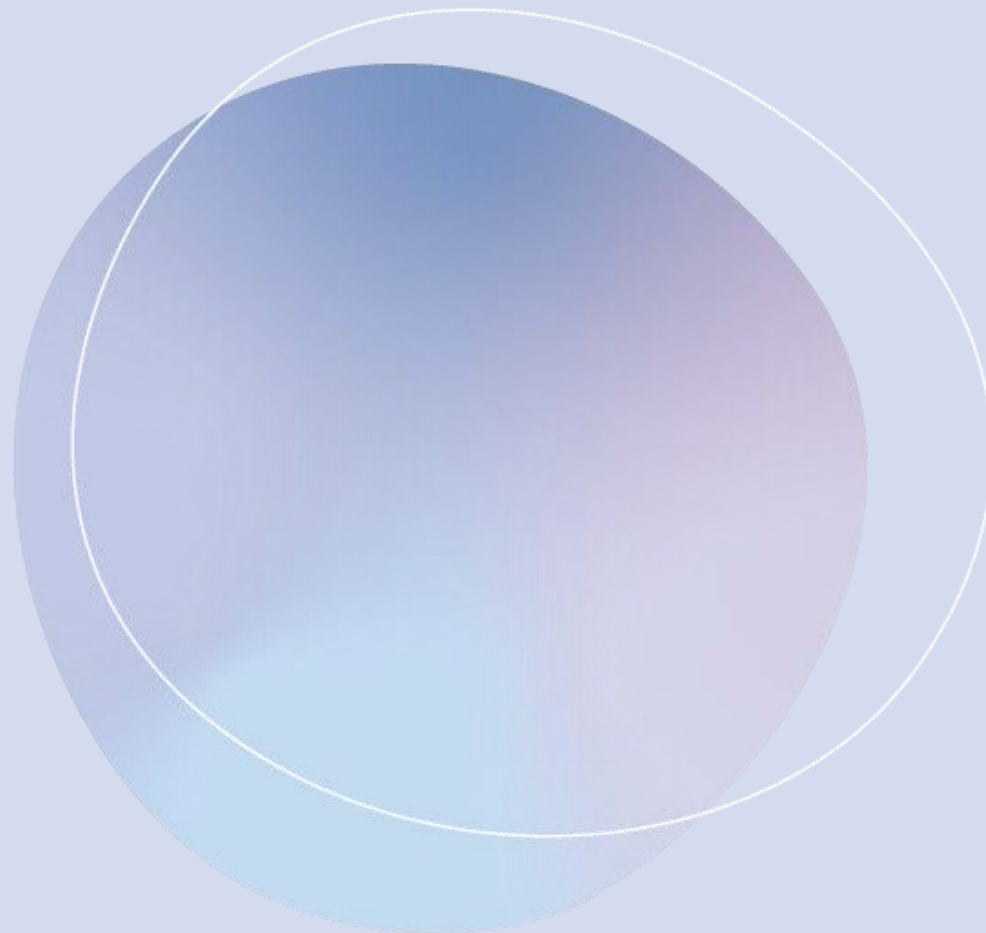


Hormony se vztahem k reprodukcí

MUDr. Lenka Hromadová

Obsah

TSH	03
Prolaktin 15	
AMH	21
Vitamín D	27
Inzulin	36
Leptin a ghrelin 44	
ACTH a androgeny 52	
Luteální podpora 62	





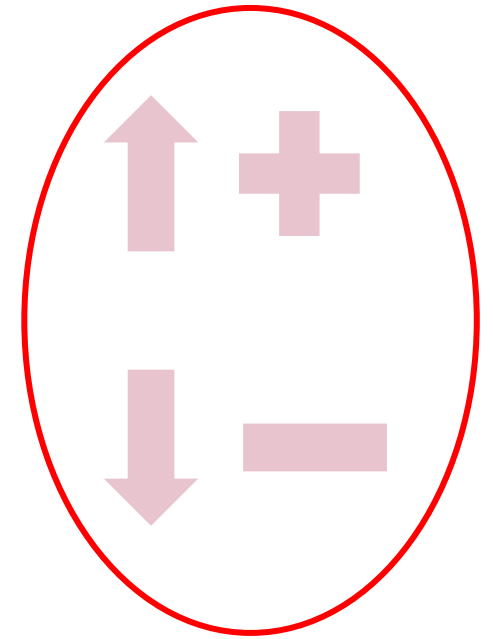
TSH

repro_omeda

- Produkován v hypofýze, jeho uvolňování do krevního oběhu řídí hypothalamus prostřednictvím thyreoliberinu
- Stanovení koncentrace TSH je zásadním vyšetřením při diagnostice poruch fce štítné žlázy
- Zpětnovazebně ovlivňován koncentrací T3 a T4 v séru a buňkách štítné žlázy
- Štítná žláza produkuje dva biologicky aktivní hormony: trijodthyronin T3 a thyroxin (tetrajodthyronin) T4, hrají důležitou roli v regulaci tělního metabolismu, k jejich produkci je nutný jod, selen, významnou roli hraje enzym thyreoidální peroxidáza TPO
- Ve ŠŽ se tvoří převážně T4 a menší množství T3, 80-90% T4 se v játrech dejodizuje na T3, který je 3-5x účinnější, T4 je považován za prohormon T3
- V krvi se T3 a T4 váží na thyroxine binding globulin, vazba T4 je 10x vyšší než vazba T3, je stabilní zásobárnou obou hormonů, jeho hladinu **zvyšují** estrogeny v průběhu gravidity, užívání HAK nebo HRT, vyšší celkové množství hormonů, fT4 a fT3 se nemění.

Účinky TH

- Metabolismus
- Kardiovaskulární systém
- Dýchací systém
- CNS a periferní nervový systém
- Svalová soustava (příčně pruhované svaly, hladká svalovina, srdeční sval)
- Pojivová a kostní tkáň
- Kůže a kožní adnexa
- Krvetvorba
- Ostatní endokrinní orgány (obrat kortizolu, zvýšená produkce prolaktinu pod vlivem TRH, zvýšení produkce růstového hormonu)
- GIT
- Imunitní systém



Vliv hladin thyreoidálních hormonů na MC

- pokles hladiny gonadotropinů, zejména LH
- vzestup prolaktinu
- pokles produkce ovariálních steroidů
- pokles SHBG, zvýšení periferní aromatizace androstendionu na estron
- snížení citlivosti estrogenních receptorů
- inhibice luteolytických enzymů v ovariu

Klinicky

- menoragie, oligomenorea, anovulace

Vliv hladin thyreoidálních hormonů na MC

- zvýšená hladina gonadotropinů, estrogenů, androgenů, SHBG
- Pokles hladiny volného estradiolu, androgenů
- Vzestup LH a ztráta jeho pulzní sekrece
- Nízká hladina progesteronu

Klinicky

- polymenorea, menoragie, anovulace, amenorea, luteální insuficience

Thyreopatie a reprodukce

- Prekoncepčně: sterilita, selhání technik AR
- Komplikace gravidity: potraty, těhotenská hypertenze, preeklampsie, abrupce placenty, předčasné porody, vyšší frekvence SC, gestační DM, nízká porodní hmotnost novorozence
- Poruchy vývoje embrya, plodu, novorozence, dítěte:
 - TH klíčové pro vývoj nervové soustavy a růst
 - Do 15. t.g. je plod závislý na přísunu TH od matky, poté je začne tvořit sám
 - Embryonální fáze je nejkritičtější období
 - Nedostatek jódu - endemická kongenitální hypothyreóza, těžké postižení dítěte s růstovou retardací, potraty a porody mrtvého plodu, zvyšuje novorozeneckou mortalitu. Mírný jodový nedostatek vyvolá ztrátu schopnosti učení a pokles IQ

U neplodných žen není prekoncepční **TSH \geq 2,5 mIU/l** spojeno s nepříznivými reprodukčními výsledky.

