

KLINICKÁ BIOCHEMIE

Endokrinopatie a diagnostika

Mgr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D.

plinhart@med.muni.cz

2015

Obsah přednášky

- **Endokrinní systém**
 - regulace a mechanismus účinku hormonů, žlázy s vnitřní sekrecí
 - fyziologie a endokrinopatie - diagnostika
 - štítná žláza
 - reprodukční endokrinologie

Endokrinní systém

- řecky: endon – uvnitř, krinein – vylučovat
- vznik hormonů, žlázy z vnitřní sekrecí
- koordinace funkce buněk v rámci tkáně
- udržení **homeostázy**, regulace metabolismu, růstu a reprodukce jedince, odezva organismu na stres na nociceptivní podnět (poranění, infekce atd.)
- **pomalejší regulace dlouhodobého charakteru**
- odpověď na endokrinní stimul během minut až hodin
- kooperace s nervovou soustavou

Endokrinní systém

- **hormon** = chemický messenger transportovaný v tělních tekutinách
- **pleiotropismus** = 1 hormon více účinků v různých tkáních, více hormonů se účastní na modulaci jedné fce
- **endokrinní, parakrinní a autokrinní působení**
- **lokální a generalizované účinky**

Endokrinní systém

Typy hormonů dle způsobu účinku

- **regulační** – ovlivňují jiné endokrinní žlázy (liberiny hypotalamu, tropní hormony předního laloku hypofýzy)
- **s přímým účinkem na tkáň** (inzulin, tyroxin)
- **působící lokálně** (endotelin)

- **katabolické** (kortizol, tyroxin, parathormon, tyreokalcitonin, glukagon)
- **anabolické** (androgeny, estrogeny, gestageny, inzulín, STH)

Endokrinní systém

Typy hormonů dle chemické struktury

- **hydrofilní** - AA a jejich deriváty, peptidy a proteiny
- **hydrofóbní** - steroidy a retinoidy

AA a aminy	Peptidy a proteiny	Steroidy
adrenalin	ACTH, TSH, ADH	Glukokortikoidy (kortizol)
noradrenalin	kalcitonin, EPO, ANG	Mineralkortikoidy (aldosteron)
dopamin	FSH, STH, LH, PTH	estrogeny
thyreoidní hormony	inzulín, glukagon	progesteron
	gastrin, sekretin	testosteron
	oxytocin, prolaktin	kalcitriol

Endokrinní systém

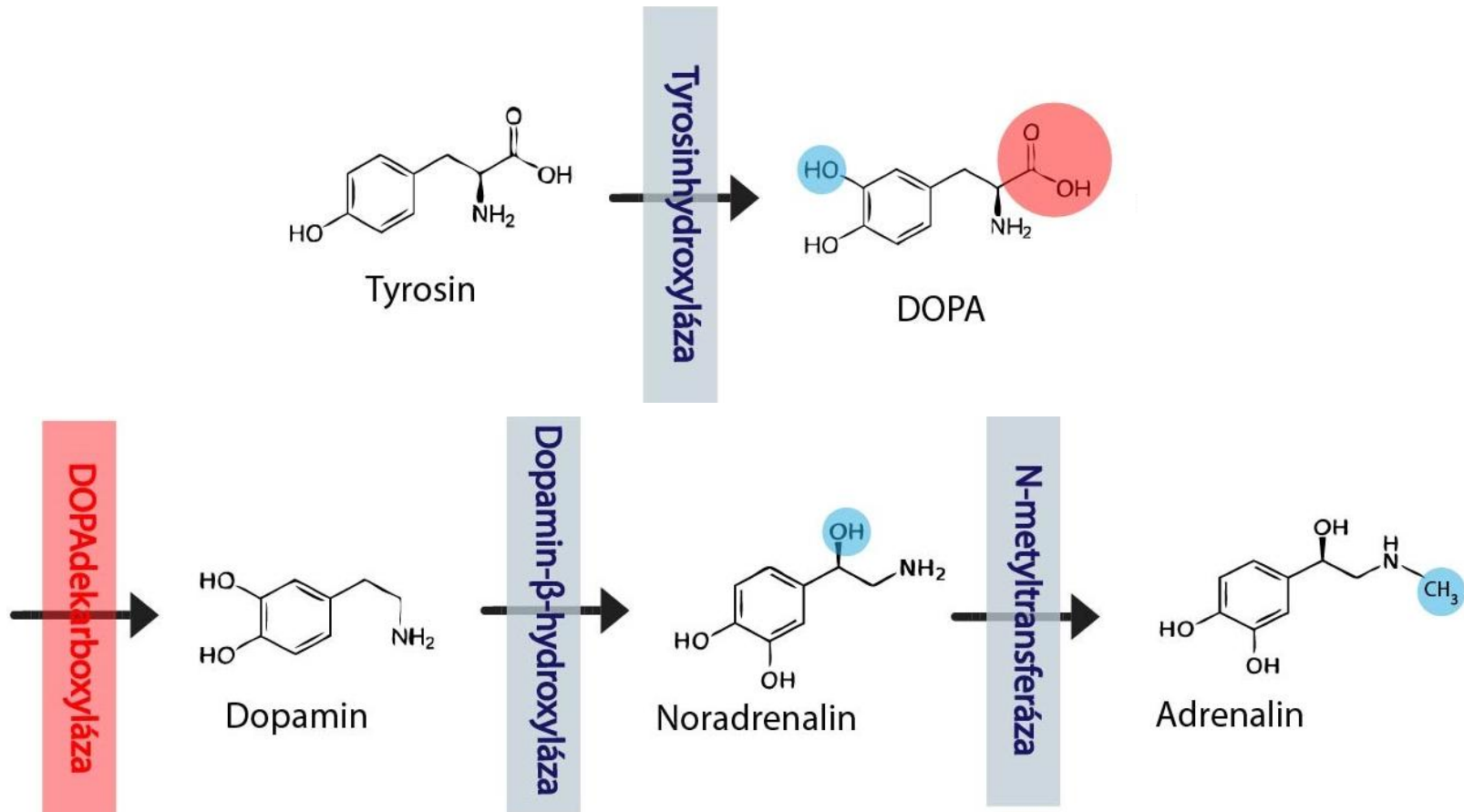
Hydrofilní hormony

- obvykle syntetizovány jako velké prekurzory, skladovány intracelulárně
- krátký poločas života (s, min)

Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

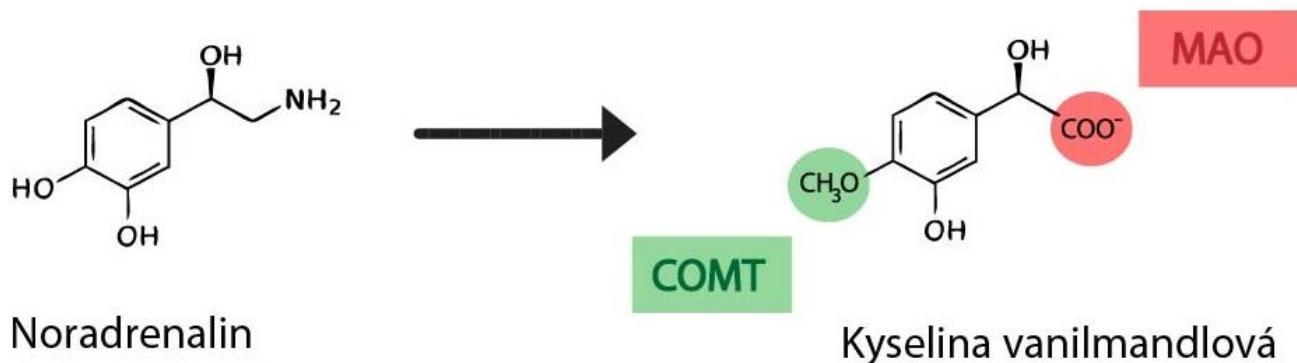
- peptidové hormony - kódované specifickými geny
- **syntéza katecholaminů – z Tyr**



Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

- ukončení neurotransmise je podmíněno **reuptakem katecholaminů** a jejich následnou intracelulární inaktivací, kterou katalyzují:
 - katechol-o-methyl transferáza (COMT)
 - monoaminoxidáza (MAO)

