

Kapitola 17 Hormony

Jednobuněčný organismus reaguje na podněty z prostředí jako celek, reaguje celá buňka. Vzhledem ke krátkým vzdálenostem mohou být případné signály vznikající uvnitř této buňky předávány difúzí chemických látek. S narůstající složitostí organismů přestaly tyto regulační mechanismy stačit. Mnohobuněčné organismy se specializovanými tkáněmi a orgány vyžadují dokonalejší systém řízení, integrace a koordinace. V organismu savců vykonávají tyto funkce *nervový* a *endokrinní* systém. Vývojově starším systémem stimulace a regulace je systém endokrinní, který zprostředkovává přenos informace prostřednictvím speciálních chemických látek, signálů či „poslů“, zvaných *hormony*. Odtud i název *hormonální* či *humorální řízení*, tedy ovlivňování cílových tkání speciálními chemickými látkami, hormony (*hormao* [ř] = *poháním*). Nervové a humorální řízení vzájemně spolupracují. Nervy jsou specializovány na rychlé vedení, endokrinní systém je specializován na pomalé, chronické vedení signálů. Mezi oběma soustavami stojí *dřeň nadledvin*.

Klasická definice říká, že

hormony jsou specifické účinné látky (různého složení), které se tvoří v určitých k tomu specializovaných žlázách (žlázy s vnitřní sekrecí, endokrinní žlázy, případně žlázy smíšené s vnitřní i zevní sekretorickou funkcí), vylučují se do krevního oběhu a mají specifický vliv na aktivity cílové tkáně.

Řada látek s vlastnostmi hormonů se však tvoří i v rozptýlených buňkách různých tkání a orgánů (*játra, stěny trávicí trubice, ledviny, centrální nervový systém, tuková tkáň*), což klasické definici tak zcela neodpovídá. Tyto látky se nazývají *tkáňové hormony*. Jak vidno, hormony bude nutno chápat v poněkud širším pojetí (i když přístupy jsou různé), např. takto:

Hormony jsou stimulatory a regulatory látkové výměny, růstu a rozmnožování, tělesného a psychického vývoje a zrání, mechanismů rozmnožování, adaptace a homeostázy organismu.

Možná nejlepší cestou k porozumění bude nazývat látky tohoto typu **signálními molekulami**.

Nauka o hormonech se jmenuje *endokrinologie* (endon [ř] = uvnitř; krinó [ř] = odděluji)

K cílovým orgánům a tkáním se hormony/signální molekuly mohou dostávat krví nebo difúzí intersticiem, případně dalšími cestami, či vůbec necirkulují (viz *autokrinní působení*). Hormony/signální molekuly tedy mohou působit v místě svého vzniku, v blízkém okolí, nebo v místě značně vzdáleném.

Základními typy působení hormonů jsou

- *Endokrinní* - hormon je syntetizován v určitém místě (v endokrinní žláze) a je vylučován do krevního oběhu; touto cestou se dostává k cíli svého působení (klasická definice hormonů)
- *Neuroendokrinní* - hormon je syntetizován na nervovém zakončení a je uvolněn do extracelulárního prostoru; působí na vzdálené buňky
- *Neurokrinní* - hormon je syntetizován v neuronu a je uvolněn z nervového zakončení; působí na buňky v blízkém okolí
- *Neurotransmise* - hormon je syntetizován v neuronu a je uvolněn z nervového zakončení; překonává synapsi a specificky reaguje s jiným neuronem (mediátory)
- *Parakrinní* - hormon je syntetizován v endokrinních buňkách a je uvolněn do intersticiálního prostoru; specificky ovlivňuje buňky v blízkém okolí
- *Autokrinní* - hormon je syntetizován v endokrinních buňkách a občas je uvolněn do intersticiálního prostoru; specificky ovlivňuje zdrojovou buňku, takže buňka svým působkem ovlivňuje sama sebe
- *Exokrinní* - hormon je syntetizován v endokrinních buňkách a je uvolněn do prostoru (*lumen*) střeva; ovlivňuje buňky podél střeva, tudíž v různých vzdálenostech od místa svého vzniku

Hormony obecně mají funkci

- *regulační*: udržují homeostázu, tj. konstantní složení tělních tekutin, čili stálost *vnitřního prostředí*, aby organismus mohl dobře růst a fungovat
- *morfogenetickou*: hraje důležitou roli při růstu a vývoji organismu, tj. v *morfogenesi* (srovnej dále např. úlohu pohlavních hormonů při vývoji mužů a žen)
- *integrační*: každý hormon sice má svůj specifický úkol, ale vzájemně se ve svých účincích doplňují (srovnej dále např. působení inzulínu a glukagonu); vliv hormonů na organismus je tedy komplexní

17.1. Rozdělení hormonů

Princip dělení	Hormony (obecně)	Příklady hormonů
Chemická povaha hormonu	Steroidní	aldosteron, kortisol, progesteron, estradiol, testosteron
	Odvozené od aminokyselin	tyroxin, trijódtyronin, adrenalin, melatonin
	Peptidové hormony a proteohormony	parathyrin (parathormon), tyrokalcitonin, inzulín, glukagon, relaxin, erythropoietin, oxytocin, vasopressin (adiuretin), melanotropin, somatotropin, lipotropin, kortikotropin, tyreotropin, folitropin (hormon stimulující folikuly), lutropin (luteinisační hormon), laktotropin (prolaktin), chorionové gonadotropiny
Původ hormonu	Endokrinních žláz	Epífýzy (serotonin) Štítné žlázy a příštítných tělísek (T3, T4, kalcitonin, PTH) Pankreatu (inzulín, glukagon) Nadledvin (kůry a dřeně; mineralokortikoidy, glukokortikoidy; katecholaminy) Pohlavních žláz (gonád; estrogeny, androgeny) Placenty (hCG, progesteron) Brzlíku (thymu; thymosin, thymopoietin)
	Neurosekrečních žláz	Hypotalamu (liberiny, statiny) Neurohypofýzy (adiuretin, oxytocin)
	Adenotropní	Adenohypofýzy (FSH, TSH, LH, GH, ACTH)
	Neendokrinních žláz	Tkáňové (gastrin, sekretin)
	Buněk různých orgánů	Mediátory (působí v místě uvolnění; histamin)
Rychlost účinku hormonu	Rychle působící (ovlivňují důležité biochemické procesy již po několika sekundách)	Adrenalin
	Pomalu působící (stimulují tvorbu bílkovin v buňce)	Thyroxin
Mechanismus účinku	S vazbou na intracelulární receptory	Steroidy a jódtyroniny
	S vazbou na receptory na povrchu buněk <ul style="list-style-type: none"> Druhým poslem je cAMP Druhým poslem je cGMP Druhým poslem je vápník nebo fosfatidylinositidy nebo obojí Intracelulární posel není znám 	Peptidové hormony a katecholaminy
Rozpustnost hormonu	Rozpustné ve vodě	Proteohormony
	Rozpustné v tucích	Steroidy

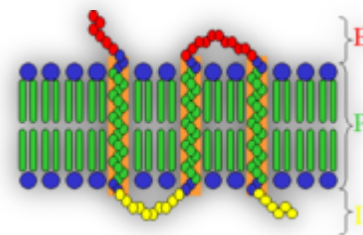
17.2. Způsob účinku hormonů

Hormon je chemická látka, má tedy chemický účinek. Pochází z buňky, která ho produkuje a *cílovým orgánem* jsou podřízené žlázy s vnitřní sekrecí nebo neendokrinní (někdy i endokrinní – viz *autokrinní působení hormonů*) tkáň. Jejich *cílové buňky* jsou vybaveny vysoce specifickými vazebnými místy, *receptory*, pro daný hormon. Jimi si cílová buňka „vyhledává“ mezi mnoha hormony přítomnými zároveň v krvi svůj určitý signál.

17.2.1. Receptory

17.2.1.1. Receptory pro proteinové a peptidové hormony a katecholaminy

jsou umístěny z vnější strany buněčné membrány; jsou to peptidové řetězce o relativní molekulové hmotnosti kolem 50 000, které vícekrát klikatě pronikají buněčnou membránou (viz v kapitole 19 obr. 19-10 a 19-11 na str. 19-14); naváže-li se na receptor hormon (tzv. *první posel*), uvolní se na vnitřní straně membrány intracelulární přenašeč, tzv. *druhý posel* (*second messenger*), který v buňce předává signál dále.



Transmembránový receptor:
E = vnější mezibuněčný prostor
P = cytoplazmatická membrána
I = vnitrobuněčný prostor

Zdroj: Wikipedie

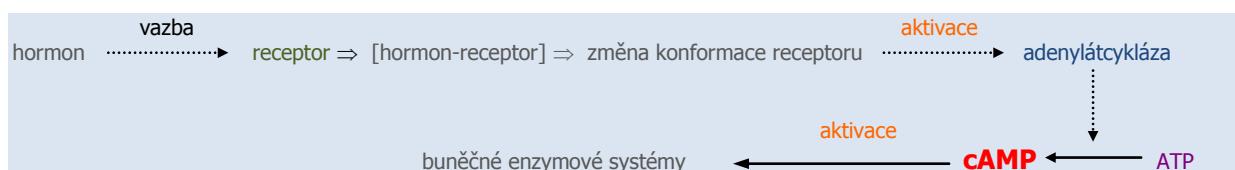
17.2.2. Dva hlavní způsoby účinku hormonů

17.2.2.1. Princip druhého přenašeče

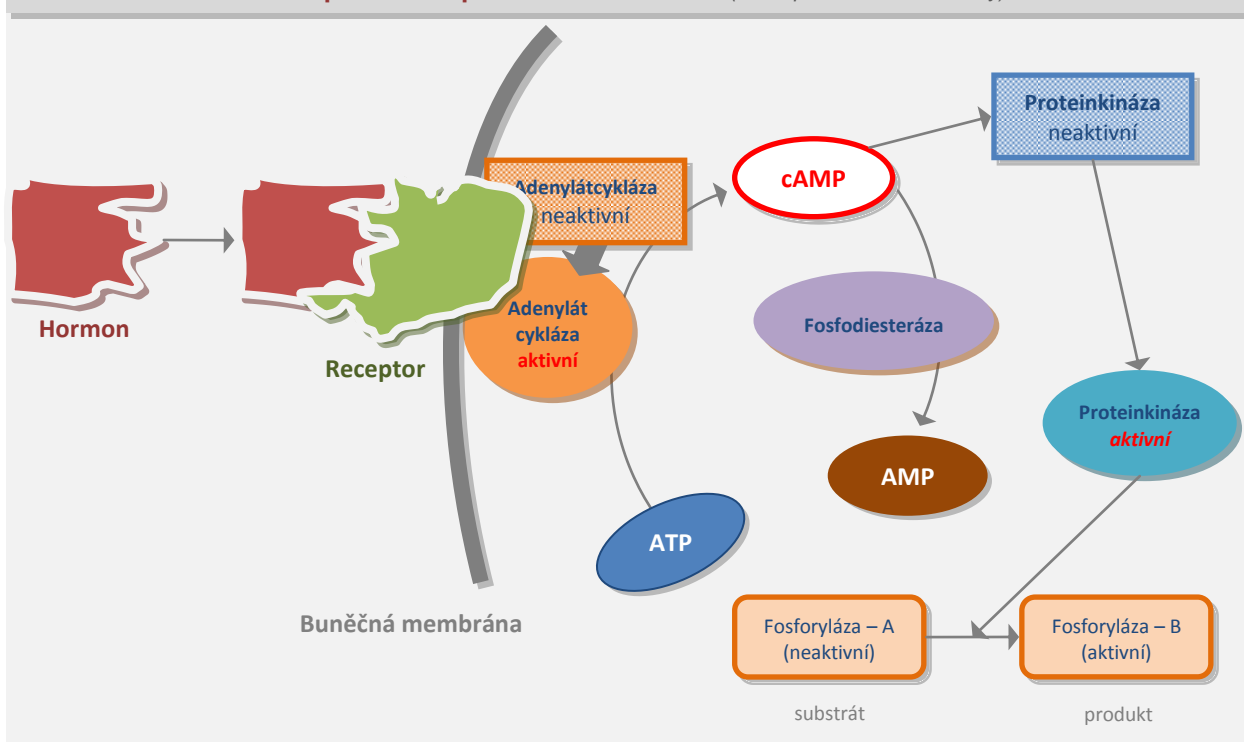
Hormon nebo neurotransmiter (tzv. první přenašeč, *first messenger*, látka, která přináší buňce informaci od jiné buňky) se naváže na receptor v buněčné membráně a tím v cílové buňce indukuje tvorbu tzv. druhého přenašeče (*second messenger*), tj. látky, která dále informaci (nitrobuněčně) přenáší (informaci je např. povel k syntéze nějakého enzymu). Obvyklý mechanismus tvorby druhého přenašeče je takový, že dojde ke změně konformace molekuly receptoru, což vede k alosterické aktivaci příslušného enzymu (na druhé straně membrány), který katalyzuje tvorbu „druhého přenašeče“, látky aktivující buněčné enzymové systémy, případně ovlivňující transportní systémy v membráně.

Prostřednictvím druhého posla působí peptidové hormony a katecholaminy.

Příklad: Po vazbě hormonu na receptor dojde k alosterické aktivaci adenylátcyklázy (enzymu na vnitřní straně membrány), která katalyzuje přeměnu ATP na cyklický AMP (cAMP), což je tzv. druhý přenašeč. Cyklický AMP aktivuje buněčné enzymové systémy. Má pouze krátkodobý účinek, protože je rychle odbouráván.



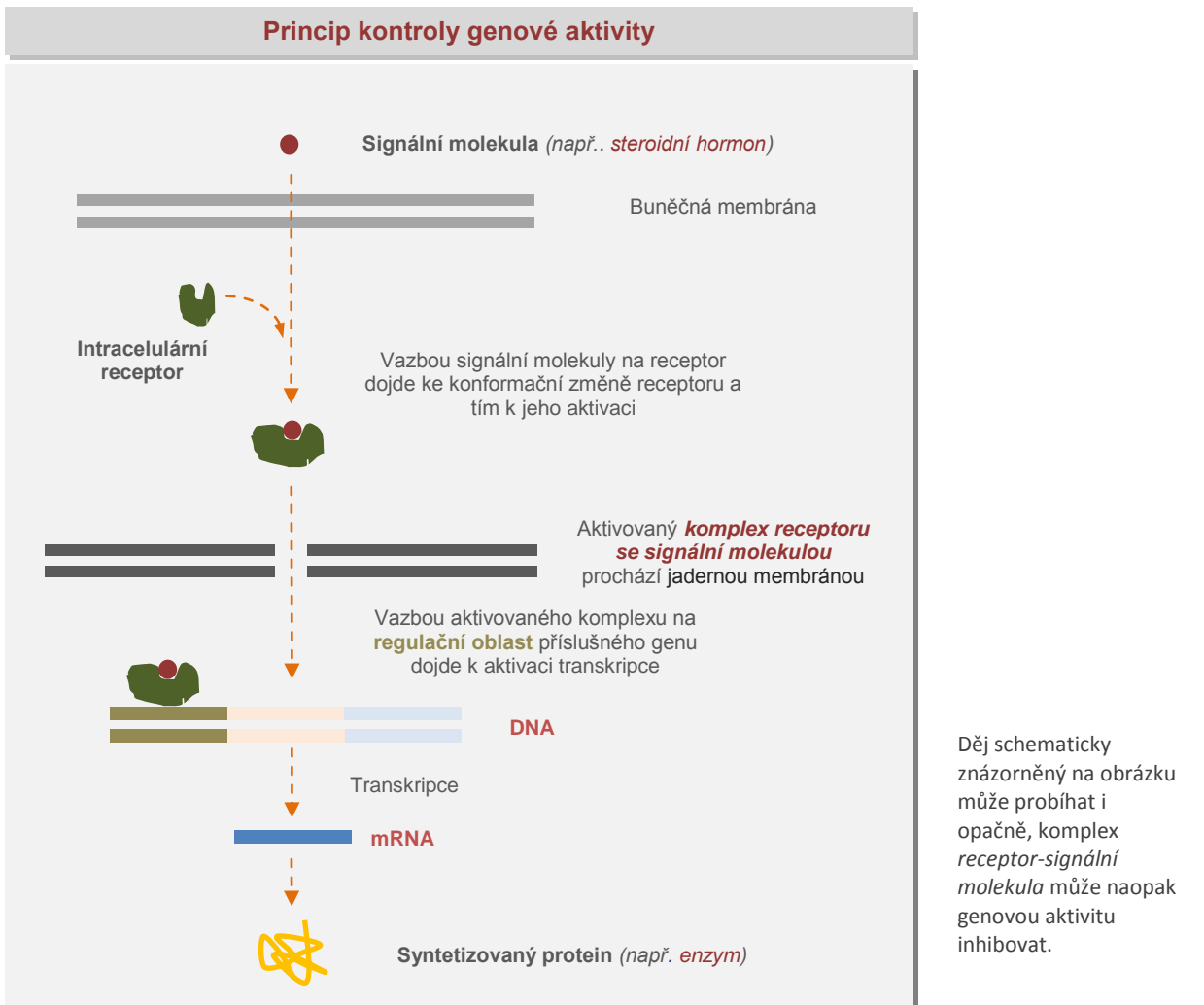
Princip druhého přenašeče – schéma (volně podle MUDr P. Kocny)



Mechanismy aktivace jsou poměrně složité a v tomto textu nejsou probírány. Kromě cAMP existují i další látky s funkcí „druhých poslů“. Jsou to např. cGMP (cyklický guanosinmonofosfát), inozitoltrifosfát, diacylglycerol nebo Ca^{2+} a zejména protein G. S tvorbou či uvolněním těchto látek jsou pochopitelně spojeny aktivace jiných enzymů či enzymových soustav než je adenylátcykláza, princip fungování však zůstává stejný.

17.2.2.2. Kontrola genové aktivity

čili *indukce tvorby enzymů či jiných bílkovin v buňce*. Hormon přestoupí přes membránu, vstoupí do buňky, naváže se na cytoplazmatický receptor a vytvoří se komplex *hormon-receptor*. Tento komplex se váže na molekulu represoru (nízkomolekulární látku blokující činnost genu), dojde k odblokování tvorby mRNA a k syntéze určitého enzymu či jiné bílkoviny (viz obecná biochemie – syntéza bílkovin). *Takto působí steroidní hormony a jódyroniny* (tj. látky, které mohou přejít přes buněčnou membránu).



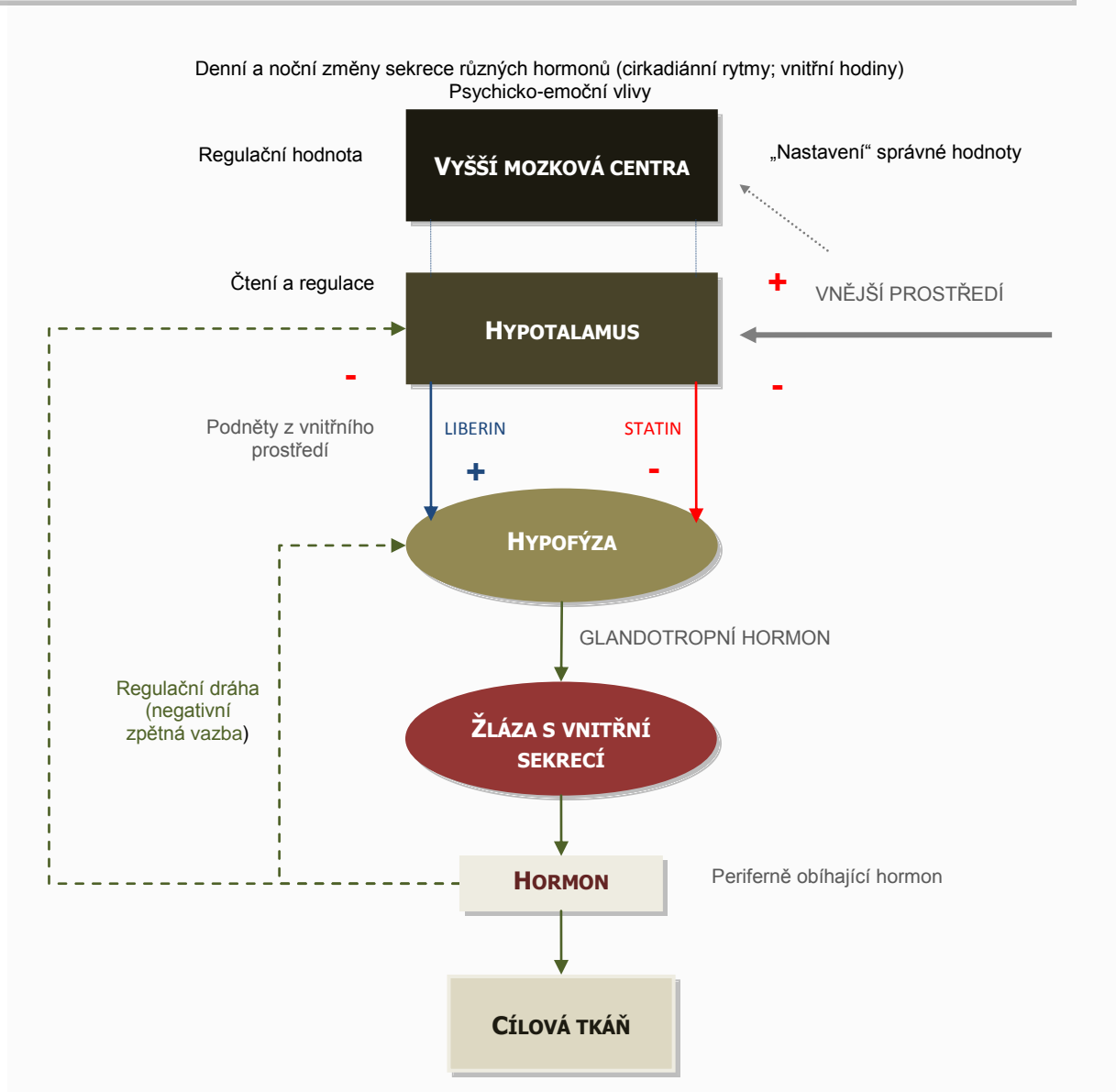
Třetím způsobem účinku hormonů je **změna množství substrátu**, který je k dispozici pro enzymové reakce. *Takto působí např. inzulin na intracelulární nabídku glukózy* (srovnej str. 17-17).

17.3. Řízení produkce hormonů

Řízení produkce hormonů je povětšinou hierarchické. Nervové signály přicházející z CNS jsou v hypotalamu přeměňovány na hormonální signály: ve speciálních nervových buňkách hypotalamu, *neuroendokrinních buňkách*, vznikají hormony hypotalamu, *liberiny* a *statiny*. Ty jsou vydávány do krve a systémem cév mezi hypotalamem a hypofýzou dopraveny do hypofýzy. Zde se působením těchto regulačních hormonů tvoří hormony adenohipofýzy, tj. *glandotropní hormony*, které ovlivňují periferní endokrinní žlázy, ze kterých je následně uvolňován *konečný hormon*. Konečný hormon ovlivňuje cílovou tkáň (cílové buňky).

Hladina hormonu v krevním oběhu je v hypotalamu srovnávána s nastavenou regulační hodnotou a obecně tlumí činnost příslušné žlázy (negativní zpětná vazba). Kromě podnětů z CNS a z vnitřního prostředí (zpětnovazební mechanismy), je hypotalamus ovlivňován i podněty ze zevního prostředí a to v kladném i záporném smyslu.

Obecné schéma řízení hormonů



17.4. Faktory ovlivňující hladinu hormonů v plazmě

1. Produkce (zvýšená či snižená): zánět, tumor, trauma
2. Skladování (narušeno): např. hormony štítné žlázy
3. Transport (narušen): nedostatek transportní bílkoviny (např. albuminu)
4. Inaktivace (zpomalení): jaterní nedostatečnost, porucha vylučování (ledviny)
5. Protilátky: proti hormonům, což vede ke snížení účinnosti hormonu (např. inzulínu)
6. Antagonisté hormonů: důsledkem je snížení účinnosti (inzulín, glukagon aj.)
7. Receptory (porucha): snížení účinnosti či neúčinnost příslušného hormonu
8. Konverze (porucha): hormon nepřechází v účinnější formu (např. tyroxin → trijódtyronin)

17.5. Metody stanovení hormonů

Metody stanovení hormonů jsou různorodé a využívají moderní laboratorní techniky i instrumentaci. V některých případech se provádí biologický pokus, kdy se sleduje účinek hormonu (ze vzorku biologického materiálu) na živou tkáň či živočicha. Další variantou je aplikace regulačního hormonu (člověku) a sledování odezvy příslušné žlázy, tj. schopnosti produkce odpovídajícího hormonu po stimulaci (tzv. *funkční testy*). Příkladem může být aplikace tyroliberinu (TRH) a následné sledování změn v koncentraci tyrotropinu (TSH) v krvi. Pro pracoviště klinické biochemie jsou vzhledem k jejich možnostem nejpřístupnější metody imunochemické, tzn. ligandové techniky. Existující imunochemické analyzátoři umožňují stanovit celou řadu hormonů, portfolia jednotlivých výrobců se ovšem liší.

V preanalytické fázi je v mnoha případech potřeba vzorek pro stanovení hormonů stabilizovat. Často se tak děje použitím speciálních odběrových nádobek, např. s přídatkem *aprotininu*, což je inhibitor proteáz, který zabraňuje předčasné degradaci některých analytů. Preanalytická fáze je vždy důkladně popsána v příbalových letáčích reagenčních souprav jednotlivých výrobců a je záhodno, v zájmu relevantních výsledků, zásady tam popsané dodržovat.

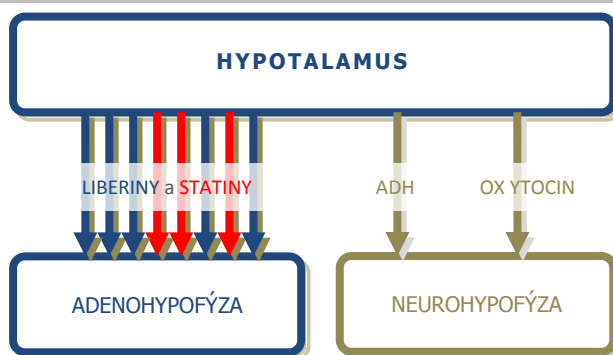
17.6. Jednotlivé hormony

17.6.1. Hormony hypotalamu

Jak bylo řečeno přeměňuje hypotalamus nervový signál na výdej hormonu (z hypotalamu nebo z hypofýzy), čili na signál chemický, je tedy jakousi neurohormonální „přepojovací stanicí“. Na základě nervového signálu produkuje

- *neurosekreční peptidy* (liberiny a statiny) a
- *hormony neurohypofýzy* (antidiuretický hormon a oxytocin).

Působení liberinů a statinů krevní cestou na adenohipofýzu (modře a červeně) a přechod ADH a oxytocinu nervovou cestou do neurohypofýzy (šedozeleně)



17.6.1.1. Neurosekreční peptidy

jsou hormony regulující činnost adenohipofýzy, je jich dosud známo celkem osm a dělí se na

- *liberiny* (releasing hormones = RH, releasing factors^{*)} = RF)
- *statiny* ([release]^{*)} inhibiting hormones = [R]IH, resp. factors = [R]IF)

^{*)}Látky typu liberinů a statinů splňují definici hormonů, jsou však ze setrvačnosti ještě často nazývány „faktory“. Nejsou druhově specifické

^{**)}Někdy se tyto látky nazývají pouze inhibiting hormones (factors), tj. inhibující hormony či faktory (místo „uvolnění inhibující hormony“) – hranatá závorka má tuto skutečnost vyjádřit

Liberiny ovlivňují adenohipofýzu ve smyslu **kladném**, zvýšení produkce glandotropního hormonu.

Statiny ve smyslu **opačném**, čili **snížení** produkce tropního hormonu.

Jedná se o **sekundární** výdej (glandotropního) hormonu na nervový podnět.

