



MASARYKOVA UNIVERZITA

KLINICKÁ BIOCHEMIE

Endokrinní systém
Reprodukční medicína

RNDr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D.

plinhart@med.muni.cz

2018

Obsah přednášky

- **Endokrinní systém**

- regulace a mechanismus účinku hormonů, žlázy s vnitřní sekrecí
- fyziologie a endokrinopatie
- štítná žláza
- reprodukční endokrinologie
- biochemická stanovení
- kazuistiky

- **Reprodukční medicína**

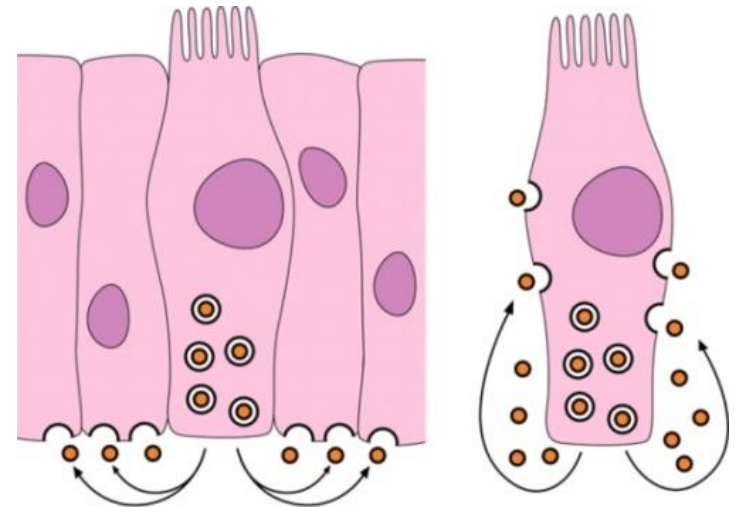
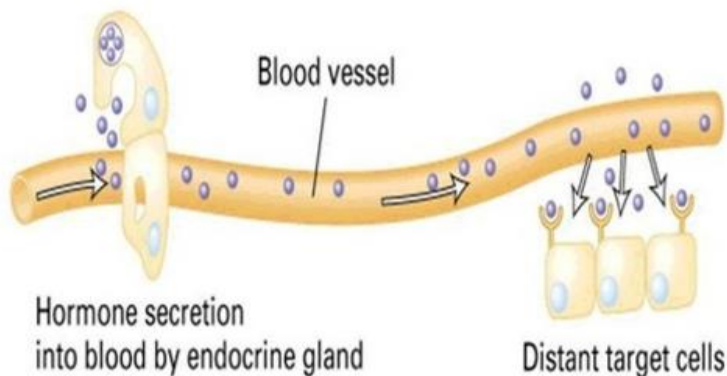
- těhotenství
- prenatální diagnostika
- neonatální diagnostika
- vrozené poruchy a vybrané dědičné choroby

Endokrinní systém

- řecky: endon – uvnitř, krinein – vylučovat
- vznik hormonů, žlázy z vnitřní sekrecí
- koordinace funkce buněk v rámci tkáně
- udržení **homeostázy**, regulace MTB, 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** (inzulín, thyroxin)
- **působící lokálně** (endotelin)

- **katabolické** (kortizol, thyroxin, parathormon, thyreokalcitonin, glukagon)
- **anabolické** (androgeny, estrogeny, gestageny, inzulín, STH)

Endokrinní systém

Typy hormonů dle chemické struktury

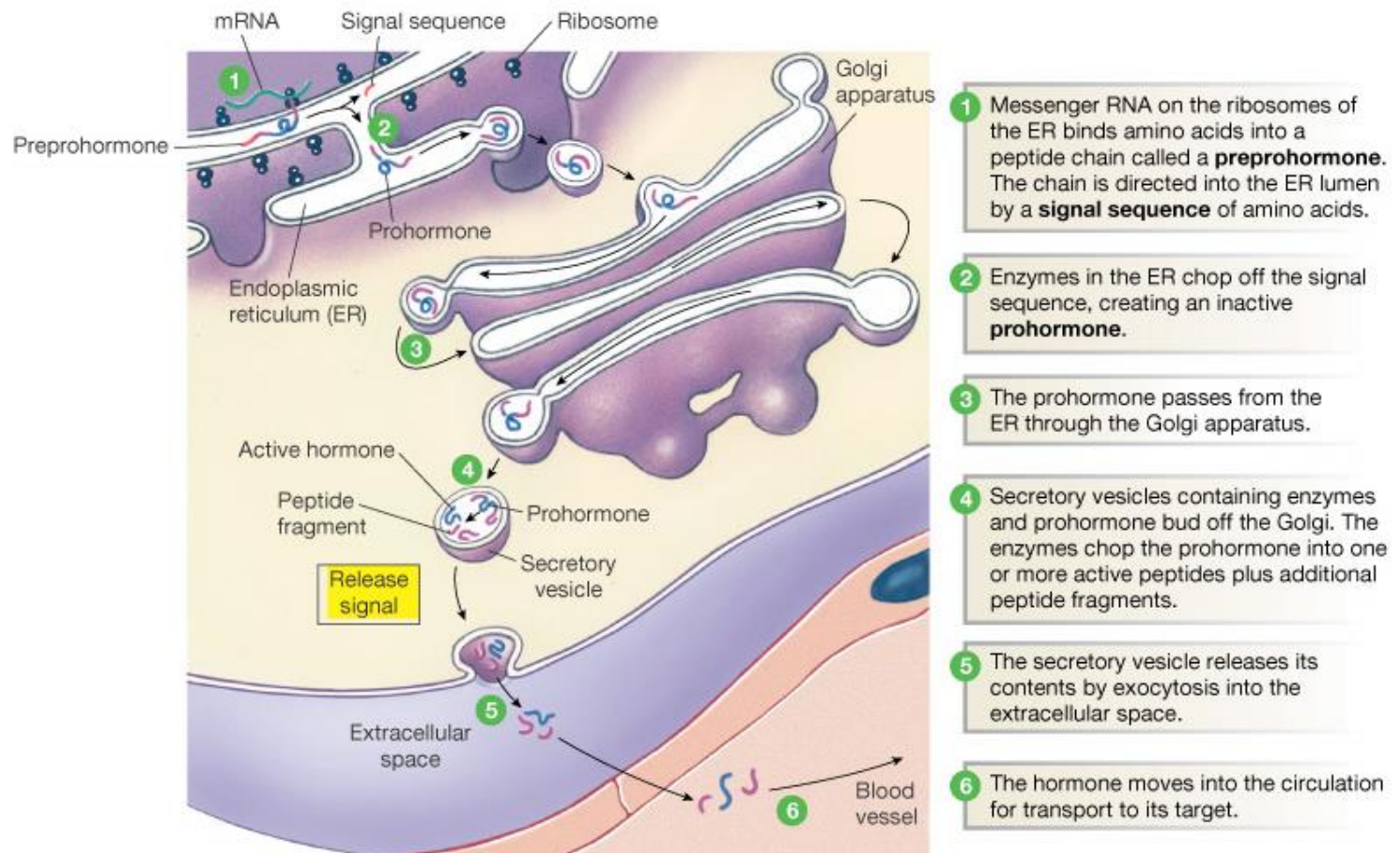
- **hydrofilní** - AA a jejich deriváty, peptidy a proteiny
- **hydrofóbní** - steroidy a thyreoidní hormony

| 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

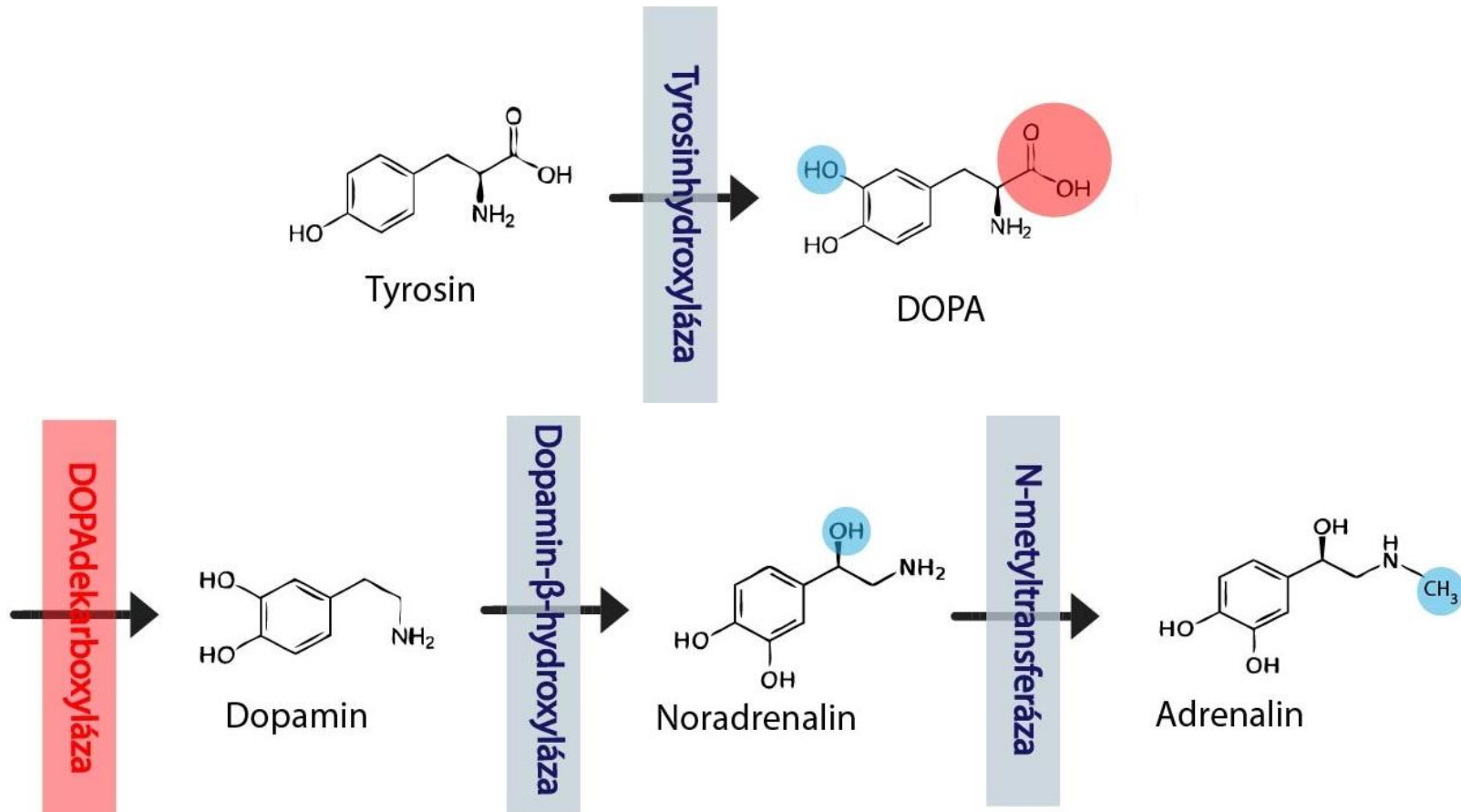
- obvykle syntetizovány jako velké prekurzory, skladovány intracelulárně
- krátký poločas života (s, min)



Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

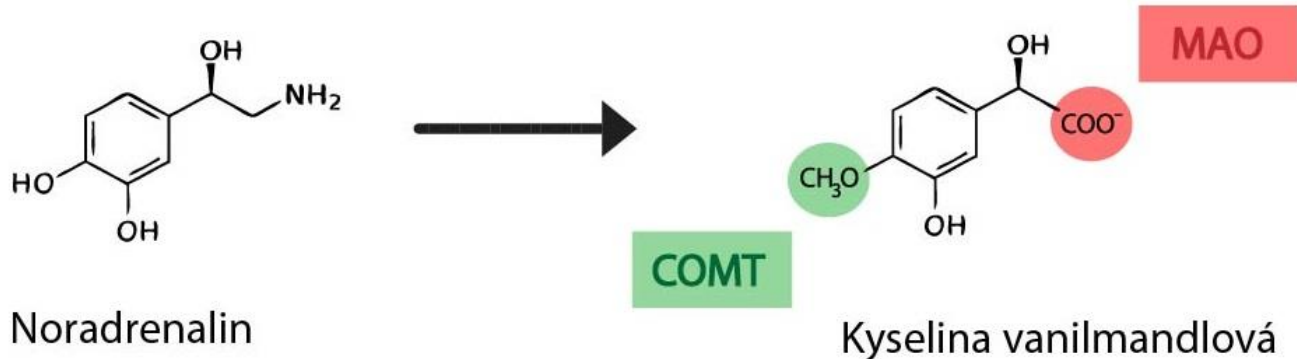
- peptidové hormony - kódované specifickými geny
- **syntéza katecholaminů** – z Tyr (Kde?)



Endokrinní systém

Hydrofilní hormony

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

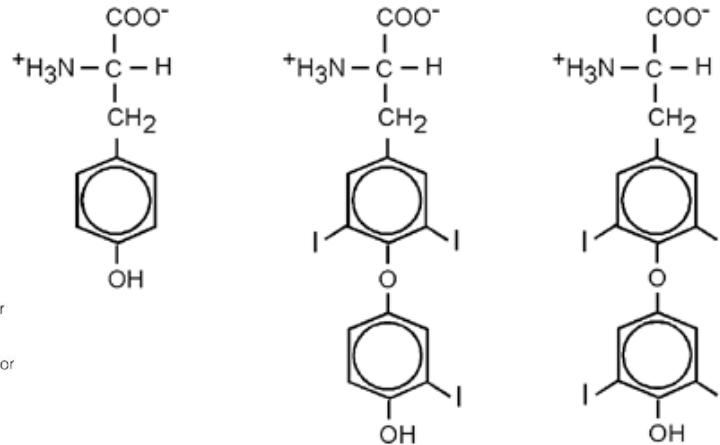
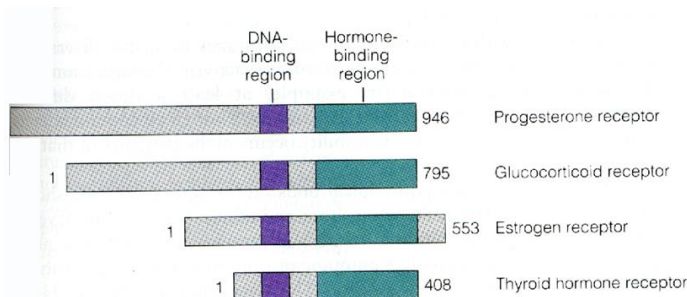


Pozn. inhibitory MAO se používají pro léčbu deprese či Parkinsonovy choroby

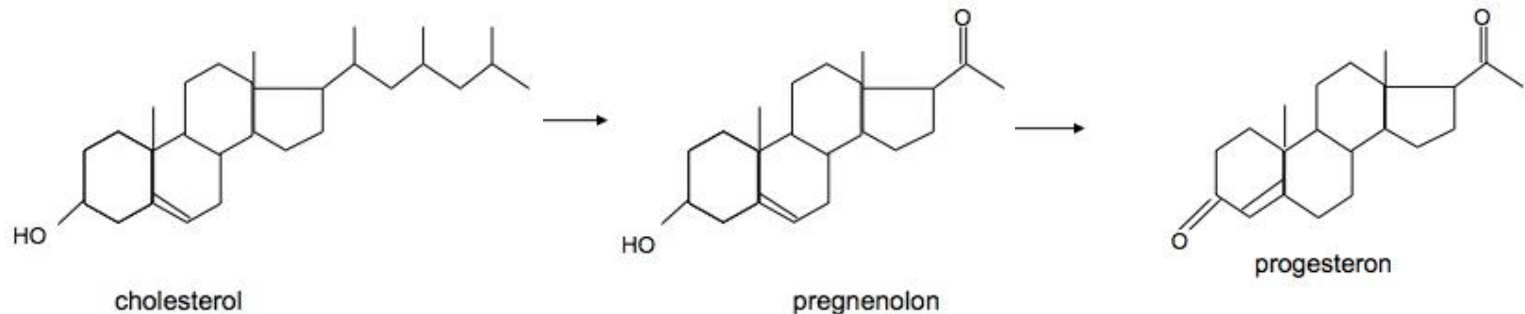
Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

