prolaktinu = porucha laktace po porodu

Epidemiologie

- je málo častý, ale pravděpodobně je i poddiagnostikovaný

Etiopatogeneze

- NEJČASTĚJI:**
1. **Útlak adenohipofýzy expanzivními procesy z okolí = adenom adenohipofýzy**, kraniofaryngeom, Ratkeho cysty, aneuryzma cévy, meningiom, gliom, germinom, chondrom, chondrosarkom aj.
Dále všechny příčiny vedoucí k poškození mozku
 2. Genetické
 3. Trauma
 4. Zánět
 5. AIO
 6. ischemie / subarachnoidální krvácení → vzniká pituitární apoplexie = infarkt hypofýzy (hl. adenohipofýzy)
 7. poOP, po RT
 8. Hemochromatóza, sarkoidóza, histiocytóza
 9. Idiopatický
 10. Sheehanův sy = **poporodní nekróza hypofýzy** (během těhotenství hypertrofuje – při porodu ztráta krve – ischemie – nekróza)

Klinický obraz

Závisí na skladbě hormonů, u nichž je snížena sekrece + **příznaky z expanze** (je-li příčinou expanzivní proces)

Pokud dochází k postupnému zániku sekrece, děje se nejčastěji v pořadí: STH – LH a FSH – TSH – ACTH – prolaktin

1. ↓STH:
 - a) **v dětství** = nanismus = zpomalený až zastavený růst
 - b) **v dospělosti** = poměrně nespecifické i asymptomatické: únava, ↓fyzická aktivita, ↑poměrů tukové tkáně : svalové, ↓kognitivních fcí, ↓kardiálních fcí, inzulinorezistence, dyslipidémie, osteoporóza
2. ↓LH a FSH = **Hypogonadotropní** (= hypofyzární/hypothalamický = centrální) **hypogonadismus**:

muž:

 - **opožděná puberta** (je-li porucha prepubertálně), **↓libida, erektilní dysfunkce, infertilita, atrofie varlat, ztráta ochlupení, gynekomastie**
 - ↓svalové tkáně, ↑tukové tkáně, ↓kostní hmoty, INZ rezistence, poruchy kognitivních fcí, ↑KV riziko
 - pocení, poruchy soustředění, poruchy spánku, deprese

žena:

 - **opožděná puberta a primární amenorea** (je-li porucha prepubertálně), **nepravidelný mens. cyklus a poruchy ovulace až sekund. amenorea, infertilita**

- ↓svalové tkáně, ↑tukové tkáně, ↓kostní hmoty, INZ rezistence, poruchy kognitivních fcí, ↑KV riziko
- poruchy soustředění, poruchy spánku, deprese

3. ↓TSH: slabost, únavnost, zimomřivost, suchá kůže, bradykardie, hypotenze, příbytek na váze, myxedém...
4. ↓ACTH: slabost, únavnost, sklon k hypoglykemiím, úbytek na váze, riziko Addisonské krize
5. ↓prolaktinu: <-- **NEVÝZNAMNÉ**, PROTOŽE PACIENTKY S TÍMTO DEFICITEM VĚTŠINOU JIŽ MAJÍ PORUCHU REPRODUKCE KVŮLI DEFICITU GONADOTROPINŮ.

+ **příznaky z expanze (bitemporální hemianopsie**, útlak hypothalamu (centrum sytosti, ANS, termoregulace), útlak lobus frontalis (poruchy chování, anosmie), útlak lobus temporalis (čichové halucinace)! + **cefalea! + hydrocefalus?**
 --> při **pituitární apoplexii** --> se může rozvinout **akutní hypokortikalismus (Addisonská krize)** a **myxedémové koma**

Diagnostika

- zahrnuje: a) vyšetření hormonálních fcí = odhalí poruchy
- b) vyšetření zobrazovacími metodami = odhalí příčinu

a) vyšetření hormonálních fcí

Deficit STH: **stimulační testy** = sledujeme zda se změní konc. STH a IGF-1 (INZ-like-Growth-Factor) např. po podání **GHRH / INZ** (při deficitu GH asi není vzestup GH?) / **glukagonu / argininu / L-dopy** aj.

Hypogonadismus: anamnéza (porucha mens. cyklu) + fyzik. vyš. (↓varlat) + USG varlat + **laboratoř:**
 ↓testosteronu/estradiol a ↓gonadotropinů → **MR mozku + vždy kostní denzitometrie (DXA)**

Deficit TSH: ↓ či N TSH, ↓fT4, ↓fT3

Deficit ACTH: ↓kortizolu, ↓ACTH a **Synacthenový test** = test s podáním ACTH → povede ke ↑kortizolu

Deficit prolaktinu: ↓prolaktinu

b) vyšetření zobrazovacími metodami

MR / CT při KI MR + vyšetření perimetru (pro průkaz / vyloučení útlaku optiku)

Terapie

Deficit STH: **lidský rekombinantní růstový hormon** (u dětí chceme dosáhnout středních hodnot růstu pro daný věk; u dospělých to monitorujeme dle hladiny IGF-1)

Hypogonadismus: **testosteronundekanoát** / u žen před 40. r **estrogen + gestageny**, po 40. r substituujeme jen při obtížích --> chceme-li navodit fertilitu **superaktivní analoga gonadoliberinu (goserelin)**

Deficit TSH: **levothyroxin**

Deficit ACTH: **hydrokortizon + androgeny (je-li to nutné)**, ale na rozdíl od primárního hypokortikalizmu nemusíme podávat ~~fludrocortison~~

+ **terapie příčiny!**

33B Akutní komplikace diabetes mellitus (diagnostika a léčba)

1. Hypoglykémie

2. Hyperosmolární hyperglykemické kóma

3. Diabetická ketoacidóza a ketoacidotické kóma

4. Laktátová acidóza a laktacidotické kóma

1. Hypoglykémie

Definice

Normoglykémie je přibližně 3,4 – 5,6 mmol/l

Práh glykémie pro manifestaci symptomů je individuálně ODLIŠNÝ, a proto nelze stanovit přesnou hranici glykémie, kterou bychom mohli označit jako tu, která povede k manifestaci hypoglykémie. Nicméně Americká Diabetologická Asociace stanovila pro všechny diabetiky hranici **3,9 mmol/l** jako **nejnižší cílovou glykémii** a **hodnoty nižší jako hypoglykémii**.

Etiologie

Příčinou hypoglykémie je **nepoměr mezi dávkou INZ/PAD, přijatými sacharidy a fyzickou aktivitou** → tzn. že si diabetik podal příliš mnoho INZ ve vztahu k jídlu či fyzické aktivitě (hypoglykémie může nastat i s odstupem několika hod.)

- základní prevencí je **edukace P a selfmonitoring** – kontinuální měřiče glykémie dnes mají výstrahu při hypoglykémii (rodičovi se to zobrazí na telefonu)

- také se může podílet **↑ množství alkoholu** (potlačuje glukoneogenezi) a **renální insuficience => ↓ vylučování PAD**

Patofyziologie

INZ nejen, že snižuje glykémii, ale také brání vyplavení kontraregulačního hormonu **glukagonu**. Sekreční odpověď **adrenalinu** je navíc u diabetika snižena a objevuje se až při těžší hypoglykémii.

Klinický obraz

aktivace SY: palpitace, tachykardie, třes, úzkost, chladná bledá kůže, pocení, hlad, parestezie

neurologické: nesoustředěnost, podrážděnost, únava, cefalea, křeče, poruchy vědomí až kóma, poruchy vizu (rozmazané či dvojité vidění) a sluchu

Klinická klasifikace

LEHKÁ: P se je vědom svého stavu, spolupracuje, je schopen si sám pomoci

STŘEDNÍ: P má výrazné příznaky, ale p.o. léčba bývá ještě úspěšná

TĚŽKÁ: Porucha vědomí. P vyžaduje pomoc jiné osoby. Nutná parenterální léčba **glukóza** nebo **glukagon**

Terapie

Cílem je vrátit glykémii k normě (5,6 mmol/l)

LEHKÁ a STŘEDNÍ: **p.o. jednoduché cukry** nejlépe **tekuté** v dávce cca **10 – 15 g** → vyčkáme 15 min zda příznaky odezní → nepomůže-li → zopakujeme a po 20 – 30 min změříme glykémii
- po podání jednoduchých cukrů je žádoucí podat i **složené sacharidy**, **abychom předešli opakování hypoglykémie!**

