

Hormony a jejich působení

kolektiv autorů

Editori: Marie Karlíková, Ondřej Topolčan



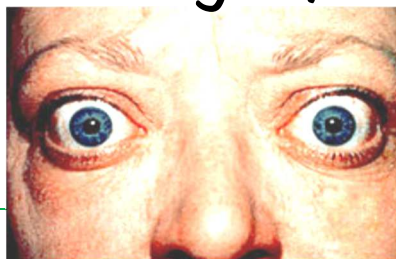
Endorfiny



Oxytocin



Testosteron



Tyroxin

DHEAS



Předmluva

„Hormony jako manažeři naší osobnosti a chování“ je názvem volitelného předmětu Lékařské fakulty v Plzni, který každoročně absolvuje několik desítek studentů 3. a 4. ročníků. Kurz prokázal, že hormony jsou i v homeopatických dávkách nezbytné nejenom pro základní fyziologické funkce, jsou tedy malými „hráči“ s velkým účinkem. Jinými slovy, že hormony jsou všude a souvisejí se vším.

Publikace, kterou držíte v ruce, není ani nechce být endokrinologickou učebnicí. Chce vám dokázat, že znalosti o hormonech a jejich působení bude potřebovat každý lékař, nejen endokrinolog. Pokud po jejím přečtení sáhnete se zájmem po dalších knihách s endokrinologickou tematikou, bude to pro nás potvrzením, že mělo význam tuto publikaci vytvořit.

Publikace vznikla na základě přednášek profesorů Endokrinologického ústavu Praha a Lékařské fakulty UK v Plzni v rámci projektu OP VK CZ.1.07/2.2.00/15.0046 a ve spolupráci s Fakultní nemocnicí Plzeň (projekt Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace – 00669806).

Přejeme příjemné čtení!

Plzeň, prosinec 2013

M.Karlíková, O. Topolčan

Autoři

prof. RNDr. Richard Hampl, DrSc.

Endokrinologický ústa, Praha

MUDr. Šárka Svobodová, Ph.D.

III. interní klinika, Všeobecná fakultní
nemocnice v Praze

prof. MUDr.RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústa, Praha

PharmDr. Radek Kučera, Ph.D.

Lékařská fakulta UK v Plzni

MUDr. Hana Jandíková, Ph.D.

Endokrinologický ústa, Praha

†prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.

Endokrinologický ústa, Praha

prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Lékařská fakulta UK v Plzni a Fakultní
nemocnice Plzeň

topolcan@fnplzen.cz

Editoři

RNDr. Marie Karlíková, Ph.D.

Lékařská fakulta UK v Plzni

karlikovam@fnplzen.cz

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Lékařská fakulta UK v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

topolcan@fnplzen.cz

Obsah

KAPITOLA 1 - OBECNĚ O HORMONECH	6
HORMONY A JEJICH ÚČINKY	6
KDE SE TVOŘÍ HORMONY?	7
HORMONÁLNÍ REGULACE	8
ROZDĚLENÍ HORMONŮ	10
MECHANISMY ÚČINKU HORMONŮ	12
JAK SE HORMONY STANOVUJÍ.....	15
PŘEHLED BĚŽNĚ STANOVOVANÝCH HORMONŮ	17
DOPORUČENÁ LITERATURA A ZAJÍMAVÉ ODKAZY	26
KAPITOLA 2 - HORMONY A LÁSKA	27
SOUHRN	27
KDYŽ VĚDA ZKOUMÁ LÁSKU...	27
FÁZE LÁSKY.....	29
ZÁVĚREM – TAJEMSTVÍ ZŮSTÁVÁ	35
REFERENCE	36
KAPITOLA 3 – NEUROAKTIVNÍ STEROIDY, NEUROENDOKRINNÍ ONEMOCNĚNÍ A ZÁVISLOSTI NA NÁVYKOVÝCH LÁTKÁCH.....	38
SPECIFICKÉ A NESPECIFICKÉ ÚČINKY STEROIDŮ V MOZKU A JEJICH MECHANISMY	38
NEUROSTEROIDY A NEUROAKTIVNÍ STEROIDY A HLAVNÍ MÍSTA JEJICH ZÁSAHŮ	40
NEUROAKTIVNÍ STEROIDY A ZÁVISLOSTI	48
ZÁVĚR	51
KAPITOLA 4 – HORMONÁLNÍ PŘÍČINY NEPLODNOSTI U ŽEN.....	52
HYPOANDROGENÉMIE.....	52
HYPERANDROGENÉMIE A SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ (PCOS).....	63
KAPITOLA 5 – ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA	70
TVORBA HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A JEJÍ REGULACE.....	70
FUNKCE HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY.....	73
DALŠÍ LÁTKY SOUVISEJÍCÍ S HORMONY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	74
ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	76
ZMĚNY PARAMETRŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY U NETYREOIDÁLNÍCH ONEMOCNĚNÍ	85

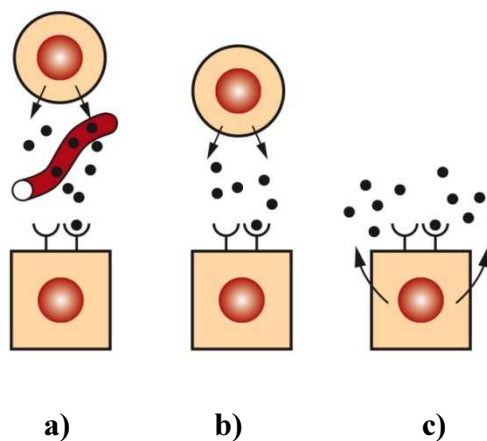
VLIV HORMONÁLNÍCH LÉČIV NA PARAMETRY FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	86
SCREENINGOVÉ PROGRAMY	88
VÝZNAM SLEDOVÁNÍ PARAMETRŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY PRO MONITORACI FOLLOW UP ONEMOCNĚNÍ A LÉČBY	89
ZÁVĚR	90
KAPITOLA 6 - PORUCHY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V TĚHOTENSTVÍ.....	91
REGULACE FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V TĚHOTENSTVÍ	91
NÁSLEDKY PORUŠENÉ FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V TĚHOTENSTVÍ.....	93
HODNOCENÍ FUNKCE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY V GRAVIDITĚ	95
LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA PORUCH ŠTÍTNÉ ŽLÁZY.....	96
HODNOCENÍ AKTIVITY AUTOIMUNITNÍHO PROCESU U TYREOPATIÍ	97
SATURACE JODEM V TĚHOTENSTVÍ.....	98
OTÁZKA SCREENINGU TYREOPATIÍ V GRAVIDITĚ.....	99
ZÁVĚRY	100
VYBRANÁ LITERATURA.....	100

Kapitola 1 - Obecně o hormonech

Richard Hampl

Hormony a jejich účinky

Hormony dnes chápeme jako regulátory biochemických pochodů, tvořené v organismu a přenášené na místo svého působení pomocí krevního řečiště. Účinky látek, splňujících tuto definici, nazýváme **endokrinními** (Obrázek 1.1). Existuje řada látek, které využívají stejné molekulární mechanismy jako hormony, ale působí pouze na sousední buňky (ať už stejného typu nebo odlišné), potom hovoříme o **parakrinních** účincích, nebo působí na vlastní buňky, kde se tvoří, pak jde o **autokrinní** účinky. Hormony a para- či autokrinní látky tak zprostředkovávají **komunikaci mezi buňkami**, ať už vzdálenými či nikoliv. Stejně jako nervové regulace jsou i hormonální regulace charakteristické pro vyšší organismy.



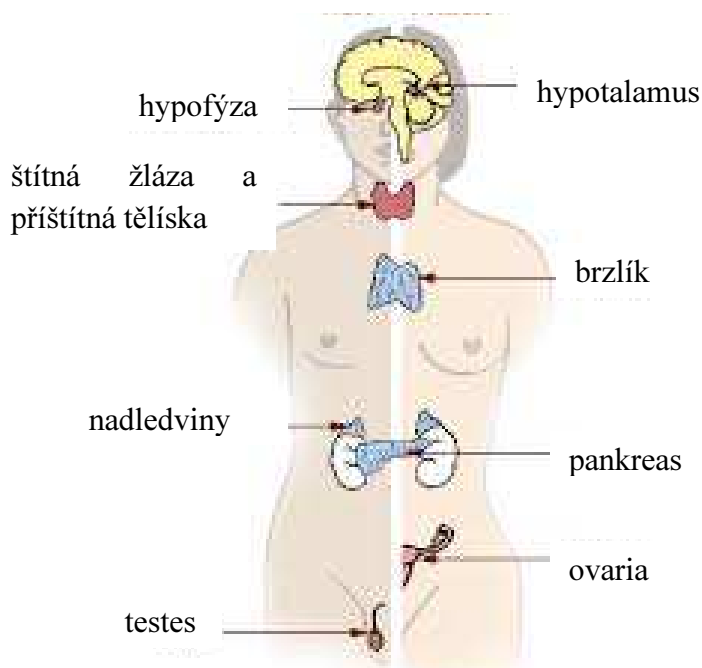
Obrázek 1.1. Principy působení hormonů na cílové buňky: a) endokrinní princip, b) parakrinní princip, c) autokrinní princip.

Kde se tvoří hormony?

V organismu existují **žlázy s vnitřní sekrecí** (neboli **endokrinní žlázy**), jejichž hlavní funkcí je produkce hormonů. Jsou to: hypofýza, epifýza, štítná žláza, příštítná tělíska, brzlík, nadledviny, endokrinní část pankreatu a gonády (varlata a ovaria), v těhotenství i placenta (Obrázek 1.2).

Kromě toho existuje tzv. **difúzní endokrinní systém**, tj. síť buněk disperzně uložených v různých orgánech (gastrointestinální trakt, centrální nervová soustava, plíce, srdce, ledviny atd.), které také produkují hormonálně aktivní látky. Většinou se jedná o buňky roztroušené v epitelu nebo v orgánech epitelu podobných.

Též buňky **dediferencovaných (anaplastických) nádorů** získávají schopnost produkce hormonálně aktivních látek (paraneoplastické sekrece).



Obrázek 1.2. Hlavní endokrinní žlázy.

(převzato z http://en.wikipedia.org/wiki/File:Illu_endocrine_system_New.png).

Hormonální regulace

Hovoříme-li o hormonálních regulacích, uvažujeme obvykle **děje na úrovni celého organismu, na buněčné** nebo na **molekulární úrovni**.

Hormonální regulace **na úrovni organismu** zahrnují:

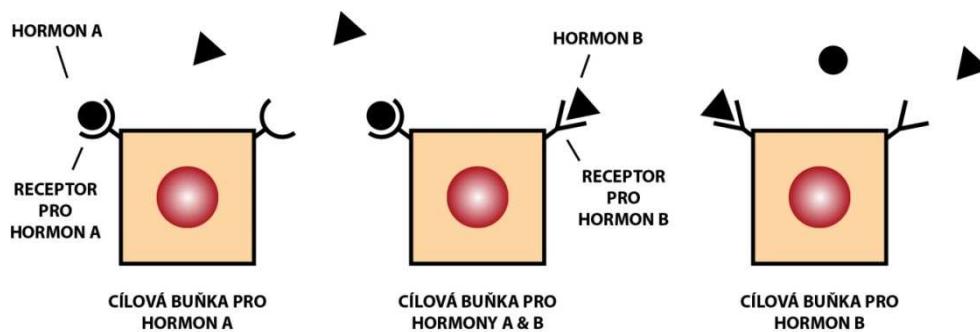
- Regulace hlavních metabolických pochodů vedoucích k získání a využití energie. Patří sem utilizace živin včetně trávení, glykoregulace a termogeneze.
- Udržování homeostázy vody a elektrolytů v extracelulárním prostoru, především v krvi, zahrnující regulace Na^+ , K^+ a Ca^{2+} .
- Regulace růstu a vývoje, kam patří růst a diferenciacce.
- Somatosexuální vývoj a reprodukce
- Hormonální odpověď na vnější vlivy (stres apod.)
- Hormonální regulace biorytmů

Na buněčné úrovni se jedná o biochemické reakce v konkrétních buňkách. Nejčastěji jsou to aktivace či deaktivace enzymů, transport iontů a substrátů přes buněčnou membránu, energetické změny uvnitř buněk, tvorba nových bílkovin - enzymů, strukturálních bílkovin, jiných hormonů, receptorů apod. Některé z těchto účinků jsou pro příslušné buňky specifické (např. účinky sexuálních hormonů na buňky reprodukčního systému), jiné působí na většinu buněk organismu (např. hormony štítné žlázy).

Molekulární podstatu těchto dějů pak nazýváme **mechanismem účinku**. Mechanismem účinku hormonu tak rozumíme sled chemických dějů od okamžiku, kdy se hormon dostane cirkulací k cílové buňce („target cell“), až do uskutečnění příslušného regulačního zásahu.

Jedním ze zásadních objevů v endokrinologii na přelomu 60. a 70. let bylo zjištění, že hormony působí **receptorovým mechanismem** (Obrázek 1.3). Jinak řečeno, chemický signál nesený hormonem je v cílové buňce zachycen díky přítomným látkám - receptorům. **Receptorem** zde rozumíme látky, které jsou schopny hormon rozpoznat a

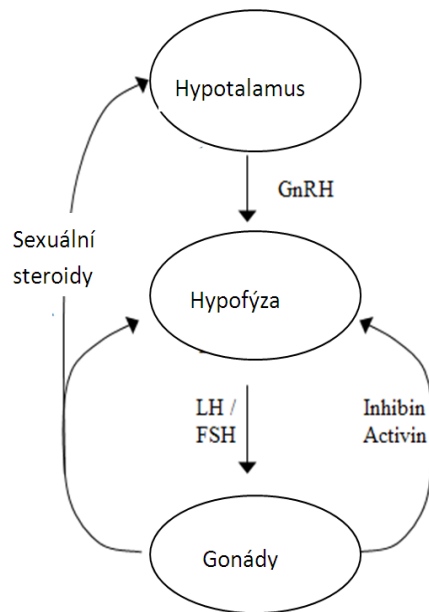
s ním specificky reagovat (interagovat). Receptory jsou vesměs bílkoviny, ať už jde o receptory na buněčných membránách či o receptory uvnitř buňky. Asociační konstanty pro interakci hormonů s receptory jsou vysoké – v řádu $10^8 - 10^{10} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ i vyšší, srovnatelné s interakcemi antigenů s protilátkami v imunologii.



Obrázek 1.3. Znázornění hormonů a jejich receptorů.

Dalším typickým znakem hormonálních regulací je tzv. **etážový systém řízení**: hormony na „vyšší“ etáži (např. hypotalamické hormony) stimulují tvorbu a uvolnění do cirkulace hormonů na „nižší“ etáži (např. hypofyzárních hormonů), které pak stimulují tvorbu a sekreci na „nejnižší, periferní“ úrovni (např. hormonů štítné žlázy). Pro soustavu hormonů hypotalamických-hypofyzárních-a periferních používáme pojem **endokrinní osy** (Obrázek 1.4). Toto uspořádání má dvojí význam, umožňuje:

- zesílení (amplifikaci) signálu neseného hormonem a
- citlivou autoregulaci celého systému prostřednictvím **zpětných vazeb**.



Obrázek 1.4. Příklad endokrinní osy: hypotalamus-hypofýza-gonády. GnRH = gonadotropiny uvolňující hormon, LH = luteinizační hormon, FSH = folikuly stimulující hormon.

Rozdělení hormonů

Hormony můžeme rozdělit podle tří kritérií:

- podle **místa tvorby** (klasické dělení podle žláz resp. buněk, kde se tvoří)
- podle **chemické podstaty**
- podle **mechanismu účinku**.

Přehled hlavních skupin hormonů **podle místa tvorby** uvádíme v Tabulce 1.1. Vhodnější je mluvit o buňkách než o žlázách: některé hormony se tvoří v buňkách často vzdálených žláz: např. somatostatin, kromě toho že je jedním z hypotalamických hormonů, se tvoří také v D-buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu. Některé „klasické“ žlázy tvoří více hormonů: folikulární buňky štítné žlázy tvoří tyroidální hormony, zatímco parafolikulární buňky jsou zdrojem kalcitoninu. Bohatým zdrojem celé řady hormonů je gastrointestinální trakt.

Tabulka 1.1. Přehled nejdůležitějších skupin hormonů podle místa tvorby

Hormony hypotalamu a hypofýzy	TSH, PRL, LH, FSH, GH, ACTH
Hormony štítné žlázy	T ₃ , T ₄ , FT ₃ , FT ₄ ,
Hormony kůry nadledvin	aldosteron, kortizol, progesteron, testosteron, androstendion, dehydroandrostendion
Hormony pohlavních žláz	testosteron, estradiol

Vysvětlivky: TSH = tyreotropin neboli hormon stimuluje štítnou žlázu, PRL = prolaktin, LH = luteinizační hormon, FFSH = folikuly stimuluje hormon, GH = růstový hormon, ACTH = adrenokortikotropní hormon, T₃ = trijodtyronin, T₄ = tyroxin, FT₃ = volný trijodtyronin, FT₄ = volný tyroxin

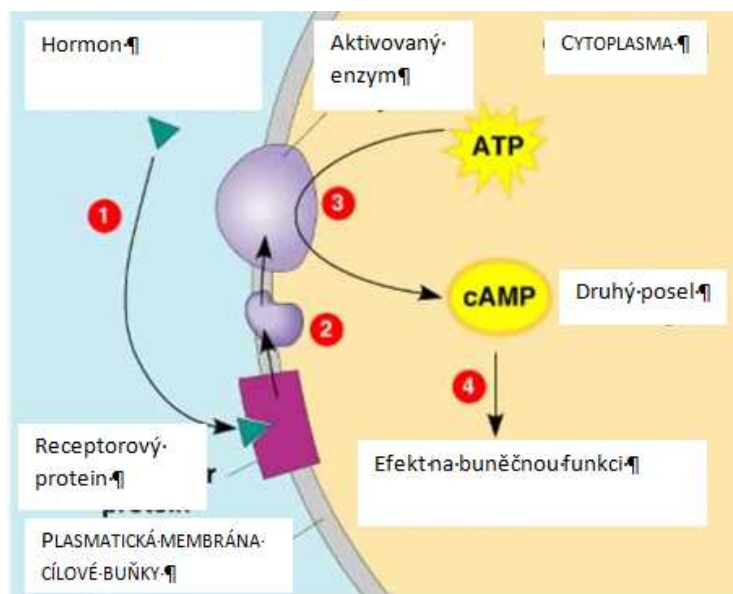
Rozdělení hormonů **podle chemické podstaty** je uvedeno v Tabulce 1.2. Nejpočetnější skupinou jsou peptidy a bílkoviny, od nejjednodušších oligopeptidů, jakým je např. hypotalamický tripeptid tyreoliberin, až po složité heteromerní bílkoviny. Řada peptidových a bílkovinných hormonů se tvoří (je exprimována) jako pro-, případně preprohormony, jejichž štěpením vznikají vlastní, biologicky účinné hormony. Jako příklad uveďme preproinsulin, proinsulin a vlastní insulin, či prohormon proopiomelanokortin. Skutečnost, že vedle vlastních hormonů jsou v tělních tekutinách přítomny i jejich pro- případně preprohormony, může komplikovat jejich stanovení. Od aminokyselin tyrozinu jsou odvozeny tyroidální hormony a katecholaminy, od tryptofanu melatonin a jeho prekurzory. Steroidy patří mezi struktury hojně nejen v živočišné, ale i v rostlinné říši. Pouze ale steroidy s 18, 19 a 21 uhlíky jsou hormony.

Tabulka 1.2. Rozdělení hormonů podle chemické podstaty
Bílkoviny a peptidy
Hormony odvozené od aminokyselin
Steroidy
Ostatní endokrinně/para/autokrinně působící látky: např. arachinoidy

Mechanismy účinku hormonů

Podle molekulárních mechanismů účinku můžeme rozdělit hormony na dvě hlavní skupiny:

- hormony, které využívají receptory povrchu buněk – **membránové receptory** (Obrázek 1.5) a
- hormony, které mají svoje receptory uvnitř buňky – **intracelulární receptory** (Obrázek 1.6).



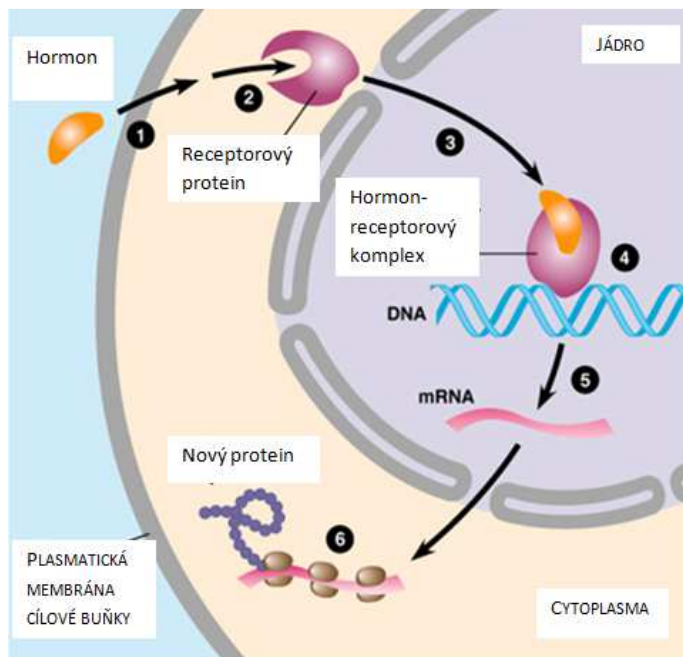
Obrázek 1.5. Schéma účinku membránových receptorů a hormonů (převzato z webových stránek www.steroidal.com, upraveno). ATP = adenosintrifosfát, cAMP = cyklický adenosinmonofosfát.

Receptorové bílkoviny jsou v prvním případě součástí buněčné membrány. V aktivním stavu jsou receptory funkčně i prostorově spojeny s katalytickými systémy na vnitřní straně membrány, jejichž aktivací se tvoří z přítomných prekurzorů sloučeniny, které přenášejí signál na další systémy buňky, tzv. **druzí poslové**. Enzymy na vnitřní straně membrány označujeme jako tzv. **efektory**. Protože (až na výjimky) se aktivují již existující systémy v buňce a nedochází k ovlivnění genové exprese, nazýváme tyto účinky **negenomové**. Na rozdíl od **genomových účinků** jsou rychlé a nejsou blokovány inhibitory transkripce.

Hormony s receptory na membránách můžeme dále rozdělit na ty, jež využívají k přenosu signálu neseného hormonem tzv. **G-proteinů**, jejichž prostřednictvím se aktivují enzymy na vnitřní straně membrány, katalyzující vznik druhých poslů. G-proteiny mají svůj název proto, že jedna z podjednotek (alfa) obsahuje vazebné místo pro guanosintrifosfát (GTP) a funguje jako fosfatáza, jež GTP štěpí na GDP a fosfát. Vazba a štěpení GTP a následný rozpad funkčního spojení tvořeného hormonem s navázaným receptorem, G-proteinem a efektoem, představují mechanismus, kterým je účinek hormonu autoregulován. Do této skupiny patří hormony, jež aktivují tvorbu cyklických nukleosidfosfátů, kde efektoem jsou nukleosidfosfát cyklázy. Nejznámější je adenylylcykláza, tvořící cyklický adenosin monofosfát (cAMP), dalším je guanylylcykláza tvořící cGMP. Druhým typem využívajícím G-proteinů je fosfolipázový-C systém, kde efektoem je enzym fosfolipáza C, jež štěpí membránový fosfolipid fosfatidyl inositol na inositol trifosfát a diacylglyceroly, které fungují jako „druzí poslové“. Součástí této signální dráhy je i vstup vápenatých iontů do buňky a jejich uvolnění z vnitřních „poolů“.

Ne všechny hormony s receptory na membránách využívají pro nastartování signální dráhy vedoucí ke konečným účinkům G-proteiny. Receptory, resp. jejich podjednotka zanořená do nitra buňky, mohou mít vlastní enzymovou aktivitu, konkrétně jako kinázy. Jde o typ, který využívá inzulín a inzulínu podobné růstové faktory.

Receptory na membránách mají všechny **peptidové a bílkovinné hormony** a také **katecholaminy**.



Obrázek 1.6. Schéma účinku intracelulárních receptorů a hormonů (převzato z webových stránek www.steroidal.com, upraveno).