- thyroidní hormony

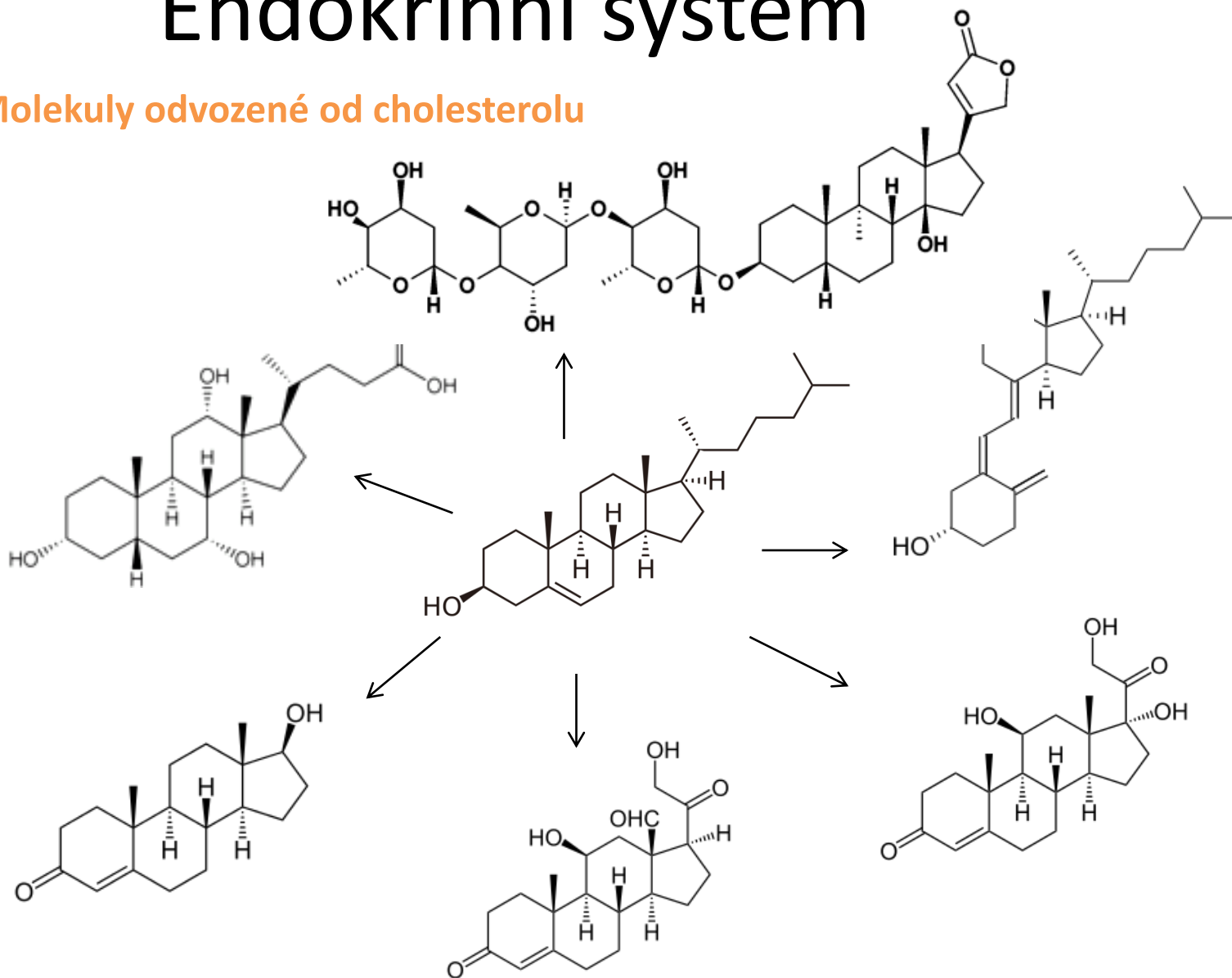


- steroidní hormony (z cholesterolu procesem steroidogeneze) –
zánět, stres, MTB kostí, kardiovaskulární fce, reprodukce, chování,
nálada, emoce



Endokrinní systém

Molekuly odvozené od cholesterolu



Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

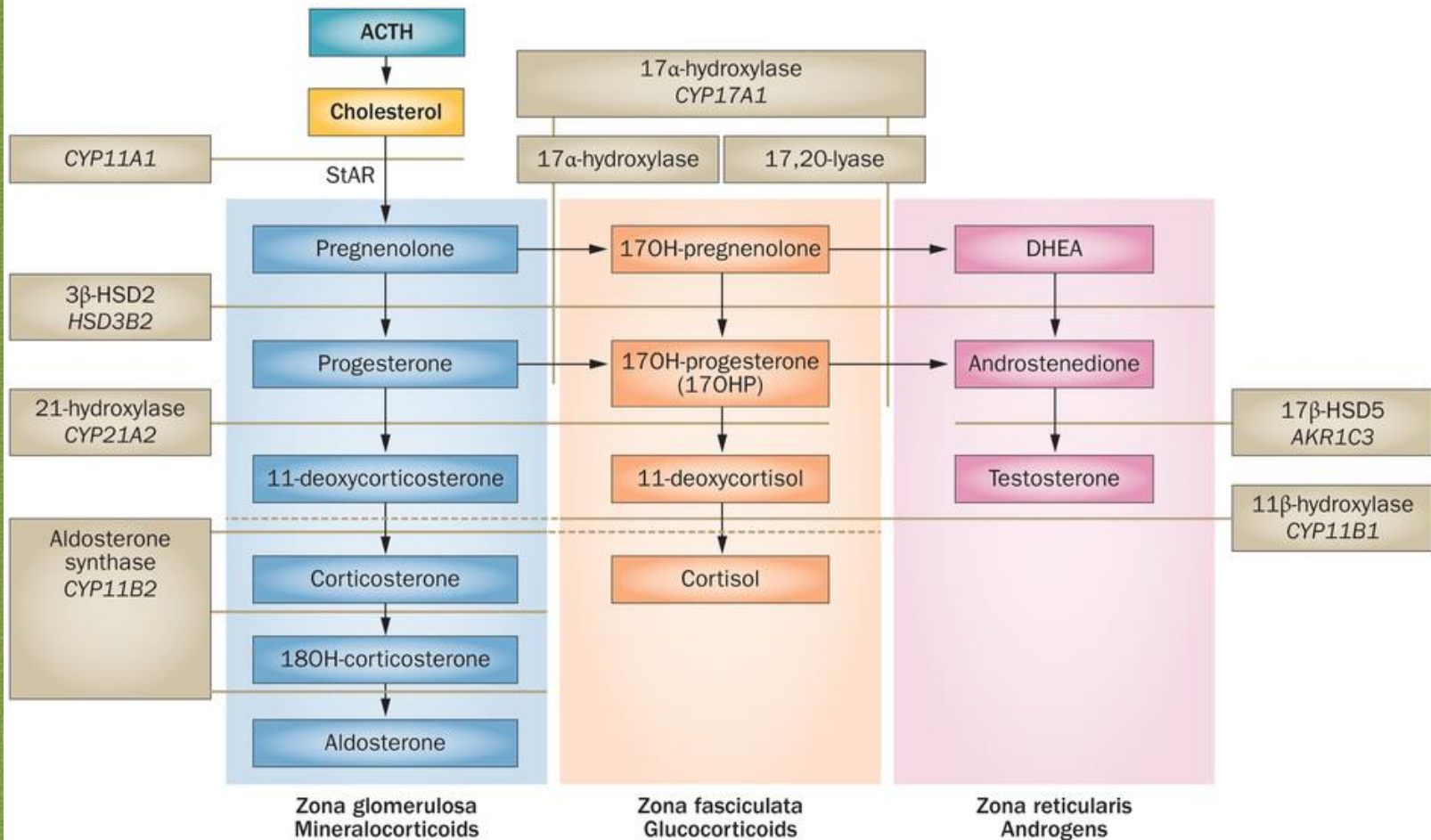
- z b. se uvolňují bezprostředně po dokončení syntézy
- nejsou ukládány do zásoby, ale v případě potřeby se zvyšuje jejich syntéza

Stimulace syntézy steroidů

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

Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů



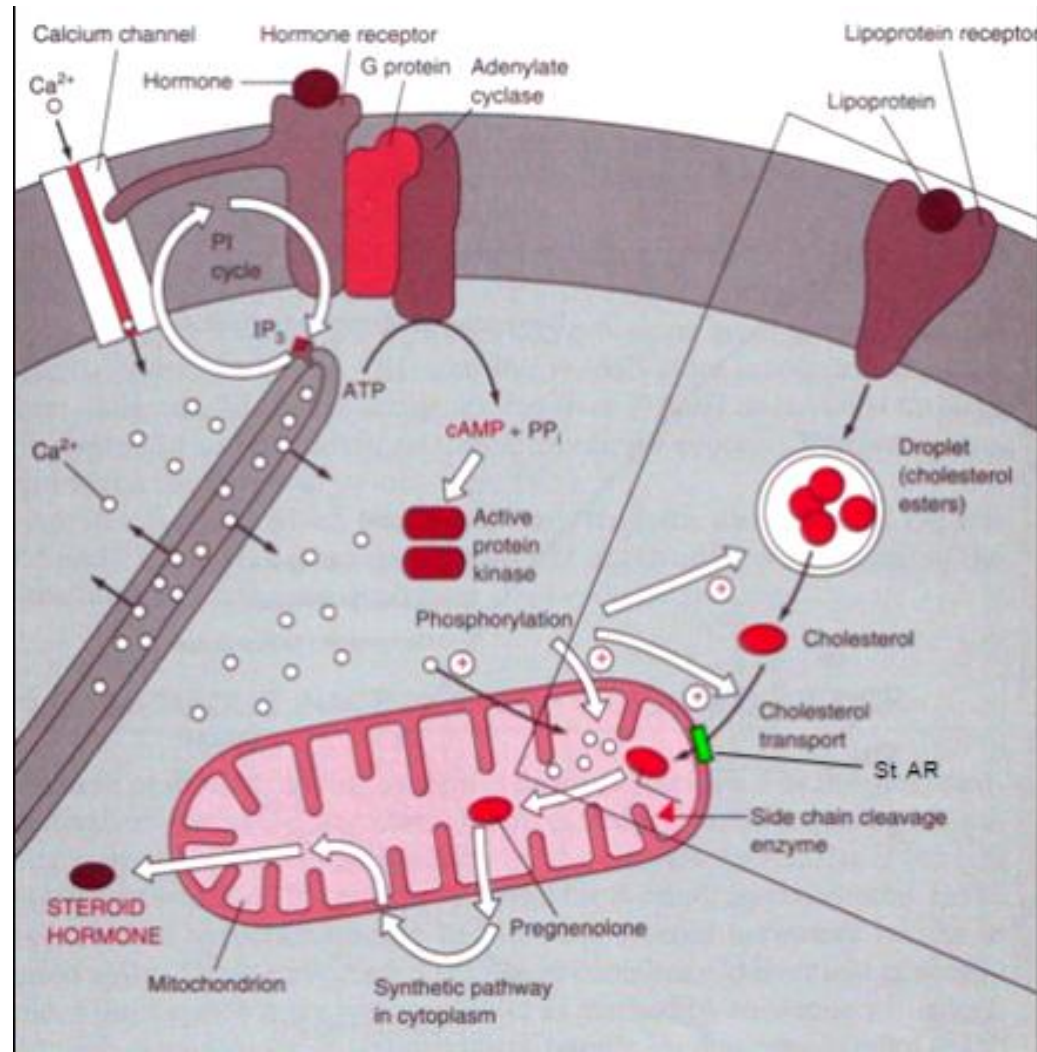
Endokrinní systém

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 cholesteroldesmolázy \rightarrow štěpení postranního řetězce CHL \rightarrow pregnenolon
- syntetizovaný hormon \rightarrow do extracel. prostoru a krví putuje do cílové tkáně (orgánu)

Endokrinní systém

Stimulace syntézy steroidů



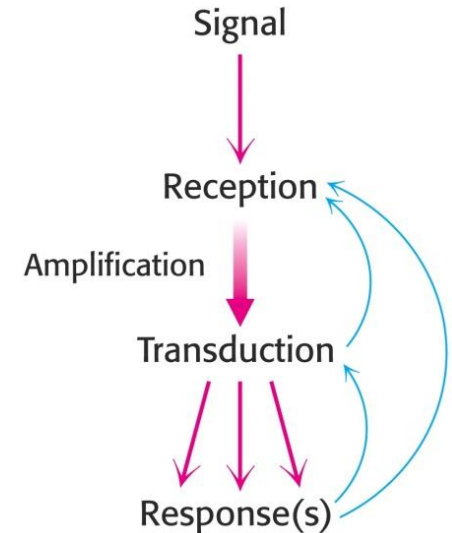
Endokrinní systém

Přenos informace

- signální kaskáda

Formy transdukce signálu

- **receptory na membráně, v cytoplasmě, v jádře**
- **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**)

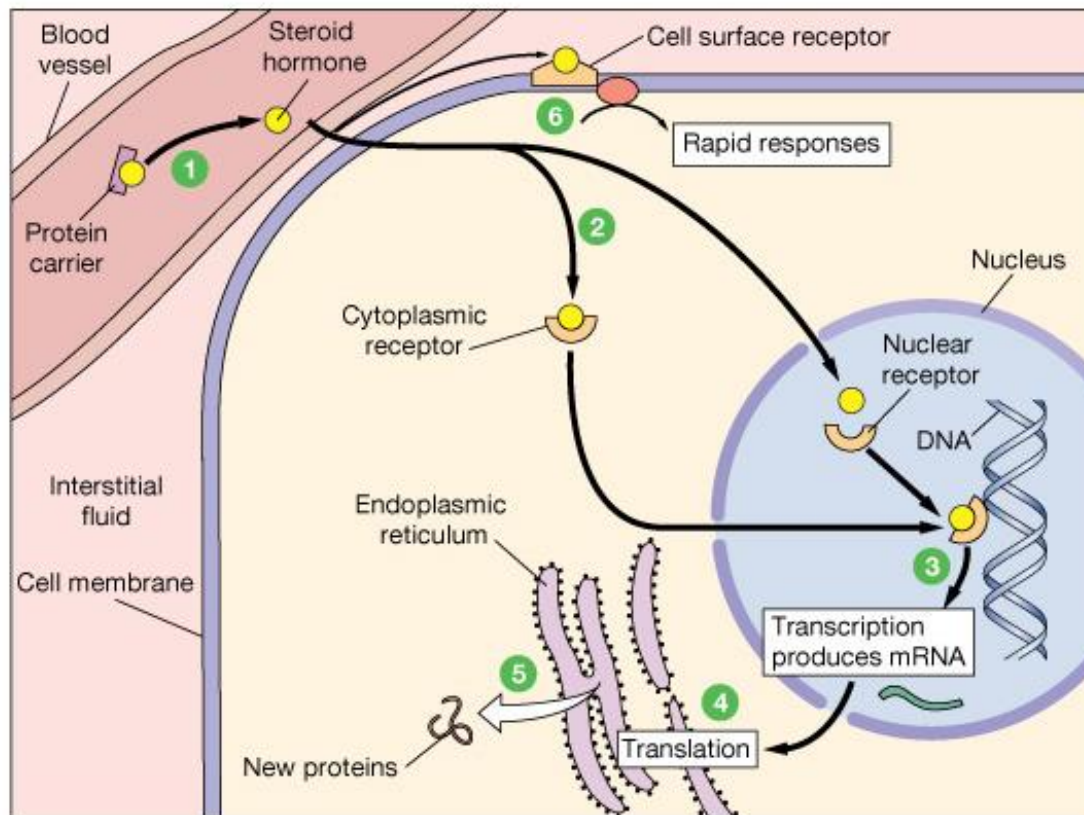
Intracelulární receptory

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

Endokrinní systém

Hydrofóbní hormony

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



- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.

Endokrinní systém

Interakce steroidních a thyroidních hormonů s receptory

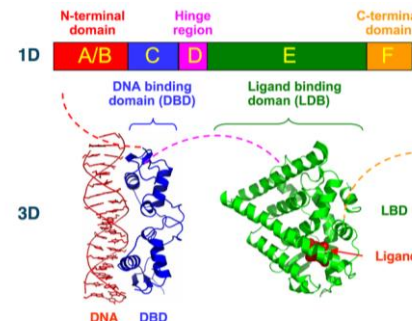
- aktivace promotorů cílových genů (TF) a spuštění transkripce - pomalý nástup účinku, ale dlouhodobý charakter
- transkripce genů kódujících polymerázy – větší nabídka enzymů pro transkripci
- intracelulární receptory mají několik **účinných domén**

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

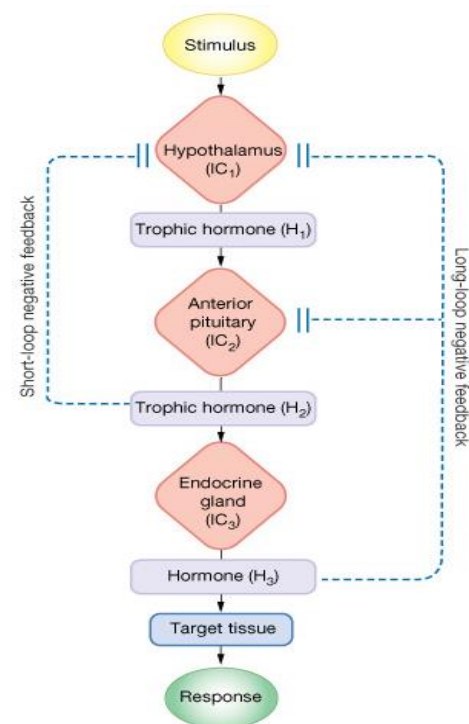
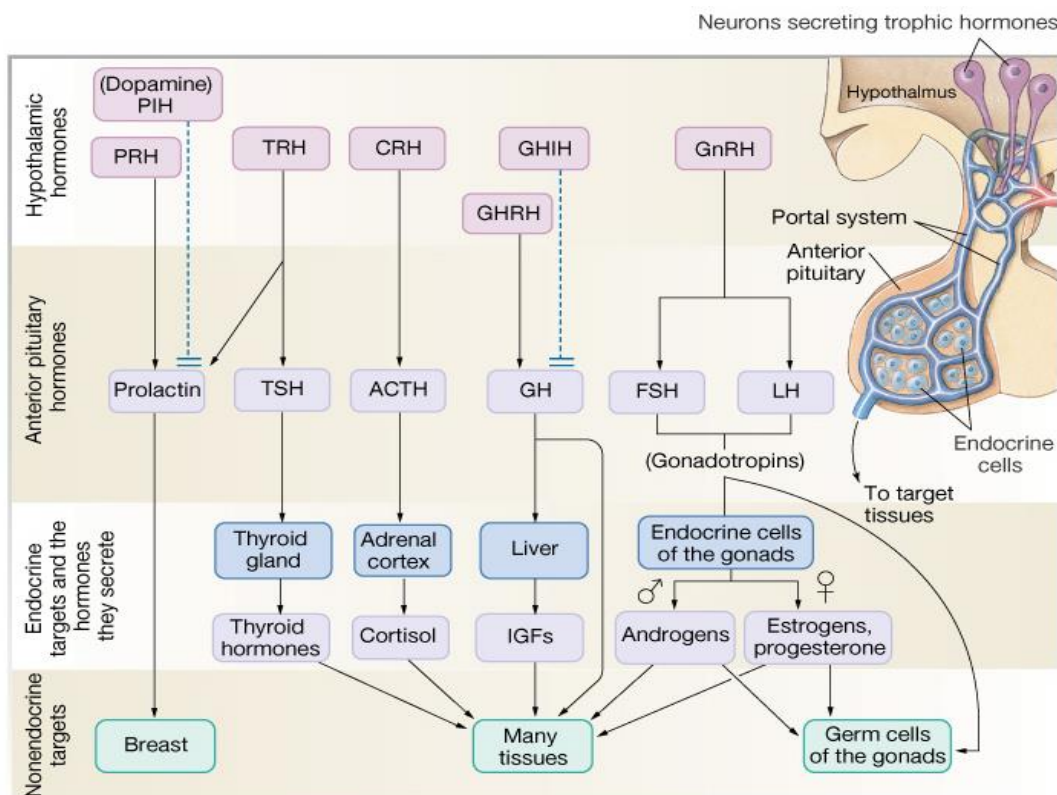
4. doména pro vazbu hormonu