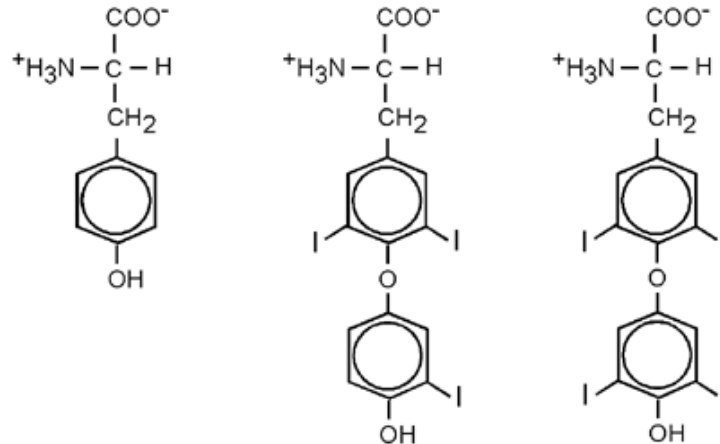


Pozn. inhibitory MAO se používají pro léčbu deprese či Parkinsonovy choroby

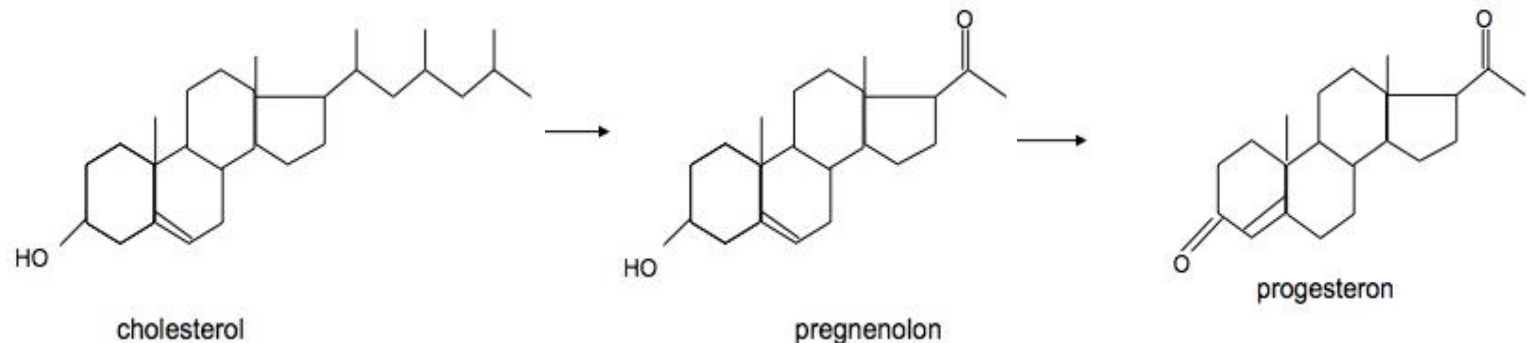
Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

- thyroidní hormony

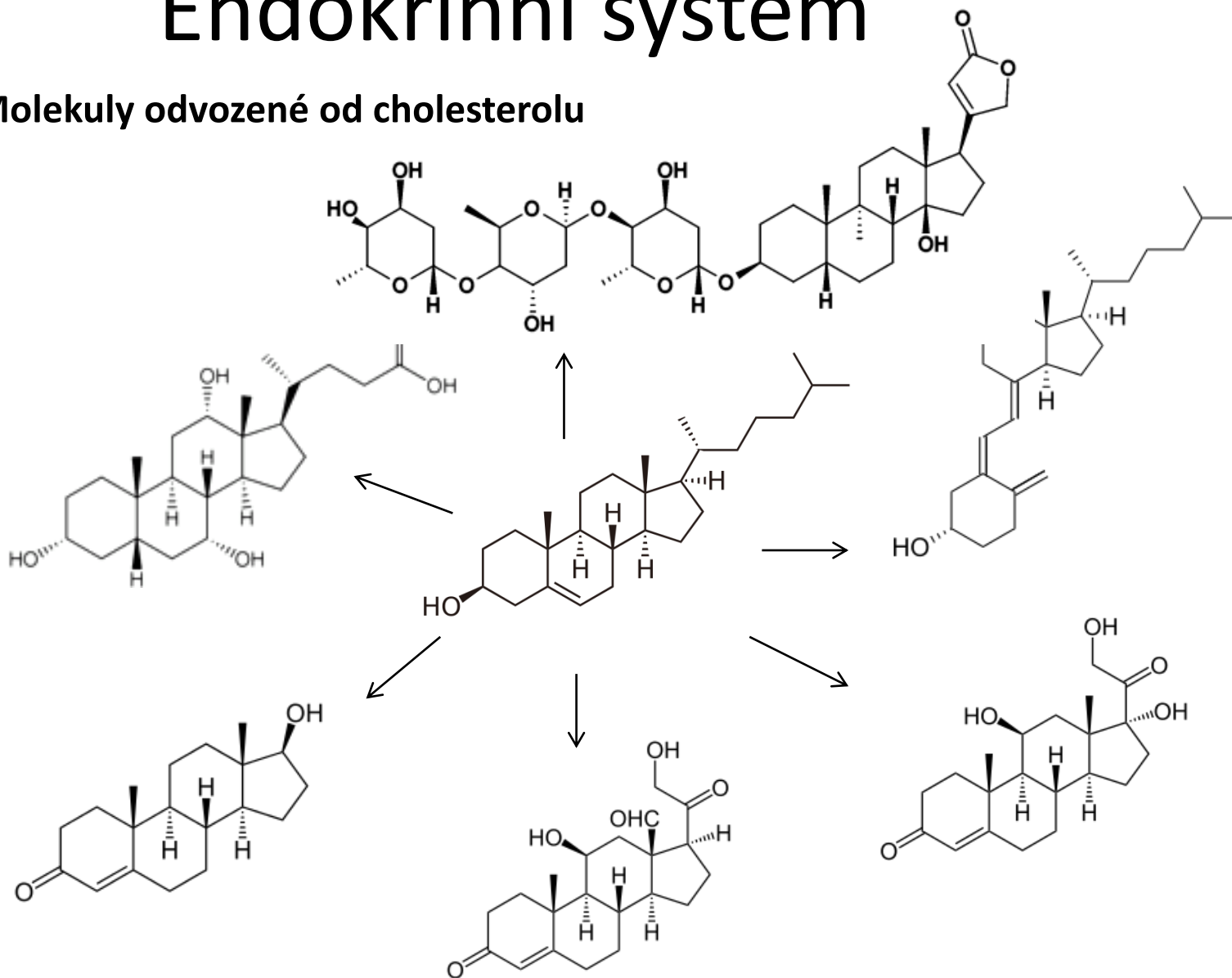


- **steroidní hormony** (z cholesterolu procesem steroidogeneze) –
zánět, stres, MTB kostí, kardiovaskulární fce, reprodukce, chování,
nálada. emoce



Endokrinní systém

Molekuly odvozené od cholesterolu



Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

- syntéza steroidních hormonů z CHL procesem steroidogeneze
- z b. se uvolňují bezprostředně po dokončení syntézy
- nejsou ukládány do zásoby, ale v případě potřeby se zvyšuje jejich syntéza

Stimulace syntézy steroidů

Steroid	Signál ↑syntézu
progesteron, testosteron	LH
estradiol	FSH
kortizol, dehydroepiandrosteron	ACTH
aldosteron	ANGII/III
kalcitriol	PTH

Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů

- receptor aktivovaný hormonem aktivuje adenylátcyklázu nebo přímo Ca kanál
- Ca kanál může být stimulován nepřímo přes PI cyklus
- \uparrow cAMP \rightarrow aktivace proteinkinázy \rightarrow \uparrow hydrolýza esterů a CHL (cholesterolesterhydroláza)... \uparrow transport CHL do mt
- \uparrow c Ca^{2+} a fosforylace proteinů \rightarrow aktivace cholesteroldesmolasy \rightarrow štěpení postranního řetězce CHL \rightarrow pregnenolon
- syntetizovaný hormon \rightarrow do extracel. prostoru a krví putuje do cílové tkáně (orgánu)

Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

- v krvi jsou transportovány z velké části navázané na plazmatické bílkoviny (albumin, transkortin (CBG), SHBG, ABP), malá část steroidních hormonů je v plazmě ve volné formě
- dlouhý poločas života (hod)

Endokrinní systém

Přenos informace

- signální kaskáda

Formy transdukce signálu

- **receptory na membráně**
- **interakce ligand – receptor** (obvykle integrální protein membrány), uvnitř buňky se tvoří druhý posel (cAMP, cGMP, DAG, Ca²⁺, IP₃), ireverzibilní
- **fosforylace – kinázy**, zasaženými místy na enzymech jsou Ser, Thr a Tyr, terminace přenosu informace – proteinfosfatázy, reverzibilní

Endokrinní systém

Povrchové receptory

- aktivace enzymů a biochemických pochodů = **akutní účinky** → změna konformace (aktivní vs. neaktivní) – otevření kanálu, kovalentní modifikace nebo degradace receptoru na **membráně** (**down-regulation**)

Intracelulární receptory

- ovlivnění genové exprese = **pozdní účinky** → **trofické** (buněčný růst a buněčné dělení), **genomové** (syntéza nových proteinů - př. receptor) (**up-regulation**)

Endokrinní systém

Interakce peptidových hormonů a katecholaminů s receptory

- vážou se extracelulárně na povrchové receptory na membráně cílových buněk
- vazba na receptor vede k aktivaci celé řady dějů intracelulárně
- produkce proteinů intracelulárně

Endokrinní systém

Interakce steroidních a thyrodních hormonů s receptory

- hormon se váže na specifické místo intracelulárně (cytoplazmatické a nukleární), tvorba komplexu hormon - receptor
- aktivace promotorů cílových genů (TF) a spuštění transkripce - pomalý nástup účinku, ale dlouhodobý charakter
- transkripce genů kódujících polymerázy – větší nabídka enzymů pro transkripci

Endokrinní systém

Interakce steroidních a thyroidních hormonů s receptory

- intracelulární receptory mají několik **fčních domén**

- 1. aktivační doména** – aktivuje cílové geny

- 2. DNA-vazebná doména** – k ní se váže receptor k DNA (struktura Zn prstu)

- 3. doména pro dimerizaci receptoru** – receptor je aktivní pouze ve formě dimeru

- 4. doména pro vazbu hormonu**

Endokrinní systém

Adenohypofýza (přední lalok)

- růstový hormon (somatotropní hormon, STH, growth hormone)
- prolaktin (luteotropní hormon, LTH) - laktační hormon podporující tvorbu mléka při kojení, růst mléčné žlázy

Glandotropní hormony

- adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotropic hormone, ACTH)
- thyreotropní hormon (thyroid-stimulating hormone, TSH)- stimuluje syntézu a uvolňování hormonů štítné žlázy
- gonadotropní hormony
- folikuly stimulující hormon (follicle-stimulating hormone, FSH) tvorba estrogenu, růst folikulů, spermií
- luteinizační hormon (LH), luteinizace = vývoj žlutého tělíska uvnitř prasklého Graafova folikulu, produkce vajíček a spermií, produkce pohlavních hormonů - testosteronu

Endokrinní systém

Regulace

- hladiny hormonů cirkulujících v krvi jsou důsledně kontrolovány třemi homeostatickými mechanismy:
 1. Když jeden hormon stimuluje produkci druhého, druhý potlačuje produkci první. Příklad: FSH stimuluje uvolňování estrogenů z vaječnicku folikul → vysoká úroveň estrogenu naopak potlačuje další produkci FSH.
 2. Protichůdné dvojice hormonů. Příklad: Zvýšením koncentrace inzulínu dojde k poklesu hladiny krevního cukru (glukózy), glukagon stimuluje játra k odbourávání glykogenu.
 3. Hormonální sekrece jednoho hormonu se zvyšuje (snižuje) působením druhého hormonu, jehož koncentrace se snižuje (nebo zvyšuje). Příklad: stoupající hladina Ca^{2+} v krvi potlačuje produkci PTH, nízká úroveň Ca^{2+} ho stimuluje.

Endokrinní systém

Regulace

- běžně na základě zpětné vazby = odpověď buňky na signál (hormon) zpětně ovlivňuje zdroj signálu (endokrinní žlázu)
 - a) endokrinní žláza
 - b) hormon
 - c) metabolické změny vyvolané hormonem
 - d) receptor pro hladinu hormonu nebo složení krve
 - e) spojení mezi receptorem a žlázou

Základní účinky hormonů při regulaci jsou

- konfigurační změny enzymů (alosterické mechanismy)
- útlum nebo stimulace enzymu
- změna množství substrátu

Endokrinní systém

Negativní zpětná vazba

- **ZVNJ** – např. koncentrace inzulínu v krvi se zvyšuje při vzestupu koncentrace krevní glukózy – při zvyšování glykémie (alimentární (hyper)glykémie, po sladkém jídle). Pokles glykémie naopak tlumí vylučování inzulínu buňkami LO
- **ZVNS** - např. hormony ŠŽ a hypofyzární thyreotropin - původní signál odpovědí ztlumen

Endokrinní systém

Pozitivní zpětná vazba

- např. působení **oxytocinu** při porodu - dojde k odpovědi zesilující původní signál
- nástup kontrakcí při porodu (Fergusonův reflex = neuroendokrinní reflex), při kojení stahy svalstva kolem mléčné žlázy, chování
- oxytocin způsobuje nervový impuls, který stimuluje hypothalamus - produkce dalšího oxytocinu, což vede ke zvýšení tlaku na děložním čípku
- placenta – produkce PG (stimulace i oxytocinem) a ↓ progesteron/enstrogeny → kontrakce

Endokrinopatie

Endokrinní porucha

- Centrální úroveň (hypotalamická / hypofyzární)
- Periferní úroveň (dysfunkce periferní žlázy)
- Receptorová / postreceptorová úroveň (necitlivost cílové tkáně na působení hormonu)

Projevy endokrinopatií

Lokální – výsledek lokálního poškození nebo expanze (nádor, zánět...)

Systémové – výsledek hormonální tvorby pro danou endokrinopatii

- Hypofunkce
- Hyperfunkce

Endokrinopatie

Mechanismus vzniku

1. Primární - deficit hormonu

- destrukční proces postihující žlázu nebo porucha syntézy
- hereditární - genetický defekt
- získaný – infekce, infarkt, komprese tumorem, autoimunita (většinou hypersensitivita II. typu)

2. Sekundární - nadbytek hormonu

- autotopická sekrece – tumor (adenom), imunopatologická (hypersensitivita V. typu – stimulace antireceptorovými Ig)
- ektopická sekrece = jinde - tumor
- exogenní (iatrogenní) – terapeutická nutnost

3. Terciární - rezistence k hormonu

- abnormální hormon
- protilátky proti hormonu nebo

Endokrinopatie

Adenohypofýza

1. hypofunkční stavy

Hypopituitarismus

- pokles činnosti gonád, štítné žlázy a nadledvin
- v dětství hypofyzární nanismus
- vzniká úrazem, hemoragií, ischemií – nekróza hypofýzy

Hypofyzární kóma – např. Sheehanův syndrom

- v těhotenství adenohypofýza hypertrofuje, je citlivá k ischemii
- při velkých poporodních ztrátách krve může dojít k ischemii a akutní nekróze

2. hyperfunkční stavy

- nejč. benigní nádory (adenomy) – **prolaktinom**,
STH nebo ACTH produkující adenom, ostatní vzácně

Endokrinopatie

Prolaktinom

- adenom hypofýzy, benigní nádor (nitrolební HT, ztráta zraku)
- produkuje prolaktinu (hyperprolaktinémie)

Příznaky

- galaktorea – vylučování mateřského mléka mimo období laktace
- amenorea – vynechání menstruace minimálně ve dvou cyklech
- impotence a neplodnost, snížení libida

Hladina prolaktinu fyziologicky zvýšena:

- v časných ranních hodinách, během těhotenství a kojení, během působení různých druhů stresu
- terapie estrogeny nebo terapie dopaminergními antagonisty

Pseudoprolaktinom

- hormonálně neaktivní adenom hypofýzy, který ale svou přítomností naruší spojení hypothalamus-hypofýza, čímž zabrání uvolnění dopaminu přirozeného antagonisty prolaktinu

Endokrinopatie

Kůra nadledvin

Adrenogenitální syndrom

- hyperfce
- vrožený (AR) defekt enzymů metabolismu glukokortikoidů (v 95 % případů deficit 21-hydroxylázy)
- kompenzatorní \uparrow ACTH stimuluje produkci androgenů (DHEA a androstendionu), které jsou v periférii konvertovány na testosteron (virilizace u dívek a nadměrná maskulinizace a infertilita u chlapců)

Štítná žláza

Fce

- **↑ metabolické aktivity tkání** – **↑ aktivity Na⁺/K⁺ ATPázy**, **↑ spotřeby O₂** 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

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

Syntéza thyroidních hormonů

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

Štítná žláza

Kontrola syntézy a sekrece

- **thyreotropin (TSH) (KDE?)** adenohypofýza
- ↑ aktivity jodidové pumpy
- stimulace endocytózy jodovaného thyreoglobulinu a následnou sekreci proteolýzou uvolněného T3 a T4
- produkce TSH je stimulována **TRH (KDE?)** hypothalamus a regulována NZV thyroidními hormony

Transport thyroidních 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: thyroxin vázající prealbumin, albumin
- V periferiích je částečně T4 dejodován na T3

Štítná žláza - endokrinopatie

Thyreopatie

- onemocnění štítné žlázy 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 ...

Eufunkční struma

- zvětšení ŠŽ

Hypofce

Kretenismus

- v dětství (i plod i utero) – deficit jódu, v dospělosti myxedém

Štítná žláza - endokrinopatie

	Hypofce	Hyperfe
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 palpítace
GIT	obstipace, ↓ chuť k jídlu	diarhea
další	lomivá a suchá kůže, intolerance chladu, ↓ pocení	tenká a lesklá kůže, intolerance tepla, ↑ pocení

Štítná žláza - endokrinopatie

Hypofce

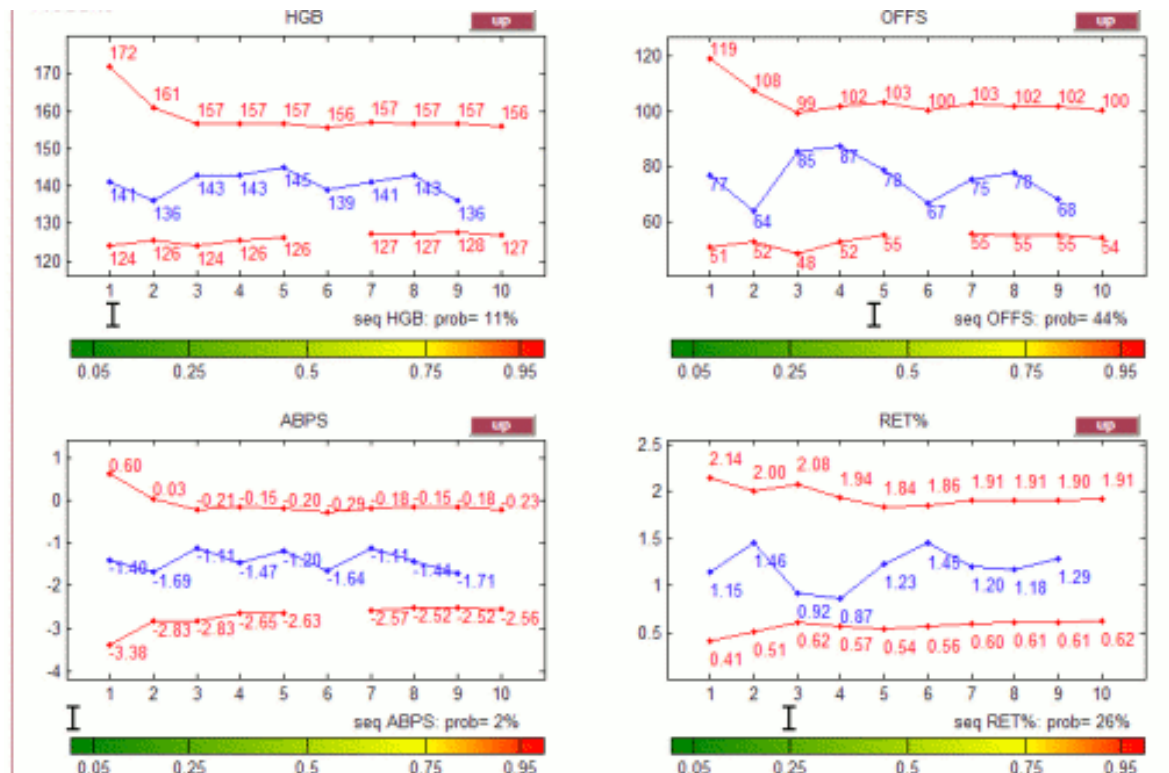
Hashimotova tyreoidita

- 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 hypothyreóza
- atlet - biologický pas
- substituce - L-thyroxin



Štítná žláza - endokrinopatie

Hyperfce

Hypertyreóza (tyreotoxikóza)

– např. **Graves-Basedowova nemoc**

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

Štítná žláza

- **kalcitonin** - ↓ c Ca^{2+} a PO_4^{4-} v krvi jejich ukládáním do kostí (proti **PTH**)
- **kalcitriol** – 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 (parathyroid hormone, 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
- poruchy reaktivity tkání pseudohypoparatyroidismus

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 (tlumí sekreci PTH a zvyšuje uvolňování Ca z kostí)

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)

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 valisní
- hormony s diurnální variabilitou (kortizol, STH) – opakované měření v průběhu 24 h období (intervaly 4 - 6 h)

