



MASARYKOVA UNIVERZITA

Morfologická a funkční patologie I.

22. 11. 2016

Patofyziologie
endokrinního systému II.

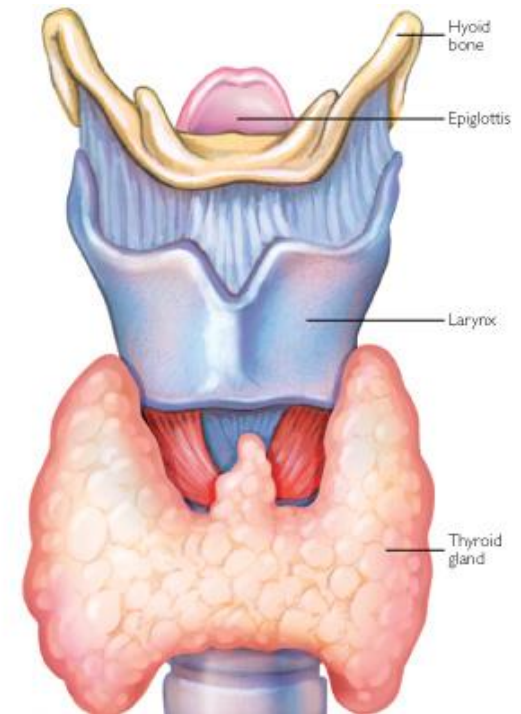


Mgr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D.
plinhart@med.muni.cz

Štítná žláza

Fce

- **↑ metabolické aktivity tkání** – ↑ aktivity Na^+/K^+ ATPázy, ↑ spotřeby O_2 a ↑ produkce tepla
- pozitivní vliv na **růst a vyžívání tkání**
- **↑ lipolýzy a resorpce glycidů z GIT**
- **↑ exprese adrenergických receptorů** např. na myokardu
- v prenatálním vývoji důležitá při **vývoji skeletu (STH), nervového systému**



Štítná žláza

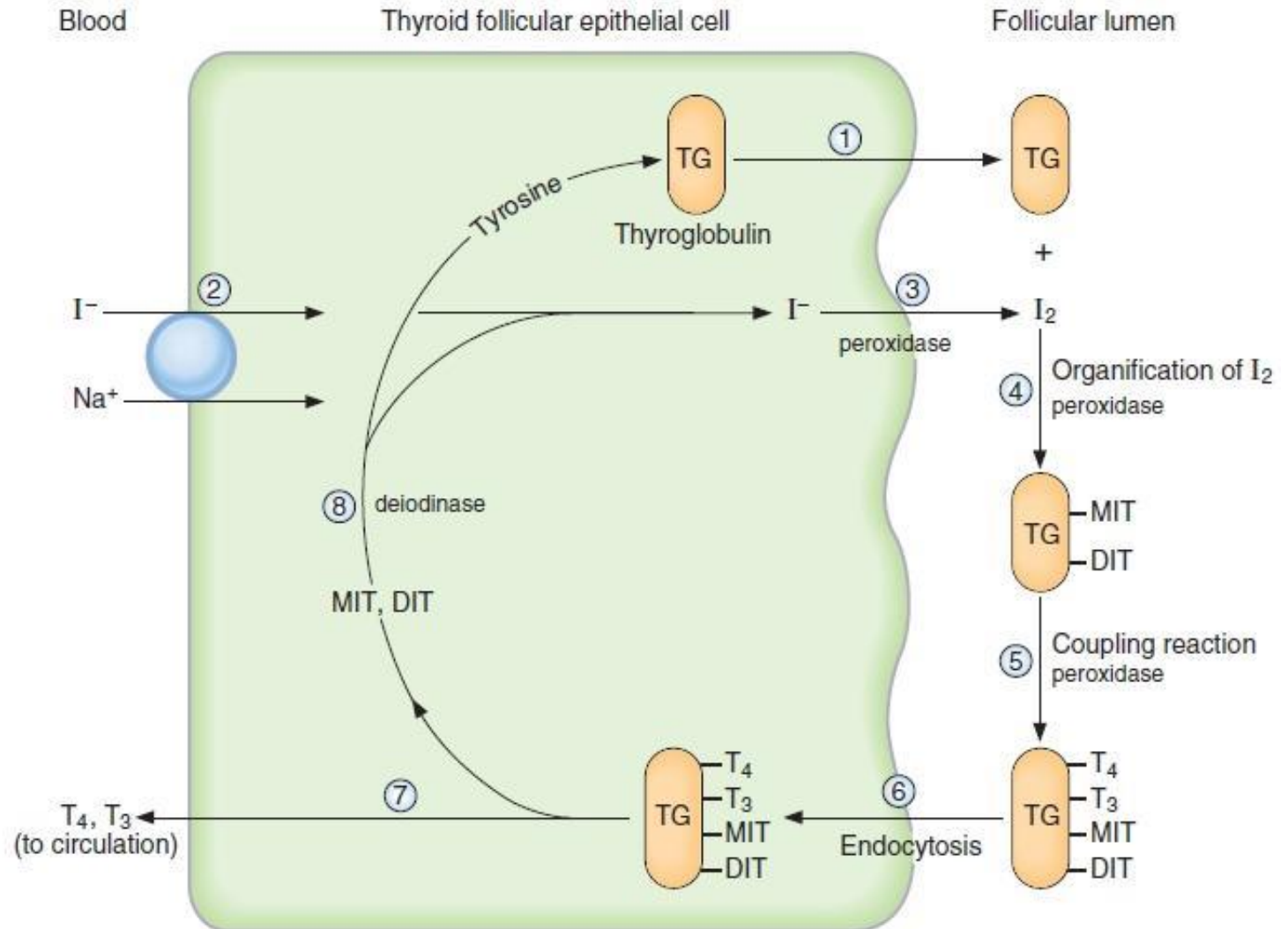
- **tyroxin** (T4) – hlavní, fce: MTB, růst a vývoj
- **trijodothyronin** (T3) – 10x biologicky aktivnější
- vazba na nukleární receptory → ↑ exprese řady MTB enzymů

Syntéza tyroidních hormonů

- z Tyr vázaném v tyreoglobulinu ŠŽ
- počáteční krok je transpost jodu do folikulárních b. ŠŽ – jodidová pumpa (c jodu vně b. je 25x < uvnitř b.)

Štítná žláza

Syntéza tyroidních hormonů



Štítná žláza

Kontrola syntézy a sekrece

- **tyreotropin (TSH)**
- ↑ aktivity jodidové pumpy
- stimulace endocytózy jodovaného tyreoglobulinu a následnou sekreci proteolýzou uvolněného T3 a T4
- produkce TSH je stimulována **TRH** a regulovaná NZV tyroidními hormony

Transport tyroidních hormonů krví

- 99,9 % T4 je vázáno na plazmatické bílkoviny
- T4 je převážně transportován TBG s afinitou pro T4 10x > pro T3
- další transportní proteiny: tyroxin vázající prealbumin, albumin
- v periferiích je částečně T4 dejodován na T3

Štítná žláza - endokrinopatie

Tyreopatie

- onemocnění ŠŽ tvoří kolem 90 % všech endokrinopatií
- postihuje 5 – 7 % české populace, ženy jsou postiženy 4 – 6krát častěji než muži
- **hlavní příčiny tyreopatií:**
 - nedostatek jódu a přítomnost strumigenů v potravě (látky narušující vstřebávání a organifikaci jódu), infekční nemoci, tumor, ozáření krku, traumata, genetická predispozice, vrozené poruchy receptorů a enzymů ...

Štítná žláza - endokrinopatie

Tyreopatie

Eufunkční struma

- zvětšení ŠŽ nad objemovou normu, která činí u žen 18 ml a u mužů 22 ml
- hodnoty jsou geograficky závislé, existují endemické oblasti, kde je nutno hodnoty upravovat
- při eufunkční strumě je produkováno dostatečné množství hormonů ŠŽ
- klasifikace dle struktury:
 - **difuzní, uzlovitá** (uninodulární, polynodózní).
- klasifikace dle etiopatogeneze:
 - **dyshormonogenetická** struma (porucha metabolismu hormonů štítné žlázy),
 - **endemická** struma (vznik na podkladě nedostatku jódu v potravě, zánět, nádor)



Štítná žláza - endokrinopatie

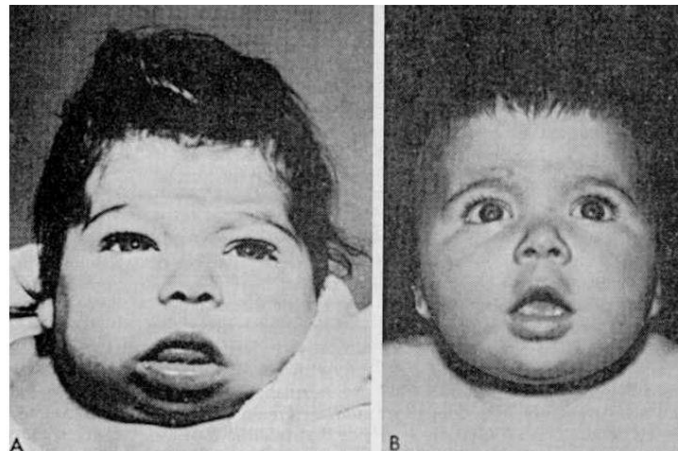
Tyreopatie

Hypofce

Kretenismus

- v dětství (i plod in utero) – porucha vývoje žlázy nebo endemický deficit jódu
- poruchy růstu (kratší končetiny)
- poruchy intelektu, spavost, únava, svalová slabost
- zácpa, velké břicho

6 MONTHS OLD BOY with CRETINISM & 4 MONTHS
AFTER TREATMENT STARTED

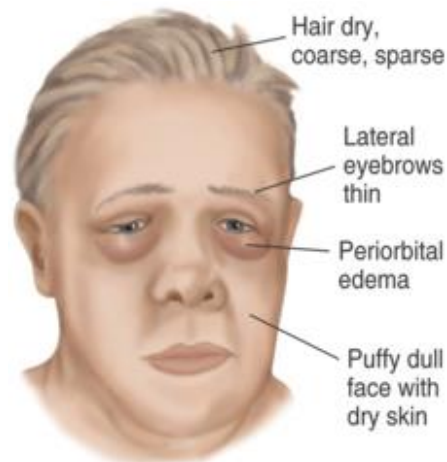


Štítná žláza - endokrinopatie

Tyreopatie

Hypofce

- v dospělosti
- struma, nesnášenlivost chladu
- KVS – zpomalená srdeční frekvence a smížená kontraktilita
- GIT – snížená motilita a sekrece, nárůst váhy
- NS – snížený svalový tonus a dráždivost, nespavost, zpomalené reflexy a myšlení
- suchá studená kůže, myxedém
- MTB – hypercholesterolémie, porucha glycidového MTB
- **myxedémové koma**