- V těhotenství stoupá spotřeba jodu – zvýšením produkce TH a zvýšenými ztrátami do moči při zvýšené glomerulární filtraci
- Podobně i kojící, pro kojence je mateřské mléko jediným zdrojem jodu, který je klíčový pro jeho neuromotorický vývoj
- Česká endokrinologická společnost doporučuje plošnou substituci 100 až 200 μg jodu denně pro všechny těhotné a kojící ženy, bez ohledu na to, jestli mají či nemají tyreopatii.
- Zdroj jodu: jodidovaná sůl, mléko, mléčné výrobky, ryby, mořské plody – pozor na těžké kovy

Poruchy funkce štítné žlázy

- Primární hypothyreóza: ŠŽ není schopna dostatečné produkce TH, TSH je zvýšený
- Sekundární hypothyreóza: vážne produkce TSH v hypofýze a ŠŽ proto neprodukuje TH
- Hyperfunkce: ŠŽ produkuje nadměrné množství TH, TSH nízký nebo chybí
- Subklinická hypo a hyperthyreóza: abnormální sérové koncentrace TSH thyreoidální etiologie s normálními hladinami TH

Náhodný nález, klinicky se stav neprojeví zřetelnými obtížemi, cílená anamnéza je může odhalit

Autoimunitní thyreoiditis (AIT)

- tvorba protilátek proti antigenním strukturám ŠŽ – anti-TPO a anti-TG
 - snížená ovariální rezerva (AMH + AFC)
 - suboptimální odpověď na ovariální stimulaci
 - nižší fertilization rate
 - nižší blastocyst rate
 - potraty a předčasné porody, a to i v případě euthyreózy
 - nižší pravděpodobnost narození živého dítěte
-
- Terapie?: L-thyroxin, IVIG, kortikosteroidy ...
 - Supplementace vitamínem D snižuje hladinu anti-TPO

Hypotézy možné souvislosti AIT s těhotenskými komplikacemi

- autoprotilátky proti štítné žláze lze považovat za marker **generalizované autoimunitní dysfunkce** v organismu, která je sama o sobě zodpovědná za zvýšené těhotenské ztráty
- euthyreoidní ženy s anti-TPO před těhotenstvím jsou **náchylnější k rozvoji subklinické nebo zjevné hypotyreózy** během těhotenství v důsledku hormonální nerovnováhy zejména v prvním trimestru
- autoimunita štítné žlázy je považována za jeden z **rizikových faktorů neplodnosti**

Subklinická hypothyreóza v graviditě a prekoncepčně

O nutnosti léčby u netěhotné populace se diskutuje, příklon léčit některé skupiny

ČS GYN, Skřivánek, A.

- Doporučuje screening TSH, fT4 a anti-TPO před zamýšlenou koncepcí nebo alespoň v časně fázi gravidity u všech žen, patologie konzultována s endokrinologem.
- Hypothyreóza i subklinická: musí být léčena okamžitě, podle závažnosti, a pokud zdravotní stav dovolí, plnou dávkou tyroxinu s cílem dosáhnout TSH mezi 1-2 mIU /l a FT4 v horní polovině normálního pásma.

CAVE: objednací lhůty

- Preexistující thyreopatie: co nejdříve navýšit dosavadní substituci asi 30% - endokrinolog

versus

- 22 studií, 11 273 těhotných žen
- nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl ve výskytu potratů, gestační hypertenze, gestačního diabetu ani malou velikostí novorozence vzhledem ke gestačnímu věku

Z deníčku reprodukčního gynekologa

- Jako vstupní vyšetření
- Opakovat nejpozději po 12 měsících
- Metody AR až po úpravě thyreoidální patologie
- Častá preexistující hypothyreóza, AIT
- Často první zjištění v ambulanci, většinou subklinická hypothyreóza
- Odeslat na endokrinologii (péče v graviditě a dál v průběhu života)
- Hyperthyreóza vzácně

Prolaktin

- Hormon adenohypofýzy, je produkován i v ovariu, mléčné žláze, mozku, decidui
- Sekrece je pod trvalým inhibičním vlivem dopaminu, který se tvoří v hypothalamu, dostává se k laktotropím buňkám hypofýzy portálním oběhem
- Stimulační vliv má thyreoliberin (primární hypothyreóza, při které je zvýšen), serotonin a melatonin
- Fyziologické funkce prolaktinu:
 - Rozvoj mléčné žlázy, příprava na kojení a umožnění laktace, synergie hypofyzárního s prolaktinem přímo z mléčné žlázy, stimuluje syntézu všech důležitých součástí mléka (laktalbumin kasein, laktóza, lipidy), stejné účinky při přípravě prsu má placentární laktogen
 - Stimulátor imunitních dějů – při stresu stimuluje sekreci imunomodulačních cytokinů („stresový hormon“), přisuzuje se mu ochranný účinek proti imunosupresivnímu působení kortizolu

- Úloha kisspeptinů:
 - skupina strukturně podobných peptidů, odpovídají za start puberty, řídí sekreci gonadoliberinu
 - buňky produkující kisspeptiny v hypothalamu, jejich axony končí na buňkách produkujících gonadoliberin
 - zvýšený prolaktin inhibuje sekreci kisspeptinu, což vede k hypogonadotropnímu hypogonadismu a neplodnosti; novější údaje naznačují, že může existovat i opačný vztah - kisspeptin ovlivňuje sekreci prolaktinu

▪ Příčiny hyperprolaktinemie

- spánek, stres, hypoglykemie, stimulace bradavek, hypoglykémie, hypertermie (sauna), pohlavní styk, farmaka (HAK, psychofarmaka, některá antihypertenziva), gravidita, laktace
- organické procesy v hypothalamu, prolaktinom, PCOS, periferní hypothyreóza, renální insuficience, jaterní cirhóza, postižení přední stěny hrudní – herpes zoster, ca mammae, poranění, thorakotomie
- idiopatická hyperPRL = žádná zjevná příčina (ev. drobný mikroprolaktinom nezachycený MR)

▪ Důsledky hyperprolaktinemie:

- anovulace, luteální insuficience, oligomenorea, amenorea, galaktorea, sterilita, periferní deficit estrogenů – příznaky hypoestrinismu (genitální – suchost vagíny, atrofický vag. epitel, úbytek cervik. hlenu, involuce dělohy, mimogenitální – osteopenie, osteoporóza), potraty?
- prolaktinomy: poruchy zraku, restrikce zorného pole, bolesti hlavy
- prolaktinomy u mužů: hypogonadismus, snížení libida, zhoršení potence, erektilní dysfce, gynekomastie, galaktorea, ztráta vousů a ochlupení, snížení sérové koncentrace testosteronu

- Terapie
 - dopaminergní agonisté, snižují nejdříve sekreci a pak i tvorbu prolaktinu
 - navodit MC, umožnit otěhotnění, odstranit galaktoreu, zastavit růst makroprolaktinomu a zmenšit jeho velikost – měsíce až roky
 - chirurgie u rezistentních prolaktinomů, pokud velikost ohrožuje zrakovou dráhu, maligní

Z deníčku reprodukčního gynekologa

- Jako vstupní vyšetření
- Opakovat nejpozději po 12 měsících, samozřejmě po nasazení terapie
- Stanovení prolaktinu má význam pro zjištění příčin neprav. MC, poruch plodnosti
- Během spánku dvojnásobně vyšší, pozvolný pokles během 1-2 h, odběr 2 h po probuzení
- Ranní sex, nestihne se najíst a ve stresu běží na odběr, bojí se jehel 😊
- Metody AR až po úpravě hladiny prolaktinu
- Jednoduchá a dobře snášená léčba
- Do 12. týdne gravidity
- Nejčastěji idiopatická hyperprolaktinemie
- Vysoké hladiny – odeslat na endokrinologii, MR