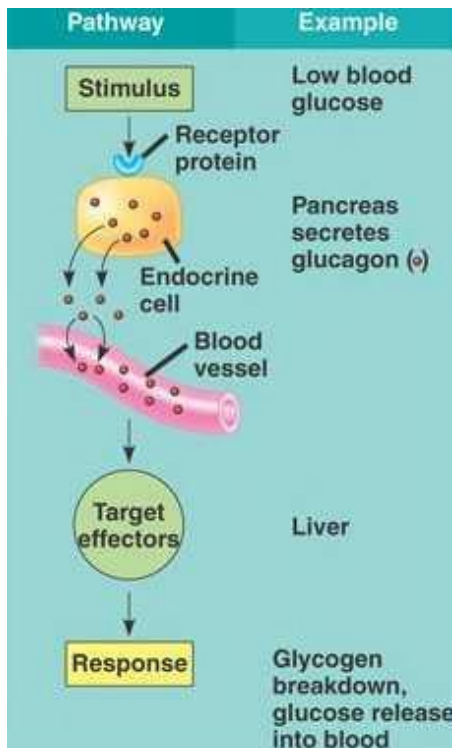
Endokrinní systém

Regulace

- 3 úrovně kontroly

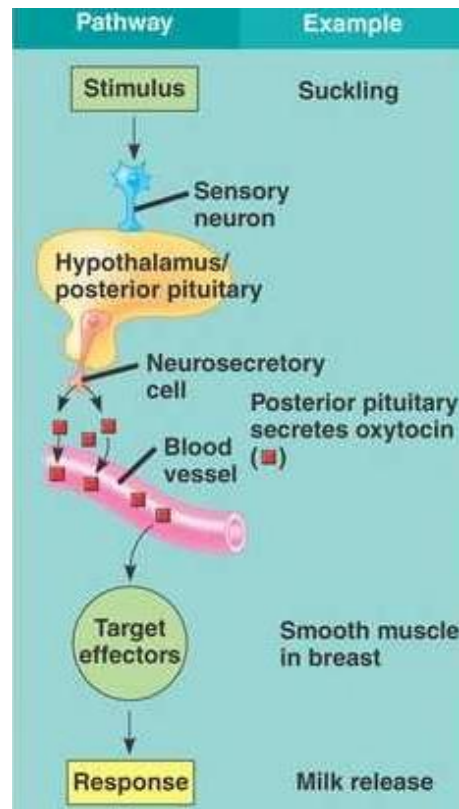


Endokrinní systém



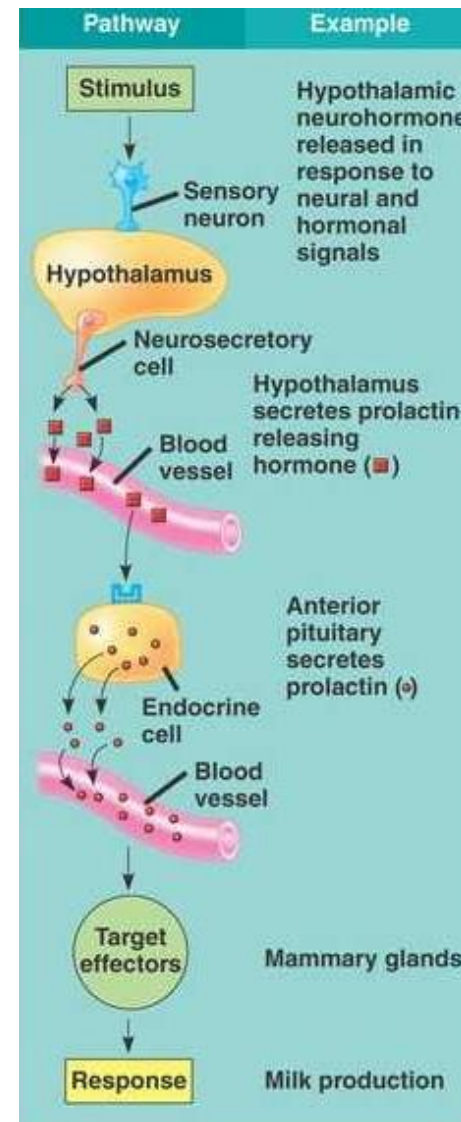
Jednoduchá
endokrinní
dráha

Vedení
signálu



Jednoduchá
neurohormonální
dráha

Jednoduchá
neuroendokrinní
dráha



Endokrinní systém

Regulace

- běžně na základě **ZV** = 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

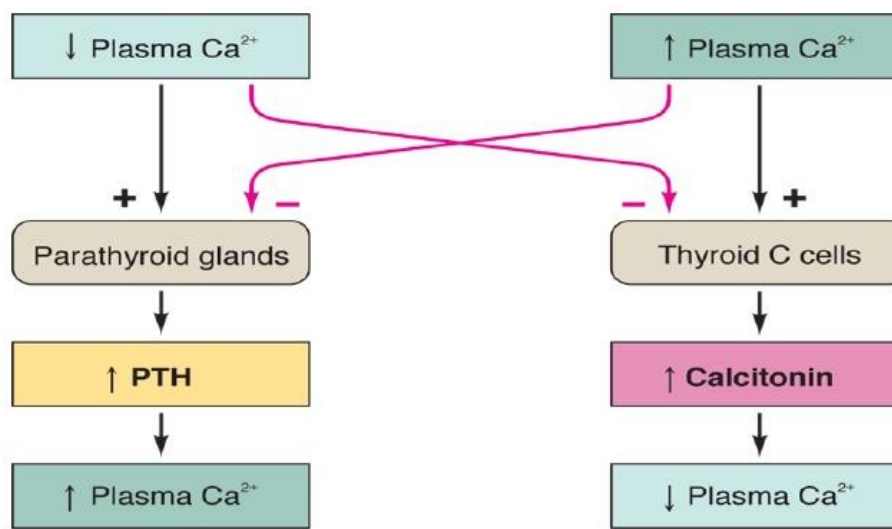
Regulace

- hladiny hormonů cirkulujících v krvi jsou důsledně kontrolovány třemi homeostatickými mechanizmy:
 - Když **jeden hormon stimuluje produkci druhého, druhý potlačuje produkci prvního**. Příklad: **FSH** stimuluje uvolňování **estrogenů** z vaječnicku folikul → vysoká úroveň estrogenu naopak potlačuje další produkci FSH.
 - **Protichůdné dvojice hormonů**. Příklad: ↑ c **inzulínu** dojde ↓ hladiny glu, **glukagon** stimuluje játra k odbourávání glykogenu.
 - Hormonální sekrece jednoho hormonu se ↑ (↓) působením druhého hormonu, jehož c se ↓ (↑). Příklad: stoupající c Ca^{2+} v krvi potlačuje produkci **PTH**, nízká c Ca^{2+} ho stimuluje.

Endokrinní systém

Negativní zpětná vazba

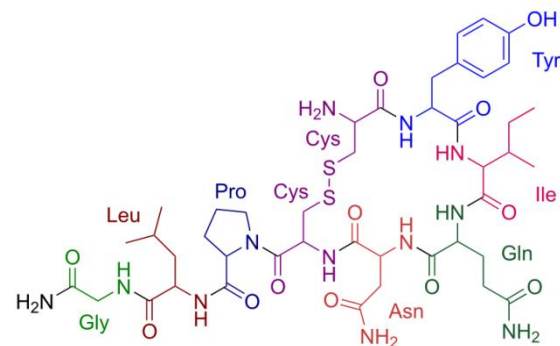
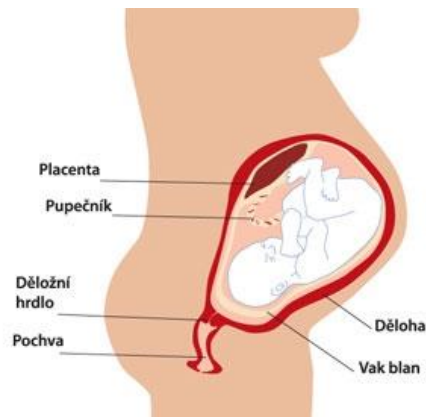
- **ZVNJ** – např. c **inzulínu** v krvi se \uparrow při vzestupu c glu – při zvyšování glykémie (alimentární (hyper)glykémie, po sladkém jídle). Pokles glykémie naopak tlumí vylučování inzulínu buňkami LO
- **ZVNS** - např. hormony ŠŽ a hypofyzární **thyreotropin** - původní signál odpovědi ztlumen



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/estrogeny → 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 hypersenzitivita II. typu)

2. Sekundární - nadbytek hormonu

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

3. Terciární - rezistence k hormonu

- abnormální hormon
- protilátky proti hormonu

Endokrinopatie

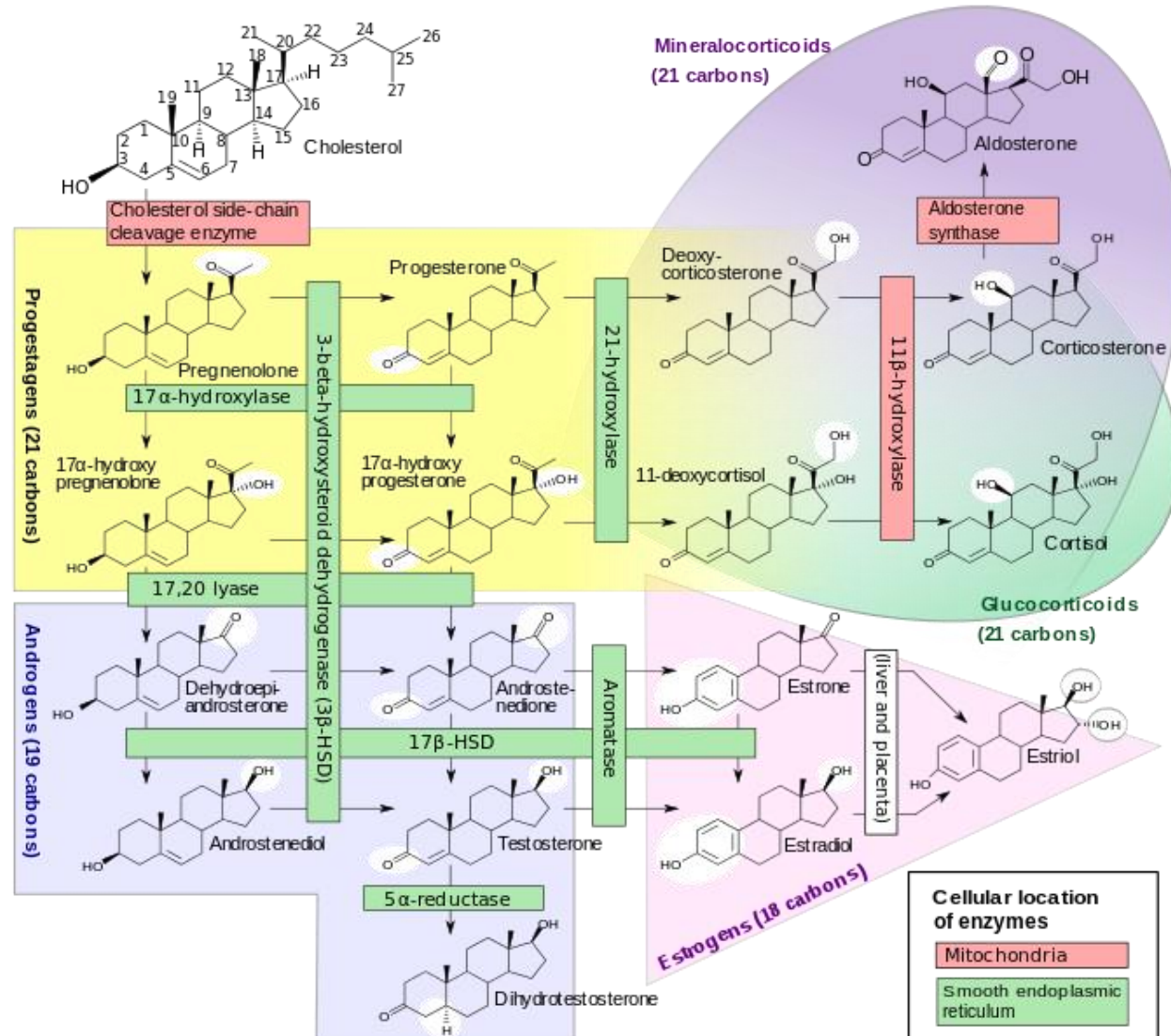
Příklad hyperfční poruchy (kúra nadledvin)

Adrenogenitální syndrom

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

Endokrinopatie

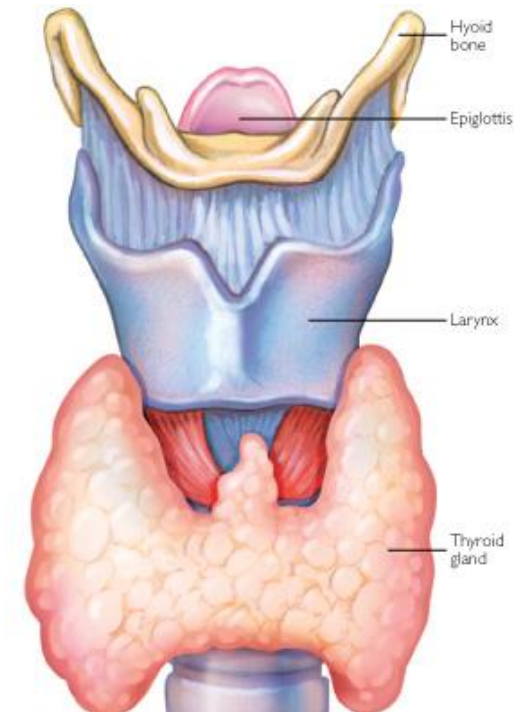
Adrenogenitální syndrom



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

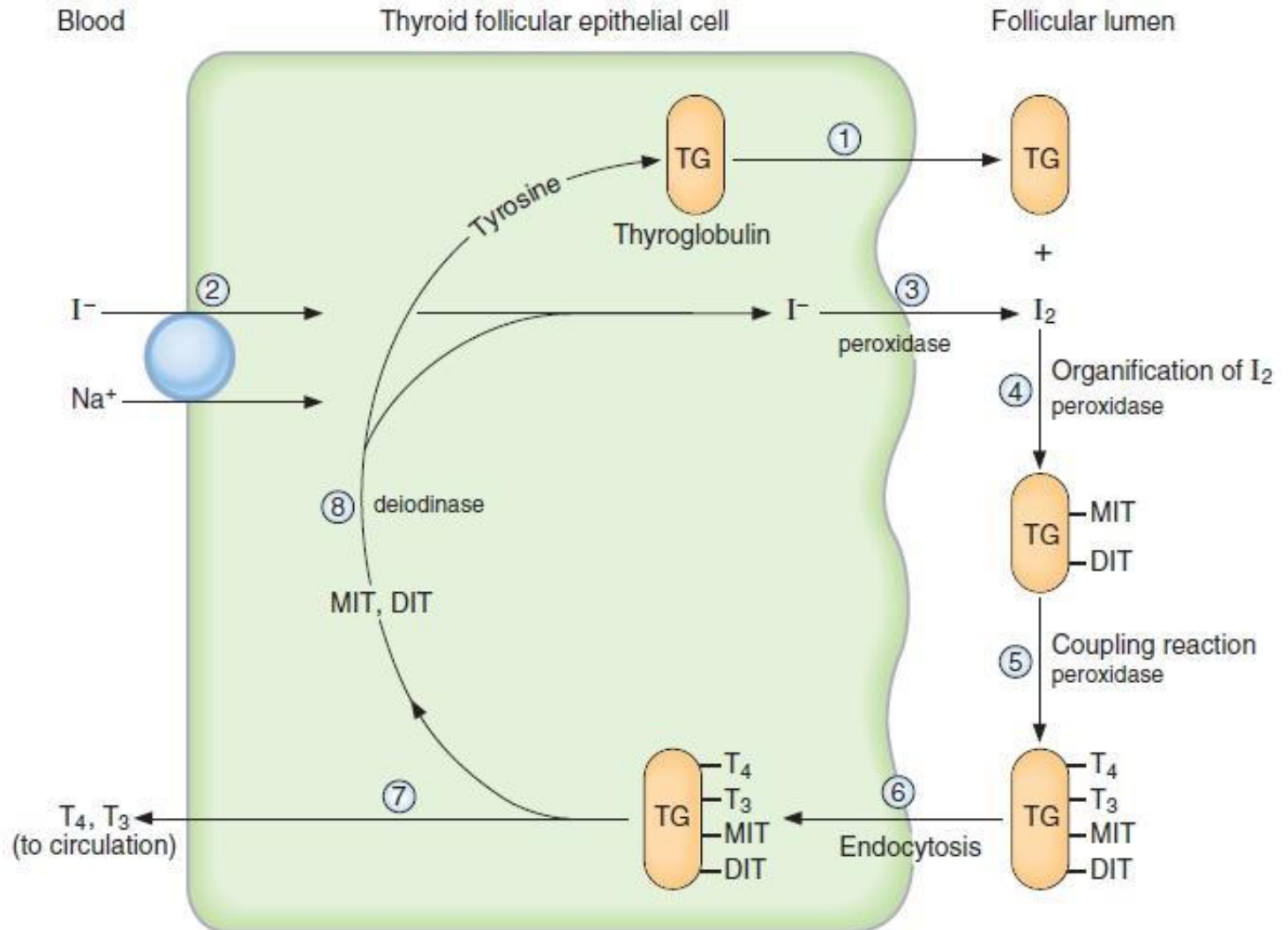
- **thyroxin** (T4) – hlavní, fce: MTB, růst a vývoj
- **trijodothyronin** (T3) – 10x biologicky aktivnější
- vazba na nukleární receptory → ↑ exprese řady MTB enzymů

Syntéza thyroïdních 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

Syntéza thyroidních hormonů



Štítná žláza

Kontrola syntézy a sekrece

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

Transport thyroïdních 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 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 ...