TĚŽKÁ: porucha vědomí (bezvědomí) je KI k podání Glc p.o. kvůli riziku aspirace

a) v terénu: - každý diabetik je vybaven **glukagonem** pro **i.m./s.c.** v předplněné stříkačce 0,5mg či 1mg

b) v nemocnici: - optimálně **40 % Glc**, ale postačí i **10 % či 20 %** které nedráždí perif. žíly → cílem je navrátit vědomí a dostat se na cílovou glykémii 5,6 – 7 mmol/l

- u křečí podáme **glukagon i.v.**

- s podáváním 10 % či 5 % Glc ještě pokračujeme po odeznění hypoglykémie a jakmile je P schopen polykat, dostává sladký nápoj a později stravu

2. Hyperosmolární hyperglykemické kóma

= poměrně vzácný stav vznikající hl. u **starších P** s DM2

- obvykle se rozvine při **interkurentní infekci** (nebo jiném stavu zhoršujícím kompenzaci DM)

Hyperglykémie (často nad 40mmol/l) → překročení renálního prahu pro Glc (10 mmol/l) → glykosurie a osmotická diuréza → polyurie a žízeň → těžká dehydratace → ↓TK, ↑TF, známky dehydratace (↓turgor, suché sliznice, halonované oči, nehmátný pulz), křeče, poruchy kvalitativního vědomí → porucha kvantitativního vědomí až kóma

dg: **Laboratoř:** hypergly (často nad 40mmol/l), hyperosmolarita plazmy (nad 320mmol/kg H₂O), glykosurie, negativita ketolátů v moči a séru, normální BE

známky dehydratace = ↑hematokrit, může být diluční hypoNa⁺, ale i normoNa⁺ či hyperNa⁺ ↑urea a kreatinin)

T: - na JIP!

- **rehydratace + INZ**

rehydratace: **0,9% FR 1000ml inf. za 1 hod. → poté dále třeba 10ml/kg hm./hod. (4 – 14ml/kg hm-)**

INZ: **i.v. 0,1IU/kg/hod. perfuzorem → pokles glykemie pozvolný o 2 – 4 mmol/l za 1 hodinu**

→ je-li hyperNa⁺ nad 155 mmol/l → podáme ½ FR tj. 0,45% FR!

→ při glykemii 15mmol/l začneme k FR přidávat 5% Glc

+ LMWH + ATB při zánětu + UPV někdy

Prognóza: Nepříznivá, dáno vyšším věkem, naopak u diabetické ketoacidózy je příznivá, ale je to zase dáno mladším věkem, ve kterém se vyskytuje častěji, naopak u laktátové acidózy je zase nepříznivá, dáno vyšším věkem + komorbiditami

3. Diabetická ketoacidóza

Definice

DKA je život ohrožující akutní komplikace, která je častější u DM1, ale může se vyskytnout i u DM2

- také se často manifestuje při interkurentním oneocnění

Pro definici musí být naplněna tato **laboratorní kritéria**:

1. Hyperglykémie > 11 mmol/l (nemusí být moc vysoká)

2. Venózní pH < 7,3 nebo **bikarbonát < 15 mmol/l**

3. Ketonémie nebo **ketonurie**

Klasifikace tíže DKA

MÍRNÁ: pH venózní krve 7,2 – 7,3

STŘEDNÍ: pH venózní krve 7,1 – 7,2

TĚŽKÁ: pH venózní krve < 7,1

Patofyziologie

Nedostatek INZ + nadbytek kontraregulačních hormonů glukagonu, adrenalinu, kortizolu, růstového hormonu → vede k **nadměrné lipolýze (beta-oxidaci)** → to vede k přehlcení Krebsova cyklu → hromadění acetyl-CoA → ketogeneze → hromadění silných organických kyselin = ketokyselin → **MAc se zvýšeným AG**

Hyperglykémie → osmotická diuréza s diluční hypoNa⁺ → dehydratace → hypovolémie, **hypotenze** až stav cirkulačního selhání

CAVE! Anionty silných organických kyselin jsou metabolizovány za spotřeby H⁺, označujeme je proto jako „**potenciální hydrogenuhličitany**“ ← rychlá terapie ketokyselin představuje riziko **zvratu z MAc do smrtící MAI !!!**

Klinický obraz

Polyurie, polydipsie, dehydratace (oschlé sliznice, ↓turgor, halonované oči, špatně hmatný pulz až šokový stav), může **zvracet, bolesti břicha** (= tzv. *pseudoperitonitis diabetica*) acetonový zápach z úst, Kussmaulovo dýchání, příznaky z aktivace SY, neurologické projevy (viz výše) až **acidotické kóma**

Diagnostika

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyš.

3. Rychle změřit glykémii glukometrem + monitoring ZŽF (TF, TK, D, SpO₂) + EKG!

4. Laboratoř: a) biochemie krve: glykémie, mineralogram, urea, ASTRUP - ketonémie? HbA_{1c}, osmolalita séra
b) moč bioch./sed./kult. ketolátky, glykosurie
c) KO

5. EEG? Oční pozadí, RTG plic

Terapie

- musí být minimálně konzultována se specialistou znalým problematiku DKA a musí být vypracovaný protokol k léčbě v daném zařízení
- léčba na JIP
- dehydratace je vždy **hyperosmolární, kvůli hyperglykémii** → tzn. korekce osmolality nesmí být rychlá jinak hrozí **EDÉM MOZKU!** = snižovat gly max. o 2 – 3 mmol/l za 1 hod.!

Cíle: korekce dehydratace, korekce minerálů, korekce ABR, normalizace glykémie

1. **Rehydratace 0,9 % NaCl** tak třeba **1000ml za 1 hod.**, **poté dále třeba 15ml/kg hm/hod.**, ale při známkách šoku **volumexpandér** – Deficit tekutin může být klidně **12 litrů!!!**

2. **Hyperglykémie: INZ i.v. 0,1IU/kg/hod. perfuzorem + KCl!** (při DKA je vždy deplece kalia!)
→ taky glykémii snižujeme postupně o 2 – 3 mmol/l za 1 hod. jinak hrozí edém mozku!
→ při glykémii na hodnotu 15mmol/l začneme k FR přidávat 5% Glc

3. MAc se upravuje **rehydratací** a **podáním INZ** (ten inhibuje ketogenezi a umožňuje metabolizaci ketokyselin na bikarbonát) → proto bikarbonáty nebývají indikovány (jen u těžké MAc pH < 6,9)

4. Laktátová acidóza a laktacidotické kóma

Etiologie

1) **Typ A** = při hypoxii

šok, hypoxemie, intoxikace CO, těžká anémie

2) **Typ B** = normální oxygenace, ↑ tvorba a ↓ odstraňování laktátu

metformin (obvykle jen u P s renální insuficiencí, u P v sepsi, u P s těžkým SS), **onemocnění jater, sepse, toxiny**

vzniká MAc se ↑AG

Klinický obraz

dušnost, Kussmaulovo dýchání, bolest břicha, nauzea, vomitus, porucha vědomí až kóma

Diagnostika

acidémie (mnohdy i s pH < 6,9), ↑ laktát nad 5 mmol/l (norma je do 1,2mmol/l), ↑AG nad -18mmol/l, nemusí být výrazná hyperGly!

Terapie

1. **Léčba zákl. onemocnění, monitoring ZŽF**

- zlepšení tkáňové perfuze **REHYDRATAČÍ**
- zlepšení oxygenace **OXYGENOTERAPIÍ/UPV**
- zlepšení iontové dysbalance **KOREKČÍ IONTŮ**

2. **NaHCO₃**

36B Chronické komplikace diabetes mellitus

Co podmiňuje vznik chronických komplikací

- **DM** je termín zahrnující metabolické choroby různé etiologie charakterizovanou **chronickou hyperglykemií**, a právě chronická hyperglykémie je **nejvýznamnější faktor** uplatňující se při vzniku a rozvoji **pozdních komplikací DM**.
- zejména v případě **DM2**, který je často asociovaný s metabolickým sy, se uplatňují i další faktory jako **diabetická dyslipidémie, AH, obezita a INZ rezistence**.
- kromě chron. hyperglykémie se zřejmě na vzniku komplikací podílí i **glykemická variabilita** = kolísání gly z hypergly do hypogly. Pacienti s vysokou glykemickou variabilitou mohou mít **paradoxně normální hodnotu HbA_{1c}**, avšak riziko rozvoje zejména mikrovaskulárních komplikací je u nich **zvýšené**.