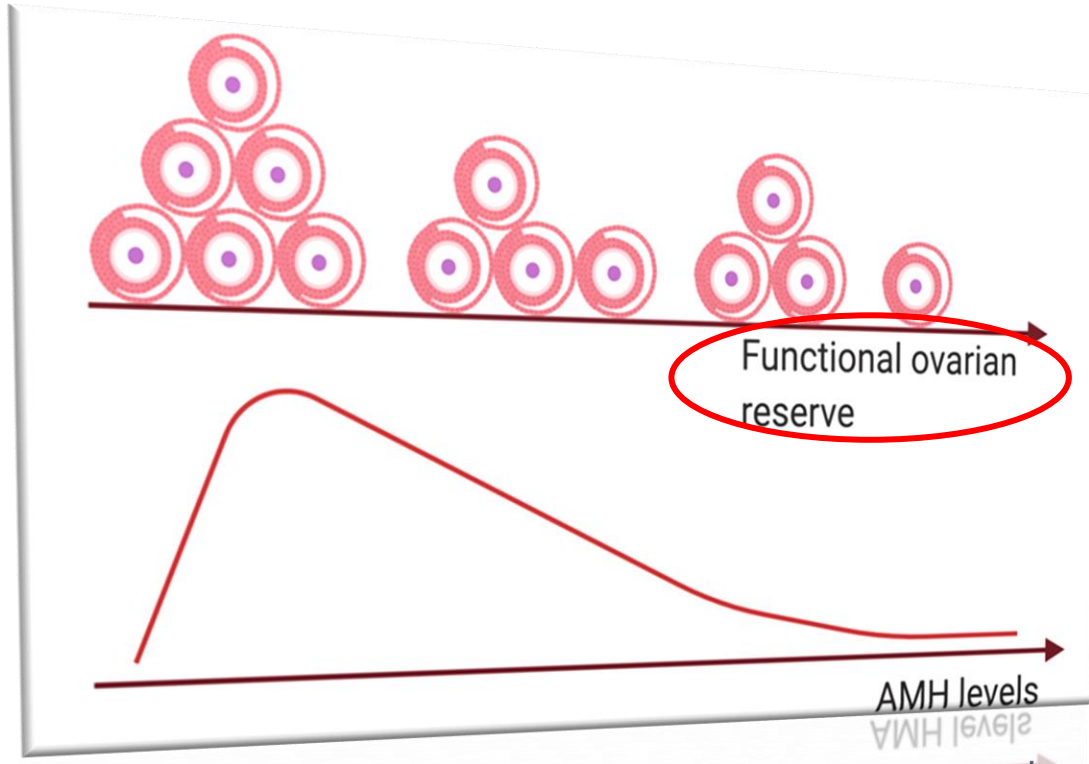
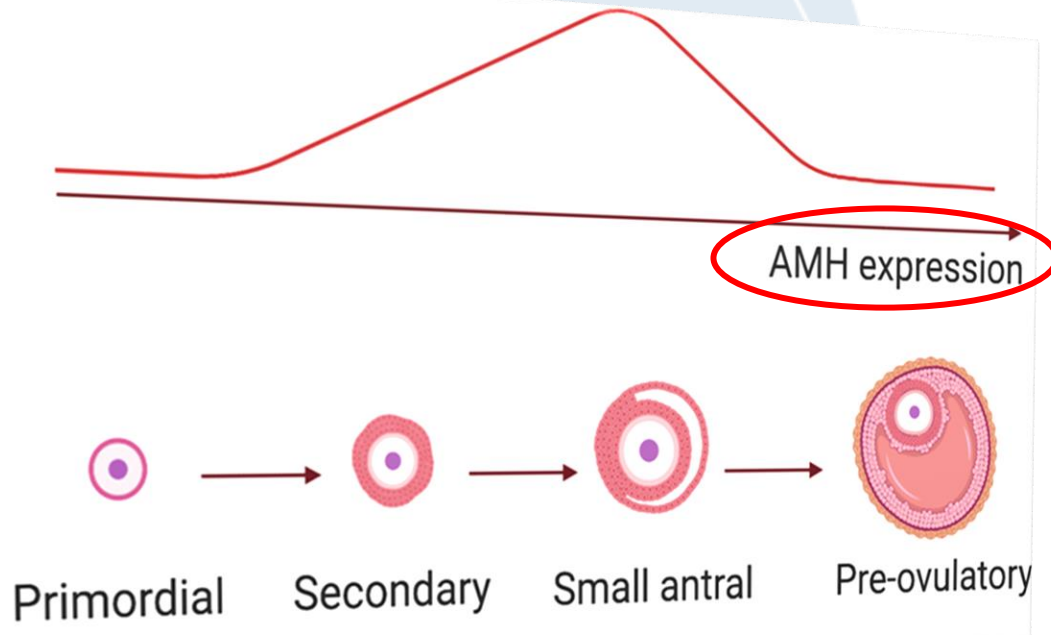
AMH

repro_omeda

- Prenatálně v Sertoliho buňkách varlete, vede k zániku Müllerových vývodů u plodů XY
- Müllerovy vývody – u plodů ženského pohlaví děloha, horní třetina pochvy, vejcovody
- U plodů XX produkce od 36. týdne prenatálního věku, po narození klesá a začíná se zvyšovat asi od 2. roku
- Vrchol ve 25 letech, pak postupný pokles s vyčerpáváním ovariální rezervy až k nule (klimakterium)
- Produkován v buňkách granulózy preantrálních a malých antrálních folikulů do 8 mm, hladina je závislá na jejich počtu
- Reguluje nábor folikulů negativní zpětnou vazbou, bez jeho přítomnosti by došlo velmi rychle k vyčerpání ovariální rezervy
- Podílí se na regulaci tvorby estradiolu v buňkách granulózy, vyšší koncentrace AMH tlumí aktivitu aromatázy a tedy i produkci estradiolu

- Stabilní hladina během menstruačního cyklu
- Vysoké hladiny u PCOS, v mladém věku
- Pokles u kuřáček, v průběhu užití HAK, u žen s endometriózou
- In vitro a in vivo bylo prokázáno, že AMH indukuje apoptózu buněk endometriózy, proto mají ženy s endometriózou nižší AMH
- Dobrý ukazatel ovariální rezervy a pomáhá k nastavení dávky hormonální stimulace ovarií pro IVF
- Predikce ovariální odpovědi na stimulaci, rizika OHSS nebo rizika selhání stimulace

- Marker kvantitativní, nevypovídá o kvalitě oocytů (u PCOS může být snižena)
- Vyšetření u každé ženy před ovariální stimulací a společně s ostatními markery nastavení stimulační dávky
- Ženě neplánující graviditu umožní se rozhodnout o ev. vitrifikaci oocytů
- Nízký AMH = zvýšení time to pregnancy, optimálně 10-15 oocytů (8-20), v pokročilém reprodukčním věku další prodloužení – snižena kvalita oocytů



Z deníčku reprodukčního gynekologa

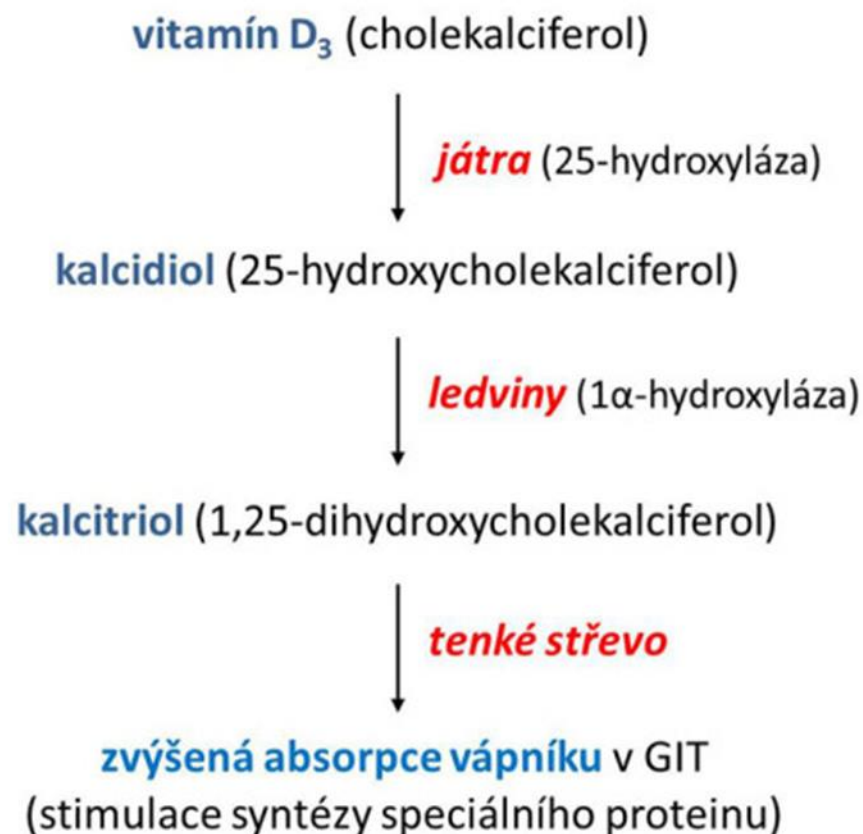
- Před každou stimulací
- Spolu s AFC, citlivostí FSHR a LHCGR a hmotností pacientky (případně účel stimulace – PGT) nastavení dávky stimulačních hormonů
- Riziko OHSS, ale i monofolikulárního vývoje
- Výjimka: onkologická pacientka – zahájení bez znalosti AMH, odběr krve a případná úprava dávky v průběhu