Hormony hypotalamu		
Zkrácený název	Jiný název	Zkratky
<i>kortikoliberin</i>	kortikotropin-RH	CRH, CRF
<i>gonadoliberin^{*)}</i>	RH pro FSH a LH (ICSH)	Gn-RH, FSH/LH-RH
<i>melanoliberin</i>	melanotropin-RH	MRF, MRH
<i>melanostatin</i>	melanotropin-IH	MIF, MIH
<i>prolaktostatin^{**)}</i>	prolaktin-IH	PIF, PIH
<i>somatoliberin</i>	RH pro somatotropní hormon	SRF, SRH, GH-RH
<i>somatostatin^{***)}</i>	IH pro somatotropní hormon	SIH, GH-IH
<i>tyroliberin</i>	RH pro tyreotropní hormon	TRF, TRH

^{*)}dříve se rozlišovaly samostatné *releasing hormones* foliberin (FSH-RH) a luliberin (LH-RH), jedná se však o identickou látku

^{**)}není neuropeptid, ale derivát tyrosinu (viz str. 17-40)

^{***)}tvorí se i v pankreatu a dalších orgánech trávicího ústrojí (viz str. 17-29)

ADH a oxytocin

Tvoří se v hypotalamu (neurokrinní činnost), axoplazmaticky (nervem) jsou transportovány do neurohypofýzy a odtud jsou působením nervových signálů uvolňovány. V tomto případě se jedná o *primární* výdej hormonu na nervový podnět. Oba neurohypofyzární hormony působí přímo na cílové buňky.

Poznámka: Látky uvolňované na ostatních nervových zakončeních, jako jsou acetylcholin, noradrenalin apod., se nazývají mediátory či neurotransmitery; uvolňují se na krátkou vzdálenost – do synaptické štěrbině nebo do sousední svalové buňky (srovnej s tabulkou Rozdělení hormonů)

17.6.2. Hormony hypofýzy

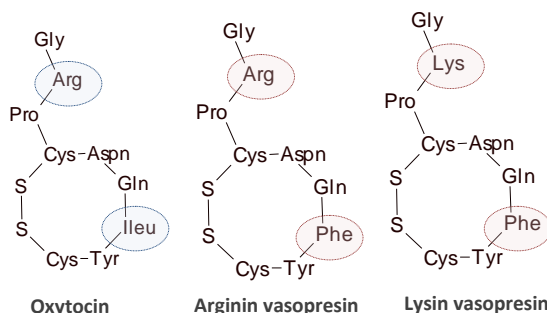
17.6.2.1. Hormony neurohypofýzy

Hormony neurohypofýzy jsou nonapeptidy, liší se ve dvou aminokyselinách: *oxytocin (ocytocin)* a *adiuretin (vasopressin)*. Tvoří se v hypotalamu, nervovou cestou se dostávají do zadního laloku hypofýzy (neurohypofýzy), zde se skladují ve vazbě na specifické bílkoviny *neurofysin I* a *neurofysin II* a v případě potřeby přecházejí do krve a do cílové tkáně.

Oxytocin

Vyvolává stahy dělohy, je důležitý během porodu (i sexuálního aktu obou pohlaví), podporuje laktaci. Zdá se, že oxytocin má celou řadu dalších účinků v mnoha orgánech. Ovlivňuje učení, paměť, sociální a rodičovské chování, odpovědi na stres, vytváření partnerských vztahů, ovlivňuje i vznik a léčbu zhoubných nádorů. Paradoxně může ovlivňovat protichůdně stejnou fyziologickou funkci. Je to jeden z prvních hormonů, tzn. vývojově nejstarších, vyskytuje se (v obměněné podobě, tj. jako derivát) např. u žížal a pijavic.

Pro zvědavé studenty: Oxytocin se označuje také jako „hormon věrnosti, lásky a důvěry“. Vyšší hladina oxytocinu je spojována s vyšší úrovní spokojenosti v partnerském vztahu. Préríjní hraboš americký žije v celoživotních monogamních svazcích, o potomky pečují společně samičky i samci. Samečci préríjních hrabošů mají v určitých oblastech mozku více receptorů pro oxytocin, než např. američtí hraboši z hor, kteří žijí promiskuitním životem. Toho se ovšem dopouští i sameček préríjní, pokud se mu receptory pro oxytocin zablokují.



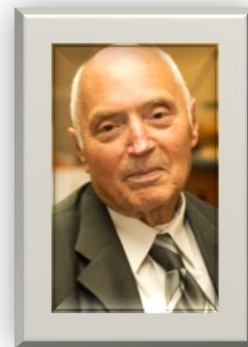
Poruchy: z nadbytku či nedostatku nejsou známy; hormon nemá diagnostický význam.

Adiuretin (ADH)

Tento hormon je také znám pod názvy *vasopressin (arginine vasopressin, AVP)* a *argipresin*. Ovlivňuje resorpci vody v distálních tubulech a sběrných kanálcích ledvin, konstrikcí cév zvyšuje krevní tlak. Existují důkazy, že hraje důležitou roli i v sociálním chování, sexuální motivaci a stálosti svazku, odpovědích matky na stres.

Adiuretin se používá ve funkčním testu (DDAVP test) na koncentrační schopnost ledviny:

Pacientovi se podají do každé nosní dírky 2 kapky *1-deamino-8-D-arginin-vasopressinu (DDAVP; desmopresin)*, což je syntetický analog ADH. Potom se ve čtyřech hodinových intervalech sbírá moč, ve vzorcích se změní osmolalita. Test ukazuje schopnost distálního tubulu a sběrného kanálku reagovat na ADH produkcí koncentrované moči. Má-li ledvina dobrou koncentrační schopnost, musí osmolalita v kterémkoliv vzorku přesáhnout limitní mez [mmol/kg], jejíž hodnoty jsou tabelovány a jsou závislé na věku (kojenci mají nižší koncentrační schopnost, fyziologicky se koncentrační schopnost ledviny snižuje se stárnutím organismu). Porucha koncentrační schopnosti ledvin patří k prvním známkám renálního onemocnění.



Dr. Ing. Milan Zaoral, DrSc.
objevitel desmopresinu
(1972)

Poruchy z nadbytku či z nedostatku ADH:

↑ **Přebytek hormonu:** retence vody (při poruchách mozku, po neurochirurgických výkonech, po úrazech)

↓ **Nedostatek hormonu:** diabetes insipidus – žíznivka: tvoří se až 40 l moči/den, ledvina nemá schopnost koncentrovat moč; příčinou je poškození produkčního centra v hypotalamu nebo porucha neurohypofýzy (nádor, degenerace, úrazy, toxický vliv etanolu, chladu aj.) K vyplavení hormonu dochází na popud osmoreceptorů při objemových či osmolárních změnách.

Poznámka: Pro některé hormony, vitamíny a léky se používá jako měrná jednotka tzv. **mezinárodní jednotka** (IU, UI, IE, U), založená na **naměřeném biologickém působení nebo účinku** (nezaměňovat s mezinárodní jednotkou používanou u enzymů!). Bližší k tématu např. na adresách: http://en.wikipedia.org/wiki/International_unit nebo http://cs.wikipedia.org/wiki/Mezin%C3%A1rodn%C3%AD_jednotka.

Metody stanovení oxytocinu a adiuretinu:**1. Biologický test**

- oxytocin: na krysí děloze nebo mléčné žláze morčete
- adiuretin: vylučování moči u narkotizované krysy s blokádou hypofýzy

2. Vazebné testy (ELISA, RIA; ADH také CLIA)

Referenční interval hodnot (vazebnými testy; orientačně):

- adiuretin: 2,0 pmol/l
- oxytocin: 1,5 pmol/l

17.6.2.2. Hormony adenohipofýzy

Adenohipofýza představuje *řídící centrum* pro řadu endokrinních žláz. Produkuje *glandotropní hormony*, které stimulují produkci vlastních hormonů štítné žlázy, kůry nadledvin a pohlavních žláz. Navíc zde vznikají růstový hormon a prolaktin, které působí přímo na periferní tkáně.

Glykoproteiny: FSH, LH, TSH, MSH, ACTH (glandotropní hormony)
 Polypeptid: STH, PRL

Basofilní buňky

Acidofilní buňky

Protože se, kromě somatotropinu a prolaktinu, jedná o *glandotropní hormony*, mají poruchy hypofýzy podobné klinické příznaky, jako odpovídající poruchy podřízených endokrinních žláz. Jako první je třeba prověřit osu *hypotalamus-hypofýza-endokrinní žláza*.

Glykoproteiny vznikají v *bazofilních buňkách* adenohipofýzy a mají podobné složení: molekulu složenou ze dvou podjednotek, kdy α -podjednotka je společná pro FSH, LH, TSH a také pro placentární hCG (HCG; [str.](#) 17-41)) a placentární laktogen (hPL, HPL). Jednotlivé hormony se odlišují β -podjednotkou.

Růstový hormon (STH) a prolaktin (PRL) jsou produkovány *acidofilními buňkami* adenohipofýzy a mají od předchozích hormonů složení odlišné.

Gonadotropiny (FSH, LH)

Primáti mají dva hypofyzární gonadotropiny

- Foliotropin, folikulotropin, FSH
- Lutropin, luteinizační hormon, LH

Charakteristika: gonadotropiny jsou glykoproteiny s obsahem asi 16% sacharidů

Řízení produkce (viz): gonadoliberin (Gn-RH, dříve FSH-RH/LH-RH), dekaeptid s účinkem foliberinu i luliberinu; uvolňování Gn-RH má *pulzní charakter* (2 – 4 hodinový rytmus u mužů, u žen zhruba každou 1,5 hodinu před ovulací a potom každé 3 – 4 hodiny; rychlejší rytmus či kontinuální výdej zapříčiní neplodnost)

Negativní zpětná vazba: estrogény (estradiol [E₂]), progesteron a androgeny [testosteron]

Účinky gonadotropinů

	Muži	Ženy
FSH	V <i>Sertoliho buňkách</i> v semenotvorných kanálcích stimuluje tvorbu vazebného proteinu pro androgeny (<i>androgen-binding protein, ABP</i>) a hormonu zvaného <i>inhibin</i> , který působí negativní zpětnou vazbou na hypotalamus a hypofýzu	Působí na zrání folikulů ve vaječniku
LH	V <i>Leydigových intersticiálních buňkách</i> varlat podněcuje tvorbu <i>testosteronu</i> (odtud dřívější název hormonu ICSH = <i>Interstitial Cell Stimulating Hormone</i> - hormon stimulující intersticiální buňky	Stimuluje tvorbu estrogenu a uvolnění folikulů ve vaječniku
FSH + LH	-	Řídí menstruační cyklus (viz)

Poruchy v oblasti hypofyzárních gonadotropinů: Oba hormony mají význam pro řízení menstruačního cyklu, pro spermiogenezi a produkci pohlavních hormonů. Jejich stanovení pomáhá odlišit primární gonadální dysfunkci od dysfunkce sekundární při poškození hypofýzy.

Předčasná sekrece má za následek pohlavní zralost již před 10. rokem věku
Příčina: nádory vaječníků či varlat (vzácně), porucha v ose *hypotalamus-hypofýza*

Snížená sekrece má za následek opožděný nástup puberty (po 15. roku života).
Příčina: při organických onemocněních hypofýzy bývá schopnost produkce FSH a LH narušena jako první.

Metody stanovení gonadotropinů FSH a LH

V současné době se používají **metody RIA, ELISA a ostatní metody na bázi vazebných testů** s různými formami indikace. Existuje řada komerčních souprav pro stanovení těchto hormonů na různých analyzátoch různých firem (*AxSym, Architect, Elecsys, Immulite, Access, Centaur aj.*)

Referenční interval hodnot

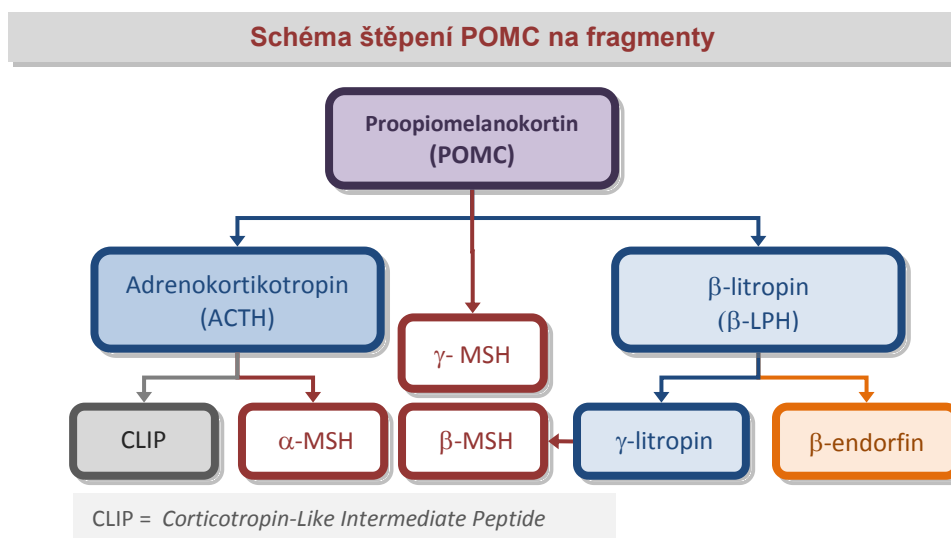
Pro stanovení metodou MEIA s fluorescenční indikací na analyzátoru AxSym firmy ABBOTT:

	FSH	LH	Jednotky
Muži	2,0 – 17,4	0,9 – 10,6	IU/l
Ženy	3,6 – 16,0	1,1 – 11,1	IU/l

Adrenokortikotropin (kortikotropin, ACTH)

Řízení produkce (*viz*): kortikoliberin (kortikotropin-RH, CRH, CRF)

Charakteristika: ACTH je syntetizován v buňkách adenohipofýzy ve formě prekurzoru *proopiomelanokortinu* (POMC). Ten je před vlastní sekrecí hormonů proteolyticky štěpen na několika místech a vznikají z něho ACTH, β -lipotropin (β -LPH) a několik peptidů nazvaných dohromady *melanotropin* (MSH; *melanocyte stimulating hormones*; jiný název *intermedin*). Štěpením β -lipotropinu vznikají tzv. *endorfiny*, které působí tlumivě na CNS, významně se uplatňují při stresu (spolu s ACTH, který stimuluje sekreci kortizolu v kůře nadledvin). MSH způsobuje vznik pigmentací při nadprodukcí ACTH.



Účinky ACTH: stimuluje produkci *steroidních hormonů* v kůře nadledvin (kortizol a aldosteron), dále stimuluje intracelulární lipázy (lipolýza tukové tkáně)

Poruchy:

↑: **Nadprodukce ACTH** vede k hyperplazii kůry nadledvin a tím ke zvýšení hladiny *glukokortikoidů* (kortizol, kortizon) v séru; klinický obraz je stejný jako při nadprodukcí hormonů nadledvin

Příčina nadprodukce: Porucha funkce hypofýzy či *ektopická* tvorba v buňkách maligních nádorů – ACTH patří k hormonům, které bývají často secernovány tímto typem buněk

[ektopická tvorba hormonu = tvorba mimo vlastní žlázu, např. v nádoru]

↓: **Snížení hladiny ACTH:** následkem je izolovaná snížená produkce glukokortikoidů hypofýzárně podmíněná; hypokortikolizmus.

Snížení hladiny glukokortikoidů v séru může nastat také jako následek atrofie kůry nadledvin.

Příčina nedostatečné produkce: tumor hypofýzy, její poškození infekcí nebo infarktem

Metody stanovení

1. **Bioassays (biologická stanovení)** – většina metod je založena na působení ACTH na buňky kůry nadledvin – zvláště na stimulaci produkce steroidních hormonů nebo na depleci (pokles, spotřebu) kyseliny askorbové – ze speciálně připravených zvířat. Obecně jsou to metody komplikované a drahé, pro rutinní praxi nevhodné
2. **Receptor assays (receptorová stanovení)** – metody využívají rozpuštěné vazebné proteiny získané z normálních a rakovinných buněk kůry nadledvin. V těchto metodách se měří pouze biologicky aktivní ACTH, a to i v poměrně nízkých koncentracích (10 ng/l). Vzhledem ke komplikovanosti přípravy a labilitě receptorů mají i tyto postupy svá omezení pro běžné rutinní použití
3. **Vazebné testy** – se specifickými protilátkami proti ACTH, jsou známější a užívanější než předchozí dvě metody. Existuje řada komerčních souprav. Pro možnost srovnání výsledků získaných na různých pracovištích a různými metodami, kalibrují výrobci své diagnostické soupravy na mezinárodní standardy založené na přečištěném lidském ACTH připravovaném ve vědeckých ústavech, nebo na syntetickém ACTH.

Referenční interval hodnot

Hladina kortikotropinu v plazmě kolísá s denní dobou, nejvyšších hodnot dosahuje v 6 hodin ráno, minima dosahuje v 18 hodin večer (asi 2,5 x menší hodnoty jako v 6 ráno)



Hodnoty s použitím mezinárodního standardu pro dospělé jedince:

5 – 60 ng/l (1,1 – 13,3 pmol/l)

Tyreotropin (thyreotropin, thyrotropin, tyrotropin, TSH)

Řízení produkce (*viz*): tyreoliberin (TRF, TRH)

Charakteristika: Malý glykoprotein s relativní molekulovou hmotností 26 000, složený ze dvou polypeptidových řetězců (α a β podjednotky).

Účinky: Stimuluje štítnou žlázu k produkci hormonů T_3 a T_4

Inhibice sekrece: sekreci TSH inhibují *volné frakce* hormonů štítné žlázy FT_3 a FT_4 – snížení funkce štítné žlázy vede ke zvýšení hladiny TSH v plazmě; zvýšení funkce štítné žlázy vede ke snížení hladiny TSH (negativní zpětná vazba). Vztah mezi koncentrací FT_4 a produkcí TSH je logaritmicke-lineární, tzn., že malé změny v koncentraci FT_4 vedou k dramatické změně v koncentraci TSH. Např. pokles FT_4 na polovinu způsobuje vzestup koncentrace TSH 160x (zesílení čili *amplifikace* signálu). Z těchto důvodů *má stanovení TSH v diagnostice poruch štítné žlázy klíčovou úlohu*. Nastavení poměru TSH/ FT_4 je přitom individuální a dané geneticky (velká variabilita mezi jedinci).

Funkce štítné žlázy	Hladina TSH
↓	↑
↑	↓

Změny v koncentraci TSH jsou způsobeny *onemocněním štítné žlázy a/nebo non-tyreoidálními příčinami*.

1. Onemocnění štítné žlázy

Hodnocení při stanovení TSH metodou 3. generace

- *normální nález:* lze vyloučit poruchu funkce štítné žlázy
- hodnota < 0,1 mU/l: hypertyreóza (většinou jsou současně zvýšeny FT_4 a FT_3)
- *hodnota zvýšena, často nad 20 mU/l:* hypotyreóza (koncentrace FT_4 je obvykle *snížená*)
- *hodnota TSH patologická (zvýšená nebo snížená) a koncentrace tyreoidálních hormonů v normě:* subklinická hypertyreóza (*je-li hodnota TSH snížená*) nebo subklinická hypotyreóza (*je-li hodnota TSH zvýšena*)
- *hodnota zvýšena, současně jsou zvýšeny hodnoty FT_4 a FT_3 :* sekundární porucha funkce štítné žlázy způsobená onemocněním hypofýzy – adenomem produkujícím TSH
- *hodnota snížená, současně sníženy hodnoty FT_4 a FT_3 :* insuficience adenohipofýzy s poruchou sekrece TSH

Hodnota TSH metodou 3. generace	Hodnoty FT ₄ a FT ₃	Hodnocení
normální nález	nestanovuje se	lze vyloučit poruchu funkce štítné žlázy
↓ <0,1 mU/l	většinou současně ↑FT ₄ a ↑FT ₃	hypertyreóza
↑ často nad 20 mU/l	koncentrace FT ₄ je obvykle ↓	hypotyreóza
↑	v normě	subklinická hypotyreóza
↓	v normě	subklinická hypertyreóza
↑	současně ↑FT ₄ a ↑FT ₃	sekundární porucha funkce štítné žlázy způsobená onemocněním hypofýzy – adenomem produkujícím TSH
↓	současně ↓FT ₄ a ↓FT ₃	insuficience adenohipofýzy s poruchou sekrece TSH

Jiná forma této tabulky je uvedena na str. 17-16 u výkladu hormonů štítné žlázy.

2. Změny koncentrace TSH z non-tyreoidálních příčin

- ↓ : následek závažných akutních či chronických onemocnění fyzických či psychických
 ↑ : přechodné zvýšení hladiny bývá při rekonvalescenci

Metody stanovení TSH:

Vazebné testy na principech radio- i enzymoimunostanovení, s různými detekčními systémy - enzymovými, fluorescenčními, chemiluminiscenčními, elektrochemiluminiscenční atd.

Soupravy pro stanovení TSH se vyskytují v široké paletě nabídek od různých firem a s různou citlivostí stanovení, pro různé analyzátoři i pro stanovení metodou ELISA. Existují vysoce citlivé (*ultrasensitivní*, tj. metody 3. generace) soupravy pro stanovení TSH v koncentracích pod 0,1 mU/l.

Příklady souprav: TSH a ultrasensitivní TSH pro AxSym (ABBOTT), Immulite (DCP), Centaur (Bayer) a mnohé jiné

Referenční interval hodnot:

Např. pro stanovení TSH na analyzátoři AxSym metodou MEIA s fluorescenční detekcí je referenční interval hodnot 0,5 – 5,0 mU/l, pro analyzátoři Architect (obojí firma Abbott Laboratories) s chemiluminiscenční detekcí je referenční interval hodnot 0,35 – 4,94 mIU/l.

Prolaktin (laktotropní hormon, mamotropin, PRL)

Dřívější název hormonu *luteotropní hormon* (např. u hlodavců má luteotropní/luteinizační účinky)

Řízení produkce (viz): prolaktostatin (prolaktin-IH, PIH, PIF, PRIH), což je *dopamin* (vzorec viz na [str.17-43](#)), který inhibuje syntézu i produkci prolaktinu a *GnRH associated peptide* (GAP) = s *GnRH sdružený peptid*, což je peptid o 56 AK, který silně inhibuje uvolnění prolaktinu

Charakteristika: polypeptid ze 198 aminokyselin, složením molekuly je blízký růstovému hormonu u savců nemá luteotropní účinek, proto se u člověka nepočítá ke gonadotropinům

Účinky: stimuluje produkci a ejakci mléka, má význam i pro gonadální funkci

Poruchy z nadbytku PRL:

↑ : Hyperprolaktinémie patří k častým příčinám neplodnosti a poruch menstruačního cyklu

Příčina nadbytku prolaktinu: *Fyziologicky* v těhotenství a při laktaci, *patologicky*

- nádor hypofýzy
- užívání léků blokujících dopaminové receptory či způsobující depleci (úbytek, spotřebu) dopaminu (fenothiaziny, tricyklická antidepresiva, reserpin aj.)

Metody stanovení: imunostanovení (vazebné testy na řadě analyzátořů)

Referenční interval hodnot:

Analyzátoři Architect System, CMIA, Chemiluminescent Microparticle Immunoassay:

Zdraví jedinci: 0,35 – 4,94 mIU/l

Somatotropin (STH)

v anglosaské literatuře *GH = growth hormone (růstový hormon)*

Řízení produkce (*viz*): somatoliberin (SRF, SRH, GH-RH) a somatostatin (SIH, GH-IH)

Charakteristika: 1 řetězec, 190 aminokyselin, druhově specifický hormon (zvířecí hormon nelze užít k terapii u lidí). Působí částečně jako cílový hormon. Mnoho jeho účinků je zprostředkováno systémem *IGF*, což jsou *inzulínu podobné růstové faktory (IGF; insulin-like growth factors)*, známé také jako *somatomediny*. Jsou to polypeptidy s molekulovou hmotností cca 7 500 kDa. Tvoří se především v játrech působením somatotropinu (pozitivní zpětná vazba). Účinek je zprostředkován *vazebnými proteiny pro IGF (IGFBP; insulin-like growth factor binding proteins)*.

IGF1 (somatomedin C) i IGF2 (somatomedin A) řídí růst, metabolismus, přežívání a diferenciaci buněk, a to IGF1 v postnatálním vývoji a IGF2 v prenatálním vývoji.

Poznámka: „chybějící“ somatomedin B se tvoří z N-konce (buněčného adhesního) proteinu *vitronectinu*, nachází se v séru a jeho funkce je neznámá.

Biologický poločas: 25 min, u kojenců poloviční

Účinky STH: zvyšování tvorby kostí (*viz* somatomedin), kladně ovlivňuje biosyntézu bílkovin (anabolické účinky), rovněž tak lipolýzu v tukových tkáních (stimulace zvýšení hladiny glukosy v krvi – působí jako antagonist inzulínu, který naopak hladinu glukosy v krvi snižuje); zasahuje do metabolismu minerálů (Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4^{2-} , Na^+ , K^+ , Cl^-). Stimuluje mléčné žlázy, laktogenese (podobně jako PRL).

Změny v koncentraci STH a jejich následky

↑ *Zvýšené hodnoty*: v růstovém věku – hypofyzární obří růst (gigantismus)
v dospělosti – akromegalie

Příčina: eozinofilní adenomy, zřídka hyperplasie hypofýzy

↓ *Snížené hodnoty*: hypofyzární trpaslictví (nanismus)

Příčina: nádory, porodní traumata, malformace, dědičná hypoplasie hypofýzy, poruchy funkce hypotalamu

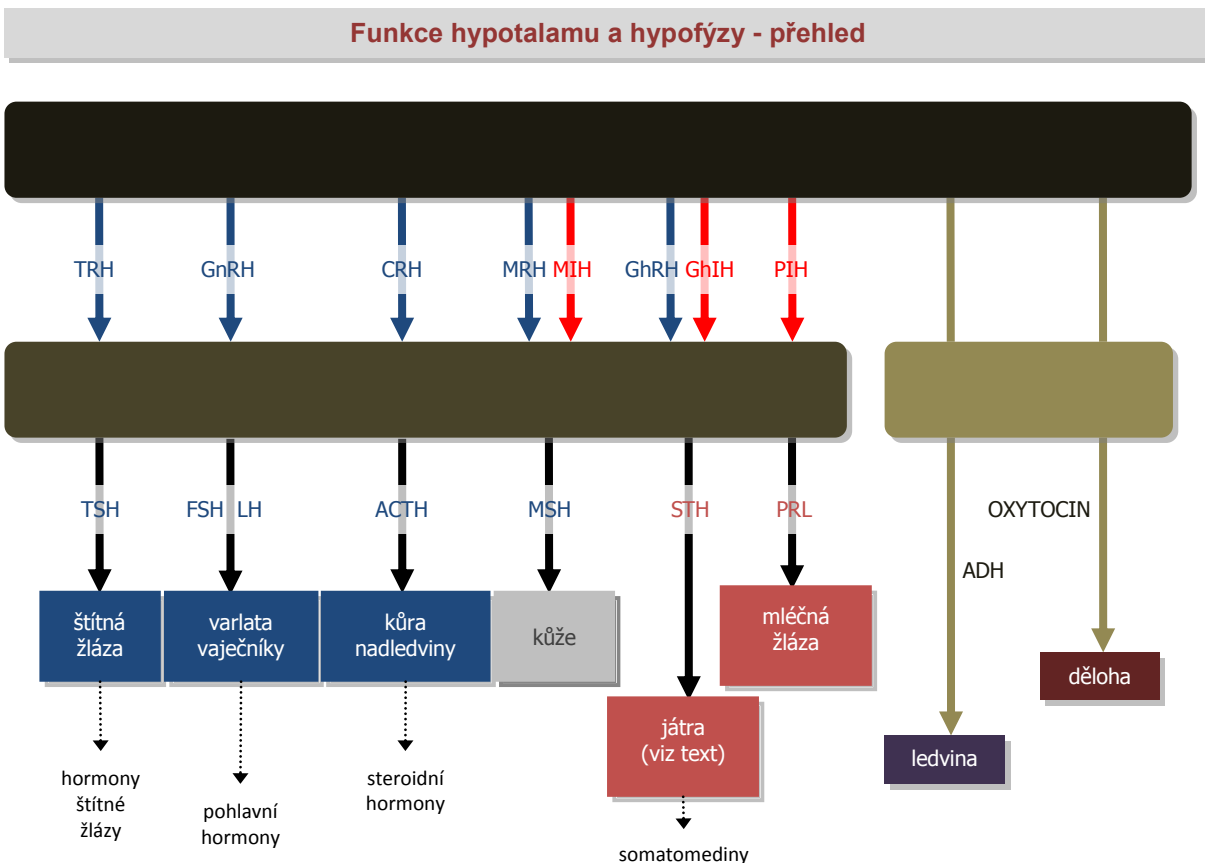
Metody stanovení

Stanovení se provádí v séru a v moči metodami biologickými, prostřednictvím receptorů a testy na bázi imunochemie.

1. *Biostanovení (bioassays)* jsou založena na analýze různých metabolických změn spojených s růstovým účinkem hormonu, které se sledují na laboratorních krysách nebo tkáňových kulturách
2. *Stanovení receptorů (receptor assays)* a z něho odvozené stanovení STH je vyhrazeno spíše pro vědecké účely
3. *Imunostanovení* má v laboratorní praxi nejširší použití. Principem je kompetitivní RIA s monoklonálními i polyklonálními králičími či morčecími protilátkami proti STH. Existuje několik komerčních setů.