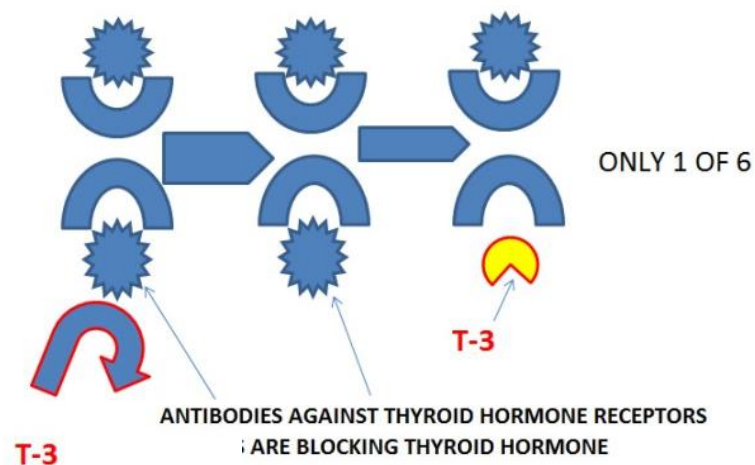
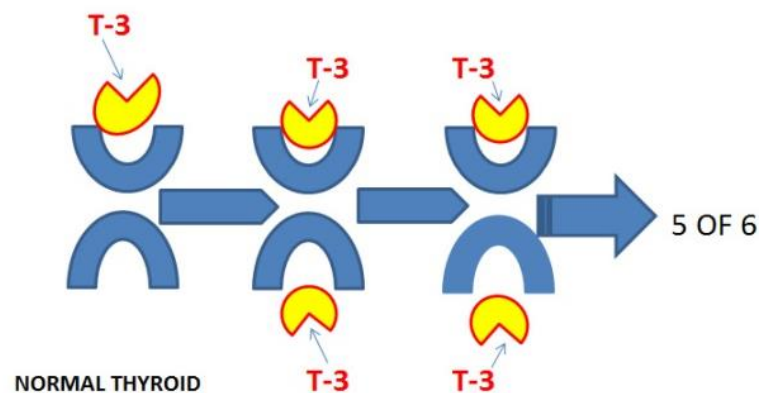


Štítná žláza - endokrinopatie

Hypofce

Hashimotova tyreoiditida

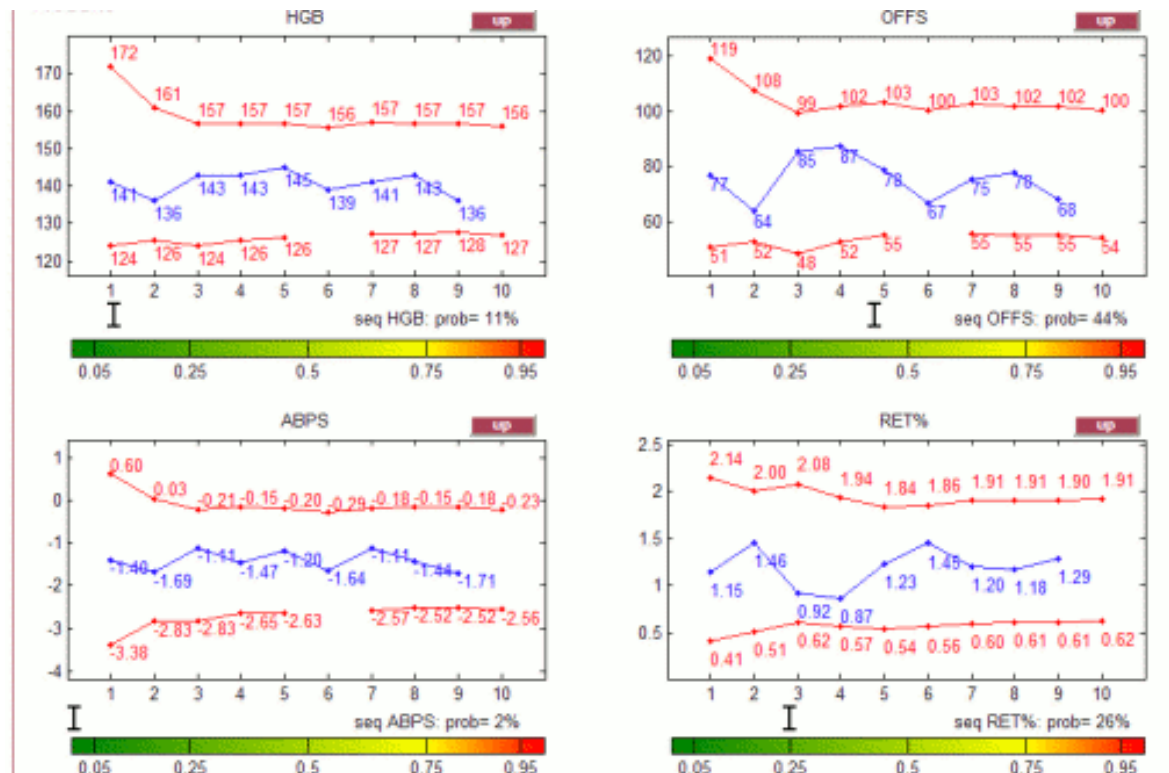
- autoimunní
- defekt fce supresorových T lymf, Th lymf pak stimulují B lymf k tvorbě protilátek (Tg Ab, TPO Ab, TSH-R (block) Ab) proti antigenům ŠŽ
- lymf uvolňují cytokiny, rozvoj zánětu a destrukce ŠŽ



Štítná žláza - endokrinopatie

Kazuistika

- autoimunní hypotyreóza
- atlet - biologický pas
- substituce - L-tyroxin



Štítná žláza - endokrinopatie

	Hypofce	Hyperfce
Bazální MTB obrat	↓	↑
Senzitivita na katecholaminy	↓	↑
Znaky	rysy myxedému, hluboký hlas, útlum růstu (v dětství)	exoftalmus, pomalé mrkání
c CHL	↑	↓
chování	mentální retardace, bradypsychismus, somnolence	neklid, iritabilita, úzkost, hyperkineza, neschopnost odpočívat
KVS	↓ srdeční výdej bradykardie	↑ srdeční výdej tachykardie a palpitace
GIT	obstipace, ↓ chuť k jídlu	diarhea
další	lomivá a suchá kůže, intolerance chladu, ↓ pocení	tenká a lesklá kůže, intolerance tepla, ↑ pocení

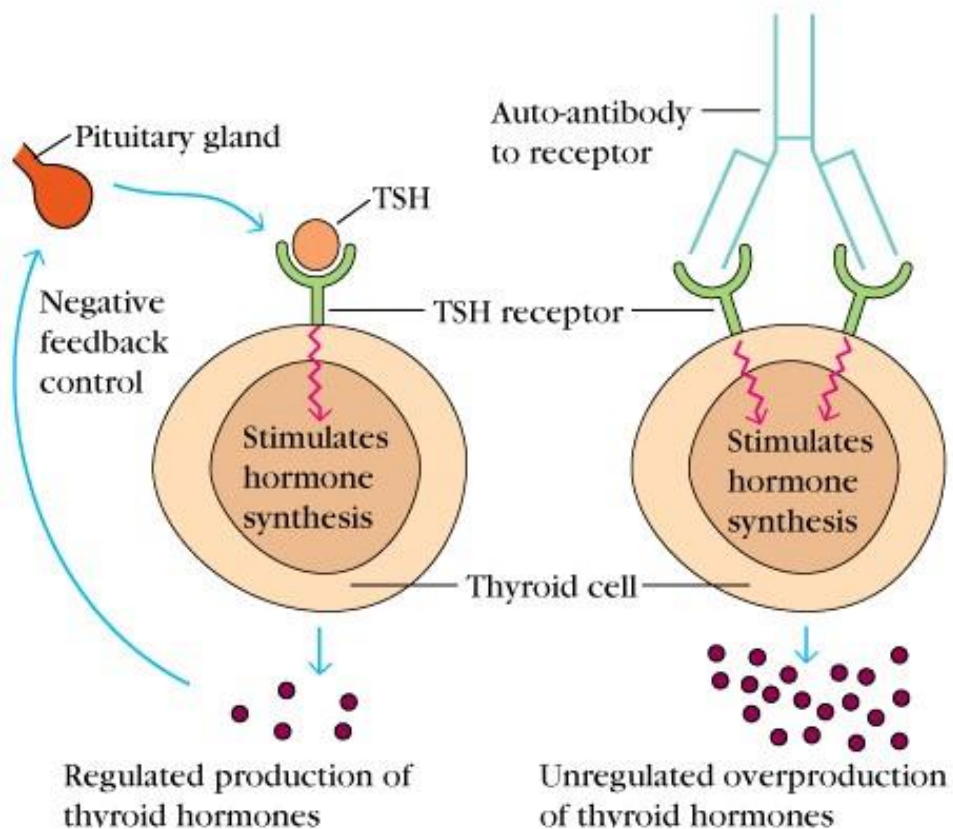
Štítná žláza - endokrinopatie

Hyperfce

Hypertyreóza (tyreotoxikóza)
– např. **Graves-Baseowova nemoc**

- autoimunitní
- tvorba abnormálního stimulatoru (TSH-R(stim)Ab), který se váže na TSH receptory a aktivuje adenylácyklázu, což vyvolává hypersekreci tyreoidních hormonů
- u mladších žen (5:1)

STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)



Štítná žláza - endokrinopatie

Hyperfce

Hypertyreóza (tyreotoxikóza) – např. Graves-Basedowova nemoc



- **tyreotoxická krize**
- **endokrinní orbitopatie**

Štítná žláza

- **tyreokalcitonin** - ↓ c Ca^{2+} a PO_4^{4-} v krvi jejich ukládáním do kostí (proti **PTH**)
- **kalcitriol** (játra, ledviny- vliv **PTH**) – aktivní forma vit. D, ↑ tvorbu Ca vázajícího proteinu = zvýšení plazmatické hladiny Ca vázaného ze střeva, ↑ reabsorbce PO_4^{4-} v ledvinách (proti **PTH**) - kvalita kostí a imunitní systém
- **VDR** – v mnoha tkáních, vit. D ovlivňuje transkripci stovek genů
- **další fce vit. D** - preventivní a terapeutické v souvislosti s nádorovými a autoimunitními chorobami (T1DM), T2DM, KVS a infekční choroby, neuropsychiatrické poruchy, HT a preeklampsie