Eufunkční struma

- zvětšení ŠŽ

Hypofce

Kretenismus

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

Štítná žláza - endokrinopatie

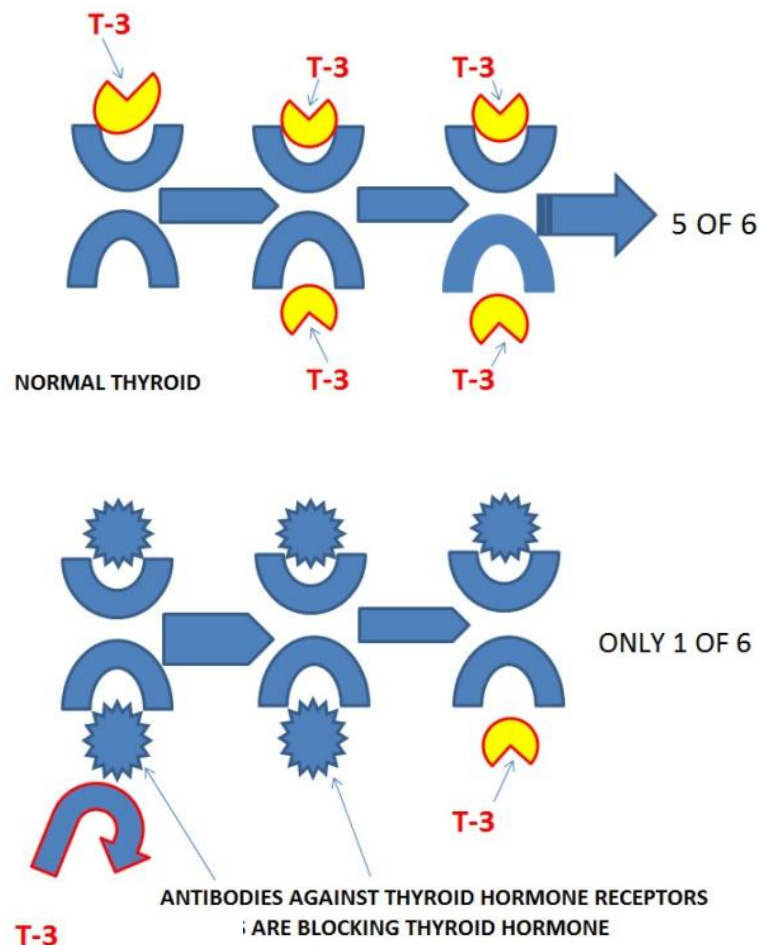
| | Hypofce | Hyperfce |
|------------------------------|--|---|
| Bazální MTB obrat | ↓ | ↑ |
| Senzitivita na katecholaminy | ↓ | ↑ |
| Znaky | rysy myxedému, hluboký hlas, útlum růstu (v dětství) | exoftalmus, pomalé mrkání |
| c CHL | ↑ | ↓ |
| chování | mentální retardace, bradypsychismus, somnolence | 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

Hypofce

Hashimotova tyreoidita

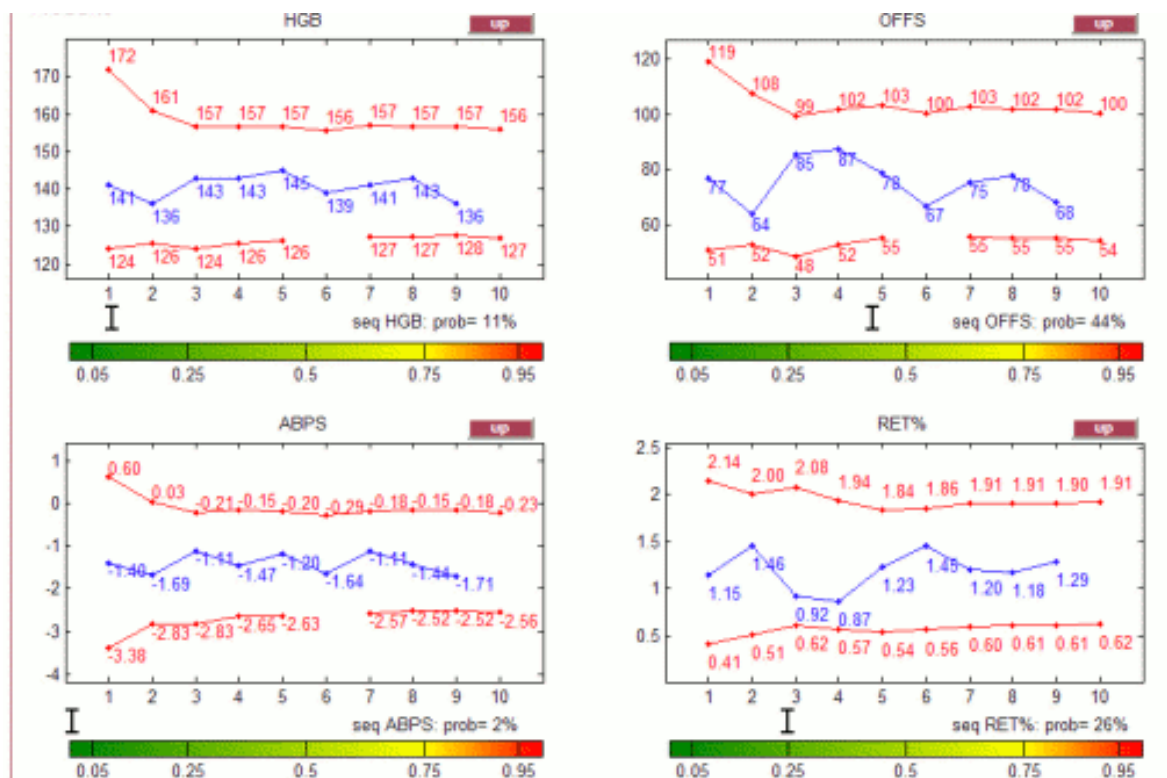
- autoimunní
- defekt fce supresorových T lymf, Th lymf pak stimulují B lymf k tvorbě protilátek (Tg Ab, TPO Ab, TSH-R (block) Ab) proti antigenům ŠŽ
- lymf uvolňují cytokiny, rozvoj zánětu a destrukce ŠŽ



Štítná žláza - endokrinopatie

Kazuistika

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



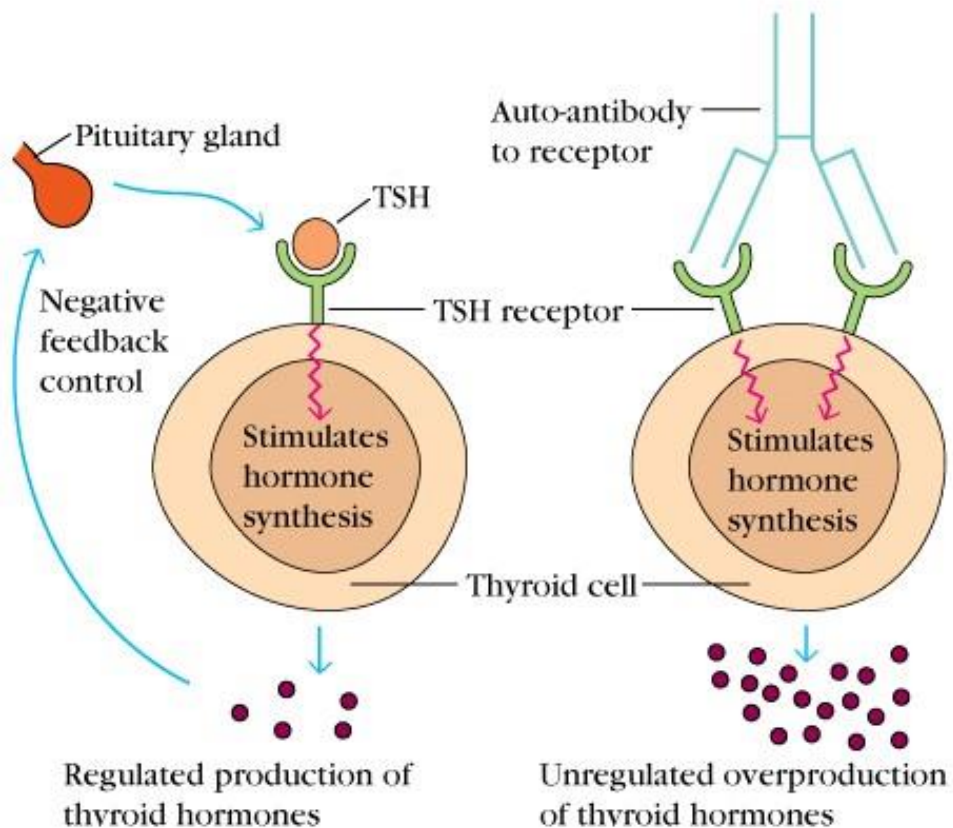
Štítná žláza - endokrinopatie

Hyperfce

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

- autoimunitní
- tvorba abnormálního stimulantu (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

- **thyreokalcitonin** - ↓ 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

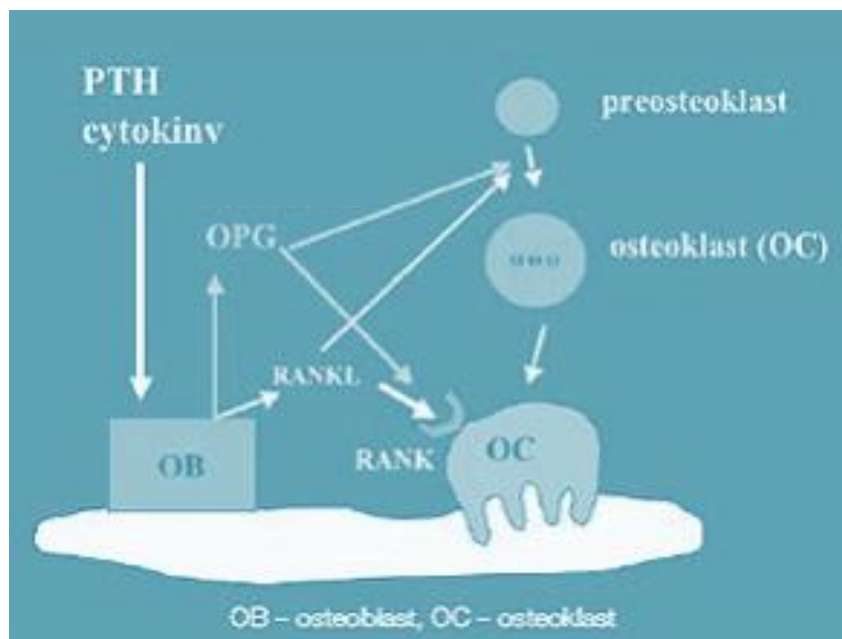
Fce

- 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
- 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

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+}

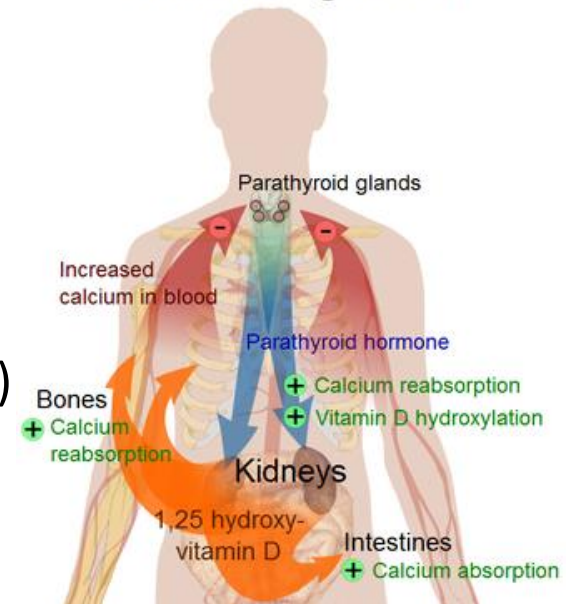
↓ Ca^{2+}

- 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

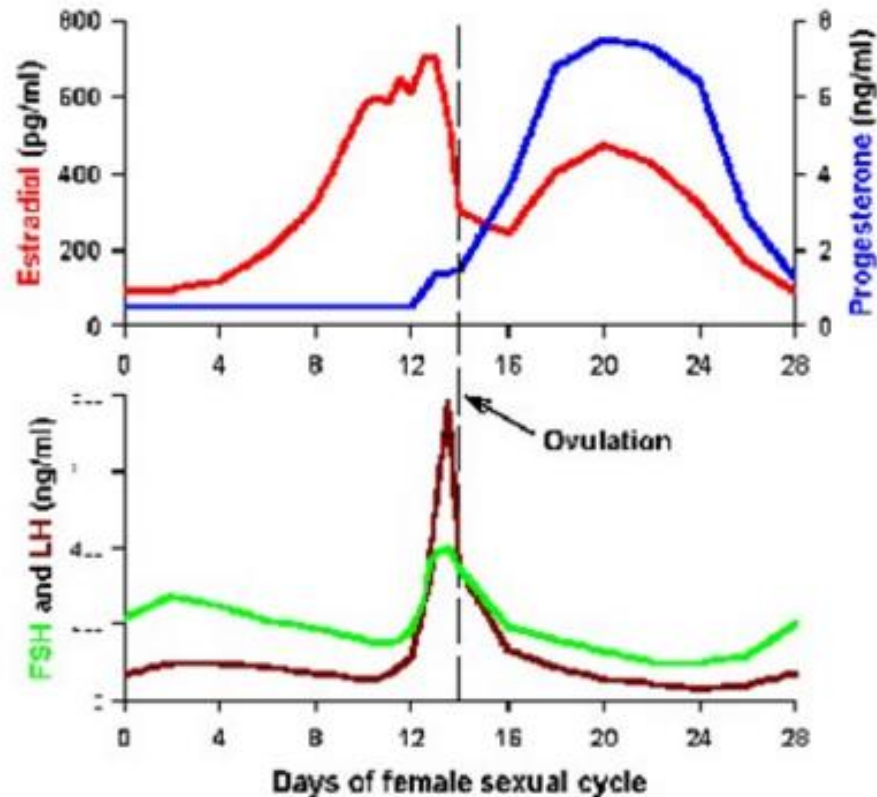
- fyziologický cirkadiální rytmus s typickým nočním poklesem o více než 50 % max. hodnot



Biochemie - endokrinopatie

Další hormonální cykly

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



Biochemie - endokrinopatie

Koncentrace v moči

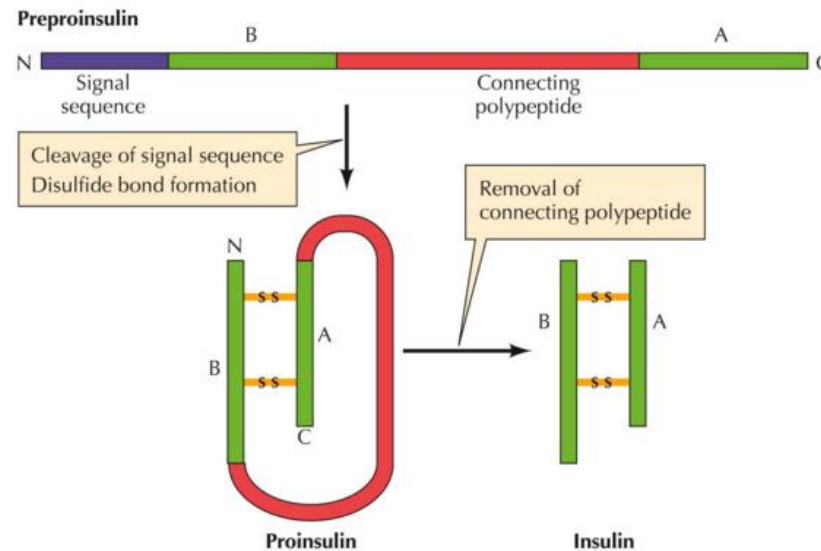
- osmolarita/diuréza
 - vodní diuréza – diabetes insipidus centralis/renalis, psychogenní polydipsie
 - osmotická diuréza – glykosurie (komp DM), kalciurie (hyper-PTH, kostní metastázy, sarkoidóza), natriurie (Addison sy)
- 24 h sběr moči
- alternativní metoda stanovení hormonů s výraznou cirkadiální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