RF

1. hl. **non-compliance** → chron. glykémie, glykemická variabilita
2. mladší věk při počátku DM → delší doba trvání
3. AH, kouření, dyslipidémie, obezita, INZ rezistence, ↓ fyzická aktivita
4. genetické predispozice

Klasifikace chronických komplikací

a) (orgánově) specifické

1. **Diabetická nefropatie** = AH, proteinurie, pokles renálních fcí až do CHSL
2. **Diabetická retinopatie** = poruchy vizu až slepota
3. **Diabetická neuropatie** = parestezie, svalové slabosti, **poruchy ANS**
4. **Syndrom diabetické nohy**

- u DM2 jsou často mikroangiopatické komplikace přítomny již při stanovení dg., protože má dlouho latentní průběh

5. Makroangiopatické komplikace = akcelerovaná ateroskleróza

b) nespecifické

1. **ID** – častější infekce
2. **kožní infekce a afekce, defekty kůže a adnex**
3. **katarakta**
4. **Porucha růstu a pubertálního vývoje**



Obecné patofyziologické mechanismy

1. neenzymová glykace proteinů (vazba Glc na AMK proteinů, př. kolagenu, enzymů atd...) → výsledkem jsou pokročilé produkty glykace, které se obtížně degradují a aktivují zánětlivou odpověď a ovlivňují fce proteinů

2. oxidační stres

3. ICT hyperglykémie

4. polyolová metabolická cesta glukózy (polyoly = sorbitol, manitol) – podílí se významně na retinopatii a kataraktě

1. Diabetická nefropatie

- vzniká na podkladě **ztlušťování BM glomerulů** a **zvětšování objemu mezangia** → to vede k dysfunkci glomerulárních kapilár se zvýšeným filtračním tlakem → únik proteinů do moči a depozici v glomerulech → výsledkem je až sklerotizace glomerulů → postupné zhoršení renálních fcí

ve zkratce: nejdříve **hyperfiltrace** zprvu s albuminurií poté i s proteinurií → později **postupné ↓GF** → až **CHSL**

Má tato stádia: **1. incipientní nefropatie** (ještě reverzibilní) = opakovaná mikroalbuminurie

2. manifestní nefropatie (po několika letech) = trvalá proteinurie (> 0,5g/24 hod.), hypertenze,

(3. chronická renální insuficience = ↓GF => s klesající GF se zhoršuje AH) – Česka to neodlišuje od bodu 2.

4. CHSL = nutnost dialyzace a transplantace ledvin

charakterizována:

1. AH

2. Proteinurií – zprvu **mikroalbuminurie** (lépe se stanovuje poměr albumin/kreatinin), později **makroalbuminurie** (> 300 mg/24 hod) a **proteinurie** (> 0,5 g/24 hod)

3. Pokles renálních fcí – P odesíláme k nefrologovi nejpozději při s-kreatinin **200 μmol/l**

mikroalbuminurie = 30 – 300 mg/24 hod. nebo 20 – 200 μg/min v moči sbírané během 6 hod. nočního klidu

terapie: DM = PAD př. **gliflozin/INZ** (CAVE! při poklesu GF < 0,5 ml/s jsou **metformin i deriváty sulfonurey KI**)

AH = **iACE/sartany** → cílový TK u diabetiků je **130/85 mmHg** ↑KV riziko: **statiny, ASA, nekouřit**

2. Diabetická retinopatie

- vzniká na podkladě cévních změn na sítnici (obliterace a ↑permeabilita) → důsledkem je hypoxie sítnice → ta vede k **novotvorbě avšak abnormálních cév** (praskají, krváčí)
- patří k nejčastějším neúrazovým příčinám slepoty v rozvinutých zemích!

Má tato stádia: **1. Neproliferativní DR** = nález mikroaneuryzmat, hemoragií, flebopatií, vatovitých ložisek
- ještě bez poruch vizu
2. Proliferativní DR = nález angiogeneze, někdy odchlípení sítnice
3. Diabetická makulopatie = edém sítnice a makuly

klinický obraz: **pokles zrakové ostrosti až slepota**

dg.: oftalmologické vyš.

T: již rozvinutí retinopatie se nedá ovlivnit, používá se **laserová fotokoagulace sítnice**

3. Diabetická neuropatie

= nezánettivé poškození motorických, senzitivních i autonomních periferních nervů

klinický obraz: nejčastěji **symetrická polyneuropatie**, méně **asymetrická** forma s postižením 1 či několika málo n.

senzitivní polyneuropatie se projevuje: 1. Parestezií prstů

2. Hypestezií nohou → predisponuje ke vzniku diabetické nohy (riziko dekubitů, flegmóny, gangrény, amputace)
3. Řezavými/palčivými bolestmi nohou
4. Neklid nohou
5. Sy karpálního tunelu a jiné úžinové sy

motorická polyneuropatie se projevuje:

1. svalovou slabostí – hl. pánevní, quadriceps, psoas
2. zhoršenou mobilitou kloubů

autonomní neuropatie se projevuje:

1. ortostatickou hypotenzí
2. klidová tachykardie, palpitace, arytmie
3. inkontinencí moče, neurogenním MM
4. impotence, poruchy ejakulace
5. GIT příznaky, porucha evakuace žaludku

dg.: klinický obraz + orientační vyš. senzitivity + **EMG** + scintigrafie (vařené brambory s radionuklidem)

T: řeší neurolog

4. Syndrom diabetické nohy

= označení pro postižení povrchových i hlubokých tkání od kotníku (včetně kotníku) dolů vznikající kvůli **ischemii** a **neuropatii** + často **nasedající infekcí**

zahrnuje:

1. povrchové i hluboké defekty
2. ischemickou flegmonu nebo gangrénu
3. deformity skeletu (např. vlivem poruchy inervace interoseálních svalů → narušení obou kleneb)
4. osteomyelitidu
5. **Charcotovu osteoartropatii** = 1. zánět = Celsovy znaky + osteoresorpce → 2. Celsovy znaky zmizí, ale vznikají tvarové deformity → 3. zhroucení klenby → výrazně přispívá ke vzniku defektů

prevence: kontrolovat nohy, nemít srolovanou ponožku v botě, chránit před poraněním, vhodná obuv...

T: ošetřovat každou oděrku a defekt, při známkách infekce okamžitě ATB, řešit ischemii na cévním, u **Charcotovy osteoartropatie** (někdy i 0,5 roku imobilizace), **amputace**

5. Kožní komplikace

a) **Lipodystrofie** – častá komplikace, pokud se aplikuje INZ do stejného místa; resorbce z těchto míst je **zhoršena**

b) **Lipoatrofie** – dnes vzácná díky používání rekombinantních INZ

c) **Diabetická nekrobióza** – purpurová ložiska s centrálním výbledem nebo ulcerací převážně na bérkách a kotnících

- příčina neznámá, hojení je problematické

d) Mykotické infekce – balanitidy, vulvovaginitidy, mezi prsty, v intertriginózních lokalizacích?

39B Endokrinně aktivní tumory GIT

Obecná charakteristika

Jedná se o skupinu tumorů vycházející z **DNES = Difuzního NeuroEndokrinního Systému** (dříve **APUD systém = Amine Precursor Uptake and Decarboxlation**) ← dříve se myslelo, že tyto bb. mají neuroektodermový původ, ale dnes je prokázáno, že pochází i ze zbylých zárodečných listů – tj. z mezodermu a entodermu

- bb. DNES jsou roztroušeny v řadě orgánů (GIT, epitel bronchů, epitel urogenitálu, epidermis atd..)

1. **Karcinoid** – GIT potíže + (karcinoidový sy)

2. **Inzulinom** - hypoglykémie

3. **Gastrinom** – Zollinger-Elisonův sy

4. **Glukagonom** (vzácný) – zákl. příznak je **nekrotlytický migrující erytém** hl. v tříselech, později až **buly**

5. **Somatostatinom** (extrémně vzácný)

6. **VIPom** (extrémně vzácný)

1. Karcinoid

Definice

Karcinoid je **pomalu rostoucí různě diferenciovaný nádor** z tzv. **chromafinních** či **enterochromafinních bb.** – protože tyto bb. se vyskytují v různých orgánech, tak i karcinoid se může vyskytnout mimo GIT (př. karcinoid plic), ale nejčastěji je lokalizován v GIT (tenké střevo (př. ileus, appendix), tlusté střevo).

Charakteristickým rysem je schopnost produkce aminů (př. **serotoninu**) a polypeptidů (př. **substance P, neurokinin A**) → má-li metastázy v játrech, může se projevit **karcinoidovým syndromem**.