Příštítná tělíska

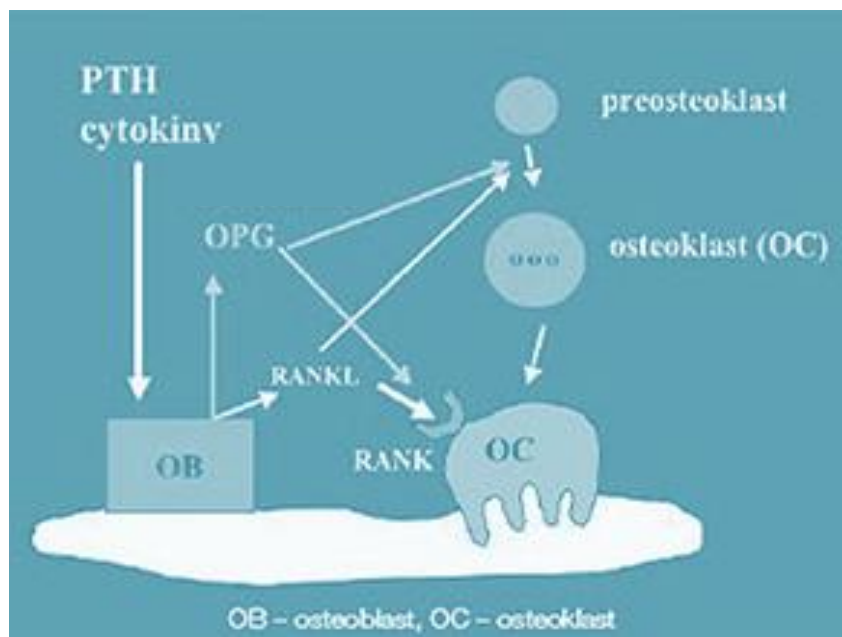
Fce

- čtyři tělíska v „rozích“ štítné žlázy
- regulace hladiny ionizovaného Ca - reaguje na nízké hladiny PTH
- ovlivňuje b.
 - ledvin – ↑ reabsorpce profiltrovaného Ca^{2+} , ↓ reabsorpce PO_4^{4-} , ↑ tvorby vitamínu D_3
 - kostí – uvolnění mobilizovaného Ca^{2+} , aktivace osteoklastů
 - střev – ↑ absorpce Ca^{2+}

Příštítná tělíska

parathormon (PTH)

- ↑ c Ca^{2+} v krvi (z kostní tkáně), stimuluje tvorbu kalcitriolu
- ↑ vyplavování HPO_4^{2-}



Příštítná tělíska

Poruchy fce

- primární poruchy – poruchy vlastní žlázy
- sekundární poruchy – způsobené změnami koncentrace vápenatých iontů v důsledku jiných chorob
- terciární - při dlouhotrvající sekundární hyperparatyreóze, kdy se jedno nebo více tělísek vymkne kontrole a začne autonomně produkovat PTH
- poruchy reaktivity tkání pseudohypoparatyroidismus

primary and tertiary are pretty similar

	Ca	Pi	PTH	1,25-D
1° HPT	↑	↓	↑	↑
2° HPT	↓	↑ or ↓	↑↑	↓
3° HPT	↑	↑ <small>their kidneys don't work</small>	↑↑	↓ <small>kidneys can't make vit D because they've failed</small>

Tertiary is someone who has autonomously secreting PTH glands

Příštítná tělíska

Poruchy fce

1. Hypofce

Hypoparatyreóza

- způsobuje hyperfosfatémii a hypokalcémii (s tím je spojena tetanie), psychické poruchy
- primární – chirurgické odstranění, autoimunitní poškození
- sekundární – např. zvýšený příjem nebo zvýšená produkce vit. D

Příštítná tělíska

Poruchy fce

2. Hyperfce

Hyperparatyreóza

- primární - příčinou je hyperplazie nebo adenom
 - hyperkalciurie, úbytek kostní hmoty
- sekundární – příčinou je porucha , kt. snižuje koncentraci ionizovaného Ca v plazmě a tk. moku
 - hypovitaminóza vit. D, chronické selhání ledvin (nedostatečné vylučování fosfátů) - osteodystrofie, hyperfosfatémie

Biochemie Ca^{2+}

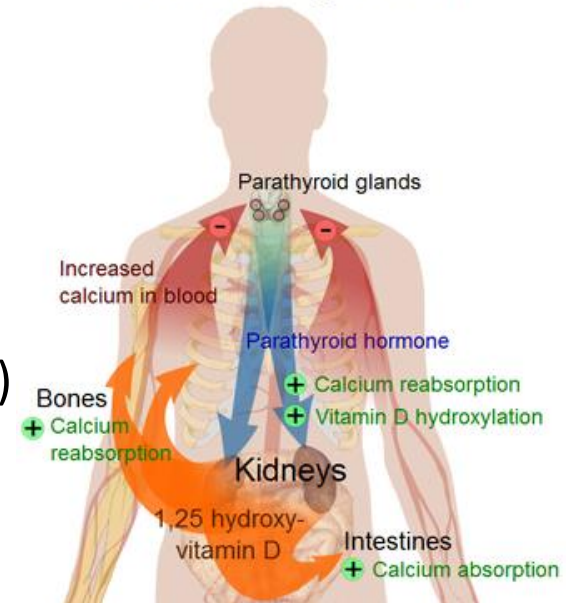
↓ Ca^{2+}

- Hypoparatyreóza (↓PTH, ↑ HPO_4^{2-})
- Vitamin D3 deficiencie (↑PTH, ↓ HPO_4^{2-})
- Pankreatitida
- Chronické selhání ledvin (↑PTH, ↑ HPO_4^{2-})
- Malnutrice (↑PTH, ↓ Mg^{2+})

↑ Ca^{2+}

- Primární hyperparatyreóza (↑ PTH, ↓ HPO_4^{2-})
- Vit. D3 intoxikace (↓PTH, ↑ HPO_4^{2-})
- Insuficience kůry nadledvin (kortizol inhibuje resorpci Ca^{2+} ve střevě)
- Malignity (ca prsu, bronchogenní ca, myelom) - (PTHrP, IL-6 nebo jiný cytokin)
- Imobilizace
- Sarkoidóza (tvorba 1,25-OH-D3 vit. v makrofázích)

Calcium regulation



Biochemie - endokrinopatie

Vyšetřovací metody

Bazální koncentrace

- Bazální plazmatické hladiny
- Diurnální dynamika hormonů
- Další cykly
- Koncentrace v moči
- Hormonální metabolity – močové a plazmatické
- Nepřímé hodnocení – měření MTB odpovědi (inzulín ... glykémie apod.)

Funkční testy

- stimulační
- inhibiční

Zobrazovací metody (SONO, CT, MRI atd.) **a další** (endoskopie atd.)

Biochemie - endokrinopatie

Bazální plazmatické hladiny

- jednorázové stanovení

Analyt	Hormon, onemocnění
Na ⁺ , K ⁺	aldosteron, kortizol, ADH, natriuretické peptidy, inzulín
Ca ²⁺	PTH, vit. D, (kalcitonin)
FGP (glykémie)	inzulín, glukagon, kortikoidy, STH, katecholaminy
CHL	hypotyreóza, Cushigův sy

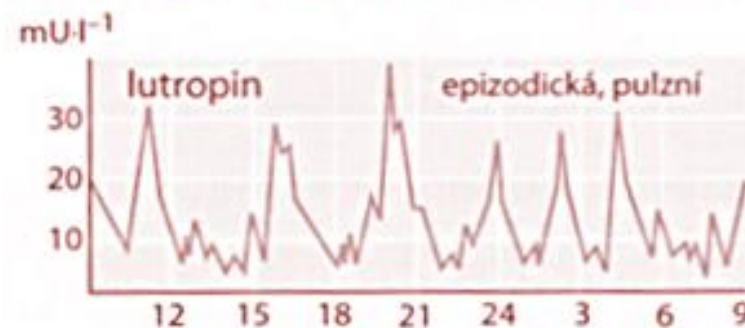
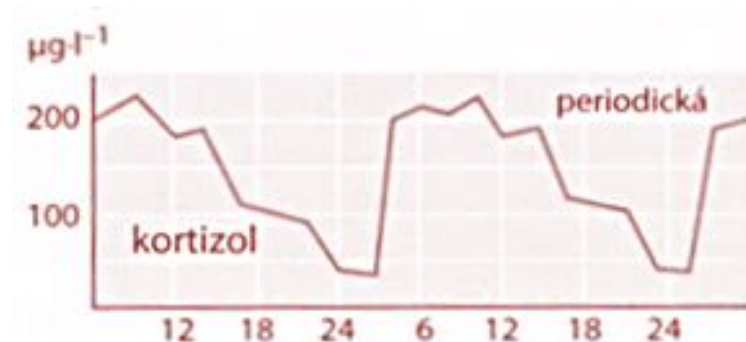
Biochemie - endokrinopatie

Plazmatické hladiny a diurnální variabilita

- jednorázový odběr je u většiny hormonů dostatečně validní
- hormony s diurnální variabilitou (kortizol, STH) – opakované měření v průběhu 24 h období (intervaly 4 - 6 h)

Kortizol

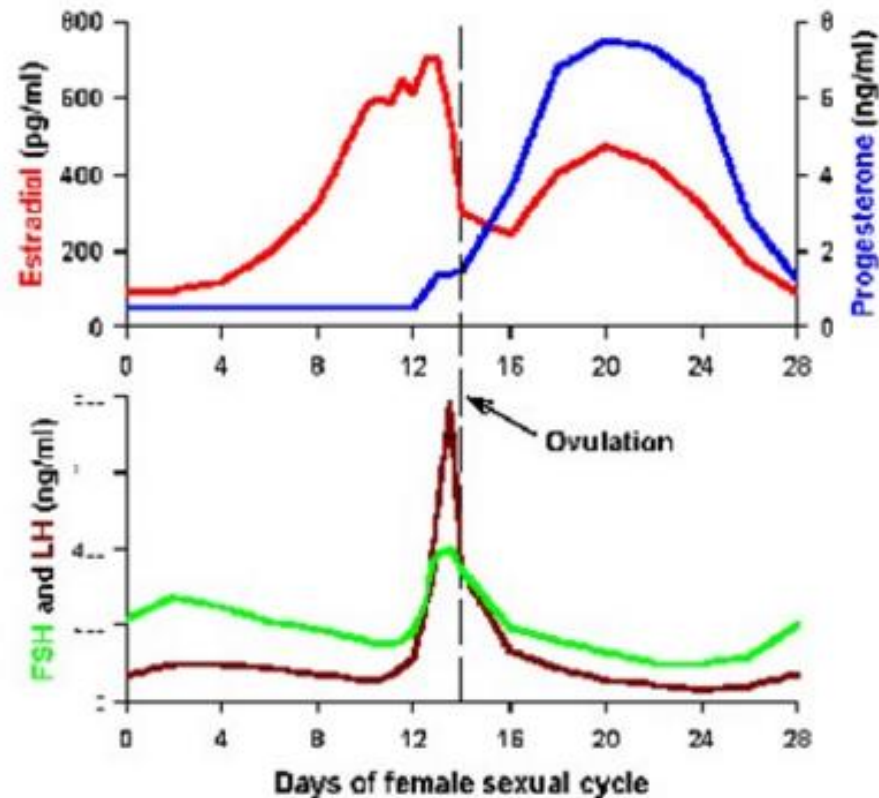
- fyziologický cirkadiální rytmus s typickým nočním poklesem o více než 50 % max. hodnot