Hormony využívající **intracelulární receptory** (v cytoplasmě nebo i v jádře) ovlivňují tvorbu bílkovin (enzymů, strukturních proteinů ale i např. receptorů) od samého počátku, kterým je transkripce příslušných genů. Odezva na hormonální signál je u tohoto typu regulace podstatně pomalejší - řádově jde o desítky minut až hodiny. Hormon se váže na intracelulární receptor, čímž dochází ke konformačním, případně dalším změnám v molekule receptorové bílkoviny, která zaujme formu schopnou interakce s jadernou DNA. V jádře se takto „aktivovaný“ hormon-receptorový komplex svou „DNA-vázací doménou“ váže na určité úseky DNA, tzv. hormony regulované elementy - HRE příslušného genu. HRE přitom nejsou totožné s iniciačním místem pro prepis (transkripci) genu do mRNA. Za spoluúčasti dalších, v jádře přítomných transkripčních faktorů se však toto místo zpřístupní pro jadernou mRNA polymerázu, což vede k zahájení transkripce. Tohoto mechanismu využívají **tyroidální a steroidní hormony**.

Jak se hormony stanovují

Pro laboratorní diagnostiku hormonů nestačí pouze stanovení jejich aktuálních koncentrací v biologických materiálech, ale je třeba i stanovení dalších analytů, jež vypovídají o jejich účincích, včetně molekulárních. Stanovují se:

- **aktuální koncentrace hormonů** - bazální hodnoty a jejich změny v dynamických testech
- významné **metabolity** aktivních hormonů a **meziprodukty metabolických drah** (zejména u steroidních hormonů a katecholaminů)
- **hormonální receptory** (týká se prakticky jen receptorů uvnitř buněk a omezením je dostupnost biologického materiálu – tkání z biopsií, lymfocytů)
- některé **transportní plazmatické proteiny vážící hormony** (např. TBG, SHBG, transkortin)
- některé důležité **enzymy** biosyntézy a metabolismu hormonů (např. renin, některé enzymy biosyntézy steroidních hormonů)
- **autoprotilátky** vůči hormonům, receptorům, enzymům, a dalším sloučeninám zapojeným do mechanismů hormonálních účinků (např. protilátky proti tyroidální peroxidáze /anti-TPO/, tyreoglobulinu /anti-TBG/, stimulující protilátky proti TSH).

Nejběžnějším analyzovaným materiálem je krevní plazma nebo sérum, některé látky se stanovují v moči (např. steroidní metabolity, metabolity katecholaminů), hormony se ale stanovují i ve slinách a v tkáních.

Specifika analytiky hormonů

Stanovení hormonů a dalších analytů má svá specifika, odlišující je od běžných látek stanovovaných v klinické biochemii, konkrétně:

- **Nízké koncentrace** v analyzovaných materiálech. V Tabulce 1.3 uvádíme typické koncentrace vybraných hormonálních analytů.
- **Malé rozdíly ve struktuře - velké v biologických účincích** (platí zejména pro steroidy)

- **Společné podjednotky** u některých hormonů - heteroproteinů (např. TSH, LH, FSH)
- **Vazba na transportní proteiny** (pouze „volné“ hormony jsou biologicky aktivní, např. volný tyroxin FT₄).
- Existence **pro- a preprohormonů** (u peptidů a bílkovin)
- **Krátký biologický poločas**
- V některých případech **speciální nároky na preanalytickou fázi** (např. ACTH, plazmatická reninová aktivita)

Tabulka 1.3. Řádové koncentrace vybraných hormonů v krvi

Volný trijodtyronin (FT ₃)	10 ⁻¹² - 10 ⁻¹¹	mol.l ⁻¹
Volný tyroxin (FT ₄)	10 ⁻¹¹	mol.l ⁻¹
Celkový trijodtyronin (T ₃)	10 ⁻⁹	mol.l ⁻¹
Celkový tyroxin (T ₄)	10 ⁻⁸	mol.l ⁻¹
Estradiol	10 ⁻¹¹ - 10 ⁻¹⁰	mol.l ⁻¹
Většina steroidních hormonů	10 ⁻⁹	mol.l ⁻¹
Kortizol	10 ⁻⁸ - 10 ⁻⁷	mol.l ⁻¹
DHEA sulfát	10 ⁻⁶	mol.l ⁻¹

Používané metody

Při stanovení hormonů všech typů jednoznačně převládají **imunoanalytické metody** (imunoeseje), které jsou založeny na specifické reakci antigenu a protilátky.

Imunoanalýza je metoda, která využívá vazby jedné nebo více protilátek proti antigenu nebo haptenu. Jedna z těchto komponent je značená látkou, kterou umíme detekovat s vysokou citlivostí. Imunoanalytické metody můžeme rozdělit podle principu na kompetitivní a nekompetitivní („sendvičové“), dále podle počtu fází v systému na homogenní a heterogenní, u heterogenních imunoesejí podle způsobu oddělení jednotlivých složek (volné/vázané na protilátku) a konečně podle způsobu značení a měření příslušné fyzikální odezvy značené složky.

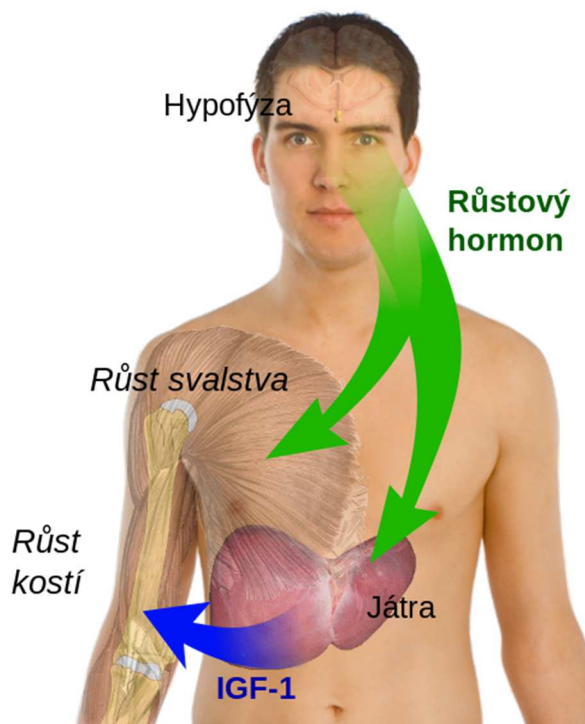
Podrobně o imunoanalytických metodách viz učebnice **Principy a aplikace imunoanalytických metod pro mediky** (Karlíková et al., 2013) a **Imunoanalytické metody** (Bartoš et al., 2013).

Přehled běžně stanovovaných hormonů

V dalších odstavcích podáváme stručný přehled běžně stanovovaných hormonů v endokrinologii a jejich výpovědní hodnoty v laboratorní diagnostice spolu s vybranými fyziologickými hodnotami. Kde je to účelné, pojednáváme o jednotlivých hormonálních osách.

Hormony předního laloku hypofýzy a příslušné liberiny nebo statiny: růstový hormon a prolaktin

Růstový hormon (somatotropin, **STH**) (Obrázek 1.7) a **prolaktin (PRL)** patří mezi hormony vylučované předním lalokem hypofýzy (neboli adenohypofýzou), jejichž cílové buňky jsou v celém organismu, na rozdíl od ostatních hypofyzárních hormonů, o nichž pojednáme v souvislosti s jednotlivými endokrinními osami.



Obrázek 1.7 Hlavní dráhy v endokrinní regulaci růstu (převzato z http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endocrine_growth_regulation_cs.svg).

Zvláštností růstového hormonu je, že v cílových buňkách nepůsobí přímo, ale prostřednictvím růstových faktorů, které potom autokrinním mechanismem stimulují růst. Nejznámějším růstovým faktorem je **insulinu podobný růstový faktor-1 (IGF-1)**, tvořený především v játrech a nalézáný i v krvi. Vedle IGF-1 jsou v plazmě přítomny i jeho vazebné proteiny (IGF-1 BP), kterých je známo šest, z nich jako analyt v klinické biochemii hormonů je nejvýznamnější IGF-1 BP3.

Další charakteristickým znakem STH je, že jeho sekrece je řízena vedle hypotalamického **somatoliberinu** především negativně statinem – hypotalamickým **somatostatinem**. (Liberiny a statiny jsou působky, které aktivují, respektive inhibují sekreci adenohypofyzárních hormonů.) Somatostatin jako hormon je tvořen i v D-buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu.

STH vykazuje výrazný denní rytmus s maximy v prvních hodinách spánku. Fyziologické hladiny STH a dalších souvisejících analytů uvádíme v Tabulce 1.4. Z nejčastějších poruch tvorby a sekrece STH zmiňme gigantismus s hypersekrecí STH (nad 20 $\mu\text{g/l}$), opakem je nanismus. Snížené hladiny STH jsou přítomny také u nemocných s Turnerovým syndromem.

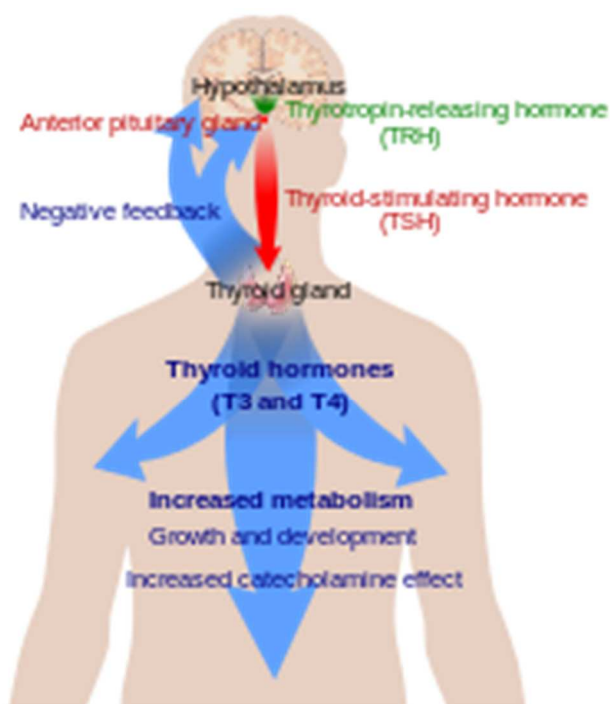
Tabulka 1.4 Fyziologické hodnoty STH a dalších analytů vyšetřovaných při podezření na poruchy růstu

STH	Fyziologické hodnoty pod 0.5 $\mu\text{g/l}$
IGF-1	34 -367 $\mu\text{g/l}$, výrazný pokles s věkem
IGF-1 BP3	1.3 – 5.0 mg/l
Somatostatin	Řádově jednotky až desítky ng/l

Prolaktin se tvoří nejen u žen, ale i mužů. U žen má význam v gynekologické endokrinologii, u mužů především jako tumorový marker. Jeho výdej je řízen dopaminem (dříve se psalo o hypotetickém prolaktin inhibujícím faktoru, PIF). Stanovení PRL je proto důležitým ukazatelem v psychiatrii při poruchách dopaminergního přenosu.

Tyroidální osa

Tyroidální osa (Obrázek 1.8) zahrnuje příslušný hypotalamický liberin – **tyrotropin-releasing hormon (TRH)**, hypofyzární **tyreotropin (TSH)** a hormony štítné žlázy (tyroidální hormony) – **trijodotyronin (T3) a tyroxin (T4)**. TRH se vzhledem ke krátkému biologickému poločasu nestanovuje, ale využívá se při stimulačním TRH-testu: po jeho podání se sleduje odezva v TSH. Nejdůležitějším analytem je TSH, díky tomu, že v důsledku negativní zpětné vazby na hypotalamické i hypofyzární úrovni velice citlivě reaguje na změny v hladinách tyroidálních hormonů, a to i subklinických forem, kdy ještě hladiny tyroidálních hormonů nevybočují z fyziologických hodnot. U T₃ a T₄ se dává přednost stanovení volných, tj. na tyroxin vázajících globulin (TBG) a další plazmatické transportní proteiny nevázaných hormonů.



Obrázek 1.8 Tyroidální homeostáza
(převzato z http://en.wikipedia.org/wiki/Hypothalamic-pituitary-thyroid_axis).

Dalšími analyty, využívanými v diagnostice štítné žlázy jsou tyreoglobulin (Tg) a tyroxin vázající globulin (TBG), ve specializovaných laboratořích se stanovuje reverzní trijodotyronin (rT₃), jako specifický ukazatel poruch dejodáz. Zvláštní význam v tyreologii má stanovení vybraných autoprotilátek, konkrétně proti tyroidální

peroxidáze (TPO), tyreoglobulinu a stimulujících (vzácněji inhibujících) cirkulujících protilátek vůči TSH receptoru. Jde o hlavní „hráče“ zapojené do biosyntézy tyroidálních hormonů.

Fyziologické hodnoty hlavních ukazatelů funkce štítné žlázy uvádíme v Tabulce 1.5. Řádově snížené hladiny TSH spolu se zvýšenými hodnotami volných tyroidálních hormonů nalézáme u hypertyreózy. U autoimunitní Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy (často doprovázené endokrinní orbitopatií) jsou typickým nálezem vysoké hodnoty stimulujících protilátek vůči TSH receptoru. U Hashimotovy autoimunitní tyreoiditidy se setkáváme s vysokými hodnotami autoproti látek vůči TPO a také proti tyreoglobulinu. Je namístě zmínit, že až 10 – 15 % populace má přitom zvýšené hladiny tyroidálních autoproti látek. Pro hypotyreózu, včetně subklinické, jsou příznačné vysoké hladiny TSH a snížené hladiny obou volných tyroidálních hormonů.

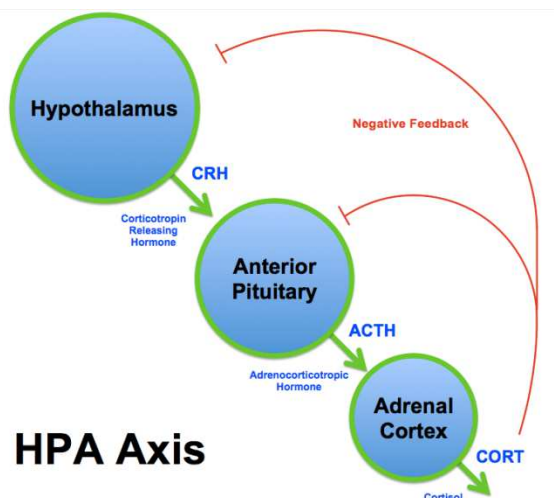
Tabulka 1.5 Fyziologické hodnoty nejdůležitějších analytů pro vyšetření funkce štítné žlázy

Tyreotropin (TSH)	0.27- 4.2	mIU/l
fT ₄	12-22	pmol/l
fT ₃	2.8-7.1	pmol/l
celkový T ₄	66-181	nmol/l
celkový T ₃	1.3-3.1	nmol/l
Anti TPO	do 125	IU/l
Anti Tg	do 250	IU/l

Kalcitonin, hormon parafolikulárních buněk štítné žlázy, se stanovuje při sledování poruch kostního metabolismu. Především ale je důležitým tumorovým markerem medulárního karcinomu štítné žlázy.

Adrenokortikální – glukokortikoidní osa

Zahrnuje příslušný hypotalamický kortikoliberin – CRH, hypofyzární **adrenokortikotropin (ACTH)** a **kortizol** (Obrázek 1.9). Stejně jako tyreoliberin má CRH příliš krátký biologický poločas a nestanovuje se. ACTH je hlavní štěpný produkt mateřského prohormonu proopi melanokortinu (POMC), kde dalšími fragmenty jsou endorfiny, melanocyty stimulující hormon a protein beta-lipotropin.



Obrázek 1.9 Hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osa (převzato z http://en.wikipedia.org/wiki/Hypothalamic-pituitary-adrenal_axis).

Hlavním analytem při testování funkce adrenokortikální osy je **kortizol**. Jeho hladiny vypovídají o nedostatečné nebo naopak zvýšené funkci osy, ať už na „centrální“ či „periferní“ úrovni. K odlišení příčin se využívá stimulačního ACTH testu resp. supresního dexametazonového testu. Syntetický glukokortikoid dexamethason je přitom natolik chemicky odlišný, že stanovení kortizolu neruší. Obě choroby spojené s nadbytkem (Cushingova choroba) či nedostatkem glukokortikoidů (Addisonismus) jsou vzácné. Příznaky Cushingovy choroby lze však vyvolat podáváním glukokortikoidů (ať už samotného kortizolu = hydrokortizonu, či syntetických), které patří k masově využívaným lékům. Stanovení ACTH patří mezi doplňující vyšetření funkce adrenokortikální osy a vyžaduje zvýšené nároky na preanalytickou fázi (odběr krve do ledové tříště). Hladiny kortizolu však mohou být zvýšené u řady autoimunitních onemocnění: kortizol zasahuje do imunitních mechanismů (imunopresivní účinky). Nejčastějšími endokrinními poruchami jsou poruchy funkce štítné žlázy a ty opět mají většinou autoimunitní původ. Stanovení kortizolu proto zde patří mezi doplňující vyšetření, spolu s dehydroepiandrosteronem (DHEA), považovaným dnes za endogenní antiglukokortikoid.

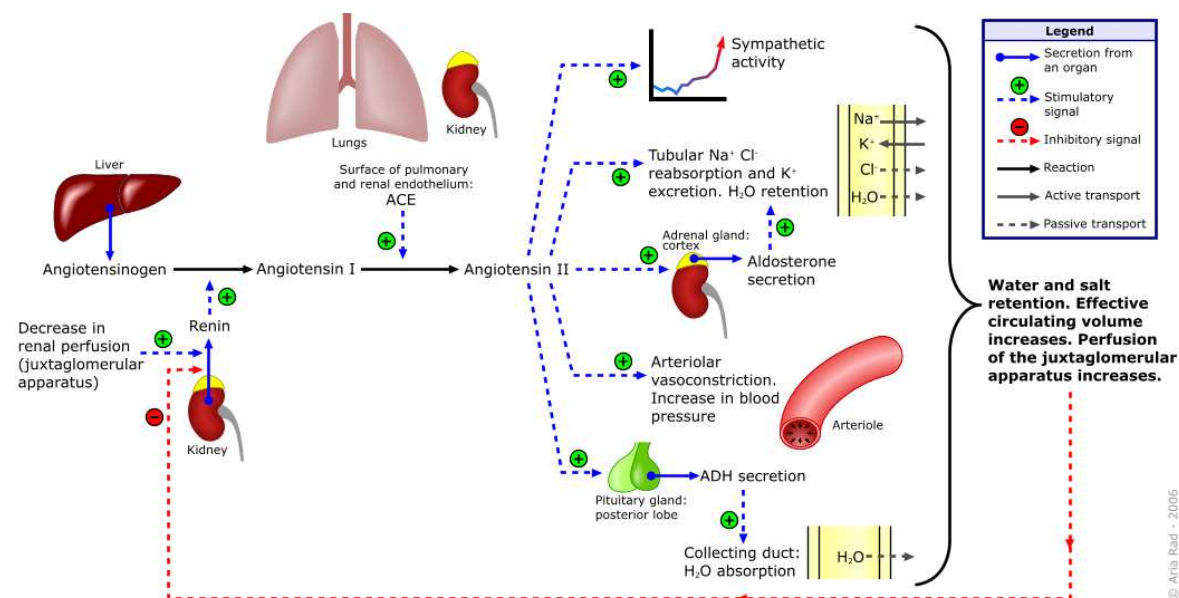
Kortizol a především jeho prekurzory v biosyntetické dráze patří mezi laboratorní ukazatele vrozené adrenální hyperplázie, způsobené blokem některého ze zúčastněných enzymů na genové úrovni. Nejčastější je blok 21-hydroxylázy. Steroidogeneze přitom pokračuje směrem na adrenální androgeny, které jsou příčinou

virilismů a malformací genitálu. Hlavním steroidem, který se hromadí při zmíněných enzymových blocích, je 17-hydroxyprogesteron.

Kortizol, jako jeden z klíčových hormonů glykoregulace, spolu s inzulínem a glukagonem se také běžně stanovuje u osob s porušenou glukózovou tolerancí a samozřejmě u diabetiků obou typů.

Mineralokortikoidní osa

Hlavní mineralokortikoid **aldosteron** se tvoří ve vnější zóně kůry nadledvin – glomerulóze a jeho tvorba, na rozdíl od glukokortikoidů, je řízena tzv. **reninovým-angiotenzinovým systémem** (Obrázek 1.10). Řídícím hormonem, jenž má své receptory v glomerulóze je peptid angiotenzin II, který vzniká štěpením (v plicích) z prohormonu angiotenzinu I, jenž zase je štěpný produkt jaterního preprohormonu angiotenzinogenu. Enzymem, jenž štěpí angiotenzinogen je v ledvině tvořený renin; tento krok je řídicí pro výše uvedený sled reakcí. Mezi tvorbou a uvolňováním reninu a aldosteronem funguje negativní zpětná vazba.



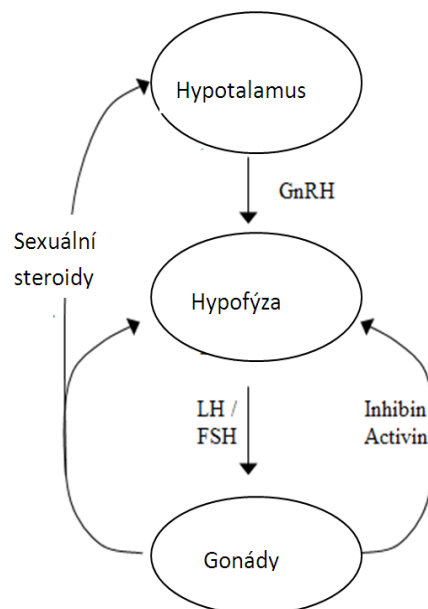
Obrázek 1.10 Renin-angiotenzinový (nebo také renin-angiotenzin-aldosteronový) systém (převzato z http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renin-angiotensin-aldosterone_system.png).

Nejdůležitějším analytem je zde **aldosteron**. Jeho fyziologické hladiny jsou velmi nízké – v rozmezí 0.01 – 0.50 nmol/l (při odběru vleže), takže výpovědní hodnotu mají pouze vysoké hladiny u hyperaldosteronismů. Connův syndrom je poměrně vzácné onemocnění, nicméně vyšetření hladiny aldosteronu má svoje místo u hypertenzních poruch s neznámou příčinou.

Doplňujícím vyšetřením je stanovení plazmatické reninové aktivity, nahrazující přímé stanovení reninu jako proteinu. Protože jde o stanovení enzymové aktivity při dvou teplotách – fyziologické a blízké nule, je stanovení, podobně jako u ACTH, náročné na preanalytickou fázi.

Gonadální osa

Schéma gonadální osy je na obrázku 1.11. Hlavními hormony jsou hypotalamický gonadotropiny uvolňující hormon (gonadoliberin, GnRH), hypofyzární gonadotropiny (folikuly stimulující hormon FSH a luteinizační hormon LH) a sexuální steroidy uvolňované gonádami.



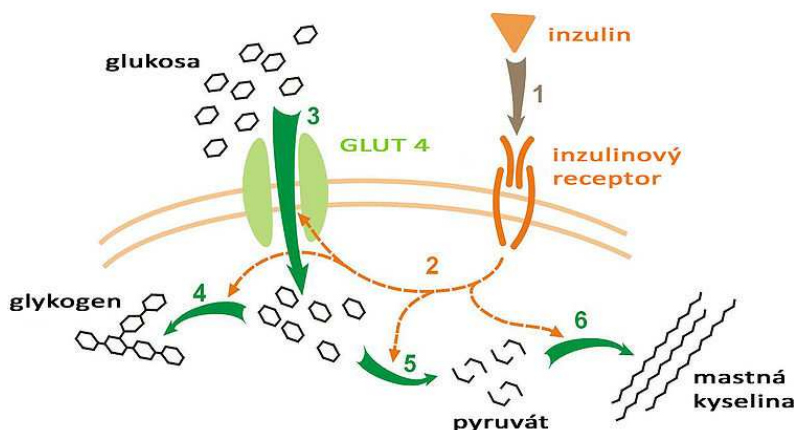
Obrázek 1.11 Hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osa. GnRH = gonadotropiny uvolňující hormon, LH = luteinizační hormon, FSH = folikuly stimulující hormon.

Při vyšetření poruch ženských i mužských sexuálních funkcí se využívá stanovení obou gonadotropinů (LH, FSH) a ženských a mužských steroidních sexuálních hormonů – **estradiolu, progesteronu, testosteronu**, případně jeho periferně účinného metabolitu **dihydrotestosteronu**. Hypotalamický gonadoliberin se nestanovuje, ke stimulačnímu testu se však využívá (LH-RH test - sleduje se odezva v LH a v FSH). Při tzv. hCG stimulačním testu se aplikuje **lidský choriový gonadotropin (hCG)**, který je dostupnější než LH, jehož beta-podjednotka je totožná s LH a sleduje se odezva v hladinách testosteronu. Sexuální hormony kromě na pohlaví výrazně závisí na věku, u žen ve fertilním pak na fázi menstruačního cyklu.