Interpretation (women under age 35)	AMH Blood Level
High (often PCOS)	Over 4.0 ng/ml
Normal	1.5 - 4.0 ng/ml
Low Normal Range	1.0 - 1.5 ng/ml
Low	0.5 - 1.0 ng/ml
Very Low	Less than 0.5 ng/ml

Hladinu 1,5 ng/ml považujeme pro stimulaci za nízkou a ke stimulaci volíme vyšší dávky FSH

Vitamín D

- 2 biologické formy: D3 cholekalciferol (živočišného původu) a D2 ergokalciferol (rostlinného původu)
- V kůži prekurzor vitamínu D3 = 7-dehydrocholesterol
- Slunečním zářením dochází k přeměně na D3
- V játrech hydroxylace na 25-hydroxycholekalciiferol = kalcidiol; je stabilnější než kalcitriol, koncentrace v plazmě dobrým ukazatelem stavu vit. D v organismu
- V ledvinách další hydroxylace na 1,25-dihydroxycholekalciiferol = kalcitriol – vlastní účinná forma vitamínu D3
- Regulátor tvorby: sérová hladina Ca a P, parathormon



- Hlavní funkcí vit. D je resorpce kalcia střevem
- Hypovitaminóza vede k poklesu hladiny kalcia v krvi - podnět pro zvýšení sekrece parathormonu příštítnými tělísky
- Parathormon udržuje homeostázu kalcia, při poklesu hladiny kalcia v krvi mobilizuje kalcium z kostí, zvyšuje zpětnou resorpci kalcia a snižuje resorpci fosforu v ledvinách

▪ **Zdroje vit. D**

- slunce, rybí tuk, vaječný žloutek, játra, tučné mléko a mléčné výrobky, ergokalciferol v houbách
- potravinové doplňky

Studie ukazují, že užití D2 (rostliny, houby) zvýší sérové hladiny kalcidiolu 3x méně než užití D3.

▪ **Rizikové faktory pro insuficienci vit. D**

věk, nízká expozice slunečnímu záření (indoorové aktivity, roční období, oblečení, opalovací krémy), tmavá kůže, znečištěné ovzduší, mraky, těhotné, kojící, gravidity v krátkých intervalech, obezita, malabsorpce (např. střevní zánětlivá onemocnění, Crohnova choroba, stav po bariatrické operaci, celiakie, vegani a vegetariáni a lidé s vysokým podílem rostlinné stravy, onemocnění jater, onemocnění ledvin

▪ **Účinky**

kostní metabolismus, svalové funkce, nervosvalový přenos, adekvátní funkce imunitního systému včetně protinádorové imunity - stimuluje apoptózu a diferenciaci karcinomových buněk, inhibuje jejich proliferaci, vyšší hladina kalcidiolu zvyšuje účinnost inzulínu, jeho nízká hladina zvyšuje rezistenci k inzulínu, myokard, cévní endotel, zvládání zánětlivých procesů, deprese, únavy, stresu,

▪ **Důsledky hypovitaminózy**

rachitis v dětství, osteomalacie, osteoporóza, nižší svalová síla a hmota, myopatie (bolesti svalů, svalová slabost, poruchy rovnováhy, pády, fraktury), kardiovaskul. onem., onkologická onem., Alzheimerova demence, DM, poruchy imunity

Reprodukce

- VDR: ovarium, endometrium, vejcovody, decidua, placenta, prostata, semenné vacky, nadvarle, Sertoliho bb, spermatoocyty, spermatogonie
- Deficit vitamínu D u žen s PCOS, endometriózou, pánevní bolestí, infertilitou
- Vitamin D zvyšuje AMH
- Snižuje anti-TPO
- Hraje klíčovou roli v procesu implantace, invazi trofoblastu, decidualizaci endometria, porucha implantace embrya alterací imunitního systému v děloze
- Pozitivní korelace mezi hladinou vit D a celkovým počtem, pohyblivostí, progr. pohyblivostí a morfologií spermií
- Suplementace zvyšuje clinical pregnancy rate

Suplementace

- Plod získává vit D transplacentárně, důležité je udržení dostatečné hladiny vit. D v krvi těhotné, doporučená denní dávka 1 000-2 000 IU/den
- Po porodu hladina vit. D rychle klesá, je nutná jeho substituce 500 – 1 000 IU/den, množství ve stravě je nedostatečné, podává se do 12-18 měsíců,
- Několik genů regulujících vit. D, genetické varianty - porucha metabolismu a regulace aktivity vit. D, deficiencie vit. D jak před, tak po suplementaci
- Toxická dávka: 20 000 – 40 000 IU po dobu několika týdnů, akumulace v organizmu
- Nechutenství, únava, bolesti hlavy, nauzea, polydipsie a polyurie, pocení, průjmy a parestezie, hyperkalcemie, hyperkalciurie, výskyt ledvinových kamenů, kalcifikace měkkých tkání, ledvinných tubulů, nefrokalcinóza, změny v převodním systému srdečním

sérové hladiny vit. D	nmo/l	ng/ml
těžký deficit	< 25	< 10
deficit	25-50	10-20
nedostatek	50-75	20-30
optimum	75-250	30-100
intoxikace	> 400	> 160

Z deníčku reprodukčního gynekologa

- Jako vstupní vyšetření
- Při deficitu se nebát podat vyšší dávky vitamínu D: 2 000 až 4 000 IU/den
- Přenos embrya až po úpravě
- Na podzim a v zimě 88 % pacientů REPROMEDY hypovitaminóza D

Inzulin

- Hormon produkováný v β -buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu
- Zodpovědný za utilizaci glukózy:
 - z krve převádí glukózu do buněk
 - slouží k energetickému metabolismu buněk
 - snižuje tím glykemii
 - část přijaté glukózy se přemění na zásobní cukr = glykogen (uloží se v játrech a příčně pruhovaném svalstvu);
při nedostatku glukózy glukagon (antagonista inzulínu) rozkládá glykogen, zvyšuje tak hladinu glukózy v krvi
 - zvýšení hmotnosti = zvýšení inzulínové rezistence = relativní nedostatek inzulínu = DM

Syndrom polycystických ovarií

- Nejčastější endokrinopatie žen ve fertilním věku (5-10% žen)
- Chronická anovulace s hyperandrogenémií

Etiopatogeneza

- Tonická hypersekrece LH v adenohipofýze
- Nadprodukce androgenů v ovariu, akumulace malých folikulů způsobená zástavou růstu ve stadiu o prům. 5-7 mm
- Inzulinová rezistence
- Hypersekrece inzulinu
- Genetické vlivy a vlivy prostředí
- Dědičnost podobná jako u DM 2. typu – ke vzniku je potřeba několik genetických variant s mírným efektem
- Vlivy prostředí: dieta – vysoký přívod nasycených tuků, endokrinní disruptory (bisfenol A podporuje produkci androgenů a navozuje inzulinovou rezistenci)

Pro diagnózu PCOS stačí 2 ze 3 symptomů:

- UZ obraz polycystických ovarii – akumulace malých folikulů způsobená zástavou růstu ve stadiu o prům. 5-7 mm, 25 malých folikulů v ovariu nebo zvětšený objem ovarii (dáno nadprodukcí androgenů)
- Klinické obrazy hyperandrogenizmu (hirsutismus, akné, alopecie) nebo laboratorní průkaz hyperandrogenémie
- Oligo-anovulace