Referenční intervaly hodnot STH (při použití kompetitivní RIA metody)

Původ hormonu	$\mu\text{g/l}$
Pupečnicková krev	8 – 41
Novorozenci – 1 den	5 – 23
Novorozenci - 1 týden	5 – 27
Děti - 1-12 měsíců	2 – 10
Dospělí	< 6

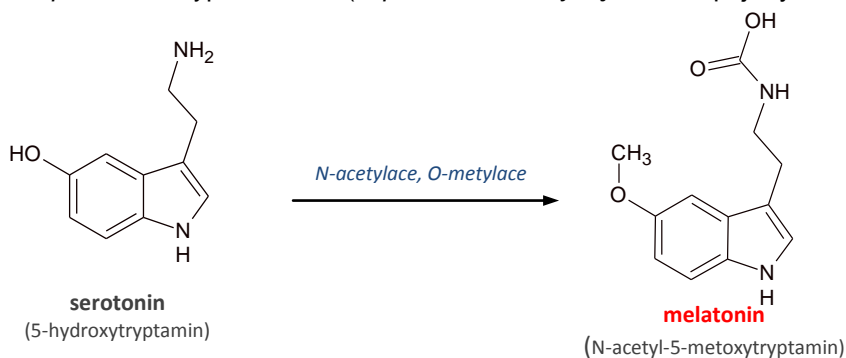


17.6.3. Hormon epifýzy

Melatonin

Charakteristika: látka jednoduchého složení, vzniká ze serotoninu

Řízení produkce: hypotalamem (*suprachiasmatickým jádrem*, spojeným se sítnicí)



Je produkován v noci („noční signál“, „upíří hormon“) a uplatňuje se při řízení „*biologických hodin*“ člověka, zodpovědných za udržování cirkadiánních rytmů. Navíc je to silný antioxidant, schopný odstraňovat četné volné radikály. Metabolitem serotoninu je *kyselina hydroxyindolcotová*, která je tumorovým markerem karcinoidních tumorů, produkujících zvýšené množství serotoninu (kap. 19, str. 19-2). Stanovuje se v moči.

Metody stanovení melatoninu:

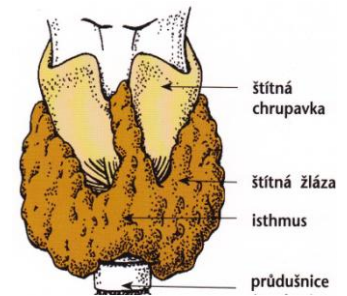
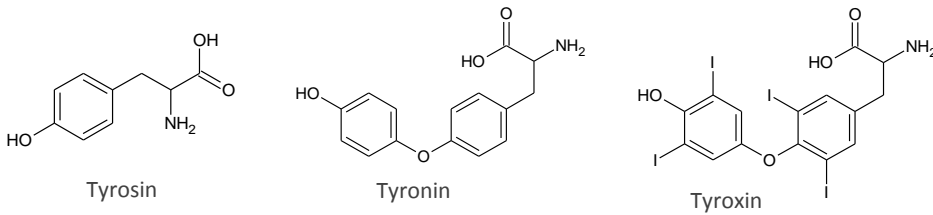
1. *Biologický pokus na kůži žab* (klinický význam nemá).
2. *RIA*

Referenční interval hodnot (EDTA plazma):

Věk (roky)	ng/l
10 – 20	31,3 – 175,4
21 - 65	11,0 – 135,4
≥ 66	11,0 – 34,4

17.6.4. Hormony štítné žlázy a příštítných tělísek

Hormony štítné žlázy jsou *tyroxin* (tetrajódtyronin, T_4), *trijódtyronin* (T_3), *reverzní trijódtyronin* (rT_3), tzv. C-buňky štítné žlázy produkují *kalcitonin*. Prekursorem *tyroninů* je aminokyselina *tyrosin*, ze které vzniká *tyronin* a z něho jódované produkty, vlastní hormony.



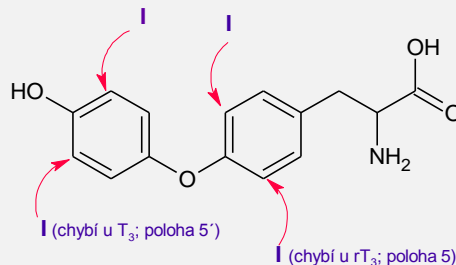
Isthmus – pruh tkáně spojující levý a pravý lalok štítné žlázy

Tyroxin (tetrajódtyronin, T_4), trijódtyronin (T_3), reverzní trijódtyronin (rT_3)

Charakteristika: štítná žláza produkuje tři hormony, tetra- a trijódtyronin a reverzní trijódtyronin, což jsou, jak již bylo uvedeno, deriváty aminokyseliny *tyroninu*, odvozené od *tyrosinu*

Tyronin a jeho jodace

šipkami jsou naznačena místa vazby jódu, tečkovanými šipkami místa, ze kterých se uvolní atom jódu při přeměně T_4 na T_3 , resp. rT_3



Trijódtyronin vzniká z tyroxinu dejodací v poloze 5', reverzní trijódtyronin vzniká z tyroxinu dejodací v poloze 5.

Řízení sekrece: tyroliberin ovlivňuje tvorbu TSH, tyrotropin kontroluje každý krok syntézy vlastních hormonů; FT_4 a FT_3 negativní zpětnou vazbou ovlivňují jak hypotalamus, tak adenohipofýzu.

Syntéza hormonů (pro zvidavé studenty): Buňky štítné žlázy jsou uspořádány do váčků (folikulů), lumen (vnitřní prostor) těchto váčků je vyplněn bílkovinnou hmotou (koloidem). Epitel štítné žlázy „vychytává“ jodidové anionty, které přejdou aktivně přes buněčnou membránu, přemění se (oxidací peroxidem za přispění specifické peroxidázy) na molekulu jódu a jodují tyrozinové zbytky tyreoglobulinu^{*}) v *koloиду* štítné žlázy. Vzniká mono- a dijódtyrozin (MIT a DIT). Jeden z těchto zbytků je přenesen na druhý (*přenos MIT nebo DIT*) a vznikne na bílkovině stále ještě navázaná kostra budoucího hormonu, jódovaný tyroninový zbytek. Ten je v další fázi *proteázou*, čili enzymem štěpícím bílkoviny, odštěpen od tyreoglobulinu a přechází do krve, kde se váže na transportní bílkovinu. Část hormonu zůstává ve volné formě. Do krve se tak dostávají T_4 , T_3 a rT_3 . Reverzní trijódtyronin je neúčinný, podobně jako další degradační produkty vzniklé dejodací a deaminací tyreoidálních hormonů.

Tyroxin je v podstatě prohormon, jehož obsah v plazmě vázaný na bílkovinu, tvoří *pool* pro tvorbu vlastního účinného hormonu, trijódtyroninu. Ten vzniká dejodací v poloze 5', a to z asi 20% ve štítné žláze a z 80% v játrech, ledvinách, svalech a jiných periferních tkáních. Trijódtyronin, je asi 4 – 5x účinnější než tyroxin. Spotřeba jódu na tvorbu hormonu je asi 1,2 μ molu (150 μ g) za den.

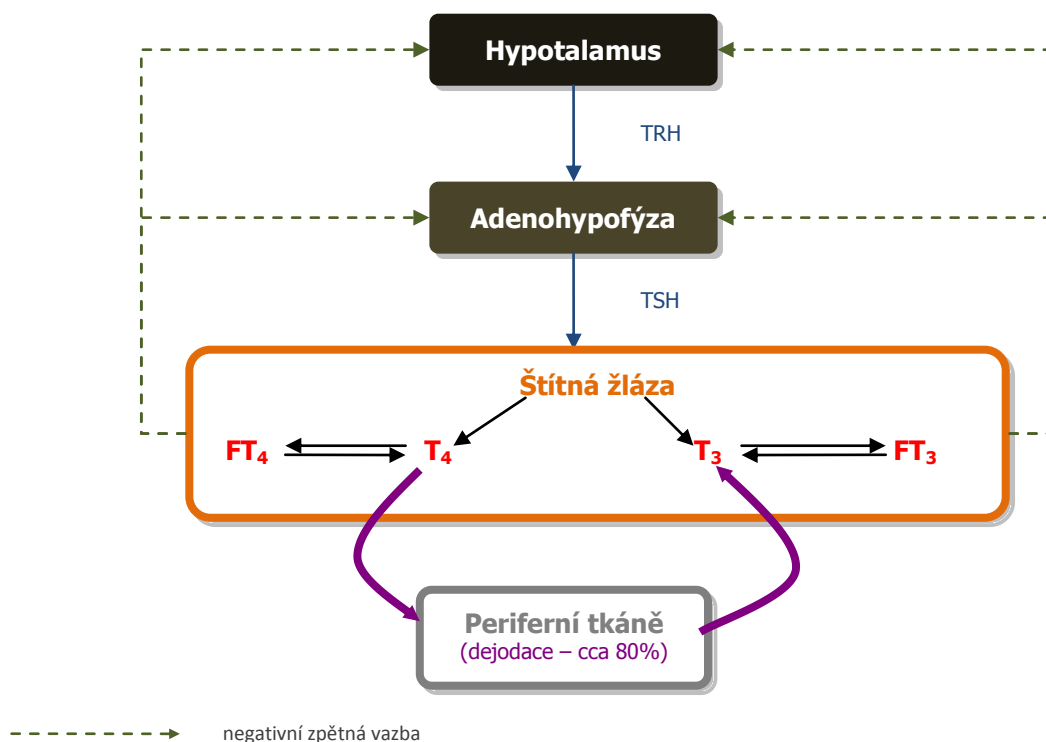
^{*}tyreoglobulin, *rmh 660000*, tvorba v endoplasmatickém retikulu folikulárních buněk, v Golgiho aparátu se naváží sacharidy a dochází k "balení" bílkoviny do granul, které jsou exocytózou odevzdávány do koloиду; zde (na zevní straně membrány?) probíhá jodace

Transport hormonů štítné žlázy v krvi: z 99,95% jsou hormony vázány na bílkoviny

- *specifický globulin vázající tyroxin* (TBG, thyroxin binding globulin), trijódtyronin váže slaběji; koncentrace TBG se mění vlivem hormonů (též antikoncepce!) a chorobných stavů, ale i při těhotenství. Některé léky mohou hormony z TBG vytěsnit. TBG váže zhruba 60 – 70% cirkulujících hormonů
- *nespecifický transthyretin (prealbumin)*, váže asi 30% hormonů
- *nespecifický albumin*, váže malý zbytek

Biologicky aktivní jsou však pouze volné formy hormonů, nazývané *volný T_4* a *volný T_3* a značené FT_4 a FT_3 .

Schéma řízení syntézy a sekrece hormonů štítné žlázy



Účinky jsou velmi pestré, cílové orgány se dají těžko definovat; cílem pro T_3 , který je podstatně účinnější než T_4 , je DNA jádra:

- T_3 obecně zvyšuje spotřebu kyslíku a energetickou přeměnu
- zvyšuje počet mitochondrií a krist
- stimuluje růst a zrání
- stimulace syntézy RNA a proteosyntézy, stimulace mitochondriálního metabolismu (indukce genové aktivity); důsledkem je
 - zvýšení produkce tepla rozpojením oxidačních fosforylací
 - ovlivnění intermediárního metabolismu cukrů, tuků a bílkovin, zvýšení glykémie.

Metody stanovení:

Hormony štítné žlázy se stanovují *metodami RIA i ELISA*, dále existuje řada komerčně vyráběných *vazebných (ligandových) testů*, určených pro různé typy analyzátorů.

Referenční interval hodnot (pro dospělé jedince, MEIA, fluorescenční detekce, AxSym):

T_3	1,16 - 31,0	nmol/l (90% z periferie, 10% ze štítné žlázy)
T_4	52,0 - 154	nmol/l
FT_3	3,28 - 8,20	pmol/l
FT_4	9,10 - 23,8	pmol/l

Strategie diagnostiky poruch štítné žlázy (tyreopatií):

1. Klíčový význam má stanovení *TSH* (viz tam); platí to za předpokladu, že je neporušena osa *hypotalamus-hypofýza-štítná žláza*^{*)} a je tedy zachována *funkce zpětné vazby*
2. Stanovení celkové koncentrace hormonů T_3 a T_4 má význam tehdy, je-li vyloučena změněná koncentrace vazebných bílkovin, zvláště TBG^{**)}, což platí zvláště pro T_4 (je více vázán než T_3); vyšší hodnoty celkového T_4 se nacházejí u těhotných žen a u žen užívající kontraceptiva s obsahem estrogenů (díky vyšší koncentraci TBG), naopak nižší hodnoty se nacházejí u nemocných s těžkou hypoalbuminémií.
Dále má toto stanovení význam při *sledování léčby tyreopatií*

^{*)}K poznání stavu funkčního stavu adenohypofýzy pomůže např. stanovení tyreotropinu po stimulaci tyreoliberinem (tzv. TRH-test). Stav štítné žlázy se zjišťuje např. izotopovými technikami na odděleních nukleární medicíny (vychytávání jódu)

^{**)Metody stanovení TBG:}

1. Nepřímé stanovení – vazebná kapacita pro T_4 – izotopové metody
2. Přímé stanovení koncentrace bílkoviny imunochemickými technikami (vazebné testy – např. analyzátor Immulite firmy DPC)

Základním testem je **stanovení TSH** (podrobnosti viz *Tyreotropin*).

Laboratorní nálezy TSH a FT₄ u poruch štítné žlázy

	TSH nízký ↓	TSH normální	TSH vysoký ↑
FT ₄ vysoký ↑	Hypertyreóza <i>(zvýšená funkce štítné žlázy)</i>	Hypofyzární adenom produkující TSH	Hypofyzární adenom produkující TSH
FT ₄ normální	Subklinická hypertyreóza T ₃ - tyreotoxikóza	Normální funkce štítné žlázy	Subklinická hypotyreóza
FT ₄ nízký ↓	Hypopituitarismus <i>(snížená funkce hypofýzy)</i>	Hypopituitarismus	Hypotyreóza <i>(snížená funkce štítné žlázy)</i>

Další laboratorní testy u onemocnění štítné žlázy: u některých chorob se stanovují autoprotilátky

- proti tyreoglobulinu (aTG),
- proti tyreoidální peroxidáze (aTPO, nazývají se též antimikrosomální protilátky),
- protilátky pro TSH receptoru (TRAb, TRAK) aj.;
- u určitého typu karcinomu štítné žlázy stoupá v séru hladina kalcitoninu.

Klinické poznámky:

Nemoci štítné žlázy se řadí k nejčastějším postižením endokrinního systému. Jak vyplynulo z předchozího textu, štítná žláza může vykazovat sníženou nebo zvýšenou funkci, tzn. zvýšeně nebo sníženě produkovat T₃ a T₄. V některých případech se porucha nemusí ještě manifestovat klinicky, ale z laboratorních nálezů je patrné, že se o poruchu již jedná. Hovoříme o tzv. *subklinické* poruše.

↑ **Hyperfunkce štítné žlázy**

Tvorba nadměrného množství T₃/T₄ bez ohledu na TSH. *Hypertyreózou (tyreotoxikózou)* se označuje stav, při kterém dochází ke zvýšené tvorbě tyreoidálních hormonů a současně jsou přítomny projevy reakce organismu na tuto skutečnost. Má mnoho příčin, většinou se ale jedná o autoimunitní onemocnění, Basedowovu chorobu, v USA známou jako Gravesova choroba. Biochemicky se jedná o vazbu *imunoglobulinu stimulujícího tyroideu (TSI)* na receptory pro TSH, které stimuluje, což vede k difusnímu zvětšení štítné žlázy a nadměrné, nekontrolované produkci T₃/T₄. Tvorba TSI není pod zpětnovazebnou kontrolou. Porucha se odrazí ve funkci celého organismu, mezi typické nálezy patří urychlení srdeční frekvence, nervozita, nespavost, ztráta na váze při zvýšené chuti k jídlu, slabost, nadměrné pocení, citlivost na horko, červená, vlhká kůže. Stav s normální hladinou FT₄ a izolovaně zvýšenou hladinou FT₃ (vzácné stavy) se nazývá T₃-*tyreotoxikóza*. Dalšími příčinami mohou být *adenom štítné žlázy* (produkuje hormony štítné žlázy bez ohledu na regulační mechanismy), *multinodulární hyperfunkční struma (polynodózní toxická struma)*, případně i *zánět štítné žlázy* (virového původu i jiných etiologií).

↓ **Hypofunkce štítné žlázy, hypopituitarismus**

Výsledkem jsou snížené hodnoty T₃/T₄. Příčina hypofunkce štítné žlázy může být genetická, tj. vrozená, anebo získaná poškozením štítné žlázy, většinou nedostatkem jódu potřebného k tvorbě hormonů štítné žlázy v těhotenství a v prvních měsících života. Česká republika patří mezi země s nedostatkem jódu v půdě a tím i v potravě. Za kritérium deficitu jódu se považuje *jodurie* (80% jódu přijatého v potravě se vyloučí močí). Ve vzorku ranní moče by měla být koncentrace jódu >100 µg/l, hodnota <50 µg/l znamená závažný nedostatek a pod 20 µg/l hrozí porucha vývoje dítěte (kretenismus). Při hypotyreóze je snížen bazální metabolismus a další funkce, závislé na hormonech štítné žlázy. Hlavními symptomy jsou: zpomalení srdeční frekvence, diastolická hypertenze, pomalost, spavost, zácpa, citlivost na chlad, suchá kůže a vlasy, nezdravě zažloutlý vzhled. Důsledky snížené funkce štítné žlázy závisí na věku, ve kterém hypotyreóza vznikla. V raném dětství může vést k opoždění tělesného a duševního vývoje (mentální retardaci), v pozdním dětství k omezení růstu. Příčinou nedostatku tyreoidálních hormonů může být i porucha na ose *hypotalamus - hypofýza - štítná žláza*, tzn. onemocnění hypofýzy nebo hypotalamu.

Struma

Strumou (voletem) se nazývá každé zvětšení štítné žlázy. Většinou se jedná o snahu kompenzovat sníženou produkci hormonů štítné žlázy. Logickým důsledkem jsou zvýšené hodnoty TSH. Příčinami vzniku strumy mohou být nedostatek jódu, nadbytek jodidu (při selhání autoregulačního mechanismu, viz *syntéza hormonů* na str. 17-14) a vzácné dědičné metabolické poruchy v syntéze tyreoidálních hormonů, kterými mohou být: defekt transportu jodidů, defekt jodace, defekt kondenzace, defekt dejodázy, tvorba abnormálních jodovaných proteinů. Částečné deficity těchto funkcí mohou u dospělých zapříčinit vznik prosté strumy, těžké deficity vedou k hypotyreóze.

Poruchy ve funkci štítné žlázy vedou, vzhledem ke vlivu hormonů štítné žlázy na intermediární metabolismus, k větším či menším změnám i v *jinych laboratorních parametrech*:

↑ *hypertyreóza*: bývá porušená glukózová tolerance, sklon k hyperglykémii, hypocholesterolémie, někdy hyperkalcémie, zvýšená hladina ALP (z odbourávání kostní tkáně)

↓ *hypotyreóza*: typická bývá hypercholesterolémie s převahou LDL cholesterolu (T_3 zvyšuje vazbu LDL částic na jaterní buňky, při jeho nedostatku tedy zůstávají částice LDL v krevním oběhu)

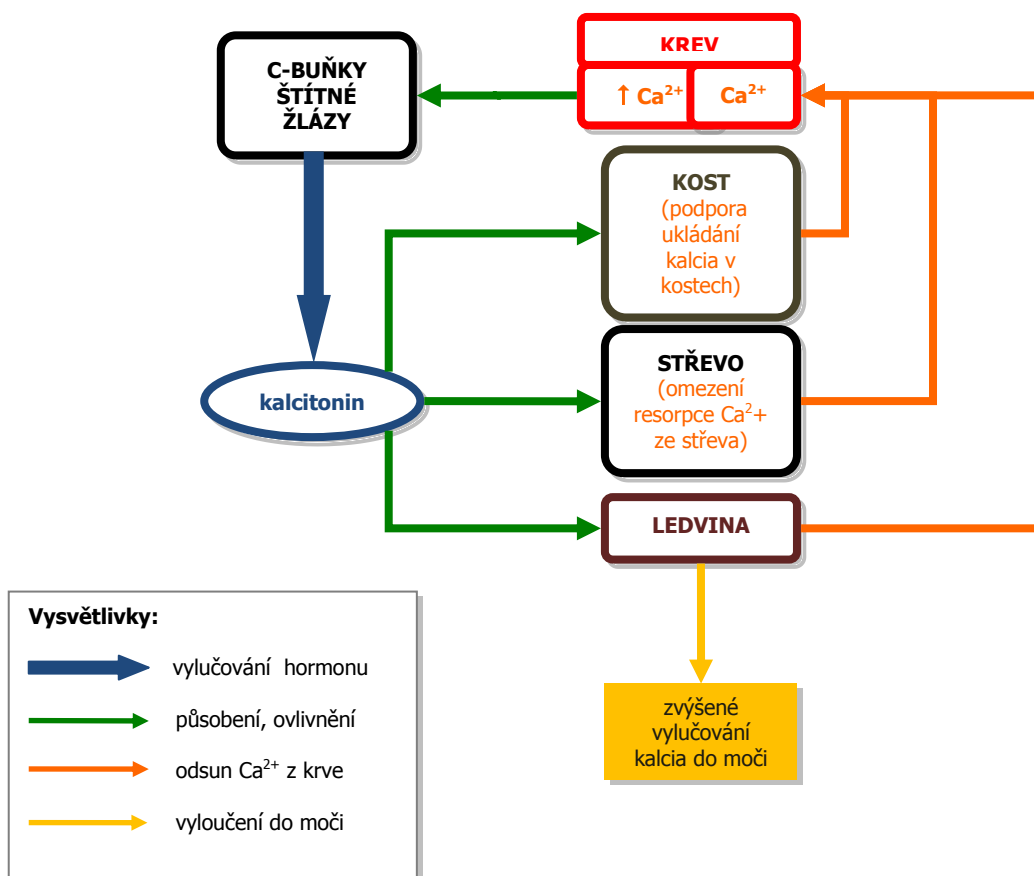
Kalcitonin (tyreokalcitonin, CT)

Charakteristika: polypeptid složený z 32 aminokyselin, molekulová hmotnost monomeru je 3 418, je syntetizován v tzv. *parafolikulárních* buňkách neboli *C-buňkách* štítné žlázy; nacházejí se na vnitřní straně od bazální membrány mezi buňkami folikulárními buď jednotlivě, nebo v malých skupinkách (po 2-3 buňkách). Kalcitonin je v krvi transportován ve vazbě na protein, většinou cirkuluje ve větších formách o molekulové hmotnosti až 60 000; existuje i syntetický kalcitonin, kalcitoniny zvířecích druhů jsou u člověka méně účinné než lidský hormon.

Prekursorem kalcitoninu je prokalcitonin (PCT), polypeptid, který může sloužit jako citlivý indikátor bakteriální infekce (kapitola 16, str. 10-16 a 10-17). PCT detekovatelný v plazmě během bakteriální infekce je produkován zejména *jaterními buňkami*, nikoliv C-buňkami štítné žlázy.

Řízení sekrece: podle hladiny Ca^{2+} v krvi: hyperkalcémie ($\uparrow Ca^{2+}$) zvyšuje sekreci hormonu, naopak při hladině $Ca^{2+} < 2$ mmol/l není žádný CT v krvi prokazatelný; stimulační účinek mají i *glukagon* a *gastrin* (str. 17-39), důsledkem je ochrana před zvýšeným vylučováním právě resorbovaného Ca^{2+} .

Hormonální řízení koncentrace Ca^{2+} v krvi prostřednictvím kalcitoninu



Kalcitonin snižuje zvýšenou hladinu Ca^{2+} (prostřednictvím cAMP): působí na kosti a ledviny; zabraňuje odvápnění kostí, podporuje (alespoň přechodně) ukládání Ca^{2+} v kostech a snižuje tak (zvýšenou) koncentraci Ca^{2+} v krvi; úloha receptorů pro kalcitonin v ledvinách je nejasná.

Poruchy:

↑ **Nadprodukce** – projeví se necharakteristickou nádorovou symptomatikou. Příčinou jsou nádory C-buněk. Tyto nádory často produkují též kortikotropin, serotonin a prostaglandiny.

Metody stanovení kalcitoninu:

1. **Funkční test** – po intravenózním podání Ca^{2+} (zátěž) se sleduje doba návratu k původní hladině kalcia. Norma je 2,5 hodiny. Uvádějí se i hodnoty kalcitoninu po stimulaci *pentagastrinem*, případně kalcie a pentagastrinem; lze se setkat s pojmem tzv. *testování po provokaci*.
2. **Biologický test na kryse** – sleduje se snížení Ca^{2+} v krvi
3. **Afinitní či gelová chromatografie, HPLC**
4. **Vazebné testy** – existují různé testy RIA

Referenční interval hodnot

Interval hodnot je závislý na metodě, měl by být vždy určen pro používanou metodu. Uvedené hodnoty byly získány ultrasenzitivní RIA metodou a v podstatě odpovídají hodnotám získaným afinitní chromatografií

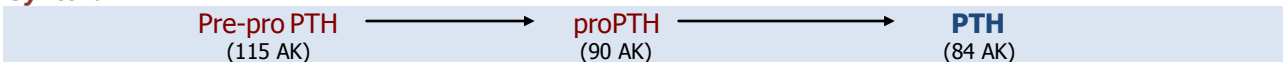
Muži: $\leq 25 \text{ ng/l}$

Ženy: $\leq 20 \text{ ng/l}$

Někteří autoři uvádějí pro zdravého člověka jako normu hodnotu pod 10 ng/l.

Parathormon (paratyryin, parathyroid hormone, PTH)

Charakteristika: peptid složený z 84 aminokyselin, molekulová hmotnost 9 425, biologická aktivita spočívá v první třetině sekvence aminokyselin (syntetický PTH má řetězec 1 – 34 AK, tj. 1. až 34. aminokyselinu přirozeného řetězce), druhá třetina molekuly je odpovědná za imunologické vlastnosti; tvoří se v buňkách *příštítných tělísek*, malých, kulovitých útvarů, uložených v blízkosti štítné žlázy; neskládá se, jeho obměna ve žláze proběhne 3 – 15 x za hodinu; poločas hormonu (v plazmě) je $< 10 \text{ min}$ (především metabolismus jater a ledvin)

**Syntéza**

Řízení syntézy: hladinou Ca^{2+} v plazmě; hypokalcémie vede k vyšší syntéze a výdeji PTH, hyperkalcémie syntézu a výdej PTH potlačuje.