- všechny karcinoidy produkují **CHROMOGRANIN A**

- někdy ektopicky produkují i jiné hormony jako CRH či ACTH → což může vést ke Cushingově sy

Substance P = zvyšuje motilitu tenkého střeva, zvyšuje kontrakce hl. svaloviny, neurotransmitter pro bolest

Epidemiologie

incidence asi 7 / 1mil. za rok, je to poddiagnostikováno, protože může být **asymptomatický**

Klinický obraz

závisí na: lokalizaci, rozsahu, spektru produkovaných l.

- plicní karcinoid je často náhodně diagnostikovaný

Karcinoid střeva:

1. **Dyspepsie**
2. **Bolesti břicha**
3. **Krvácení z GIT**
4. **Zácpa až Ileus**

Karcinoidový syndrom = **uvolnění serotoninu do systémového řečiště** (pouze jsou-li meta v játrech, protože jinak jsou působky degradovány v rámci first-pass efektu):

1. **Flush** = kvůli vazodilataci = záchvatovité zrudnutí obličeje, krku, horní poloviny hrudníku

2. **Průjem** = kvůli ↑ motilitě střeva

3. **Astmatický záchvat** = kvůli bronchospazmům

4. **Ztluštění (Fibróza) PRAVOSTRANNÝCH chlopní** = jediný případ, kdy jsou primárně postiženy pravostranné chl. (nejčastěji **TriR a PuS**), ale u karcinoidu plic jsou postiženy levostranné chl.

5. Tachykardie?

„Karcinoidová krize“ = ↑TF, ↓TK, hypertermie, profúzní průjem, generalizovaný flush → šokový stav

Diagnostika

1. **Klinika**

2. **Lab. průkaz** ↑ **konc. „5-hydroxyindoloctové kys.“ v moči za 24 hod** = metabolit serotoninu a „**chromograninu A**“ ze séra

3. **CT/MR/endoskopie/scintigrafie/PET**

Terapie

- liší se dle lokalizace a rozsahu
- má-li P - karcinoidový sy, je to obvykle známka pokročilého tu a prognóza je obecně nepříznivá
 - v takovém případě má **chirurgická terapie** za cíl pouze zmenšení = „debulking“ nádoru

T nádoru: **Chirurgická** (kurativní jen u lokalizovaných), **selektivní embolizace/chemoembolizace, RT, ChT**

T karcinoidového sy: průjem = **antidiaroeika (loperamid)** + korekce vnitřního prostředí
„záchvat“ AB = **bronchodilatancia (salbutamol (Ventolin))**
nadprodukce histaminu = **antihistaminika**
základ = **superaktivní analoga somatostatinu (octreotid, lanreotid)** nebo/anebo navíc **IFN-α**

2. Inzulinom (INZom)

Obecná charakteristika

- = tu vycházející z β-bb. pankreatu
- v **90 % benigní**, v **10 % maligní**
- vyskytuje se **sporadicky** nebo jako součást **MEN-I sy** = **Primární hyperPTH** (adenom příštítných tělísek) + **INZom** / **Gastrinom** / vzácně **Glukagonom** + **adenom adenohypofýzy** (afunkční či prolaktinom)
- incidence 4 / 1 mil. za rok, 1. nejčastější endokrinní tu pankreatu (2. je Gastrinom)

Klinický obraz

KO: Whippleova trias = spontánní hypoglykémie, dobrá odpověď po podání Glc, poruchy CNS při hypoglykémii

HYPOGLYKÉMIE nejčastěji **na lačno** či **při námaze**:
a) ↑SY: ↑TF, palpitace, bledý, studený pot, nervozita, třes, nauzea a vomitus
b) CNS: podrážděnost, cefalea, zmatenost, diplopie, somnolence, neschopnost se soustředit, porucha řeči, křeče, hlad, upřený pohled, kóma

- u P co tím trpí často, je pak pro vyvolání hypoglykemických příznaků zapotřebí **až mnohem nižší hypoglykemie** než u běžné populace

Diagnostika

Test s hladověním: P pije jen neslazené nápoje – pravidelně odebíráme **glykemii, konc. INZ, konc. C-peptidu** → pro INZom svědčí, že glykemie klesá, ale INZ roste

USG, HRCT, endoskopie (EUS)

Terapie

LV1: Chir. resekce → nelze-li → diazoxid (není u nás dostupný) + **diabetická dieta** = malé množství častěji, omezení jednoduchých cukrů

Gastrinom

Gastrin = stimuluje sekreci **žaludeční (HCl)** a **pankreatické šťávy** + motilitu **žaludku a střev** + sekreci **INZ** a **glukagonu**
- je produkován hl. z G-bb. žaludku, které se nachází v **antru žaludku**

= 2. nejčastější endokrinní tu pankreatu (ale jinak vzácný), ale ve 20 % je lokalizován **extrapankreaticky** (hl.

v duodenu) s **autonomní nadprodukcí gastrinu**, který se projevuje jako **Zollinger-Ellisonův sy** = kombinace

VCHGD + gastrinomu pankreatu

- buď **sporadický** (častěji maligní) nebo součást **MEN-I** (častěji benigní, ale vícečetné)

Klinický obraz

1. Recidivující vředy hl. duodena + komplikace (stenózy, krvácení, penetrace, perforace)

2. Bolesti břicha, průjem, steatorea – je to dáno tím, že v příliš kyselém chymu se nedostatečně aktivují trávicí enzymy (př. lipáza)

Diagnostika

Hypergastrinémie (při nejednoznačnosti po stimulaci sekretinem), **Hyperchlorhydrie**, **USG/CT/MR/endosono**

Terapie

LV1 (u resekabilních): Chirurgická resekce → u neresekabilních → **LV2: vysokodávkované PPI**

MEN1: Primární hyperPTH, Endokrinní tu pankreatu (v 60 % gastrinom, ve 20 % INZomú), adenom adenohypofýzy

MEN2A: Medulární ca ŠŽ, Primární hyperPTH, Feochromocytom

MEN2B: Medulární ca ŠŽ, Sližniční neuromy, Feochromocytom

40C Hyperfunkce hypofýzy

Definice

Hyperfunkce hypofýzy je klinický syndrom vznikající při **nadprodukcí některého z hormonů** adenohypofýzy (či neurohypofýzy), přičemž zdaleka nejčastější příčinou jsou **tumory hypofýzy** – v naprosté většině **benigní adenomy**.

Adenom hypofýzy také představují **nejčastější (80 %)** nádor selární oblasti (cca ½ jsou afunkční a ½ hyperfunkční), dalšími tu selární oblasti jsou **kraniofaryngeom**, meningeomy, germinální tu.

→ s výjimkou prolaktinomu, je u většiny nádorů primární LV **OP!** U prolaktinomu podáváme **dopaminergní agonisty**.

Rozdělení adenomů

Dle velikosti: 1. mikroadenomy ≤ 1 cm
2. makroadenomy > 1 cm

Dle endokrinní aktivity: 1. afunkční – i ty produkují obvykle hormony, ale jedná se většinou o **inkompletní (nevýznamné) molekuly**
2. hyperfunkční

Dle původu: 1. prolaktinom (prolaktin) (dopamin z hypothalamu funguje jako prolaktostatín!)
2. somatotropinom (STH = GH)
3. kortikotropinom (ACTH)
4. gonadotropinom (LH a/nebo FSH) – většinou afunkční adenom
5. tyreotropinom (TSH)

Obecný klinický obraz

A) Endokrinologické příznaky: 1. Příznaky z nadprodukce příslušného hormonu
2. Příznaky z útlaku zdravé tkáně adenohypofýzy = hypopituitarismus 1/více/všech h. (obvykle u makroadenomů)

B) Příznaky z lokální expanze (obvykle u makroadenomů):

HYPOFÝZA: (pan)hypopituitarismus

CHIASMA: **bitemporální hemianopsie**, skotomy, slepota, porucha vnímání **červené barvy**

HYPOTHALAMUS: poruchy chuti k jídlu (hubnutí či centrální obezita), žízeň, ANS, termoregulace, spánku, DI

L. FRONTALIS: poruchy osobnosti, anosmie

L. TEMPORALIS: čichové halucinace

SINUS CAVERNOSUS: diplopie, oftalmoplegie, pokles víčka, hypestezie v obličeji

+ **cefalea, hydrocefalus, demence/psychózy**

Obecná diagnostika

anamnéza + fyzikální vyš. + laboratorní vyš. hormonů + MRI + oční vyš.