Biochemie - endokrinopatie

Další hormonální cykly

- menstruační cyklus – cyklické změny LH, FSH, estrogenů a progesteronu
- odběry načasovány dle fází cyklu



Biochemie - endokrinopatie

Koncentrace v moči

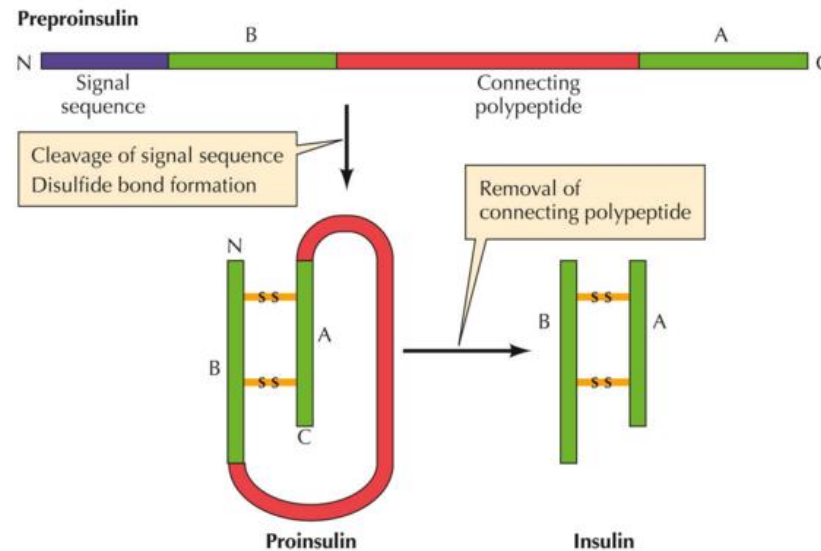
- osmolarita/diuréza
 - vodní diuréza – diabetes insipidus centralis/renalis, psychogenní polydipsie
 - osmotická diuréza – glykosurie (komp DM), kalciurie (hyper-PTH, kostní metastázy, sarkoidóza), natriurie (Addison sy)
- 24 h sběr moči
- alternativní metoda stanovení hormonů s výraznou cirkadiální dynamikou (aldosteron) nebo pulzní sekrecí (katecholaminy)

Biochemie - endokrinopatie

Hormonální metabolity – plazmatické a močové

• př. C peptid

- vedlejší produkt při syntéze inzulínu
- dlouhý poločas a není degradován z portální krve játry → vyšší plazmatické c → snazší stanovení
- c C peptidu reflektuje endogenní produkci inzulínu
(Diagnostické využití?)



Biochemie - endokrinopatie

Funkční testy

- bazální c hormonů často nedostačují pro diagnózu hypo/hyperfce
- principy
 - NZV – využívá stimulaci/inhibici
 - přímá stimulace/inhibice

Stimulační testy (suspektní hypofce)

- posouzení fční rezervy žlázy

Inhibiční testy (suspektní hyperfce)

- posouzení senzitivity žlázy k fyziol. inhibičním podnětů

Biochemie - endokrinopatie

Stimulační testy

Inzulínový hypoglykemický test

- STH > 10 ng/ml
- P-kortizol > 18 µg/dl

Odběr
krve
v 0. min

Inzulín
i.v.
0,1 IU/kg

Stimulace
kontraregulačních
hormonů (STH,
ACTH, kortizol)

Odběr krve
v intervalech
hypoglykémie
FGP < 2,2 mmol/l
c STH, kortizolu

- KI: DM, věk < 4 roky, !!! 10 % zdravých osob má FP
(Diagnostické využití?)

Biochemie - endokrinopatie

Stimulační testy

Test s levodopou

Argininový infuzní test

- dochází k \uparrow produkci STH
- bezpečnější než IHT

Clonidinový test

Metiraponový (metapironový) test

- blokáce syntézy kortizolu, kortikosteronu a aldosteronu metopironem
- NZV dochází k \uparrow produkci ACTH
- diagnostika Cushingova sy

GnRH test

CRH test

Biochemie - endokrinopatie

Stimulační testy

TRH test

- bazální c TSH mezi 0,1 - 0,3 mIU/L popř. 3,5 - 10 mIU/L → TRH test
- i.v., p.n., p.o. aplikace TRH evokuje odpověď TSH a PRL
- KI: gravidita

Odpověď TSH	c T3 a T4	ŠŽ
c < 2 mIU/l	<ul style="list-style-type: none">•OK•↑•↓	<ul style="list-style-type: none">•začínající tyroidální autonomie, raná forma G-B ch, terapie hormony ŠŽ•potvrzení klinicky manifestované hypertyreózy nebo dostatečné dávkování hormonů při substituci•sekundární hypotyreózu
2 – 25 mIU/l = OK	<ul style="list-style-type: none">•OK	<ul style="list-style-type: none">•vyloučení funkční poruchy
25 mIU/l	<ul style="list-style-type: none">•OK•↓	<ul style="list-style-type: none">•latentní hypotyreóza, porucha využití jódu, extrémní alimentární nedostatek jódu, začínající stádium chronické tyreoidy•manifestní hypotyreóza

Biochemie - endokrinopatie

Inhibiční testy

Glukózový test

Test s dopaminergními látkami

Dexamethazonový test

- **Cushingův sy** - ↑ c **GK** (diagnostika po vysazení léč. preparátů a HA – 6 týdnů před)
- princip: syntetický kortikoid – NZV na produkci **ACTH** a následnou produkci **GK**
- overnight nebo 2 dny a podávání DEX
- sbíraná moč a stanovení U-kreatininu
- ↓ c plazmatického **kortizolu** pod 50 % jeho bazální hodnoty - hypofyzární etiologie **ACTH** nadprodukce s přibližně 80% spolehlivostí
- Falešně pozitivní – alkoholismus, deprese, stres, gravidita ...
- Falešně negativní – při hypothyreóze a chron. selhání ledvin

Biochemie - endokrinopatie

Testy na autoprotiátky

- **autoimunitní tyreoiditidy** - 4-8x častěji u žen, orgánově specifické protiátky
- buněčná imunita je v patogenezi rozhodující, diagnostika využívá **markery humorální imunity** (jejich patogenetická role je min., asi chrání před působením cytotox T_{lym} obsazením cílových antigenů)

Tyreopatie

- auto-Ab proti **TSH-R** – váží se na různé epitopy:
 - růst **strumy**
 - stimulace - **G-B ch**
 - inhibice – **hypotyreózní idiopat. myxedém**
- Ab antimikrosomální proti tyreoidní peroxidáze (**TPO**) – **chron. lymf. tyreoiditida, Hashimotova tyreoiditida**
- auto-Ab proti **Tg** - nejsou patogenetické
- auto-Ab proti **T3** – u 40% **autoimunitních tyreoiditid**

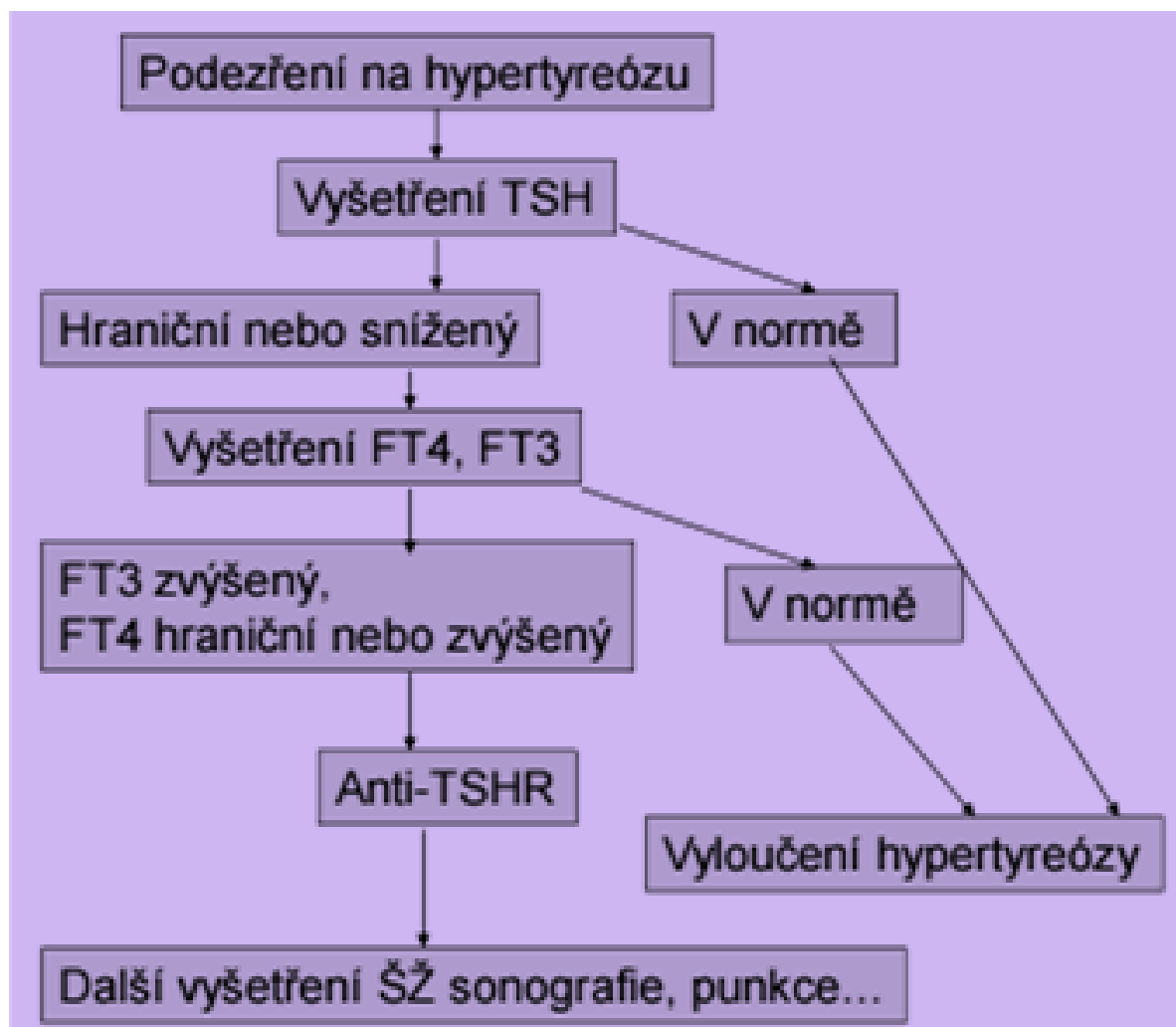
Biochemie - endokrinopatie

Tyreopatie - rizikové skupiny a vyšetření

- **těhotné ženy** - TSH, FT4 a anti-TPO na začátku gravidity (c jódu v krvi)
- **pacientky s poruchou fertility** – TSH a anti-TPO
- **ženy nad 50 let** - TSH 1x za 4 roky
- **pacienti s jinými autoimunitními onemocněními** (T1DM, celiakie atd.) - TSH 1x ročně, stanovení anti-TPO, anti –Tg se doporučuje při negativním nálezu 1x za 2-3 roky
- **pacienti s manifestní ICHS, tachyarytmiemi** - TSH 1x ročně
- **pacienti s léky či léčbou indukující tyreopatie** (amiodaron, lithium, interferony gama i další, radioterapie v oblasti krku a hrudníku) - při léčbě každých 6 měsíců vyšetření TSH