Parathormon zvyšuje sníženou hladinu Ca^{2+} (prostřednictvím cAMP):

- stimuluje tvorbu D-hormonu, tj. kalcitriolu, v ledvinách (viz kapitola 13, *Vitamíny*, str. 13-5) a ten způsobuje vzrůst resorpce Ca^{2+} ze střeva (cílovým orgánem D-hormonu je střevo)
- mobilizuje vápník z kostí (aktivace osteoklastů \Rightarrow vzrůst koncentrace Ca^{2+} v krvi, antagonist kalcitoninu)
- inhibuje resorpci fosfátů v tubulech a podporuje resorpci Ca^{2+} v ledvinách (metabolismus vápníku souvisí s metabolismem fosfátů; pokles fosfátů vede ke vzrůstu hladiny Ca^{2+} , tedy hyperkalcémii)

Poruchy

↑ **Nadprodukce** (hyperparatyreoidismus)

Primární – příčinou je adenom, hyperplazie příštítných tělísek, karcinom – důsledky:

- demineralizace kostí až odbourávání kostní matrice (v moči se objevují hydroxyprolin a hydroxyprolinové peptidy)
- vzrůst Ca^{2+} v krvi
- stoupá vylučování fosfátů v moči, což vede k jejich poklesu v séru (\Rightarrow uvolňování Ca^{2+} z kostí)
- zvyšuje se vylučování cAMP močí

Sekundární – příčinou jsou orgánová onemocnění mimo paratyroideu

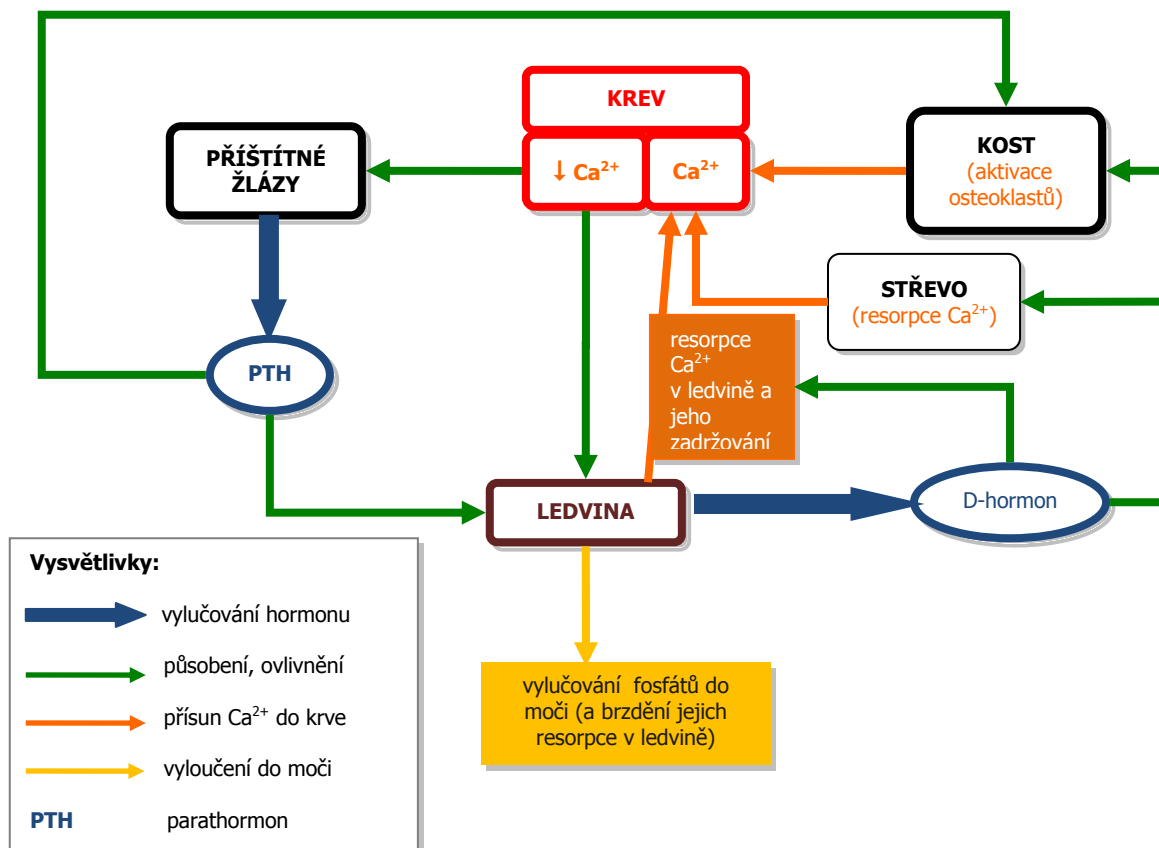
- těžká střevní malabsorpce
- chronická onemocnění ledvin
- demineralizace skeletu aj.

↓ **Nedostatečná produkce** (hypoparthyreoidismus)

Příčinou je odstranění, zmenšení nebo poškození příštítných tělísek – důsledky:

- hypokalcémie a hypofosfátémie (chybí působení hormonu na kosti a ledviny)
 - nadbytečná tvorba kostí, zahuštění kostí, kostnatění (kalcifikace) měkkých částí
 - zvýšená neuromuskulární dráždivost
- souvisí s metabolismem fosfátů; pokles fosfátů vede ke vzrůstu hladiny Ca^{2+} , tedy hyperkalcémii)

Hormonální řízení koncentrace Ca^{2+} v krvi prostřednictvím PTH



Metody stanovení parathormonu

Při cirkulaci je intaktní hormon velmi rychle z oběhu odstraňován (viz výš *poločas*), navíc je štěpen na části (fragментy), které jsou biologicky neúčinné, ale imunochemicky reagují. Udává se, že z celkového množství imunoreaktivního PTH je pouze 5 – 25% intaktního hormonu. Z toho vyplývá i obtížnost stanovení PTH a jeho fragmentů.

Vazebné testy, nekompetitivní, sendvičové, na pevné fázi, RIA, CLIA, měřící *fragментy*, měřící *intaktní hormon*.

Hladina hormonu i neaktivních fragmentů kolísá podle fyziologických i patologických podmínek organismu. Hladina intaktního hormonu je závislá i na cirkadiálních rytmech, v noci je vylučování hormonu vyšší. Lepší přehled o skutečné koncentraci hormonu poskytne jeho opakované stanovení a srovnání výsledků.

Referenční interval hodnot

Pro intaktní hormon u dospělých osob stanovený sendvičovým vazebným testem, je přibližný referenční interval 10 – 55 ng/l.

17.6.5. Hormony slinivky břišní

Inzulín – produkovaný β -buňkami (B-buňky) Langerhansových ostrůvků

Glukagon – produkovaný α -buňkami (A-buňky) Langerhansových ostrůvků

Somatostatin - produkovaný δ -buňkami (D-buňky) Langerhansových ostrůvků

Inzulín

Charakteristika:

Peptid tvořený 51 aminokyselinami, molekulová hmotnost 5 733; tvoří oligomerní agregáty o 2, 6 či 8 molekulách, v závislosti na pH, teplotě a koncentraci Zn; způsob účinku je nejasný; na membráně je receptor ze 4 podjednotek ($2\alpha + 2\beta$), inzulín nevniká do buněk, ale působí prostřednictvím druhého přenašeče, jehož povaha je nejasná, pravděpodobně se jedná o několik přenašečů (cyklické nukleotidy – cAMP apod., H^+ , Ca^{2+} , fosfolipidy aj.); velmi pravděpodobně se jedná o komplexnější jev zahrnující i jiné prostředky přenosu, jako je fosforylace proteinů prostřednictvím kináz atd.

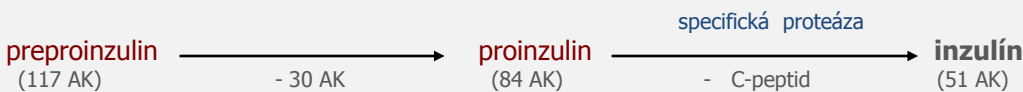
Množství inzulínu se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách, a platí přibližné vztahy:

1 mg inzulínu \cong 25 U; 1 U = 40 μ g = 7 nmolů inzulínu

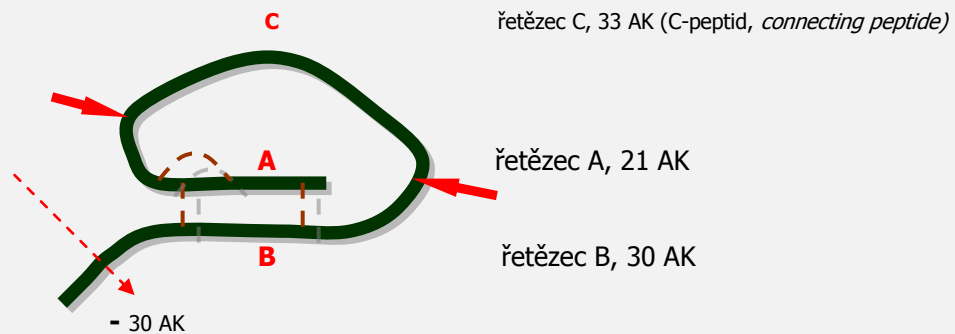
Syntéza inzulínu:

Ribozomy endopl. ret.

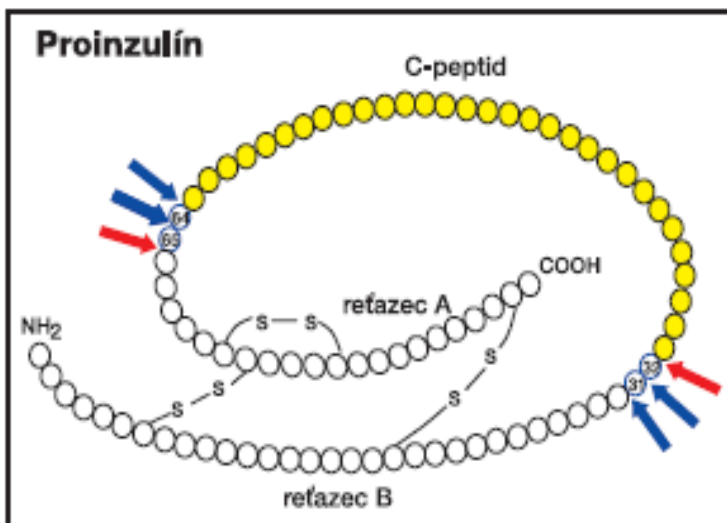
Golgiho aparát (β -granule)



Struktura:



Na schematicém obrázku je znázorněn *preproinsulin*, čárkovanou šipkou je naznačeno odštěpení 30 aminokyselin a vznik *proinsulinu*, ze kterého se odštěpí *peptid C* (C-peptid) a zbudou spojené části A a B, což je *inzulín*. V molekule jsou naznačeny intramolekulární vazby (disulfidové můstky – čárkovaně, na barevném obrázku hnědě)



Obrázek vlevo ještě zřetelněji naznačuje štěpení proinsulinu: nejprve dvě konvertázy prohormonu PC2 a PC3 štěpí molekulu na místech označených červenými šipkami a potom karboxypeptidáza H odstraní po dvou bazických aminokyselinách (č. 31, 32 a 64, 65), jak naznačují modré šipky.

Obrázek je převzat z práce kolektivu autorů v jehož čele stál doc. MUDr. Oliver Rácz z Košic, otištěné ve firemním časopise firmy Roche Labor Actuell č.2/2006: *C-peptid – marker inzulínovej rezistence a fyziologicky významný hormón?*

Sekrece hormonu:

1. fáze: glukosa vyvolá silnou sekreci inzulínu, která je maximální po 1 – 2 minutách a pak rychle klesá; ionty Ca^{2+} zvyšují sekreci z β -granulí (zásobní forma)
2. fáze: mírný protrahovaný vzestup sekrece (nový inzulín)

**Řízení sekrece:**

Hladina v krvi není určována syntézou hormonu, ale jeho sekrecí. Nejdůležitějším regulátorem je *hladina glukózy v extracelulárních tekutinách a obrát glukózy v β -buňkách*.

Pro zvědavé studenty:

Sekreci inzulínu ovlivňují také tzv. *inkretiny*, což jsou hormony secernované střevními buňkami po *prandiálním (= stimulovaný jídlem)* podnětu. Sekrece inzulínu pro udržení stejné hladiny glykémie je nižší při perorálním (ústy) podání glukózy, než při aplikaci stejného množství glukózy intravenózně. Inkretiny tedy zasahují v prospěch nižší spotřeby inzulínu. Terapie založená na využití inkretinů vychází zejména z GLP1, což je *glukagon-like peptid (glukagonu podobný peptid)*, odpovědný za více než 60% *inkretinového efektu*. Biologický poločas inkretinů je velmi krátký.

Regulační okruh:

- ↓ snížení hladiny glukózy ⇒ ↓ snížení sekrece inzulínu
 ↑ zvýšení hladiny glukózy ⇒ ↑ zvýšení sekrece inzulínu

Celý tento okruh je podstatně složitější, účastní se v něm další hormony (glukagon, adrenalin, kortisol), některé metabolity a aminokyseliny (srovnej schéma na str. 17-33).

Antagonisté inzulínu jsou

- glukagon
- adrenalin
- kortisol

Inzulín se z 50 – 60% zachytává v játrech, C-peptid játry vychytáván není. Poločas inzulínu je 5 – 10'.

Účinky:

Inzulín je *ústřední regulační hormon* veškerého intermediárního metabolismu, kde zasahuje na četných místech: reguluje metabolismus sacharidů, spolupůsobí při řízení metabolismu tuků (tlumí lipolýzu) a proteinů. Jeho úplný nedostatek po delší dobu je s životem neslučitelný.

Klinické poznámky**↓ Nedostatek inzulínu**

Porucha produkce a sekrece inzulínu je základním rysem patogeneze při nejčastějším endokrinním onemocnění – při *diabetes mellitus* (viz dál). Nedostatek inzulínu může být *absolutní* (nedostatečná sekrece) nebo *relativní*.

Příčiny relativního nedostatku inzulínu:

1. abnormální produkty sekrece buněk β (abnormální inzulín, neúplná přeměna proinzulinu na inzulín)
2. obíhající antagonisté inzulínu (zvýšená koncentrace protiinzulinových hormonů, protilátky proti endogennímu inzulínu, protilátky proti inzulínovým receptorům)
3. porucha v cílovém orgánu (receptorová porucha, postreceptorová porucha)

↑ Hyperinzulinismus

- *Umělý*, příčinou je předávkování inzulínu nebo orálních antidiabetik
- *Relativní* - slabší odpověď receptorů inzulínu na inzulín (*inzulinová resistance*), výsledkem je relativní hyperglykémie následovaná nadměrnou sekrecí inzulínu v pankreatu
- *Způsobený nádory* (inzulinomy), produkujícími inzulín, adenomy či karcinomy β -buněk
- *Způsobený zvýšenou citlivostí β -buněk k fyziologickým stimulacím sekrece*

Obraz – hlavním symptomem je *hypoglykémie*.

Metody stanovení inzulínu:

Nejčastěji se stanovení inzulínu provádí imunochemicky, proto se někdy užívá označení *IRI* (*imunoreaktivní inzulín*). Stanovení inzulínu ligandovými technikami je možné na mnoha imunochemických analyzátoch.

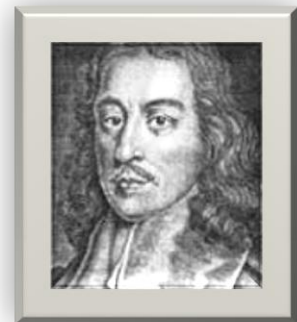
Stanovení C-peptidu:

C-peptid není vychytáván játry. Hladina C-peptidu v periferní krvi je *mírou endogenní sekrece inzulínu*, protože v injekčně podaném inzulínu C-peptid není. Při poklesu glomerulární filtrace je však molekula C-peptidu v krvi zadržována. Stanovuje se imunochemicky (např. na různých imunochemických analyzátoch, ale i jinými technikami – ELISA apod.).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je skupina metabolických chorob, charakteristická hyperglykémií, jejíž příčinou je defekt *produkce nebo účinků inzulínu, nebo obojí*. Akutní a především chronická hyperglykémie je spojena s dysfunkcí a selháním řady orgánů, zvláště očí, ledvin, nervového systému, krevních cév a psychiky. Deficit inzulínu (absolutní či relativní) vede k abnormalitám v metabolismu tuků, cukrů i bílkovin. Hyperglykémie může vést ke glykosurii. Odpadá útlum lipolýzy, tzn., že se uvolňuje velké množství mastných kyselin, vznikají ve velké míře ketolátky což vede k metabolické acidóze (tzv. ketóza); volné mastné kyseliny se ukládají ve formě triacylglycerolů v játrech (steatóza jater).

Pro zvědavé studenty: Zmínky o diabetu pocházejí již z dávné historie. Např. v egyptském „Egerově papyru“ z roku 1554 př.n.l. je zmínka o nadměrné tvorbě moči v důsledku diabetes. V pátém století př.n.l. popsal cukrovku dospělých (DM2) indický lékař Sušruta a nazýval ji *madhumeda*, což znamená medová moč, neboť měla sladkou příchutí (diagnostická metoda je zřejmá) a přitahovala mravence a mouchy. Jméno *diabetes* dal této chorobě řecký lékař Aretaeus (žil pravděpodobně v 1. století n.l. za vlády císaře Nera nebo Vespasiána) podle řeckého *diabainó*, což znamená protékat něčím, nebo také sifon (voda u nemocných protéká tělem jako odpadovým sifonem). Další „ochutnávač moče“, doktor Thomas Willis přidal ke jménu choroby přídavné jméno *mellitus*, což znamená sladký nebo medový. Při troše nadsázky můžeme název choroby přeložit „moč z odpadového sifonu, která chutná jako med“.



Thomas Willis
1621 – 1675

Střední přežívání pacienta po stanovení diagnózy je u DM 1. typu asi 36 roků, průměrný věk úmrtí je přibližně 49 let. Diabetici 1. i 2. typu umírají na komplikace způsobené cukrovkou. Děti diabetiček trpí častěji vrozenými vývojovými vadami.

Příčiny diabetu

- nedostatek inzulínu (typ 1)
- snížení počtu funkčních receptorů pro inzulín (typ 2)
- pokles afinity inzulínových receptorů (např. při acidóze nebo nadměrné nabídce glukokortikoidů)
- převaha hyperglykemizujících hormonů (glukagon, STH)

Nová klasifikace DM:

- Diabetes mellitus 1. typu
- Diabetes mellitus 2. typu
- Gestační diabetes
- Sekundární diabetes

Většinu případů onemocnění DM patří buď k DM1 nebo k DM2.

Diabetes mellitus 1. typu (DM1)

V souvislosti s tímto typem diabetu se někdy hovoří o *dětském diabetu*, resp. *diabetu dětí*, protože se vyskytuje zejména u mladých lidí; pomalu se rozvíjející DM 1. typu v dospělosti bývá označován *LADA* (*latent autoimmune diabetes of adults*, latentní autoimunitní diabetes dospělých).

Příčina: defekt tvorby inzulínu vyvolaný postupnou destrukcí β -buněk Langerhansových ostrůvků, jehož původcem je autoimunní proces, vyprovokovaný snad virovým onemocněním či chemickou modifikací těchto buněk u jedinců s diabetickou predispozicí; svou roli hrají i volné radikály, resp. reaktivní formy kyslíku; existuje i určitá vazba na HLA genotypy; nemocní mají sklon k rozvoji ketoacidózy.

Pro zvědavé studenty: Lidem s diabetem 1. typu pomáhá software, který propojuje měření krevního cukru s automatickým dodáváním inzulínu a glukagonu. Výzkumníci z Bostonu připravili program pro mobilní telefon iPhone, který umožňuje propojené měření cukru i dodávání hormonů do organismu. Mobil bezdrátově přijímá data z monitoru implantovaného v pacientově těle, který měří hladinu glukózy. Software dále vezme v úvahu pacientovu hmotnost (z níž v podstatě vyplývá objem krve v těle).

Podle toho, jaké závěry z toho vyvodí, vyšle pokyn jedné ze dvou pump rovněž implantovaných v pacientově těle – buď inzulínové, nebo naopak pumpě dodávající do těla glukagon pro zvýšení hladiny cukru.

Zdroj: New England Journal of Medicine, doi: 10.1056/NEJMoa1314474

Diabetes mellitus 2. typu (DM2)

Do této skupiny patří 90% diabetiků, postižení bývají obvykle starší lidé, často obézní; tato forma choroby je daleko více dědičně závislá než předchozí (familiární výskyt).

Příčina: relativní nedostatek inzulínu např. u obézních lidí, snížená odpověď β -buněk pankreatu na hyperglykémii

Gestační diabetes mellitus (GDM)

Diabetes, který se projevil v průběhu gravidity; může vážně ohrozit plod. Je definován jako jakýkoli stupeň intolerance sacharidů vznikající poprvé v průběhu gravidity. Může mít závažné krátkodobé i dlouhodobé následky pro matku i dítě.

Sekundární diabetes

Do této skupiny se řadí diabetes doprovázející definovaná onemocnění genetická, endokrinní, zánětlivá, vyvolaný podáváním léků apod.

Hraniční glukóza nalačno

Porucha je charakterizována jako bazální glykémie mezi 5,6 - 7,0 mmol/l (*IFG = Impaired Fast Glukose*)

Poznámka: označení fP-glukosa značí „glukosa stanovená z plazmy pacienta, který nejedl určitou dobu, lačnil“ – viz „Stanovení diagnózy z hodnoty glykémie (FPG)“; f = fast = nalačno.

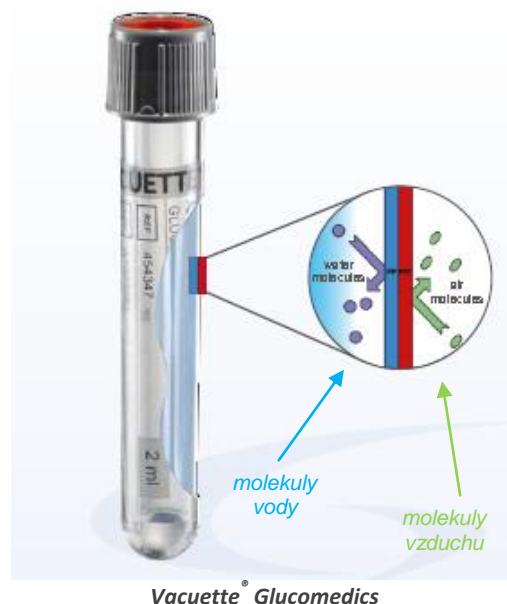
Laboratorní diagnostika diabetu a sledování stavu diabetu mellitu

Cíle, kterých chce na základě laboratorních výsledků laboratorní diagnostika dosáhnout	Hlavní prostředky
Určit diagnózu diabetu	Stanovení glykémie z plazmy na lačno (FPG = <i>Fasting Plasma Glukose</i>) Orální glukózový toleranční test
Vyhledat osoby se zvýšeným rizikem diabetu	Stanovení FPG
Sledovat průběh léčby diabetu	Stanovení hodnoty glykovaného hemoglobinu
Sledovat stav diabetiků	Sledování glykémie osobními glukometry
Včasně detekovat diabetickou nefropatii	Stanovení koncentrace albuminu v moči (mikroalbuminurie)

Stanovení diagnózy z hodnoty glykémie (FPG)

Odebírá se žilní krev po minimálně 8 hodinovém lačnění, s vyloučením fyzické námahy a kouření, pacient sedí. Používají se (komerční, barvou uzávěru identifikovatelné) odběrové nádoby s antiglykolytickou směsí fluoridu sodného a EDTA (2,5 mg NaF/1 ml krve), případně ještě s citrátem sodným (pH 5,7). Krev je nutno dopravit do laboratoře okamžitě. Plazmu je třeba od krevních elementů oddělit do 60 minut.

Novinkou v odběrových nádobkách je Vacuette® Glucomedics, která obsahuje směs sodné soli EDTA, fluoridu sodného, kyseliny citronové a citrátu sodného. Nádobka je dvouplášťová (výrobce Greiner Bio-One ji nazývá „sendvičovou“), vnitřní plášť je polypropylenový (PP) a zabraňuje odpařování aditiva, vnější plášť je polyethylentereftalátový (PET), důležitý pro udržení vakua. U této odběrové nádoby výrobce garantuje 100% obsah glukózy po dobu 48 hodin, bez počátečního poklesu o cca 5% v prvních asi 5 hodinách jak je obvyklé u běžných nádobek s antiglykolytickou směsí.



Výsledky stanovení hodnoty glykémie (FPG) se hodnotí takto:

FPG	Hodnocení
<5,6 mmol/l	vyloučení DM
5,6 mmol/l až 6,9 mmol/l	zvýšená FPG (IFG, prediabetes)
≥7,0 mmol/l (opakovaně)	DM

Glukózový orální toleranční test (oGTT):

Je-li hodnota glykémie mezi 5,6 - 7,0 mmol/l provádí se pro upřesnění diagnózy jako doplňující vyšetření tzv. *orální glukózový toleranční test (GTT)*. Testem se hodnotí, jak organismus umí udržet glykémii po standardní dávce glukózy (75 g). Tento test se používá k diagnóze gestačního DM. Používá se také v některých jiných případech (např. u jedinců se zvýšeným rizikem DM aj.)

Provedení testu:

Stanoví se koncentrace plazmatické glukózy po 2 hodinách po zátěži 75 g glukózy. Pacient během testu nejí, nepije, nekouří, nevykonává žádnou fyzicky náročnou činnost.

Hodnocení oGTT:

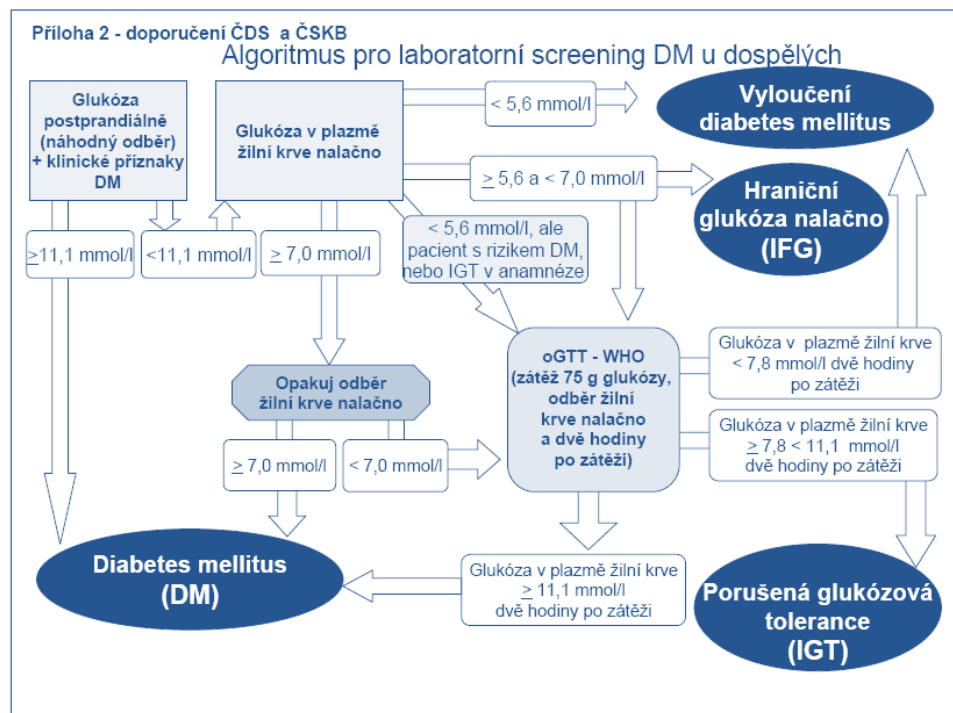
Koncentrace glukózy po 2 hodinách	Hodnocení
<7,8 mmol/l	vyloučení DM
7,8 mmol/l až < 11 mmol/l	porušená glukózová tolerance (IGT)
≥11,1 mmol/l (opakovaně)	DM

IGT = Impaired Glukose Toleratation (impaired = zhoršený, snížený, poškozený, porušený, narušený)

Gestační diabetes mellitus je laboratorně diagnostikován tehdy, je-li FPG ≥ 5,6 mmol/l a/nebo (tj. stačí splnění jednoho kritéria) koncentrace plazmatické glukózy po 2 hodinách v oGTT ≥ 7,7 mmol/l. Jiné zdroje uvádějí hodnoty FPG ≥ 5,3 mmol/l (platné pro USA) a oGTT ≥ 7,8 mmol/l (ve 120. minutě).

Pro zvědavé studenty: Celosvětově existuje nejednotnost v názorech na zátěžové diagnostické testy u tohoto typu diabetu. Vesměs se používají zátěžové testy (oGTT) s různými hodnotami glukózy: 50g (O'Sullivanův test), 75 g (ČR), 100 g (běžné v USA), případně se používá tzv. MMTT (Velká Británie), tj. toleranční test se smíšenou stravou (*Mixed Meal Tolerance Test*) o energetickém obsahu 400 kcal. Tento test je pacientkami lépe snášen než zátěžové testy s glukózou.

Schéma doporučeného algoritmu pro laboratorní screening DM u dospělých
Podrobnosti dále v textu.



Převzato z materiálu *Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetu mellitu* (doporučení ČSKB na www.cskb.cz).

Sledování stavu DM

Krátkodobá kompenzace diabetu (okamžitý stav DM)

Glykémie stanovená glukometry

Koncentrace glukózy v kapilární krvi, stanovená pomocí osobního glukometru je nástrojem sledování stavu všech diabetiků závislých na insulinu (diabetes 1. typu) a některých vybraných skupin diabetiků 2. typu. Používá se ke sledování stavu diabetika v režimu POCT nebo jeho sebesledování, tj. v domácím použití.

Jednorázová glykémie

Určuje momentální hladinu glukózy v krvi. Provádí se v akutních stavech (očekává se hyper- nebo hypoglykémie), na výsledek se reaguje adekvátní terapií. Často se toto vyšetření provádí přímo u lůžka (bed-side diagnostics) nebo si ho provádí diabetik sám (self-monitoring), obojí pomocí glukometrů (objektivní hodnocení diagnostických proužků či jiný princip).