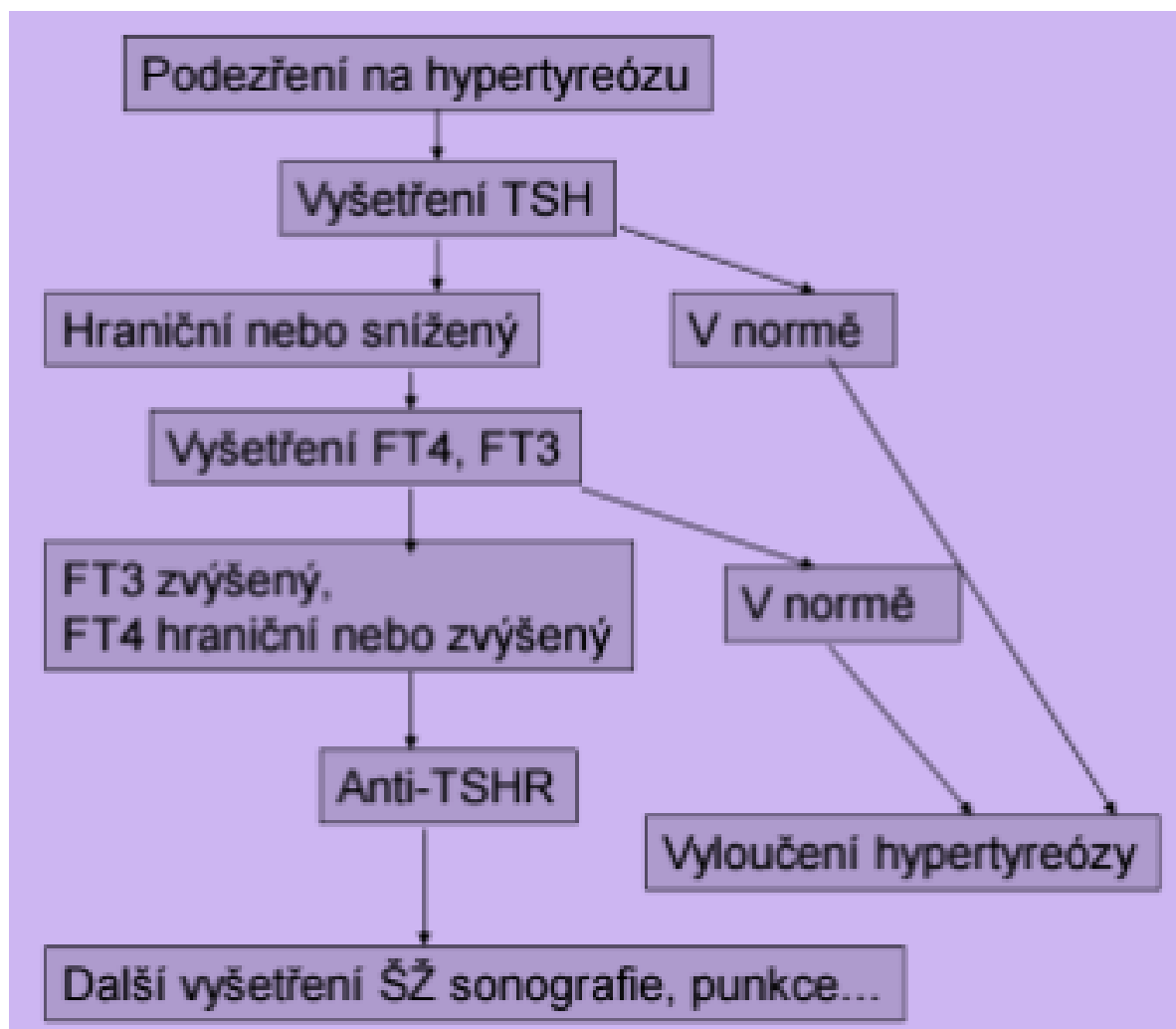
Biochemie - endokrinopatie

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

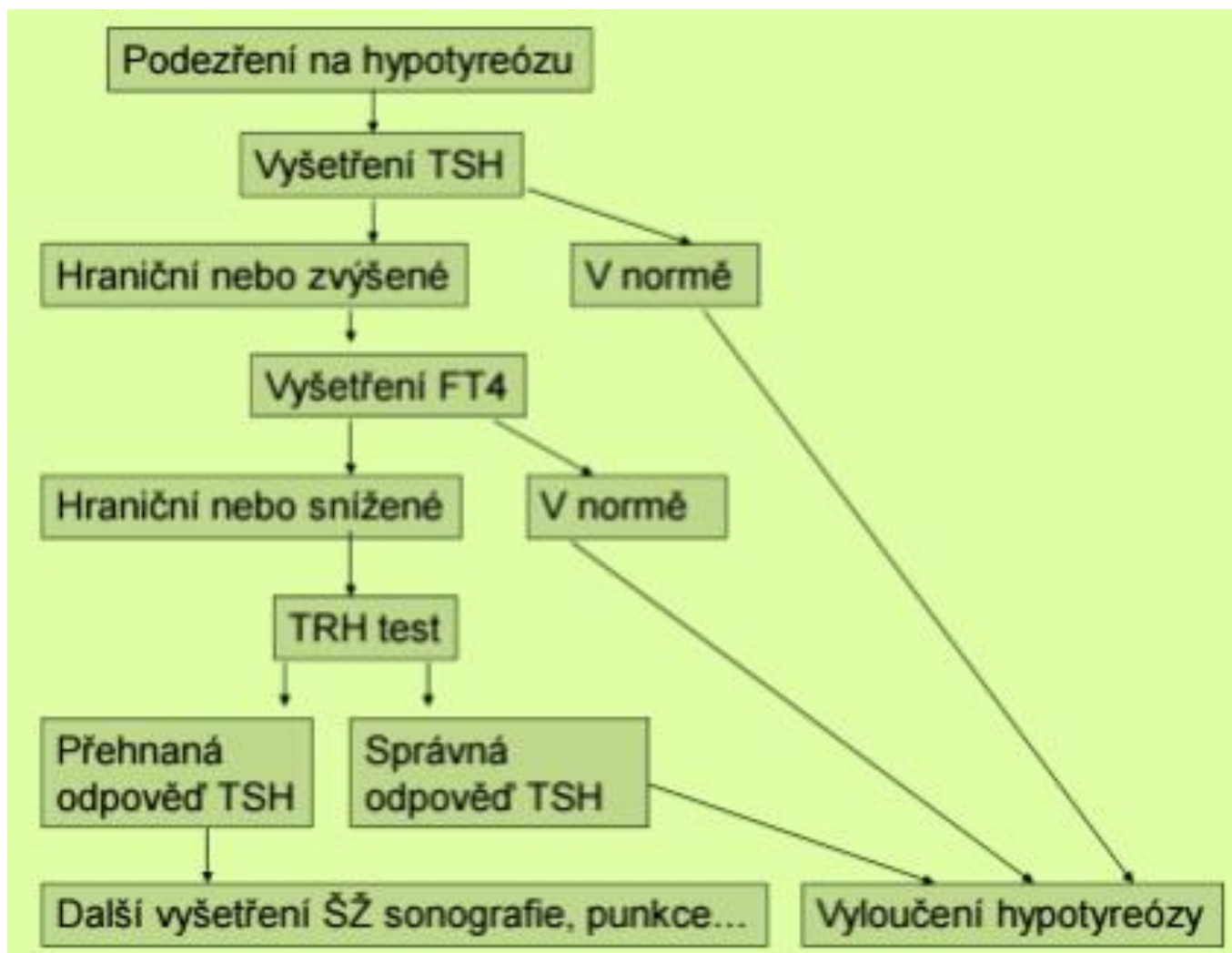
Biochemie - endokrinopatie

Hyperthyreóza – schéma vyšetření



Biochemie - endokrinopatie

Hypothyreóza – schéma vyšetření



Kazuistika

žena

- Trombofilie – dolní končetiny
- RA: 0, bratr zemřel ve 30 letech z neznámé příčiny
- Ve 30 letech – výskyt uzlů ve štítné žláze s hyperplastickými koloidními uzlinami, léčba: thyroidektomie
- V 31 letech – dysmotilita jícnu, dysfágie, achalázie (manometrie jícnu)

- Achalázie je jeden ze symptomů Allgrova (Triple A) syndromu (adrenocorticotropic hormone insensitivity, achalasia, and alacrima)
- Mutace v AAAS genu byly asociovány s Allgrovovým syndromem.

Kazuistika

žena

- Trombofilie – dolní končetiny
- RA: 0, bratr zemřel ve 30 letech z neznámé příčiny
- Ve 30 letech – výskyt uzlů ve štítné žláze s hyperplastickými koloidními uzlinami, léčba: thyroidektomie
- V 31 letech – dysmotilita jícnu, dysfágie, achalázie (manometrie jícnu)
- V 38 letech – podezření na akromegálii (obličej, končetiny 5 cm ze 7 let), silné bolesti hlavy, změna hlasu

- Lab:
- GH 48 mU/L, norma 0-24 mU/L;
- IGF 1 725 µg/L, norma 109-284 µg/L

- MRI – hypofyzární makroadenom 14 x 10 x 9 mm

Kazuistika

Akromegálie

- Vzácná 3-5 lidí z 1 mil.
- hypersekrece růstového hormonu (GH)
- Abnormální růst akrálních částí těla i vnitřních orgánů.
- Multisystémové komplikace díky GH a insulin-like growth factor-1 (IGF-1) - bolest, diabetes mellitus, hypertenze, srdeční selhání, respirační selhání, onemocnění GITu.
- Příčina: často z hypofyzárního adenomu, nebo vzácně hyperplázie hypofýzy.
- V 95 % případů jde o sporadickou příčinu
- Až u 50 % případů s nástupem v dětství bylo identifikováno genetické pozadí (mutace v genech AIP nebo GPR101).

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.**

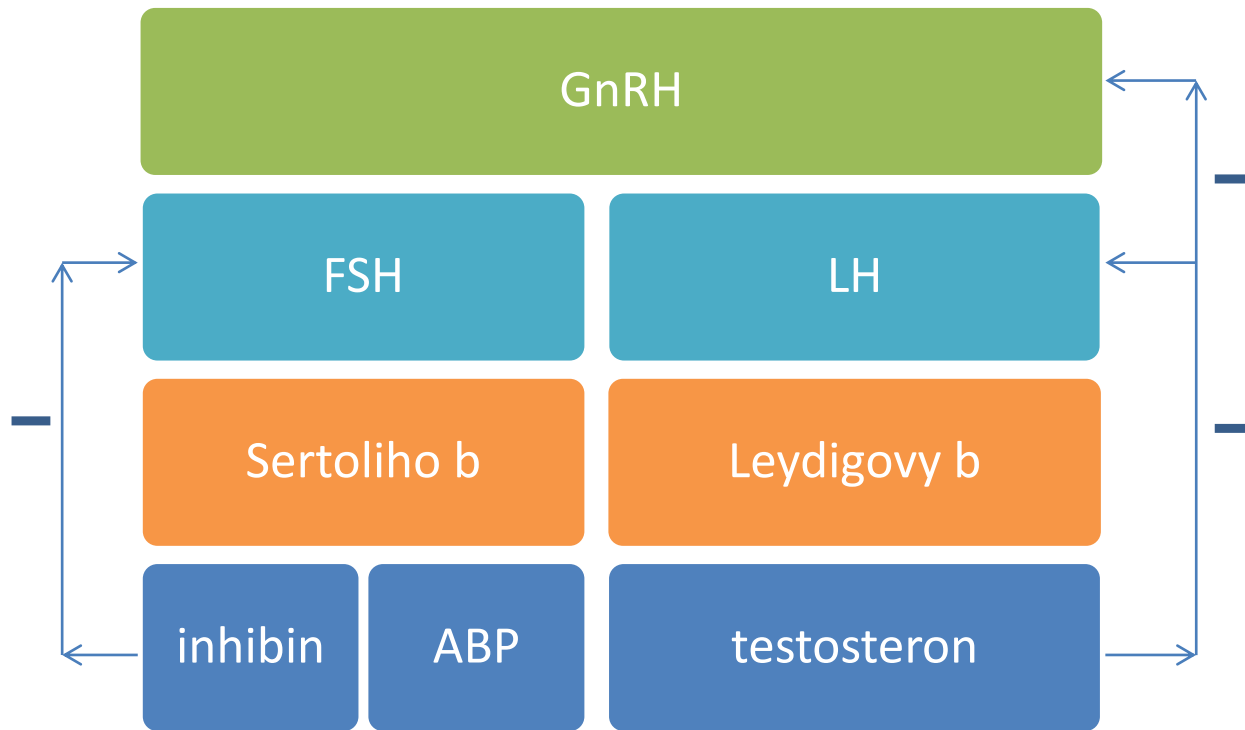
Testosteron

- 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)
 - gestageny - **progesteron** – po ovulaci, příprava a udržení těhotenství, sekreční fáze menstruačního cyklu

Reprodukční endokrinologie

Pohlavní žlázy ženy

Placenta (v těhotenství)

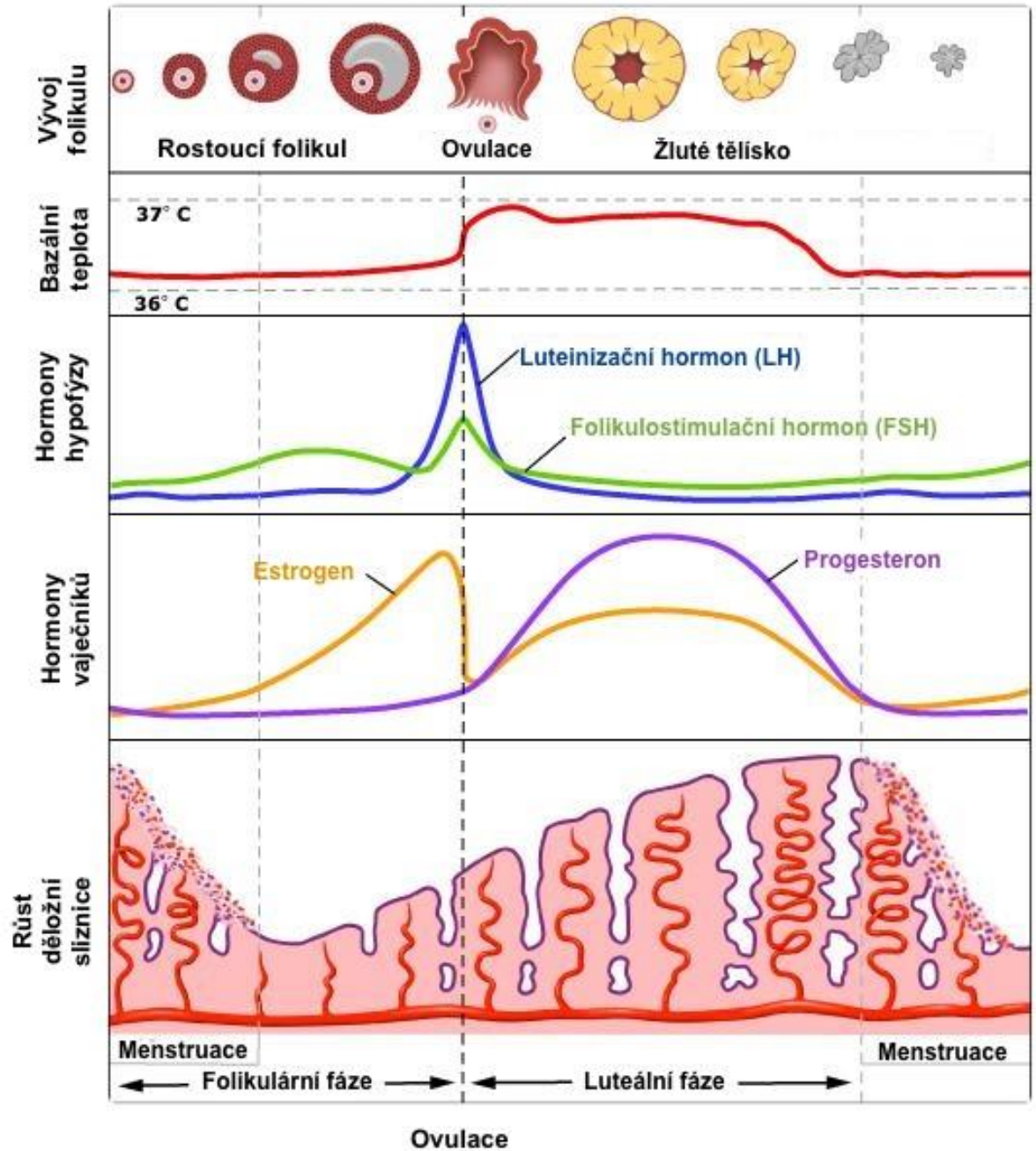
- **estradiol, progesteron** – udržení těhotenství, rozvoj mléčné žlázy
- **chorionický gonadotropin (hCG)** – řídí MTB a vývoj placenty (trofoblast)
- **chorionický somatotropin (hCS)** – fce jako STH a prolaktin – proteoanabolické úč.
- **placentální laktogen (hPL)**- má galaktogenní a luteotropní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