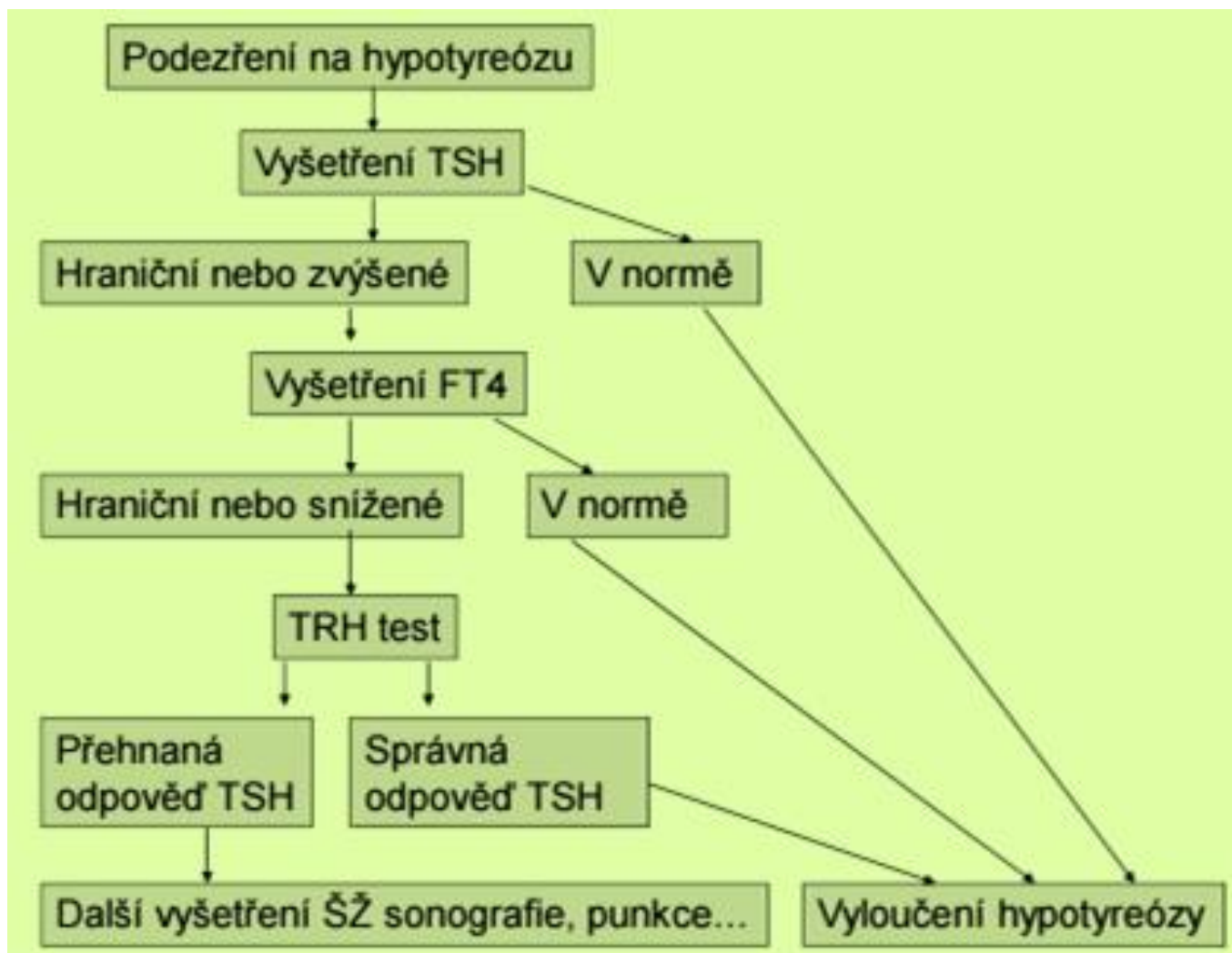
Biochemie - endokrinopatie

Hypertyreóza – schéma vyšetření



Biochemie - endokrinopatie

Hypotyreóza – schéma vyšetření



Reprodukční endokrinologie

Pohlavní hormony

- vývoj a fce reprodukčních orgánů a sexuální charakteristiky
- neurony hypotalamu produkují peptid **gonadoliberin (GnRH)** → portální krví transportován do adenohipofýzy, kde na gonadotropních buňkách aktivuje vlastní receptory (GnRHR) a stimuluje tvorbu **gonadotropinů: FSH a LH**
- **GnRH, FSH a LH** produkovány v pulsech, jejichž síla a frekvence je u mužů konstantní, u žen se frekvence pulsů cyklicky mění

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní hormony

- **FSH** - vývoj folikulů, časná spermatogeneze
- **LH** - induktor ovulace, luteinizace zralých folikulů a v gonádách stimulace produkce:
 - pohlavních steroidů (zejména **estrogenů: estradiolu a progesteronu**)
 - **androgenů** (zejména **testosteronu**) a
 - **nesteroidních hormonů (inhibinů, aktivinů, folistatinu)**

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní hormony

FSH

- **u žen** - stimulace vývoje folikulu a jeho růst (příprava na ovulaci) a podpora produkce estrogenů v ovariu
- **u mužů** - vazba na Sertoliho b. – podpora syntézy androgeny vázajícího proteinu = **ABP** (přenos **testosteronu** a **estradiolu** z Leydig. b. do lumen semenotvorných kanálků – místo spermatogeneze)

LH

- **u žen** - napomáhá finálnímu vývoji folikulu a podmiňuje ovulaci, ovlivňuje produkci progesteronu v ováriích
- **u mužů** - působí na Leydigovy buňky - ovlivnění produkce testosteronu

Reprodukční endokrinologie

Transport steroidních hormonů v krvi

Testosteron a estradiol

- vazba na **SHBG** (globulin vázající pohlavní hormony)
- afinita SHBG k testosteronu 5x vyšší než k estradiolu
- před pubertou je c SHBG stejná u mužů i žen, v pubertě u mužů klesá více než u žen → zajištění dostatku volných biologických hormonů

Progesteron

- vazba na **transkortin**

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy muže

Testes

- **Sertoliho b.**
 - **dihydrotestosteron** - většinou konverzí z testosteronu mimo testes
 - **17beta-etradiol** - inhibice syntézy testosteronu
 - **inhibin** - inhibice **FSH**
 - **anti-Müllerský hormon** – c AMH v seminální tekutině koreluje s koncentrací spermií, sexuální diferenciaci lidského plodu, i v ovariích

- **Leydigovy b.**

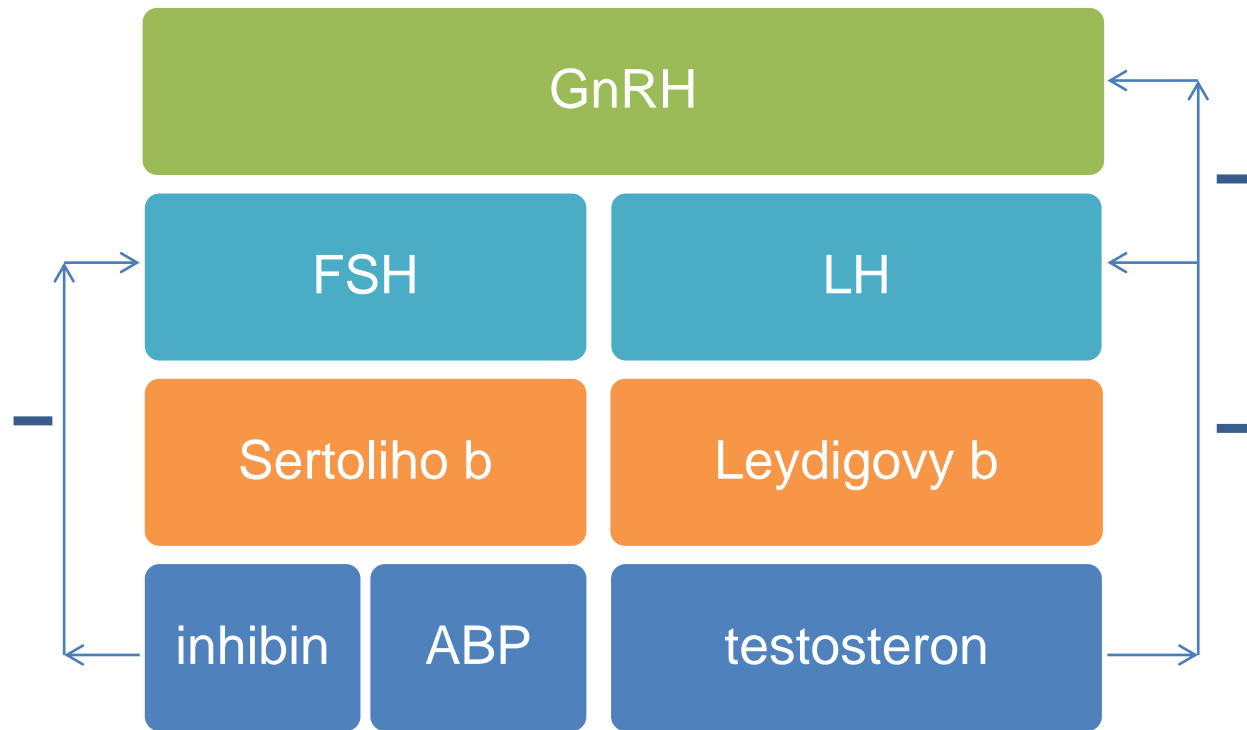
Testosteron

- od puberty (**androsteron** – od narození), i v ovariích
- ↑ bazální MTB, produkci ery a svalové hmoty



Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy muže - regulace



Reprodukční endokrinologie

Endokrinopatie - muži

- ↓c androgenů – výskyt s civilizační onemocnění (obezita, inzulinová rezistence, dyslipidemie, HT, metabolický sy, DM nebo KVS choroby)
- příznakem DM nebo KVS choroby je **erektilní dysfunkce** (časný projev poškození endotelu ... fyzické cvičení!!!)
- **hypotyreóza** - ↓ apetenci a oslabuje ejakulační reflex
- **hypertyreóza** - ↑ pravděpodobnost **předčasné ejakulace** a zhoršuje erektilní funkci
- **gynekomastie** - **prolaktin**
- **hypogonadismus** – př. **Klinefelterův syndrom** – XXY
- poruchy sexuální diferenciacie – pravý **hermafroditismus**

Reprodukční endokrinologie

Endokrinopatie - muži

Diagnostika

- **AMH** v séru - marker spermatogenní odpovědi při dlouhodobé léčbě gonadotropiny u mužského **hypogonadotropního hypogonadizmu**
- **AMH** a **inhibin B** v séru - nedetekovatelné u pacientů s **anorchíí**
- u **centrálního hypogonadizmu** jsou testikulární markery nízké - léčba **FSH** vyvolává ↑**AMH**, léčba ↑**hCG** vzestup **testosteronu** (při postižení jen Leydigových b → **AMH** a **inhibin B** v normě)

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy ženy

Ovaria



- **granulosové b. folikulu**
 - estrogeny – **17beta-estradiol, estriol** – distribuce podkožního tuku, růst kostní tkáně, vazodilatace, proliferační fáze menstruačního cyklu
 - **AMH** - hladina souvisí s počtem vajíček
 - **inhibin** - inhibice **FSH**
- **b. theca interna**
 - **androgeny** (jinak v kůře nadledvinek) – aromatizace v periférii (u postmenopauzálních žen – **estron**)
- **žluté tělísko** (u Graafova folikulu)
 - gestageny - **progesteron** – po ovulaci, příprava a udržení těhotenství, sekreční fáze menstruačního cyklu

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy ženy

Placenta (v těhotenství)

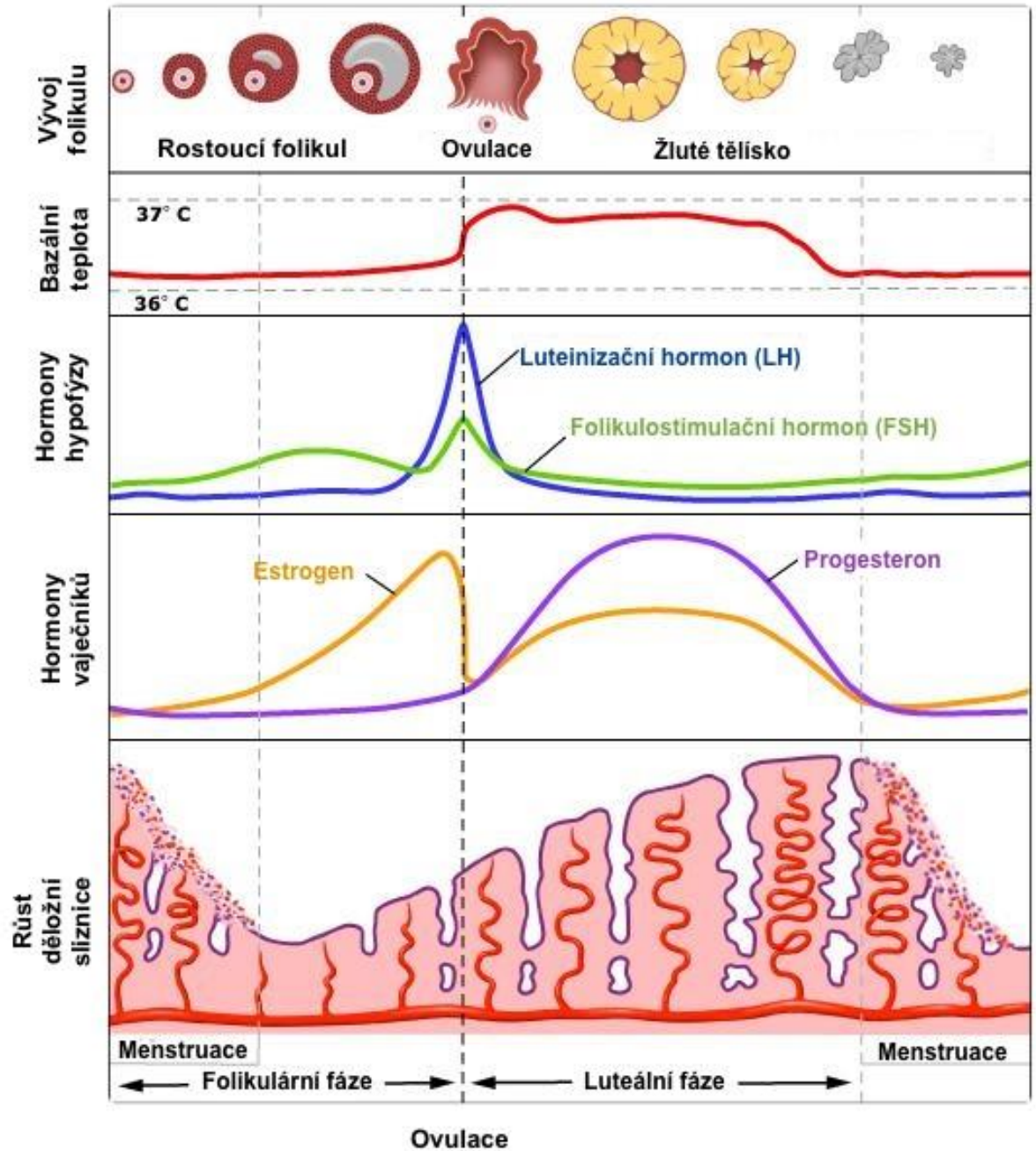
- **estradiol, progesteron** – udržení těhotenství, rozvoj mléčné žlázy
- **choriový gonadotropin (hCG)** – řídí MTB a vývoj placenty (trofoblast)
- **choriový somatotropin (hCS)** – fce jako STH a prolaktin – proteoanabolické úč.
- **placentální laktogen (hPL)**- má galaktogenní a luteotropní funkci, podporuje růst plodu - lipolýzy

Reprodukční endokrinologie

Menstruační cyklus

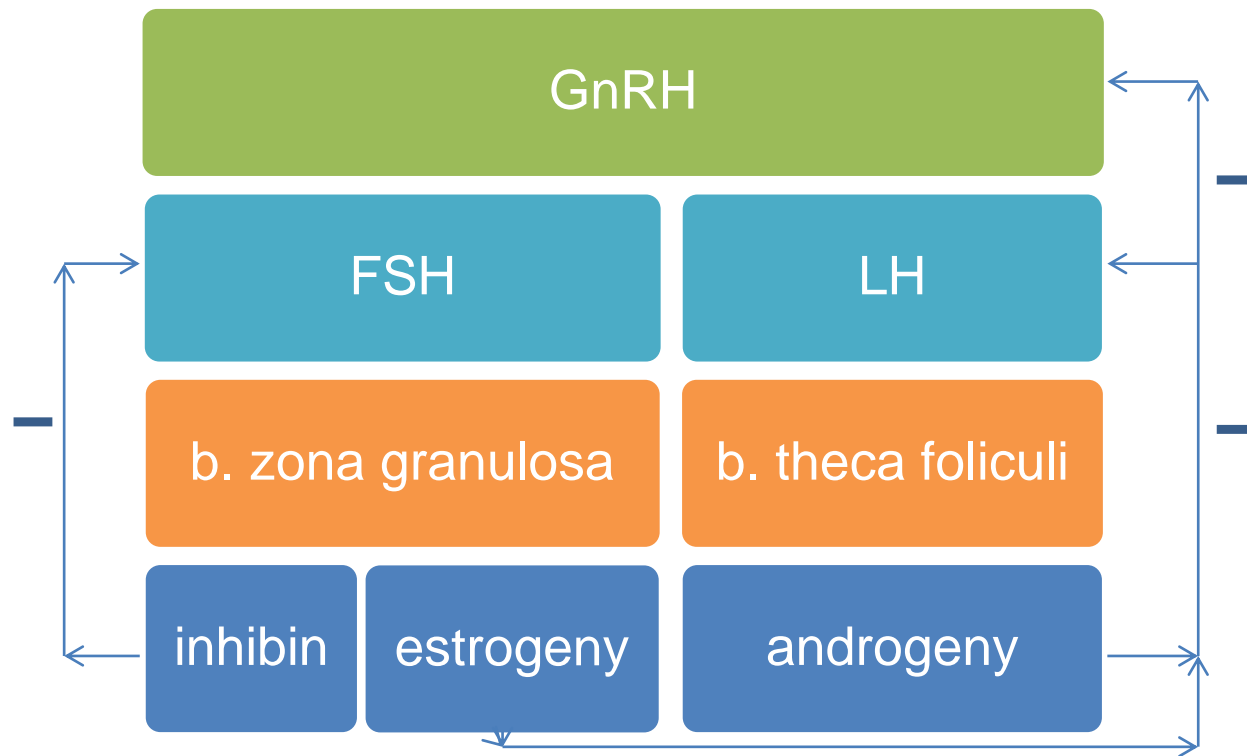
- 25 – 35 dní (28)
- **folikulární fáze: FSH, LH, estradiol** – proliferace děložního myometria, vaginálního epitelu a mlékovodů, aktivace receptorů pro **progesteron**
- **ovulace: LH**
- **luteální fáze (14):** progesteron - vývoj acinů mléčné žlázy, přechod do **sekreční fáze** (děloha)
- **menstruace** – po zániku žlutého tělíska **ischemická fáze**
- po implantaci - místo **LH** působí **hCG** placenty