- Rozmanitost klinického obrazu
- Oligo-amenorea, anovulace, sterilita, vyšší riziko potratů, patol. průběhu gravidity, porodnických komplikací, hyperandrogenémie, hirsutismus, akné, androgenní (frontoparietální) alopecie, obezita, inzulinová rezistence
- Na druhé straně ženy s PCO bez dalších klinických známek
- Spouštěcím faktorem který vede ke klinickým projevům, je nárůst tělesné hmotnosti
- Obezita zhoršuje všechny projevy PCOS
- Na druhou stranu hyperandrogenémie zvyšuje kumulaci viscerálního tuku
- Obezita je spojená s inzulinovou rezistencí, která hraje důležitou roli při vzniku PCOS
- IR je spojená s hyperinzulinémií, která vede ke snížení SHBG v játrech a podporuje působení LH na tvorbu androgenů v ovariu
- IR je ale přítomna u PCOS i bez obezity

Pozdní rizika PCOS

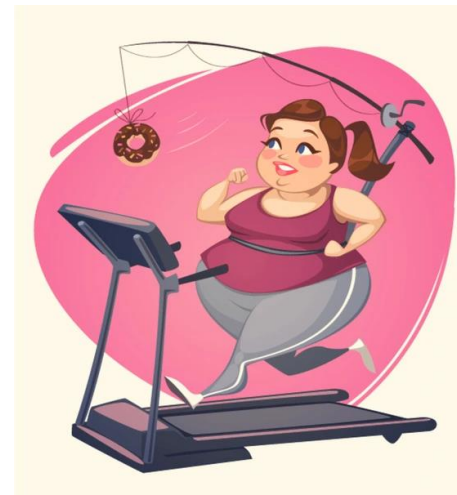
- DM 2. typu
- ICHS
- metabolický syndrom (vyšší lačná glykemie, hypertenze, hypertriglyceridémie, nižší hladina HDL-cholesterolu, vyšší poměr pas - boky WHR),
- hyperkoagulační stav
- ca endometria, deprese
- steatóza jater
- spánková apnoe

Terapie

- Kauzální není k dispozici, léčí se jednotlivé symptomy
- HAK, gestageny cyklicky
- Metformin: inzulínový senzitivizátor – snížení hladiny androgenů, snížení LH a inzulínemie, tím pádem navození ovulace, úprava MC
- Inzulínová rezistence a hyperinzulinemie zasahuje do metabolismu androgenů na několika úrovních. Inzulín inhibuje jaterní produkci SHBG (hlavní transportní protein pro androgeny) – to vede ke zvýšení jejich volné formy, stimuluje ovariální produkci androgenů
- Metformin senzitivizuje receptory, tím pádem sníží hladinu inzulínu, in vitro v thekálních buňkách inhiboval syntézu androgenů, normalizace UZ obrazu PCOS, snížení nadprodukce androgenů přispívá k navození ovulačních cyklů
- Terapie off label, dle SPC Metformin určen k léčbě DM
- Antiandrogeny v léčbě kožních manifestací

Režimová opatření

- Snížení hmotnosti – vede k obnově ovulace, poklesu hladin androgenů, zlepšení lipidového profilu, inzulinové senzitivity, a to při poklesu hmotnosti už o 5-10%
- Fyzická aktivita i bez redukce hmotnosti má přímý pozitivní účinek na zlepšení inzulinové senzitivity
- Už 4 h cvičení týdně snížil výskyt DM 2. typu u pacientů s vysokým rizikem vzniku DM
- Úprava životního stylu (pohybová aktivita) je 2x účinnější v prevenci rozvoje DM a kardiovask. nemocí ve srovnání s užitím inzul. senzitizerů



Leptin, ghrelin

- Leptin je hormon produkováný v adipocytech (tukových buňkách)
- Místem působení je hypothalamus, kde reguluje příjem potravy
- Vysoká hladina leptinu = pocit sytosti, potlačení chuti k jídlu, snížení příjmu potravy
- Nízká hladina leptinu = pocit hladu
- Ovlivňuje metabolismus a výdej energie: Může zvyšovat energetický výdej stimulací produkce tepla (termogeneze) a podporou fyzické aktivity
- Podílí se na regulaci ukládání a využití tuků v těle: Pomáhá inhibovat syntézu a ukládání tuků a podporuje odbourávání uložených tuků (lipolýzu)
- Hladinu leptinu ovlivňují různé faktory, včetně hmotnosti tělesného tuku, stavu výživy a hormonů. Vyšší hladina tělesného tuku obecně vede ke zvýšené produkci leptinu, zatímco nižší hladina tělesného tuku vede ke snížené produkci leptinu.

Leptinová rezistence

- Tělo přestává reagovat na účinky leptinu
- Při leptinové rezistenci je sice hladina leptinu zvýšená, ale mozek na signály adekvátně nereaguje, chybí pocit sytosti
- Běžně se spojuje s obezitou
- Přispívá k obtížím při hubnutí a udržení poklesu hmotnosti
- Přetrvávající hlad a zvýšený příjem potravy
- Podpora správné funkce leptinu
 - Zdravý životní styl - pravidelná fyzická aktivita, dostatečný spánek, vyvážená strava, omezení přejídání se
 - Zlepšení citlivosti na inzulín
 - Zvládání stresu

Leptin a plodnost

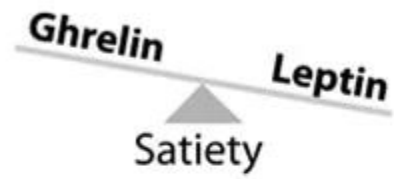
- Ovulační cykly jsou mnohem více než s prostým množstvím tuku v organismu spojeny s energetickou bilancí (pozitivní = přibývání na hmotnosti, negativní = ubývání hmotnosti) a energetickým tokem (kolik energie je spotřebováno a vydáno)
- Pokud je energetická bilance vysoce negativní (žena hladová) nebo je energetický tok velmi vysoký (žena extrémně cvičí, i když spotřebuje dostatek kalorií), ovariální cyklus se zastaví a ženy přestanou menstruovat
- Hladina leptinu mimo ideální rozmezí může mít negativní vliv na kvalitu vajíček a výsledek při oplodnění *in vitro*
- Leptin stimuluje produkci gonadoliberinu v hypothalamu, zvyšuje produkci FSH a LH
- Může podporovat vývoj a implantaci embryí
- Zvýšené hladiny u pacientek s endometriózou

- Ghrelin je hormon vyráběný v žaludeční sliznici a částečně ve vyšších partiích střeva
- Receptory: hypothalamus, hypofýza, ovarium, endometrium, embryo, placenta, testes
- Hladiny se zvyšují při hladovění a redukci hmotnosti
- Stimuluje chuť k jídlu, zvyšuje pocit hladu a příjem potravy
- Zvyšuje motorickou aktivitu a bdělost, tím se organismus stimuluje k vyhledávání potravy, stimuluje preferenci pro tučná jídla
- Snižuje výdej energie a podporuje tvorbu a ukládání tuku = zajišťuje pozitivní energetickou bilanci
- Zvýšené hladiny inzulínu, např. postprandiálně, sekreci ghrelinu snižují
- U nekompenzovaného DM chybí inzulín, ghrelin není inhibován = hyperfagie

Ghrelín a plodnost

- Redukuje frekvenci pulzů GnRH pravděpodobně snížením produkce kisspeptinů
- Snižuje frekvenci pulzů LH, může potlačovat i sekreci FSH a ovlivnit tak folikulogenezi
- Je možné, že inhibuje vývoj embrya, snižuje počet buněk v blastocystě, inhibuje implantaci embrya.
- U mužů inhibuje proliferaci Leydigových buněk, tlumí sekreci testosteronu, reguluje spermatogenezi
- V pokusu na zvířatech snižuje objem ovaria, průměr folikulů, počet corpora lutea a luteálních buněk, tloušťku thekální vrstvy a zony pellucidy, negativně ovlivňuje produkci progesteronu a estradiolu buňkami granulózy

LEPTIN & GHRELIN



BEFORE EATING



AFTER EATING

Z deníčku reprodukčního gynekologa

- Motivovat pacienty k redukci hmotnosti
- Nutriční terapeutka
- Jídelníček na webu
- Fyzická aktivita
- Léky k redukci hmotnosti

Analog lidského glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1)

Stimuluje sekreci inzulínu, potlačuje produkci glukagonu, snižuje chuť k jídlu.

