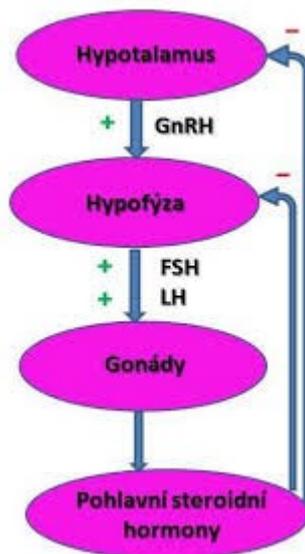


# Problematika reprodukčních hormonů z hlediska poruch neplodnosti u žen a u mužů

Jana Flášarová, OKB FN Brno

# Hypotalamo- hypofyzárně- gonadální osa



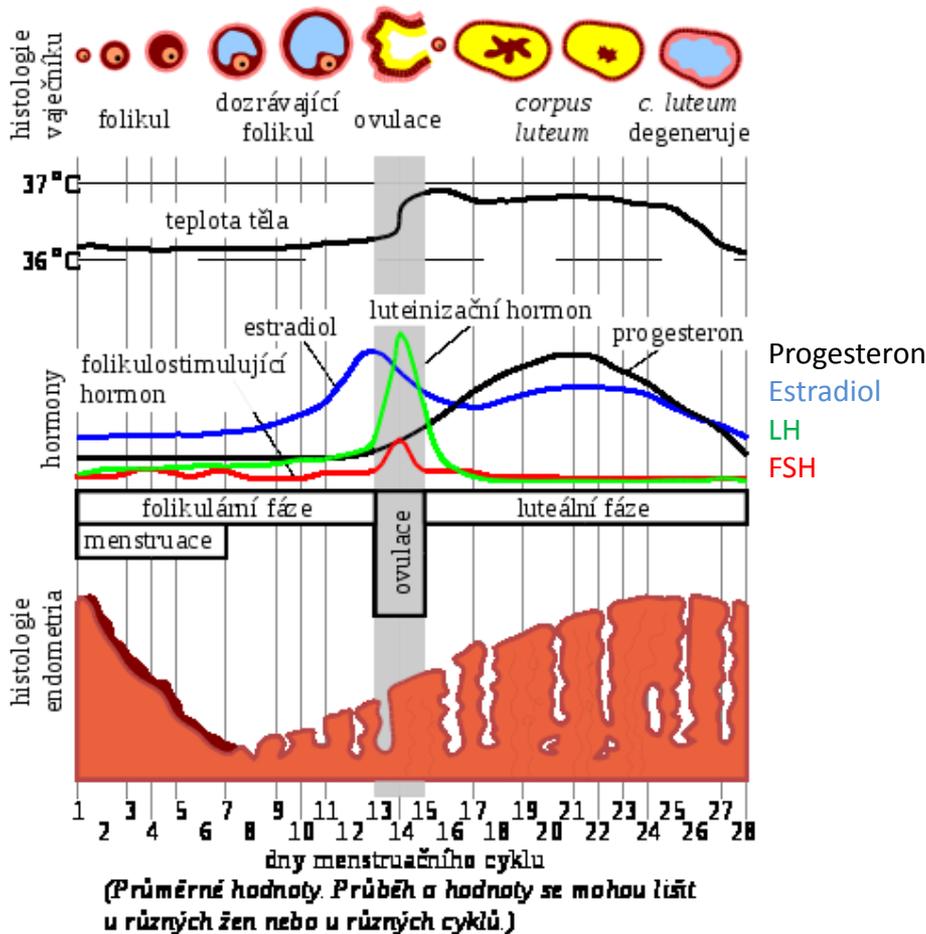
Neurony hypothalamu produkují GnRH (gonadoliberin peptid gonadotropin uvolňující hormon), ten je transportován do adenohypofýzy kde aktivuje vlastní receptory a stimuluje tvorbu gonadotropinů FSH, LH.

GnRH je produkován v pulsech, konstantní u mužů; u žen se cyklicky mění během menstruačního cyklu

FSH- pro vývoj folikulů a spermatogeneze

LH- indukce ovulace, v gonádách stimuluje produkce pohlavních steroidů (estrogeny- estradiol, progesteron), androgenů (testosteron), nesteroidních hormonů (inhibinů). Pohlavní steroidy a androgeny zpětnovazebně působí na hypothalamus a hypofýzu.