Významným laboratorním ukazatelem je **sexuální hormony vázající globulin (SHBG)**, nejen při diagnostice poruch gonadální osy (zvýšené hladiny SHBG znamenají nižší a snížené vyšší koncentrace volných, biologicky aktivních androgenů.), ale i při diagnostice poruch glykoregulace: při poruše periferní citlivosti na insulin a následně zvýšených hladinách insulinu bývá významně snížen SHBG, což má mimo jiné za následek hirsutismus u žen (viz Kapitola 4).

Inzulární osa

Inzulín je nejdůležitějším hormonem glykoregulace. Vedle ovlivnění klíčových enzymů glykoregulace je jeho jedinečným účinkem stimulace transportu glukosy do buněk k metabolickému zpracování (Obrázek 1.12). Děje se tak zvýšením počtu glukózových přenašečů v buněčné membráně. Sekrece insulinu B-buňkami Langerhansových ostrůvků závisí na koncentrací glukózy v krvi, neděje se tak ale prostřednictvím neexistujících glukózových receptorů, ale složitějším mechanismem reagujícím na změny poměru ADP/ATP v B-buňkách.



Obrázek 1.12 Metabolismus inzulin – glukóza (převzato z http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Metabolismus_inzulin-glukosa.jpg).

Vedle glykémie nalačno a jejích změn v orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT) se stanovuje inzulin, lepší výpovědní hodnotu ale má stanovení štěpného produktu **proinzulinu** – tzv. **C-peptidu**, který lépe odráží sekreční aktivitu B-buněk Langerhansových ostrůvků. Jako kontraregulační hormony se stanovují glukagon a kortizol. Významným ukazatelem je stanovení periferní citlivosti na insulin, při níž bývá snížena hladina SHBG (srov. předchozí odstavec). Ukazatelem autoimunitních pochodů jsou autoimunní protilátky namířené proti B-buňkám ostrůvků (bez uvedení specifikace antigenů).

Ostatní hormony a hormonální systémy

Z hormonálních ukazatelů **kalciofosfátového metabolismu** zmiňme zde hormon příštítných tělísek **parathormon (PTH)** a již zmíněný **kalcitonin**, spolu s biologicky aktivním **metabolitem vitamínu D, 1,25-dihydroxycholecalciferolem**.

Mezi obvyklá laboratorní vyšetření v endokrinologii zatím nepatří stanovení vasopresinu (adiuretinu) jako jednoho z hormonů neurohypofýzy, stejně jako epifyzárního melatoninu. Na speciálních pracovištích se stanovují plazmatické hladiny hormonálních katecholaminů (noradrenalin a adrenalinu), většinou se ale upřednostňuje

stanovení jejich nejhojnějších močových metabolitů, jako jsou kyselina mandlová a vanilmandlová.

Zde uvedený výčet hormonů není úplný, spektrum požadavků se mění a podrobnější přehled by již značně překročil rámec těchto skript.

Doporučená literatura a zajímavé odkazy

Bartoš V., Šafarčík K., Karlíková M., Lochmanová A., Zeman D., Švagera Z., Vrzalová J.: Imunoanalytické metody. Ostravská univerzita v Ostravě 2013, 80 stran.

Karlíková M., Kučera R., Vrzalová J., Topolčan O.: Principy a aplikace imunoanalytických metod pro mediky. Polypress 2013, 80 str.

Stárka L., Zamrazil V.: Základy klinické endokrinologie 2.vyd., Maxdorf 2005, 384 str.

Stárka L.: Pokroky v endokrinologii - molekulární biologie, diagnostika, léčba. Maxdorf, 2007, 785 str.

Thomas L.: Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. AACC, 1998. 1527 str.

www.ceva-edu.cz. Edukační portál pro lékaře, klinické analytiky a další zdravotní pracovníky. Novinky z oblasti laboratorní medicíny, e-learningové kurzy.

www.imunokurzy.cz, www.imunovyuka.cz. Webové stránky pro vzdělávání v imunoanalytických metodách. Výukové materiály ke stažení.

www.labtestsonline.com, www.labtestsonline.cz. Webový portál vytvořený americkou společností AACC a jeho česká verze, určený pro rychlou orientaci v testech laboratorní medicíny.

Zima T.: Laboratorní diagnostika 2.vydání. Galén Karolinum, 2007. 906 str.

Kapitola 2 - Hormony a láska

Luboslav Stárka

Souhrn

Přestože v krásné literatuře je jedním z hlavních námětů zamilování a láska a přestože různé sociopsychologické koncepce a modely na tvorbě párů u různých živočichů s úlohou hormonů počítají, humánní endokrinologie si tohoto tématu všímá dosud jen velice spore. Počáteční zamilovanost má některé rysy stresové odpovědi s odezvou ve stresových hormonech, zejména kortizolu a katecholaminech, a v období romantické lásky se zjišťují změny v dostupnosti serotoninu a neurotropinů (transformačního růstového faktoru α), v pozdějších fázích lásky snad hrají roli endorfiny a testosteron a ve fázi péče o potomstvo dominuje oxytocin, ale průkazy ve studiích na lidech jsou zatím nedostatečné.

Když věda zkoumá lásku...

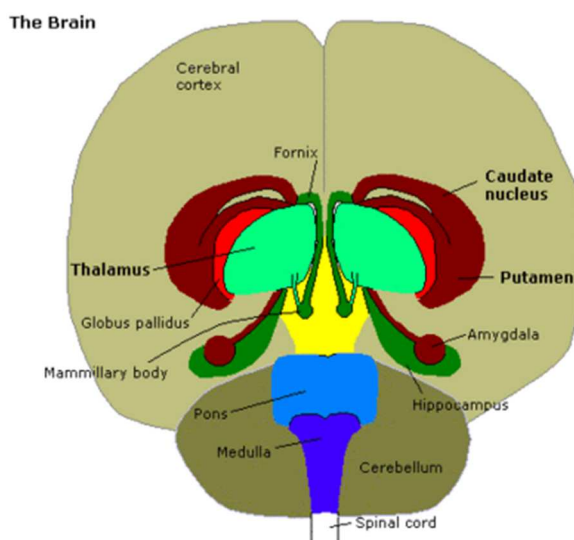
Láska je dominantním tématem krásné literatury a důležitým motivem v malířství, sochařství i hudbě, ale na její podstatu ani umění, ani věda odpověď dosud neumí dát. Partnerskými vztahy od zamilování až po rozchod, domácí násilí a jiné krajní jevy se zabývá právo, sociologie nebo psychologie, ale pro medicínu nebo biochemii je láska oblastí dosud jen nepatrně zmapovanou.

O tom, jak to je u lidí se stavem zamilovanosti a lásky z hlediska hormonálních změn, existuje jen velice skromný počet vědeckých prací (Marazziti et al. 1999; Kiecolt-Glaser et al. 2003; Marazziti a Canale 2004). Náš Velký lékařský slovník ani Höschlova psychiatrie definici lásky neuvádějí a na internetu ve vyhledávacím programu PubMed pod heslem „falling in love AND hormones“ nebo pod heslem „love AND hormones“ najdeme jen malý počet odkazů, z nichž převážná většina má k tématu spojitost jen náhodnou a irelevantní.

Na otázku „co je láska?“ nedává tedy jasnou odpověď ani věda, ani krásná literatura, ačkoliv láska je nepochybně důležitým psychosociálním fenoménem. Podle W. Jankowiaka z nevadské university v Las Vegas (Jankowiak a Fisher 1992) má ze 166

studovaných kultur romantická láska místo ve 147 kulturních společnostech. Je tedy téměř univerzálním jevem a velice obecnou, i když ne nezbytnou, součástí reprodukční biologie člověka. Zamilovanost představuje – v mnoha případech – úvod do dlouhodobých partnerských vztahů. Někteří jiní vědci však mezi základní primitivní lidské city, jako je strach, hněv nebo radost, lásku neřadí.

Že zamilovanost je provázena – nebo vyvolávána – živými **ději v centrální nervové soustavě**, pomáhá dnes řešit moderní projekce neurologických dějů do různých lokalit v mozku zamilovaných pomocí zobrazovacích metod jako je magnetické rezonance nebo pozitronové emisní tomografie. Ale ani tyto studie nejsou příliš četné (Bartels a Zeki 2000; 2004) a docházejí pouze k závěru, že oblasti aktivace a deaktivace nejsou shodné s místy projekce běžných emocí. Víme, že v mozku jsou aktivovány bilaterálně mediální insula a kortex předního cingula a subkortikálně nucleus caudatus a putamen, deaktivovány gyrus cingulatus posterior, amygdala, pravostranně oblasti v prefrontálním, parietálním a středním temporálním kortexu, ale zatím toho mnoho nevíme, které působky, ať už transmittery nebo hormony, se na těchto pochodech účastní. Jsou to oblasti, ve kterých se uplatňují **dopaminergní signály pro odměnu, hráčství a motivaci** a jsou tak jednou složkou pohledu na romantickou lásku, a dále oblasti laterálního orbitofrontálního kortexu **spojované s myšlením, obsesivně/kompulsivním chováním a ovládním hněvu (Obrázek 2.1)**.



Obrázek 2.1 Struktury v mozku uplatňující se v romantické lásce jsou úzce spojené se strukturami spojovanými s motivací a emocemi.

(převzato z <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Constudoverbrain.gif>).

Více je studií o lásce z aspektu psychosociálního a kulturního nebo pokusů na zvířatech v době námluv z pohledu neurobiologického. V experimentálních pracích o tvorbě biologického páru je podtržena úloha osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina a úloha oxytocinu (Carter 1998; Carter et al. 1997). Snaha poznat endokrinní pozadí stavu zamilovanosti a lásky u lidí samozřejmě nesmí znamenat degradaci tohoto stavu na jednoduchá chemická schémata.

Láska je skutečně velice pevně zakotvena v evoluční historii člověka, v jeho biologii i biochemii. Byla zřejmě naprogramována do našich genů, protože pomáhala udržovat pospolu lidský pár po dobu nezbytnou pro výchovu potomků až do prvních známek jejich samostatné životaschopnosti. K naší škodě **je toto zřejmé genově zakotvené období omezeno na pouhé asi čtyři roky**. Toto "čtyřroční pokušení" se dosud zcela zřetelně projevuje na statistice rozvodů: je tomu tak ve většině světových kultur. Byl zjištěn zcela jasný vrchol rozvodovosti ve čtvrtém roce po sňatku. Další dítě však posunuje následný známý nový vrchol rozvodovosti na sedm roků po svatbě. Jiné doklady ukazují, že romantická fáze zamilovanost netrvá většinou déle než jeden rok (Emanuele et al. 2005).

Romantická láska není věčná ani výlučná a je třeba na ni pohlížet jako na **dynamický proces**. Na rozdíl od pojetí lásky v umění to také není zvláštní stav srdce nebo duše. Z pohledu endokrinologie jde spíš o hru hormonů a transmitterů, podle některých autorů snad přímo o **chemickou intoxikaci organismu a formu závislosti**, podle jiných o stresovou situaci. Není divu, je-li pro někoho zamilovanost stresem, protože chemické cesty a hormonální faktory jsou u lásky zřejmě podobné jako u stresu.

Fáze lásky

Řada autorů se přidržuje časového rozdělení lásky na tři odlišná období:

- na fázi romantické lásky,
- na dobu jejího naplnění a
- na konečnou fázi, jejíž hlavní úlohou je reprodukce a starost o mláďata.

Romantická láska – stresové hormony

O romantické zamilovanosti panovala představa, že v ní hrají roli **katecholaminy** – adrenalin, noradrenalin a jejich metabolity - a také stresový steroidní hormon **kortizol** a jeho regulátory - **kortikoliberin** a **adrenokortikotropní hormon ACTH**. Ve fázi naplněné lásky by snad měly hrát roli **endorfiny**, endogenní polypeptidy s výrazným účinkem na mozková centra pocitu libosti, a ve fázi péče o potomstvo podle posledních názorů dominuje vliv peptidů **oxytocinu** a **vasopresinu**, secernovaných zadním lalokem hypofýzy.

Jedena z prvních hypotéz o biologické a endokrinní podstatě zamilovanosti byla představa o podobné struktuře katecholaminových transmiterů a amfetaminů, které mohou vyvolávat řadu účinků, podobných počátečními stadii romantické lásky. Ve své první fázi romantické zamilovanosti je láska snad excitací stresového charakteru. Je řada dokladů, že stresové situace usnadňují tvorbu nových sociálních vazeb i intimních svazků u lidí i u zvířat (Kraemer 1992, Panskepp et al. 1994). Euforie při zamilovanosti by pak byla pochopitelná proto, že v ní rozhodují metabolity hormonů dřeně nadledvin: dopamin, noradrenalin a zejména fenylethylamin. Katecholaminy, jak se zdá, však mohou být spíše známkou psychické nepohody, jak o tom svědčí jejich vyšší hladina u mužů a žen v rozvodových situacích, v manželských hádkách apod. V těchto stresových situacích je kromě adrenalinu také zvýšena hladina ACTH (Kiecolt-Glaser et al. 2003). V souvislosti s katecholaminy byla – spíše v úvahách – věnována pozornost biogenním aminům., které jsou svými účinky v něčem blízké amfetaminům. Amfetaminy mají typický charakter návykových drog (enactogenické drogy, „love drugs“) a zamilovanost skutečně může být jistou formou narkomanie (Eisenstein 2004).

Stopové biogenní aminy

β -Fenylethylamin spolu s tyraminem, tryptaminem a octopaminem patří mezi biogenní aminy, které jsou přítomny ve stopovém množství v nervovém systému a jsou vázány na specifickou rodinu receptorů svázaných s G-proteinem (GPCR) Jejich funkce a dokonce i původ v nervovém systému nejsou dostatečně známy. β -Fenylethylamin působí na dopaminergní systém v některých oblastech mozku, zejména v nigrostriatu.

U experimentálních zvířat bylo sledováno chování po i.v. injekci aminů do mozku a bylo zjištěno, že β -fenylethylamin a acetyl-fenylethylamine indukovaly motorické rotace zvířat (Barroso a Rodriguez 1996). Jde tedy o psychomotoriku stimulující bioamin, který působí na acetylcholinový systém ve striatu a inhibuje dopaminovou neuronální aktivitu cestou dopaminových D(2) receptorů.

Ovšem, žádné důkazy pro teorii přisuzující stav zamilovanosti působení fenylethylaminu nebyly přineseny (Liebowitz 1983). Bylo však prokázáno, že romantická láska je provázána snížením transportéru destičkového serotoninu, podobně jako je tomu u některých psychóz (Marazziti et al. 1999) anebo u patologické žárlivosti (Marazziti et al. 2003) a že zamilovanost je také spojena se signifikantním zvýšením **nervového růstového faktoru NGF** (Emanuele et al. 2005). Tento neurotropin měl dokonce pozitivní korelaci s intenzitou romantické lásky a po 12 – 24 měsících postupně, jak se romantická láska měnila na stabilní stav nebo vyprchala, hladina NGF se normalizovala a nebyla odlišná od kontrolní skupiny. V této spojitosti je jistě zajímavé, že hladina některých neurotropinů, včetně NGF, se zvyšuje při líbání a že se touto cestou zlepšují i alergické kožní reakce (Kimata 2003).

Podobný přístup k studiu zamilovaných párů jako autoři zabývající se neurotropiny měla i skupina kolem prof. Marazzitiové. Srovnávala zamilované nejen s běžnými páry, ale sledovala je po dobu delší než rok, kdy už pak nešlo o lásku romantickou. Zjistila u všech zamilovaných vyšší kortizol a snížení FSH a u zamilovaných žen zvýšení, ale u mužů snížení testosteronu (Marazziti a Canale 2004), což svědčí pro chápání zamilovanosti jako stresové situace. Pozoruhodné v práci Marazzitiové je zvýšení testosteronu u zamilovaných žen v kontrastu s jeho poklesem u mužů. Také ve srovnání s většinou obratlovců, u nichž dvoření a námluvy u samců jsou téměř vždy spojeny se vzestupem androgenů (u sloních samců v říji dokonce padesátinásobné zvýšení testosteronu), se endokrinní sekrece zamilovaných mužů chová značně nestandardně. Zamilovanost však nelze ztotožňovat se sexuálním vzrušením, které má zcela jiné fyziologické charakteristiky, i když se někdy oba tyto stavy setkávají.

Androgeny, testosteron

Endogenní androgeny jsou steroidní pohlavní hormony, které se vyznačují anaboličnou účinností zvýrazněnou zejména v tkáních reprodukčního systému a některých androgeně-dependentních tkáních (např. v kůži). Hlavní endogenní androgeny jsou dihydrotestosteron a testosteron. Zdrojem jsou převážně gonády a nadledviny, část aktivních androgenů vzniká v periférii z hormonálně slabších prekurzorů. U mužů jsou gonadálního původu 2/3 androgenů, u žen 1/3. Řízení jejich produkce se děje zpětnovazebním působením na osu hypotalamus – hypofýza – gonády za účasti gonadoliberinu (GnRH), luteinizačního hormonu (LH) a dalších působků.

Obecné účinky androgenů jsou směřovány na prenatální sexuální diferenciaci a sexuální diferenciaci mozku, na postpubertální vývoj reprodukční soustavy a její funkci, na sexuální funkce a chování, rozvoj sekundárních pohlavních znaků, na sval a kost, jaterní metabolismus, erytropoézu, imunitní systém. Androgeny mírně modifikují periferní metabolismus glukózy a lipidů.

Nejen zamilovanost, ale i odloučení partnerů v úzkém svazku vede k stresové reakci systému hypotalamus-hypofýza-nadledviny (Hennessy 1997).

Stresová reakce

Podle Selyem formulovaného pojetí stresové odpovědi na stresový podnět (stres) reaguje systém hypotalamus-hypofýza-nadledviny sekrecí glukokortikoidu kortizolu, jehož podstatným úkolem je utlumit v dané situaci nepotřebné biologické děje (imunitu, reprodukční funkce a pod.) a koncentrovat organismus na nejdůležitější akce – zásobení momentálně nejdůležitějších tkání (mozku a pohybového aparátu) dostatečným přívodem energie zejména prostřednictvím působení kortizolu zvyšujícím glukoneogenezi.

Naplnění lásky - endorfíny

Navázání sociálních vazeb ulehčuje nástup fyziologického stavu se sníženou anxiétou a redukovanými negativními pocity (Milgram 1986, Simpson a Rhole 1994, Legros 2001). Skutečně také u většiny zamilovaných počáteční stadium excitace a euforie přechází do stadia, které se vyznačuje pocitem bezpečí, klidu a vyrovnanosti a které je ovládáno jiným typem hormonů. Převládá zřejmě vliv endorfinů, látek, které své působení uplatňují přes stejné receptory jako exogenní opiáty. Opět tedy jakási forma narkomanie, ale odlišná od fáze prvé (Kimbal 1987). Na rozdíl od amfetaminových derivátů nejsou endorfíny produkovány nadledvinou, ale převážně mozkiem, a mají nikoli excitační, ale zklidňující a bolest tišící účinek.

Endorfíny

*Endorfíny jsou opioidní polypeptidy, obsahující obvykle 16–31 aminokyselinových zbytků. Vznikají štěpením prekurzorové bílkoviny v mozku, pankreatu, placentě a pravděpodobně i v dalších tkáních. Podobně jako morfin a jemu příbuzné látky (proto také bývají nazývány endogenní morfiny) se váží na opioidní receptory v plazmatické membráně cílových buněk. Působí jako neurotransmitery a neuromodulátory. Mají modulační funkce centrální (spánek, nálada, analgezie) a periferní (endokrinní regulace). Endorfin bývá také nazýván jako **hormon štěstí**, protože se uvolňuje do mozku a způsobuje dobrou náladu, pocity štěstí, tlumí bolest, ovlivňuje výdej některých hormonů, vyplavuje se při stresu a svalové zátěži (při porodu, sportování). Také hraje důležitou roli v některých tělesných funkcích (při regulaci teploty).*

Péče o potomstvo - oxytocin

Dalším hormonem, který však již skutečně patří k reprodukčním biologickým regulacím, je oxytocin. Doménou jeho působení je vlastně již další fáze lásky – péče o potomstvo. Je produkován hypotalamem a uvolňován z hypofýzy – mimo jiné při

milostném aktu – a způsobuje svalové kontrakce. Oxytocin v povědomí lékařů je spojován spíše se ženami než muži. Pod jeho vlivem totiž dochází u žen k porodním stahům i k eejkci mléka, ale je i významným hormonálním regulátorem sexuálního a mateřského chování nebo pozitivních sociálních kontaktů snižujících anxieta (McCarthy et al. 1992, Herbert 1994; Gregor a Lang 2001). Snad působí i na matky, aby se mazlily se svými dětmi, a asi podobnou účinnost má i na aktivitu mezi ženou a mužem. Zvýšené vyplavení oxytocinu je součástí biochemických dějů při orgasmu: u mužů při sexuálním vyvrcholení stoupá jeho hladina několikanásobně a u žen dokonce ještě více než u mužů (Fillipi et al. 2003). Jeho hladiny se zvyšuje tělesným kontaktem (Grewen et al. 2005). Vzájemné dotyky partnerů přispívají tak i k oxytocinem zprostředkované inhibici adrenergní aktivity, zejména snížení krevního tlaku, a to zejména u žen. Oxytocin, sekret neurohypofýzy, vyvolává také pocit uvolněného uspokojení a náklonnost a je evidentně antistresovým působkem (Uvnas-Moberg 1998a,b) a podle posledních poznatků zvyšuje oxytocin vzájemnou důvěru mezi lidmi (Kosfeld et al. 2005).

Oxytocin

Oxytocin spolu příbuzným vasopresinem jsou jednoduché octapeptidy (první synteticky připravené hormonální peptidy - 1953: Nobelova cena Du Vignaud) secernované do krevního oběhu zadním lalokem hypofýzy, ale také z hypotalamových center rozváděné nervovými drahami. Vasopresin je důležitý pro regulaci krevního tlaku resorpci vody v ledvinách, oxytocin byl dlouho považován za hormon důležitý pro ženy pro zintenzivnění porodních stahů a pro eejkci mléka v laktaci, ale dnes víme, že má řadu dalších účinností: má úlohu při odpovědi na stres, anxiolytický účinek, úlohu při erekcii, orgasmu a ejakulaci, u člověka zvyšuje důvěřivost ale také závistivost a škodolibost, je považován za „hormon věrnosti“ a „hormon mateřské lásky“ a je důležitý pro tvorbu sociálních vztahů.

Hladiny oxytocinu u žen i mužů jsou podobné a receptory pro oxytocin se nalézají v řadě tkání, zejména v míše, u obou pohlaví. Oxytocin byl také označen jako „hormon

věrnosti“, protože řada poznatků na zvířatech ukázala, že je značný rozdíl v oxytocinových receptorech mezi blízkými druhy hrabošů, z nichž jeden (*Microtus ochrogaster*) je monogamní a žije v sociální struktuře více zvířat a samci se podílejí na péči o mláďata, zatímco druhý (*Microtus pennsylvanicus* a *M. monatnus*) je polygamní, žije solitérně a samci se o mláďata nestarají (Lim et al. 2004, Young a Wang 2004). Monogamní chování a péči o mláďata u samců *M. ochrogaster* lze zrušit injekcí antagonistů oxytocinu (adosibanu anebo barusibanu, používaných jako tokolytika k uvolnění děložních stahů při předčasných porodech). Na druhé straně monogamní chování je upevňováno prostřednictvím dopaminových D2, ale nikoli D1 receptorů.

V neurobiologii sociální vazby – partnerském vztahu, dvoření, věrnosti, péči o mláďata, vztahu k ostatním jedincům svého druhu – hrají neuropeptidy oxytocin a vasopresin významnou úlohu (Kendrick 2004, Bielsky a Young 2004). Tyto „hormony lásky a strachu“ moduluji integrace informací v amygdale (Debiec 2005). Oxytocin spolu s testosteronem jsou hormonálními působky, které upevňují v malé skupině vnitřní soudržnost a schopnost obrany proti svému okolí. Tyto vztahy jsou dnes podrobně studovány v oboru sociálního chování.

Závěrem – tajemství zůstává

I když, jak se zdá, si věda ví rady, jak vysvětlit pocity v různých stádiích lásky a jak jim přiřadit různou důležitost pro plození i výchovu lidských mláďat, zůstává stále záhadou, proč tyto děje v nás iniciuje právě ten jeden nebo jedna pravá mezi tisíci, jaká to jiskřička přeskočí, aby vyvolala ony sekvence sekrecí hormonálních drog a afrodisiak a proč ani co nejsprávněji v lékárně namíchané hormonální koktejly nemohou působit jako nápoj lásky tam, kde pro to nejsou zatím ještě nepostizitelné předpoklady. U některých živočichů pro tyto facilitace nacházíme biologické důvody, např. ve feromonech a jiných vůních či zápaších, v zasnubních rituálech a schématech dvoření, ale u člověka jsou zřejmé tyto signální soustavy mimo (hlavní) provoz.