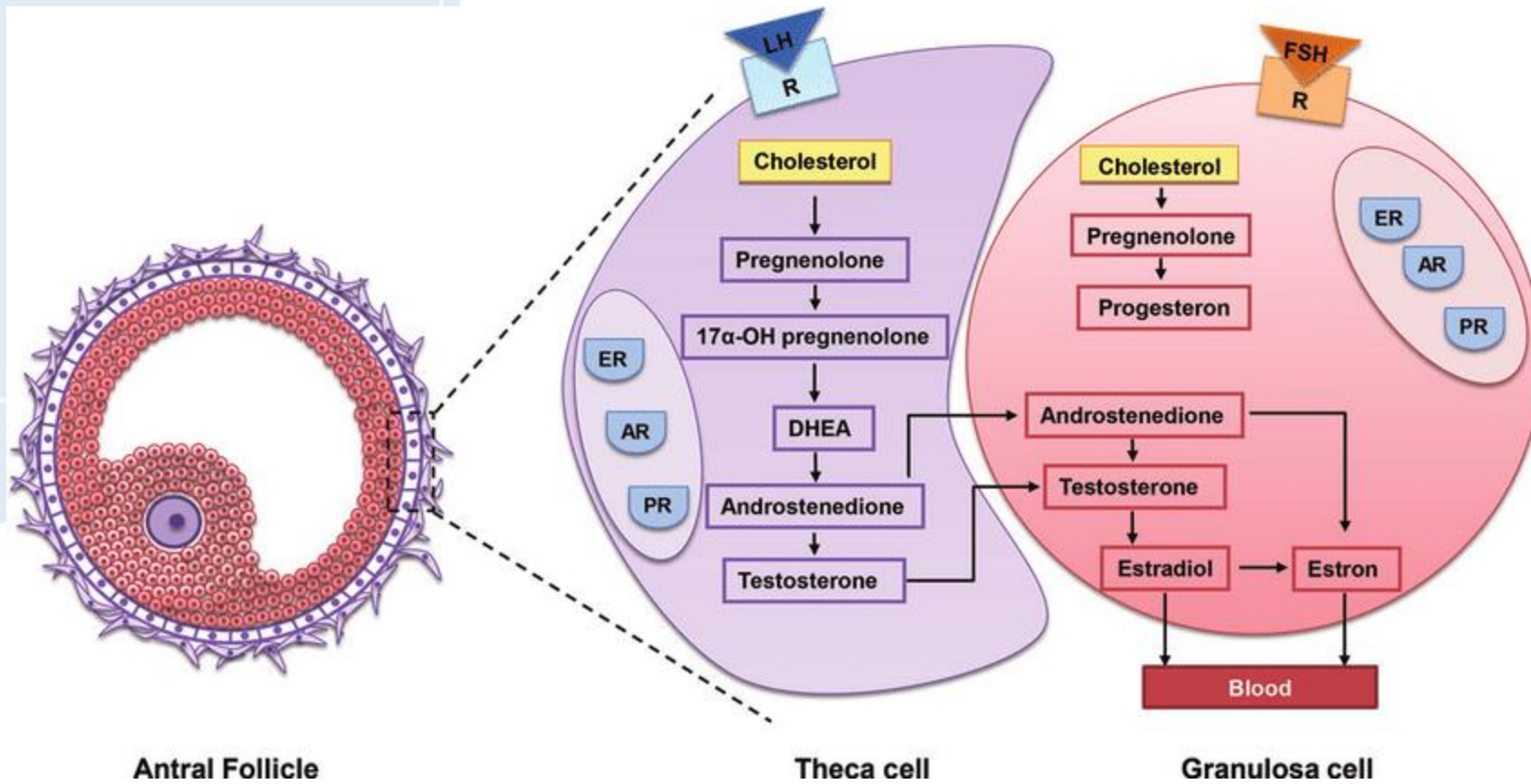
- Obezita: abortion rate 26 %
- V ambulantních podmínkách není v případě extrémní (morbidní) obezity možná anestezie
- Nosnost operačního stolu
- Metformin před IVF a ponechat do konce 1. trimestru – sníží riziko potratu

podvýživa	18,5 – 20 kg/m ²
norma	20 – 25 kg/m ²
nadváha	25 – 30 kg/m ²
obezita	30 – 40 kg/m ²
extrémní obezita	> 40 kg/m ²

ACTH, androgen y

- ACTH hormon hypothalamo-hypofyzárně-adrenokortikální osy
- Stimulován kortikoliberinem CHR, zpětnovazebně inhibován kortizolem
- Váže se na receptory v kůře nadledvin – tvorba kortizolu a androgenů
- Kůra nadledvin:
 - glukokortikoidy (kortizol)
 - mineralokortikoidy (aldosteron)
 - androgeny (dehydroepiandrosteron DHEA a sulfát DHEAS)
- Sekrece aldosteronu je regulována systémem renin-angiotenzin. Renin je enzym secerovaný juxtaglomerulárními buňkami ledvin, jeho sekrece je stimulována hlavně sníženým perfúzním tlakem ledvin a koncentrací NaCl. Odštěpuje z angiotenzinogenu angiotenzin I, který je dále působením angiotenzin-konvertujícího enzymu konvertován na angiotenzin II, ten působí vazokonstrikčně na arterioly a stimuluje sekrece aldosteronu.

- **Kortizol:** účinky protizánětlivé, imunosupresivní, na metabolismus sacharidů (stimulace glukoneogeneze, syntézy a ukládání glykogenu, inhibice periferní utlizace glukózy), na metabolismus bílkovin, tuků, na vodní a elektrolytovou rovnováhu, na kostní tkáň (inhibice osteoblastické aktivity), na kardiovaskulární systém (hypertenzní účinek), na CNS (poruchy chování, kognitivních funkcí, deprese)
- **Aldosteron** je hlavním regulátorem natriémie, kalémie a objemu extracelulární tekutiny, resorpce natria doprovázena resorpcí vody, regulace krevní tlaku, stimuluje exkreci kalia
- **Androgeny:** dehydroepiandrosteron a jeho sulfát DHEAS, nestimulují androgenní receptor, ale slouží jako prekurzor testosteronu, na který se mění v periferních tkáních
- Nejsou pro život nezbytné, mají velký význam v pubertě (adrenarche), u žen v pozdějším věku (libido, metabolismus kostí)
- U mužů je hlavní zdrojem testosteronu produkce v Leydigových bb varlat, u ženy je produkován v ovariu a je substrátem pro tvorbu estrogenů. Testosteron se dále konvertuje na dihydrotestosteron a zesiluje androgenní účinek
- V ovariu: v bb theca folliculi pod kontrolou LH z cholesterolu přes pregnenolon a progesteron se tvoří androstendion a testosteron, slouží jako prekurzor estrogenů v bb granulózy enzymem aromatázou pod vlivem FSH