# Menstruační cyklus a hormonální změny



Folikulární fáze- 12-16 dní, roste a obnovuje se děložní sliznice, pod vlivem FSH dozrává jeden folikul, který produkuje estradiol (E2)

Ovulace- stoupá produkce E2, zvýšení stimulace LH, který vyvolá ovulaci.

Luteální fáze- 12-15 dní, rozvoj žlutého tělíska a změny žlázy v děložní sliznici, reagují na progesteron, kdy má dojít k uhníždění vajíčka nidaci. Pokud nenastane, sekrece E2 a progesteronu inhibuje GnRH, což vede k involuci žlutého tělíska. Prudký pokles sekrece E2 a progesteronu vede k ischemizaci endometria a nastává menstruace.

Pokud dojde k nidaci-secernován hCG, udržuje funkci žlutého tělíska a produkci progesteronu a E2.Od 6.t.t. není nutné, přebírá funkci placenta, která nadále produkuje hCG

# Hormonální změny během menstruačního cyklu

hormon	Folikulární fáze	ovulace	Luteální fáze
ovaria	Zrání folikulů stimuluje FSH Tvorba E2, progesteronu a inhibinů ve folikulech Dozrání Graafova folikulu	Uvolnění oocyty z Graafova folikulu	Vytvoření corpus luteum z folikulu, produkce progesteronu a E2 Pokud není oplodněno corpus luteum zaniká- pokles produkce progesteronu, E2 a inhibinu A
děloha	Odlučování sliznice(menstruace) Poté proliferační fáze růst endometria		Sekreční fáze- progesteron připravuje k zahájení vajíčka Vlivem poklesu progesteronu a E2 rozpad endometria- menstruace
FSH	Stimuluje ovaria k doplňování a zrání folikulů	Ovulační pík	Iniciuje růst a zrání folikulů
LH	Stimuluje produkci estradiolu (folikuly)	Ovulační pík	
Etradiol (E2)	Stimulace růst endometria Dozrání Graafova folikulu	Ovulační pík	Nárůst hladiny E2 produkovaného v corpus luteum Tlumí sekreci FSH, LH po celou dobu luteální fáze Po zániku corpus luteum pokles hladiny E2 a vzestup LH, FSH
progesteron	Produkce ve folikulech, Po celou dobu folik.fáze nízká hladina		Nárůst, produkce v corpus luteum Spolu s E2 tlumí sekreci FSH, LH Po zániku corpus luteum pokles
inhibiny	Sekrece stimulována FSH		Nárůst hladiny vede k útlumu sekrece FSH po ovulačním píku Produkce v corpus luteum Po zániku corpus luteum pokles hladiny

# Diagnostika poruch menstruačního cyklu

- Anamnéza, celkové gynekologické vyšetření, UZ dělohy, hormonální profil z krve

hormon	Význam stanovení	Odběr vzorku den cyklu
Gonadotropiny FSH, LH	Diferenciální diagnostika- odlišení centrální a periferní poruchy	3.,7.,14.,21.
Prolaktin	Zjištění hypofyzární poruchy	3.
Estradiol	Zjištění produkce estrogenů a rozlišení velmi nízkou produkcí estrogenů (u PCOS) a problémy genitálního traktu (anatom.defekt)	3.,7.,21.
DHEAS	Zjištění adrenální poruchy	3.
Testosteron	Posouzení androgeneze	3.
SHBG	Zda SHBG neovlivňuje tkánovou dostupnost testosteronu	3.
progesteron	Zhodnocení funkce corpus luteum	21.
TSH, fT4	Zjištění tyreoidálního onemocnění	3.

# Poruchy menstruačního cyklu

- Amenorea- nepřítomnost krvácení
- Poruchy délky a intenzity krvácení
- Anovulace- bez zjevných příčin- dochází k tvorbě folikulů, ale nedochází k uvolnění vajíčka z ovaria, příčinou je nedokonalá funkce hypofýzy, neprobíhá k tvorbě FSH, LH, příčinou bývá i zvýšená hladina prolaktinu

# Diagnostika poruch menstruačního cyklu

- Další méně zátěžovou variantou je stanovení TSH, prolaktinu a FSH.
- Zvýšená hladina TSH- indikuje tyreoidální onemocnění
- Zvýšená hladina prolaktinu- spojená se sníženou koncentrací estrogenů, amenoreou, nutno vyloučit prolaktinom ( MRI), pokud je ale hladina zvýšena do 20 % referenčních hodnot laboratoře, vhodné opakovat.
- Normální nebo snížená hladina FSH- hypothalamická amenorea, syndrom polycystických ovarií
- Zvýšená hladina FSH- ovariální selhání- deficit estrogenů( předčasné selhání před 40.rokem věku ženy – může být autoimunitní onemocnění jako je tyreotida)