Reprodukční endokrinologie

Menstruační cyklus

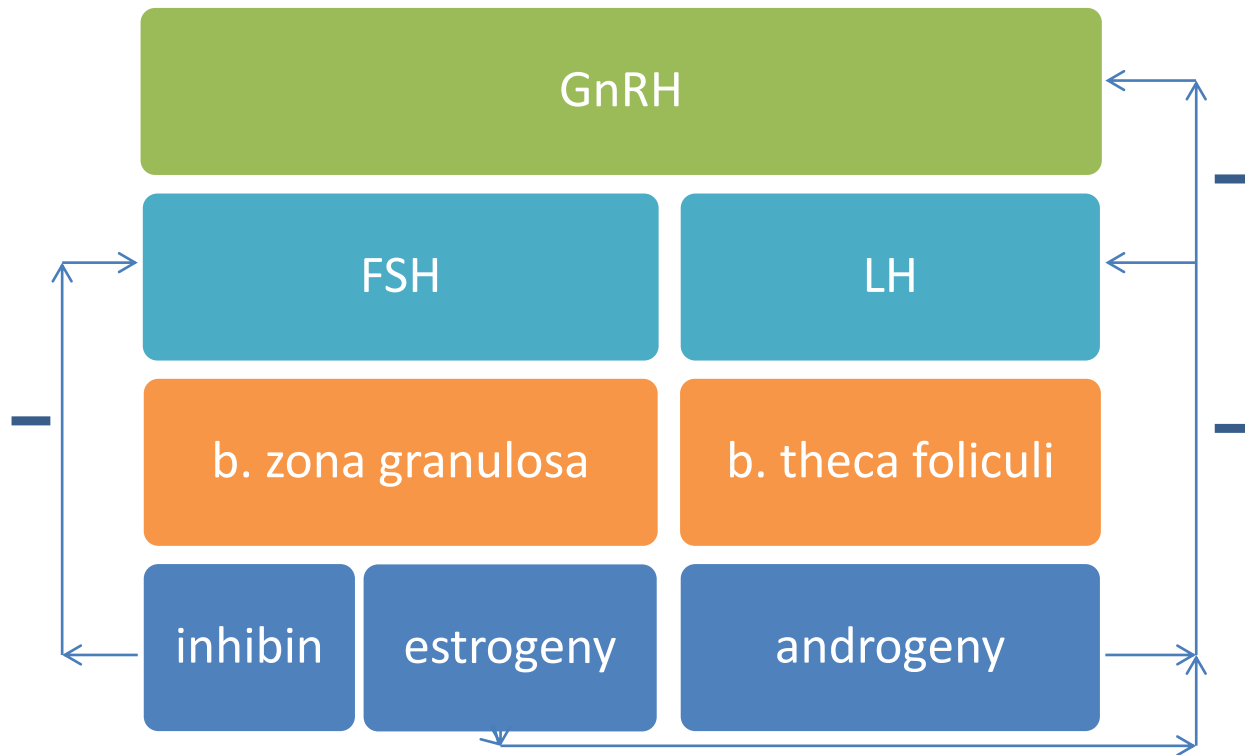
- 25 – 35 dní (28)
- **folikulární fáze: FSH, LH, estradiol** – proliferace děložního myometria, vaginálního epitelu a mlékovodů, aktivace receptorů pro **progesteron**
- **ovulace: LH**
- **luteální fáze (14):** progesteron - vývoj acinů mléčné žlázy, přechod do **sekreční fáze** (děloha)
- **menstruace**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

Cykly



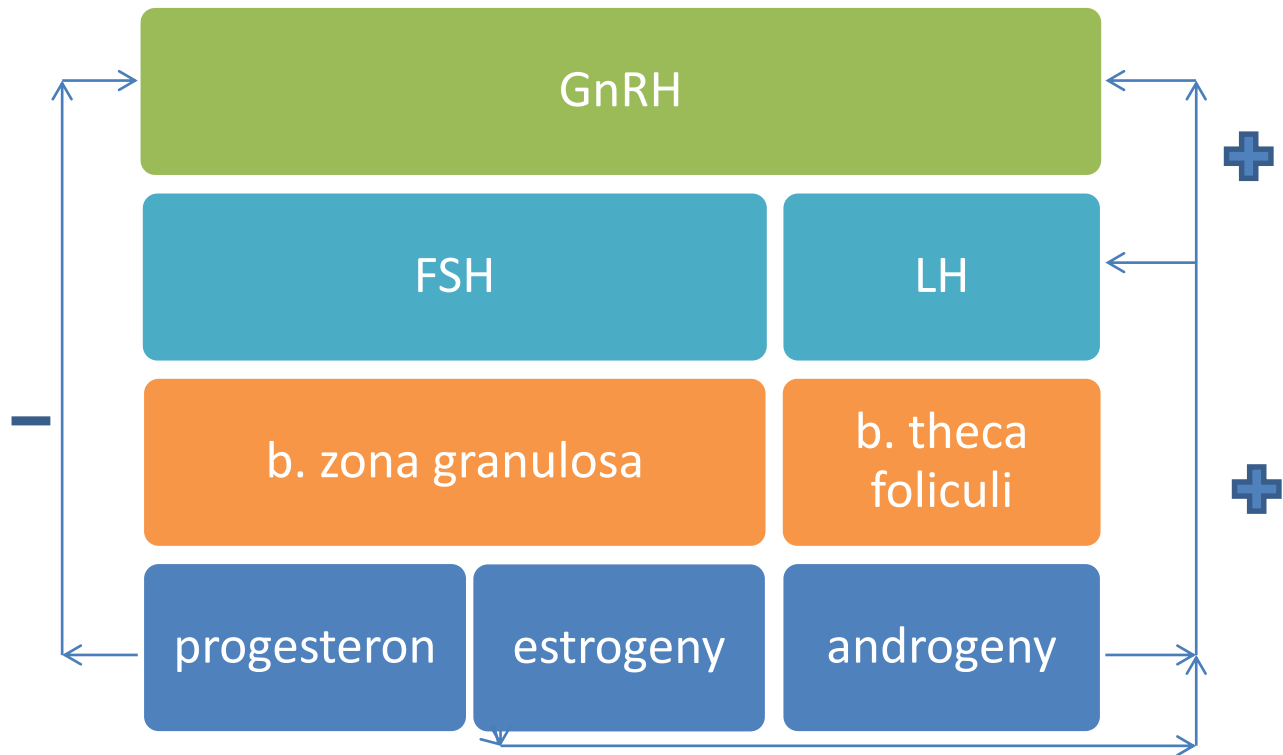
Reprodukční endokrinologie

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 ↓

Thyroidální poruchy

Endokrinní vyšetření

Prolaktin

↑

Hyperprolaktinémie/
prolaktinom
hypothyry

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 metabolisme androgenů nebo zvýšené aktivace receptorových mechanismů
- příznak metabolického sy
- v 82 % PCOS

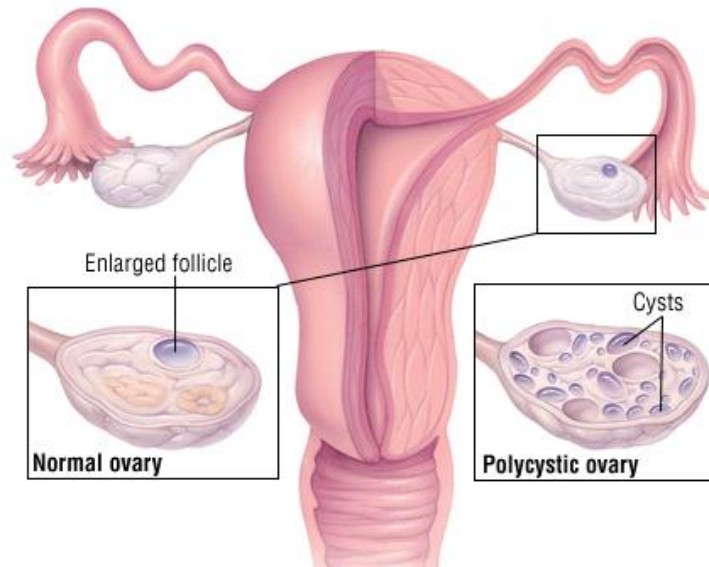
Diagnostika

- **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 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

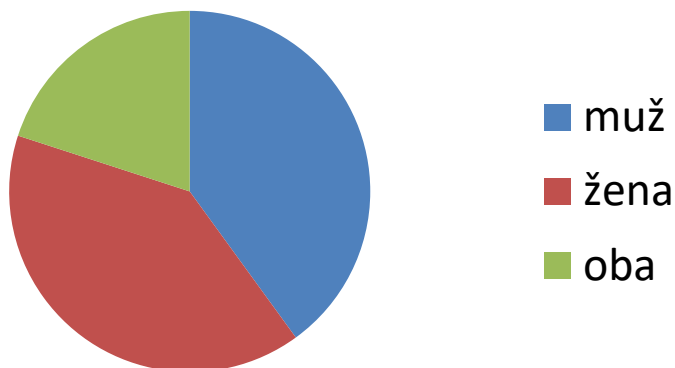
- neplodnost muže a ženy
- oplodnění
- *in vitro* fertilizace
- těhotenství
- prenatální diagnostika
- neonatální diagnostika
- vrozené poruchy a vybrané dědičné choroby

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

Léčba

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

Léčba

Reprodukční medicína

Oplození

- oplození je splynutí dvou gamet s haploidními jádry v zygotu, kde obě haploidní jádra splývají v jádro diploidní
- je to náhodný jev, kterékoliv vajíčko může být se stejnou pravděpodobností oploženo kteroukoliv spermií (aktivně putují dělohou až do vejcovodu)
- vajíčko je schopné oplození asi v průběhu 20 - 48 hodin po ovulaci (prasknutí Grafova folikulu, uvolnění vajíčka, které je v břišní dutině zachyceno fimbriemi vejcovodu a dále vejcovodem putuje)
- uvolněné vajíčko je oocyt II. řádu

Reprodukční medicína

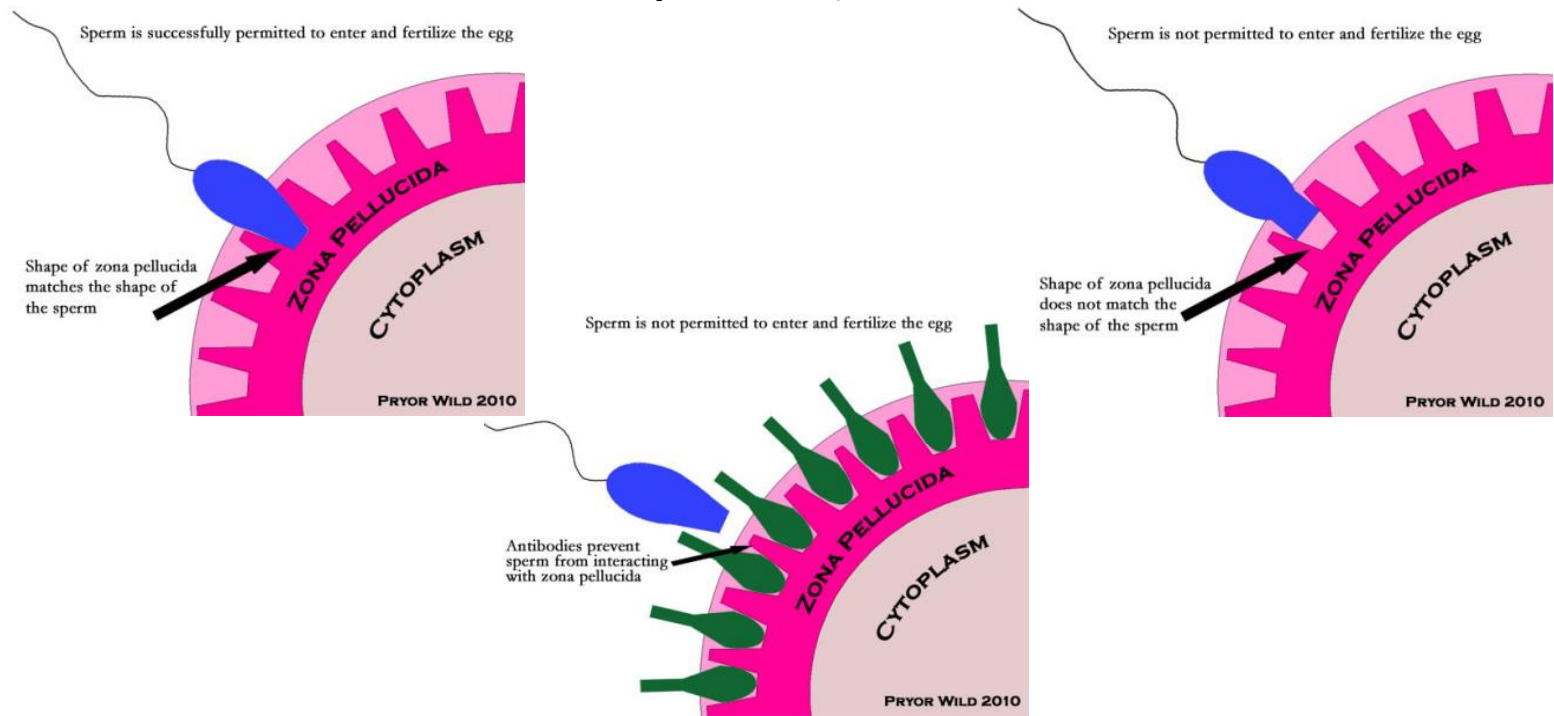
Oplození

- spermie, které se dostanou v ejakulátu do vagíny v ní mají extrémně nepříznivé prostředí (pH = 4)
- do dělohy se dostává již jen 1/3 spermií, ty se díky vlastním pohybům bičíku dostávají do vejcovodu
- spermie mají v ženském pohlavním ústrojí životnost asi jen 1-2 dny
- největší pravděpodobnost oplození vajíčka je tedy mezi 12.-16. dnem 28-denního menstruačního cyklu

Reprodukční medicína

Oplození

- 2 haploidní gamety → 1 diploidní zygota
- vajíčka a spermie mnohobuněčných živočichů jsou nadány schopností vzájemného splynutí zpravidla jen **v rámci téhož druhu** a jsou chráněny před možností fúze s gametami jiných druhů (speciální vrstva vně od plazmatické membrány - **zona pellucida**)



Reprodukční medicína

Oplození

- dva jedinci 1 druhu
- dva jedinci 2 příbuzných druhů (osel a kůň, pes a vlk,..)
→ mezi druhovými jedinci (kvůli rozlišnosti svých chromozómových sad) jsou často neplodní
- Institut Maxe Plancka pro evoluční antropologii v Lipsku – molekulární genetika
- všichni dnešní lidé asi 2,5 % neandertálské DNA (výjimkou jsou původní subsaharští Afričané a jejich potomci)



Reprodukční medicína

Oplození

- u spermií je tato specifita podmíněna jejich **kapacitací** - dochází ke změnám v lipidové a glykoproteinové výbavě plazmatické membrány spermie, ke zvýšení MTB a pohyblivosti → spermie proniká
- po proniknutí spermie do vajíčka je potřebné enzymatické narušení **corony radiaty** pomocí hyaluronidázy, dále **zony pellucidy**, které se uskutečňuje hydrolytickými enzymy (proteázy) uvolněnými z akrosomálního váčku v akrální části hlavičky spermie
- dojde k fúzi plazmatické membrány hlavičky spermie a vajíčka
- jádro spermie proniká do vajíčka → zygota