Glykemický profil

Opakované vyšetření glykémie několikrát denně *nalačno a po jídle*, případně ve 2 hod v noci

- glykemický profil *malý* – 5 odběrů denně
- glykemický profil *velký* – 9 odběrů denně.

Většinou se nejedná o akutní vyšetření, krev se odebírá do konzervačního činidla (chelaton 3 a NaF) a vzorky je možno zpracovat najednou; vyšetření slouží lékaři k terapii (dávkování a typ inzulínu – s krátkou, střední nebo dlouhou dobou účinku).

Glykosurie

Má význam pro určení denních ztrát glukózy močí. Spolu se vzorkem je laboratoři dodána i hodnota diurézy za čas (obvykle za 24 hod).

Stanovení glykosurie *nepatří* mezi základní nástroje diagnózy DM ani sledování jeho stavu. Může sloužit jako velmi nedokonalá náhražka odhadu glykémie, ale pouze výjimečně u pacientů, kteří nejsou schopni či ochotni pracovat s osobními glukometry. *Současné hodnocení významu tohoto stanovení je nízké.*

Dlouhodobá kompenzace diabetu (stav diabetu v uplynulém období)

Pomocí *glykovaných proteinů* lze zjistit průměrnou glykémii za určité období a posoudit účinnost léčby i dietologickou kázeň pacienta za období uplynulé od poslední návštěvy diabetologa (pacienti mívají tendenci porušovat zásady diety a dodržovat je pouze bezprostředně před návštěvou lékaře). Tyto proteiny nejsou vhodné pro *diagnostiku* diabetes mellitus, ale jsou vhodné ke *sledování* (monitorování) hladiny glukózy za delší období u osob s diabetem. Glykované proteiny (*glykovaný protein, fruktozamin, fruktozaminový test, glykovaný albumin*) vznikají procesem zvaným *glykace*, dřívější název byl *neenzymová glykosylace* (podrobný popis glykace je v kapitole 7, na str. 7-5). Glykací vzniká i *glykovaný hemoglobin*.

Fruktozamin je název zavedený pro plasmatické proteinové ketoaminy, které se tvoří glykací aminoskupin plazmatických i jiných proteinů. Tyto proteiny (např. sérový albumin) mají podstatně rychlejší obrat než glykovaný hemoglobin, mohou tedy odrážet hladinu krevní glukózy za poslední 2 - 3 týdny. Stanovení fruktozaminu je rovněž užitečné u některých hematologických onemocnění, kdy délka přežívání erytrocytů je zkrácena a nelze proto použít stanovení glykovaného hemoglobinu (viz dále).

Metody stanovení fruktozaminu:

Fotometrická metoda s *nitrotetrazoliovou modří* (*nitrotetrazolium blue, NTB*) v uhličitanovém pufru, při 540 nm.

Referenční interval hodnot: touto metodou je 1,4 – 1,9 mmol/l

V současné době se toto stanovení již nedoporučuje a mělo by být nahrazeno stanovením glykovaného hemoglobinu.

Glykovaný hemoglobin (glykohemoglobin).

Hemoglobin dospělého člověka je tvořen z 97% hemoglobinem A, z 2,5% hemoglobinem A₂ a z 0,5% hemoglobinem F. Rovněž podléhá glykaci: z HbA vznikají tři deriváty označované jako HbA_{1A}, HbA_{1B} a HbA_{1C}, které se souhrnně nazývají hemoglobin A₁, případně rychlé hemoglobiny (protože při elfo putují značně rychleji než HbA), glykohemoglobiny nebo glykované hemoglobiny.

Vlastním stabilním ketoaminem je frakce **HbA_{1C}**:

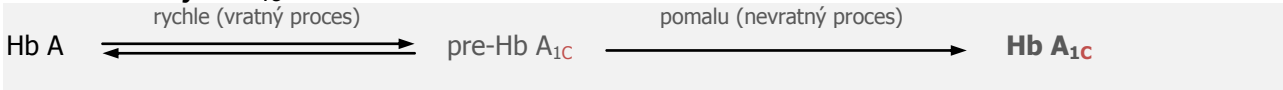
Hb dospělého člověka = **HbA** (97%) + **HbA₂** (2,5%) + **HbF** (0,5%)

Glykovaný HbA = **HbA₁** (HbA + hexóza = HbA₁)

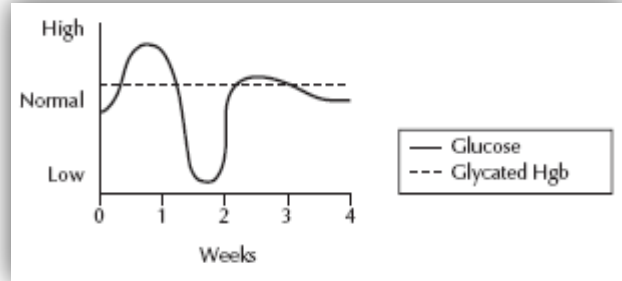
HbA = **HbA₁** = **HbA_{1A}** + **HbA_{1B}** + **HbA_{1C}**
 (100% (.....20%)) (80%)

Hemoglobin A_{1c} se tvoří kondenzací glukosy s N-terminálním valinem každého beta-řetězce hemoglobinu A. Je to hlavní frakce, představující přibližně 80% hemoglobinu A₁.

Schéma tvorby HbA_{1c}



Hladina glykovaného hemoglobinu v krvi závisí na délce života erytrocytů (průměr 120 dní) a na koncentraci krevní glukózy. Množství Hb A₁ (nebo Hb A_{1c}) tak představuje hodnoty průměrné glykémie za posledních 6 - 8 týdnů a je dodatkovým kriteriem kontroly glykémie.



Glykovaný Hb by se měl rutinně kontrolovat každé 3 - 4 měsíce. V některých případech (gravidita) je užitečná častější kontrola (2-4 týdny).

high = vysoký, normal = normální, low = nízký; weeks = týdny

Podíl látkové koncentrace HbA_{1c} na celkovém hemoglobinu krve je považován za rutinní a nejvíce efektivní nástroj sledování průběhu DM. Představuje nejlepší způsob kontroly koncentrací glukózy u diabetiků, neboť je považován za její vážený dlouhodobý průměr (viz obrázek).

Metody stanovení glykovaného hemoglobinu

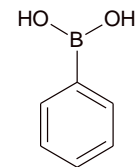
1. *Separace založená na rozdílech v náboji* (iontově výměnná chromatografie, elektroforéza, elektrofofokuzace)
2. *Chemická analýza* (fotometrie, spektrofotometrie)
3. *Separace založená na strukturálních rozdílnostech* (afinitní chromatografie, imunostanovení)

V laboratorní praxi se používají stanovení glykovaného hemoglobinu

1. *Imunochemická, se specifickou protilátkou* (např. na analyzátoru IMx firmy Abbott, kde se stanovoval HbA₁ a výpočtem se získávala hodnota HbA_{1c}; diagnostická souprava firmy Olympus aj.)

2. *Katexová chromatografie*

Stanovení na základě rozdílných nábojů (např. automat DS5 firmy Drew [Anglie], který pracuje na principu katexové chromatografie v kombinaci s gradientovou elucí a fotometrií a stanovuje HbA_{1c}, dále HPLC automat D-10 firmy Bio-Rad aj.)



Dihydroxyboronát

3. *Elektroforéza*

Stejný princip jak ad 2.

4. *Boronátová afinitní chromatografie*

Odděluje glykované hemoglobiny od neglykovaných kondenzací na pevné fázi dihydroxyboronátu s cis-dioly přítomnými v cukerné složce glykovaných hemoglobinů (automat PDQ firmy Primus Corporation, USA; automat fy Bio-Rad *in2it™ A1C analyzer* pro POCT)



Analyzátor in2it™ A1C



Testovací cartridge pro analyzátor in2it™ A1C



Analyzátor D-10

Referenční interval (dospělí, negravidní):

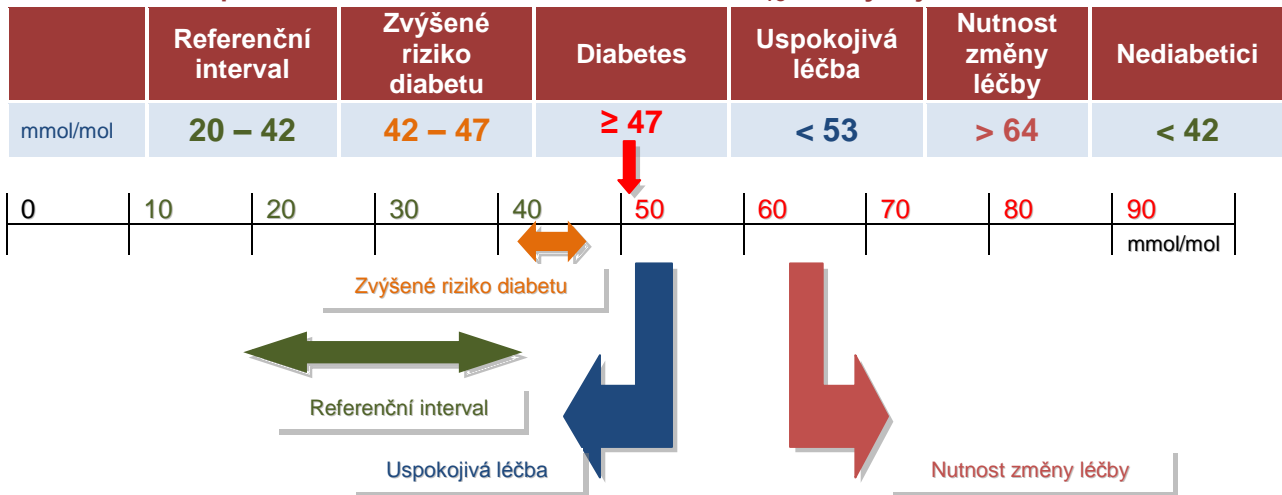
20 – 42 HbA_{1c} mmol/mol

Kompenzovaný diabetes (dospělí, negravidní):

43 – 53 HbA_{1c} mmol/mol

Výsledky by měly být udávány v celých číslech.

Hodnocení kompenzace diabetu na základě stanovení HbA_{1c} s novými jednotkami



Hodnoty glykovaného hemoglobinu se původně vyjadřovaly v procentech celkového hemoglobinu a podle způsobu kalibrace byl měněn i referenční interval. Hodnoty uvedené na schématu jsou platné od 1.1.2012 a při kalibraci podle IFCC.

Od 1. ledna 2012 se připouští vyjadřování výsledků měření glykovaného hemoglobinu jen v jednotkách mmol glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} na mol celkového hemoglobinu (mmol/mol).

Stanovení koncentrace HbA_{1c} v krvi je považováno za rutinní a nejvíce efektivní nástroj sledování průběhu diabetu mellitu. Naměřenou hodnotu je možno použít v rámci screeningu poruch glukózové homeostázy, zejména ve vztahu k prediabetu.

Interference:

Při stanovení metodou ionexové HPLC neintererují HbF<15%, HbC a heterozygotní HbS. S touto metodou mohou interferovat varianty HbE, HbD, Hb Fukuoka, Hb Philadelphia a Hb Raleigh. V těchto případech se doporučuje použít *boronátovou afinitní metodu* (např. přístroj *in2it™ A1C*).

Poznámky pro zvědavé studenty::

V červnu 2004 se sešly diabetologické společnosti ADA (americká), EASD (evropská) a IDF (mezinárodní) na společném zasedání, na kterém akceptovaly kalibraci podle IFCC a usnesly se, že v blízké budoucnosti (horizont 2 – 4 let) bude glykovaný hemoglobin používán nejen k dlouhodobému sledování kompenzace diabetu, ale i k jeho *diagnostikování* (což bylo v rozporu s dosavadním pojmáním tohoto vyšetření). Prozatímní návrhy na název tohoto vyšetření: průměr stanovení sérové glukózy, velikost rizika diabetu, mmol HbA_{1c}/mol Hb.

Poslední doporučení IFCC se týkají změny *názvu a jednotky* stanovení HbA_{1c}:

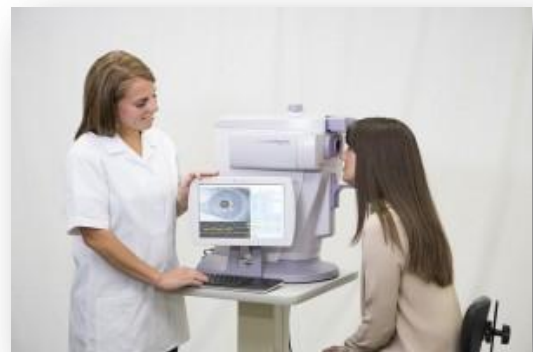
- název *DOF hemoglobin*, zkráceně deoxyfruktosyl hemoglobin, protože vlastní komponentou je N-(1-deoxyfructos-1-yl) hemoglobin beta chain (řetězec), systémem je hemoglobin; tento název se doporučuje používat pouze pro referenční měření, pro rutinní měření zůstává zachován název HbA_{1c}, resp. HbA_{1c}
- druh veličiny *látkový podíl*, jednotka *mmol/mol*
- pojetí HbA_{1c} jako vyjádření průměrné hodnoty glykémie za dobu několika měsíců nebylo akceptováno.

Výsledky by měly být udávány v celých číslech.

Převod výsledků v % na jednotky mmol/mol: číselné hodnoty v % se převedou na hodnoty v mmol/mol vynásobením deseti.

Např. dřívějších 4,8% je podle nového doporučení 48 mmol/mol.

Nedávné výzkumy v oblasti diabetu mellitu ukázaly, že vlivem glykace dochází ke změnám v oční čočce, které vedou k její zvýšené fluorescenci v UV záření. Fluorescenci čočky lze objektivně změřit přístrojem vyvinutým v USA (viz obrázek). Uvádí se, že tímto způsobem je možno zjistit diabetes až sedm let před vznikem komplikací. Jak se zdá, je na obzoru velmi jednoduchá, neinvazivní metoda diagnostiky diabetu.



Zdroj: <http://doktorvlach.cz/2014/10/17/diabetes-zjisteny-z-oka/>

Předstupněm k umělé slinivce je systém MiniMed 640G, který se skládá z několika částí – inzulínové pumpy, glukometru a systému kontinuálního monitoringu glukózy (*SmartGuardGM*), zodpovědného za předvídání poklesu glukózy v krvi a zastavení dodávky inzulínu i za jeho opětovné podání při dostatečném vzestupu krevního cukru.

„Inovativní technologie systému MiniMed 640G dokáže napodobit produkci inzulínu, jako je tomu u zdravé slinivky. Na základě údajů naměřených speciálním senzorem umí funkce SmartGuard detekovat rychlost poklesu hladiny glukózy a automaticky zastavit výdej inzulínu s ještě dostatečným předstihem, než dojde k hypoglykemii. Jakmile se hladina glukózy zase dostatečně zvýší, SmartGuard automaticky obnoví také výdej inzulínu,“ vysvětluje prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc., zástupkyně přednosta Kliniky diabetologie Centra diabetologie IKEM.

Zdroj: <http://www.doktorvlach.cz/2015/05/15/nova-inzulínova-pumpa-vcas-predpovida-pokles-hladiny-cukru/>

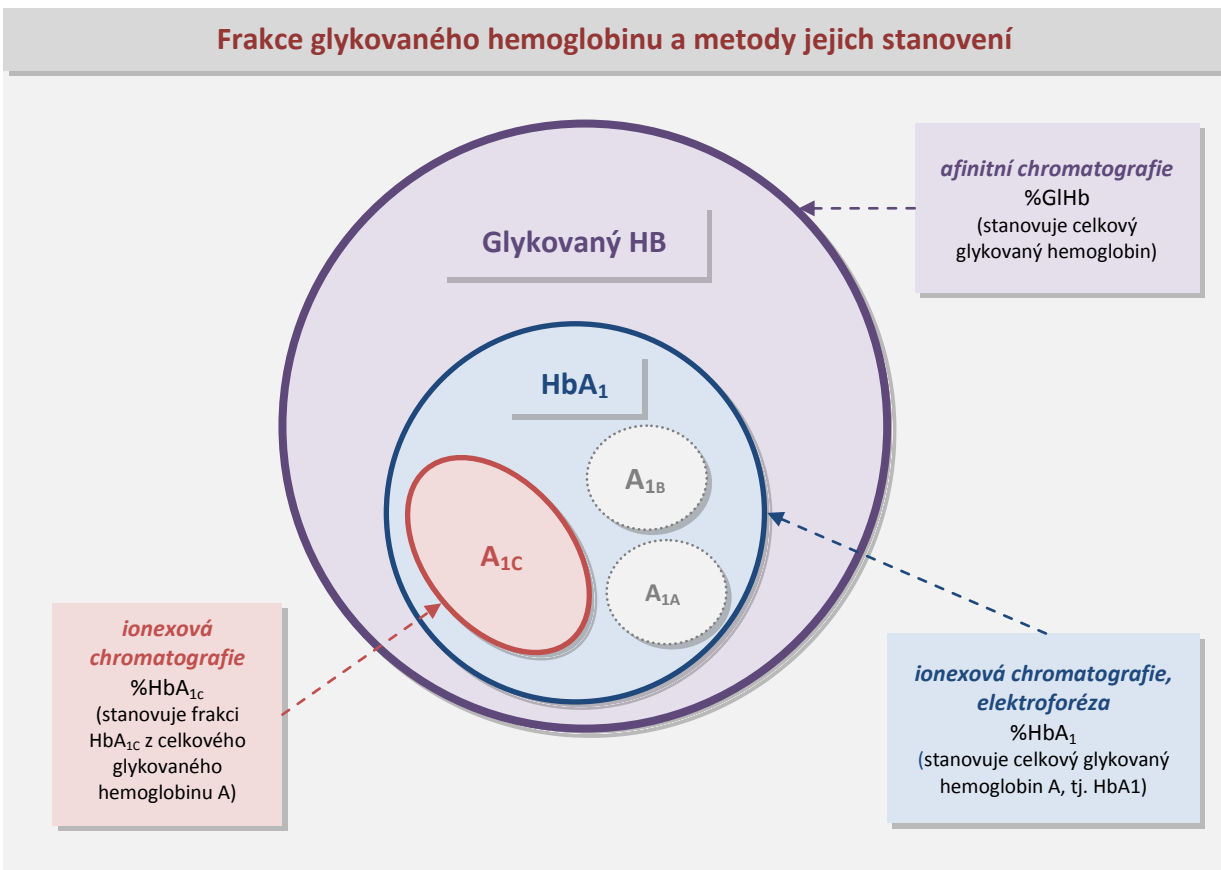


Inzulínová pumpa MiniMed® 640G s funkcí SmartGuard®
Pumpa je bezdrátově spojena se senzorem, který kontinuálně monitoruje hladinu glukózy (CGM) 24 hodin denně.

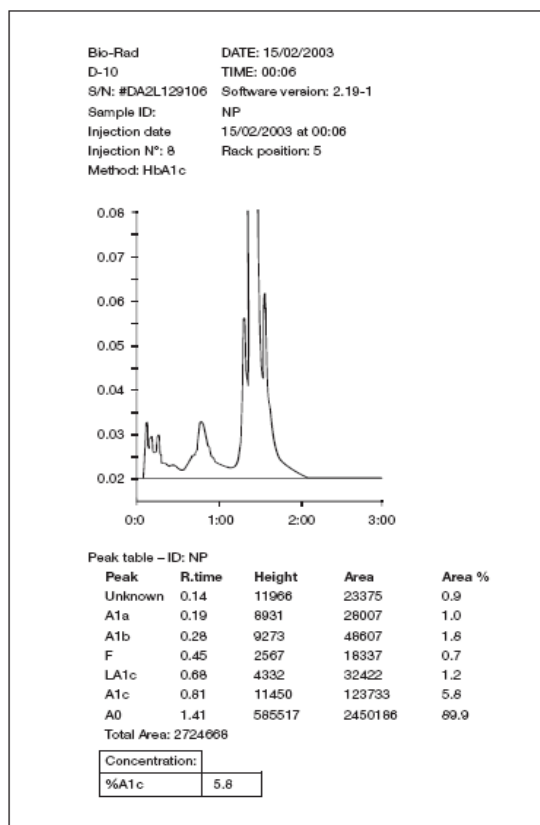
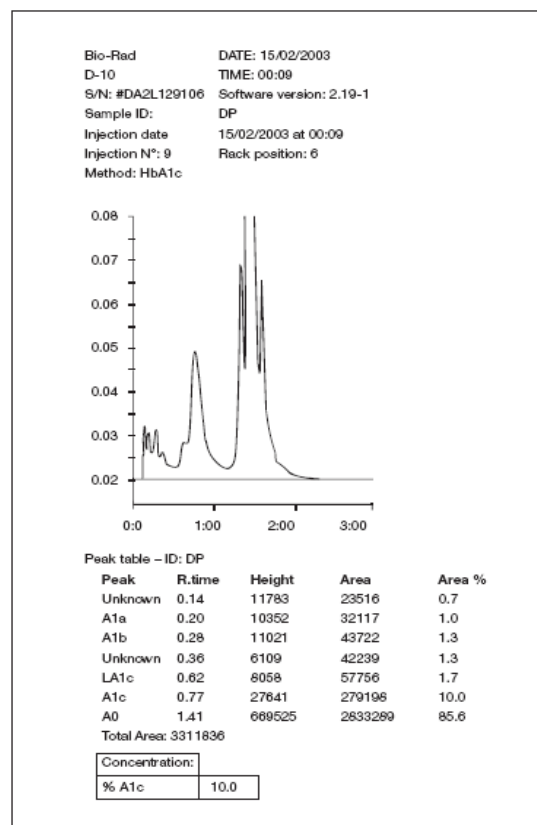
Další stanovení při DM:

1. **Stanovení proinzulínu** se považuje za *ukazatel inzulínorezistence*
2. **Stanovení autoprotilátek** (souvisejících s diabetem 1. typu)
 - proti cytoplazmě ostrůvkových buněk (zkratka: ICA)
 - proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (zkratka: GADA)
 - proti inzulínu (IAA)
 - protilátky spojené s inzulínomem-2 (zkratka: IA-2A)

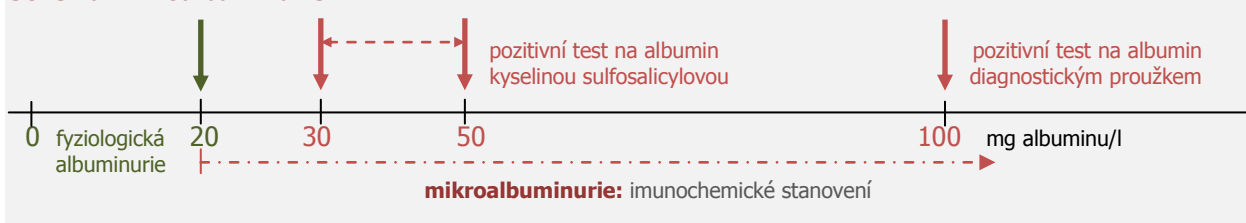
Tyto protilátky jsou průvodním jevem destruktivní činnosti imunitního systému poškozující β-buňky pankreatu, nejsou příčinou diabetu, vyskytují se u 95% diabetiků 1. typu. Lze je zjistit v krvi měsíce až léta před rozvojem DM1. Tato vyšetření se provádějí u lidí s vysokým rizikem vzniku diabetu (familiární výskyt) a pro odlišení autoimunitního diabetu 1. typu od diabetu vzniklého z jiných příčin.



Ukázka výstupních chromatogramů z HPLC automatu D-10 fy Bio-Rad

D-10 HbA_{1c} Result: Normal Patient ChromatogramD-10 HbA_{1c} Result: Diabetic Patient Chromatogram**Albumin v moči** („mikroalbuminurie“)

Vzhledem k velikosti své molekuly se albumin dostává do primární moči i za fyziologického stavu. Většina profiltrovaného množství je však selektivně resorbována buňkami proximálního tubulu, při tom resorpční kapacita je i za fyziologických podmínek téměř saturována. Do definitivní moči se dostane maximálně 30 mg albuminu/l, vzhledem k uvedeným skutečnostem však již malé zvýšení nabídky albuminu vede k přetížení resorpčního děje a ke zvýšenému vylučování albuminu močí. Tomuto jevu se říká, poněkud nesprávně, *mikroalbuminurie*. Nesprávně proto, že se nejedná o vylučování *mikroalbuminu* močí, ale o *vylučování „mikromnožství“*, čili vylučování malých množství albuminu močí. Správný název je *albumin v moči*. Zvýšená nabídka albuminu může být způsobena např. zvýšenou glomerulární filtrací, která bývá pozorována v počátečních fázích diabetu (diabetická nefropatie). Mikroalbuminurie u diabetika je považována za *první signál hrozícího poškození ledvin*. Při včasné zachytu zvýšených hodnot albuminu v moči lze u diabetika oddálit vznik mikroangiopatie včetně glomerulosklerózy. Stanovení koncentrace albuminu v moči slouží jako nástroj včasné detekce diabetické nefropatie. Totéž platí i pro hypertoniky.

Schéma mikroalbuminurie

Doporučené hodnocení bere v úvahu, kromě kvantitativního stanovení U-kreatininu v časovaném sběru moči i podíl U-albumin/U-kreatinin, tzv. ACR (srovnej také *Kreatinin v moči*, kapitola 8, str. 8-7).

Vzorek		Referenční hodnoty	Mikroalbuminurie	Proteinurie
<i>Poměr albuminu a kreatininu v g/mol kreatininu (ACR)</i>				
Náhodný vzorek	Muž	<2,5	2,5 až 30	>30
	Žena	<3,5	3,5 až 30	>30
<i>Albumin $\mu\text{g}/\text{min}$ (vylučování albuminu ledvinami)</i>				
Časovaný vzorek (sběr za 4 hodiny)		<20	20 až 200	>200
<i>Albumin mg/24 hod (vylučování albuminu ledvinami)</i>				
Sběr moči (24 hodin)		<30	30 až 300	>300

V případě pozitivního nálezu (výsledek měření je vyšší než rozhodovací mez), je možno diagnózu provést až po 3 opakovaných měřeních.

Další možné využití stanovení koncentrace albuminu v moči vyplývá ze skutečnosti, že u akutního poškození ledvin (AKI) se albumin zvýšeně syntetizuje v renálních tubulech (rychlá indukce genu), takže ho lze považovat za stresem aktivovaný protein. Proto se zvažuje i jeho využití jako biomarkeru AKI (viz kapitola 16, *Biomarkery*, str. 16-20).

Metody stanovení albuminu v moči

Mikroalbuminurii nelze zjistit kyselinou sulfosalicylovou nebo diagnostickým proužkem, protože jejich citlivost je až od 30-50 mg albuminu/l, resp. cca 100 mg celkové bílkoviny/l. Běžně užívanou metodou je *turbidimetrie se specifickou protilátkou* proti lidskému albuminu, v prostředí PEG (protilátky firem DAKO, ORION aj.) Současné doporučení (IFCC) k formě vydávání výsledků je poměr *mg albuminu/mmol kreatininu*, přičemž vzorkem je první ranní moč.



HemoCue UrineAlbumin 201

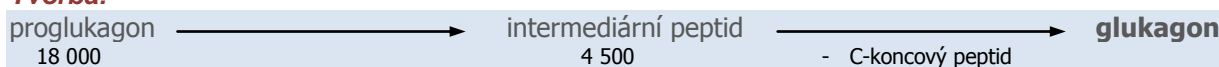
Na trhu existují i specializované analyzátoři pro stanovení albuminu v moči. Např. firma *Cheirón* dodává analyzátor *HemoCue UrineAlbumin 201* pro stanovení albuminu v kapce moči. Analyzátor používá speciální kvety, které obsahují reagentie v suché formě. Další možností jsou diagnostické proužky, kde lze výsledky odečítat buď subjektivně, nebo pomocí přístroje. Na obrázku jsou proužky (stripy) ALMIKRO Plus od firmy *QUICK SEAL International s.r.o.*



Glukagon

Charakteristika: polypeptid složený z 29 aminokyselin; produkovaný, jak bylo zmíněno, α -buňkami (A-buňky) Langerhansových ostrůvků

Tvorba:



Sekrece:

Je vyvolána hypoglykemií, poklesem koncentrace aminokyselin a mastných kyselin v krvi (regulační okruh); dále zde působí *katecholaminy* (str. 17-42), *pankreozymin* a *gastrin* (hormony zažívacího traktu; viz kap. 6, str. 6-5, resp. str. 6-3).

Inaktivace probíhá v játrech a ledvinách

Účinky (prostřednictvím cAMP): Cílovými orgány jsou játra a tuková tkáň, kde hormon podporuje glykogenolýzu (v játrech, ne ve svalu), glukoneogenezi z laktátu, aminokyselin (z odbourání bílkovin) a z glycerolu a vzrůst lipolýzy (uvolnění glycerolu). Stav z nadbytku i nedostatku hormonu jsou mimořádně vzácné.