Antral Follicle

Theca cell

Granulosa cell

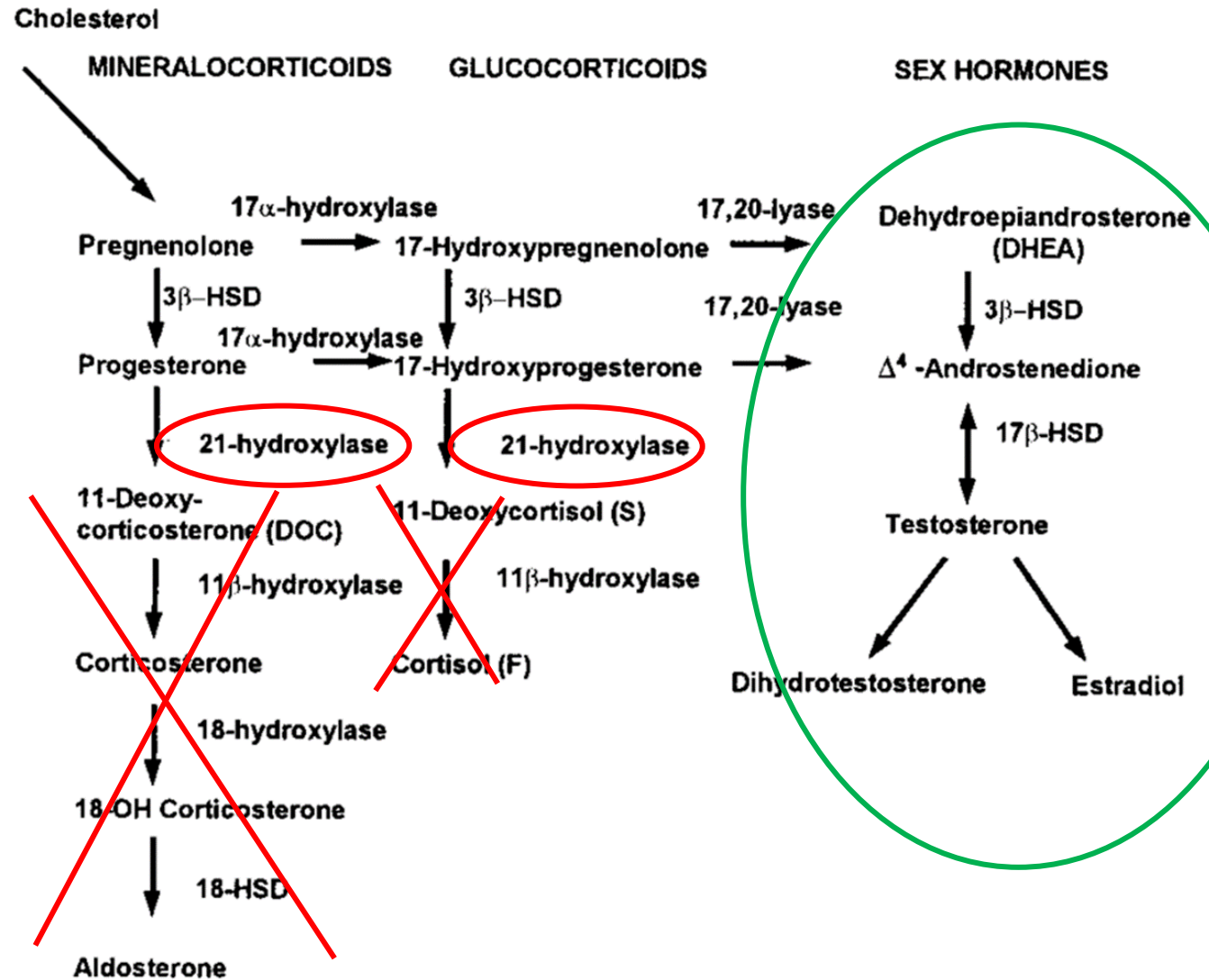
Kongenitální adrenální hyperplazie CAH

- AR onemocnění
- 3 základní jednotky podle deficitní aktivity některého z enzymů steroidogeneze
- provázená poruchou syntézy glukokortikoidů a mineralokortikoidů
- tvoří se méně kortizolu, který zpětnovazebně neinhibuje CHR a ACTH
- hyperstimulace kůry nadledvin a hypersekrece steroidů před enzymatickým blokem

Deficit 21-OH

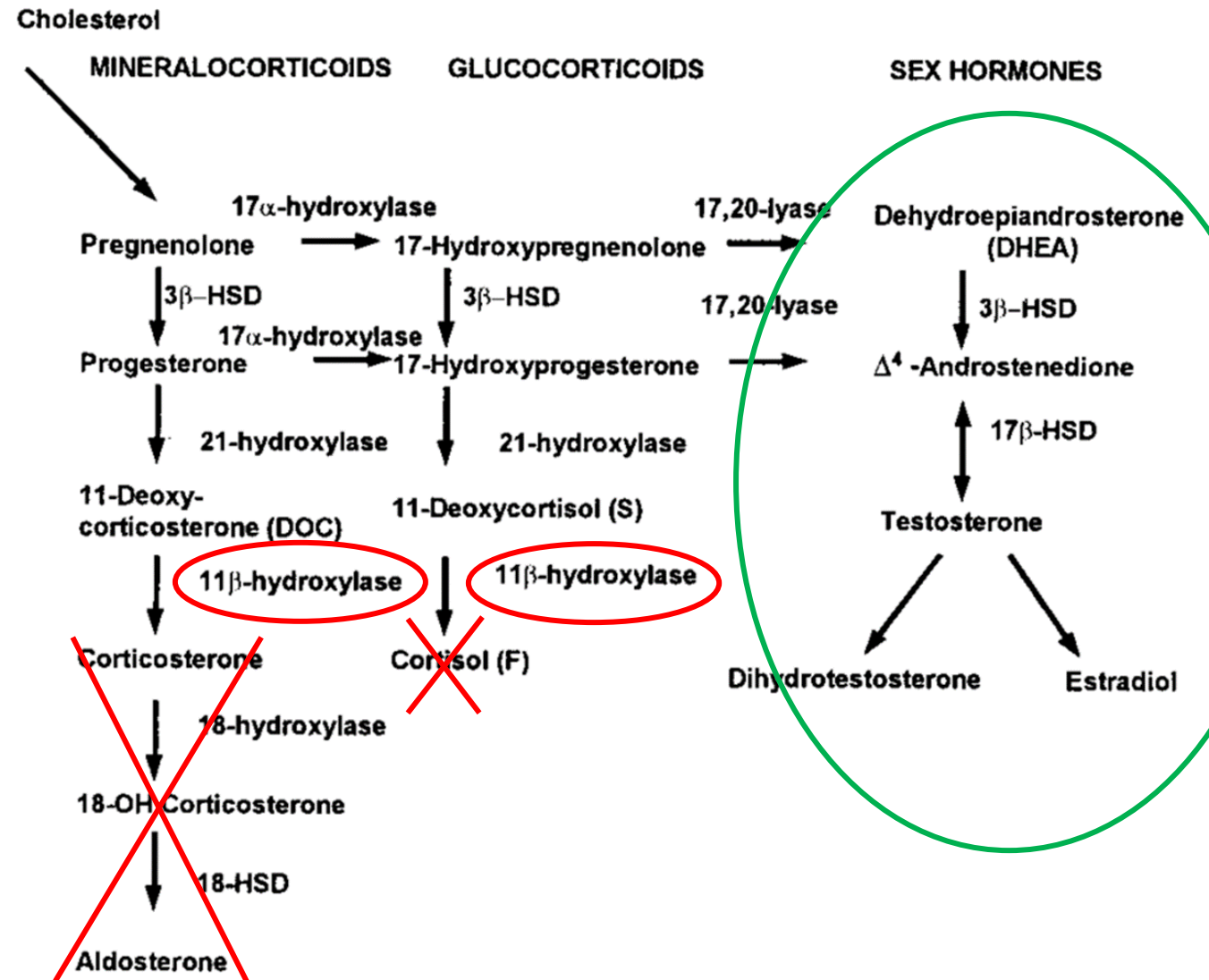
nejčastější

- Klasická prostá virilizující
- Klasická se solnou poruchou
- Neklasická (late onset)
 - klinicky je významná nadprodukce androgenů (virilizace)
 - u forem se solnou poruchou nedostatek hormonů s mineralokortikoidní aktivitou
 - Rozvrat elektrolytového a vodního prostředí
 - Novorozenecký screening
 - Late onset později, virilizace, hirsutismus
 - Vyšetřit v případě anovulace, PCOS