Tolik zatím dodávají k otázce lásky naše znalosti o hormonech a endokrinologii. Snad v nedaleké budoucnosti budeme moci ordinovat antihormony proti nešťastné lásce nebo

působky, posilující partnerskou věrnost. Doufám ale, že láska zůstane ještě dlouho elixírem složeným z ingrediencí tělesných i duševních, z reality i imaginace, poezie i bušení srdce, i když snad i trochu z kortizolu, endorfinů a oxytocinu.

Reference

- Barroso N., Rodriguez M.: *Eur. J. Pharmacol.* 297, 195(1996).
- Bartels A., Zeki S.: *Neuroimage* 21, 1155 (2004).
- Bartels A., Zeki S.: *Neuroreport* 11, 3829 (2000).
- Bielsky I. F., Young L. J.: *Peptides* 25, 1565 (2004).
- Carter C. S., DeVries A. C., Taymans S. E.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 807, 260 (1997).
- Carter C. S.: *Psychoneuroendocrinol.* 23, 779 (1998).
- Debiec J.: *Bioassays* 27, 869 (2005).
- Eisenstein M.: *Lab. Anim. (NY)* 33, 10 (2004).
- Emanuele E., Politi P., Bianchi M., Minoretti P., Bertona M., Geroldi D.: *Psychoneuroendocrinology*, Nov 9 (2005).
- Filippi S., Vignozzi L., Vannelli G.B., Ledda F., Forti G., Maggi M.: *J. Endocrinol. Invest.* 26 (3 Suppl), 82 (2003).
- Grewen K. M., Girdler S. S., Amico J., Light K. C.: *Psychosom. Med.* 67, 531 (2005).
- Hennessy M. B.: *Neur. Biobehav. Rev.* 21, 11 (1997).
- Herbert J.: *Brit. Med. J.* 309, 891 (1994).
- Jankowiak W. R., Fischer E. F.: *Ethol.* 31, 149 (1992).
- Kendrick K. M.: *J. Neuroendocrinol.* 16, 1007 (2004).
- Kiecolt-Glaser J. K., Bane C., Glaser R., Malarkey W. B.: *J. Consult. Clin. Psychol.* 71, 176 (2003).
- Kimata H.: *Physiol. Behav.* 80, 395 (2003).
- Kosfeld M., Heinrichs M., Zak P. J., Fischbacher U., Fehr E.: *Nature* 435, 673 (2005).
- Kraemer G. W.: *Behav. Brain. Sci.* 15, 493 (1992).
- Legros J. J.: *Psychoneuroendocrinol.* 26, 649 (2001).

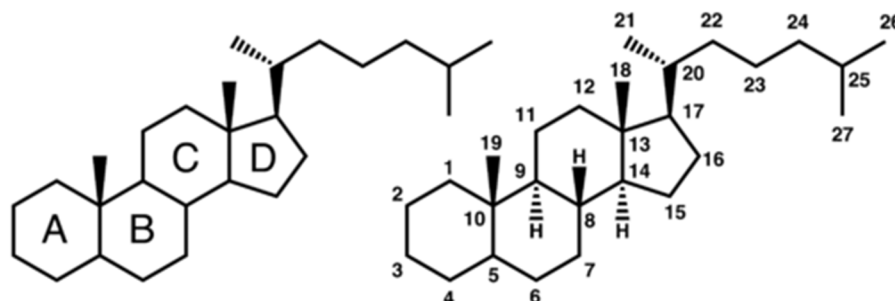
- *Liebowitz M. R.: The Chemistry of Love. Little Brown and Company, Boston 1983.*
- *Lim M. M., Wang Z., Olazabal D. E., Ren X., Terwilliger E. F., Young L. J.: Nature 429, 754 (2004).*
- *Marazziti D., Akiskal H. S., Rossi A., Cassano G. B.: Psychol. Med. 29, 741 (1999).*
- *Marazziti D., Canale D.: Psychoneuroendocrinol. 29, 931 (2004).*
- *McCarthy M. M., Kow L. M., Pfaff D. W.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 652, 70 (1992).*
- *McGregor G. P., Lang R. E.: Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 109, 83 (2001).*
- *Milgram N. A.: Stress and Coping in Time of War: Generalizations from the Israeli Experiences. Brunner Mazel, New York 1986.*
- *Panksepp J., Nelson E., Silvy S.: Acta Pediatr. Suppl. 397, 40 (1994).*
- *Simpson J. A., Rhole W. A.: Adv. Pers. Relat. 5, 181 (1994).*
- *Uvnäs-Moberg K.: News Physiol. Sci. 13, 22 (1998).*
- *Uvnäs-Moberg K.: Psychoneuroendocrinol. 23, 819 (1998).*
- *Young L. J., Wang Z.: Nature Neurosci. 7, 1048 (2004).*

Kapitola 3 – Neuroaktivní steroidy, neuroendokrinní onemocnění a závislosti na návykových látkách

Richard Hampl, Hana Jandíková

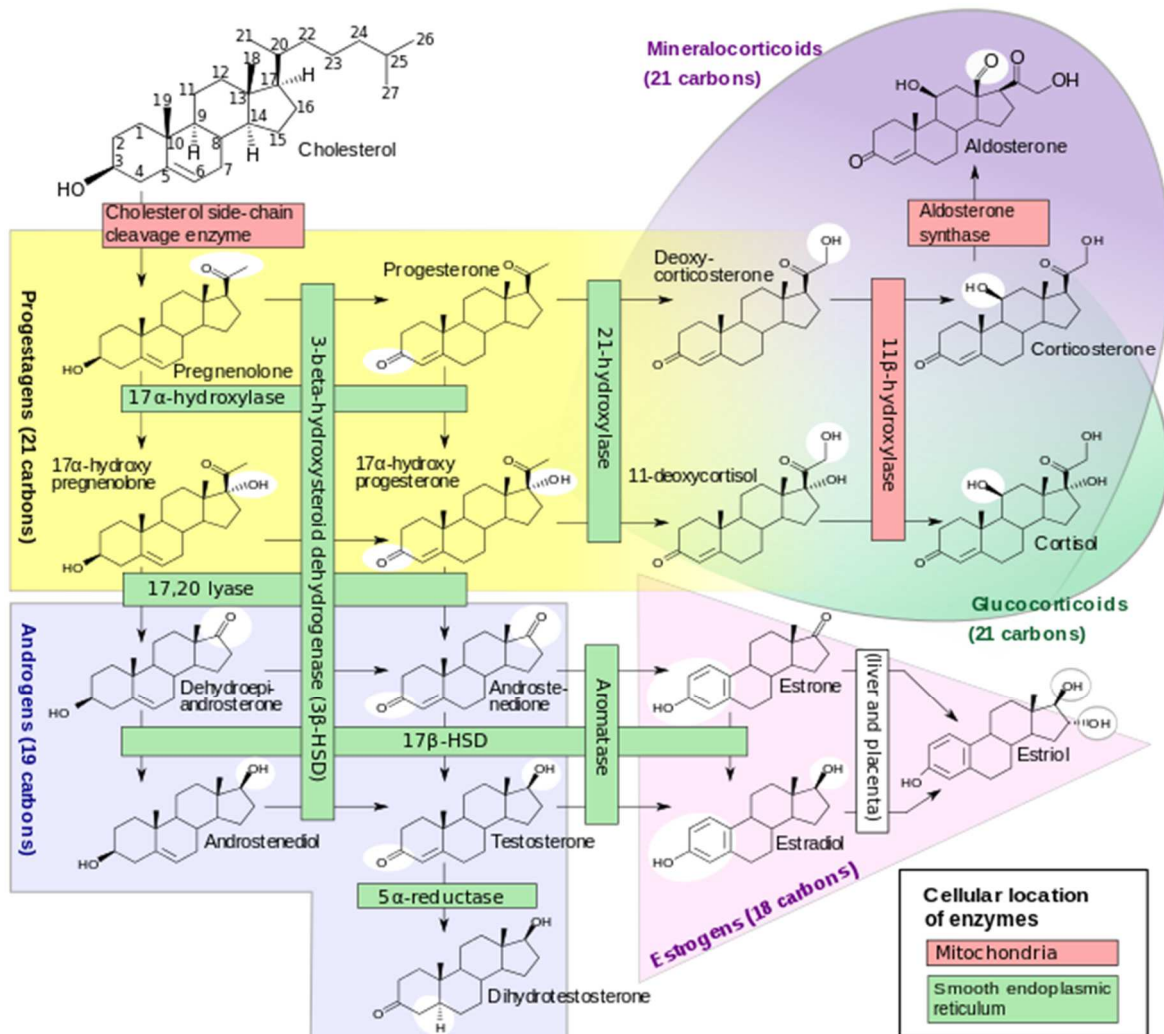
Specifické a nespecifické účinky steroidů v mozku a jejich mechanismy

Steroidy jsou cyklické sloučeniny hojně v rostlinné a živočišné říši, s charakteristickým cyklopentanoperhydrofenantrenovým skeletem, nazývaným steran (Obrázek 3.1). Pouze ale steroidy s 18,19 a 21 uhlíky patří mezi hormony.



Obrázek 3.1 Značení a číslování steroidů podle IUPAC. Steran je tvořen jádrem A-D. (Převzato z http://en.wikipedia.org/wiki/Bile_acid).

Steroidní hormony mají lipofilní povahu a vznikají z cholesterolu procesem steroidogeneze (Obrázek 3.2). Jsou produkovány např. gonádami, nadledvinami, placentou, ale také v mozku. Nejsou ukládány do zásoby, v případě potřeby se zvyšuje jejich syntéza. V krvi jsou transportovány z velké části navázané na plazmatické bílkoviny, malá část steroidních hormonů je v plazmě ve volné (nenavázané) formě. V cílové tkáni působí cestou nitrobuněčných receptorů.



Obrázek 3.2 Schéma steroidogeneze. Jsou zde vyznačeny enzymy podílející se na tvorbě steroidních hormonů, jejich substráty, umístění a produkty, a dále hlavní skupiny steroidních hormonů: progestageny androgeny, estrogeny, mineralokortikoidy a glukokortikoidy (poslední 2 skupiny se částečně překrývají). Převzato z <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Steroidogenesis.svg>.

Řada steroidů a jejich metabolitů účinkuje v mozku a jejich změny jsou příznačné pro řadu neurodegenerativních a neuropsychiatrických chorob a také závislostí na návykových látkách. Jejich účinky v mozku můžeme rozdělit na specifické a nespecifické.

Do skupiny **specifických účinků** patří děje zprostředkované specifickými receptory v hypotalamu a v dalších mozkových strukturách i v CNS včetně zapojení do etážového

systému hormonálních regulací, a také ovlivnění **neurotransmise** a zásahy do signálních drah.

K **nespecifickým účinkům**, podobně jako v jiných buňkách než v mozkových, patří ovlivnění metabolismu a interakce s imunitním systémem. Z metabolických účinků uveďme na prvním místě hormonální řízení glykoregulace a dále zásahy do metabolismu aminokyselin, lipidů a dalších substrátů. Z nejdůležitějších účinků na imunitní systém zmiňme tvorbu a sekreci cytokinů a mediátorů imunitní odpovědi. Mezi nespecifické účinky patří i neuroprotektivní a imunoprotektivní působení steroidů. Mezi nedávno objevené steroidní neuro- a imunomodulátory patří DHEA a zejména jeho 7-hydroxylované metabolity.

Steroidy v mozku využívají jak **genomových mechanismů**, prostřednictvím jaderných receptorů, tak **negenomových**, tj. interakcí s membránovými proteiny (iontové kanály, ostatní receptory apod.) (viz Kapitola 1). Pro genomové účinky jsou charakteristické pomalá odezva v řádu desítek minut a skutečnost, že jsou blokovány inhibitory proteosyntézy (transkripce nebo translace). Negenomové účinky, spočívající v aktivaci řady už připravených systémů v buňce, jsou poměrně rychlé (sekundy) a nejsou blokovány inhibitory proteosyntézy.

Neurosteroidy a neuroaktivní steroidy a hlavní místa jejich zásahů

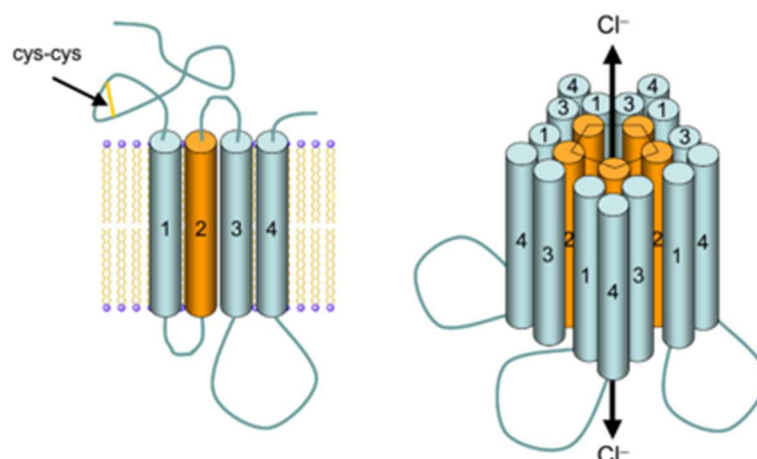
Podle místa tvorby obvykle rozlišujeme neurosteroidy a neuroaktivní steroidy.

- **Neurosteroidy** jsou tvořeny v nervových buňkách *de novo* nebo z cirkulujících prekurzorů. Důkazem bylo zachování jejich přítomnosti v mozkových strukturách i po odstranění endogenních zdrojů (nadledviny, gonády) u pokusných zvířat. Příkladem jsou **pregnenolon sulfát**, **dehydroepiandrosteron a jeho sulfát (DHEA/S)** a některé nasycené metabolity progesteronu (např. **allopregnanolon**).

- Jako **neuroaktivní steroidy** pak označujeme ty, které v nervových buňkách pouze účinkují, ať už specificky či nespecificky. Takto působí i většina hormonálních steroidů. Hormonální steroidy – glukokortikoidy a sexuální steroidy mají svoje receptory v mozkových buňkách nižší i vyšší nervové činnosti a steroidy tak ovlivňují celou řadu fyziologických pochodů, ale i chování. Díky svým receptorům v hypotalamu a v hypofýze jsou zapojeny do zpětnovazebných mechanismů.

Neurosteroidy i neuroaktivní steroidy působí negenomovými mechanismy a ovlivňují neuronální excitabilitu. Specifické účinky těchto steroidů spočívají především v jejich **alosterické modulaci ionotropních receptorů na membránách nervových buněk odpovídajících za jejich propustnost pro příslušné ionty (iontových kanálů)**, řadíme je proto mezi ionotropní účinky. Vazbou na receptory pak steroidy ovlivňují neurotransmisi (tj. přenos nervového vzruchu na synapsi).

Patří sem receptory kyseliny gama-aminomáselné (**GABA receptory, typ A**), transmembránové struktury, jež slouží jako chloridové kanály (Obrázek 3.3). Jejich modulací lze regulovat vstup chloridových iontů do neuronů, hyperpolarizaci membrán a následně nervový přenos. Jako modulátory působí některé nasycené metabolity progesteronu, DHEA, jeho prekurzory a jejich sulfáty.



Obrázek 3.3 Schematická struktura GABA_A receptoru. Vlevo je monomerická podjednotka GABA_A, „ukotvená“ v lipidové dvojvrstvě, válce 1-4 jsou transmembránové α -šroubovice. Vpravo: pět podjednotek symetricky uspořádaných okolo chloridového kanálu. Převzato z http://en.wikipedia.org/wiki/GABAA_receptor.

Dalším příkladem jsou **glutamátové receptory**, především receptory pro N-methylaspartát (NMDA), jež fungují jako kalciové kanály. Vstup vápenatých iontů do neuronů je jedním z klíčových dějů při přenosu nervového signálu na synapsích. Mezi modulatory NMDA receptorů patří opět DHEA. DHEA se také váže na sigma receptory.

Neuroaktivní steroidy mají schopnost uvolňování dalších neurotransmiterů jako je acetylcholin, noradrenalin, dopamin, a 5-hydroxytryptamin (5-HT).

Farmakologické ovlivnění neurotransmise patří k významným nástrojům při léčbě neurodegenerativních a neuropsychiatrických chorob a možnost zásahu do těchto dějů ovlivněním steroidní modulace patří mezi perspektivní terapeutické přístupy.

Allopregnanolon je významným modulátorem GABA_A receptorů. Jeho biosyntéza začíná konverzí progesteronu na 5 α -dihydroprogesteron za účasti enzymu 5 α -reduktázy. Běžnými vedlejšími účinky inhibitorů 5 α -reduktáz (některá léčiva, např. finasterid nebo dutasterid) jsou anxieta a deprese; předpokládá se tedy, že tyto stavy jsou částečně způsobeny inhibicí endogenní produkce allopregnanolonu. Je zkoumána role allopregnanolonu v neurogenezi; byla zjištěna jeho schopnost zvrátit proliferativní deficit neuronů a kognitivní deficit na myším modelu Alzheimerovy demence.

Role steroidů v patofyziologii neurodegenerativních onemocnění

V dalších odstavcích stručně pojednáme o nejvýznamnějších neurodegenerativních nemocech a o úloze steroidů v jejich patofyziologii. Půjde především o Alzheimerovu chorobu (AD), schizofrenii a další bipolární psychózy, vaskulární a další demence, Parkinsonovu chorobu a roztroušenou sklerózu.

Alzheimerova demence a schizofrenie

V tomto odstavci, věnovaném asi nejnebezpečnějším neurodegenerativním a neuropsychiatrickým nemocem, se pokusíme ukázat, že ač jde o etiologicky zásadně

odlišná onemocnění, mají řadu společného, a že jedním ze „spojujících článků“ jsou právě steroidy.

Zopakujme nejprve, v čem se od sebe liší: Alzheimerova choroba je typická neurodegenerativní porucha, jež postihuje především starší osoby s progresí od 65 let. Patobiochemické změny v mozku jsou dobře známy. Naproti tomu schizofrenie je psychoneurologická porucha, jež postihuje především mladší osoby v produktivním věku. Patobiochemické změny v mozku přitom nejsou jednoznačné. Než ukážeme společné znaky, připomeňme hlavní typické projevy obou chorob. Místa, kde nějakým způsobem zasahují steroidy, jsou podtržena.

Nejnámější biochemické změny u Alzheimerovy choroby (AD):

- Porucha cholinergního systému nezbytného pro fungování paměti s následným nedostatkem neurotransmiterů (acetylcholinu)
- Poruchy imunity a rozvoj degenerativních změn typických pro stárnutí imunitního systému (imunosenescence)
- Nepříznivé změny ve skladbě cytokinů a dalších mediátorů imunitní odpovědi
- Poruchy glykoregulace (porucha citlivosti na insulin, zvýšená tvorba glukokortikoidů, zvýšená glykosylace koncových proteinů)
- Patologická fragmentace tzv. amyloidového prekursorového proteinu (APP) účinkem beta-sekretázy za vzniku známých beta-amyloidových „plaků“
- Hyperfosforylace „tau-proteinů“ za vzniku depozit „neurofibrilárních tanglů“. Příslušný enzym - tau-proteinkináza - je mj. aktivována beta-amyloidem (!)
- Snížení tvorby růstových faktorů
- Nadměrná tvorba reaktivních oxidačních sloučenin (ROS)
- Nadměrný vstup vápenatých iontů do buněk vedoucí až k intoxikaci.

Typické biochemické změny u schizofreniků:

- Poruchy imunity
- Poruchy glykoregulace
- Poruchy neurotransmise zahrnující:
 - Poruchy dopaminergního přenosu („dopaminová“ teorie schizofrenie)
 - Poruchy serotoninového přenosu

- Změny v hustotě a funkci GABA receptorů
- Poruchy glutamátového přenosu včetně NMDA receptorů (glutamátové receptory tvoří až 50% synaptických receptorů).

Celkově, na rozdíl od AD, nejsou biochemické změny nalézané u nemocných se schizofrenií ostře vymezené a ne vždy jsou jednoznačné.

Z výše uvedeného přehledu je zřejmé, že společnými příznaky obou chorob jsou především nejrůznější **poruchy imunity** resp. výskyt autoimunitních poškození a **poruchy glykoregulace**, charakterizované vysokou komorbiditou s diabetem a s metabolickým syndromem. Přitom i sama komorbidita Alzheimerovy choroby a ostatních demencí (AD tvoří 60% všech demencí) se schizofrenií je překvapivě vysoká – udává se až 36%!

Srovnání poruch imunity u AD a schizofrenie ukazuje Tabulka 3.1.

Tabulka 3.1 Poruchy imunity u Alzheimerovy choroby a schizofrenie.

Alzheimerova choroba	schizofrenie
<ul style="list-style-type: none"> • Autoimunita jako jedna z příčin AD • Porucha hematoencefalické bariéry • Aktivace intracerebrálního imunitního procesu • Poruchy adaptivních mechanismů • Nesprávné rozpoznání proteinů na synapsích v procesu „učení“ • Podobné změny ve skladbě cytokinů jako u schizofrenie • Zvýšená aktivita HPA 	<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšená incidence systémových autoimunit (SLE, RA, IDDM) • Změny v produkci cytokinů a jejich receptorů ve prospěch protizánětlivých cytokinů • Posun Th1 na Th2 • Nálezy tyroidálních autoprotilátek • Zvýšená aktivita HPA

(Použité zkratky: HPA = hypotalamo-hypofyzární-adrenální osa, SLE = systémový lupus erythematosus, IDDM = na insulinu nezávislý diabetes mellitus)

Autoimunitní procesy u obou chorob jsou ovlivněny steroidy: Přirozená autoregulace mezi imunosupresivním působením glukokortikoidů a imunoprotektivním efektem DHEA je u starších lidí s AD porušena i díky zvýšené aktivitě hypotalamo-hypofyzární

osy. Steroidy ovlivňují i vrozenou imunitu: mentální rozvrat negativně koreluje s aktivitou přirozených zabíječů (NK), jež je ovlivnitelná glukokortikoidy na jedné a DHEA na druhé straně.

Dalším společným znakem AD a schizofrenie (ale i jiných depresí) jsou poruchy zásobení mozku energetickými substráty, především glukosou. Glykoregulace je přitom řízena hormonálně. Pro řadu společných znaků se někdy AD označuje dokonce jako diabetes III. typu. V Tabulce 3.2 uvádíme charakteristické společné znaky obou onemocnění spojené s poruchami glykoregulace:

Tabulka 3.2 Poruchy glykoregulace u Alzheimerovy choroby a schizofrenie

Alzheimerova choroba	schizofrenie
<ul style="list-style-type: none"> • Vyšší výskyt AD u diabetiků obou typů • Komorbidita s metabolickým syndromem • Insulinorezistence • Porucha signální dráhy insulinu počínaje fosforylací IRS • Porucha na úrovni glykogen syntázy-kinázy • Koncová glykace proteinů 	<ul style="list-style-type: none"> • Výběr z epidemiologických studií potvrdil vyšší výskyt schizofrenie u diabetiků obou typů • Onemocnění schizofrenií je 7x vyšší u dětí diabetických matek • Vyšší výskyt schizofrenie zjištěn u nemocných s metabolickým syndromem

(Použitá zkratka: IRS = insulin-receptorový substrát)

Do řady z výše uvedených dějů zasahují steroidy:

- DHEA/kortizol ovlivňují klíčové enzymy glykoregulace. DHEA/kortizol zasahují do signální dráhy insulinu počínaje fosforylací IRS.
- DHEA brání pokročilé glykaci proteinů („*end-glycosylation products*“)
- Estradiol příznivě působí na tvorbu růstových faktorů.

Ostatní neurodegenerativní a neuropsychiatrické poruchy

Parkinsonova choroba patří mezi neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy, které přímo souvisí s úbytkem nervových buněk v části mozku *substantia nigra*, tvořících dopamin. Neschopnost pacienta ovládat nebo kontrolovat svůj pohyb je typickým znakem pro parkinsonismus. Dopamin, kromě své funkce jako jeden z klíčových neurotransmiterů a jako hormon dřeně nadledvin, negativně reguluje výdej prolaktinu hypofýzou a je tak zapojen na více úrovních do endokrinních regulací. Co se týče steroidů, jsou známy neuroprotektivní účinky estradiolu na dopaminergní systém, díky přítomnosti estradiolových receptorů v dopaminergních neuronech. U nemocných Parkinsonovou chorobou byly popsány změny v hladinách neuroaktivních steroidů i neurosteroidů a na zvířecích modelech dokonce i změny v expresi enzymů, odpovědných za jejich tvorbu. Tyto nálezy ale nejsou dosud ucelené natolik, aby mohly sloužit k návržení vhodných biomarkerů pro včasnou detekci nemoci.