Obecná terapie

prolaktinom s nadprodukcí prolaktinu → **LV1: dopaminergní agonisté**

afunkční mikroadenom → obvykle pouze sledujeme

afunkční makroadenom → OP indikujeme přísně individuálně (dle potíží, věku, komorbidit atd...)

hyperfunkční adenom → **LV1: odstranění adenomu transsfenoidálním přístupem** (méně jiným NCH přístupem) →

LV2: stereotaktická léčba Leksellovým gama nožem

+ substituce deficitních hormonů

1. Prolaktinom a hyperprolaktinémie (NEJČASTĚJŠÍ adenom adenohypofýzy)

Etiologie hyperprolaktinémie

fyzilogická: těhotenství-šestinedělí-kojení, koitus, stres, fyzická námaha

poléková: psychofarmaka (př. TCA tlumí sekreci dopaminu), anestetika, estrogeny, gestageny aj.

patologická: **prolaktinom, poškození stopky hypofýzy (nedostatečný přísun dopaminu)** ← **pseudoprolaktinom** (adenom utlačující stopku hypofýzy), **paraneoplastická produkce, akromegalie, závažná primární hypothyreóza, RS, SLE**

Klinický obraz

ženy: galaktorea, porucha menstruačního a ovulačního cyklu až infertilita

muži: ↓libida, erektilní dysfunkce, gynekomastie, vzácně galaktorea <-- méně výrazné příznaky = pozdější dg. než u žen → někdy až při příznacích z lokální expanze (cefalea, porucha vizu, hypopituitarismus)

+ příznaky z lokální expanze

Diagnostika

Průkaz **hypoprolaktinémie** + vždy vyšetřujeme i hladiny zbylých hormonů resp. funkčnost zbylých hypofyzárních os - je důležité odlišit **pseudoprolaktinom!** (protože jiné nádory řešíme operačně!)

→ **MRI a oční vyš.**

Terapie

LV1: Dopaminergní agonisté (cabergolin) → u farmakorezistentních → LV2: OP a/nebo RT

CAVE! Při zahájení terapie může dojít ke krvácení do tumoru → apoplexie hypofýzy = akutní stav vyžadující NCH řešení

2. Somatotropinom a gigantismus nebo akromegalie (2. nejčastější)

- kromě adenomů s izolovanou produkcí STH se vyskytují i ty s kombinovanou produkcí STH a prolaktinu či STH a TSH
- teoreticky by příčinou mohla být i paraneoplastická produkce STH nebo užívání STH (v rámci dopingů?), ale to je raritní!

Klinický obraz

před uzávěrem růstových štěrbin → **GIGANTISMUS** → nadměrný vzrůst

po uzávěru růstových štěrbin → **AKROMEGALIE** → **zvětšení aker** (uši, nos, rty, mandibula, prsty...) + **organomegalie** + **makroglosie** + **otoky** prstů rukou a nohou (STH má přímý účinek na retenci tekutin) + **pocení** (hypertrofie potních žláz) + **akromegalická artropatie** + **AH, akcelerovaná AS, akromegalická KMP (hypertrofie, fibróza) = ↑morbidity i mortalitu + INZ rezistence**

+ cefalea + někdy **hyperprolaktinémie + hypopituitarismus**

Diagnostika

Průkaz ↑STH a IGF-1 ze 3 ranních vzorků → je-li výsledek nejasný → **oGTT** => u nemocného **nedojde k supresi STH**
→ **MRI a oční vyš.**

Terapie

LV1: NCH OP transsfenoidálně → LV2: superaktivní analoga somatostatinu → LV3: antagonist STH

3. Kortikotropinom = ACTH adenom = Cushingova choroba (3. nejčastější adenom)

viz. ot. č. 43C

4. Gonadotropinom (také 3. nejčastější adenom)

- většina adenomů produkuje gonadotropiny, ale jejich hodnoty jsou nízké
- gonadotropinom je často afunkční, ale někdy se projevuje **↑FSH**, méně **↑LH**

KO: většinou příznaky z lokální expanze

hyperfunkční příznaky – pubertas precox, ↑varlat, ovariální hyperstimulace

Dg.: ↑FSH a/nebo LH + (hypopituitarismus) + MRI + oční vyš.

T: NCH OP + často RT ← kvůli tomu, že to je makroadenom, který nelze celý odstranit

5. Tyreotropinom (sekundární hyperthyreóza)

41B Choroby dřeně nadledvin

- feochromocytom viz str. 166 + incidentaliomy viz str. 378 – zde pouze shrnuto (avšak docela dostatečně):

Incidentaliomy

= náhodně zjištěné tumory nadledvin, je to častý nález

- v naprosté většině se jedná o **AFUNKČNÍ ADENOM (90 %)**

→ zjistíme-li tu nadledvin např. na (USG) či CT nadledvin prováděné z jiných indikací

→ musíme:

a) zjistit biologickou povahu – dle CT / MR znaků

- benigní x maligní x pseudotumor (cysta)

b) zjistit endokrinní aktivitu – endokrino vyš. (renin/aldosteron, kortizol a

Dexamed Supresibilní test, metanefrin, DHEA = dehydroepiandrosteron atd..)

→ asymptomatický benigní = afunkční adenom = ani nesledujeme

→ suspektně maligní (byť afunkční) = adrenalektomie

→ endokrinně aktivní = adrenalektomie

42C Hypofunkční syndromy kůry nadledvin

1. Adrenokortikální insuficience

a) Primární (Addisonova choroba)

b) Sekundární

c) Terciární

2. CAH = Kongenitální Adrenální Hyperplazie

Fyziologie

Kůra nadledvin zajišťuje syntézu **steroidních** hormonů z cholesterolu (prekurzor steroidních hormonů)

a) *zona glomerulosa*

mineralokortikoidy - aldosteron (stimulace pomocí AGII)

b) *zona fasciculata*

glukokortikoidy - kortizol (stimulace pomocí ACTH) + trochu androgeny

c) *zona reticularis*

androgeny – dehydroepiandrosteron (stimulace pomocí ACTH)

1. Adrenokortikální insuficience (hypokortikalismus)

Definice

Adrenokortikální insuficience je hypofunkční syndrom kůry nadledvin vznikající v při **nepoměru mezi potřebou a sekrecí steroidních hormonů** kůry nadledvin.

Epidemiologie

- incidence 5/100 000 za rok

Etiologie

a) **Primární (periferní) adrenokortikální insuficience = Addisonova choroba**

= ↑ACTH, ale ↓aldosteron, ↓kortizol, ↓androgeny

- musí být postiženy **obě nadledviny**

1. (80 %) AI postižení nadledvin!!!

- buďto **samostatně** nebo jako součást **AI polyglanduárních sy** (př. **APS typ 2** = Addison + AI thyroiditida + DM1)

2. Infekce nadledvin (TBC, CMV, Histoplazmóza)

- TBC nadledvin je světově nejčastější příčina (ne u nás)

3. Krvácení do nadledvin (*Waterhouse-Friderichsenův sy* u meningokok. sepsy, DIC, Antikoagulace, po traumatu, u tu)

4. Infiltrace nadledvin (tu/meta/lymfom, amyloidóza, hemochromatóza)

5. Adrenaektomie

6. **Polékově** = léky tlumící syntézu kortizolu (rifampicin, flukonazol, ketokonazol, fenytoin), **drogy**

7. Bilat. trauma nadledvin

8. Deficit vit. B5, familiární deficit glukokortikoidů, CAH

b) **Sekundární adrenokortikální insuficience (vzácná)**

= ↓ACTH, N aldosteron, ↓kortizol, ↓androgeny

Hypopituitarismus

Tu, trauma, zánět, ischemie, hemoragie, infiltrace, poOP, VVV CNS

Náhlé ukončení terapie KS! Náhlé ukončení prolongovaného stresu (infekce, trauma, OP) = ↓ACTH přetrvávají

c) **Terciární adrenokortikální insuficience (raritní)**

= ↓CRH, ↓ACTH, N aldosteron, ↓kortizol, ↓androgeny

Tu, trauma, zánět, ischemie, hemoragie, infiltrace, poOP, VVV CNS

Klinický obraz Addisonovy choroby

- většina forem Addisonovy ch. je **subklinických** a projeví se jen u stavů **zvýšeného stresu**

nespecifické příznaky: **únava, slabost, anorexie, hubnutí**, artralgie, myalgie, někdy i průjmy, zvracení, bolesti břicha

hypoaldosteronismus: **sklon k hypotenzím** (ortostatické hypotenze), **hypoNa⁺**, **HyperK⁺** a **MAc s normální AG**

hypokortizolismus: **sklon k hypoglykemiím** (příznaky z aktivace SY (palpitace, tachykardie, třes, úzkost, chladná bledá kůže, pocení, hlad, parestezie) + příznaky **neurologické** (nesoustředěnost, podrážděnost, únava, cefalea, křeče, poruchy vědomí, poruchy vizu (diplopie, rozmazané) a sluchu)
sklon k hypoNa⁺ (protože KS fyziologicky tlumí sekreci ADH → tahle osa je odbržděná → diluční hypoNa⁺)

hypoandrogenismus (hl. u žen (u mužů je dostatek z varlat): ↓libida, ↓pubického a axilárního ochlupení, někdy amenorea

↑ACTH: **hyperpigmentace** dlaňových rýh, linea alba, jizev, bukalní sliznice (společným prekurzorem ACTH a MSH je proopiomelanokortin)

Klinický obraz Centrální (sekundární a terciární) adrenokortikální insuficience

- nejsou hyperpigmentace („Bílý Addison“), ↓sklon k hypotenzi, ↓sklon k hyperK⁺ (←zachovalá produkce aldosteronu)

Klinický obraz akutní Addisonské krize = ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ STAV!