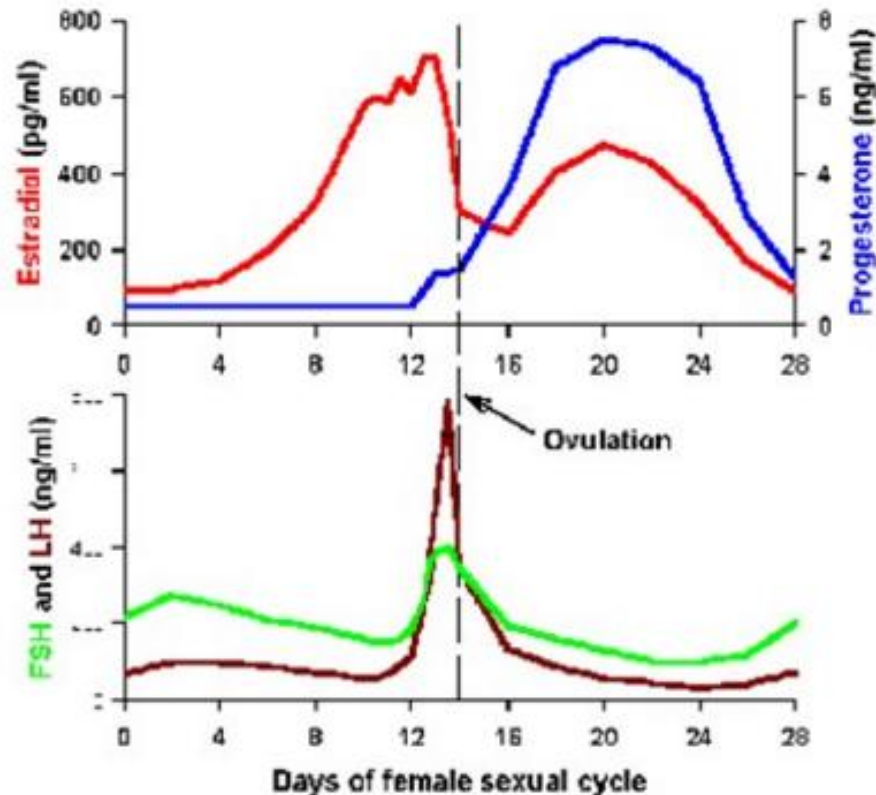
Kortizol

- 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

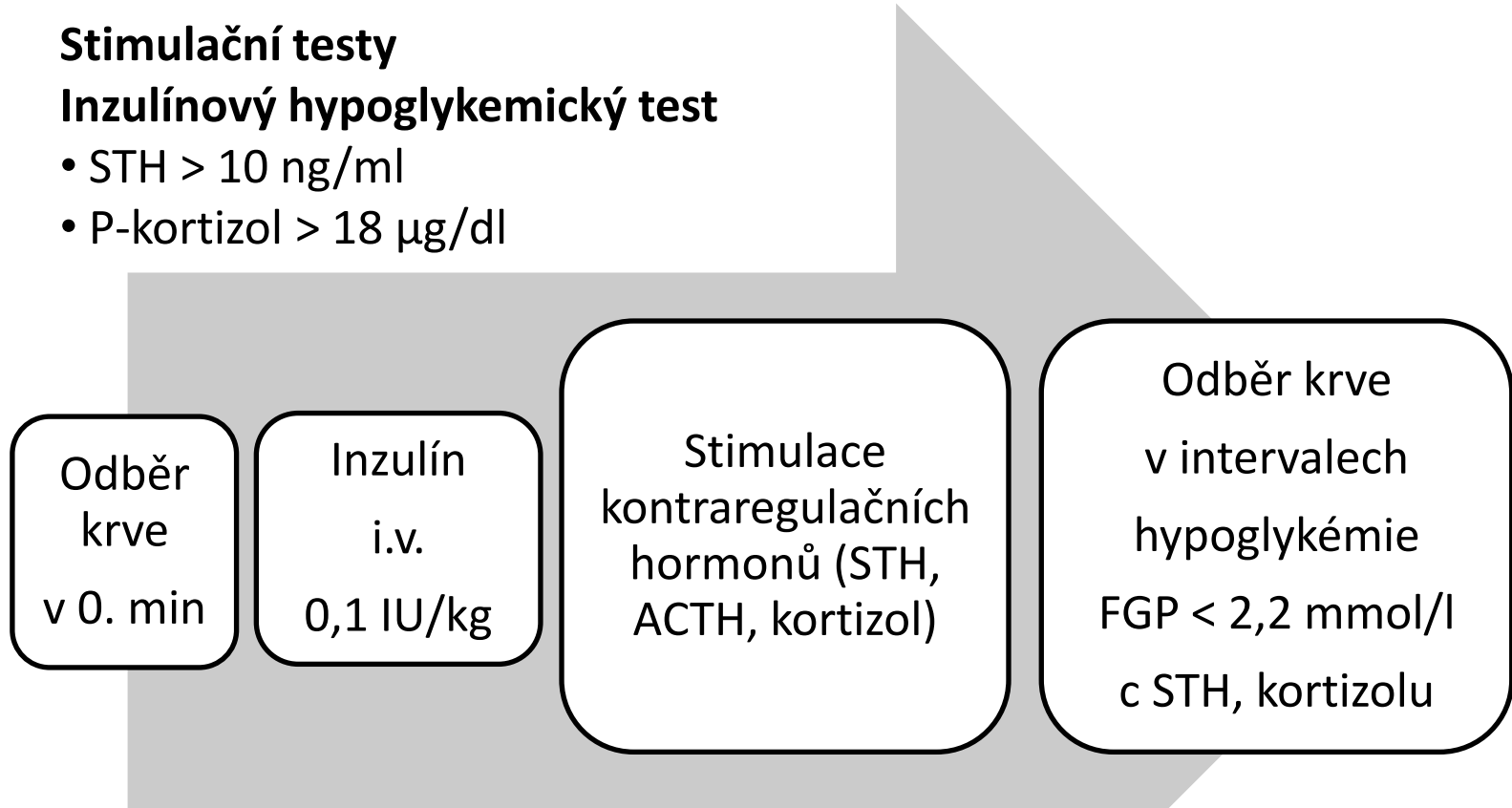
- c C peptidu reflektuje endogenní produkci inzulínu

Biochemie - endokrinopatie

Stimulační testy

Inzulínový hypoglykemický test

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



- KI: DM, věk < 4 roky, !!! 10 % zdravých osob má FP

Biochemie - endokrinopatie

Stimulační testy

Test s levodopou

Argininový infuzní test

- dochází k ↑ produkci STH
- bezpečnější než IHT

Clonidinový test

Metiraponový (metapironový) test

- blokáce syntézy kortizolu, kortikosteronu a aldosteronu metopironem
- NZV dochází k ↑ 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 autonomii, 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 tyreoidity• 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 (podávání DEX)
- ↓ c plazmatického **kortizolu** pod 50 % jeho bazální hodnoty - hypofyzární etiologie **ACTH** nadprodukce s přibližně 80% spolehlivostí

Biochemie - endokrinopatie

Testy na autoprotiátky

- **autoimunitní thyreotitidy** - 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 pře působením cytotox T_{lym} obsazením cílových antigenů)

Thyreopatie

- auto-Ab proti **TSH-R** – váží se na různé epitopy:
 - růst **strumy**
 - stimulace - **G-B ch**
 - inhibice – **hypothyreózní idiopat. myxedém**
- Ab antimikrosomální proti thyreoidní peroxidáze (**TPO**) – **chron. lymf.**

Thyreoiditida, Hashimotova thyreoiditida

- auto-Ab proti **Tg** - nejsou patogenetické
- auto-Ab proti **T3** – u 40% **autoimunních thyreoiditid**