Cykly



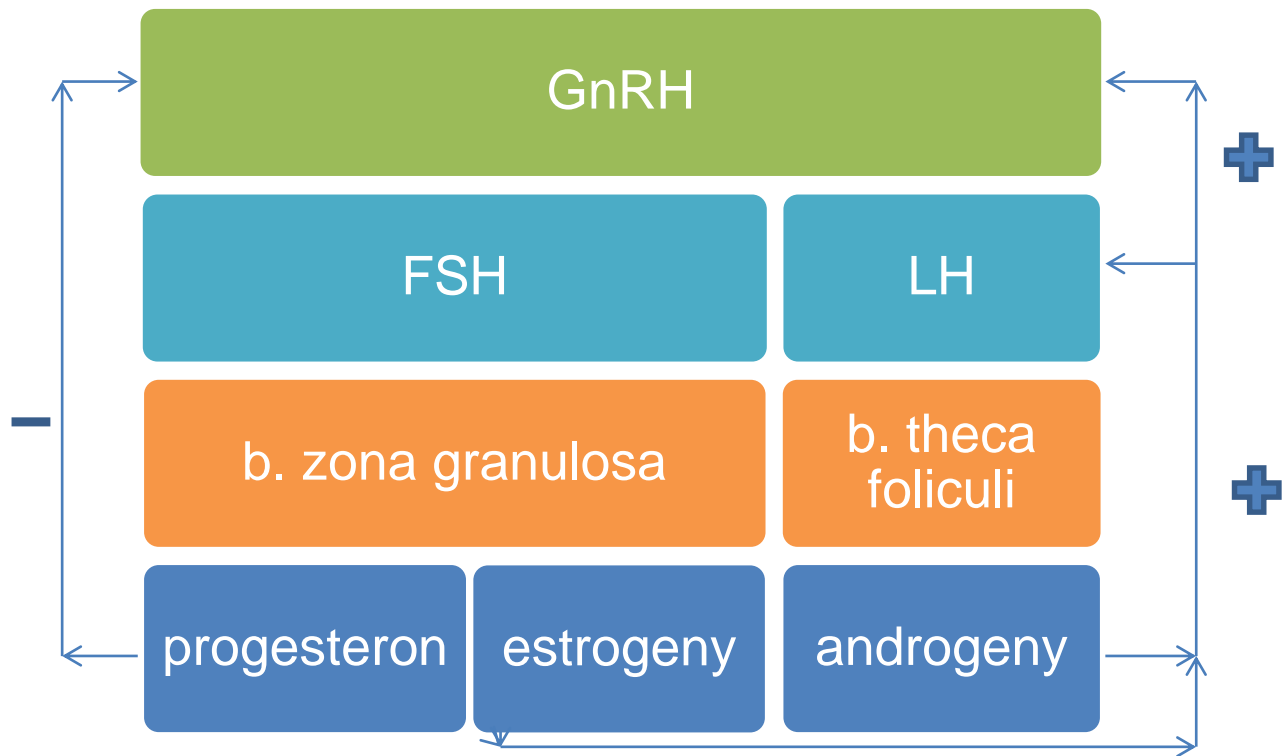
Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy ženy – regulace: folikulární fáze



Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy ženy – regulace: před ovulací



Reprodukční endokrinopatie

Poruchy menstruačního cyklu

- **dysfunkce některé z části hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy**
- anatomický defekt, poruchy sexuální diferenciacce, jiná endokrinní onemocnění či multifaktoriální příčiny (syndrom polycystických ovarií)

Anovulace

- dochází k tvorbě folikulů, ale nedochází k uvolnění vajíčka z ovaria
- příčiny
 - nedokonalá funkce hypofýzy, ve které neprobíhá odpovídající tvorba gonadotropinů
 - zvýšená hladina **prolaktinu**
 - porucha fce ŠŽ

Reprodukční endokrinopatie

Poruchy menstruačního cyklu

Amenorea (nepřítomnost krvácení)

- poruchy délky a intenzity krvácení (včetně dysfunkčního krvácení)

Diagnostika poruch menstruačního cyklu

- zjištění anamnézy, celkové a gynekologické vyšetření, případně ultrasonografické vyšetření dělohy a hormonální cytologie, a **hormonální vyšetření z krve** (tzv. hormonální profil)
- vzorek krve pro hormonální vyšetření se odebírá ve specifický den menstruačního cyklu, při amenoree možno odebrat kdykoli
- při hormonální léčbě se odběr provádí 7. den po vysazení léků

Reprodukční endokrinopatie

Diagnostika poruch menstruačního cyklu

- nejjednodušší je stanovení **TSH**, **prolaktinu** a **FSH** (v normě = anatomický defekt → ↑ c testosteronu v séru = syndrom androgenní necitlivosti), potom doplnit další vyšetření hormonů

TSH

↑ nebo ↓

Tyroidální poruchy

Endokrinní vyšetření

Prolaktin

↑

Hyperprolaktinémie/
prolaktinom
hypotyr

MRI

FSH

↓

Chronická anovulace
(PCOS,
hypotalam.
amenorea)

FSH

↑

Gonadální dysgeneze
→ Ovariální selhání
Menopauza

Reprodukční endokrinopatie

Diagnostika poruch menstruačního cyklu

Hypotalamická amenorea

- Fyz **Kdy?**
- Pat **Kdy?**

Hypoandrogenémie

- snížení až ztráta libida, redukce svalové hmoty a tělesného ochlupení, změna poměru tukové a netukové tkáně a distribuce tuku
- únava a snížení pocitu pohody (well-being), ↑ riziko osteopenie a osteoporózy
- ovariectomie, ovariální selhání, poléková: kortikoidy, estrogeny

Diagnostika

- **index volných androgenů (FAI)** = poměr testosteronu k SHBG x100
- výpočet **biologicky dostupného testosteronu (BAT)** s pomocí c albuminu, testosteronu a SHBG a jejich asociačních konstant

Reprodukční endokrinopatie

Hyperandrogenémie

- maskulinizace, virilizace
- ovariální nebo adrenální nadprodukce androgenů - vrozené, změny regulace produkční žlázy, nádory, změny metabolizace androgenů nebo zvýšené aktivace receptorových mechanismů
- příznak metabolického sy
- v 82 % PCOS

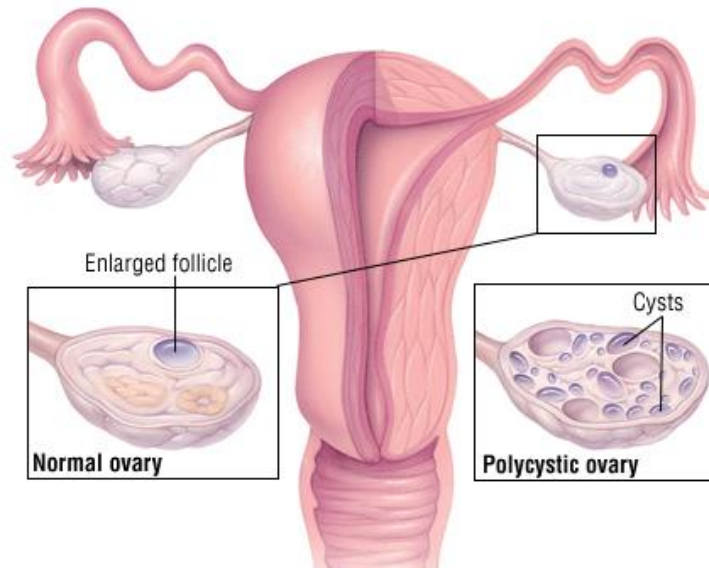
Diagnostika

- **c testosteronu a DHEA**
- v diferenciální diagnóze jsou nejdůležitější **kongenitální adrenální hyperplasie (CAH) a PCOS**
- **CAH** - adrenální enzymopatie s vážnoucím posledním krokem biosyntézy glukokortikoidů, neonatální screening

Reprodukční endokrinopatie

PCOS

- 5 - 15 % žen v reprodukčním věku
- příčinou poruchy je nerovnováha v produkci mužských a ženských pohlavních hormonů (\downarrow FSH ... a \uparrow LH \rightarrow \uparrow mužských pohl. hormonů)
- 2 ze 3 kritérií: **menstruační dysfunkce, hyperandrogenémie a polycystická ovaria**
- \rightarrow **hyperandrogenémie, poruchy fertility, \uparrow inzulínová rezistence**



Endokrinní systém

Substituční hormonální terapie (HRT)

- pouze steroidní hormony a deriváty AA pro p.o. terapii
- klimakterický sy, estrogen deficitní sy
- KI: neléčený karcinom prsu, endometria, hluboká žilní trombóza, těžké poškození jater
- **u mužů – proč a KI?**

Hormonální antikoncepce

- trend snižování estrogenů v p.o. HA, jinak gestageny nebo kombi
- p.o., topické vaginální aplikace formou vaginálního kroužku nebo transdermální systém v podobě náplastového preparátu, nitroděložní atd.

Reprodukční medicína

Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment.

Milinski M¹, Croy I, Hummel T, Boehm T.

Proc Biol Sci. 2013 Mar 22;280(1755):20130381.

Abstract

In many animal species, social communication and mate choice are influenced by cues encoded by the major histocompatibility complex (MHC). The mechanism by which the **MHC influences sexual selection** is a matter of intense debate. In mice, peptide **ligands of MHC molecules activate** subsets of vomeronasal and olfactory sensory **neurons and influence social memory formation**; in sticklebacks, such peptides predictably modify the outcome of mate choice. Here, we examine whether this evolutionarily conserved mechanism of interindividual communication extends to humans. In psychometric tests, volunteers recognized the supplementation of their body odour by MHC peptides and preferred 'self' to 'non-self' ligands when asked to decide whether the modified odour smelled 'like themselves' or 'like their favourite perfume'. Functional magnetic resonance imaging indicated that 'self'-peptides specifically activated a region in the right middle frontal cortex. Our results suggest that despite the absence of a vomeronasal organ, humans have the ability to detect and evaluate MHC peptides in body odour. This may provide a basis for the sensory evaluation of potential partners during human mate choice.

Reprodukční medicína

Partner Choice, Relationship Satisfaction, and Oral Contraception: The Congruency Hypothesis.

Roberts SC, Little AC, Burriss RP, Cobey KD, Klapilová K, Havlíček J, Jones BC, DeBruine L, Petrie M.

Psychol Sci. 2014 May 12;25(7):1497-1503.