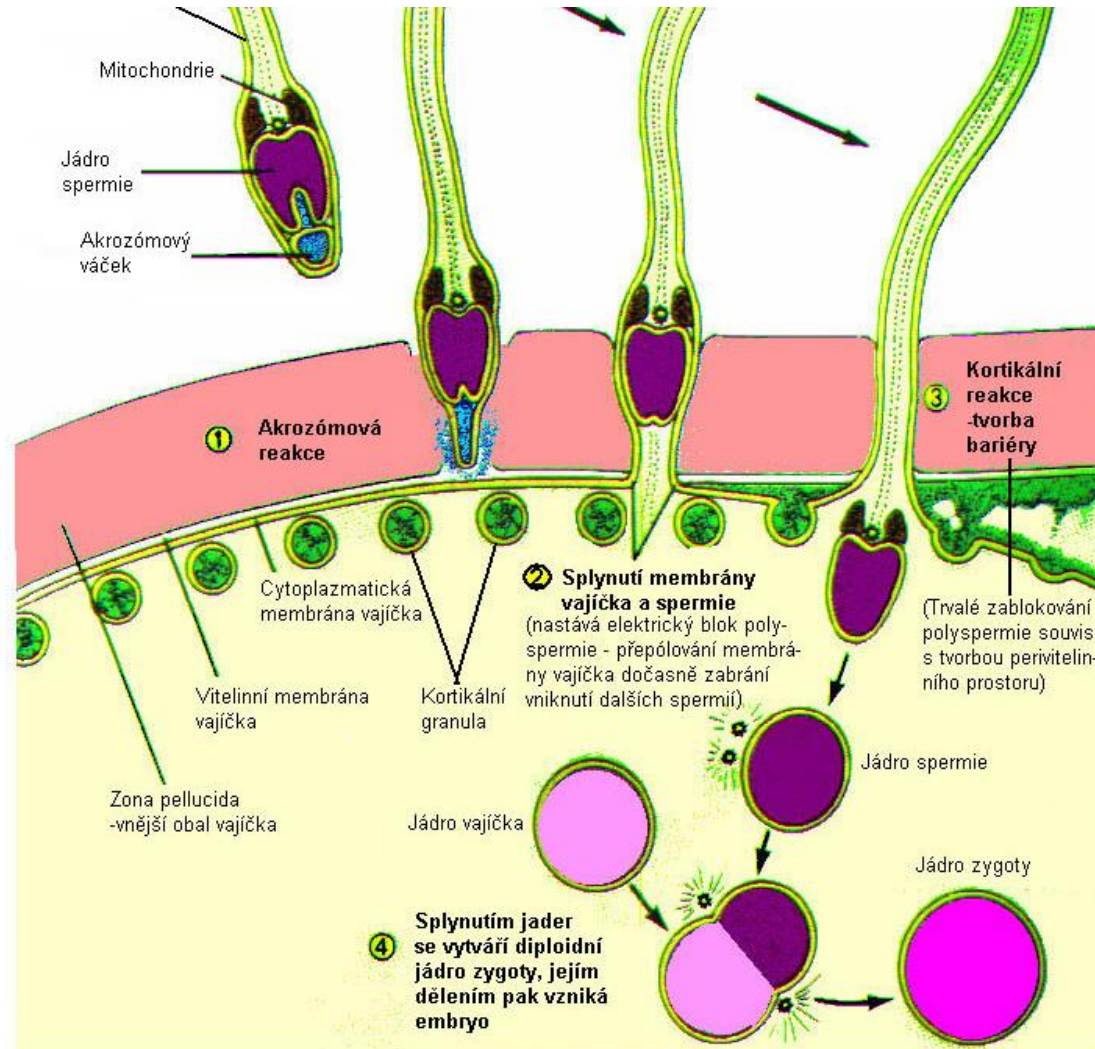
Reprodukční medicína

Oplození

- vajíčko je chráněno proti polyspermii (vniknutí většího počtu spermií)
- 1. primární blok**
 - rychlá depolarizace plazmatické membrány vajíčka po fúzi s první spermií
 - 2. sekundární blok**
 - polyspermie - kortikální reakce
 - zvýší se koncentrace Ca^{2+} → aktivace exocytóza kortikálních granul do zony pellucidy, kde dochází k modifikaci ZP3 a částečné degradaci ZP2 → celková molekulární přestavba zony pellucidy v oplozovací membránu - pro další spermie nepropustná - fúze membrán → vnik hlavičky s jádrem do vajíčka → zygota

Reprodukční medicína

Oplození



Reprodukční medicína

In vitro fertilizace

1. fáze – stimulace ovarií a vyvolání ovulace

- hormonální preparáty (**ovariální hyperstimulační syndrom**) → ↑ tvorba a zrání vajíček v ovariích

2. fáze – odběr oocytů

- po ukončení stimulace - odběr co nejvyššího počet vajíček (UZ, odsání obsahu), podávání progesteronu do pochvy (příprava na zavedení oplozeného vajíčka)

3. fáze – inseminace a inkubace oocytů

- 2 h před odebráním vajíček je odebráno sperma (selekce nejsilnější a nejaktivnější spermie), inkubace vajíček a spermií při teplotě 37°C...následující den se zjišťuje, zda-li jsou vajíčka oplodněna (do dělohy zhruba za 72 h)

4. fáze – transfer embrya

<https://www.youtube.com/watch?v=rOVUbcPP3ac>

- embrya přenesena do dělohy (obvykle 2 – 3)

Reprodukční medicína

Těhotenství

- oplozený **oocyt** se začne ihned rýhovat (dělit) → vejcovodem do dělohy (za 4-6 dnů ve stadiu moruly)
- **morula** → **blastocysta** (týden po oplození niduje):
 - uvnitř **embryoblast** → vlastní **zárodek**, uvnitř embrya vzniká tzv. zárodečný terčík, z něhož se vyvíjejí 3 zárodečné listy, které v procesu organogeneze dávají vzniknout jednotlivým orgánům, na konci 2. měsíce jsou vytvořeny základy všech orgánů a zárodek se mění v **plod**
 - vnitřní zárodečný obal - **amnion** - postupně se zvětšuje, uzavírá kolem zárodku amnionovou dutinu vyplněnou **plodovou vodou** chrání zárodek před otřesy
 - vně **trofoblast** → základ zárodečného obalu - **chorion**, který později svými klky vrůstá do děložní sliznice a tvoří **placentu**

Reprodukční medicína

Těhotenství – MTB změny

- ↑c CHL a TAG (až o 250 %)
- na začátku gravidity – estrogeny a progesteron stimulují hyperplazii β b. LO → anabolický stav se sklony k ???glykémii
- ve druhé polovině - stav inzulinorezistence (nalačno glykémie nízká , po jídle déle zvýšená)

MTB plodu

- netvoří **progesteron** (důležitý prekurzor kortikoidů) – z placenty
- E z glu, AMK, laktát, MK, ketolátek
- v posledních týdnech před porodem (podkožní tuk, glykogen)

Reprodukční medicína

Těhotenství - ukončení

- **porod** začíná **první dobou porodní**, ve které se otvírají porodní cesty pro průchod plodu (je provázena pravidelnými děložními stahy). **V druhé době porodní** prochází plod porodními cestami a je vypuzen z těla matky. **V třetí době porodní** je následně vypuzena placenta a plodové obaly.
- **Šestinedělí** je období 6 týdnů po porodu, kdy se organismus ženy vrací do původního stavu.
- **Potrat** (*abortus*) je vypuzení plodu a placenty z dělohy do 28. týdne těhotenství. **Samovolná potrat** může být způsoben špatným vývojem plodu, hormonálními poruchami atd. **Potrat umělý (interrupce)** neboli umělé přerušení těhotenství je vyvolán vnějším zásahem lékaře do 12. týdne těhotenství.

Prenatální diagnostika

- zahrnuje vyšetřovací postupy směřující k vyhledávání **statisticky významné odchylky** ve struktuře nebo funkci, která přesahuje hranice fenotypové variability
- umožňuje v závažných případech ukončení gravidity, u dalších je možno v předstihu plánovat optimální perinatální péči

Rizikové faktory:

- věk matky v době porodu je vyšší jak 35 let nebo součet věku rodičů nad 70 let
- pozitivní biochemický screening z krve matky
- ultrazvukový nález, který zvyšuje riziko přítomnosti chromozomální aberace (nahromadění tekutiny v podkoží, nepřítomnost nosní kůstky, srdeční vada plodu aj.)
- přítomnost chromozomální aberace v rodině

Prenatální diagnostika

- anamnéza (rodinná, osobní, gyn), vyšetření palpační a elektronické metody,

Biochemická diagnostika

1. trimestr

- těhotenský test – c hCG - krev (RIA), moč
- krev - KO, KS, Rh faktor, protilátky proti ery, protilátky HbsAg, HIV, syfilis, TSH
- moč – bílkovina, cukr, ketony (orientačně papírkem)
- *S. agalactiae* – kultivace u pochvy (před porodem)

2. trimestr – biochemický screening závažných chromozomálních vad a defektů neurální trubice (triple test), OGTT

3. trimestr – určení zralosti plic plodu (surfaktant faktor) a detekce ohrožení života plodu (estradiol)

Prenatální diagnostika

Rh faktor

- systém Rh, objevený Wienerem na základě pokusu s krví opice druhu *Maccacus Rhesus*.
- Rh pozitivní (Rh+) a Rh negativní (Rh-)
- význam zde mají zejména antigeny C, **D**, E / c, d, e
- **Rh pozitivní** - u jedince je přítomen antigen D
- **Rh negativní** - u jedince bez přítomnosti D (značeno d)
- protilátky proti Rh pozitivní skupině (**anti-D protilátky**) se u Rh negativního jedince nevyskytují přirozeně (narozdíl od ABO systému), ale objeví se až v případě **imunizace** jedince Rh+ krví (např. při nevhodné transfuzi nebo při inkompatibilním těhotenství)
- v ČR jsou přibližně čtyři pětiny obyvatelstva Rh+

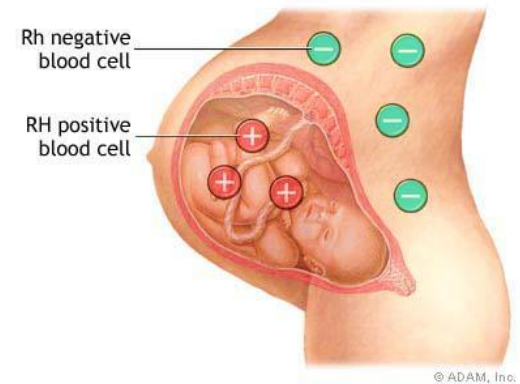
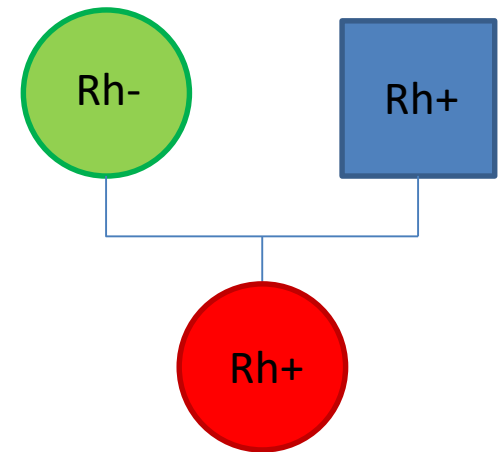


Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika

Rh faktor - inkompatibilní gravidita

- první těhotenství (i přerušené) - během porodu se Rh+ krvinky dítěte dostanou do Rh- krve matky → vytvoří protilátky
- při dalším těhotenství, je-li dítě opět Rh+, pronikají matčiny protilátky do krevního oběhu plodu → hemolýza (chudokrevnost, těžká novorozenecká žloutenka, poškození některých vnitřních orgánů včetně mozku) → krevní transfúze
- do 72 hodin od narození dítěte nitrosvalová injekce lidského Ig anti-RhO. Tím jsou odstraněny díky Ig z krevního oběhu matky ty ery, které obsahují Rh+ faktor plodu, tak je odrušen podnět tvorby mateřských protilátek proti Rh faktoru dítěte



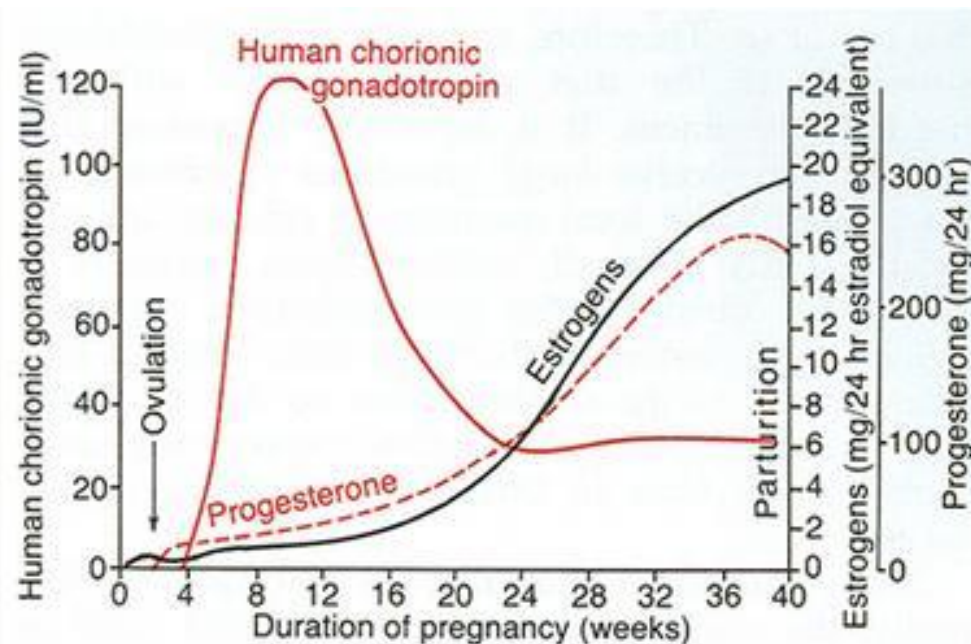
© ADAM, Inc.

Prenatální diagnostika

Ovulační test – KTERÝ HORMON SE STANOVUJE?

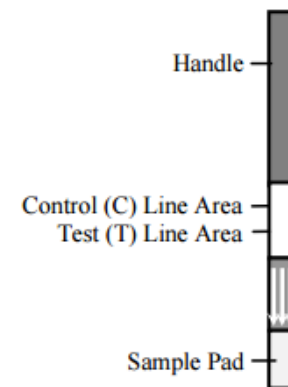
Těhotenský test

- 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



Prenatální diagnostika

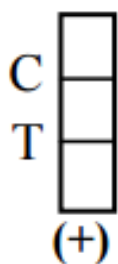
- testovací proužek obsahuje:
 - 1) podušku obsahující myší monoklonální anti-hCG protilátky konjugované ke koloidnímu zlatu
 - 2) nitroceluzovou membránu obsahující testovací a kontrolní linii
- **Linie T** je potažena anti-hCG protilátkami – vazba hCG ze vzorku na konjugát protilátka-zlato ještě v 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



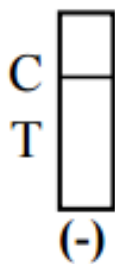
Prenatální diagnostika

Těhotenský test

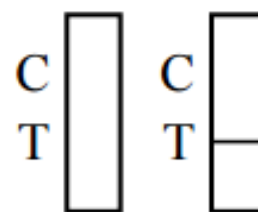
- vzorek musí být odebrán do čisté nádoby a uchováván max. 8 hodin při teplotě 15-30°C nebo 3 dny při teplotě 2-8°C
- test při pokojové teplotě - na 10 s – horizontální poloha - vyhodnocení do 2-3 minut (5), neodečítat po 10 minutách!



POSITIVE



NEGATIVE

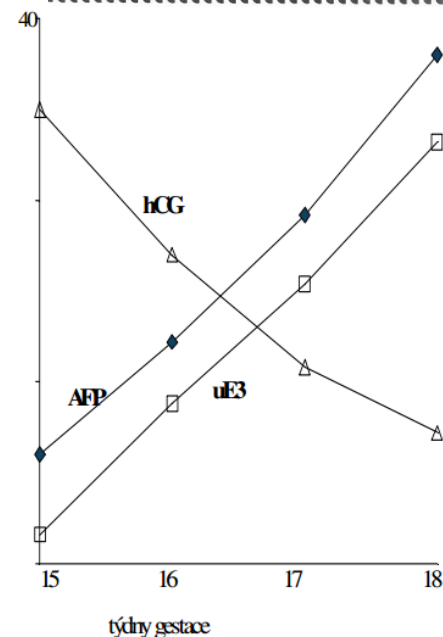
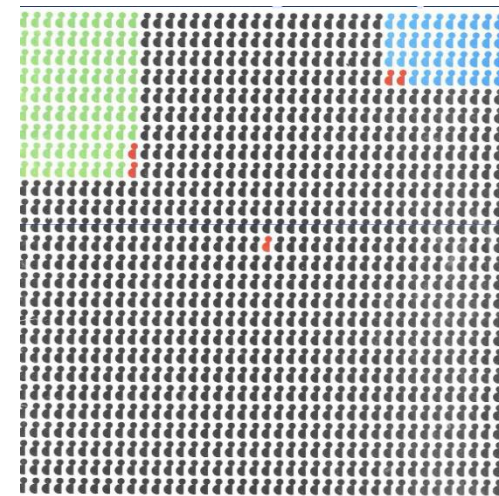


INVALID

Prenatální diagnostika

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
- Alfafetoprotein
- Nekonjugovaný estradiol
- Choriový gonadotropin



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

oGGT

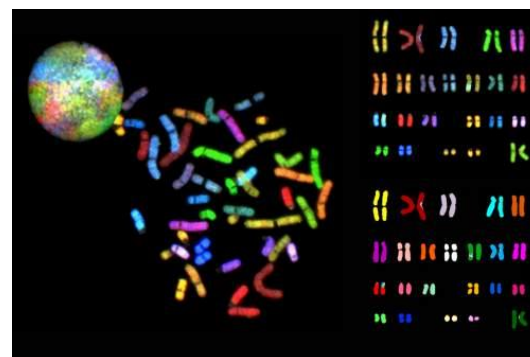
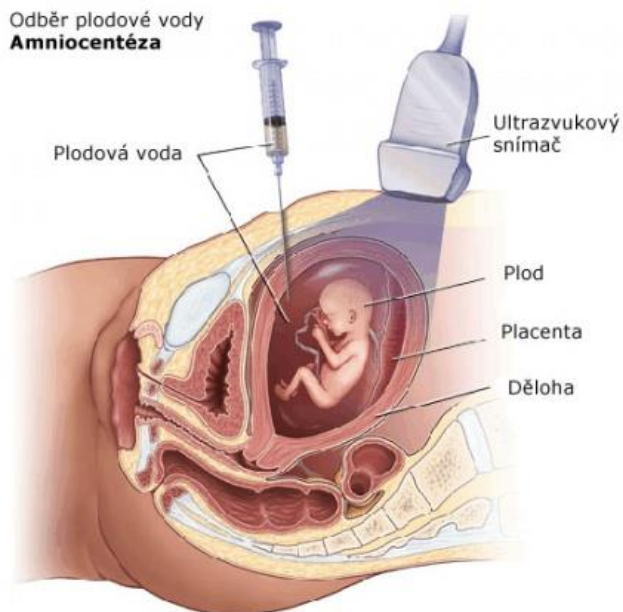
- gestační DM
- rizikové faktory (alespoň 2): věk nad 30 let, obezita, předchozí porod plodu nad 4 kg, porod mrtvého plodu, opakované potraty, pozitivní glykosurie, HT, preeklampsie či gestační DM v předchozím těhotenství, pozitivní rodinná anamnéza
- mezi 24.- 28. týdnem těhotenství (nemusí se provádět u těhotných s nízkým rizikem – věk pod 25 let, BMI pod 25 kg/m², negativní rodinná anamnéza, negativní gynekologická anamnéza)
- vyšetření glykémie na lačno a následně provedením standardního oGTT po zátěži 75 g glu, pokud samotná glykémie na lačno v žilní plazmě není vyšší než 5,5 mmol/l
- po 2 h $\leq 7,7$ mmol/l

Prenatální diagnostika

Klinická genetika

Vyšetření karyotypu plodu

- invazivní metody - amniocentéza, biopsie choriových klků, kordocentéza
- **cytogenetické vyšetření** - karyotypizace
- **FISH** – fluoresceční hybridizace *in situ*
- vazba denaturované sDNA se specifickou sondou



Prenatální diagnostika

Vyšetření karyotypu plodu

- **AmnioPCR** – genetické vyšetření plodu
 - porovnání DNA markerů matky i plodu → stanovení počtu jednotlivých chromozomů u plodu
 - výsledek je následně potvrzen klasickým cytogenetickým vyšetřením
 - k dispozici je v současné době vyšetření 21. chromozomu - amnioPCR, nebo sada vyšetřující chromozomy 13, 18, 21, X a Y - tzv. multiamnioPCR

Prenatální diagnostika

Stanovení pohlaví plodu

- volné fetální DNA kolující v krvi matky
- neinvazivní s přesností ~98 %
- od 10. týdne těhotenství
- DNA plodu z venózní krve matky
- z klinického hlediska je určení pohlaví plodu důležité v případě rizika nějaké genetické choroby vázané na určité pohlaví (např.)