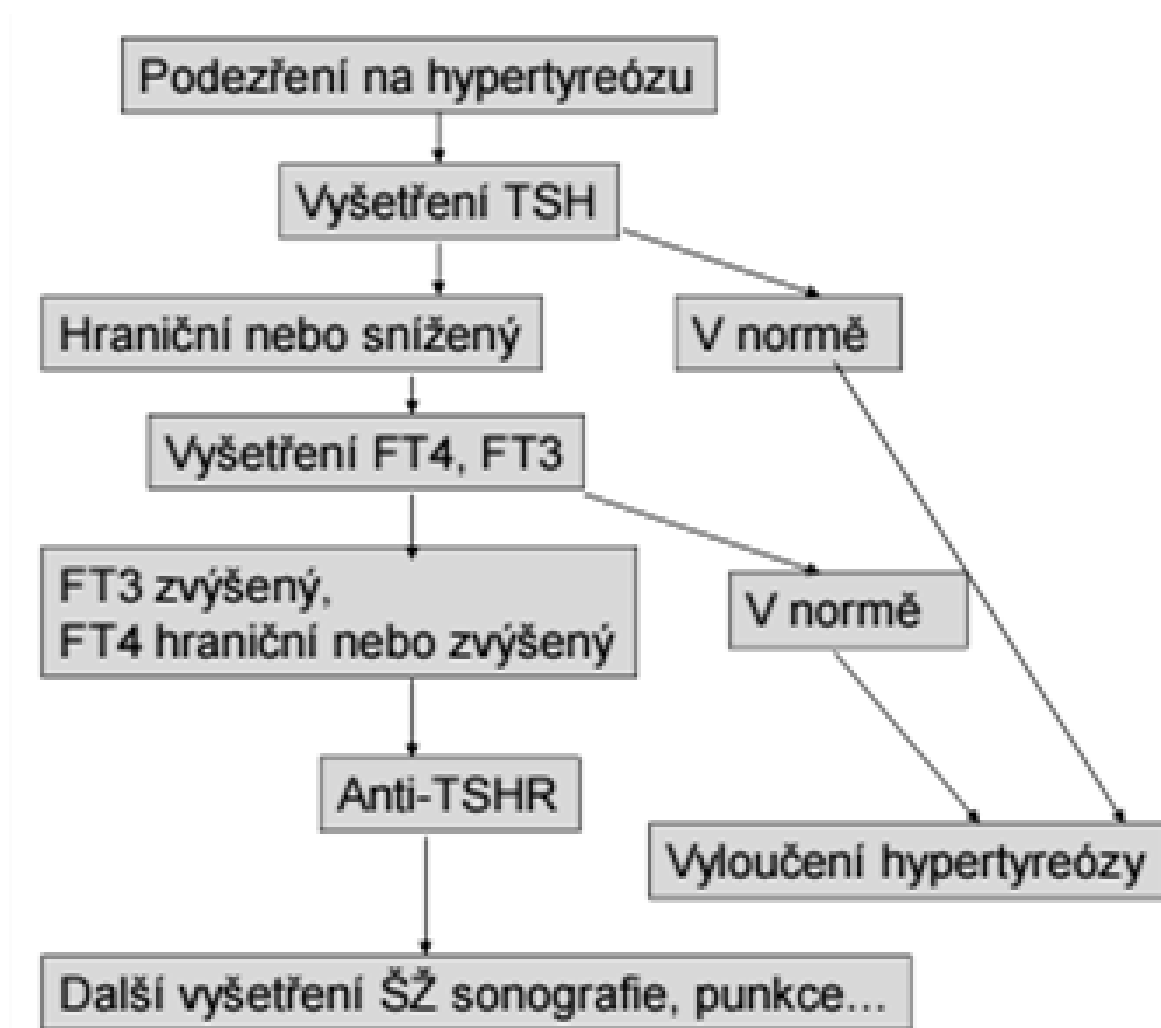
Biochemie - endokrinopatie

Thyreopatie - 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, céliakie 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 thyreopatie** (amiodaron, lithium, interferony gama i další, radioterapie v oblasti krku a hrudníku) - při léčbě každých 6 měsíců vyšetření TSH

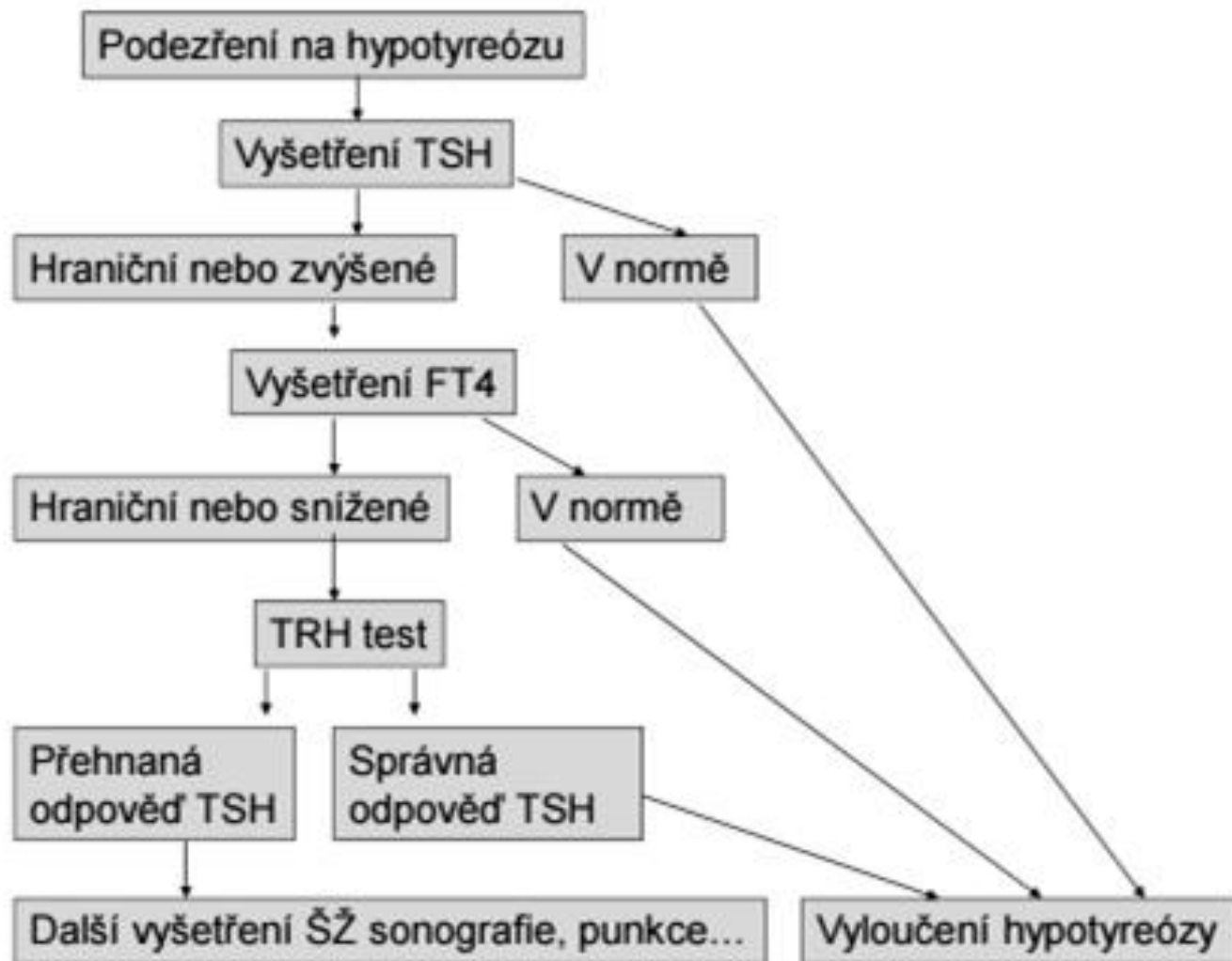
Biochemie - endokrinopatie

Hyperthyreóza – schéma vyšetření



Biochemie - endokrinopatie

Hypothyreóza – 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

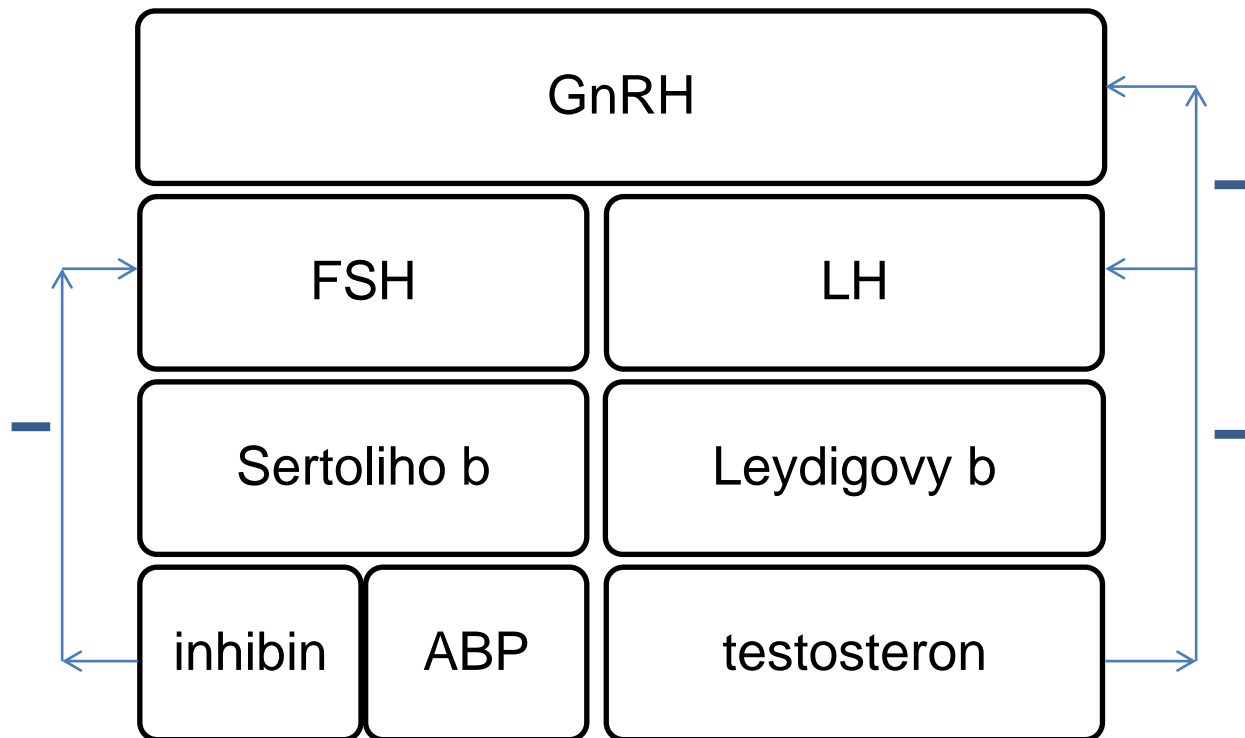
- **Sertoliho b.**
 - **dihydrotestosteron** - většinou konverzí z testosteronu mimo testes
 - **17beta-etradiol** - inhibice syntézy testosteronu
 - **inhibin** - inhibice **FSH**
 - **anti-Müllerský hormon** – c AMH v seminální tekutině koreluje s koncentrací spermií, sexuální diferenciaci lidského 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 **erекtilní 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 \uparrow **AMH**, léčba \uparrow **hCG** vzestup **testosteronu** (při postižení jen Leydigových b \rightarrow **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)
 - **progesteron** – po ovulaci, příprava a udržení těhotenství. , sekreční fáze menstruačního cyklu