Mezi steroidní hormony řadíme i biologicky aktivní metabolity vitamínu D, především 1,25-dihydroxycholekalCIFEROL, jehož nedostatek také patří mezi znaky Parkinsonovy choroby.

Podobná situace je i u **roztroušené sklerózy**. Jde o autoimunitní onemocnění mozku a míchy, při kterém dochází k demyelinizaci pochev nervových vláken a tím k poruchám vedení nervového signálu. Podobně jako v předchozím případě zde významnou úlohu hrají biologicky aktivní metabolity vitamínu D, jejichž nedostatek je pro roztroušenou sklerózu příznačný. Vitamin D zasahuje do vrozené a získané imunity tím že reguluje účinky T i B lymfocytů, makrofágů, dendritických buněk a keratinocytů a je považován za spojující článek mezi řadou autoimunitních chorob včetně roztroušené sklerózy. Rovněž u tohoto onemocnění byly popsány změny v hladinách neuroaktivních steroidů i neurosteroidů, avšak ani zde zatím není k dispozici jednotící pohled.

Potenciální využití steroidů k prognostice a sledování léčby neurodegenerativních a neuropsychiatrických onemocnění

V dosavadním, zdaleka ne vyčerpávajícím přehledu jsme se pokusili ukázat, že stanovení vybraných steroidů, případně spolu s dalšími biomarkery, může posloužit k včasné diagnostice neurodegenerativních a i některých neuropsychiatrických chorob.

Na našem pracovišti (*Endokrinologický ústav v Praze*) jsme např. navrhli soubor analýz steroidů a dalších biomarkerů, které umožní se slušnou senzitivitou i specifitou odlišit Alzheimerovu chorobu od jiných demenci (viz Bičíková M. a spol. 2004). Na základě změn poměru kortizolu a kortisonu v mozkomíšním moku, odebíraném po zavedení shuntu u nemocných s hydrocefalem, je možno predikovat progresi onemocnění (viz Sosvorová L a spol. 2012). Pomocí stanovení neurosteroidů a neuroaktivních steroidů tvořících steroidní metabolom se nám podařilo odlišit pacienty schizofreniky od zdravých osob, nikoliv ale od jiných psychiatrických chorob (viz např. Bičíková M a spol. 2012). Jde o problematiku živou a každoročně se objevuje řada prací o možném využití steroidních analýz jako biomarkerů těchto onemocnění. V Tabulce 3.3 uvádíme stručný přehled stanovovaných steroidů.

Tabulka 3.3 Přehled steroidů jako potenciálních biomarkerů neurodegenerativních a neuropsychiatrických chorob

Onemocnění	Biomarkery
Neurodegenerativní onemocnění	
- Alzheimerova demence	- DHEA, DHEAS, pregnenolon, pregnenolon sulfát, ostatní neuroaktivní steroidy
- Roztroušená skleróza	- kortizol, neuroaktivní steroidy
- Parkinsonova choroba	- kortizol, neuroaktivní steroidy
- Hydrocefalus	- kortizol, kortison
Neuropsychiatrické choroby	
- Schizofrenie	- kortizol, neuroaktivní steroidy, estradiol, pregnenolon, progesteron a jeho nasycené metabolity, steroidní metabolom
- Bipolární psychózy	- dtto

Existují už i zprávy o možném terapeutickém využití steroidů u výše uvedených nemocí. Vedle hormonálních steroidů, především sexuálních hormonů, jsou to především některé nasycené metabolity progesteronu, působící jako modulátory GABA_A receptorů a DHEA a jeho 7-oxygenované metabolity s prokázanými neuro- a imunoprotektivními účinky. Objevily se první studie využití antiglukokortikoidů pro léčbu AD i schizofrenie, zatím s problematickými výsledky. Do medicínské praxe zatím nepronikly, ale v blízké budoucnosti se s nimi nepochybně setkáme.

Reference

Bičíková M a spol. 2012: Determination of steroid metabolome as a possible tool for laboratory diagnostics of schizophrenia. J Steroid Biochem Mol Biol 113: 77

Bičíková M. a spol. 2004: Plasma levels of 7-hydroxylated dehydroepiandrosterone (DHEA) metabolites and selected amino-thiols as discriminatory tools of Alzheimer's disease and vascular dementia. Clin. Chem. Lab. Med. 42, 518

Chadwick D.: Steroids and neuronal activity. Wiley, 1990, pp 284.

Sosvorová L a spol. 2012: Steroids and their metabolites in CSF from shunt as potential predictors of further disease progression in patients with hydrocephalus and the importance of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Hormone Mol Biol Clin Invest. 10: 287

Neuroaktivní steroidy a závislosti

Neuroaktivní steroidy participují kromě neuropsychiatrických onemocnění i na některých závislostech na návykových látkách.

Návykové látky způsobují změny v syntéze či metabolismu neuroaktivních steroidů, dále modulují jejich účinky v nervovém systému. Naopak neuroaktivní steroidy významně ovlivňují jak účinky návykových látek, tak i samotnou míru závislosti na drogách.

Vybrané typy závislostí

ALKOHOL moduluje GABA_A receptory a také hladiny benzodiazepinů, pregnanolonu a allopregnanolonu. Akutní požití alkoholu zvýší koncentrace allopregnanolonu či progesteronu a dalších pozitivních modulátorů GABA_A receptorů a potencuje si tím své

účinky (působí anxiolyticky, atakticky, antikonvulzivně a hypnoticky). Avšak chronický alkoholismus snižuje dlouhodobě hladiny allopregnanolonu a progesteronu a snižuje počet GABA_A receptorů. Na zvířecích modelech je prokázáno, že při exogenním podání allopregnanolonu jsou prokazatelně eliminovány symptomy při odvykání. Otázkou zůstává, zda lze variacemi genů v GABA_A r subjednotkách vyjádřit náchylnost k závislosti. Již existují důkazy o asociaci závislosti na alkoholu s genetickým polymorfismem enzymů pro biosyntézu neuroaktivních steroidů.

KOFEIN zvyšuje psychickou aktivitu, snižuje únavu a ospalost, antagonizuje účinky alkoholu, má zároveň anxiogenní efekt. Nadměrný příjem kávy způsobuje typické symptomy sympatické stimulace a zvyšuje koncentrace neuroaktivních steroidů. Ze studií vyplývá, že podání allopregnanolonu (pozitivního modulátoru receptorů GABA_A) snižuje kofeinem indukovanou úzkost.

FLUOXETIN inhibuje zpětné vychytávání 5-hydroxytryptaminu, čímž je vysvětlován jeho anxiolytický a antidysforický účinek. V literatuře však lze vyhledat průkaz o tom, že již při nízkých dávkách (nedostatečných pro inhibici zpětného vychytávání serotoninu) dochází ke zvyšování koncentrací allopregnanolonu. Již tyto dávky byly efektivní v léčbě premenstruační dysforie, úzkosti a deprese.

KOKAIN je psychostimulans jako např. extáze, amfetamin či metamfetamin (pervitin). Působí na mezolimbický dopaminergní systém, kde zvyšuje hladiny dopaminu. Výsledkem jsou pocity euforie a bdělosti. Dochází však zároveň k aktivaci hypotalamo-hypofyzární osy (HPA osy) se zvyšováním hladiny ACTH, DHEA, adrenalinu a kortizolu.

MORFIN patří mezi opioidy a spolu s endogenními zdroji (endorfiny, enkefaliny) působí na opioidních receptorech. Při akutním podání dochází k elevaci hladin pregnanolonu, progesteronu a allopregnanolonu. Avšak chronické podávání morfinu snižuje mozkové koncentrace těchto neuroaktivních steroidů.

NIKOTIN je agonistou nikotinových acetylcholinových receptorů (nAChR). Působí jako psychostimulans (efekt obdobný jako u psychomotorických stimulačních drog, amfetaminu a kokainu). Jeho hlavní lokalitou působení jsou dopaminergní neurony

v mezokortikolimbické oblasti. Neuroaktivní steroidy přímo modulují uvolňování dopaminu a aktivitu nikotinových receptorů. Vykouření jedné cigarety zvýší hladiny hormonů HPA osy, srdeční akci, vyvolává pozitivní subjektivní efekty, zvyšuje i hladiny DHEA či allopregnanolonu. Se snižující se hladinou DHEA a hladinou nikotinu v plasmě se zvyšuje touha po cigaretě. Ze studií vyplývá, že neuroaktivní steroidy přispívají k časnému vzniku závislosti na nikotinu a slouží k potlačení úzkostného chování asociovaného s nikotinovým odnětím.

Dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS) je u kuřáků zvýšen, dokonce jeho zvýšení koreluje s tíží závislosti, proto byl DHEAS navrhnout jako marker k diagnostice tíže závislosti na nikotinu.

Antidepresivní účinek cigaret je asociován se stimulací hladin DHEA. Všeobecně je známo, že poměr DHEA/kortizol je spojován s depresivní symptomatologií. Jedna studie toto prokázala na kuřácích, kterým byl tento poměr kalkulován v průběhu osmi dní odvykání kouření. Signifikantní pokles poměru DHEA/kortizol byl asociován s relapsem v průběhu následujícího týdne.

Zajímavou kapitolou působení nikotinu na lidský organizmus je jeho účinek na pohlavní hormony mužů a žen a výsledný klinický efekt. Výsledky mezinárodních studií přinášejí rozporuplné výsledky efektu kouření na hladiny steroidů. U žen jsou výsledky kompaktnější. V naprosté většině studií nalézají výzkumníci u kuřáček nižší hladiny estrogenů a zároveň vyšší hladiny androgenů oproti nekuřáčkám. Jedná se ve výsledku o antiestrogenní efekt s následným zhoršením reprodukčních funkcí, včetně dysregulace menstruačního cyklu, premenstruačního syndromu, neplodnosti a dřívější menopauzy. Dokonce kouření snižuje efekt hormonální antikoncepce a hormonální substituce.

Odvykání kouření je doprovázeno značnými pohlavními rozdíly. Ženy mají s odvykáním kouření větší obtíže, anti-nikotinová terapie je u kuřáček méně efektivní. Jistě hrají významnou roli sociální faktory, kterými jsou ženy více ovlivnitelné, studie na zvířatech v kontrolovaných experimentech však podporují fakt, že sexuální odlišnosti v závislosti na nikotinu mají biologický základ.

Neuroaktivní steroidy hrají významnou roli ve vývoji, tíži závislostí a rozvoji abstinenčních příznaků. V literatuře je popisována tzv. teorie „cross-tolerance“. Působky ovlivňující stejný receptor jsou zaměnitelné. Pozitivní modulátory GABA_A receptoru (např. allopregnanolon) by mohly být využívány k léčbě závislostí na alkoholu, benzodiazepinech či barbiturátech a zmírnění symptomů při odvykání.

Závěr

Návykové látky zasahují do syntézy neuroaktivních steroidů řadou mechanismů, ovlivňují jejich hladiny a mění jejich účinky. Neuroaktivní steroidy se podílejí na rozvoji závislosti, jejich hladiny se mění v době abstinence, a tak ovlivňují úspěšnost odvykací léčby.

Podrobné poznání metabolismu neuroaktivních steroidů, jejich změn způsobených návykovými látkami a změn během odvykací léčby, a to jak ovlivňují její úspěšnost, by pak umožnilo jejich využití jako markerů úspěšnosti odvykací léčby a zároveň jejich terapeutické využití v léčbě závislosti, eventuelně jako prediktorů úspěšnosti léčby.

Kapitola 4 – Hormonální příčiny neplodnosti u žen

Luboslav Stárka

Hormony hrají významnou roli ve fertilitě žen i mužů. Fertilita závisí na souhrě několika mechanismů v hypotalamo-hypofyzárně-gonadální ose a pokud je tato souhra narušena, je narušena i produkce příslušných hormonů a to může být příčinou snížené plodnosti či neplodnosti. V následujících podkapitolách jsou uvedeny dvě z nejčastějších hormonálních poruch, hypoandrogenémie a hyperandrogenémie.

Hypoandrogenémie

Hypoandrogenémie u žen je nedostatečné zásobení organismu adrenálními nebo ovariálními androgeny: testosteronem, androstendionem nebo dehydroepiandrosteronem (DHEAS). Ve srovnání s hyperandrogenémií je nedostatečné produkci androgenů u žen věnována v odborné literatuře nepoměrně menší pozornost. Podle databáze PubMed na 400 článků o hyperandrogenémii bylo dosud uveřejněno jen osm prací o hypoandrogenémii. Domácí literatura si však tohoto tématu všímala poměrně výrazně ať již z hlediska ženské sexuality (Čepický 1998, Kubíček 1998, Pastor 1998) nebo z pohledu endokrinologie (Stárka 2007).

O podávání androgenů ženám se pokoušela již dříve z různých důvodů řada lékařů. První komplexnější práci navrhuující terapii hypoandrogenémie kombinací estrogenů a androgenů u žen s psychosexuálními problémy byla však až práce Studdova (1977) a potom s desetiletým odstupem příspěvek Sherwinův (1987) a Burgerův (1987). Systematičtěji se tímto problémem v literatuře setkáváme teprve v druhé polovině minulého desetiletí (Davis et al. 1995, Sherwin et al. 1997, Davis 1999).

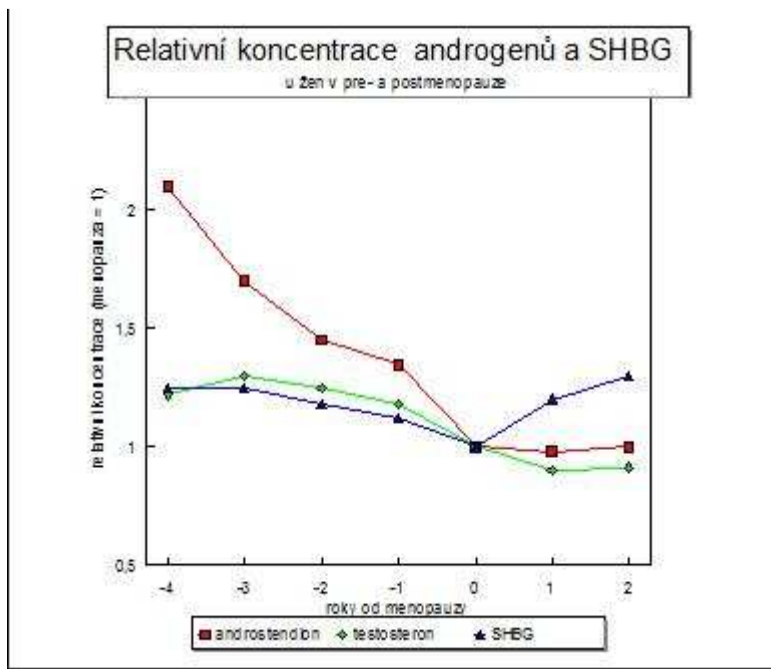
Zdroje androgenů u ženy

Přibližně dvě třetiny androgenů u žen v reprodukčním věku pocházejí z adrenální sekrece, zbývající třetina je ovariálního původu (Burger 2002). (Tabulka 4.1). Hlavní adrenální C19-steroid dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS) je sice slabým androgenem, ale zato jeho sekrece je řádově vyšší než sekrece ostatních androgenů. V periférii pak dochází k částečné přeměně androgenů z adrenálního zdroje na androstendion a z nich na hormony androgenně neaktivnější, testosteron a dihydrotestosteron.

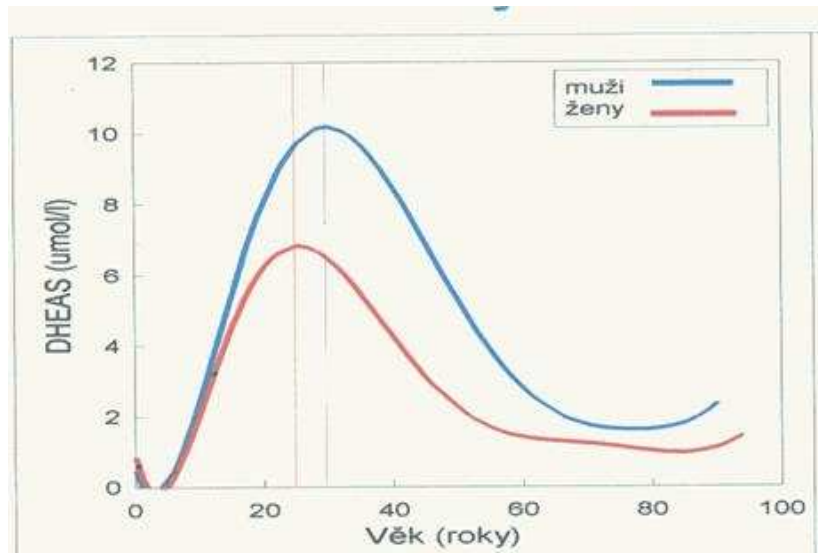
Tabulka 4.1 Původ a koncentrace androgenů u ženy (údaje převzaty z literatury)

androgen	Denní produkce (mg/den)	Koncentrace v plazmě (nmol/l)	Ovariální %	Adrenální %	Periferie %
Testosteron	0,1-0,4	0,6-2,5	25	25	50
Androstendion	1,4-6,2	1,5-5,4	50	50	0
Dihydrotestosteron		0,10-0,90	2	0	98
DHEA	6-8	3-35	20	50	30
DHEAS	3,5-20	2 000–15 000	0	100	0

Ovariem produkované androgeny testosteron a androstendion mají typickou cyklickou sekreci během menstruačního cyklu se vzestupem uprostřed cyklu. Ovariectomie před menopauzou i po ní snižuje koncentrace testosteronu asi na polovinu, snížení je vyvoláno také léčbou kortikoidy. V letech před menopauzou sekrece estrogenů ovariem klesá a i ovariální androgeny snižují svou hladinu. To platí především pro androstendion. Testosteron před menopauzou podle některých autorů mírně klesá, podle jiných stoupá (Sowers et al. 2009), mění se i SHBG a index volného testosteronu stoupá mezi 34 a 58 lety na dvojnásobek (z 1.3 na 2.5) (Sowers et al 2009). Zatímco vyhasínání estrogení sekrece ovariem pokračuje i po menopauze, ovariální androgenní sekrece se udržuje na poměrně stálé výši nebo dokonce i mírně stoupá (Obrázek 4.1). Výrazný pokles s věkem však vykazuje adrenální dehydroepiandrosteron (DHEA) a jeho sulfát (DHEAS) (Obrázek 4.2).



Obrázek 4.1 Změny hladin androstendionu, testosteronu a SHBG v perimenopauze (upraveno podle údajů z Burger et al. 2000).



Obrázek 4.2 Pokles dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEAS) v závislosti na věku (podle Šulcová et al. 1997).

Jen asi 1 % kolujícího testosteronu a dihydrotestosteronu je ve volné, biologicky plně a pohotově aktivní formě, zbytek je pevnou vazbou vázán na sexuální hormony vázající

globulin (SHBG) a volněji na albumin. Přesnějším ukazatelem biologické aktivního testosteronu je tedy jeho volná frakce – volný testosteron.

Důsledky snížené hladiny androgenů

Nejčastější potíží pacientek s nedostatečnou hladinou androgenů je snížení až ztráta libida, sexuální vzrušivosti a sexuálních představ. Nižší hladiny testosteronu vedou také k mírné redukci svalové hmoty - sarkopenii - a tělesného ochlupení, ke změně poměru tukové a netukové tkáně a distribuce tuku. U žen s nedostatkem androgenů se objevuje přetrvávající nevysvětlitelná únava a snížení pocitu pohody (well-being). Hypoandrogenémie zvyšuje riziko osteopenie a osteoporózy.

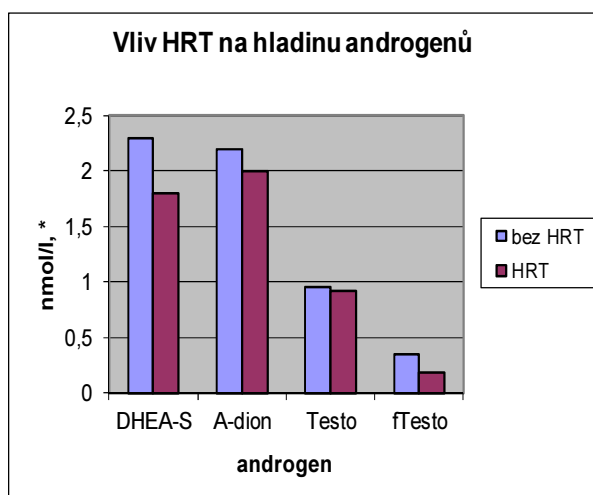
Podle různých pramenů 9-43 % žen trpí sexuální dysfunkcí (Davis 2009), jako zatěžující však tento stav pociťuje z nich jenom menší část (Palacios et al. 2009). V USA se počítá, že zhruba 16 milionů žen ve věku přes 50 let má běžně zkušenost s menší sexuální apetencí a že asi 4 miliony žen má poruchu definovanou jako hypoaktivní sexuální apetenci (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) (Krapof a Simon 2009). Nedostatečná sexuální apetence je tedy běžným problémem, který je však multifaktoriální a změna hormonálních hladin je pouze jednou z nezávislých příčin. Přináší však často další problémy v partnerském životě a také v sebehodnocení a životní spokojenosti a významně zhoršuje kvalitu života (Schwenkhagen a Studd 2009; Nappi a Lachowski 2009).

Stavy se sníženou hladinou androgenů

Mezi stavy s výraznou androgenní nedostatečností patří hypofyzární a adrenální insuficience a různé formy výpadu ovariální funkce jako předčasné ovariální selhání, ovarektomie a v menší míře i postmenopauzální změny ovariální funkce. Ovarektomované ženy mají celkový i biologicky dostupný testosteron o 40 – 50 % nižší než intaktní ženy ve věkovém rozmezí 50 – 89 let a jeho hladiny se u nich s věkem nemění. Nezanedbatelný je i věkem podmíněný výpad adrenální sekrece androgenů, resp. jejich prekurzorů – adrenopauza. Výrazným poklesem androgenů se vyznačuje adrenální insuficience primární i sekundární nebo stav po adrenalectomii. Změny v adrenální produkci androgenů mohou však být i důsledkem léčby kortikoidy, kdy je

utlumena vlastní nadledvinová produkce kortikoidů i androgenů. Také chronický stres snižuje adrenální produkci androgenů. Hypoandrogenémií vyvolává také podávání estrogenů, ať již ve formě hormonální náhradní terapie HRT nebo i dlouhodobé podávání orálních hormonálních kontraceptiv (Jayo et al. 2000). Také iatrogenní estrogenizace transsexuálek male-to-female vede k výraznému snížení androgenů a sexuální apetence (Elaut et al. 2008). Podávané estrogény zvyšují hladinu SHBG a tím snižují biologickou dostupnost androgenů (Obrázek 4.3) a působí také na sekreci gonadotropinů na centrální úrovni. Rovněž další iatrogenně navozené hypoandrogenní stavy jako je užívání analog gonadoliberinu při léčbě endometriózy, osteoporóza po léčbě kortikoidy či tyreoidálními hormony nebo premenopauzální ztráta kostní hmoty, premenopauzální syndrom a ztráta libida mohou být předmětem léčby androgeny.

Pokles androgenů je také průvodním jevem ve stáří a při závažných chronických onemocněních.



Obrázek 4.3 Celkový a volný testosteron, androstendion a dehydroepiandrosteron sulfát u postmenopauzálních žen bez substituce a na HRT. * pro DHEA-S $\mu\text{mol/l}$. HRT = hormonální substituční terapie. Podle Ali et al. 2009.

Diagnostika hypoandrogenémie

Klinické příznaky hypoandrogenémie jsou značně nespecifické, proto je pro diagnózu androgenní nedostatečnosti důležité stanovení kolujících androgenů.

Kritéria androgenní nedostatečnosti u žen dosud nebyla předmětem konsensu odborníků. Za relativní androgenní nedostatečnost zpravidla považujeme koncentraci celkového testosteronu pod 1,0 nmol/l, volného testosteronu pod 14 pmol/l a hodnotu indexu volného testosteronu FAI pod 1,75 (Tabulka 4.2). Na rozdíl od mužů však hodnota těchto kritérií není ověřena na velkých souborech a srovnáním s klinickými příznaky nedostatku androgenů.

Tabulka 4.2 Hodnoty celkového a volného testosteronu a indexu volných androgenů (FAI) u zdravých žen a u žen s androgenní nedostatečností (podle údajů z databáze Endokrinologického ústavu Praha).