- vzniká buď:
 - a) u zdravého P, u něhož dojde k **akutní destrukci nadledvin** – př. Waterhouse-Fridrichsenův sy
 - b) u **preexistující** diagnostikované či nediagnostikované adrenální insuficience, u níž dojde k **akutnímu stresu** (např. i pokud nedostatečně navýšíme dávky KS u takového P)
 - c) u P na dlouhodobé terapii KS s utlumenou osou H-H-Nadledviny, u nichž dojde k **akutnímu stresu**

- ZÁVAŽNÝ a RYCHLE PROGREDUJÍCÍ STAV!

bolesti břicha, zvracení, průjem = může to imitovat NPB! + **výrazná slabost, únava, zchvácenost, horečka** → **hypogly, hypotenze, hyperK⁺** → šok, kóma, smrt

Diagnostika

Anamnéza, fyzikální vyš. (hyperpigmentace)

Laboratoř:

1. Měření plazmatické koncentrace **ranního kortizolu**

- konc. pod 150 nmol/l = potvrzují dg., konc. nad 500 nmol/l = vylučují dg. → mezi těmito hodnotami (parciální insuficience) = indikace k provedení dynamického stimulačního testu

2. Dynamické stimulační testy = **INZ toleranční test** (zlatý standard) či **Synacthenový (ACTH stimulační test)**

INZ toleranční test = navodíme hypogly 2,2 mmol/l a sledujeme, zda dojde k vzestupu kortizolemie

Synacthenový (ACTH stimul. test): změříme kortizolemii → podáme ACTH → sledujeme zda ↑kortizolemie

3. Měření plazmatické koncentrace **ranního ACTH**

Endocrine testing for adrenal insufficiency [17]			
	Morning cortisol	Morning ACTH	ACTH stimulation test
Primary adrenal insufficiency ☹		↑	No increase in serum cortisol after stimulation
Secondary/tertiary adrenal insufficiency ☹	↓	↓	Increase in serum cortisol after stimulation
Longstanding secondary/tertiary adrenal insufficiency ☹ [18]		↓	No (or very little) increase in serum cortisol after stimulation ☹



The 5 S's of adrenal crisis treatment are **Salt** (0.9% saline), **Sugar** (50% dextrose), **Steroids** (100 mg hydrocortisone IV once, then 200 mg over 24 hours), **Support** (normal saline to correct hypotension and electrolyte abnormalities), and **Search** (for the underlying disorder).

+ Na, K, Cl, Ca, Astrup, gly, kreatinin, urea, KO+diff. (může být anémie, lymfocytóza, eozinofilie), TSH, T3, T4 – polygland. sy

Zobrazovací metody: USG nadledvin, CT/MR nadledvin, MR hypothalamo-hypofyzární oblasti

Terapie chronické **primární** adrenokortikální insuficience

LV1: Hydrokortison tbl. v dávce 15 – 25 mg/den ← snažíme se napodobit cirkadiánní rytmus – př. 10mg – 5mg – 5mg + **Fludrocortison** tbl. 1/den

- CAVE! Při stresových situacích (výrazná fyzická a psychická zátěž) stoupá potřeba až na **200 mg / den!!!**

- u každé zátěže (interkurentní onemocnění, horečky, chir. zákroky, fyzická a psychická) se **navyšují dávky** (na každý 1°C o násobek bazální dávky => 38,5 °C = 20mg + 20mg x 1,5???) → mám-li pochybnosti → radši podám **VYŠŠÍ DÁVKU**

Terapie chronické **sekundární** adrenokortikální insuficience

LV1: Hydrokortison tbl.

Terapie Addisonské krize

LV1: Hydrokortison amp. v dávce 200 – 300 mg/den nejlépe kontinuální pumpou po celý den + **tekutinová resuscitace** + **korekce hypogly**, ABR, iontové dysbalance + udržení TK + léčba základní příčiny

Prognóza adrenokortikální insuficience

Neléčená – smrt. Léčená – P mají mírně zvýšenou morbiditu a mortalitu, ale jinak dobrá prognóza

CAH = Kongenitální adrenální hyperplazie

Definice

CAH je skupina **AR enzymopatií** vedoucí k poruše steroidogeneze → což má za následek:

1. **↓kortizolu** (někdy i mineralokortikoidů) → **↑ACTH** → **hyperplazie nadledvin** ← tyto 3 znaky vždy u CAH
2. **hromadění metabolitů před enzymatickým blokem** → **↑androgenů** →

Etiologie

1. **Deficit 21-hydroxylázy (NEJČASTĚJŠÍ – 90 % všech)**

2. Deficit 11-hydroxylázy

3. Deficit 3β-hydroxysteroiddehydrogenázy

aj. (celkem 6 příčin)

1. **Deficit 21-hydroxylázy (NEJČASTĚJŠÍ – 90 % všech)**

↓kortizolu, ↓aldosteronu, ↑androgenů

a) klasická forma (vzácná) – prenatální virilizace, možný je i mineralový rozvrat (hypoNa, hyperK)

b) neklasická forma (nejčastější) – projevuje se **pouze PŘÍZNAKY NADBYTKU ANDROGENŮ** a to obvykle až později v dětství, v adolescenci či v dospělosti

- často **asymptomatický** či **oligosymptomatický průběh** → poddiagnostikována
 - normální genitál dívek po narození, ale **předčasné axilární a pubické ochlupení, mírné ↑klitorisu, urychlený kostní věk, nepravidelný menstruační cyklus, hirsutismus**, častější výskyt sy PCO
 - u chlapců **urychlený kostní věk, urychlený sexuální vývoj, ↑muskulatura**
- sice mají v dětství vyšší věk, ale kvůli rychlejšímu uzávěru růstových plotének je výsledná výška nižší

Diagnostika

Screening novorozenců ze suché kapky krve → stanovení konc. **17-hydroxyprogesteronu**

Terapie

LV1: Substitute glukokortikoidů → **↓ACTH** + u vzácné klasické formy též Fludrocortison

43C Hyperfunkční syndromy kůry nadledvin

1. Cushingova choroba a Cushingův syndrom

2. Primární hyperaldosteronismus

Fyziologie

Kůra nadledvin zajišťuje syntézu **steroidních** hormonů z cholesterolu (prekurzor steroidních hormonů)

a) **zona glomerulosa**

mineralokortikoidy - aldosteron (stimulace pomocí **AGII**)

b) **zona fasciculata**

glukokortikoidy - kortizol (stimulace pomocí **ACTH**) + trochu androgeny

c) **zona reticularis**

androgeny – dehydroepiandrosteron (stimulace pomocí **ACTH**)

1. Cushingova choroba a Cushingův syndrom

Definice

Cushingův sy = soubor příznaků a laboratorních abnormalit zapříčiněný dlouhodobou expozicí organismu nadměrným koncentracím kortizolu.

Cushingova choroba = 1 z možných příčin **Cushingova sy** jejíž podstatou je **nadprodukce ACTH adenomem hypofýzy**.