Metody stanovení glukagonu: Stanovení biologicky aktivního glukagonu se provádí imunochemicky po předchozí extrakci glukagonu etanolem.

Referenční interval hodnot: 100 – 650 ng/l

Somatostatin (SIH)

Somatostatin, tvořený δ -buňkami pankreatu, parakrinně tlumí uvolňování inzulínu a glukagonu (snižuje tak využití živin vstřebaných z trávicího ústrojí), tlumí motilitu a sekreci v trávicím ústrojí. Hraje snad úlohu "antiobézního" hormonu (tj. hormonu "proti otylosti").

Srovnej též s tabulkou a textem na straně [17-6](#).

METABOLICKÝ SYNDROM

Definice metabolického syndromu vydaná Mezinárodní diabetologickou federací v dubnu 2005 (International Diabetes Federation – IDF):

Základním charakteristickým rysem metabolického syndromu je centrální obezita, která je pro Evropu a USA definována hodnotami ≥ 94 cm u mužů a ≥ 80 cm u žen a musí být přítomna vždy.

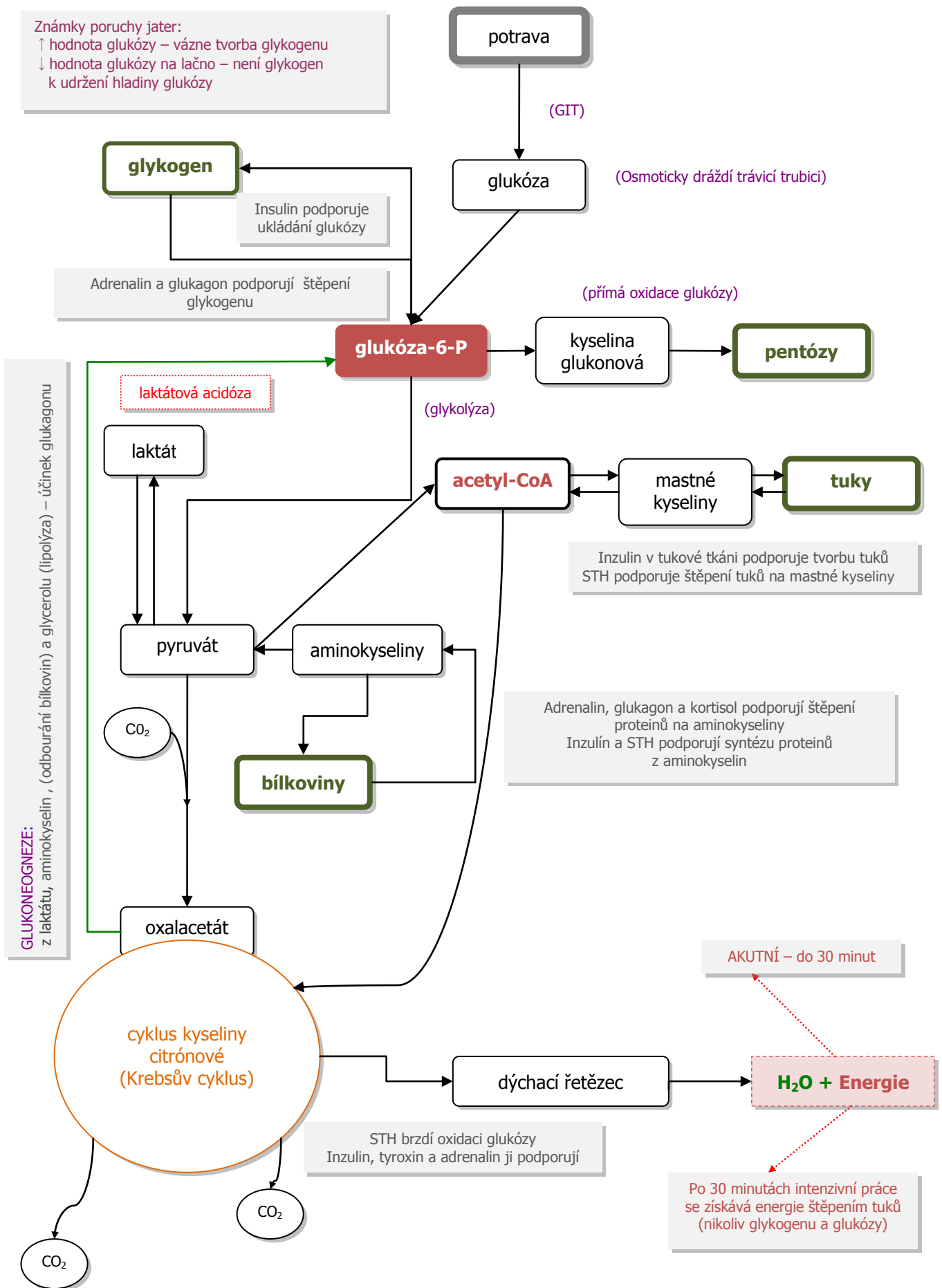
K diagnóze metabolického syndromu je pak nutná přítomnost alespoň dvou z následujících poruch:

- zvýšená koncentrace triacylglycerolů ($\geq 1,7$ mmol/l)
- snížená koncentrace HDL-C ($\leq 1,0$ mmol/l u mužů; $\leq 1,3$ mmol/l u žen)
- krevní tlak ($\geq 130/85$ torr)
- hyperglykémie nalačno ($\geq 5,6$ mmol/l) nebo diagnostikovaný diabetes nebo zhoršená glukózová tolerance

Tyto osoby mají zvýšené riziko především diabetu a kardiovaskulárních chorob.

Zdroj: Medical Tribune, Scéna medicíny, MedScape hovoří se Sirem Georgem Albertim, MA, Dphil, BMBCh, Nová definice metabolického syndromu, 4, 10(1), 6. června 2005

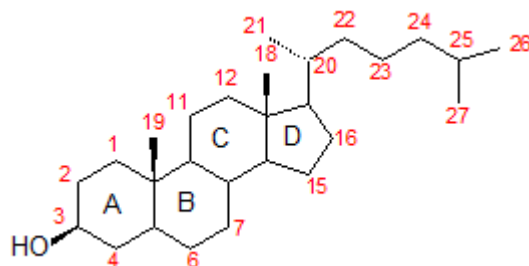
Principy metabolismu a regulace hladiny glukózy



17.6.6. Hormony nadledvin a pohlavních žláz

Hormony nadledvin a pohlavních žláz jsou steroidní látky, jejichž prekurzorem je cholesterol (viz). Základem molekuly je sedmnáctuhlíková struktura – *steran*, přesněji *cyklopentanoperhydrofenantren*. Jednotlivé hormony se liší funkčními skupinami. Tkáně produkující steroidy mohou vytvářet větší počet steroidů, nejsou omezeny na tvorbu pouze jednoho typu. Speciální enzymová výbava způsobuje, že se „typické hormony“ tvoří a secernují (vylučují) v největším množství. Tyto hormony se prakticky neskladují, syntetizovaný hormon je ihned vyplaven. *Estrogeny* se od ostatních steroidních hormonů liší aromatickým prvním kruhem (viz šipky u vzorců).

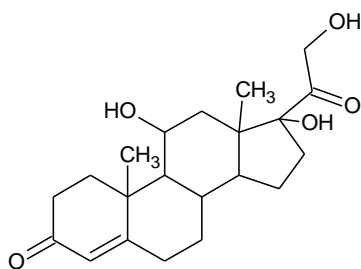
Existují i *syntetické steroidní hormony*, užívající se jako léčiva s účinky *mineralokortikoidními*, *glukokortikoidními* a *protizánětlivými* (antiflogistika).



Rostlinný sterol *5α-cholestan-3β-ol*. Jsou na něm ukázány principy značení kruhů a číslování uhlíků u steroidů. Kruhy A, B, C, D bez substituentů představují *steran*.

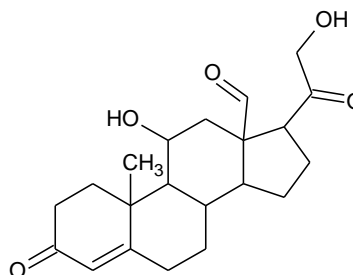
NADLEDVINA			
Kůra			Dřeň
Glukokortikoidy	Mineralokortikoidy	Pohlavní hormony	Katecholaminy
Kortizol	Aldosteron	Androgeny (19)	Dopamin
Kortizon	Kortikosteron	Estrogeny(18)	Noradrenalin
11-deoxykortizol	11-deoxykortikosteron	Gestageny (21)	Adrenalin

Poznámka: čísla v závorkách (a dále u vzorců výrazy 21C, 19C a 18C) vyjadřují počet atomů uhlíku v molekule



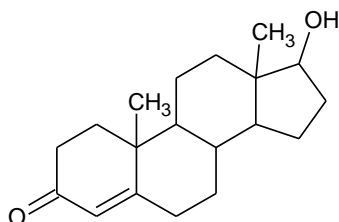
21C KORTIZOL

11β,17,21-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion



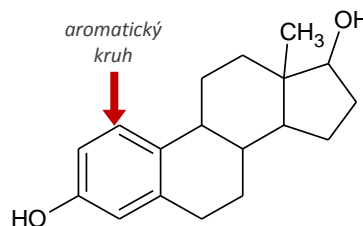
21C ALDOSTERON

11β,21-dihydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al



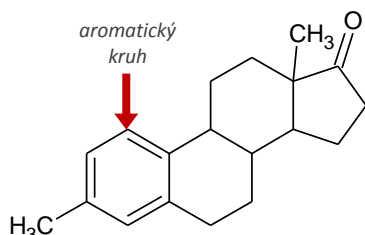
19C TESTOSTERON

17β-hydroxy-4-androsten-3-on



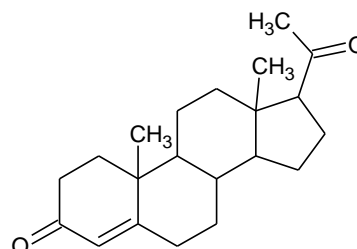
18C 17β-ESTRADIOL

1,3,5(10)-astratrien-3,17β-diol



18C ESTRON

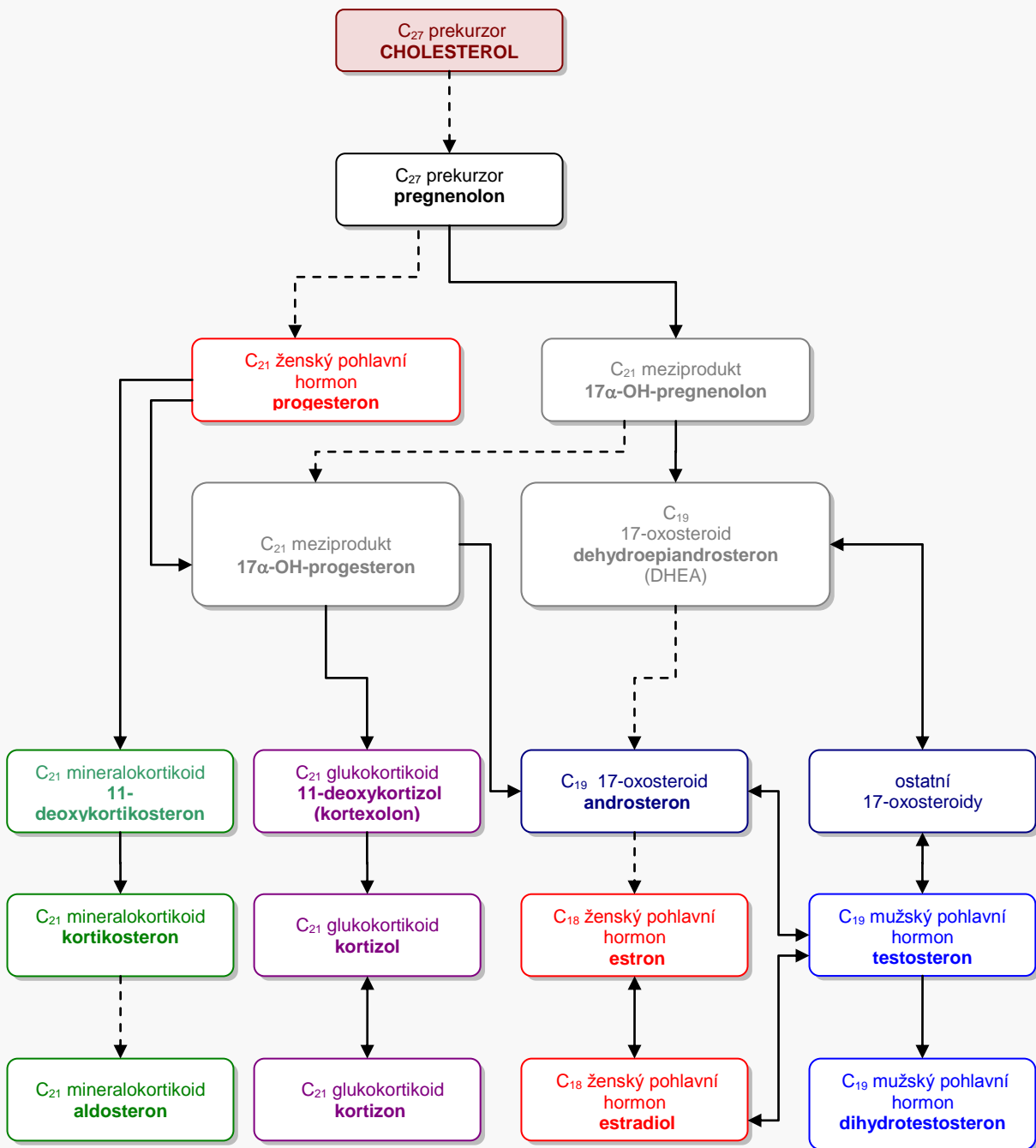
3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-on



21C PROGESTERON

4-pregnen-3,20-dion

Biosyntéza steroidních hormonů



Vysvětlivky:

zelené písmo – mineralokortikoidy (kůra nadledvin)

fialové písmo – glukokortikoidy (kůra nadledvin)

modré písmo – mužské pohlavní hormony (varlata)

červené písmo – ženské pohlavní hormony (vaječníky)

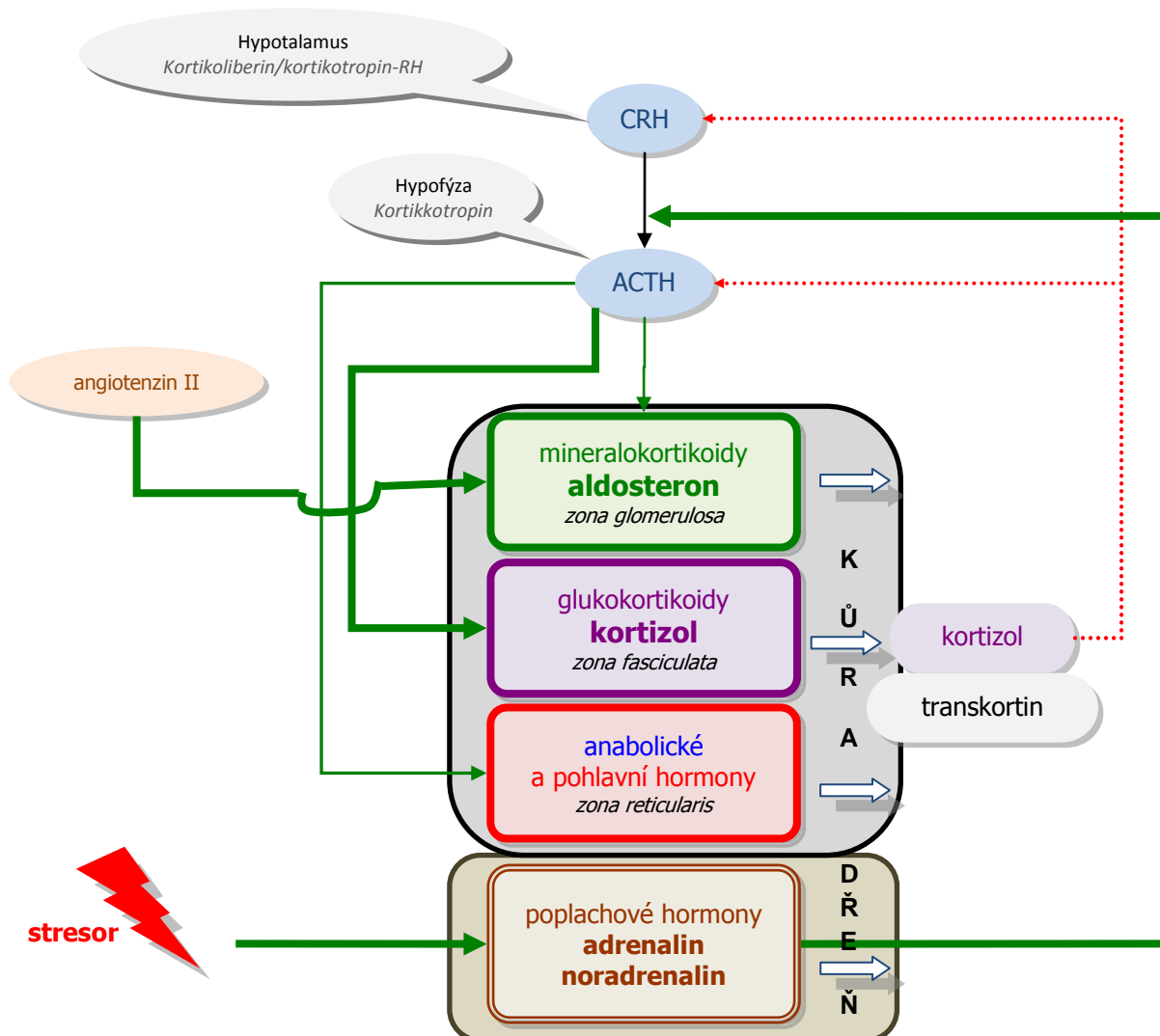
tmavě modré písmo – 17-oxosteroidy (prekursory androgenů; konečná fáze v kůře nadledviny)

- - - - - ► metabolická cesta vede přes meziprodukty

(čísla ve schématu označují počet uhlíků u jednotlivých sloučenin)

Regulace sekrece steroidních hormonů:

S výjimkou aldosteronu, kde „vstupuje do hry“ ještě *angiotnezin II*, se jedná o typickou regulaci systémem *hypotalamus-hypofýza*. Sekrece závisí na syntéze. Rychlost biosyntézy ovlivňují hormony hypofýzy, produkce steroidních hormonů je závislá na hypofýze. Opačně, poruchy v oblasti hypofyzárních hormonů se projevují prostřednictvím podřízených steroidních hormonů.

Schéma tvorby hormonů v kůře a dřeni nadledvin a řízení jejich sekrece**Vysvětlivky:**

stimulace tvorby, silou čáry je vyjádřena síla stimulace
negativní zpětná vazba
uvolnění (sekrece) hormonu

Způsob účinku: Indukce tvorby enzymů a jiných proteinů.

Inaktivace steroidních hormonů: S výjimkou estrogenů se steroidní hormony odbourávají v játrech, produkty degradace se konjugují s kyselinou glukuronovou či sírovou a vylučují se močí.

Principy metod stanovení steroidních hormonů:

1. chromatografie na tenké vrstvě
2. plynová chromatografie
3. HPLC
4. spektrofluorimetrie
5. ligandové techniky

Hormony kůry nadledvin

Hormony kůry nadledvin	
Glukokortikoidy	Mineralokortikoidy
Kortizol	Aldosteron
Kortizon	Kortikosteron
11-deoxykortizol	11-deoxykortikosteron

17.6.6.1. Glukokortikoidy

Glukokortikoidy mají značně rozmanité účinky, mimo jiné:

- ovlivňují metabolismus sacharidů a aminokyselin
- ovlivňují srdce a krevní oběh (zesilují srdeční stah a působí periferní vazokonstrikci)
- v žaludku stimuluje produkci žaludeční šťávy
- v ledvinách zpomalují vylučování vody a udržují normální glomerulární filtraci, ve velkých dávkách působí podobně jako aldosteron
- v mozku ve velkých dávkách způsobují změnu psychiky a EEG
- ve vyšších dávkách působí protizánětlivě a protialergicky

Kortizol

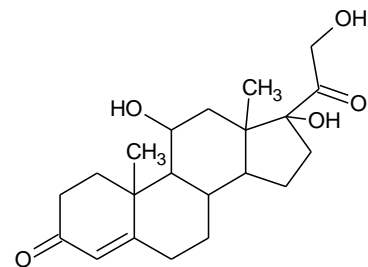
Řízení syntézy a sekrece: ACTH (adrenokortikotropní hormon, kortikotropin)

Transport:

- transkortin (speciální vazebný protein)
- albumin

Účinky:

Působí hyperglykémii, kladně ovlivňuje ukládání glykogenu, stimuluje glukoneogenesi z aminokyselin (antagonista inzulínu), podporuje štěpení proteinů, působí na játra (syntéza enzymů), v tukové tkáni vyvolává lipolýzu, v trávicím traktu snižuje využití glukózy, podílí se na distribuci vody ve tkáních a buňkách a na jejím vylučování ledvinami, má protizánětlivý účinek, snižuje tvorbu protilátek, podílí se na metabolismu kostí.



21C KORTIZOL

11β,17,21-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion

Poruchy

Zvýšené i snížené množství kortizolu vede k *psychickým změnám* se zvýšením hladiny je spjat tzv. *Cushingův* [čti: kašingův] *syndrom* (podrobnosti např. [zde](#)), kdy příčinou jsou tumory či adenomy kůry nadledvin aj. Denní množství kolísá, maximum je mezi 8. a 9. hodinou, minimum je o půlnoci.

17.6.6.2. Mineralokortikoidy

Hlavní úkol: řízení transportu Na^+ , K^+ v ledvinách, žlučníku, střevu, potních a slinných žlázách aj.

Aldosteron

Regulace syntézy a sekrece: systémem *renin-angiotensin* (základní úlohu má uvolňování *angiotensinu II* – viz dále), hladinou Na^+ , K^+ a polohou těla; syntézu podporuje ACTH.

Účinky:

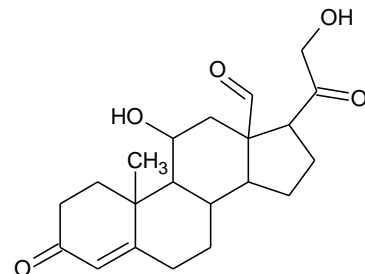
V ledvině zvyšuje *resorpci* Na^+ a *exkreci* K^+ , Mg^{2+} , NH_4^+ , H^+ . Sekundárně se zadržuje voda \Rightarrow zvětšení objemu ECT.

Poruchy

Při nadprodukcí hormonu dochází ke ztrátám „kyselých“ iontů, vzniká alkalosa, dochází k poškození ledvinových tubulů, polyurii, přesunům vody a iontů ve svalových buňkách.

↑ *Hyperaldosteronismus* může mít příčinu v samotné kůře nadledvin (primární) nebo v regulačním systému (sekundární). Tato porucha vede zejména k *hypertenzi*.

↓ *Hypoaldosteronismus* je způsoben všeobecnou nedostatečností kůry nadledvin. Průvodním jevem je ztráta solí, jež vede k hyponatremii a hyperkalemii.



21C ALDOSTERON

11β,21-dihydroxy-3,20-dioxo-4-pregnen-18-al

Renin

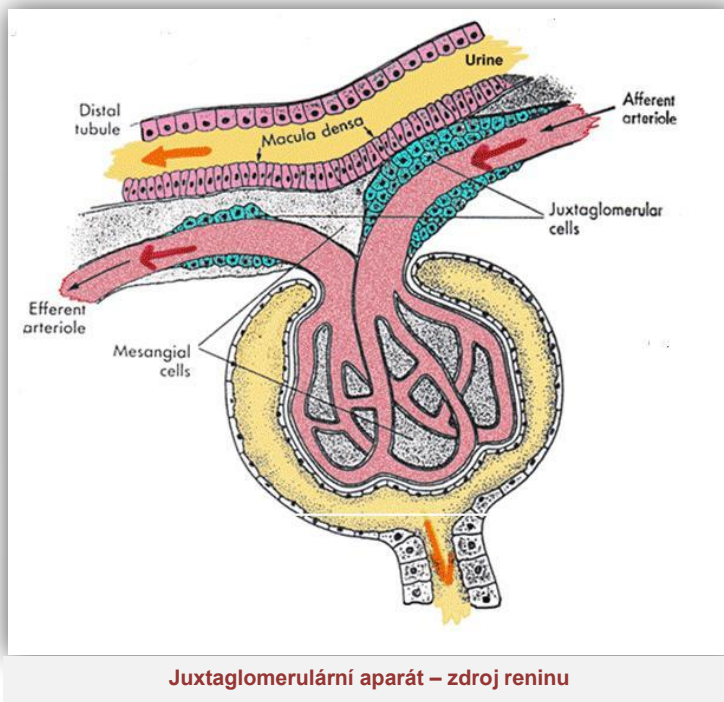
Enzym *renin* se tvoří v buňkách *juxtaglomerulárního aparátu*, jako reakce na pokles tlaku ve *vas afferens* ledviny a na snížení koncentrace Na^+ , které registrují chemoreceptory v ledvinných *macula densa* (shluk buněk v oblasti stěny distálního stočeného kanálku v ledvinách).

Juxtaglomerulární aparát

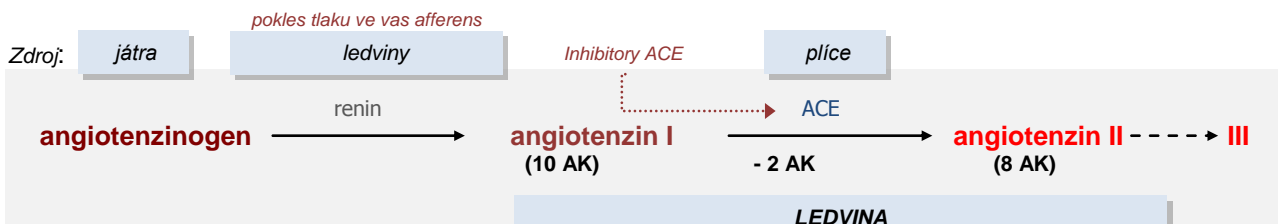
je *endokrinní systém ledviny*, strukturně nehomogenní a morfologicky nesouvislý komplex buněk, který řídí průtok krve glomerulem, filtrační tlak a tím i glomerulární filtraci.

Tvoří ho:

- buňky *macula densa* distálního ledvinového tubulu
- těsně přiléhající části aferentní a eferentní arterioly téhož nefronu
- oblast *extraglomerulárního mesangia*, která obsahuje dva typy buněk
 - agranulární
 - granulární mesangiální (jsou součástí stěny arteriol)



Buňky *macula densa* rozpoznávají změny objemu tekutin a tuto informaci předávají dalším specializovaným buňkám, tzv. buňkám *juxtaglomerulárním*, což jsou hladké svalové buňky aferentních a eferentních arteriol. Produkují enzym **renin**, který se z nich dostává do krve. Renin odštěpuje z *angiotensinogenu* vytvořeného v játrech, dekaeptid, *angiotenzin I*. V plicích vytvořený (ale přítomný i v buňkách endotelu a epitelálních buňkách ledvin) *konvertující enzym* (ACE) odštěpuje z *angiotenzinu I* dvě aminokyseliny a vzniká vysoce aktivní oktaeptid *angiotenzin II*. Angiotenzin II se odbourává v játrech a v ledvinách. *Angiotenzin III*, metabolit angiotenzinu II, má stejné účinky jako angiotenzin II, v krvi se však vyskytuje ve 4x menším množství.



ACE = EC 3.4.15.1. dipeptidyl karboxypeptidáza I, konvertující enzym, angiotenzin konvertující enzym a řada dalších synonym; tzv. „inhibitory ACE“ brzdí přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II (III) a využívají se jako léky na snížení krevního tlaku.

Angiotenzin II a jeho účinky:

Angiotenzin II je nejsilnější vazokonstrikční látkou v organismu, působí přímo na arterioly; v CNS stimuluje oběhové „centrum“, což zesiluje jeho vazokonstrikční účinek přímo na arterioly; vytváří „pocit žízně“ a stimuluje vznik „chuti na slané“; vazokonstrikčním působením v ledvinách ovlivňuje renální průtok krve; v kůře nadledvin *přímo stimuluje uvolňování aldosteronu*. Aldosteron zvýší resorpci sodíkových kationtů v distálním tubulu ledviny, tím se zadržuje i voda, což s působením angiotenzinu vede ke zvýšení krevního tlaku a zlepšení průtoku (perfuze) ledvinami. Současně aldosteron podpoří vylučování draselných kationtů. Zvýšené hodnoty aldosteronu v krvi (hyperaldosteronismus) je možno sledovat stanovením poměru $\text{U-Na}^+/\text{U-K}^+$; se vzrůstající koncentrací hormonu se poměr snižuje.