Ukazatel	Referenční rozmezí	Hodnoty považované za nedostatečné
Celkový testosteron (TT)	1,5 ± 0,2 nmol/l	< 1,1 nmol/l
FAI (TT/SHBG x 100)	2,55 ± 0,39	< 1,75
volný testosteron (T)	19,6 ± 2,7 pmol/l	< 14,2 pmol/l
% volného T k T	1,22 ± 0,05 %	

Doporučení odborných společností se shodují v tom, že měřen má být celkový testosteron, i když přesnější charakterizaci androgenizace přináší údaje o volném testosteronu. Přesné metody měření volného testosteronu jako je ultrafiltrace nebo srážecí metody jsou natolik pracné, že se pro rutinní stanovení nehodí. Metoda analogového stanovení biologicky dostupného testosteronu, kdy se analog testosteronu váže na protilátku, ale nikoli na SHBG, přináší nesrovnávatelné výsledky mezi jednotlivými typy metod a zpravidla podhodnocuje. Dobrou informaci dává index volných androgenů (FAI), což je poměr testosteronu k SHBG x100, ovšem jen tehdy, nejsou-li hodnoty SHBG extrémně nízké nebo vysoké. Nejpřesnější je pak výpočet biologicky dostupného testosteronu (BAT) s pomocí koncentrace albuminu, testosteronu a SHBG a asociačních konstant testosteronu a SHBG a albuminu.

Hladiny celkového testosteronu nejsou dostatečně informujícím ukazatelem tam, kde dochází ke zvýšení globulinu vázajícího sexuální hormony (SHBG), např. u estrogenní nebo kombinované náhradní terapie (ERT a HRT) u žen s výpadem ovariální sekrece

estrogenů, u žen na perorální hormonální kontracepci, u žen s hyperfunkcí štítné žlázy a podobně. Pak je nutno přihlídnout k hladinám SHBG a určovat index volných androgenů, volný testosteron nebo biologicky dostupný testosteron.

Ačkoli výpad adrenální funkce bývá vzácnější příčinou hypoandrogenémie, je na místě kontrola hladin dehydroepiandrosteronu a jeho sulfátu, je-li na adrenální insuficienci podezření. Tato stanovení jsou užitečná i při dlouhodobějším podávání kortikoidů v různých formách z nejrůznějších důvodů.

Odběry na stanovení androgenů by se měly provádět ráno a u menstrujících žen ve folikulární fázi nebo uprostřed cyklu.

Substituční léčba androgeny

Léčba subnormálního zásobení androgeny u žen má podle řady studií příznivý vliv především na utlumené libido (Davis et al. 2008a,b; Anastadiadis et al. 2002; Braunstein 2002; Bolour a Braunstein 2005; Kingsberg et al. 2008). I když zřetelně přispívá k zlepšení sexuálního života, zlepšení pocitu pohody, a také k snížení únavy, zvýšení hydratace kůže a zlepšení stavu kostí, je zatím připouštěna světovými odborníky jen s výhradami, a to v těch případech, kdy snížení sexuální aktivity postižených žen by mohlo vést k narušení partnerského vztahu. Týká se to především mladších žen po hysterektomii a adnexektomii substituovaných estrogeny.

Doporučení americké Endokrinologické společnosti (Wierman et al. 2006) a další práce (Schower 2008) se staví k suplementaci testosteronem s výhradami a zatím ji obecněji nedoporučují pro nedostatečný počet ověřených studií a odvolávají se na dosud neznámé důsledky této terapie v delším časovém horizontu. Tato opatrnost byla však kritizována řadou dalších zkušených kliniků (Burger a Papalia 2009, Basaria a Dobs 2006), kteří doporučují individuální přístup u všech případů snížené sexuální apetence spojené s hypoandrogenémií, zejména po chirurgické menopauze a tam, kde hypoaktivní sexuální apetence ohrožuje partnerské vztahy.

Pro terapii se používají nejlépe transdermální formy testosteronových přípravků (gel, náplasti, krém) s dávkou 150 µg/den, výjimečně 300 µg/den. Obecně se doporučuje kombinovat androgeny s estrogení léčbou (Davis et al. 2008a,b, Nappi a Lachowski

2009). Bohužel transdermální přípravky s malým obsahem testosteronu nejsou zatím běžně dostupné. Ani v USA nebyl zatím FDA schválen žádný testosteronový přípravek určený pro léčbu ženské androgenní nedostatečnosti.

Zatímco estrogény s ohledem na sexuální dysfunkci zlepšují sexuální vzrušení, uspokojení a orgasmus, androgény zvyšují libido (Nappi a Lachowski 2009). Je však třeba počítat i s vedlejšími nežádoucími účinky, jakými jsou hirsutismus, akné, seborhoe, nepříjemně pociťované zvýšení sexuality, zvýšení hematokritu a retence vody. Protože se část DHEA transformuje na androgény a při terapii tímto steroidem se dosahují fyziologické hodnoty testosteronu, doporučují někteří autoři léčbu tímto steroidem v zemích, kde je dostupný.

Doporučená denní dávka DHEA je 25 – 50 mg, p.o. nebo transdermálně. Nižší dávky údajně nemají znatelnější účinek proti placebo, dávky vyšší jsou nefyziologické a mohou vyvolávat některé mírné nežádoucí účinky, které jsou reverzibilní a většinou se přičítají účinkům androgenů, na který je DHEA konvertován. Léčba DHEA je doporučována jako přírůstek k léčbě kortikoidy pro adrenální insuficienci u žen (Arlt et al. 1998), nikoli však tam, kde pokles hladin DHEA je důsledkem věku (Davison a Davis 2011).

Nedávné placebem kontrolované studie o substituční terapii testosteronem u žen s výraznou hypoandrogenémií zjistily signifikantní nárůst svalové hmoty, ale žádnou změnu v tělesném tuku (Miller 2009). Podobně příznivý účinek na tělesné složení po terapii testosteronem zejména v kombinaci s estrogény uvádí Davisová (Davis et al. 2009). Klesal celkový cholesterol a obsah celkového tuku, netuková tkáň rostla a zlepšovala se kostní denzita v kyčli a lumbálních obratlích.

Před zahájením léčby testosteronem a 1-2 měsíce po jejím započetí je třeba zkontrolovat lipidogram, hematokrit a jaterní enzymy a klinicky zhodnotit kožní projevy možné iatrogenní hyperandrogenémie.

Jaká jsou rizika léčby androgény?

Při použití testosteronu ve vyšších dávkách, které pak vedou k suprafyziologickým koncentracím kolujících hormonů, není vyloučen výskyt maskulinizačních příznaků v

menším nebo středním rozsahu. Ženská kožní adnexa jsou ke zvýšeným hladinám testosteronu a dihydrotestosteronu citlivá, při výskytu seborhoe, akné nebo hirsutismu je třeba dávku snížit nebo na nějaký čas léčbu zcela zastavit. Kromě projevů relativní hyperandrogenémie se poněkud mohou měnit některé parametry lipidogramu, ale riziko kardiovaskulárních onemocnění se nemění. Nepříjemně může být vnímána některými ženami zvýšená sexuální apetence a je třeba kontrolovat, zda nedošlo ke zvýšení hematokritu a retence vody. Tato rizika prakticky odpadají při terapii slabými androgeny typu DHEA nebo minimálními dávkami testosteronu. I tak je však třeba kontrolovat před začátkem léčby a 1 – 2 měsíce po jejím zahájení lipidogram, hematokrit a jaterní enzymy a pravidelně zhodnocovat, zda se neobjevují kožní známky nadbytečné androgenizace.

Dlouhodobá bezpečnost podávání testosteronu ženám v substituční dávce nebyla zatím dostatečně prokázána, např. účinek na mléčnou žlázu, endometrium nebo na metabolický syndrom. Vedlejší účinky několikaměsíční testosteronové léčby zahrnují mírnou až střední reversibilní akné a hirsutismus, a při podávání orálního, ale nikoli transdermálního hormonu i změny lipidogramu. Pohybují-li se výsledné hladiny testosteronu v horním referenčním rozmezí nebo i mírně nad ním, nezvyšuje to riziko hepatotoxicity, hyperplazie endometria nebo změn chování směrem k agresivitě a hostilitě. Nebyly zaznamenány žádné nepříznivé kardiovaskulární změny včetně krevního tlaku, hyperkoagulační stavy nebo polycytemie. Testosteron ve fyziologických dávkách nezvyšuje, naopak snad mírně snižuje riziko karcinomu prsu (Shufelt a Braunstein 2009).

Závěr

Androgenní nedostatečnost u žen je poměrně častý stav snižující kvalitu života. Jeho přesnější vymezení na základě klinických příznaků a laboratorních nálezů však dosud chybí. Androgenní substitute pomáhá v mnoha případech zlepšit sníženou sexuální apetenci a některé ukazatele tělesného složení. Krátkodobá rizika jsou nezávažná, dlouhodobý účinek testosteronové terapie je však dosud nejasný a je důvodem k opatrnosti při zavádění této terapie i u případů s prokázanou nedostatečností v produkci androgenů (Davison a Davis 2011). Léčba hypoandrogenémie testosteronem není

dosud standardizována a je zatím proto doporučována jen tam, kde snížení sexuální apetence vede k ohrožení partnerského vztahu. Pro léčbu testosteronem chybí dosud na trhu pro ženy vhodné a hlavně schválené přípravky. Léčba dehydroepiandrosteronem se pak bez podstatnějších výhrad doporučuje u případů adrenální insuficience substituovaných kortikoidy, eventuelně i u dlouhodobé kortikoidní terapie.

Rizika přiměřeně vedené androgenní substituce nejsou závažná, chybějí však dosud dlouhodobější studie, které by nás informovaly, jak trvalejší androgenní léčba může ovlivnit mléčnou žlázu a endometrium nebo ovlivnit rozvoj metabolického syndromu.

Vybraná literatura

1. Ali I, James T, Meston N, Wojnarowska F, Shine B. Age and hormone replacement therapy as factors influencing androgen levels in the postmenopausal female. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(2):202-7.
2. Anastasiadis AG, Davis AR, Salomon L, Burchardt M, Shabsigh R. Hormonal factors in female sexual dysfunction. *Curr Opin Urol.* 2002;12(6): 503-7.
3. Arlt W, Justl HG, Callies F, Reincke M, Hübler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(6): 1928-34.
4. Basaria S, Dobs AS. Clinical review: Controversies regarding transdermal androgen therapy in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91(12), p. 4743-4752.
5. Bolour S, Braunstein G. Testosterone therapy in women: a review. *Int J Impot Res.* 2005; 17(5): 399-408
6. Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil. Steril.* 77, Suppl.4, 2002: S94-S99.
7. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85,2000: 2832-2838.
8. Burger HG, Hailes J, Nelson J, Menelaus M. Effect of combined implants of estradiol and testosterone on libido in postmenopausal women. *Br Med J.* 1987; 294: 936-937.
1. Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency--testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sex Health.* 2006 May;3(2):73-8
2. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil. Steril.* 77, Suppl.4, 2002: S3-S5.
3. Čepický P. Sexuální hormony a ženská sexualita. *Moderní Gynekol Por.* 2005; 14(1):

4. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*. 1995; 21(3): 227-36.
5. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*. 2008;61(1-2):17-26.
6. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, Braunstein GD, Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, Koch H, Moufarege A, Studd J; APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med*. 2008 Nov 6;359(19):2005-17
7. Davis SR. Should women receive androgen replacement therapy, and if so, how? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):149-54.
8. Davis SR. The therapeutic use of androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999; 69(1-6): 177-84.
9. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. DHEA Replacement for Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6):1642-53.
10. Davison SL, Davis SR. Androgenic hormones and aging - The link with female sexual function. *Horm Behav* 2011; 59(5): 745-53.
11. Elaut E, De Cuyper G, De Sutter P, Gijs L, Van Trotsenburg M, Heylens G, Kaufman JM, Rubens R, T'Sjoen G. Hypoactive sexual desire in transsexual women: prevalence and association with testosterone levels. *Europ J Endocrinol*, 2008;158: 393-399
12. Jayo MJ, Register TC, Hughes CL, Blas-Machado U, Sulistiawati E, Borgerink H, Johnson CS. Effects of an oral contraceptive combination with or without androgen on mammary tissues: a study in rats. *J Soc Gynecol Investig*. 2000;7(4):257-65.
13. Kingsberg SA, Simon JA, Goldstein I. The current outlook for testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2008 Sep 2;5 Suppl 4:182-93.
14. Krapf JM, Simon JA. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009 Jul 20;63(3):213-9.
15. Kubiček V. Farmakoterapie ženské sexuality. *Moderní Gynekol Por*. 2005; 14(1):
16. Miller KK. Androgen deficiency: effects on body composition. *Pituitary*. 2009;12(2):116-24.
17. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas*. 2009 Jun 20;63(2):138-41.
18. Palacios S, Castaño R, Grazziotin A. Epidemiology of female sexual dysfunction. *Maturitas*. 2009; 63(2):119-23.
19. Pastor Z. Ženská sexuální dysfunkce. *Moderní Gynekol Por*. 2005; 14(1): xx-xx
20. Sherwin BN, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual function in oophorectomized women. *Psychosom Med*. 1987; 49: 397-409.
21. Sherwin BN, Gelfand MM, Brender W. Androgens enhance sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in surgical menopause. *Psychosom Med* 1997; 47: 397-409.

22. Shufelt CL, Braunstein GD. Safety of testosterone use in women. *Maturitas*. 2009 May 20;63(1):63-6.
23. Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? *Fertil Steril*. 2008;90(1):129-40.
24. Schwenkhagen A, Studd J. Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Maturitas*. 2009;63(2):152-9.
25. Sowers MF, Zheng H, McConnell D, Nan B, Karvonen-Gutierrez CA, Randolph JF Jr. Testosterone, sex hormone-binding globulin and free androgen index among adult women: chronological and ovarian aging. *Hum Reprod*. 2009; 24(9): 2276-85.
26. Stárka L. Hypoandrogenémie u žen. *Postgrad Med*. 2007; 9:719-721.
27. Studd JWW, Colins WP, Chakravarti S. Estradiol and testosterone implants in the treatment of psychosexual problems in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 47: 339- 351.
28. Šulcová J, Hampl R, Hill M, Stárka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocr* 1997;154:57-62.
29. Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W, Santoro N. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(10): 3697-710.

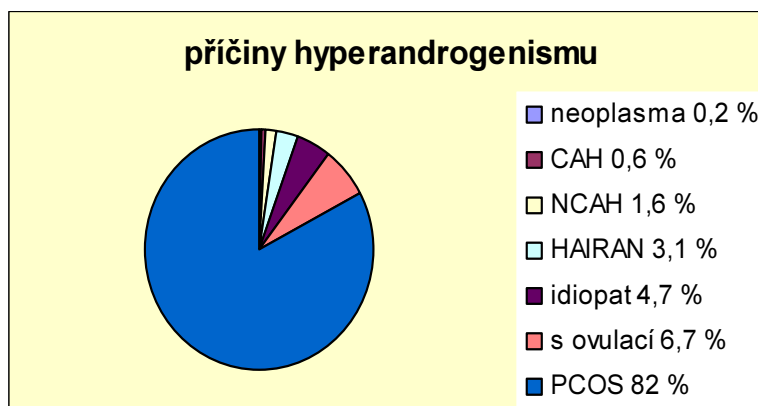
Hyperandrogenémie a syndrom polycystických ovarií (PCOS)

Hyperandrogenémie je zvýšená hladina kolujících androgenů, která je provázena klinickými příznaky androgenizace ženy z kategorie maskulinizačních nebo virilizačních příznaků. Klinické projevy jsou výrazně ovlivněny rasou, u některých asijských národů ani výrazně zvýšené hladiny androgenů nemusí vést k androgenizačním příznakům, ale jinde se objevují i bez zřetelnějšího zvýšení hladin androgenů.

Epidemiologie: V evropské populaci se odhaduje výskyt hyperandrogenizace u ženy až na 10 %, prevalence klesá od jihu k severu.

Etiologie: je velmi pestrá, příčiny ovariální nebo adrenální nadprodukce mohou být důsledkem vrozených enzymopatií, změn regulace produkční žlázy, nádorů, změn metabolisme androgenů nebo zvýšené aktivace receptorových mechanismů. Zvýšení androgenů u žen je průvodním příznakem u metabolického syndromu. Udává se, že z velkého souboru hyperandrogenizovaných žen mělo 82% syndrom polycystických

ovarií, ovariální příčina při současném ovulačním cyklu byla u 6,7%, syndrom HAIRAN (hyperandrogenémie s inzulinovou rezistencí a acanthosis nigricans) u 3,1%, adrenální příčina byla u 2,2% (klasická adrenální hyperplasie CAH u 0,6%, neklasická forma u 1,2 %, vzácně Cushingův syndrom) a v 0,2% byl příčinou nádor, převážně ovariální. (Obrázek 4.4). Zbytek připadal na nejasné příčiny a iatrogenní androgenizace (anabolika, hormonální kontracepce přípravky s vyšším androgenním účinkem gestagenní složky).



Obrázek 4.4 Distribuce hyperandrogenémie mezi různé diagnózy. CAH – vrozená adrenální hyperplasie; NCAH – neklasická CAH; HAIRAN – hirsutismus, inzulinová rezistence, acanthosis nigricans ; idiopat – idiopatický hirsutismus; s ovulací - PCOS s ovulačními cykly; PCOS – syndrom polycystických ovarií

Symptomatologie: Důsledkem hyperandrogenémie u žen je rozvoj některých příznaků, které jsou jinak sekundárními pohlavními znaky mužského pohlaví. Někdy je dělíme na lehčí příznaky maskulinizační a těžší příznaky virilizační. Maskulinizačními příznaky jsou: akné, seborhoe, mastná pleť, hirsutismus, difuzní alopecie, nepravidelnosti menstruačního cyklu, zvýšené libido, atrofie prsů, hydradenitis. Výraznější androgenizace způsobuje virilizaci: k maskulinizačním příznakům přistupuje akcentovaná virilizace: klitoromegalie, prohloubení a zdrsnění hlasu, frontotemporální alopecie, hypertrofie svalstva, mužský tělesný habitus a vyhasnutí menstruačního cyklu.

Zejména kožní příznaky hyperandrogenémie, akné a hirsutismus, eventuálně androgenní defluvium crinium je často ženami prožíváno velmi těžce. Nepříznivé subjektivní vnímání maskulinizačních příznaků nemusí být závislé na jejich skutečné intenzitě. Proto někteří autoři doporučují přijmout diagnózu hirsutismu i tam, kde tělesné ochlupení nepřesahuje běžnou míru, ale je ženou vnímáno jako psychická zátěž.

Diagnóza: spočívá v zhodnocení somatických známk, zejména kožních, a potvrzení hyperandrogenémie zvýšenými hladinami androgenů, nejčastěji stanovením celkového testosteronu, který by u žen neměl překračovat koncentraci 2,9 nmol/l. Užitečné je vedle celkového testosteronu i stanovení volného testosteronu, SHBG, dehydroepiandrosteronu, androstendionu a LH (Tabulka 4.3).

Tabulka 4.3 Referenční rozmezí některých ukazatelů androgenizace u žen v reprodukčním věku (použity údaje z literatury).

ukazatel	jednotky	rozmezí
testosteron	nmol/l	0,5-3,0
volný testosteron	pmol/l	14-25
androstendion	nmol/l	1,5-5,4
dehydroepiandrosteron sulfát	μmol/l	0,66- 14,5
dihydrotestosteron	nmol/l	0,10-0,90
SHBG	nmol/l	40-95
FAI ((T/SHBG x 100)		1,7 - 3,0

- Jestliže je testosteron vyšší než dvojnásobek horní hranice referenčního rozmezí, doporučuje se stanovení DHEAS.
- DHEAS nad 20 μmol/l ukazuje na adrenální tumor secernující androgeny.
- Je-li DHEAS normální, může být diagnózou buď ovariální hypertekóza (asociovaná s inzulínovou rezistencí) nebo ovariální tumor secernující androgeny (Pugeat et al 2010).
- Méně často je zvýšený testosteron spojen s výraznějším zvýšením SHBG, zřejmě jako výsledek medikace s estrogením účinkem (tamoxifen, raloxifen, op'DDD), hypertyreózy nebo jaterního onemocnění.

- Normální testosteron u pacientek se zřejmými hyperandrogeními symptomy (hirsutism, seborrhoe, akné) je třeba interpretovat opatrně.
- SHBG je obvykle snížen při nadváze, u metabolického syndromu nebo u diabetu s rodinnou anamnézou.

Diferenciální diagnóza: primárním úkolem je odlišit poměrně vzácnou příčinu zdroje androgenů z ovariálních nebo adrenálních nádorů produkujících androgeny. Podezření na nádorovou příčinu vyvolává náhlý nástup příznaků, zejména až po dosažení dospělosti, jejich rychlá progresse a rychlý nástup virilizačních příznaků. Podezření pak potvrzují zobrazovací metody. Příčiny adrenální většinou pomůže odhalit stanovení 17α -hydroxyprogesteronu, který je zvýšen při vrozené adrenální hyperplasii u nadledvinových enzymopatií. U neklasické formy je toto stanovení rozhodující až po stimulaci ACTH. Cushingův syndrom odliší jednak klinické příznaky, jednak laboratorní vyšetření: zvýšené hladiny kortizolu, zploštění jeho diurnálního cyklu, vyšší kortizol v moči, dexamethasonový supresní test a další. Nejčastěji za hyperprodukcí androgenů zodpovídá ovarium (syndrom polycystických ovarií), ale často i při zřetelné nadprodukcí androgenů ovariem nalézáme i jejich zvýšenou produkci adrenální.

Nejdůležitější pro diferenciální diagnostiku je potřeba rozpoznat nádorovou příčinu hyperandrogenizace. Z klinických příznaků na ně může upozornit náhlý nástup, rychlá progresse a nástup virilizačních znaků. I když neplatí přímý vztah mezi koncentrací testosteronu a závažností onemocnění, hladiny celkového testosteronu nad 6 nmol/l by měly vždy vést k podrobnějšímu zobrazovacímu vyšetření k vyloučení maligního nádoru. Je však třeba upozornit, že některé ovariální androgenizující nádory (arrhenoblastom) mohou i při přehlednutelné velikosti být zdrojem vysokých hladin androgenů. Vzácné adrenální tumory secernující androgeny se často vyznačují extrémními hladinami dehydroepiandrosteronu.

Z možností v diferenciální diagnóze jsou nejdůležitější **kongenitální adrenální hyperplasie (CAH)** a **syndrom polycystických ovarií (PCOS)**.

Kongenitální adrenální hyperplasie je adrenální enzymopatie s vážnoucím posledním krokem biosyntézy glukokortikoidů. Blok 21-hydroxylázy nebo blok 11α -hydroxylázy vede k tomu, že se hromadí prekurzory glukokortikoidů (17α -hydroxyprogesteron, 17 -

OHP), které jsou pak využity k biosyntéze androgenů. Referenční rozmezí pro 17 α -hydroxyprogesteron je uvedeno v Tabulce 5.4. Zatímco klasická adrenální hyperplasie je obvykle dobře rozpoznána pediatry (novorozenecký screening), CAH neklasická se může projevit až v dospívání zvýšenou androgenizací.

Tabulka 4.4 Referenční rozmezí hladiny 17 α -hydroxyprogesteronu

Věk (roků)	17 α -OHP (nmol/l)
9-14	0,3-7,7
15-30	1,1-8,4
nad 30	0,3-4,5

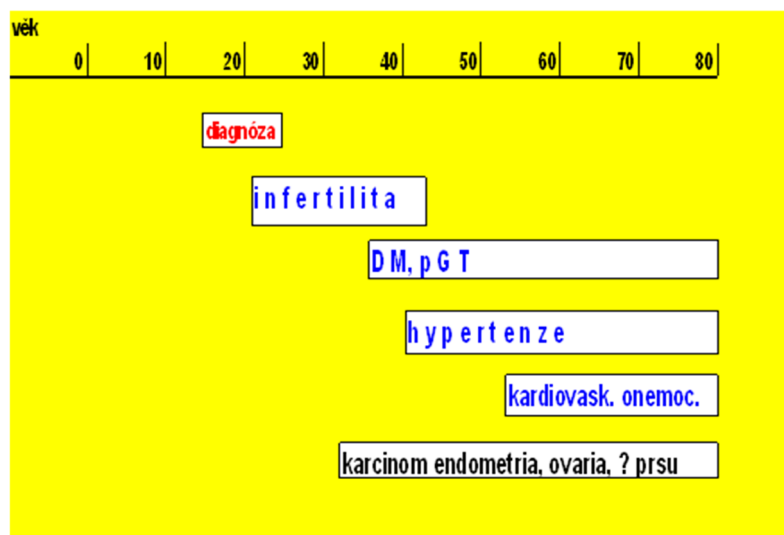
Prevalence neklasické CAH (CAH s pozdním nástupem, late-onset-CAH) má poměrně vysokou prevalenci 1:100 až 1:1000, ale jsou známa etnika s prevalencí 1:27.