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy ženy

Placenta (v těhotenství)

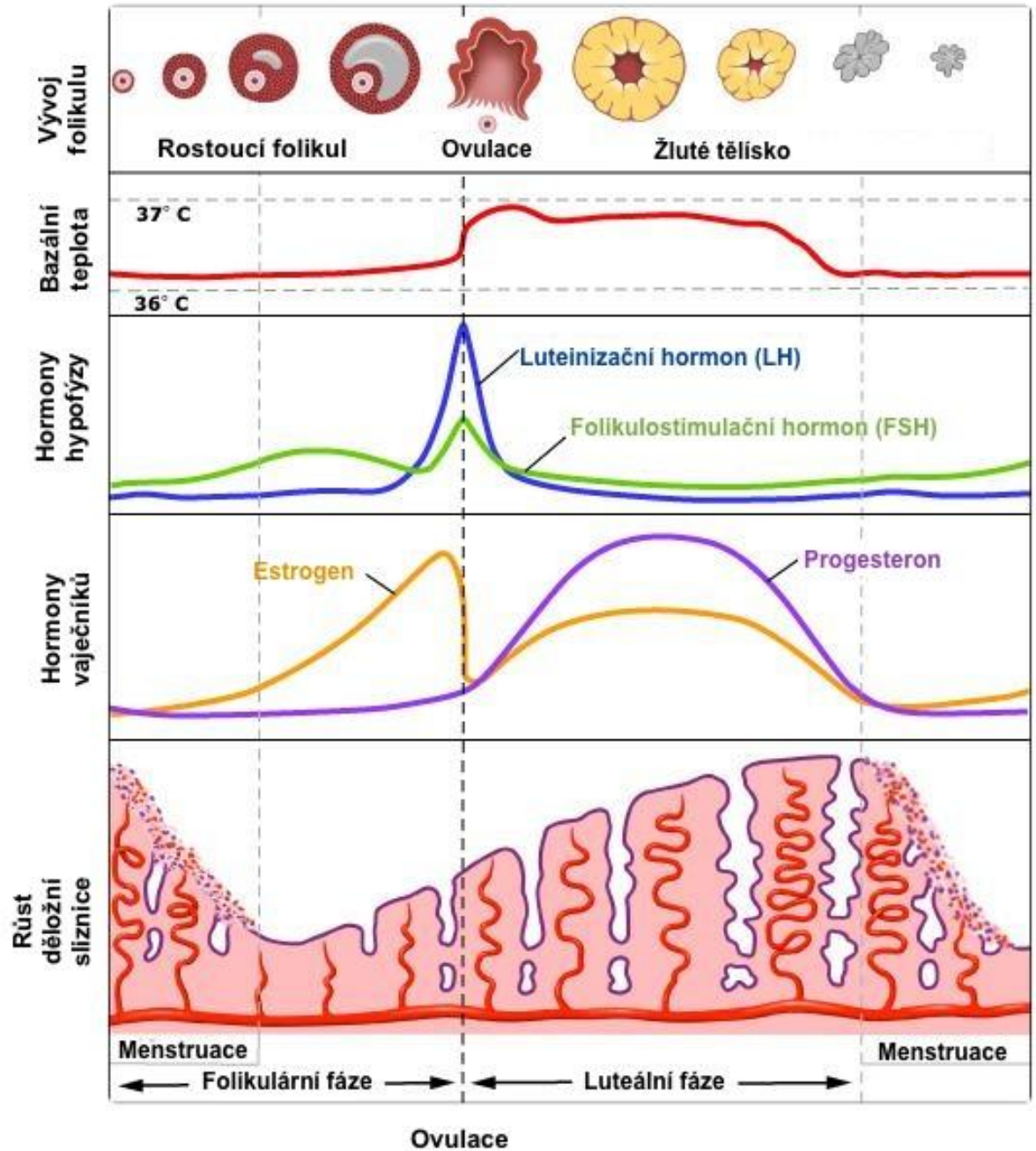
- **estradiol, progesteron** – udržení těhotenství, rozvoj mléčné žlázy
- **chorionický gonadotropin (hCG)** – řídí MTB a vývoj placenty
- **chorionický somatotropin (hCS)** – fce jako STH
- **placentální laktogen (hPL)**- má galaktogenní a luteotropní funkci, podporuje růst plodu

Reprodukční endokrinologie

Menstruační cyklus

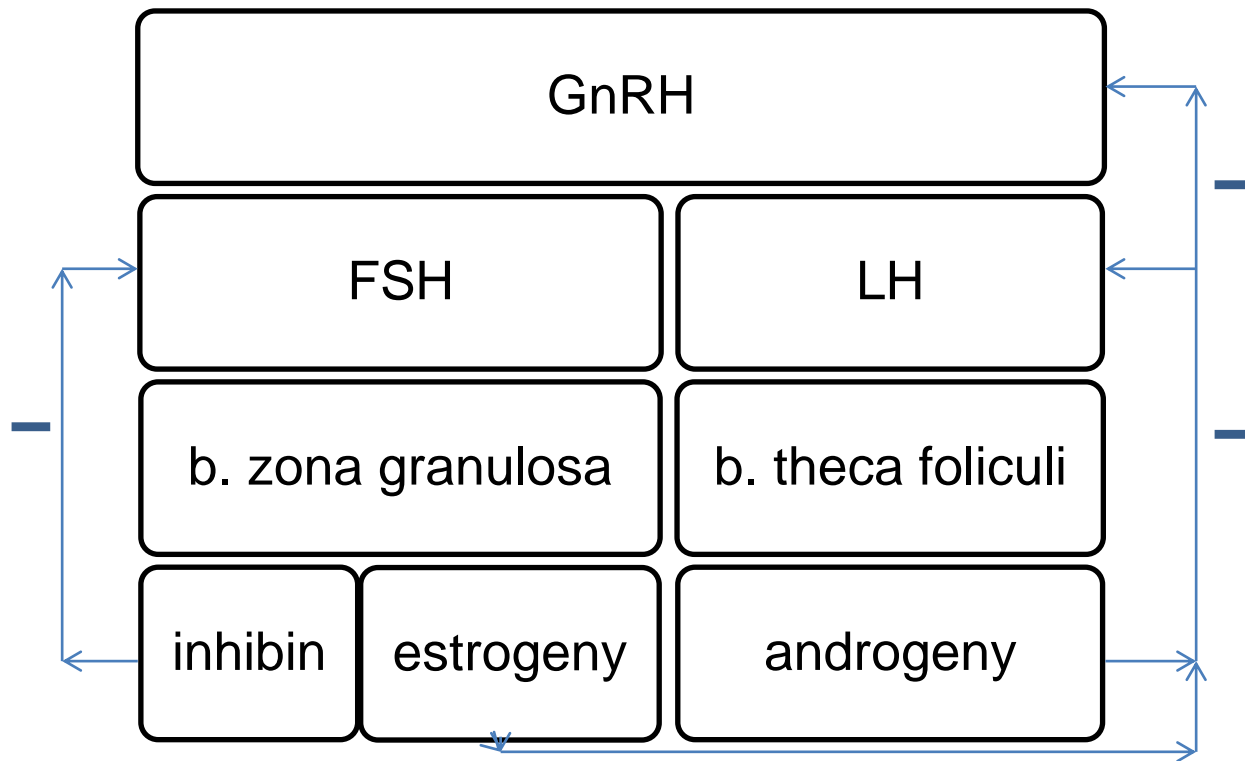
- 25 – 35 dní (28)
- **folikulární fáze: FSH, LH, estradiol** – proliferace děložního myometria, vaginálního epitelu a mlékovodů, aktivace receptorů pro **progesteron**
- **ovulace: LH**
- **luteální fáze (14): progesteron** - vývoj acinů mléčné žlázy, přechod do **sekreční fáze** (děloha)
- **menstruace**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