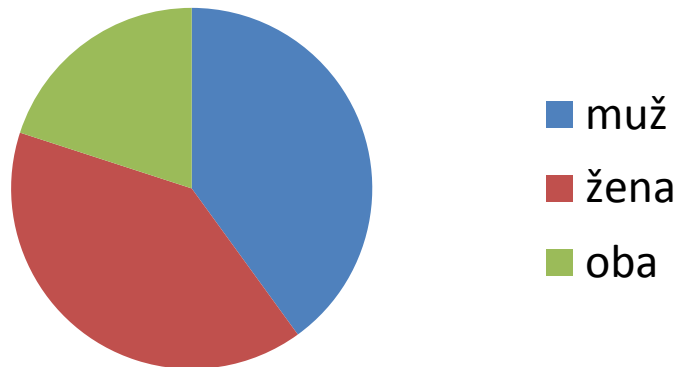
Hormonal fluctuation across the menstrual cycle explains temporal variation in women's judgment of the attractiveness of members of the opposite sex. Use of **hormonal contraceptives could therefore influence both initial partner choice and, if contraceptive use subsequently changes, intrapair dynamics.** Associations between hormonal contraceptive use and relationship satisfaction may thus be best understood by considering whether current use is congruent with use when relationships formed, rather than by considering current use alone. In the study reported here, we tested this congruency hypothesis in a survey of 365 couples. Controlling for potential confounds (including relationship duration, age, parenthood, and income), we found that congruency in current and previous hormonal contraceptive use, but not current use alone, predicted women's sexual satisfaction with their partners. Congruency was not associated with women's nonsexual satisfaction or with the satisfaction of their male partners. Our results provide empirical support for the congruency hypothesis and suggest that women's sexual satisfaction is influenced by changes in partner preference associated with change in hormonal contraceptive use.

Reprodukční medicína

Infertilita

- neschopnost otěhotnět po jednom roce pravidelného nechráněného styku (u žen nad 32 let - již po půl roce)
- jedna příčina nebo kombinace faktorů
- u 10% párů není možno jednoznačně určit příčinu neplodnosti

Neplodnost



Reprodukční medicína

Infertilita ženy

- **ovariální faktor hormonální poruchy** - nemohou ve vaječnících dozrát folikuly a nedochází k ovulaci, se zvyšujícím věkem (po 35. roku) přirozeně klesá počet vajíček
- **tubulární faktor** - jedná se o příčinu sterility způsobenou uzávěrem vejcovodů (nejčastěji u žen po prodělaných gynekologických zánětech nebo s endometriózou) nebo nepřítomností vejcovodů
- **endometrióza** - přítomnost ložisek děložní sliznice mimo její obvyklou lokalizaci (neprůchodnost vejcovodů, srůsty, poruchy IS)
- **imunologický faktor** - přítomné imunologické protilátky negativně ovlivňují pohyb spermií, oplodnění a vývoj časného embrya
- **genetické poruchy** - poruchy v chromozomální výbavě

Reprodukční medicína

Infertilita ženy

Diagnostika

- UZ, hysteroskopie, laparoskopie, RTG
- c FSH, LH, AMH (info o množství vajíček), PRL, TSH, fT4, protilátky proti spermiím, vajíčkům a embryím, antifosfolipidové protilátky, vyšetření buněčné imunity (NK buňky), genetické vyšetření

In vitro fertilizace

1. fáze – stimulace ovaríí a vyvolání ovulace

- hormonální preparáty (**ovariální hyperstimulační syndrom**)

Reprodukční medicína

Infertilita muže

- **nízký počet spermií** (oligospermie) - méně než 15 miliónů spermií na jeden mililitr spermatu
- **nedostatečná pohyblivost spermií** (astenospermie) - spermie nejsou schopny dostat se k vajíčku a oplodnit ho
- **špatný tvar** (morfologie) - spermie nemohou proniknout obalem vajíčka
- **nepřítomnost spermií v ejakulátu** (azoospermie) - příčinou je chybějící produkce spermií nebo poruchy jejich transportu
- **problémy s pohlavním stykem** - může jít o potíže s ejakulací nebo impotenci
- **genetické poruchy** - poruchy ve chromozomální výbavě, cystická fibróza...
- neplodnost u mužů po zánětech, operaci, úrazech, onkologické terapii...

Reprodukční medicína

Infertilita muže

Diagnostika

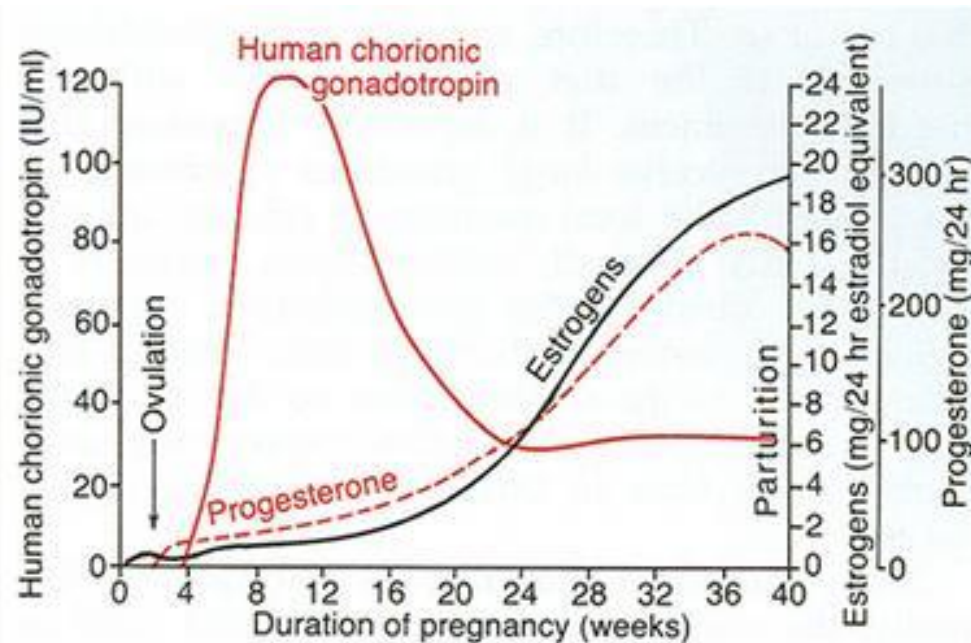
- spermogram, kultivace spermatu, vyšetření integrity akrozomu spermií, DNA fragmentace spermií
- andrologické a hormonální vyšetření, imunologické a genetické vyšetření

Reprodukční medicína

Ovulační test – KTERÝ HORMON SE STANOVUJE?

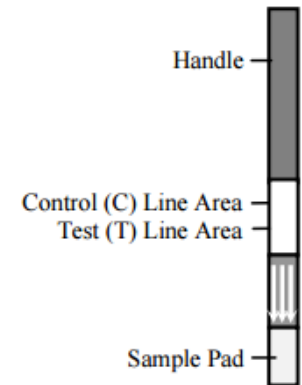
Těhotenský test

- test využívá monoklonální protilátky specifické k hCG v jedнокrokovém imunochromagrafickém testu k přesné detekci hCG v hladinách blízkých nebo vyšších než je 25 IU/ml



Reprodukční medicína

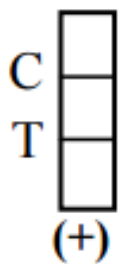
- testovací proužek obsahuje:
 - 1) podušku obsahující myší monoklonální anti-hCG protilátky konjugované ke koloidnímu zlatu
 - 2) nitroceluzovou membránu obsahující testovací a kontrolní linii
- **Linie T** je potažena anti-hCG protilátkami – vazba hCG ze vzorku na konjugát protilátka-zlato ještě v polštářku a poté putuje podél proužku - hCG se váže k vazebné protilátce nanesené v linii T a způsobí objevení karmínově červené linie
- **Linie C** je potažena kozími anti-myšími protilátkami, které by se měly vázat na konjugát protilátka-zlato a vytvořit karmínově červenou linii bez ohledu na přítomnost hCG



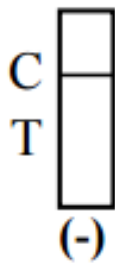
Prenatální diagnostika

Těhotenský test

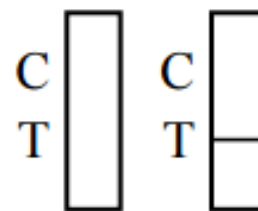
- vzorek musí být odebrán do čisté nádoby a uchováván max. 8 hodin při teplotě 15-30°C nebo 3 dny při teplotě 2-8°C
- test při pokojové teplotě - na 10 s – horizontální poloha - vyhodnocení do 2-3 minut (5), neodečítat po 10 minutách!



POSITIVE



NEGATIVE



INVALID

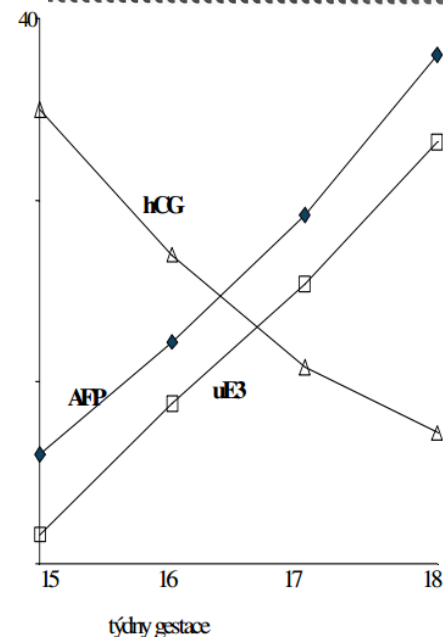
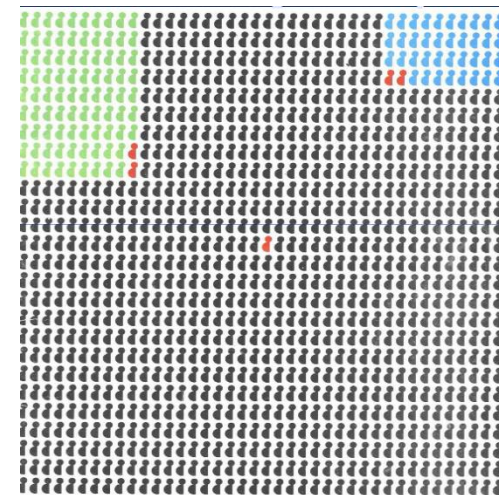
Prenatální diagnostika

- \downarrow **c hCG** = \uparrow pravděpodobnost spontánního potratu a doprovázejí 99 % mimoděložních těhotenství
 - \uparrow **c hCG** = vícečetné těhotenství, placentární a testikulární nádory
- + stanovením c AFP a uE3 (\downarrow) \rightarrow včasná diagnóza Downova sy

Prenatální diagnostika

triple test

- 16. týden
- věk, hmotnost těhotné a přesná délka gestace, velikost plodu dle sonografie
- výpočet individuálního rizika Down sy a NTD
- falešně pozitivní (záchyt jen 65 %)
- při pozitivě – amnio nebo kordocentéza (Down sy), UZ (NTD)
- skutečné postižení



HORMONES? MORE LIKE "HORROR"-MONES,



AM I RIGHT???