Prenatální diagnostika

Preimplantační diagnostika

- metodu časně prenatální diagnostiky, která je vázána na techniky umělého oplodnění, za účelem minimalizace chyby genetického vyšetření je třeba k oplozování vajíček použít metody intracytoplazmatické injekce spermie
- buňky pro genetické vyšetření jsou odebírány z embrya nejčastěji ve stadiu 8 buněk nebo blastocysty



Neonatální diagnostika

Novorozenec – zvláštnosti MTB

- tlustě střevo bez bakterií → nevznikají urobilinoidy
- nadprodukce bilirubinu → novorozenecká žloutenka
- nezralé detox systémy v játrech → nekonjugovaná hyperbilirubinémie a vyšší citlivost k exogenním škodlivinám
- imunizace z mateřského mléka - IgA

Neonatální diagnostika

Novorozenecký screening

- aktivní celoplošné vyhledávání choroby v populaci všech novorozenců v jejím preklinickém stadiu
- princip analýzy tzv. suché kapky krve na filtračním papírku odebrané standardním způsobem

Kritéria

- incidence 1: 50 – 100 000
- včasná diagnóza umožňuje takovou léčbu, která zásadně pozitivně ovlivní průběh nemoci

Stanovení

- metabolitů, substrátů, enzymů, DNA, RNA, protilátky...

Neonatální diagnostika

Odběr

- odběr kapilární krve provést mezi 48-72 hod. po narození
- filtrační papírek



Krevní terčíky (o průměru 1-6 mm)

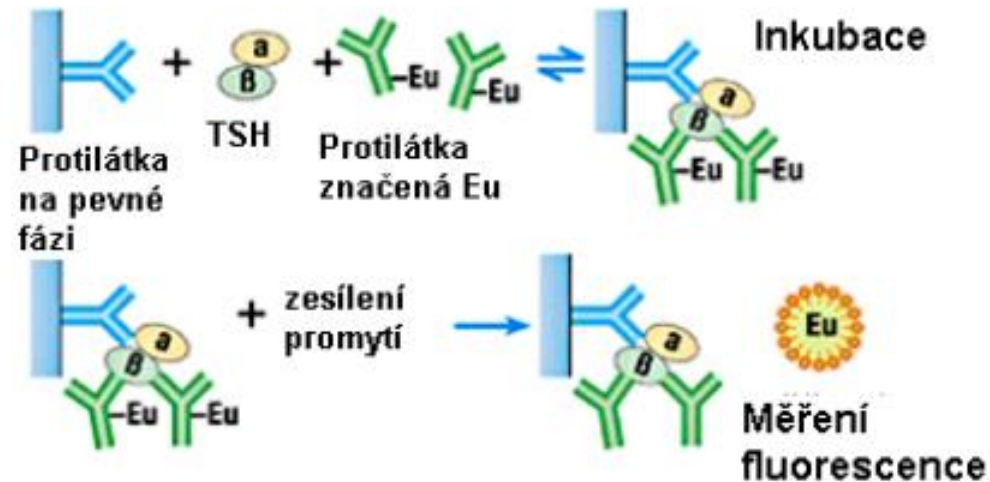
- kleště
 - jednoduché razičky
 - automatické razičky
- Velikost terčků: obvykle



Neonatální diagnostika

Fluoroimunoanalytická metoda DELFIA

- reakce protilátka a Ag v mikrotitrační destičce, Eu = chelát



- kongenitální hypotyreóza - \uparrow TSH
- kongenitální adrenální hyperplázie - \uparrow 17OH-progesteron
- cystická fibróza

Neonatální diagnostika

Tandemová hmotnostní spektrometrie MS/MS

- fenylketonurie a další poruchy metabolismu AMK
- DPM mastných kyselin
- některé organické acidurie

Neonatální diagnostika

V ČR – 13 onemocnění

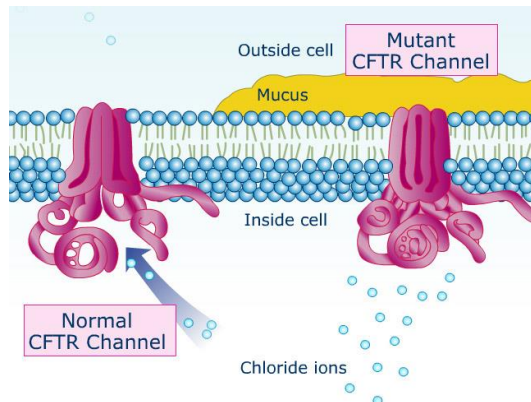
- kongenitální hypotyreóza
- kongenitální adrenální hyperplazie
- cystická fibróza
- dědičné poruchy látkové výměny AA
 - fenylalaninu (**fenylketonurie - PKU a hyperfenylalaninemie - HPA**)
 - větvených aminokyselin (**leucinóza, nemoc javorového sirupu - MSUD**)
 - **glutarová acidurie typ I (GA I)**
 - **izovalerová acidurie (IVA)**
- dědičné poruchy látkové výměny MK
 - deficit acyl-CoA dehydrogenázy MK se středně dlouhým řetězcem (**deficit MCAD**)
 - deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy MK s dlouhým řetězcem (**deficit LCHAD**)
 - deficit acyl-CoA dehydrogenázy MK s velmi dlouhým řetězcem (**deficit VLCAD**)
 - deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (**deficit CPT I**)
 - deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (**deficit CPT II**)
 - deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (**deficit CACT**)

<http://www.novorozeneckyscreening.cz/>

Neonatální diagnostika

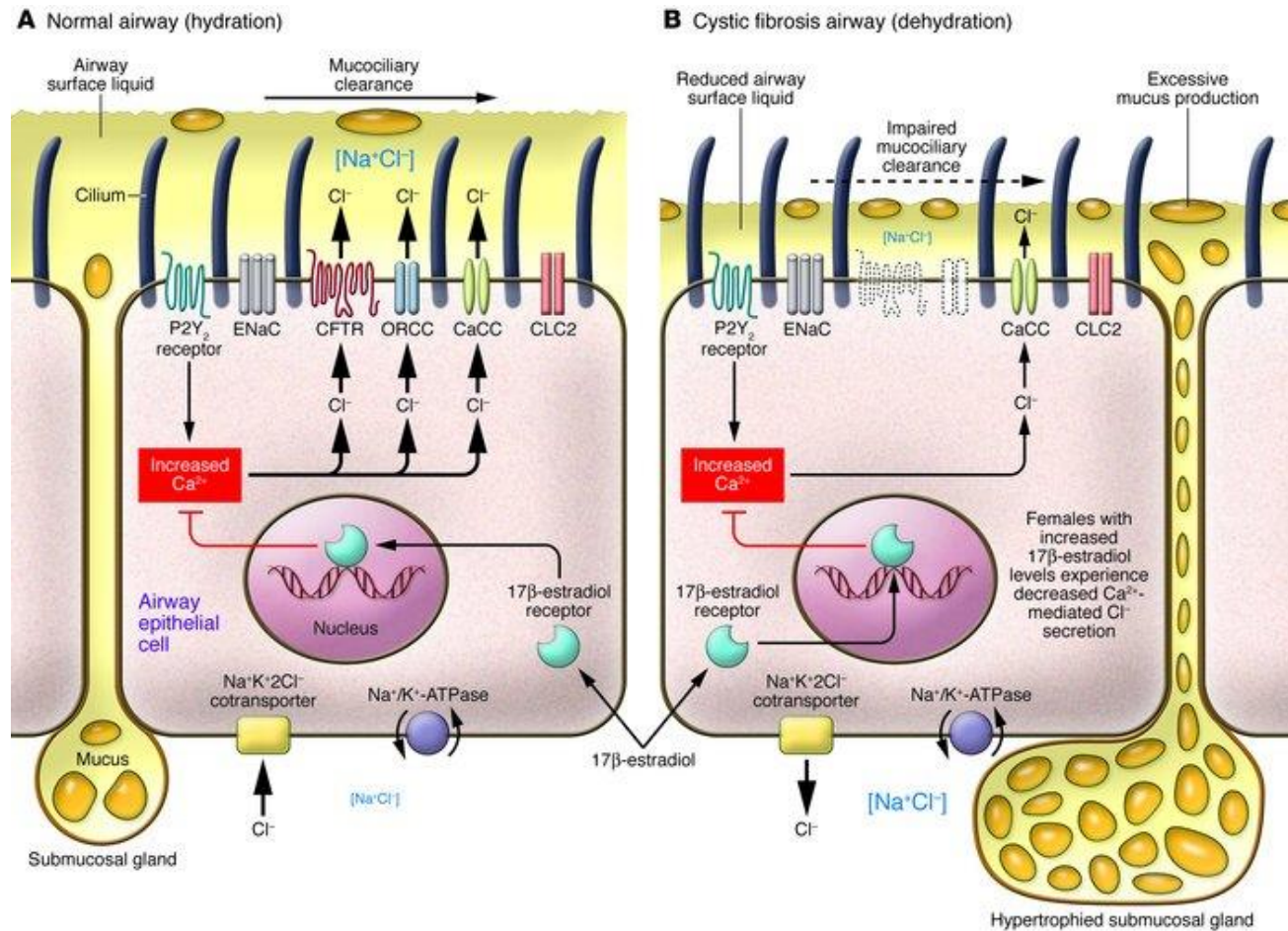
Cystická fibróza

- v zakavkazské populaci s incidencí 1: 3000 živě narozených dětí a frekvencí přenašečů 1:25
- onemocnění multiorgánové, zasahuje různé orgány, plicе, pankreas, trávicí trakt, reprodukční orgány
- více než 30 mutací, které způsobují toto onemocnění
- porucha v transportu iontů chlóru, sodíku a vody přes apikální membránu specializovaných epiteliálních buněk, který je regulován chloridovým kanálem (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein = CFTR)



Neonatální diagnostika

Cystická fibróza



Neonatální diagnostika

Cystická fibróza - diagnostika

- měření imunoreaktivního trypsinogenu
- diagnóza CF je potvrzena či vyloučena stanovením c chloridů v potu, tzv. **potním testem**
- **genetické vyšetření** - deleční mutací genu produkujícího protein CFTR (chloridový ABC transportér na buň. membráně) → nefunkční protein
- **delece** 3 bp v pozici 1652 až 1655 v exonu 10 (delece phe v kodonu 508)

| | ancestral | mutant |
|------|------------------------|-----------|
| DNA | -TAG- AAA -CCA- | -TAA-CCA- |
| mRNA | -AUC- UUU -GGU- | -AUU-GGU- |
| AA | -ile- phe -gly- | -ile-gly- |

Neonatální diagnostika

Poruchy MTB AA

- obecný patogenetický mechanismus: akumulace toxického substrátu
 - chronická toxicita: např. Phe
 - akutní toxicita: větvené oxokyseliny či isovalerát
- cíle léčby: snížený přívod příslušné aminokyseliny v potravě + suplementace ostatních AA preparátem

Neonatální diagnostika

Poruchy β oxidace

- základní patogenetický mechanismus:
 - nedostatečná tvorba ketolátek při hladovění
 - akumulace toxických acylCoA
- klinické projevy:
 - obecně - hypoglykémie při hladovění
 - u některých nemocí - myopatie (zvláště při delší námaze) – kardiomyopatie
- léčba: prevence hypoglykémie při katabolických stavech

Neonatální diagnostika

Fenylketonurie a hyperfenylalaninémie

- nedostatečná přeměna Phe na Tyr → porucha syntézy neurotransmiterů
 - 1) deficit fenylalaninhydroxylázy
 - 2) porucha MTB koenzymu tetrahydrobiopterinu
- asi 1:10 000
- u neléčených epilepsie, ekzém, nízké IQ
- postižené děti - světlé vlasy, modré oči, bledá pokožka, typický je zápach moči po myšině

Terapie

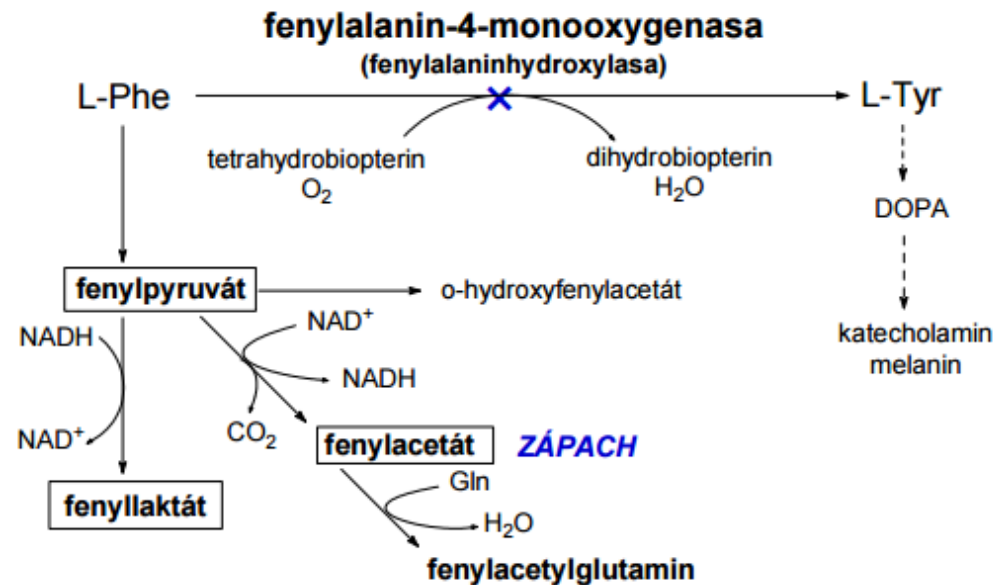
- dietní – omezení příjmu Phe (vynechání přirozených bílkovin, náhrada směsmi esenciálních AMK bez Phe)
- celoživotní, do 15 let přísná, stejně tak u žen v prekoncepčním období a v těhotenství

Neonatální diagnostika

Fenylketonurie a hyperfenylalaninémie

Diagnostika

- pozitivní screening → potvrzena kvantitativním stanovením Phe a Tyr v plazmě, vyšetření pterinů v moči a test s tetrahydrobiopterinem

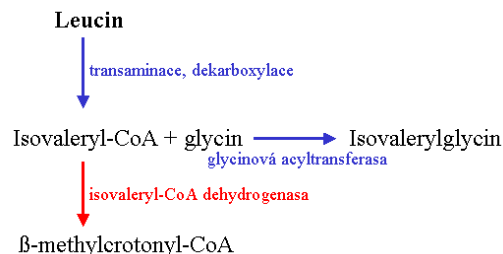


Neonatální diagnostika



Izovaleťová acidurie

- **vylučování karboxylových kyselin v moči**
- neschopností organismu zpracovávat leu díky deficitu isovaleryl-CoA dehydrogenázy
- projev – metabolická ketoacidóza → zápach zpocených nohou u pacientů, dehydratace, neprospívání...
- léčba – prevence katabolických stavů, supl. gly a karnitin, dieta



Diagnostika

- prenatální - analýzou isovalerylglycinu v amniové tekutině a/nebo enzymatickou analýzou v choriových klčích
- neonatální - C5 karnitin (isovalerylkarnitin nebo 2methylbutyrylkarnitin) → analýza acylkarnitinů v plazmě potvrzuje zvýšený C5 a analýza organických kyselin v moči prokáže isovalerylglycin při IVA a 2-methylbutyrylglycin ve většině případů 2-MBG