Cykly



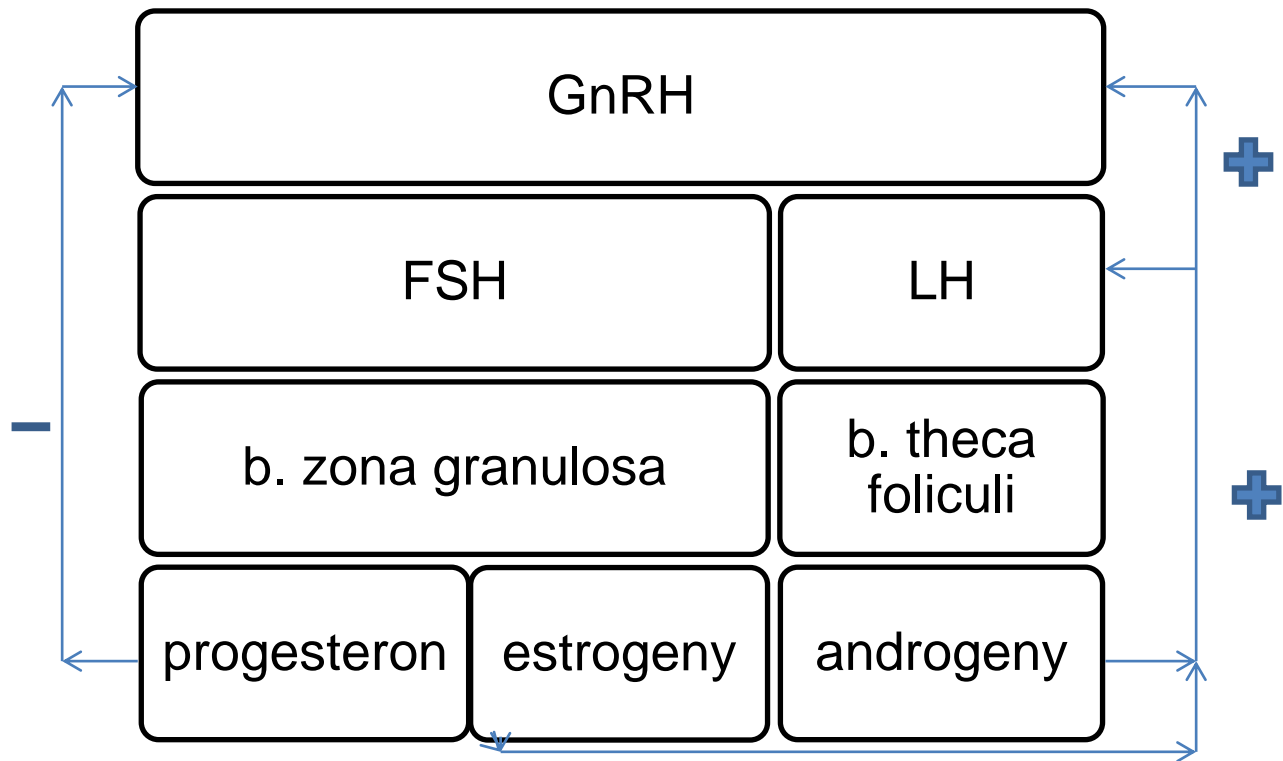
Reprodukční endokrinologie

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)

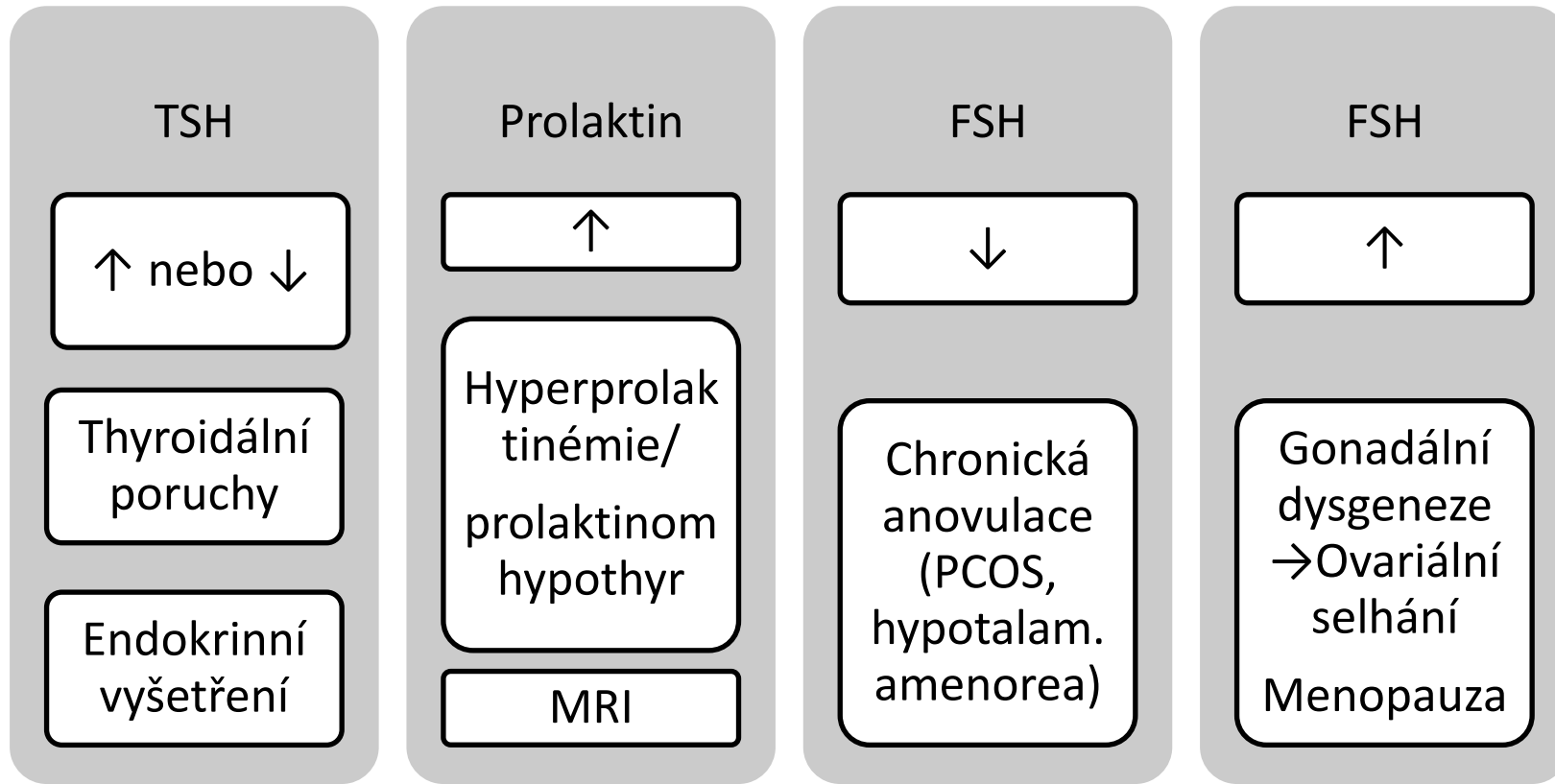
Diagnostika poruch menstruačního cyklu

- 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



Reprodukční endokrinopatie

Diagnostika poruch menstruačního cyklu

Hypotalamická amenorea

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 metabolisme 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 inzulinová rezistence**