Stanovení **reninové aktivity v plazmě** je indikováno při zkoumání primárního aldosteronismu (tj. u adenomu/karcinomu nadledvin a hyperplazie kůry nadledvin) a sekundárního aldosteronismu (renovaskulární choroba, deplece solí, kardiální selhání s ascitem, těhotenství aj.). Stanovuje se poměr koncentrace sérového aldosteronu ke koncentraci reninu.

Metody stanovení reninu, angiotenzinu, kortizolu a aldosteronu:

<i>Renin</i>	RIA
<i>Angiotenzin II</i>	RIA
<i>Kortizol</i>	imunoanalýza
<i>Aldosteron</i>	kapalinová chromatografie s tandemovou hmotností spektrometrií (LC-MS/MS)

Referenční intervaly hodnot:

Kortizol, RIA, muži i ženy, přibližně:
 100 – 500 nmol/l (odběr mezi 7. – 9. hodinou)
 80 – 480 nmol/l (odběr mezi 16. – 18. hodinou)

Aldosteron: RIA, muži i ženy, přibližně:
 0,03 – 0,4 nmol/l (v klidu); 0,1 – 0,9 (po zátěži)

17.6.7. Pohlavní hormony

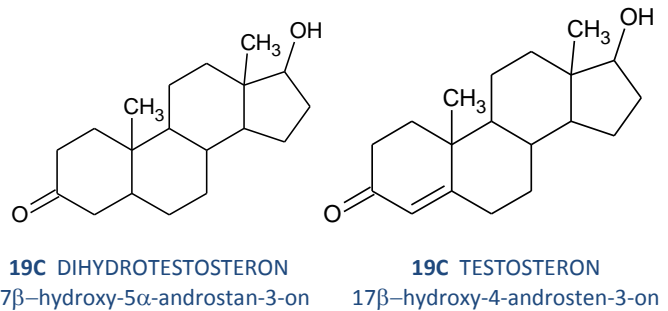
Pohlavní hormony jsou *androgeny*, *estrogeny* a *gestageny*.

Pohlavní hormony		
Androgeny	Estrogeny	Gestageny
Testosteron	Estron (E ₁)	Progesteron
Dihydrotestosteron	Estradiol (E ₂)	
	Estriol (E ₃)	

17.6.7.1. Androgeny

Testosteron

Charakteristika:
 Mužský pohlavní hormon testosteron je produkován v *Leydigových buňkách* varlat, v cílové tkáni se mění na vlastní účinnou formu, kterou je *5α-dihydrotestosteron (5α-DHT)*.



Regulace produkce:

Hypotalamus: gonadoliberin (Gn-RH), sekrece má pulsní charakter (2 – 4 hodinový rytmus)
Hypofýza: lutropin (LH) a folitropin (FSH); LH stimuluje tvorbu testosteronu v Leydigových intersticiálních buňkách varlat, FSH podněcuje tvorbu vazebného proteinu (BP) pro androgeny v Sertoliho podpůrných buňkách varlat. Testosteron inhibuje uvolňování LH (negativní zpětná vazba), inhibin brzdí uvolňování FSH.

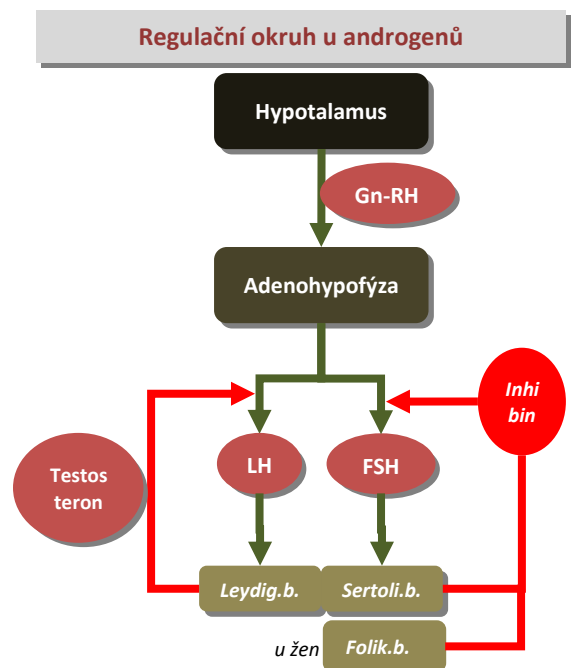
Pro zvědavé studenty: **Inhibin** (inhibin-A, inhibin-B) je dimerní protein patřící do tzv. *superrodiny TGF-β proteinů* (TGF = *Transforming Growth Factor beta*). U mužů je vylučován Sertoliho buňkami, u žen folikulárními (granulózními) buňkami, které jsou jednou z částí vaječnickového folikulu. Inhibuje produkci FSH. Inhibin-A se nachází ve zvýšených hodnotách v krevním séru těhotných žen, jejichž plod má *Downův syndrom*. Patří tedy mezi **maternální screeningové testy na Downův syndrom** ve druhém trimestru těhotenství.

Transport: Testosteron se částečně vylučuje do plazmy, kde se nachází ve vazbě se specifickým proteinem (BP).

Účinky:

- stimulace pohlavní diferenciacce (periferní účinky - změny v pubertě, anabolický účín)
- stimulace pohlavního pudu u muže (i agresivity)
- normální produkce je důležitá pro nerušený průběh spermatogeneze
- stimuluje činnost prostaty a semenných váčků

Odbourání: v játrech redukci na 17-oxosteroidy, které se vylučují močí ve vazbě s kyselinou glukuronovou či sírovou



Poruchy

↑ : *Nadprodukce hormonu* je vzácná, příčinou bývají nádory Leydigových buněk, u dospělých se neprojeví, u chlapců se projeví jako *pseudopubertas praecox* (předčasná puberta)

↓ : *Snížená produkce hormonu* se objevuje u *hypogonadismu*.

Metody stanovení testosteronu:

Vazebné testy, LC-MS/MS (*kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií*)

Referenční interval hodnot

Muži: 10 – 42 nmol/l; Ženy: 0,7 – 5 nmol/l

Pro zvládavé studenty: Na metabolické cestě k pohlavním hormonům se vyskytuje zajímavá látka, *dehydroepiandrosteron (DHEA)*, u níž se má za prokázané, že je *hormonem mládí*. Pozitivně ovlivňuje svalovou sílu, paměť, působí proti řadě chorob, včetně chorob kardiovaskulárních, byl nalezen i protirakovinný účinek (vyšší dávky u žen naopak mohou vyvolat rakovinu prsu, jedná se o steroidní hormon). U starších mužů se podává jako legální, leč poměrně drahý doplněk stravy, na omlazení organismu.

17.6.7.2. Estrogeny a gestageny (progestiny)

Progesteron

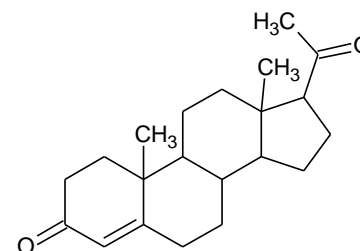
[pro = pro (lat); gestatio = nesení, stav těhotenství (lat)]

Charakteristika: Důležitý meziprodukt biogenese steroidů kůry nadledvin a androgenů. Tvoří se a vylučuje se v *corpus luteum*, ve folikulech, v kůře nadledvin a v těhotenství je produkován také placentou.

Transport: ve vazbě na specifický protein

Účinky:

- uplatňuje se v regulaci menstruačního cyklu; je vylučován v druhé polovině cyklu, tzv. *sekreční fázi*, kdy pod jeho vlivem dochází k přetváření děložní sliznice a negativně zpětnou vazbou působí na hypotalamus, tj. inhibuje tvorbu gonadoliberinu (přestávají dozrávat folikuly); tak plní svou hlavní úlohu, kterou je příprava pohlavního ústrojí ženy na přijetí a zrání oplozeného vajíčka a udržení těhotenství
- má vliv na regulaci tělesné teploty (při sekreci vzrůst o 0,4 až 0,6 °C)



21C PROGESTERON
4-pregnen-3,20-dion

Inaktivace a vylučování: v játrech, vylučuje se močí ve vazbě na kyselinu glukuronovou (jedná se o dva metabolity souhrnně zvané pregnandiol)

Metody stanovení progesteronu:

Imunoanalýza (např. automaty AxSym, Immulite aj.)

Pro zvládavé studenty

Ukázka postupu při stanovení progesteronu tenkovrstvou chromatografií:

1. hydrolyza HCL + HCHO (formaldehyd), zahřívání
2. extrakce do organického rozpouštědla
3. promytí extraktu NaOH
4. odpar
5. rozpuštění v chloroformu
6. chromatografie na sypané vrstvě Al₂O₃, spolu se standardními vzorky o vzrůstající koncentraci
7. vyvíjení v systému benzen-ethanol (42:2), 20'
8. detekce koncentrovanou kyselinou sírovou a zahřátím na 70 °C po dobu 10'
9. vyhodnocení (vytvoří se žluté skvrny, které se porovnávají se standardy)

Referenční interval hodnot

Závisí na fázi menstruačního cyklu, jestli je žena ve fertilním věku nebo po menopauze (hodnoty shodné s muži), na použité metodě. Řádově se pohybuje do desítek nmol/l

Poznámka: jak již bylo zmíněno, v moči lze stanovit (RIA) pregnandiol, což je metabolit progesteronu; referenční interval hodnot u dospělých je do 8,9 μmol/l

Estrogeny

[estrogeny – odvozeno od toho, že tyto látky vyvolávají u zvířat říji neboli estrus]

Hlavním estrogenem je *estradiol (E₂)*, nicméně hormonální účinek mají i estron (E₁) a estriol (E₃), a to v poměru E₂ : E₁ : E₃ = 10 : 5 : 1

Estradiol

Tvoří se ve vaječnicích, kůře nadledvin a intersticiálních Leydigových buňkách varlat

Regulace produkce: folitropin a lutropin v závislosti na menstruačním cyklu (viz schéma průběhu menstruačního cyklu na str. 17-42).

Účinky:

Estrogeny způsobují charakteristické rozdělení podkožní tukové tkáně a tím vývoj sekundárních ženských pohlavních znaků, působí na děložní sliznici v proliferační fázi menstruačního cyklu, spolu s progesteronem vyvolávají sekreční fázi menstruačního cyklu, retence NaCl a vody, zastavuje růst kostí do délky, povzbuzuje činnost osteoblastů, sexuální chování žen.

Inaktivace: v játrech, konjugace s kyselinou sírovou a kyselinou glukuronovou, část se vylučuje močí, část žlučí; hlavní odpadní formou je estriol

Poruchy v produkci ovariálních hormonů způsobují poruchy v menstruačním cyklu.

Metoda stanovení: kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS)

Referenční interval hodnot:

Muži: 36 – 220 $\mu\text{mol/l}$ (plazma)

Ženy: podle fáze menstruačního cyklu

Estriol

Tvorba:

- placenta
- játra plodu (z cholesterolu v kůře nadledvin přes placentu – viz kapitola *Plodová voda, fetoplacentární jednotka*)
- jako odpadní produkt estradiolu v játrech

Vzniká větší měrou v těhotenství, jeho stanovení se užívá k posouzení stavu placenty a stavu plodu.

Metody stanovení: imunostanovení

Starší metoda: fluorimetrie při 546/571 nm (s hydrochinonem, kyselinou sírovou, p-nitrofenolem v chloroformu, za varu)

Choriogonádotropin (hCG, HCG)

Placentární proteohormon (glykoprotein) podobný *hormonům hypofýzy*, ale není s nimi totožný. Stanovení se využívá k průkazu těhotenství, přičemž jedno stanovení nestačí. [zpět](#)

Metody stanovení hCG:

1. Imunostanovení (rutinní praxe, analyzátor)
2. Chromatografické techniky (plynová / GC, kapalinová / LC, tenkovrstvá / TLC)
3. Fluorimetrie

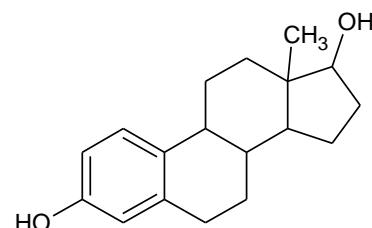
Principy komerčních testů na domácí stanovení těhotenství:

- inhibice aglutinace senzibilizovaných beraních krvinek – v přítomnosti HCG nedojde k aglutinaci (původní testy)
- imunochemický princip s využitím specifických protilátek

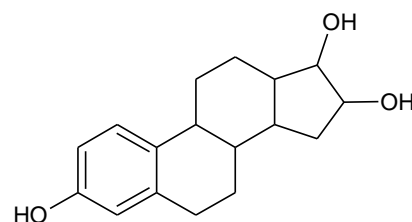
Referenční interval hodnot: 0 – 10 U/l (IMx, MEIA)

Přehled hormonů produkovaných placentou:

- estradiol
- estriol
- progesteron
- lidský choriogonádotropin (HCG, hCG)
- choriový somatomamototropin (HCS, hCS, tj. placentární laktogen)
- proopiomelanokortin (POMC)



18C ESTRADIOL
17 β -1,3,5(10)-astratrien-3,17 β -diol



18C ESTRIOL
(16 α ,17 β)-estra-1,3,5(10)-triene-3,16,17-triol

Menstruační cyklus

Menstruační cyklus je příprava ženského organismu na otěhotnění: pod vlivem hormonů uzrává gonáda (oocyt = lidské vajíčko) a hormonální působení připravuje děložní sliznici na jeho přijetí po oplodnění. Pokud se tak nestane, připravená sliznice atrofuje, odloupne se a spolu s vajíčkem odchází v podobě krvácení. Následuje nová příprava na těhotenství. Typický menstruační cyklus trvá asi 28 dní, i když jeho délka může mezi jednotlivými ženami kolísat. Dohodou se počítá první den krvácení jako den první, i když tato fáze vlastně náleží do předchozího menstruačního cyklu.

1. - 5. den: menstruace

Pokles hladiny progesteronu v těle spouští začátek menstruace - oddělení vrchních vrstev buněk sliznice. Během této doby hormony hypofýzy (gonadotropiny) vznikající na podněty gonadoliberinů z hypotalamu, povzbuzují zrání vajíčka ve vaječniku. Ten produkuje rostoucí množství estrogenu.

6. - 11. den: proliferační fáze, folikulární fáze u vaječniku

[proles = potomek (lat); ferre = nést (lat); proliferatio = novotvoření tkáně, bujení
Menstruační krvácení obvykle končí 5. dnem. Vlivem LH a FSH dozraje v jednom vaječniku vaječná buňka (oocyt). V některých případech dozrají i dvě i více vajíček, což může později vést k narození dvojčat, trojčat, čtyřčat či dokonce paterčat. LH podporuje v dozrávajícím folikulu (Graaf) tvorbu estrogenů. Estrogeny podporují během dozrávání oocytů výstavbu děložní sliznice, která se od spodních vrstev obnovuje rychlým buněčným dělením a připravují ji na uložení zárodka.

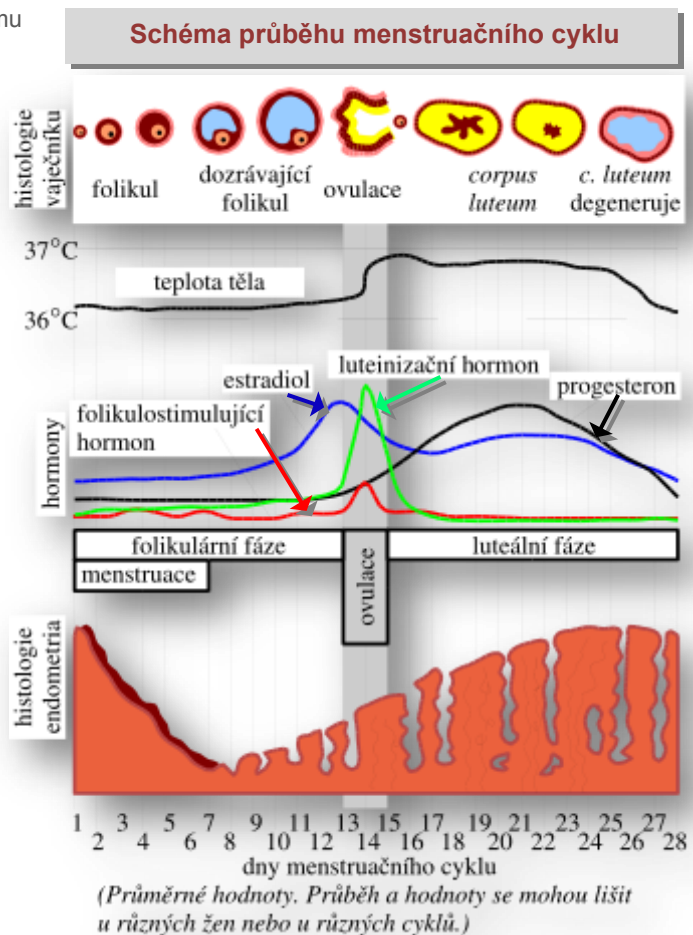
Mezi 9. a 13. dnem dosáhne hladina estrogenu svého vrcholu. Je to začátek plodného období. Hladina gonadotropinů, které způsobují zrání vajíčka, dosahuje svého vrcholu 13. dne a 14. dne se dostavuje ovulace.

12. (-14.) den: ovulace (ovum = vejce [lat])

Při vlastní ovulaci dochází k puknutí folikulu, který se vyklenuje na povrchu vaječniku a dojde k vyplavení vajíčka, které je zachyceno břišním ústím vejcovodu. Ve vejcovodu ev. dojde k oplodnění. Vajíčko je následně, pohybem řasinek ve vejcovodu, transportováno směrem do dělohy. V této fázi je děložní čípek otevřen, takže spermie mohou proniknout do dělohy. Vzhledem k časově omezené oplozovací schopnosti spermií a k omezeným možnostem oplodnění vaječné buňky je schopnost početí u ženy omezena jen na dva dny pohlavního cyklu. Po ovulaci se bazální teplota (ráno měřená) zvýší o 0,2 až 0,5 °C, čehož lze využít ke stanovení ovulace. Pokud k ovulaci během menstruačního cyklu nedojde (anovulační cykly), nedojde k uvolnění vajíčka a žena nemůže otěhotnět.

15. - 28. den: sekreční fáze, luteální fáze u vaječniku

15. - 16. den lze pozorovat hustý želatinózní hlen z hrdla děložního, který produkují žlázy děložní sliznice a má v případě oplodnění vajíčka sloužit k jeho výživě. Není-li vajíčko po ovulaci oplodněno, hladina estrogenu výrazně klesá. Z folikulu, z kterého se vajíčko uvolnilo, zbyla blanka s výstelkou buněk, do kterých se ukládá žluté barvivo (lutein). Folikul se mění ve žlázu, zvanou *corpus luteum* (žluté tělíčko), která vylučuje progesteron. 24. - 28. den aktivita žlutého tělíčka klesá tak, jak tato žláзка zaniká a hladina progesteronu se snižuje, tím se snižuje i jeho negativní zpětná vazba na hypotalamus. Na vaječniku zůstane po žlutém tělísku drobná jizvička, která časem zbledá (*corpus albicans*). Některé ženy začnou pociťovat premenstruační příznaky, jako citlivost prsů a změny nálady - zvláště podrážděnost a depresi. Může se objevit i mírný otok, způsobený zadržováním tekutin. V děložní sliznici dochází ke stále silnějším poruchám prokrvování horních vrstev, které jsou nakonec odplovány (menstruace). Začátek menstruace může být signalizován poklesem teploty o 0,5 °C. Je-li vajíčko oplodněno, zvětší se rychle probíhající dělení a během 3 - 4 dnů dospěje do dělohy. Hladina progesteronu v krvi silně stoupne a jeho produkci zajišťuje žluté tělíčko ještě do 3. měsíce těhotenství. Progesteron omezí v hypotalamu výdej gonadoliberinu, tím se zabrání dalšímu dozrávání folikulů. Několik dnů potom, co se zárodek dostane do dělohy, uchytlí se v její sliznici a za stálého buněčného dělení zde dochází ke vzniku embrya (embryon = zárodek [řec]), vytvářejí se zárodečné listy a různé tkáně a orgány. Po početí je zárodek po několik dnů vyživován sekrety vaječniku a děložní sliznice, později vzniká mezi embryem a děložní sliznicí plodový koláč (placenta). Zásobovacím vedením z placenty k plodu je pupeční šňůra.



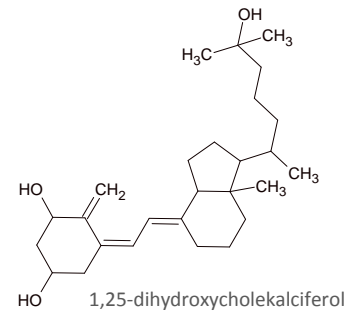
http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:MenstrualCycle_cs.svg

Poruchy menstruačního cyklu			
	Krvácení	Odborné označení	
Poruchy nástupu a ukončení menstruačních cyklů	předčasný začátek opožděný začátek předčasná menopauza opožděná menopauza	<i>menstruatio praecox</i> <i>menstruatio tarda</i>	před 9. rokem věku po 14. roku věku před 40. rokem věku po 52. roku věku
Poruchy cyklu při zachovalém rytmu krvácení	anovulační silné slabé mezi menstruacemi před menstruací po menstruaci	<i>hypermenorea</i> <i>hypomenorea</i> <i>intermenstruační</i> <i>premenstruační</i> <i>postmenstruační</i>	
Poruchy rytmu krvácení	častější méně časté	<i>polymenorea</i> <i>oligomenorea</i>	cyklus < 23 dnů cyklus > 36 dnů
Dysfunkční krvácení	nepravidelné, protrahované	<i>metrorrhagia</i>	
Stav bez menstruačního krvácení	žádné	<i>amenorea</i>	
Bolestivé syndromy provázející menstruaci	bolesti při bolesti před bolesti mezi	<i>dysmenorea</i> <i>premenstruační syndrom</i> <i>intermenstruační bolest</i>	

Kalcitriol (D-hormon, 1,25-dihydroxycholecalciferol)

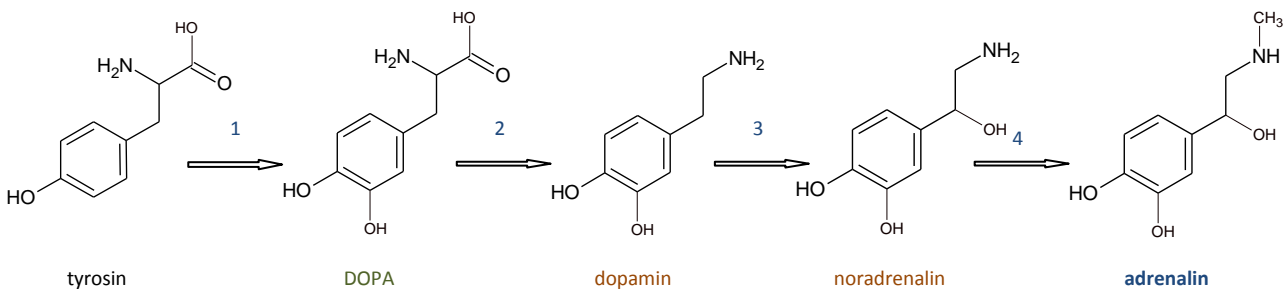
Kalcitriol se mnohými autory považuje za další steroidní hormon. Tvoří se v ledvinách (regulace *parathyrinem*), ve sliznici tenkého střeva stimuluje syntézu specifického proteinu, nutného pro vazbu a absorpci vápníku, podporuje resorpci Ca²⁺ ze střeva, má vliv na mineralizaci kostí, při předávkování dochází k odvápnění. Další podrobnosti ke kalcitriolu jsou uvedeny v kapitole 13, Vitamíny.

Metody stanovení: vazebné testy (např. metodou *CMIA* na analyzátoru *Architect* fy Abbott Laboratories, viz. kapitola *Vitamíny* aj.).



17.6.8. Hormony dřeně nadledvin (katecholaminy)

Katecholaminy jsou poměrně jednoduché látky odvozené od aminokyseliny tyrosinu.

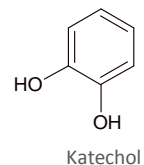


DOPA = dihydroxyfenylalanin
 dopamin = PIH (viz str 17-6 a str 17-46)

1 = tyrosin hydroyláza
 2 = DOPA dekarboxyláza

3 = dopamin-β-hydroxyláza
 4 = fenyletanolamin-N-metyltransferáza

Tyrosin je v první fázi syntézy obohacen o alkoholickou skupinu, takže tvoří strukturu typickou pro *katechol* (viz vzorec), odtud název celé skupiny těchto látek: V dalších fázích syntézy dochází k úpravě postranního řetězce. Na schématu na předchozí straně je znázorněno, kde končí v konkrétních buňkách či v konkrétní tkáni přeměna tyrosinu na konečný produkt.



Například adrenalin se tvoří (závěrečnou metylací pomocí methioninu) pouze v dřeni nadledvin. [Návrat na str. 17-31](#)

Dihydroxyfenylalanin (DOPA, L-DOPA)

Dihydroxyfenylalanin (*L-3,4-dihydroxyfenylalanin*), se vyskytuje v živočišné i rostlinné říši. Je prekursorem dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu, používá se při léčbě Parkinsonovy choroby a dopamin-responzivní dystonie (*DRD, Segawova nemoc*).

Dystonie – mimovolní kontrakce delšího trvání na jednotlivých svalech nebo svalových skupinách, často působící abnormální pohyby nebo abnormální postavení různých částí těla. Bývá i projevem některých vzácnějších vrozených poruch metabolismu (gangliosidózy aj.).

Dystonine, jeden z dyskinetických symptomů. Dyskinetickým projevem se rozumí mimovolní pohyby, které obvykle vznikají poruchami v extrapyramidovém systému mozku.

DOPA může, na rozdíl od dopaminu, procházet hematoencefalickou bariérou do centrálního nervového systému, kde se přeměňuje (DOPA dekarboxylázou se spoluúčastí vitamínu B₆) na dopamin (vlastní léčebné agens), čímž se zvyšuje jeho koncentrace a účinnost léčby Parkinsonovy choroby a dopamin-responzivní dystonie. Předávkování může vést k vedlejším účinkům, jako jsou hypertenze, srdeční arytmie, poruchy dýchání aj.

Dopamin

Dopamin je důležitou látkou v mnoha ohledech. V mozku funguje jako *neurotransmitter*, tj. přenašeč nervových vzruchů mezi nervovými buňkami. V mozku existuje několik odlišných *dopaminových systémů*, z nichž jeden hraje vedoucí roli v chování orientovaném na odměnu. Každý typ odměny vede ke zvýšení hladiny dopaminu v mozku a různé drogy, včetně kokainu, amfetaminu a metamfetaminu, zesilují účinky dopaminu. Jiné dopaminové systémy se zúčastňují řízení motoriky a sekrece několika důležitých hormonů. S dysfunkcí dopaminového systému je spojeno několik vážných chorob nervového systému, jako jsou schizofrenie, Parkinsonova choroba a některé další.

Parkinsonova choroba je degenerativní onemocnění, při kterém dochází, ve střední oblasti mozku zvané *substantia nigra* ([viz](#)), ke ztrátě neuronů produkujících dopamin. Výsledkem je dyskinetický projev, deprese aj.

Mimo centrální nervový systém dopamin inhibuje sekreci noradrenalinu a působí jako vazodilatátor. V mnoha tkáních dochází k lokální syntéze dopaminu a jeho *parakrinnímu působení*: v ledvinách zvyšuje exkreci sodných iontů a moči, redukuje motilitu zažívacího ústrojí, chrání střevní sliznici, redukuje produkci inzulínu ve slinivce, v imunitním systému redukuje aktivitu lymfocytů.

Dopamin se vylučuje také v hypotalamu a působí jako *neurokrinní inhibitor* na hypofýzu, kde negativně ovlivňuje sekreci *prolaktinu*. Nazývá se proto také *prolaktostatín*, *prolaktin-inhibující hormon (PIH)* nebo prolaktin inhibující faktor (PIF; viz úvodní část této kapitoly).

Mnoho léčiv buď pozměňuje metabolické cesty, kterými tělo vytváří dopamin, nebo dopamin přímo využívá. K léčbě se používá i samotný dopamin. Některá léčiva naopak účinky dopaminu potlačují.