Laboratorně je 17-OHP jen mírně nad normou nebo zcela v normálním rozmezí. Rozhoduje pak dynamický test po stimulaci ACTH, ve které je pozitivním nálezem vzestup 17-OHP na nebo nad čtyřnásobek bazální hodnoty.

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je nejčastější ženskou endokrinopatií, postihuje až 5 - 15 % žen v reprodukčním věku. Prevalence je závislá na rasových, geografických a kulturních podmínkách a závisí také na definici syndromu. V r. 1990 platila definice NIH, která požadovala současný výskyt anovulace a hyperandrogenémie. V roce 2003 evropská a americká ESHRE – ASRM definovala PCOS jako současný výskyt dvou ze tří kritérií – menstruační dysfunkce, hyperandrogenémie a polycystická ovaria. Jednoznačné diagnostické kritérium však neexistuje. I hyperandrogenémie je definována poměrně volně, může jít o celkový testosteron, volný testosteron, index volných androgenů, další androgeny (androstendion, DHEA), podobně nejsou přesněji definovány menstruační nepravidelnosti. Dříve se uváděl zvýšený poměr LH/FSH (nad 2,5 nebo nad 3) jako typický pro PCOS, dnes však víme, že je to znak nepříliš specifický. Sonografie ovarií

odhalující polycystická ovaria, by měla být provedena zkušeným sonografistou, nejlépe transvaginálně.

PCOS kromě hyperandrogenismu a poruch fertility přináší další rizika, zejména zvýšenou inzulínovou rezistenci (Obrázek 4.5).



Obrázek 4.5 Časový nástup rizik u pacientek s PCOS DM – diabetes mellitus 2. typu; pGT – porušená glukózová tolerance.

Terapie: u vzácnější nádorové androgenizace je léčbou odstranění nádoru. U adrenálních příčin je vedle kosmetických prostředků vhodná hormonální antikoncepce s antiandrogenní složkou (cyproteronacetát, medroxyprogesteronacetát) nebo s přidáním dalšího antiandrogenu (spironolakton, flutamid aj.). Součástí léčby je i blok produkce nadledvinových steroidů podáváním účinných kortikoidů (dexamethason, prednison) ve fyziologické dávce. U syndromu polycystických ovarií je léčbou příznaků androgenizace podávání hormonální antikoncepce eventuelně s přidávkem antiandrogenně působících přípravků a ke zlepšení často přítomné inzulínové rezistence podávání metforminu. Pro mírné formy idiopatického hirsutismu je často nejvhodnějším řešením účinná kosmetická úprava.

Prognóza: Účinnost léčby se pohybuje okolo 80% u maskulinizačních příznaků, které se však většinou pouze zmírňují, ale neodstraní se úplně, pokud není odstraněna příčina (nádory).

K dosažení stavu žádoucího pro ženy je vhodné u kožních příznaků použít zároveň kosmetické postupy.

Vybraná literatura

1. Diamanti-Kandarakis E, Papailiou J, Palimeri S. Hyperandrogenemia: pathophysiology and its role in ovulatory dysfunction in PCOS. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006; Suppl 1: 198-204.
2. Cibula D, Stárka L, Vrbíková J. Syndrom polycystických ovarií. Maxdorf-Jessenius, Praha 2004, str. 121
3. Cibula D., Henzl MR, Živný J.: Základy gynekologické endokrinologie. Grada, Praha 2002, str. 340.
4. Fanta M, Cibula D, Vrbíková J, Bendlová B, Snajderová M. [Late (non-classic) adrenal hyperplasia]. *Česká Gynekol.* 2007; 72(2): 144-8
5. Mofid A, Seyyed Alinaghi SA, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(3): 433-43.
6. Pugeat M, Déchaud H, Raverot V, Denuzière A, Cohen R, Boudou P; French Endocrine Society. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71(1):2-7.
7. Stárka L. Hirsutismus. Farmakoterapie pro praxi. Maxdorf-Jessenius, Praha 2011, str. 101

Kapitola 5 – Onemocnění štítné žlázy a laboratorní diagnostika

Ondřej Topolčan, Šárka Svobodová, Radek Kučera

Onemocnění štítné žlázy jsou nejčastějším endokrinologickým onemocněním. Diagnostika onemocnění štítné žlázy se až do objevení imunoanalytických metod opírala především o subjektivní příznaky, objektivní příznaky manifestního onemocnění (např. myxedém u hypotyreózy, oční příznaky u hypertyreózy, apod.). Z laboratorních parametrů se využívalo hlavně stanovení cholesterolu a vyšetření basálního metabolismu, které v současné době není v klinické praxi prováděno vůbec. Zavedení stanovení tyreoidu stimulujícího hormonu neboli tyreotropinu (TSH), stanovení celkových hormonů a vazebné kapacity hormonů štítné žlázy a z těchto hodnot vypočítávané indexy volného tyroxinu (T4) významně zlepšilo diagnostiku. Optimální diagnostiku pak umožnilo zavedení ultracitlivého stanovení TSH (tzv. stanovení 3. generace), zavedení stanovení volných hormonů a stanovení protilátek. Imunoanalytické metody jsou tedy v tyreologii využívány především pro určení funkčního stavu štítné žlázy. Navíc však umožňují usuzovat na etiologii onemocnění a monitorovat jeho průběh. V rutinní praxi se s jejich pomocí volí, optimalizuje a kontroluje léčba. Jako jedno z mála imunoanalytických vyšetření našla tato stanovení využití i ve screeningu a dokonce i v primární a sekundární prevenci.

Přehled testovaných parametrů funkce štítné žlázy je uveden v Tabulce 5.1.

Tvorba hormonů štítné žlázy a její regulace

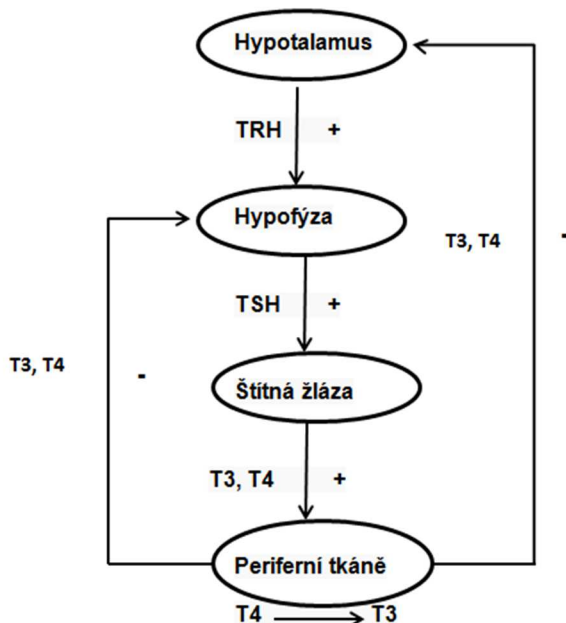
Štítná žláza se nalézá na přední straně krku paratracheálně před hrtanem a jícnem. Skládá se ze dvou laloků propojených istmem. Laloky jsou velké asi 6 x 3 x 1 cm. Objem štítné žlázy měřený sonograficky je u žen do 18 ml a u mužů do 22 ml.

Tabulka 5.1 Parametry používané v diagnostice onemocnění štítné žlázy

Parametr	Zkratka	Poznámka
Hormony		
Tyreotropin	TSH	Základní parametr
Tyroxin celkový a volný	tT4, FT4	Doplňující parametr
Trijodtyronin	tT3, FT3	Doplňující parametr
Reverzní T3	rT3	Parametr pro výzkumné studie
Tyreoglobulin	TG	Parametr pro výzkumné studie
Kalcitonin	CT	Diagnostika medulárního karcinomu
Transportní bílkoviny		
Tyroxin binding globulin	TBG	Hlavní transportní bílkovina
Transtyretin (Tyroxin binding prealbumin)	TTR, TBPA	
T4 binding lipoprotein	TBL	
Albumin		
Autoimunní protilátky		
Protilátky proti tyreoidální peroxidáze	Anti TPO	Význam pro etiologii onemocnění
Protilátky proti tyreoglobulinu	Anti Tg	Význam u nádorů
Protilátky stimulující TSH receptor	TRAK	Význam pro etiologii onemocnění
Jodurie		Odpad jodu do moči

Funkční jednotkou štítné žlázy je folikul. Výstelkou folikulu je jednovrstevný žláznatý epitel, který je vyplněn folikulární tekutinou.

Nadřazenými centry pro řízení funkce štítné žlázy je hypofýza produkující tyreotropin (TSH), jehož hlavní funkcí je stimulace růstu folikulárního epitelu a tím zvyšování syntézy hormonů štítné žlázy. Sekrece tyreotropinu je regulována hypotalamickým tyreoliberinem (TRH). Celý systém je řízen zpětnovazebným mechanismem (hypotalamo-hypofyzárně-tyroidální osa, Obrázek 5.1.).



Obrázek 5.1 Hypotalamo-hypofyzárně-tyroidální osa. Znaménky + a – jsou znázorněny pozitivní a negativní zpětnovazebné regulace.

Sekreci TRH, TSH a hormonů štítné žlázy ale významně mění i další vlivy: emoce, chronický stress, stav imunitního systému, stav výživy a především i jiné hormony (somatostatin, prolaktin, adrenotropin, dopamin, kortikoidy, inzulin, estrogeny, androgeny).

Základní funkcí štítné žlázy je aktivní vychytávání jodu z krevního oběhu, jeho skladování, organifikace a syntéza hormonů štítné žlázy.

Syntéza hormonů štítné žlázy probíhá z mono- a diiodtyrozinů navázaných na vazebnou bílkovinu tyreoglobulin (TBG). Oba hormony štítné žlázy obsahují dvě molekuly aminokyseliny tyrozinu. Liší se pouze počtem navázaných atomů jodu. **Trijodtyronin (T3)**, jak vyplývá z názvu, má 3 atomy jodu, tetrajodtyronin, který je však znám především pod názvem **tyroxin (T4)**, má 4 atomy jodu. Po uvolnění z vazby na tyreoglobulin jsou hormony štítné žlázy secernovány do krve. V krvi jsou transportovány navázané na transportní bílkoviny, část je ve volné formě tzv. **free hormony FT3 a FT4**. V laboratorní diagnostice se stanovují jednak celkové hormony

cirkulující v plasmě označované jako total (TT3 a TT4), a také již zmíněné volné hormonální frakce **FT3 a FT4**.

V Tabulce 5.2 jsou shrnuty vlastnosti hormonů štítné žlázy. Z tabulky vyplývá charakteristika obou hormonů. Hlavním biologicky aktivním hormonem v organismu je T3. Má přibližně 3,5 krát vyšší metabolickou aktivitu, vzniká především v cílových tkáních přeměnou T4, má podstatně vyšší distribuční objem, vyšší buněčnou frakci a podstatně kratší biologický poločas. Podíl volné frakce pro T3 je 0,1 % z celkového množství a podíl volné frakce pro T4 je přibližně 0,01 %.

Tabulka 5.2 Charakteristika hormonů štítné žlázy

Parametr	T3	T4
Produkce ve štítné žláze (%)	20	100
Relativní metabolický efekt	1,0	0,3
Vázaná frakce (%)	99,9	99,99
Volná frakce (%)	0,1	0,01
Distribuční objem (l)	40	10
Buněčná frakce (%)	64	15
Biologický poločas (dny)	0,7	6,5

Funkce hormonů štítné žlázy

Hlavní význam hormonů štítné žlázy u dospělých tkví v regulaci metabolismu. Hormony štítné žlázy optimalizují proteosyntézu a intermediární metabolismus lipidů i glycidů. Mají pozitivně chronotropní a inotropní vliv na oběhovou soustavu. Jsou to hormony kalorigenní, mají zprostředkované katecholaminové aktivity. Zvyšují činnost CNS (zvýšená dráždivost, zrychlení reflexní odpovědi).

U plodu v intrauterinním období ovlivňují tyto hormony vývoj a diferenciaci CNS a proces myelinizace. Nedostatek T4 během vývoje vede k poruchám růstu a diferenciaci nervových buněk a obecně lze stav charakterizovat jako porušení psychomotoriky.

Další látky související s hormony štítné žlázy

Transportní bílkoviny

Tyroxin binding globulin (TBG) – glykoprotein o molekulové hmotnosti 54 kD (obsah glycidů v molekule je 20 %). Má asi 20krát větší afinitu pro T4 než pro T3. Za septického stavu dochází působením proteáz k odštěpení části TBG o molekulární hmotnosti asi 5 kD. Takto změněný TBG má daleko menší afinitu především k T3, ale i T4. Při léčbě estrogeny a fyziologicky v těhotenství dochází ke zvýšení syntézy TBG.

TTR, dříve označovaný jako **tyroxin binding protein**, je neglykovaný protein existující v komplexu s retinolem. Jeho biologický poločas je 2 dny. Je hlavní transportní bílkovinou hormonů štítné žlázy v mozkomíšním moku a v mozku. Jeho poločas se výrazně zkracuje a jeho afinita pro T3 a T4 se snižuje při akutních i chronických onemocněních.

Albumin – afinita hormonů štítné žlázy k albuminu je výrazně nižší než k výše jmenovaným dvěma transportním bílkovinám, ale přesto má nezastupitelnou roli v jejich transportu.

T4 binding lipoprotein - tento transportní lipoprotein má podstatně nižší afinitu než TBG. Jeho význam v transportu není znám. Předpokládá se, že má význam pro transport do některých specifických tkání.

V Tabulce 5.3 jsou uvedeny podíly navázaných hormonů štítné žlázy na jednotlivé transportní bílkoviny.

Tabulka 5.3 Vazba tyreoidálních hormonů na transportní proteiny

Hormon	TBG	TTR (TBPA)	Albumin	T4 BL
Tyroxin (T4)	65 - 70 %	10 - 15%	15 - 20 %	3 - 6 %
Trijodtyronin (T3)	75 - 80 %	10 %	10 %	3 %

Autoimunitní protilátky

Tvorba protilátek proti antigenním strukturám štítné žlázy způsobuje autoimunitní onemocnění štítné žlázy. U zdravé populace v ČR se vyskytují pozitivní protilátky proti štítné žláze přibližně v 7 %. Ve výskytu protilátek jsou značné geografické rozdíly. S věkem počet pozitivních nálezů autoproti látek narůstá, což nepochybně souvisí s tím, že s věkem narůstá i frekvence výskytu autoimunních onemocnění.

Protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO)

Tyto protilátky, dokud nebyla známa jejich struktura ani funkce, byly podle zdroje označovány jako antimikrosomální protilátky. V poslední době řada prací ve světě, ale i z ČR prokázala, že vysoká hladina anti-TPO protilátek se vyskytuje ve vysokém procentu u nemocných s nádory prsu a kolorekta, a doporučují asymptomatický výskyt anti-TPO protilátek považovat za rizikový faktor nádorového procesu.

Protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg).

Anti-Tg často doprovázejí anti-TPO, mají menší diagnostický význam. Pozitivita anti-TPO protilátek prakticky vždy předchází pozitivitu anti-Tg protilátek. Anti-Tg protilátky reagují a tím neutralizují tyreoglobulin a způsobují falešně snížené nebo dokonce nulové hodnoty tyreoglobulinu. Proto je ve všech doporučených postupech pro diagnostiku onemocnění štítné žlázy resp. pro diagnostiku a monitoraci léčby nádorů doporučováno vždy současně vyšetřovat Tg a anti-TG. Anti-Tg však mohou významně rušit stanovení tyreoglobulinu tím, že ho maskují a způsobují falešně negativní výsledek.

Protilátky proti TSH receptorům (TRAK)

Tyto protilátky jsou několika druhů, ale v zásadě je možno je rozčlenit do dvou skupin – protilátky TSH stimulující a protilátky TSH receptory inhibující. Běžnými imunoanalytickými metodami se stanovuje celkové množství těchto protilátek. Odlišit oba typy protilátek od sebe je možno pouze biologickou titrací. Vyšetřování hladin autoproti látek má diagnostický a prognostický význam.

Onemocnění štítné žlázy

Onemocnění štítné žlázy (neboli tyreopatie) jsou v ČR velmi častá. U nás se udává, že až 4 - 6% populace je postiženo různými tyreopatiemi. Ženy jsou postiženy 4 – 8krát častěji než muži (10 - 15% žen ve věku nad 50 let a 30 - 40 % žen ve věku nad 70 let). Tyreoidální onemocnění mají heterogenní příčiny. Z vnějších vlivů jsou to nedostatek jódu v potravě a strumigeny (látky narušující vstřebávání a organifikaci jódu), infekce, záření či trauma. Z vlivů vnitřních se jedná o genetickou predispozici, vrozené poruchy receptorů a enzymů nebo agenezi štítné žlázy.

Tyreopatie lze rozdělit podle

- změn ve velikosti a tvaru štítné žlázy či její morfologii,
- poruchy funkce hormonální produkce,
- etiologie onemocnění.

Většinou je však jak diagnostický, tak léčebný pohled komplexní.

Pro rozlišení funkčního stavu štítné žlázy na **eufunkci**, kdy porucha funkce není přítomna, na **hypofunkci**, kdy je snižená činnost štítné žlázy, nebo **hyperfunkci**, kdy je činnost zvýšená, nám postačující informaci poskytne vyšetření TSH doplněné o vyšetření T4 (v nezbytně nutném případě odlišení vzácných centrálních - hypofyzárních poruch funkce).

Přehled onemocnění, u kterých je vhodné provádět stanovení parametrů funkce štítné žlázy, je uveden v tabulce 5.4.

Tabulka 5.4 Chorobné stavy, u kterých je vhodné provádět vyšetření parametrů štítné žlázy

Onemocnění	Hlavní	Doplňkové	Neprovádět
Centrální hypofunkce	TSH, FT4	TRH test	FT3, Protilátky
Centrální hyperfunkce	TSH, FT4		FT3, protilátky
Struma	TSH ,FT4	Protilátky	
Hypothyreóza	TSH	FT4, anti- TPO	FT3, anti-Tg

Tabulka 5.4. pokračování

Onemocnění	Hlavní	Doplňkové	Neprovádět
Hashimotova struma	TSH, FT4, Anti- TPO		FT3, anti-Tg, TRAK
Subklinická hypotyreóza	TSH, FT4	Anti-TPO	FT3, anti-Tg, TRAK
Hypertyreóza	TSH	fT4, fT3	Anti-TPO, anti-Tg
Tyreotida GB typu	TSH, FT4 TRAK		Anti-Tg , anti-TPO
Toxická nodulární struma	TSH, FT4 TRAK		Anti-Tg, anti-TPO
Nádor - diagnostika	Tg, anti-Tg	FT4, TSH	TRAK, anti-TPO
Nádor - léčba	TSH, Tg, anti-Tg, FT4		Anti- TPO, TRAK, FT3
Medulární karcinom	CT, CEA		TSH, FT3, FT4, protilátky

Prostá struma

Difúzní nebo uzlovité zvětšení štítné žlázy bez vrozených enzymatických či receptorových defektů, deficitu jódu, zánětu, nádoru nebo funkční poruchy. Diagnostika se opírá o normální hodnoty TSH a tyreoidálních hormonů, negativní titry anti- TPO a anti-TG a o sonografický průkaz zvětšení štítné žlázy. Léčí se adjuvantním podáváním hormonů štítné žlázy. V případě velké strumy, retrosternální a s mechanickým syndromem je někdy nezbytné řešení chirurgické. Je rovněž možno se pokusit i o zmenšovací léčbu radiojódem.

Hypotyreóza

Jedná se o onemocnění s nedostatečnou produkcí hormonů štítné žlázy, kdy následným nedostatkem v tkáních dochází k tyreoidální hypofunkci. Podle lokalizace poruchy hovoříme o hypotyreóze terciální (hypotalamické), sekundární (hypofyzární) nebo primární.

Centrální hypotyreózy jsou vzácná onemocnění způsobená onemocněním hypotalamu nebo hypofýzy. U hypotalamického syndromu se nejvíce uplatňuje převaha dopaminergního vlivu nebo zánětlivé onemocnění hypotalamu. Etiologie hypofyzárního poškození bývá mnohočetná. Je to poporodní poškození (Sheehanův syndrom), panhypopituitarismus přítomný jednak ve stáří – Simondsova kachexie, nebo nádory hypofýzy bez hormonální sekrece a utlačující funkční tkáň nebo benigní či maligní nádory vně hypofýzy působící útlak, např. kranyofaryngom. V současné době jsou asi nejčastější autoimunní onemocnění hypofýzy – hypofyzitidy. Imunologické vyšetření TSH a tyroxinu po zátěžovém testu tyreoliberinem TRH umožní rozlišit lokalizaci poruchy. Po TRH dojde vzestupu TSH a T4, pokud jde o hypotalamickou formu. U hypofyzární formy se hodnoty před a po podání tyreoliberinu neliší. Vhodné je doplnění vyšetřením všech hypofyzárních hormonů především pro stanovení etiologie onemocnění a případně pro volbu léčby. Ve srovnání s periferní hypotyreózou jde o oligosymptomatické onemocnění (není myxedém) a zpravidla se sdružují s příznaky nedostatku dalších hormonů řízených hypotalamo-hypofyzární osou (pohlavní žlázy, nadledviny). Hypotalamický syndrom bývá nejčastěji způsoben zánětem, hypofýza bývá poškozena spíše adenomem, u dětí kranyofaryngomem. Léčí se jednak základní onemocnění, jednak se provádí hormonální substituce.

Primární hypotyreóza (periferní) je nejčastější. U nás vzniká hlavně na podkladě chronického autoimunitního zánětu (Hashimotova tyreotida). Může být důsledkem i zevních vlivů, ozáření oblasti krku a horní poloviny hrudníku, po léčebné aplikaci radiojodu ^{131}I , působením potravních strumigenů, lithia, léčiv na bázi sulfonamidů (chemoterapeutika, PAD, diuretika), vzácně vrozenou poruchou (ageneze, dysplazie). Projevuje se únavou, zapomnětlivostí, zimomřivostí, otoky (tuhý myxedém) a přibíráním na váze i při snížené konzumaci potravin a ztrátě chuti k jídlu. Do obrazu onemocnění patří zácpa, suchá a akrálně chladná kůže, chrapt.

Diagnózu potvrzuje zvýšená hladina TSH, snížená hladina T4, hladina T3 je většinou normální nebo snížená (její vyšetření však nemá pro diagnózu význam a není účelné jej provádět). Stanovení protilátek anti-TPO potvrdí imunotoxickou etiologii (Hashimotova nebo Riedlova struma). Pro posouzení závažnosti onemocnění však nemá význam. Důležité je pouze, zda jsou nebo nejsou přítomny. Přítomnost protilátek

je důležitá především pro frekvenci kontrol nemocných se subakutní hypotyreózou a i pro zahájení léčby u těchto osob. Sonografické vyšetření umožní posoudit velikost štítné žlázy a její vztah k okolí, pokud je hypofunkce provázena zvětšením štítné žlázy – strumou, charakter zvětšení – difuzní nebo uzlovité.

Léčba spočívá v substituci syntetickými hormony, v řadě preparátů jde o kombinace T4 a T3 v určitém poměru. Hlavní zásadou pro monitoraci léčby je, že při zahájení léčby nebo změně léčby by kontrolní vyšetření nemělo být provedeno dříve než za 6 týdnů. Pokud nejsou přítomny komplikace a při nastavené terapii postačí kontrola 1krát za 6 měsíců a kontrola hladin anti- TPO jedenkrát za rok, eventuelně za dva roky.

Syndrom nízkého T3

Jedná se o stav charakterizovaný opakovaně nízkým FT3 při fyziologických hodnotách FT4 i ssTSH. Jedná se o ochrannou reakci organismu, při které dochází ke konverzi T4 periferní deiodázou (typu III) na hormonálně neúčinný reverzní trijodtyronin (rT3). Příčinou bývá vedle vysokého věku hladovění a těžká onemocnění (cirhóza jater, chronická renální nebo kardiální insuficience, infarkt myokardu, malignity). Organismus se tak brání vyčerpání energetických rezerv. Léčba tohoto stavu je kontraindikovaná! Spontánní vzestup FT3 může mít pozitivní prognostický význam.

Hypertyreóza

Podobně jako hypofunkce, můžeme tyreotoxikózy dělit na primární a centrální (sekundární + terciální). Paraneoplastické kvartérní tyreotoxikózy jsou vzácné. Nejzávažnější formou hyperfunkce je tyreotoxická krize, která přes intenzivní resuscitační péči končí v polovině případů smrtí.

Centrální hypertyreózy jsou podobně jako je tomu v případě hypofunkcí rovněž vzácná onemocnění. Adenom hypofýzy, který může vyvolat sekundární tyreotoxikózu s nadprodukcí TSH, patří mezi raritní onemocnění. Paraneoplastická hyperfunkce z ektopické nadprodukce TRH byla popsána u ojedinělého případu mozkového nádoru.