Klasifikace a příčiny Cushingova syndromu

Exogenní (iatrogenní) = NEJČASTĚJŠÍ

příčina: **chronická léčba KS**

Endogenní

A) PRIMÁRNÍ = primární nadprodukce kortizolu = ACTH-independentní (cca 25 %)

1. **Adenom kůry nadledvin** (60 - 70 %)

2. **Karcinom kůry nadledvin** (30 - 40 %)

- nádory se vyskytují buď **sporadicky** nebo v rámci **nádorových sy** (př. **Li-Fraumeniho sy**)

3. **Bilaterální hyperplazie kůry nadledvin** (2 %)

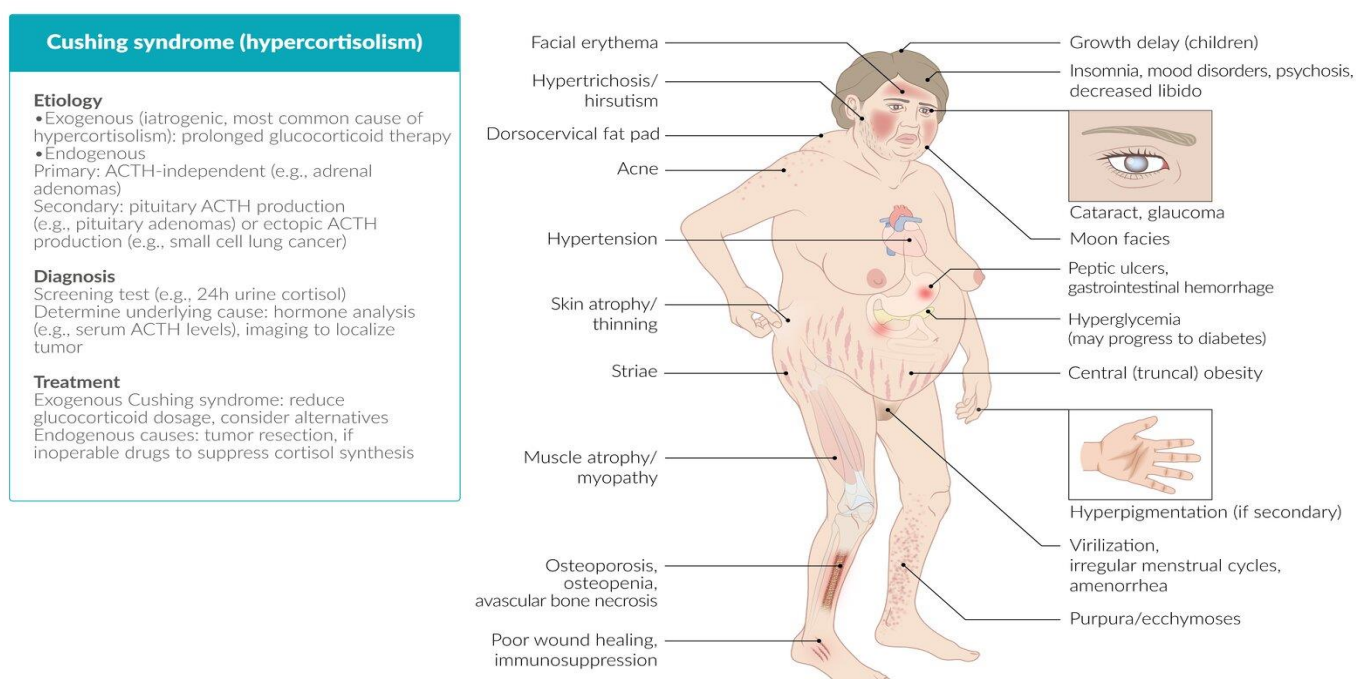
B) SEKUNDÁRNÍ = primární nadprodukce ACTH = ACTH-independentní (cca 75 %)

1. **Kortikotropinom = Adenom adenohipofýzy s nadprodukcí ACTH (75 %) – NEJČASTĚJŠÍ endogenní příčina**

- většinou se jedná o **mikroadenom** (do 10mm), proto se neprojevuje útlakovými projevy (tj. NE **hypopituitarismem** ani **poruchami vizu charakteru bitemporální hemianopsie**)

2. **Ektopická Paraneoplastická nadprodukce ACTH** (př. **malobuněčný ca plic, karcinoid plic aj.**) (25 %)

Klinický obraz



"CUSHINGOID" is the acronym for side effects of **corticosteroids**: **C**ataracts, **U**lcers, **S**triae/**S**kin thinning, **H**ypertension/**H**irsutism/**H**yperglycemia, **I**nfections, **N**ecrosis (of the femoral head), **G**lucose elevation, **O**steoporosis/**O**besity, **I**mmunosuppression, **D**epression/**D**iabetes.

1. **Cushingoidní habitus (5):** obezita centrálního typu, tenké končetiny, býčí šíje, měsícovitý obličej, nafialovělé strie (břicho, hýždě, axily)
2. **Kůže (5):** atrofická, vulnerabilní, špatné hojení ran, časté kožní infekce, hematomy až sufuze
- u nadprodukce ACTH → ↑androgenů → **hirsutismus, akné a vypadávání vlasů** ← to může a nemusí u nádorů nadledvin dominovat v klinickém obraze
3. **AH** (kvůli mineralokortikoidnímu účinku kortizolu + kortizol ↑citlivost cévní stěny na vazopresorické I.)
4. **Porucha Glc tolerance až DM**
5. **Osteopenie až osteoporóza** (kvůli převažujícímu **útlumu novotvorby** (na rozdíl od postmenopauzální, kde převažuje resorpce))
6. **Svalová slabost a svalová atrofie = steroidní myopatie** (kvůli ↑proteokatabolismu)
- hl. pletencové svalstvo = obtížné vstávání ze dřepu, chůze do schodů, věšení prádla aj.
7. **Deprese, poruchy kognitivních fcí, poruchy spánku**
8. **Útlum gonadální osy** nadbytkem kortizolu → **porucha menstruačního cyklu až amenorea** u žen, ↓**libida** u mužů
9. **↑vředů**
10. **katarakta, glaukom**
11. **leukocytóza v KO**

Diagnostika Cushingova sy

NEJČASTĚJŠÍ příčina je dlouhodobá terapie KS → tzn. postačí nám **FA** a další testování není třeba!

- a) Anamnéza (včetně FA!),
- b) Fyzikální vyš.
- c) Rutinní laboratoř (hyperNa, hypoK, MAI, hypergly, hyperCH, hyperTAG, leukocytóza)
- d) Specifické laboratorní testy

1. **Vyšetření cirkadiánní sekrece kortizolu** → ve spánku P z předem zavedené kanyly odebereme o půlnoci krev → nedojde-li k nočnímu poklesu = svědčí to pro dg.
2. **Vyšetření volného kortizolu v moči za 24 hod** → P sbírá 24 hod moč → vyšetříme konc. kortizolu → je-li vysoká = svědčí pro dg.
3. **LDDST = Low Dose Dexamethazon Suppresion Test** → P podáme večer dexamethazon a ráno změříme kortizolémii → je-li vysoká = svědčí pro dg. (je-li nízká vylučuje to dg.)
4. **Slinný kortizol** → odebíráme ve 23:00 → výhodu má takovou, že jeho konc. je méně ovlivněna stresem → je-li vysoká = svědčí pro dg.

Diferenciální diagnostika příčiny Cushingova sy

1. Plazmatická konc. ACTH:

a) NÍZKÉ konc. = primární *Cushingův sy* (ACTH-independentní) → **USG, CT či MRI nadledvin:**

- a) **obě nadledviny jsou malé** = exogenní *Cushingův sy* či PPNAD typ bilat. hyperplazie
- b) **obě nadledviny jsou velké** = bilaterální adenom či AIMAH typ bilat. hyperplazie
- c) **1 nadledvina je velká a kontralat. je atrofická = nádor!**

→ při nejistotě lze dále provést selektivní katetrizaci nadledviných žil s odběrem kortizolemie

b) NORMÁLNÍ nebo VYSOKÉ konc. = sekundární *Cushingův sy* → následuje **dif. dg. odlišení *Cushingovy choroby* vs.**

Ektopické nadprodukce ACTH →

- a) **LABORATORNĚ:**
 - HDDST** → poklesne-li konc. kortizolu po podání vysoké dávky dexametazonu → svědčí to pro *Cushingovu chorobu*
 - CRH test = Kortikoliberinový test** → 1. změříme konc. ACTH → 2. podáme CRH → výrazný nárůst ACTH svědčí pro *Cushingovu chorobu*
 - Desmopresinový test** = to samé jako předchozí, akorát místo CRH podáváme ADH

- b) **ZOBRAZOVACÍMI METODAMI: MR hypofýzy vs. CT hrudníku** → nezjistí-li se lokalizace → **octreoscan (scinti somatostatinových R)** ← protože řada tu produkujících ACTH je exprimuje

c) **katetrizace sinus petrosi + odběr na ACTH před a po stimulaci CRH = nejspolehlivější dif. dg. test**