Deficit 11 β -OH AR

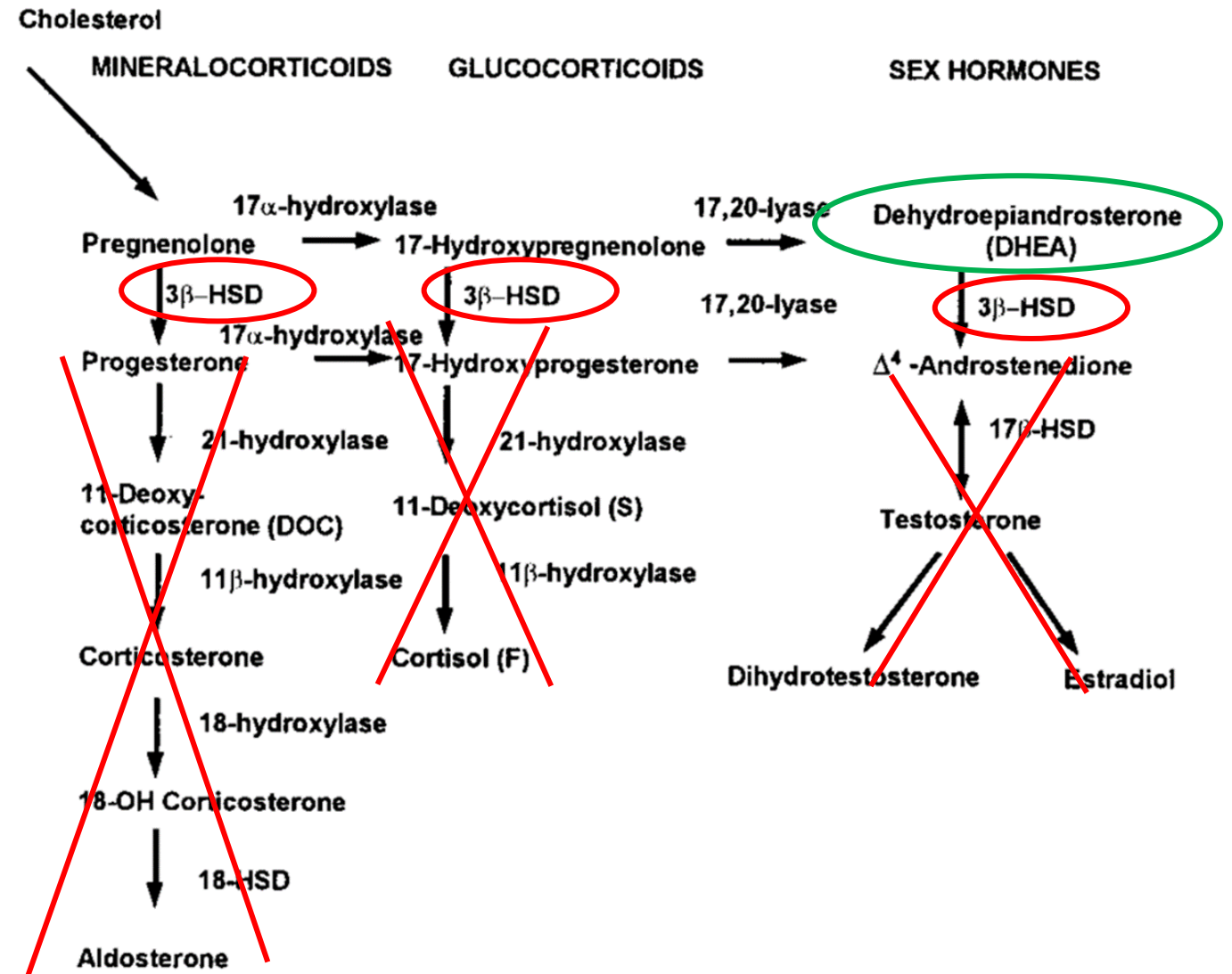
- nadprodukce androgenů
- nadprodukce 11-deoxykortizolu může vést k hypertenzi (mineralokortikoidní aktivita)



Defict 3 β -HSD

3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase

- vzácně
- nadměrně tvořené androgeny jsou
- jen slabými androgeny



Off label využití exogenních androgenů

- AR receptory ve vaječníku od stadia primárního folikulu, i ve stromatu ovaria
- U hyperandrogenních žen zvýšený počet malých antrálních folikulů - role androgenů
- Hrají důležitou roli v časném folikulárním vývoji a proliferaci granulózových buněk
- Hladiny cirkulujících androgenů s věkem klesají
- Předléčba androgeny se záměrem zlepšit reprodukční výsledky
- Podávání androgenů u žen vyššího věku, se špatnou odpovědí na léčbu FSH
- Snižuje celkovou dávku gonadotropinů, nezlepšuje výsledky těhotenství
- Metaanalýza 28 studií, 3002 žen, 14 hodnotilo vliv testosteronu, 14 DHEA
- Testosteron v rámci IVF pravděpodobně zvyšuje šanci na otěhotnění u poor responders
- DHEA má malý nebo žádný vliv
- Testosteron ani DHEA pravděpodobně nesnižují riziko potratů

Z deníčku reprodukčního gynekologa

- DHEA ani testosteron se v ČR neužívají
- Anovulační cykly, PCOS: vyšetření CAH (součást mol.-gen. vyšetření PANDA carrier)
- V případě záchytu přenašečství u obou partnerů PGT-M

Luteální podpora

- Pro implantaci embrya a udržení těhotenství je nezbytně nutný progesteron
- Hladina v krvi musí být dostatečně vysoká
- Hladina progesteronu nutná k histologickému zrání endometria je nedostačující pro implantaci embrya
- Vyšší hladiny progesteronu nemají škodlivý vliv
- V přirozeném MC progesteron z c. luteum na vrcholu své sekrece (5 dnů po ovulaci) otevírá tzv. implantační okno – lze ověřit geneticky z bioptovaného endometria
- Implantační okno: období, v němž je endometrium připraveno k implantaci embrya
- V cyklu IVF obvykle mnohočetná corpora lutea, dostatek progesteronu
- Mnohem častěji přenos kryokonzervovaného embrya
- Modifikovaný nativní cyklus nebo HRT příprava endometria
- Progesteron podáváme parenterálně (vaginálně, subkutánně, intramuskulárně)

- Dostatečná koncentrace progesteronu v séru: 28 až 34 nmol/l (8,75 až 10,6 ng/ml)
- Nižší hladina v době KET: zvýšit dávkování, první záchranná dávka může být podána 1 den před KET nebo v den KET
- „Záchranný progesteron“ do 10. až 12. týdne těhotenství
- Má mít jinou formu než původně podaná (většinou vaginální, záchranný v s.c. injekcích)
- Některé faktory mohou změnit hladinu progesteronu po vaginální aplikaci (pohlavní styk, individuální rozdíly ve vaginální absorpci, distribuci a metabolismu), ve studiích zvýšení denní dávky ze 600 mg na 1200 mg nestačilo ke zlepšení klinického výsledku
- Ženy s vyšším BMI vyšší dávky progesteronu od začátku podávání

- KET v HRT v srovnání s KET v nativním MC: vyšší výskyt těhotenských komplikací (hypertenze, preeklampsie, těžší průběh preeklampsie, makrosomie plodu, potermínový porod, poporodní krvácení, anatomické a vaskulární patologie placenty, malperfuze, tvorba subchoriálních trombů), anomálie pupečníku včetně marginálního úponu
- Uvažovalo se o vlivu kryokonzervace
- Patrně z důvodu absence žlutého tělíska, v HRT potlačena ovulace, c. luteum chybí
- CL produkuje nejen E2 a P, ale také vazoaktivní látky, jako je relaxin a vaskulární endoteliální růstový faktor (VGEF), které nejsou v HRT cyklu podávány
- Předpokládá se jejich pozitivní vliv na počáteční implantaci
- Retrospektivní studie:
 - 9726 jednočetných těhotenství po KET; incidence preeklampsie 8,2 % u HRT cyklů ve srovnání, 4,4 % u přirozených cyklů
 - 14 373 jednočetných těhotenství po KET (10 211 přirozených cyklů a 4 162 programovaných cyklů), výskyt preeklampsie v HRT 8,6 %, v nativních cyklech 3,8 %, ($p < 0,05$)



MUDr. Lenka Hromadová

lhromadova@repromeda.cz

re p r o m e d a