# Hormonální příčiny neplodnosti u žen

- Hypoandrogenémie
- Hyperandrogenémie
- Syndrom polycystických ovaríí

# Hypoandrogenémie

- Nedostatečné zásobení adrenální (DHEA ( dehydroepiandrosteron), DHEAS nebo ovariální androgeny- testosteron, androstendion, 2/3 androgenů pochází z adrenální sekrece, zbytek je ovariálního původu
- 1% kolujícího testosteronu a dihydrotestosteronu je ve volné a biologicky plně aktivní formě, zbytek na SHBG a na albumin
- Ukazatelem biologicky aktivního testosteronu je volný testosteron
- Důsledkem nízké hladiny je snížení až ztráta libida, sexuální vzrušivosti. Únava, riziko osteopenie, osteoporózy
- U nízkých hladin testosteronu- sarkopenie, změna poměru tukové a netukové tkáně
  
- Metody stanovení DHEAS, testosteron běžně dostupné imunochemické metody
- U stanovení androstendionu možnost pouze ELISA a RIA souprav.
- Měření volného testosteronu jako je ultracentrifugace nebo srážecí metody jsou pracné, nehodí se pro rutinní stanovení.
- Dobrou informaci dává *index volných androgenů (FAI)* je to poměr testosteronu k SHBG x100 (pokud ale nejsou hodnoty SHBG extrémně nízké nebo vysoké)
- Nejpřesnější je i výpočet biologicky dostupného testosteronu s pomocí koncentrace albuminu, testosteronu a SHBG.
- Odběry na stanovení androgenů by se měly provádět ráno a u menstrujících žen ve folikulární fázi nebo uprostřed cyklu

# Hyperandrogenémie a syndrom polycystických ovarií

- Zvýšená hladina kolujících androgenů
- Etiologie: vrozené enzymopatie, změn regulace produkční žlázy, nádorů, změn metabolizace androgenů,
- Zvýšení androgenů je průvodním příznakem u metabolického syndromu
- 82% žen má syndrom polycystických ovarií; ostatní adrenální příčina klasická adrenální hyperplasie CAH a neklasická forma.
- Důsledek hyperandrogenémie u žen je maskulinizační (akné, seborhoe, mastná pleť, hirsutismus, nepravidelnost menstr.cyklu, zvýšené libido) a virilizační (prohloubení hlasu, hypertrofie svalstva, mužský tělesný habitus, vyhasnutí menstruačního cyklu).
  
- Stanovení celkového, volného testosteronu, SHBG, androstendion, LH.
- Pokud je testosteron vyšší než dvojnásobek horní hranice refer.rozmezí, doporučuje se stanovení DHEAS
- DHEAS nad 20  $\mu\text{mol/l}$  ukazuje na adrenální tumor secernující androgeny
- SHBG je obvykle snížen při nadváze, metabolického syndromu nebo diabetu s rodinnou anamnézou
- 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronu- zvýšen při vrozené adrenální hyperplazii u nadledvinových enzymopatií, u neklasické formy je toto stanovení rozhodující až po stimulaci ACTH. Tato metoda není automatizovaná, tedy dostupná pouze manuálními kity RIA, ELISA. U novorozeneckého screeningu ve formě kapky suché krve na kartičce, technika imunofluorescence DELFIA

# Diferenciální diagnostika hyperandrogenémie

- Odlišit příčinu zdroje androgenů z ovariálních nebo adrenálních
- U adrenálních příčin se používá stanovení  $17^{\alpha}$ -hydroxyprogesteronu- zvýšen při vrozené adrenální hyperplazii u nadledvinových enzymopatií (CAH) nebo neklasické formy .
- CAH- kongenitální adrenální hyperplazie- vyšetření v rámci novorozeneckého screeningu (prevalence 1:10 000), CAH neklasická až v během dospívání.
- Laboratorně je  $17^{\alpha}$ -hydroxyprogesteronu- u neklasické formy mírně nad normou nebo zcela v normě. Rozhoduje pak dynamický test po stimulaci ACTH.
- Syndrom polycystických ovarií /PCOS)- 5-15% žen v reprodukčním věku, splnění dvou ze tří kritérií-menstruační dysfunkce, hyperandrogenémie a polycystická ovaria, dříve se uváděl zvýšený poměr LH/FSH nad 2,5 nebo 3 není příliš specifický
- PCOS přináší i další rizika- zvýšenou inzulinovou rezistenci, podávání metforminu a hormonální antikoncepce.