Odbourání dopaminu: Normální cesta je odbourání oxidací za katalýzy enzymem *monoaminoxidázou* (MAO), často však dochází k autooxidaci dopaminu a tvorbě chinonů a volných radikálů. Tento proces může přispívat ke ztrátě buněk u Parkinsonovy choroby.

Noradrenalin (norepinefrin)

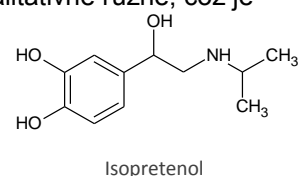
Rovněž noradrenalin (název noradrenalin je odvozen z latiny, norepinefrin z řečtiny, obojí odkazuje na zdroj) zastává roli jak neurotransmiteru, tak i hormonu. Jako hormon je zejména zodpovědný za ostrážitost a koncentraci. Jako *stresový* hormon ovlivňuje *amygdalu*, která řídí pozornost a reakce a spolu s adrenalinem tvoří základ reakce „boj a nebo uteč“. Přímě ovlivňuje srdeční tep, uvolňuje glukózu z energetických zásob, zvyšuje průtok krve kosterním svalstvem, zvyšuje okysličení mozku aj. Oblasti, na které noradrenalin působí, ze označují jako *noradrenergní*. Je syntetizován v oblasti mozkového kmene zvané *lokus coeruleus*, v postgangliových neuronech sympatiku a v dřeni nadledvin, která může být považována za jakési postgangliové nervové buňky, ačkoliv zde dochází k uvolňování noradrenalinu do krve.

Adrenalin (epinefrin)

Adrenalin (epinefrin) je klasický hormon přenášený krví, je to hormon poplachové reakce.

Účinky: Účinky jsou mnohotvárné, na určité cílové orgány působí kvantitativně i kvalitativně různě, což je způsobeno tím, že působí *přes dva typy receptorů* - $\alpha_{1,2}$ a $\beta_{1,2}$ (tzv. *adrenoreceptory*, které se dělí podle citlivosti k adrenalinu, noradrenalinu a exogennímu izoproterenolu¹⁾). Účinky jsou závislé na dávce hormonu a především na poměru receptoru α a β v cílovém orgánu.

¹⁾Isoprenalin – isoproterenol, isopropylarterenol, aminoderivát benzylalkoholu užívaný ve formě hydrochloridu; betasympatomimetikum s účinky podobnými adrenalinu.



Adrenalin – působí zhruba stejně na α i β receptory

Noradrenalin – působí převážně přes β receptory

Realizace působení hormonu:

α_1 - 2. posel - ITF (inositoltrifosfát), který působí spolu s Ca^{2+} a GMP (guanosinmonofosfát)

α_2 – prostřednictvím G_i – proteinu, který inhibuje adenylátcyklázu a také prostřednictvím cAMP

$\beta_{1,2}$ – 2. posel – cAMP

Pro zvidavé studenty: Receptory spojené s G-proteiny tvoří největší rodinu buněčných povrchových receptorů. Tyto receptory mají jednotou strukturu, tvořenou jedním polypeptidovým řetězcem sedmkrát prostupujícím lipidovou dvouvrstvou. Vazba ligandu (např. hormonu) na receptor způsobí konformační změnu receptoru a umožní mu interagovat s tzv. G-proteinem, který je situován na cytosolové straně buněčné membrány. G-protein je složen ze tří podjednotek (α , β , γ), které jsou zmíněnou interakcí aktivovány a poněkud komplikovaným způsobem předávají dále v buňce signál přinášený ligandem (podrobnosti v molekulární biologii).

Farmakoterapie:

- specifická stimulace receptorů α a β (*sympatikomimetika α a β* ; adrenergika; stimulují sympatickou část vegetativního nervového systému, čímž dojde ke zvýšení krevního tlaku, zrychlení pulzu, rozšíření dýchacích cest a všeobecnému zvýšení výkonu a spotřeby energie)
- selektivní blokáda receptorů α_1 a β (*blokátoři α_1 a β* , jsou antihypertenziva, snižují krevní tlak)

Příklad působení adrenalinu: konstrikce arteriol kůže a střev, dilatace arteriol kosterních svalů, stimulace srdeční činnosti, vzrůst krevního tlaku, vzrůst glykogenolýzy v játrech a v kosterních svalech, vzrůst lipolýzy v tukové tkáni

Odbourávání katecholaminů:

Produktem odbourávání katecholaminů jsou stabilní 3-metoxymetabolity adrenalinu a noradrenalinu *metanefrin* a *normetanefrin* (souhrnný název *metanefriny*), které mají své diagnostické uplatnění (viz dále). Tyto metabolity jsou dále metabolizovány na konjugované metanefriny. Dalšími produkty odbourání jsou kyselina vanilmandlová (KVM), homovanilová (KHV) aj. Metabolity se vylučují močí. Kyselina vanilmandlová je *mírou obratu katecholaminů*.

Metody stanovení katecholaminů:

V séru resp. v plazmě se stanovují *hormony a metanefriny*, v moči *kyselina vanilmandlová*

- HPLC s elektrochemickou detekcí (HPLC-EC).** Vzorek je podroben HPLC proceduře po předchozí separaci hormonu či metabolitu. Příprava vzorku obvykle obsahuje některou chromatografickou techniku, případně srážení, hydrolyzu apod. Některé postupy umožňují stanovit i několik hormonů vedle sebe (např. současné stanovení adrenalinu, noradrenalinu a dopaminu HPLC technikou s amperometrickou detekcí, po předchozí katexové separaci analytů).
- HPLC-EC je postupně nahrazováno LC-MS/MS, tj. kapalinovou chromatografií s tandemovou hmotnostní spektrometrií, která je jednodušší v tom smyslu, že nepotřebuje předchozí úpravu vzorku a šetří tak laboratorní práci a čas.

Stanovení plazmatických metanefrinů: screeningový test u předpokládané diagnózy feochromocytomů, nádorů dřeně nadledvin produkujících velká množství katecholaminů. Metanefriny se vylučují do krve spolu s hormony což vede k nárůstu jejich hladiny. Pro identifikaci feochromocytomu je stanovení metanefrinů citlivějším a specifitějším testem než stanovení katecholaminů. Metoda stanovení je totožná s metodou pro stanovení katecholaminů.

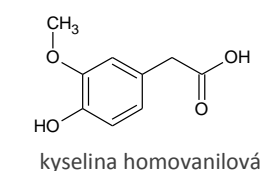
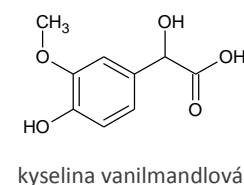
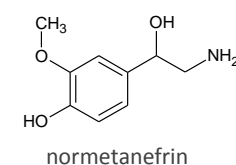
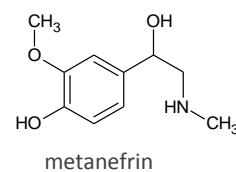
Klinické poznámky

↓ *Stavy z nedostatku katecholaminů* jsou vzácné, hypofunkce dřeně nadledvin se neprojeví, neurony stačí hormony syntetizovat

↑ *Nadbytek* je způsoben hyperfunkcí z nádorů (*feochromocytomy a paragangliomy*): hypertenze, zvýšený metabolismus, záchvatové bolesti hlavy, tachykardie, pocení

Referenční interval hodnot pro kyselinu vanilmandlovou (KVM) v moči

11,4 – 30,0 nmol/l



17.6.9. Tkáňové hormony

Tkáňovými hormony se nazývají různorodé látky hormonální povahy, produkované v různých buňkách mimo endokrinní žlázy. Patří sem např. oxid dusnatý, ale i peptidy o desítkách aminokyselin, dále dopamin a noradrenalin a další látky. Jejich funkce je rovněž různorodá. Lze rozlišovat (viz str. 17-3) *tkáňové hormony* tvořené neendokrinní tkání (např. gastrin), a *mediátory*, působící v místě vzniku (např. histamin).

Klinicky se nestanovují. Některé se používají při funkčních zkouškách GIT (dříve histamin, nyní pentagastrin, což je syntetický analog gastrinu, sekretin, pankreozymín).

Léčebně uplatnění mají např. dopamin, erytropoetin, oxid dusnatý.

Výčet některých tkáňových hormonů

Hormon	Místo vzniku	Hlavní funkce
Angiotenzin	Proteolýzou v krevním oběhu z angiotenzinogenu	Vazokonstrikce, sekrece aldosteronu
Bradykinin	Proteolýzou z bradykininogenu	Vazodilatace
Endorfiny	CNS, β -lipotrofin (součást POMC)	Tlumí v CNS reakci na bolest
Noradrenalin	Adrenergní nervová vlákna	Neurotransmitter
Dopamin	CNS	Neurotransmitter, inhibice sekrece prolaktinu
Kyselina γ -aminomáselná (GABA)	CNS	Neurotransmitter (inhibiční spoje)
Serotonin	Argentofinní buňky střeva	Kontrakce svalstva cév a GIT
Histamin	Žírné buňky	Mediátor alergické reakce
Natriuretické peptidy (ANP, BNP, CNP)	Svalovina srdečních síní, CNS, endotel	Zvýšení exkrece Na^+ ledvinami
Prostaglandiny (PG) prostacyklin (PGI_2) tromboxan (TXA_2)	Různé buňky Endoteliální buňky Trombocyty	Ovlivnění hladkého svalstva cév, dělohy aj. Vazodilatace, snížení agregace trombocytů Opačný účinek než prostacyklin
Gastrin	Sliznice pylorické části žaludku	Sekrece žaludeční šťávy
Sekretin	Sliznice duodena	Sekrece pankreatické šťávy
Pankreozymín (= cholecystokinín)	Sliznice duodena	Sekrece pankreatické šťávy, kontrakce žlučníku
Leptin	Adipocyty	Regulace tělesné hmotnosti
Oxid dusnatý (NO)	Endotel a řada dalších buněk	Vazodilatace, imunitní funkce, neurotransmitter aj.

Zdroj: Jaroslav Racek et al., *Klinická biochemie*, Galén, 1999, Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, 1999; upraveno

Cytokiny

(*cyto*-,ř., buňka; *-kinos*-,ř., pohyb)

Cytokiny jsou signální molekuly využívané při mezibuněčné komunikaci. Pomocí cytokinů se buňky ovlivňují na větší vzdálenosti. Působí zejména v imunitním systému, kde ovlivňují růst, diferenciaci a chování buněk. Jsou to malé molekuly bílkovinné povahy (proteiny, peptidy, glykoproteiny) produkované četnými buňkami imunitního systému a gliovými buňkami nervového systému.

Prakticky každá jaderná buňka produkuje IL-1, IL-6 a TNF- α . Zejména tato skutečnost, rozsáhlá distribuce buněčných zdrojů cytokinů, je odlišuje od (klasických) hormonů, které jsou vylučovány endokrinními žlázami. V podstatě nic nebrání tomu, abychom je zařadili mezi tkáňové hormony. Působí autokrinně, parakrinně i endokrinně.

Často spolupracuje několik cytokinů současně (*cytokinová síť*). Cytokiny jsou ve svých účincích *pleiotropní* (působí na několik různých druhů buněk) a mnohdy mohou být jednotlivé cytokiny nahrazeny jinými (*redundance*).

Účinkování cytokinů je zprostředkováno odpovídajícími specifickými receptory, které tvoří rodiny a superrodiny (např. *superrodina imunoglobulinů*, *rodina hematopoietického růstového faktoru*, *rodina interferonu*, *rodina tumor nekrotizujících faktorů* atd.). Receptory cytokinů se obvykle skládají ze dvou, někdy ze tří podjednotek. Jedna podjednotka obstarává spojení s cytokinem, druhá se signalizačními intracelulárními molekulami. Skutečnost, že tato, signalizační podjednotka bývá sdílena několika cytokinovými receptory, je sdružuje do zmiňovaných „rodin“. Vlastní účinky jednotlivých cytokinů jsou ovlivňovány jeho extracelulárním množstvím, přítomností a množstvím receptoru na povrchu buňky a signálech, aktivovaných vazbou na receptor a směřujících do buňky. Cytokiny regulují (prostřednictvím kaskád či intracelulární signalizace navazujících na vazbu cytokinu na receptor) některé geny (ve smyslu aktivity i inaktivity) a jejich transkripční faktory (aktivátory či represory genové aktivity). Výsledkem je produkce dalších cytokinů, vzrůst počtu povrchových receptorů pro další molekuly nebo potlačení vlastních účinků (inhibice zpětnou vazbou).

Názvosloví cytokinů se postupně vyvíjelo, některé formy byly opuštěny, jiné nastoleny, některé názvy přetrvávají z původních představ. Zhruba od roku 2008 se cytokiny řadí mezi *imunomodulační agens*.

Rozeznává se několik skupin cytokinů, kde názvy jsou poplatné spíše *historickému vývoji*, než strukturním a funkčním vztahům:

- *Interleukiny* (IL-1 až IL-?: denně se objevují nově objevené interleukiny, u kterých se pokračuje v postupném číslování za pomlčkou; v době psaní textu byl poslední látkou tohoto typu IL-37). Interleukiny se podílejí na regulaci imunitních dějů. Název této skupiny pochází od prvotní domněnky, že jsou to látky produkované (pouze) leukocyty.
- *Chemokiny* (IL-8 a další molekuly s chemotaktickou aktivitou)
- *Interferony* (IFN- α , IFN- β a IFN- γ ; regulátory imunity, složky antivirových obranných mechanismů)
- *Transformující růstové faktory* (TGF- α , TGF- β)
- *Faktory stimulující kolonie* (CSF: G-CSF stimulují v kostní dřeni diferenciaci granulocytů, M-CSF stimulují diferenciaci monocytů a GM-CSF oba typy myeloidních buněk)
- *Faktory nekrotizující nádory* (TNF = TNF- α ; kachektin; lymfotoxin = LT = TNF- β ; tyto látky působí regulačně a cytotoxicky)
- *Jiné růstové faktory* (SCF – růstový faktor kmenových buněk; EPO – erythropoietin; FGF – růstový faktor fibroblastů; NGF – nervový růstový faktor; LIF – faktor inhibující leukemii; aj.).

Existuje i *klasifikace podle struktury*, kde členové každé skupiny vykazují určitou podobnost v pořadí aminokyselin i v celkové prostorové struktuře molekul. Takže se rozeznávají *strukturní skupiny*

- *Hemopoietiny*
- *Interferony a rodina IL-10*
- *Skupina IL-1*
- *Skupina IL-12*
- *Skupina TNF*
- *Skupina TGF- β*
- *Chemokiny*
- *Ostatní* (mají struktury odlišné od struktur jiných cytokinů)

Rovněž existuje **klasifikace cytokinů podle funkce**. Rozlišují se cytokiny

- *prozánětlivé* (podporující zánětlivou reakci)
- *protizánětlivé* (s převážně inhibičním účinkem na zánětlivé reakce)
- *s aktivitou růstových faktorů*
- *uplatňující se v humorální protilátkové imunitě*
- *uplatňující se v buněčně zprostředkované imunitě*
- *s antivirovým účinkem*.

Pro podrobnosti je třeba nahlédnout do učebnic imunologie.

Působení cytokinů je spojováno s mnoha chorobnými stavy – od většiny depresí, přes Alzheimerovu chorobu, po rakovinu. Hladiny v plazmě mohou být zvýšeny nebo změněny. Zvýšená sekrece cytokinů může spustit nebezpečný syndrom známý jako cytokinová smršť (*cytokine storm, hypercytokinemie - potenciálně fatální imunitní reakce, která sestává z pozitivního feedback-loopu, tj. zpětné smyčky, mezi cytokiny a imunitními buňkami, což vede ke značnému zvýšení hladin různých cytokinů*).

Plazmatické hladiny různých cytokinů mohou poskytnou informaci o přítomnosti nebo i prediktivní hodnotu zánětlivých procesů včetně autoimunitních onemocnění jakým je revmatoidní artritida, rovněž jako o imunomodulačních efektech potravin a léků (*drog, drugs*). Navíc, zvýšené hladiny IL-7, důležitého cytokinu účastnícího se homeostáze T-buněk, byly detekovány v plazmě pacientů infikovaných HIV.

V současné době mají cytokiny (jejich stanovení) jasný význam v infekčním lékařství, nefrologii, kardiologii, pneumologii a dalších oborech, nezastupitelné jsou v transplantologii (včasné zachycení zvýšené sekrece některých cytokinů může zabránit vážné komplikaci, tzv. *multiorgánovému selhání (multi-organ failure, MOF)*). Význam cytokinů do budoucna poroste, a to i z hlediska jejich využití v léčbě.

Terapeutické využití cytokinů

Je možné díky poznání jejich biologických funkcí a také díky možnosti získat je v dostatečném množství pomocí metod genového inženýrství. Produkty získané těmito metodami se označují rHu-, tj. rekombinantní, humánní, např. *rHu-IL-2*. Praktické využití mají zejména růstové faktory (*CSF, colony stimulating factor, faktor stimulující kolonie*), IL-2 a interferony.

Příklady

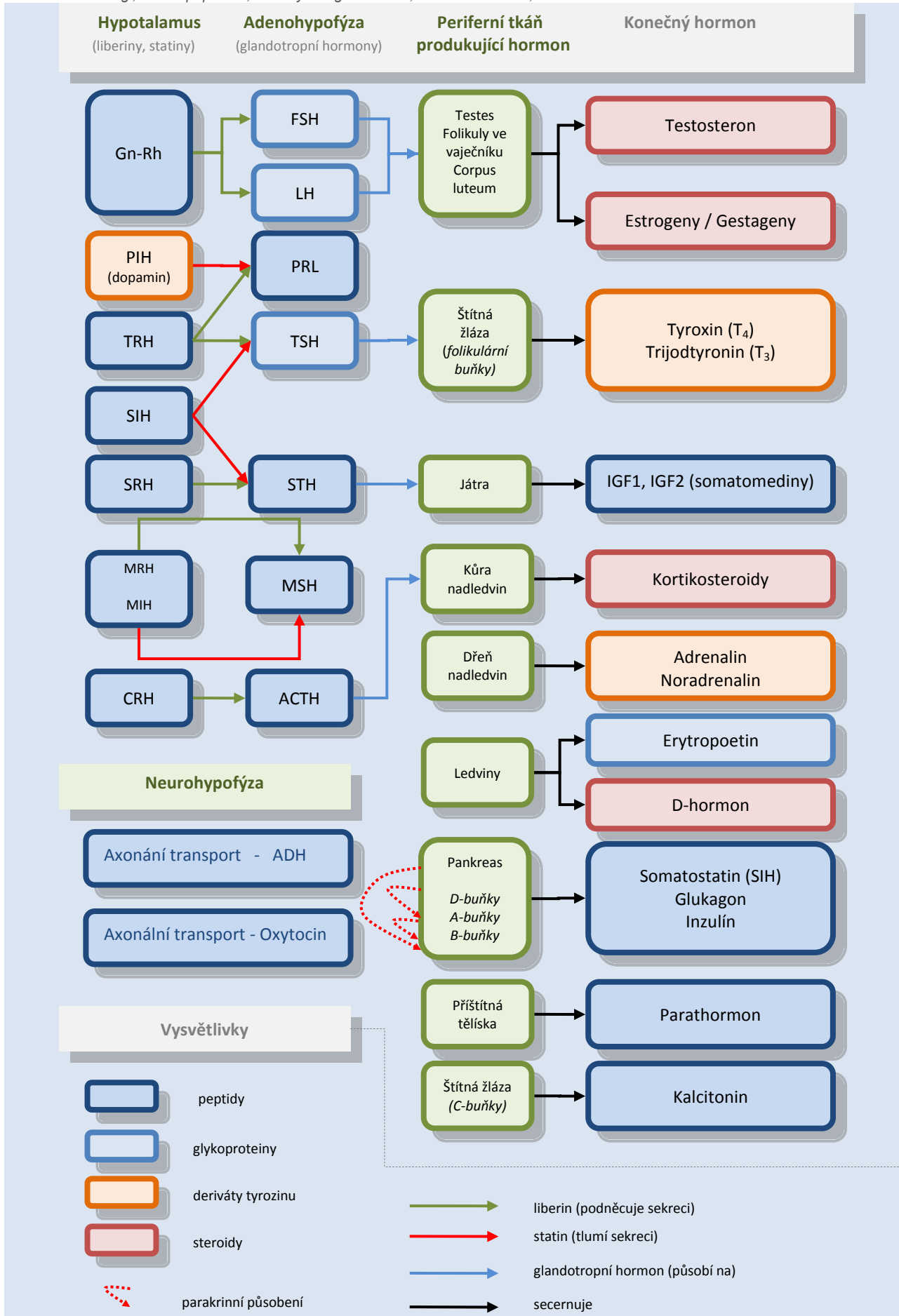
Zkratka	Terapeutické použití	Stav
IL-2	Karcinom ledvin, melanom	
IL-4	autoimunita	<i>klinické zkoušky</i>
IL-6	nedostatek trombocytů	<i>klinické zkoušky</i>
IL-8	onkologie	<i>klinické zkoušky</i>
IL-10	autoimunita	<i>klinické zkoušky</i>
IL-12	onkologie	<i>klinické zkoušky</i>
IL-16	AIDS	<i>klinické zkoušky</i>
INF- α	melanom, karcinom ledvin, leukemie z vlasatých buněk, hepatitida B a jiné chronické virózy	
INF- β	roztrošená skleróza	

Vysvětlivky zkratek

Zkratka	Původ zkratky	Český název
TGF	<i>Transforming Growth Factors</i>	Transformující růstové faktory
CSF	<i>Colony Stimulating Factors</i>	Faktory stimulující kolonie
TNF	<i>Tumor Necrosis Factors</i>	Faktory nekrotizující nádory
SCF	<i>Stem Cell Factor</i>	Růstový faktor kmenových buněk
FGF	<i>Fibroblasts Growth Factor</i>	Růstový faktor fibroblastů
NGF	<i>Neural Growth Factor</i>	Nervový růstový faktor
LIF	<i>Leukemia Inhibiting Factor</i>	Faktor inhibující leukemii

17.7. Přehled („klasických“) hormonů – shrnutí

Podle S. Silberagl, A. Despopoulos, Atlas fyziologie člověka, Grada Avicenum, Praha 1993



17.8. Kontrolní otázky a pokyny

1. Jaký je rozdíl mezi endokrinním a nervovým systémem řízení organismu?
2. Jak zní „klasická“ definice hormonů?
3. Do jaké skupiny molekul řadíme hormony? Které další látky např. do této skupiny patří?
4. Zopakujte si základní typy působení hormonů a uvědomte si rozdíly.
5. Jaké jsou obecné funkce hormonů? U jednotlivých hormonů vysvětlete důsledky pro organismus z jejich nad- i podprodukce.
6. Jak můžeme dělit hormony do skupin? Nebo jenom do jedné? Nebo je více hledisek – principů dělení?
7. Jaké jsou obecně možnosti stanovení hormonů? Vysvětlete u jednotlivých hormonů jak s stanovují.
8. Co je to receptor?
9. Jak konkrétně hormon působí? Vysvětlete minimálně dva způsoby účinku hormonů. Chápete rozdíl mezi nimi?
10. Zkuste z paměti nakreslit schéma řízení produkce hormonů a zkontrolujte ho s učebním textem. Vysvětlete schéma. Platí pro všechny hormony?
11. Co je to hypotalamus? Které látky s hormonálním účinkem produkuje? Kolik jich je a jak se jmenují?
12. Co je to hypofýza, adenohipofýza a neurohypofýza?
13. Jak je to s hormony neurohypofýzy? Co jsou skutečně zač?
14. A co hormony adenohipofýzy? Jsou něčím specifické? Jsou si některé něčím podobné? Pokud ano, čím? Jaký mají obecný název a proč?
15. Co víte o hormonech štítné žlázy?
16. Co jsou to C-buňky štítné žlázy a co jsou to příštítná tělíska? Jak fungují parathormon a kalcitonin? Který hormon se ještě uplatňuje v metabolismu kalcia?
17. Co víte o hormonech slinivky břišní? Pochopili jste příčiny diabetes mellitus (DM)? Vyjmenujte je!
18. Co všechno víte o laboratorní diagnostice DM? Co víte o sledování DM? Jakou roli v této oblasti hraje glykovaný hemoglobin a co to vlastně je? Jaká je doporučená metoda jeho stanovení? V jakých jednotkách se vyjadřuje? Proč jsme se v této oblasti zmiňovali o stanovení albuminu v moči?
19. Které žlázy či tkáně produkují steroidní hormony? Co je prekurzorem těchto hormonů? Jak se dělí a jaké mají funkce? Je lidský choriogonadotropin steroidním hormonem?
20. Jak je to s regulací produkce steroidních hormonů? Co je to systém renin-angiotenzin?
21. Prostudujte si nádhernou hormonální souhru v menstruačním cyklu.
22. Co jsou to katecholaminy a jaké mají funkce? Co jsou to alfa a beta receptory?
23. Co rozumíme tkáňovými hormony? Které důležité umíte vyjmenovat? Jakou mají funkci?
24. Co jsou to cytokiny? K čemu je buňky využívají?
25. Pokuste se cytokiny rozdělit podle několika hledisek. Mají nějaký význam v medicíně?

Užitečná adresa – *Funkce buněk a lidského těla*, multimediální skripta, kapitola XI. Regulační mechanismy 1: Endokrinní regulace, podkapitola 1. Funkční morfologie endokrinního systému:

<http://fbt.cz/skripta/xi-regulacni-mechanismy-1-endokrinni-regulace/1-funkcni-morfologie-endokrinniho-systemu/>

OBSAH:

Kapitola 17 Hormony	17-1
17.1. Rozdělení hormonů	17-2
17.2. Způsob účinku hormonů	17-2
17.2.1. Receptory	17-3
17.2.1.1. Receptory pro proteinové a peptidové hormony a katecholaminy	17-3
17.2.1.2. Receptorové proteiny uvnitř buněk	17-3
17.2.2. Dva hlavní způsoby účinku hormonů	17-3
17.2.2.1. Princip druhého přenašeče	17-3
17.2.2.2. Kontrola genové aktivity	17-4
17.3. Řízení produkce hormonů	17-4
17.4. Faktory ovlivňující hladinu hormonů v plazmě	17-5
17.5. Metody stanovení hormonů	17-5
17.6. Jednotlivé hormony	17-6
17.6.1. Hormony hypotalamu	17-6
17.6.1.1. Neurosekreční peptidy	17-6
ADH a oxytocin	17-7
17.6.2. Hormony hypofýzy	17-7
17.6.2.1. Hormony neurohypofýzy	17-7
Adiuretin (ADH)	17-7
17.6.2.2. Hormony adenohipofýzy	17-8
Gonadotropiny (FSH, LH)	17-8
Adrenokortikotropin (kortikotropin, ACTH)	17-9
Tyreotropin (thyreotropin, thyrotropin, tyrotropin, TSH)	17-10
Prolaktin (laktotropní hormon, mammotropin, PRL)	17-11
Somatotropin (STH)	17-12
17.6.3. Hormon epifýzy	17-13
Melatonin	17-13
17.6.4. Hormony štítné žlázy a příštítných tělísek	17-14
Tyroxin (tetrajódtyronin, T4), trijódtyronin (T3), reverzní trijódtyronin (rT3)	17-14
Kalcitonin (tyreokalcitonin, CT)	17-17
Parathormon (paratyřin, parathyroid hormone, PTH)	17-18
17.6.5. Hormony slinivky břišní	17-20
Inzulín	17-20
Diabetes mellitus	17-22
Glukagon	17-30
Somatostatin (SIH)	17-31
Metabolický syndrom	17-31
17.6.6. Hormony nadledvin a pohlavních žláz	17-33
Hormony kůry nadledvin	17-36
17.6.6.1. Glukokortikoidy	17-36
Kortizol	17-36
17.6.6.2. Mineralokortikoidy	17-36
Aldosteron	17-36
17.6.7. Pohlavní hormony	17-38
17.6.7.1. Androgeny	17-38
Testosteron	17-38
17.6.7.2. Estrogeny a gestageny (progestiny)	17-39
Progesteron	17-39
Estradiol	17-40
Estriol	17-40
Choriogonádotropin (hCG, HCG)	17-40
Menstruační cyklus	17-41
Kalcitriol (D-hormon, 1,25-dihydroxycholecalciferol)	17-42
17.6.8. Hormony dřene nadledvin (katecholaminy)	17-42
17.6.9. Tkáňové hormony	17-45
Cytokiny	17-46
17.7. Přehled „klasických“ hormonů – shrnutí	17-48
17.8. Kontrolní otázky a pokyny	17-49