Terapie

a) Exogenní Cushingův sy → **LV1: vysadit KS**

b) Cushingova choroba → **LV1: neurochirurgické odstranění adenomu** (transsfenoidálně)
→ **LV2: stereotaktická RT Leksellovým γ-nožem**
→ **LV3: farmakologicky** tlumíme sekreci ACTH **cabergolinem** (dopaminergní agonista)/**pasireotidem**(analog somatostatinu) či inhibice steroidogeneze v nadledvinách **metyraponem**
→ **LV4: bilat. adrenalectomie** (dnes vzácně)

c) Ektopický Cushingův sy → **LV1: Terapie nádoru**
→ **LV2: farmakologicky** tlumíme sekreci ACTH či inhibujeme steroidogenezi

d) Primární Cushingův sy - nádor nadledvin → **LV1: Adrenalectomie** → při KI → u karcinomu **LV2: mitotan** (inhibitor steroidogeneze + selektivně cytotoxický pro bb. nadledvin)
→ **LV3: ChT**

e) Primární Cushingův sy – bilat. hyperplazie → bilat. adrenalectomie nebo farmakologicky dle typu hyperplazie

- KAŽDÝ P, PO LÉČBĚ CUSHINGOVA SY MUSÍ BÝT ZAJIŠTĚN PROTI HYPOKORTIKALISMU AŽ HYPOKORTIKÁLNÍ KRIZI, PROTOŽE JEHO H-H-A OSA JE UTLUMENÁ!!!!!!

Prognóza

Cushingův sy je těžké onemocnění, které významně ovlivňuje P

Je-li zachycen Cushing včas → dobrá

Je-li zachycen Cushing pozdě → špatná, kvůli zvýšené KV morbiditě a mortalitě

2. Primární hyperaldosteronismus

Česka str. 164, 165, 166 – je to tam dobře zpracováno

47B Hypothyreosa

Definice

Hypothyreosa je soubor příznaků vznikajících při nedostatečné **sekreci** a/nebo nedostatečným **působením** hormonů ŠŽ.

Myxedém je označení pro stav, kdy při těžké hypothyreóze dochází k **ukládání glykosaminoglykanů** do kůže, podkoží a svalů.

Fyziologie ŠŽ

ŠŽ se skládá ze 2 zákl. typů bb.:
1. Folikulární bb. = vychytávají jód → syntetizují tyreoglobulin → a uvolňují hormony T3 a T4 z tyreoglobulinu
2. Parafolikulární bb. (C-bb.) = syntetizují kalcitonin (snižuje plazmatickou konc Ca^{2+})

Tyreoglobulin = prekurzor T3 a T4

TRH → TSH → ↑ produkce tyreoglobulinu → ↑ uvolňování T3 a T4 → v plazmě jsou vázány hl. na TBG (Thyroxin Binding Globulin), méně než 1% (0,04 % u T4 a 0,30 % u T3 představuje volnou frakci – tj. fT4 a fT3) → po vstupu do bb. je T4 dejodován na T3 → váže se na intranukleární R bb. → ovlivňuje expresi genů:

1. Zvyšují aktivitu Na^+/K^+ -ATPázy
2. Zvyšují spotřebu O_2 (protože zvyšují bazální metabolismus bb.) → proto:
a) zvyšují minutovou ventilaci plic
b) zvyšují produkci EPO
3. Zvyšují produkci tepla
4. Zvyšují expresi β -adrenergických R v srdci → působí +ino, chrono, dromo a lusitropně → ↑ SV
5. Stimulují lipolýzu, proteolýzu ve svazech a vstřebávání sacharidů z GITu
6. Stimulují tvorbu LDL R
7. Jsou nezbytné pro vývoj CNS a růst

- sekrece hormonů ŠŽ je ovlivněna osou H-H-ŠŽ a hladinou jódu v organismu

Epidemiologie

- prevalence 5 – 8 %
- častěji postiženy **ženy**

Etiologie

A) Primární hypothyreóza = periferní

1. AI Hashimotova thyreoiditida (chronická lymfocytární thyreoiditida) – NEJČASTĚJŠÍ!

- = uplatňuje se jak **buněčné** tak **protilátkové** poškození bb. ŠŽ
- **autoAb** proti: **1. peroxidáze ŠŽ (TPOAb)**, **2. tyreoglobulinu (TgAb)**, 3. proti TSH R (které jej inhibují) aj.
- zprvu zvětšená ŠŽ (difúzní struma) a taky zprvu někdy hyperthyreóza, později žl. atrofuje a fibrotizuje

2. stp. Totální thyreoidektomie / ablaci ŠŽ radiojódem / ozáření ŠŽ – 2. NEJČASTĚJŠÍ

3. Poléková: **amiodaron**, **tyreostatika**, Li, IFN- α

4. Defekt vývoje ŠŽ – NEJČASTĚJŠÍ KONGENITÁLNÍ příčina

5. Dědičný defekt syntézy hormonů ŠŽ = **dyshormonogeneze** = **enzymopatie** – 2. NEJČASTĚJŠÍ kongenitální příčina

6. Transplacentární přenos autoAb proti ŠŽ - 3. NEJČASTĚJŠÍ kongenitální příčina

7. Deficit jódu v potravě
8. Nadměrný přísun jódu (např. z KL i.v.)

B) Sekundární hypothyreóza = na úrovni adenohypofýzy

9. Hypopituitarismus (vzácné)

C) Terciární hypothyreóza = na úrovni hypothalamu

10. Dysfunkce hypothalamu (extrémně vzácné)

Klinický obraz

- **subklinická hypothyreóza** = **↑TSH, ale fT4 je normální!** Asymptomatická nebo jen oligosymptomatická
- nerozpoznaná a neléčená kongenitální hypothyreóza → mentální retardace, retardace růstu
- obecně zpomalený metabolismus ← zkus si u každého orgánu dosadit snížení jeho fci a vyjdou ti příznaky hypothyre.

1. únavnost
2. zimomřivost
3. mírný ↑hm. (např. 2 – 3 kg vlivem prosáknutí tkání)
4. mírná hyperCH → riziko předčasné aterosklerózy
5. suchá kůže, suché vlasy, vypadávání vlasů
6. sklon k zácpě až ileu, anorexie
7. hypermenorea a metroragie
8. bradykardie, ↓SV (synkopy?, ↓fyzické výkonnosti)
9. svalová slabost, křeče, parestezie
10. porucha kognitivních fci: paměti, koncentrace, bradypsychie
11. deprese
12. zhrubělý chraplavý hlas

Komplikace

- Myxedém:** - otoky a ↑hm. („oteklý eskymák), zimomřivost, bradykardie, zhrubělý hlas, mělké pomalé dýchání, slabost, somnolence, hypotermie, → nejtěžší formy SS, perikardiální výpotek až myxedémové koma → 50 % smrtelnost!!!
1. hydrokortizon (bolus 100mg i.v.) → 2. levothyroxin do NGS
- zajímavost: levothyroxin je zde indikován k i.v. podání, ale protože v parenterální formě nebývá, podáváme jej nasogastrickou sondou + podáváme hydrokortizon
- u těžké hypothyreózy též: anémie, trombocytopenie, ↓GF

Diagnostika

- Vyšetříme:** TSH a fT₄ → pro primární hypothyreózu svědčí ↑TSH a ↓T₄ → vyšetříme autoAb:
1. proti thyreoidální peroxidáze: TPOAb + 2. proti thyreoglobulinu: TgAb → pro Hashimotovu thyreoiditu svědčí zvýšení hladiny těchto protilátek (normální hladiny = musíme dále pátrat)

USG ŠŽ á 0,5 roku

EKG – nízká voltáž může být známkou perikardiálního výpotku → provedeme ECHO

Terapie

- LV1: levothyroxin (Euthyrox, Letrox) na lačno!** → dávku upravujeme dle kliniky a dle TSH a fT₄ (aby byla normální hladina)
- CAVE! U P s těžkou hypothyreózou či u P s komorbiditami je nutno začít malou dávkou 25μg/den a postupně pomalu (během 4 – 8 týdnů) jej titrovat
- u těhotných se zvyšuje dávka o cca 25 % + suplementují jód

U chronicky těžce nemocných se rozvíjí sy ↓T₃

- hypothyreóza je **NEJČASTĚJŠÍ SEKUNDÁRNÍ PŘÍČINA HYPERCHOLESTEROLEMIE!!!**