# In vitro fertilizace

- Spočívá v hormonální stimulaci pacientky k vývoji a dozrání většího počtu vajíček v pokud možno obou ovariích. Vajíčka se pak získávají z ovarií transvaginální punkcí a aspirací.
- Oplození vajíčka spermiemi mikromanipulačními technikami
- Druhý den kontrola oplození
- Kultivace oplozených vajíček a vyvíjení se v embryo
- Po 2-5 dnech přenesení do dělohy ženy (1,2)
- Zbylá embryo možno zamrazit
  
- Před zařazením do IVF programu nutno stanovit hormonální profil

# Hormonální profil před IVF

Hormon Cílový orgán	Vyšetřovaný materiál	Zdůvodnění
FSH, LH	Sérum od 2, do 6.dne cyklu	K vyloučení selhání ovarií Abnormální hodnoty FSH, LH mohou ukazovat na neplodnost způsobenou hyperprolaktinemií LH/FSH pomocný při diag.PCOS
prolaktin	Sérum od 2, do 6.dne cyklu	Hyperprolaktinémie blokuje LH, FSH Vysoké hladiny mohou znamenat přítomnost nádoru hypofýzy, menstruační a ovulační poruchy
Estradiol ovarium	Sérum od 2, do 6.dne cyklu	Stanovení funkce ovarií Ke sledování vývoje folikulu
Testosteron ovarium	Sérum, není určen den cyklu	K vyloučení virilizace Vysoké hladiny mohou být u PCOS,tumor vaječníků či nadledvin
Progesteron ovarium	Sérum od 21.dne cyklu (7 dní po ovulaci)	Prokazuje přítomnost ovulace K rozlišení adekvátnosti luteální fáze
DHEAS, kortizol, androstendion, 17 OHP, SHBG nadledviny	Sérum od 2, do 6.dne cyklu	Ke stanovení produkce androgenů Příliš vysoké hladiny mohou být důvodem neplodnosti u žen Příliš nízké hladiny neplodnosti u mužů Lze rozlišit původ nadměrné sekrece androgenů
TSH, Ft3, Ft4, antiTPO Štítná žláza	Sérum Den cyklu není určen	K diag. Snížené funkce činnosti štítné žlázy, která může vést k málo časté ovulaci
AMH	Sérum Den cyklu není určen	Ke stanovení ovariální rezervy Umožňuje stanovení individuálního protokolu IVF a minimalizovat riziko OHSS (ovariální hyperstimulační syndrom- po podání hCG rostou a dozrávají větší počty folikulů.) Nízká odpověď na stimulaci pod 1 µg/l, nad 4 µg/l nadměrná odpověď

# Hormonální profil u mužů

- LH- stimuluje syntézu testosteronu v Leydigových bb. Intersticiální tkáň varlat
- FSH- tvorba spermií v Sertoliho buňkách
- Biologicky účinný testosteron je pouze ve volné formě a vázané na albumin. Vazba na SHBG je silná a biologicky neaktivní
- V dospělosti udržuje libido, potenci, svalovou hmotu a sílu, distribuce tuku, kostní hmotu, erytropoézu, růst prostaty a vousů a normální spermatogenezi.
- Faktory ovlivňující hladinu testosteronu jsou mnohočetné: hereditární, životní styl (obezita, stres), psychosociální (kouření , drogy)
- Testosteron klesá s věkem ( o 10% za dekádu od věku 40-50 let).
- Komplikace dlouhodobých nízkých hladin testosteronu- obezita, d.m.ii.typ, hypertenze, poruchy lipid.metabolismu, spánková apnoe..

# Laboratorní dg. hladin androgenů

- Celkový testosteron
- Volný testosteron
- SHBG, DHEA, DHEAS
- Dobrou informaci dává *index volných androgenů (FAI)* je to poměr testosteronu k SHBG x100 (pokud ale nejsou hodnoty SHBG extrémně nízké nebo vysoké)
- Estrogeny- vznikají konverzí testosteronu na estradiol a androstendion na estron, vazba na SHBG je slabá. Při diferenciální dg. Gynekomastie, nádory secernující estrogen (nádory z leydig. a sertoliho bb., hepatomy, choriokarcinom)
- Hypogonadismus- nedostatečná funkce varlat s poruchami ve spermiogramu- testosteron, LH, FSH, prolaktin
- Funkce prostaty- PSA, fPSA, jejich poměr