Primární hypertyreóza je u nás nejčastěji způsobena autoimunitní stimulací receptoru pro TSH (Gravesova-Basedowova nemoc). Vzácnější příčinou je tyreotoxikóza

vyvolaná autonomním adenomem s nadprodukcí tyroxinu (toxadenomem). Ještě vzácnější je u nás difúzní autonomie, která je uváděna jako častá příčina tyreotoxikózy v některých zemích západní Evropy. Hyperfunkce může být vyvolána předávkováním hormony štítné žlázy nevhodně zvolenou léčebnou dávkou nebo úmyslně u pacientů s psychickými poruchami. U starších pacientů vzniká hypertyreóza v polynodózní strumě, zejména po jódové zátěži (RTG kontrast, Amiodaron). Tyreotoxické příznaky mohou přechodně provázet i subakutní záněty nebo generalizaci diferencovaných karcinomů štítné žlázy (DTC). Klinické projevy jsou vyjádřeny v plném rozsahu jen u autoimunitní tyreotoxikózy, hyperfunkce z jiných příčin postrádají příznaky derivačního syndromu (akropatie, orbitopatie a pretibiální myxedém). Pacienti jsou hyperaktivní, mají poruchy spánku, jsou sociálně konfliktní a někdy depresivní. Hubnou i při zvýšeném příjmu potravy, mívají průjmy, jsou horkokrevní, kůže je akrálně teplá, jemná a vlhká, nad hrudníkem sálá. Vlasy jsou jemné a lámavé. Charakteristický je jemný třes rukou, lépe patrný pohmatem než zrakem. V laboratorním nálezu klesá koncentrace prakticky všech produktů intermediálního metabolismu. Nejvýraznější je hypocholesterolemie. Pro diagnózu je typický vzestup fT3, fT4 a pokles ssTSH až k neměřitelně nízkým hodnotám. Tyreotoxikóza je nejčastější příčinou fibrilace nebo flutteru síní u mladých pacientů. RAŠ se zkracuje pod 270 ms. Sonograficky se zobrazuje difúzně zvětšená žláza s vysokými průtoky při měření Dopplerem. V závislosti na fázi onemocnění je parenchym skvrnitě hypoechogenní nebo anechogenní. V první fázi léčby je třeba utlumit nadprodukcii hormonů agresivní tyreostatickou terapií (Carbimazol, Propylcil, Thyrozol), definitivní léčba je chirurgická (tyreoidektomie), eventuálně aplikace tyreostatické dávky radiojodu.

Tyreoidální orbitopatie (TAO)

Onemocnění provází autoimunitní tyreotoxikózu GB typu, ale může se rozvinout i u Hashimotovy tyreoiditidy nebo vzácně bez známek postižení štítné žlázy. Projevuje se příznaky zánětu spojivek, hyperpigmentovaným „halo“ kolem očí, rozšířením očních štěrbin (retrakce víček), polotuhými otoky víček a glabelly, později i protruzí bulbů s prolapsem spojivek. Pacienti mívají diplopii, jsou ohroženi vznikem rohovkového

vředu a zhoršením až ztrátou zraku. Onemocnění je chronické, trvá roky, ale může mít i velmi rychlý průběh.

Záněty štítné žlázy

Jako u jiných orgánů lze podle průběhu rozdělit tyreoiditidy na akutní, subakutní a chronické. Nejčastější jsou chronické záněty, které postihují hlavně ženy ve středním a vyšším věku.

Akutní tyreoiditida je velice vzácné bakteriální onemocnění, které se vyskytne spíše v souvislosti s traumatem nebo chirurgickým výkonem na krku, vzácně jícnovou píštělí, bronchiogenní cystou, výjimečně i jako metastatický absces (endokarditida). Projevuje se velmi bolestivým jednostranným zduřením štítné žlázy s lokálním zarudnutím a vysokými teplotami. V laboratoři jsou známky akutního zánětu s vysokou sedimentací a granulocytózou, tyreoidální funkce je většinou normální a protilátky (anti-TPO i anti-Tg) nejsou zvýšeny. Nejlepšího léčebného efektu lze dosáhnout cílenou antibiotickou léčbou.

Subakutní tyreoiditida de Quervainova

Jedná se o onemocnění virové etiologie, které se vyskytuje se u predisponovaných osob. Typickým projevem je asymetrická struma, spontánně i palpačně bolestivá, bývají subfebrilie až horečky a záhy i hyperfunkční příznaky. V laboratorních testech najdeme obraz zánětu, tedy zvýšenou sedimentaci a v krevním obrazu leukocytózu. Protilátky anti-TPO ani anti-Tg obvykle zvýšeny nejsou. V akutní fázi obvykle prokazujeme supresi TSH a zvýšené FT4. FT3 bývá zvýšeno poměrně ojediněle. Sonografické vyšetření prokazuje hypoechogenitu především zvětšeného laloku. Při cytologickém vyšetření nacházíme velké mnohojaderné de Quervainovy buňky.

Léčíme antipyretiky (Paracetamol), nesteroidními antirevmatiky, u dětí a starých osob zajišťujeme antibiotiky a při protrahovaném průběhu nebo rychlém rozvoji celkové symptomatologie kortikoidy (Prednison 40 - 60 mg), které obvykle mají promptní efekt a lze je vysadit do 2-3 měsíců. Po odeznění hyperfunkční fáze nastupuje někdy

přechodná fáze hypofunkční, kdy je nutné podat substituční léčbu a optimalizovat jí dle hladin TSH a T4. Přejít do trvalé hypotyreózy se vyskytuje velmi vzácně.

Chronická lymfocytární tyreoiditida Hashimotova

Toto onemocnění patří mezi autoimunitní choroby. Je nejčastější příčinou hypotyreózy u nás. Klinicky se projevuje strumou. Postihuje 6-10% žen (1-2% mužů) a s věkem její výskyt výrazně stoupá. Na rozdíl od předchozích tyreoiditid je průběh onemocnění pomalý, zpravidla bez lokálních bolestí, někdy s pocitem cizího tělesa v krku, Později se přidružují příznaky hypotyreózy.

Laboratorně nalzáme v 90 -100 % vzestup anti-TPO a v 70% anti-TG. V počátečním období nacházíme přechodné klinické i laboratorní projevy hypertyreózy, které později vystřídány vzestupem TSH a poklesem FT4 – tj. klasickými projevy manifestní hypotyreózy. Struma je zvětšená, tuhá, prostoupená lymfoplazmocytárním infiltrátem se zárodečnými folikuly a později změněná fibrózní přestavbou parenchymu, což se sonograficky projevuje jako anechogenní, v hloubkovém průměru dominantně zvětšené, ložiskově nehomogenní laloky s nižšími průtoky při vyšetření Dopplerem. Diagnózu můžeme potvrdit biopsií tenkou jehlou (FNAB) a následně cytologicky. Kombinace popsaného sonografického obrazu a pozitivivity autoprotilátek je však téměř patognomická pro toto onemocnění, a proto FNAB obvykle neindikujeme rutinně. Má své místo při nálezů uzlu v terénu tyreoiditidy nebo pokud dojde k růstu strumy, kdy pomýšlíme na možný vznik lymfomu (viz podkapitola Nádory štítné žlázy).

Léčba spočívá v hormonální substituční terapii, jen při začátku onemocnění nebo při exacerbaci bývá někdy třeba použít antipyretik nebo kortikoidů.

Chronická autoimunní tyreoiditida

Jedná se o onemocnění, které se může sdružovat s dalšími autoimunitními chorobami a je součástí autoimunitních polyglandulárních syndromů: APS II, Schmidtův syndrom (tyreoiditida + m. Addison) a APS III (tyreoiditida, DM I a perniciózní anémie). Častěji se pojí s kolagenózami, střevními záněty, vitiligem, vaskulitidami a anémiemi. Z dalších speciálních forem zánětu je možno zmínit dětskou lymfocytární tyreoiditidu, asymptomatickou poporodní tyreoiditidu, poradiační zánět či fibrózní tyreoiditidu

(Riedleho strumu). Konečným stádiem zánětu může být atrofie žlázy (atrofická tyreoiditida). Všechny autoimunní tyreoiditidy mají jako trvalý následek hypotyreózu. Využití stanovení TSH, FT4 a stanovení protilátek je velice důležité pro monitoraci průběhu onemocnění a optimalizaci a kontrolu terapie. Při stabilizovaném stavu stačí kontrola jedenkrát za půl roku. Při akutní exacerbaci onemocnění či komplikacích či koincidenci se závažnými chronickými chorobami především u starších osob je pochopitelně nutné zvýšit frekvenci kontrol.

Nádory štítné žlázy

Nádory štítné žlázy zaujímají 0,5 - 1 % mezi všemi karcinomy s incidencí 36 - 60 případů na 1 milion obyvatel. Přes svoji vzácnost patří ve věku 15 - 45 let mezi 5 nejčastějších karcinomů. Výhodou je však, že jejich mortalita je podstatně nižší než morbidita.

Jde o nádory, které vycházejí z folikulárního epitelu štítné žlázy. Jsou hormonálně dependentní. Vyskytují se ve všech věkových skupinách pětikrát častěji u žen než u mužů. Při jejich vzniku se uplatňuje řada faktorů: s karcinomem se můžeme setkat asi u 10% nemocných po předchozím zevním ozáření. Pozitivní rodinná anamnéza rovněž hraje roli v etiopatogenezi tyreoidálních malignit. Například nemocní s familiární adenomatózní polypózou střev mají 100krát vyšší riziko rozvoje papilárního karcinomu štítné žlázy než ostatní populace. Genetická složka s postižením na 10. chromozomu u familiární formy medulárního karcinomu má význam nejen pro nemocné, ale i pro pokrevné příbuzné, kteří tak musí být aktivně vyhledáváni a vyšetřeni v rámci genetického screeningu. Rovněž benigní onemocnění štítné žlázy (Hashimotova autoimunní tyreoiditis, Graves Basedowova choroba, tyreotoxikóza, endemická struma) a nemocní po strumektomii pro benigní onemocnění štítné žlázy, kde nebyla podávána supresní léčba, mají vyšší pravděpodobnost vzniku karcinomů.

Benigními nádory jsou folikulární adenomy, jde o enkapsulovaný nádor s folikulární buněčnou diferenciací.

Papilární karcinom (70 - 80%)

Je to maligní epitelový nádor s folikulární diferenciací, papilárními a folikulárními strukturami, často s nálezem matricových jader, která jsou chudá na chromatin. V cytologických nátěrech mluvíme o nálezů ptačích ok, podkladem je překrývání jader s tvorbou dělicích štěrbin invaginací cytoplazmy.

Nejčastěji se vyskytuje ve 4. - 6. dekádě života, častěji u žen, výjimkou však nejsou ani děti a dospívající. Jde o nádor dobře akumulující radiojod. Agresivita papilárního karcinomu je poměrně nízká, šíří se typicky lymfatickou cestou. Pokud se vyskytne u starších pacientů, je jeho prognóza horší.

Folikulární karcinom (10-15%)

Představuje maligní epitelový nádor s folikulární buněčnou diferenciací bez diagnostických struktur typických pro papilární karcinom. V oblastech deficitu jódu je jeho výskyt kolem 25 – 40%. Postižené jsou nejčastěji ženy mezi 50 – 60 lety. Folikulární karcinom tvoří hematogenní metastázy, zejména v plicích a kostech. Častá je jeho angioinvasze. Metastázy dobře akumulují radiojod.

Anaplastický karcinom

Patří k nejagresivnějším lidským nádorům. Maximum jeho výskytu je mezi 60 - 70 lety. Charakteristicky se vyskytuje u nemocných s dlouhodobou anamnézou strumy, která se náhle progresivně zvětšila. Nádor invazivně prorůstá tkáň štítné žlázy, případně i její blízké okolí. Šíří se hematogenní i lymfatickou cestou a tvoří vzdálené metastázy. Nádor špatně akumuluje radiojod, léčebným opatřením je urgentní zevní aktinoterapie, chirurgická léčba často již není možná.

Medulární karcinom (5-7%)

Vychází z parafolikulárních buněk (C buněk). Nádor tvoří vřetenovité či polygonální buňky s nepravidelnou trámčinou, cytoplazma je světlá s granuly pozitivními na kalcitonin (ten se používá jako nádorový marker), ve stromatu bývá často přítomen amyloid. Medulární karcinom se vyskytuje familiárně ve 20 - 25% s autozomálně dominantním typem dědičnosti. V kombinaci s feochromocytomem a hyperparatyreózou jde o MEN 2A. O MEN 2B se jedná při kombinaci se slizničními

neurinomy, feochromocytomem a Marfanovým syndromem. Jde o agresivnější formu, vyskytující se převážně ve věku 20- 30 let.

Neepitelové maligní nádory štítné žlázy

Představují vzácné sarkomy a lymfomy štítné žlázy. Jedná se o rychle rostoucí tumory, které postihují především ženy vyššího věku. Lymfomy téměř vždy vznikají u pacientů, kteří mají anamnézu autoimunní tyreoiditidy. Hemangioendoteliomy jsou vzácné, avšak vysoce zhoubné nádory charakteristické extenzivními nekrózami nebo hemoragiemi. Diagnóza nádorů štítné žlázy vychází z klinického obrazu, z palpce, sonografického a cytologického vyšetření. Z laboratorních vyšetření je nezbytné stanovit hladiny TSH, FT4, Tg a protilátek proti tyreoglobulinu, kalcitonin a CEA, u medulárního karcinomu eventuálně další látky jako jsou metanefriny, chromogranin A. U medulárního karcinomu je vždy nutný aktivní screening příbuzných, stanovení kalcitoninu bazální hodnoty a po stimulaci pentagastrinem a genetické vyšetření - stanovení bodových mutací. Léčba nádorů je interdisciplinární. Tým tvoří endokrinolog, chirurg a lékař nukleární medicíny. Léčba diferencovaného karcinomu štítné žlázy zahrnuje provedení oboustranné totální tyreoidektomie (TTE) kombinované s následnou léčbou terapeutickou aktivitou radiojodem ^{131}I . Po léčbě radiojodem je nemocným nasazena supresní léčba tyreoidálními hormony ($\text{TSH} < 0,1 \text{ mIU/l}$). Nezbytná je doživotní dispenzarizace nemocných s pravidelnými kontrolami klinickými, sonografickými a laboratorními kontrolami se ověřuje přítomnost suprese TSH, hladin Tg a protilátek proti Tg .

Změny parametrů štítné žlázy u netyreoidálních onemocnění

Celá řada akutních chorobných stavů, stresové situace, chronická závažná kardiovaskulární, nádorová, ale i psychiatrická a neurologická onemocnění vedou k abnormálním hodnotám parametrů štítné žlázy. Nejvíce se to projeví na sérových hladinách TSH, kde obecně uznávaným referenčním rozmezím u hospitalizovaných nemocných pro TSH je 0,1 – 10 mU/l. Druhým parametrem, který je výrazně změněn působením endo- a exogenních vlivů, je FT3. Může dosahovat prakticky libovolných

hodnot, které nemají v podstatě žádnou výpovědní hodnotu. Z prezentovaných údajů vyplývá nesmyslnost populačního screeningu u hospitalizovaných nemocných, který je, bohužel, v České republice hojně prováděn. Proč? U hospitalizovaných nemocných nelze totiž vyloučit ani ovlivnit často přítomnou polymorbiditu a uplatňování se celé škály nepříznivých endo- i exogenních vlivů. Proto za hospitalizace by se měly parametry štítné žlázy vyšetřovat jen při klinickém podezření, že oligosymptomatické či manifestní příznaky mají příčinu v organickém onemocnění štítné žlázy. Z výše řečeného se to týká především hypotyreózy. Diagnóza stanovená za hospitalizace by měla být vždy ověřena vyšetřením, které by mělo být provedeno nejdříve po uplynutí 6 týdnů od ukončení hospitalizace.

Vliv hormonálních léčiv na parametry funkce štítné žlázy.

Glukokortikoidy.

Glukokortikoidy ve vysoké dávce tlumí sekreci TRH a následně sekreci TSH. Tím dochází navíc ke snížení sekrece T4 a T3. Současně však existuje i vzestup hladin rT3, který je vysvětlován stimulací 3 dekodázy kortikoidy. Nacházíme současně i sníženou produkci transportních bílkovin TBG i TTR. Při chronické dlouhodobé kortikoidní léčbě bývají tyto změny vyjádřeny málo.

Při nedostatku glukokortikoidů pozorujeme zvýšenou hladinu TSH mající dvojitý mechanismus. Příčinou je jednak zvýšená sekrece TRH při nedostatku glukokortikoidů a při této situaci jsou pak hladiny T3 a T4 většinou normální nebo pouze lehce zvýšené. Tato situace je však méně častá. Častější je, že současně s autoimunitním onemocněním nadledvinek je přítomno i autoimunitní onemocnění štítné žlázy, a pak nacházíme zvýšené TSH se sníženou T4 a většinou normální T3. Toto je častější situace a vždy by měla být při nadledvinkové insuficienci vyšetřována i funkce štítné žlázy.

Pohlavní hormony

Estrogeny zvyšují syntézu především TBG, ale i sice méně výrazně i syntézu TTR v játrech. Z toho vyplývá zvýšení celkového T4 a méně výrazně i T3. Přesto však je

u 15 -20 % postmenopauzálních žen pozorována zvýšená hladina TSH a snížená hladina T4 .

Androgeny naopak syntézu TBG snižují a nemění hladinu tyreoidálních hormonů.

Amiodaron

(jodový derivát benzofuranu, antiarytmikum III.třídy) Každá molekula obsahuje 2 atomy jodu, 10% celkového jodu z amiodaronu se uvolní do organismu (tbl 200 mg – uvolní se 7,4 mg jodu). Existuje několik forem klinických projevů toxického efektu amidaronu na štítnou žlázu. Amiodaronem indukovaná hypotyreóza se laboratorně projevuje typickým poklesem FT4, vzestupem TSH, pozitivitou anti-TPO protilátek. Léčebně je třeba amiodaron vysadit a zahájit substituční terapii.

Amiodaronem indukovaná tyreotoxikóza I.typu je častá u osob s tyreopatií, kdy vysokým příjmem jodu se akcentuje syntéza hormonů v autonomní tkáni. Klinicky i laboratorně se projevuje jako hypertyreóza. Léčba zahrnuje podání tyreostatik a vysazení amidaronu.

Amiodaronem indukovaná tyreotoxikóza II.typu je způsobena přímým cytotoxickým účinkem amiodaronu na folikulární buňky. V klinickém obrazu dominuje obraz klasické hypertyreózy. Je nutné brát zřetel na betablokující účinek amiodaronu – varovné jsou nové arytmie či zhoršení anginy pectoris, výrazné jsou známky zánětu. Léčba zahrnuje vysazení amiodaronu, podávání tyreostatik, u AIT II.typu kortikosteroidy. Při nutnosti pokračování léčby amiodaronem je nutná strumektomie. Výjimečně se rozvine porucha funkce štítné žlázy s hyper nebo hypotyreózou.

Pro prevenci komplikací léčby amiodaronem se vždy před zahájením léčby doporučuje vyšetřit TSH a FT4, a všechny protilátky anti-TPO, anti-Tg i proti TSH receptorům. Při rodinné anamnéze onemocnění štítné žlázy či patologických testech se doporučuje léčbu amiodaronem nezahajovat. Pokud není žádné z výše uvedených kontraindikací, lze léčbu zahájit, při pravidelné kontrole všech výše uvedených parametrů v intervalech jedenkrát za 14 dní.

Interferon

Nejčastěji se používá k léčbě hepatitidy C. Před zahájením terapie je vhodné zjistit sérové hladiny TSH a hladiny všech protilátek. Patologické hodnoty jsou kontraindikací terapie. Poruchy funkce štítné žlázy mají obdobný charakter.

Radioterapie

Změny funkce štítné žlázy po radioterapii se vyskytovaly dříve u 70 % osob po zevním ozáření okolí štítné žlázy (hlava, krk, horní polovina hrudníku. V současné době, kdy se provádí daleko cílenější radioterapie, se podle našich zkušeností frekvence poruch funkce štítné žlázy vyskytuje jen u 15 - 20 % nemocných.

Cytostatika

Iatrogeně navozená porucha funkce štítné žlázy při léčbě cytostatiky se vyskytuje cca u 20 - 30 % nemocných. Riziko komplikací výrazně snižuje provedení podrobného vyšetření před zahájením léčby a úprava eventuálního patologického stavu. Při cytostatické terapii jsou nutné pravidelné kontroly. Obdobně jako u amiodaronu je možná jak hypo- tak hypertyreóza. Častější je však výskyt přechodné nebo trvalé hypotyreózy vyžadující substituční léčbu.

Screeningové programy

Nejrozšířenějším a plošně prováděným screeningem je screening kongenitální hypotyreózy (poruchy vývoje štítné žlázy u novorozence nebo ageneze štítné žlázy a abnormality v tvorbě TBG). Tento screening je rozšířen plošně pro svou jednoduchost, relativní ekonomickou nenáročnost a při zahájení včasné léčby eliminaci závažného poškození.

Za dvě významné rizikové populační skupiny, u kterých by měl být screening prováděn, jsou těhotné ženy a ženy po menopauze. Jenom omezeně v ČR i ve světě se zatím provádí screening poruch funkce štítné žlázy v těhotenství. Obecný význam tohoto screeningu je všeobecně znám. Byl ověřován řadou grantových projektů a dokonce i jeho význam jednoznačně prokázala multicentrická studie organizovaná

Všeobecnou zdravotní pojišťovnou. Pro nezájem gynekologů se však provádí pouze regionálně a plošná realizace je zcela v nedohlednu.

Velice diskutovanou otázkou je frekvence onemocnění štítné žlázy v populaci. Nepochybným faktem je, že velké množství poruch funkce štítné žlázy především u žen ve věku nad 50 let zůstává nedagnostikováno a nebo jsou nemocní celou řadu let léčeni podle klinické symptomatologie pro zcela jiné onemocnění. Nabízí se proto přímo provádění plošného screeningu u žen nad 50 let. Tato otázka je sice často diskutována na sjezdech i v časopisech, ale není doposud jednoznačně dořešena. V řadě států je doporučován a prováděn omezený screening poruch funkce štítné žlázy v rizikových skupinách. Dalšími doporučenými rizikovými skupinami osob jsou osoby s rodinnou anamnézou onemocnění štítné žlázy, osoby se strumou, ženy s poruchami menstruačního cyklu a sterilitou, osoby s poruchami lipidového a lipoproteinového metabolismu, hypertonici, nemocní s diabetem I. typu, a všichni nemocní s autoimunním onemocněním

Význam sledování parametrů štítné žlázy pro monitoraci follow up onemocnění a léčby

Při monitoraci průběhu onemocnění je důležité, aby nebylo stanovováno zbytečně velké množství parametrů a aby byla monitorace cílená. Obecně platí, že při monitoraci většiny chorobných stavů vystačíme se sledováním TSH, za některých výjimečných okolností je nutno doplnit FT4 nebo stanovení protilátek. Při stanovení protilátek anti-TPO je nutné si uvědomit, že výše hladiny ani dynamika změn nekoreluje se závažností ani průběhem onemocnění ani není parametrem efektu léčby. Naproti tomu protilátky proti tyreoidálním receptorům (TRAK) jsou parametrem jak závažnosti onemocnění, tak dynamiky změn, a jejich normalizace jednoznačně souvisí s efektem léčby. Jediným velice živě diskutovaným problémem je vazba mezi parametry funkce štítné žlázy včetně protilátek a očními projevy GB strumititidy – zde podle našich zkušeností žádný vztah neexistuje, literární údaje jsou velmi různorodé. Frekvence vyšetření při monitorování průběhu onemocnění je většinou jedenkrát za ½ roku. Monitorace follow

up onemocnění a monitorace efektu léčby spolu zcela úzce souvisí. Při monitoraci efektu léčby poruch funkce štítné žlázy je vždy nutné provést kontrolu při klinických příznacích progresu onemocnění a při jakékoliv koincidenci s jiným náhle vzniklým chorobným stavem (např. infekčním onemocněním, kardiovaskulárním onemocněním apod.). Základní význam má monitorace TSH u nemocných po operaci štítné žlázy pro karcinom, kde je nutné, aby hodnota TSH byla léčbou trvale udržena na hodnotě 0. To zajišťuje, že nedochází ke stimulaci růstu epitelu štítné žlázy a tím k eventuelní recidivě nádoru.

Závěr

Cílem tohoto přehledu je přesvědčit čtenáře, že vyšetření parametrů štítné žlázy je velice důležité především v každodenní rutinní praxi a má nepochybně i své perspektivy v budoucnosti.

Kapitola 6 - Poruchy štítné žlázy v těhotenství

Václav Zamrazil

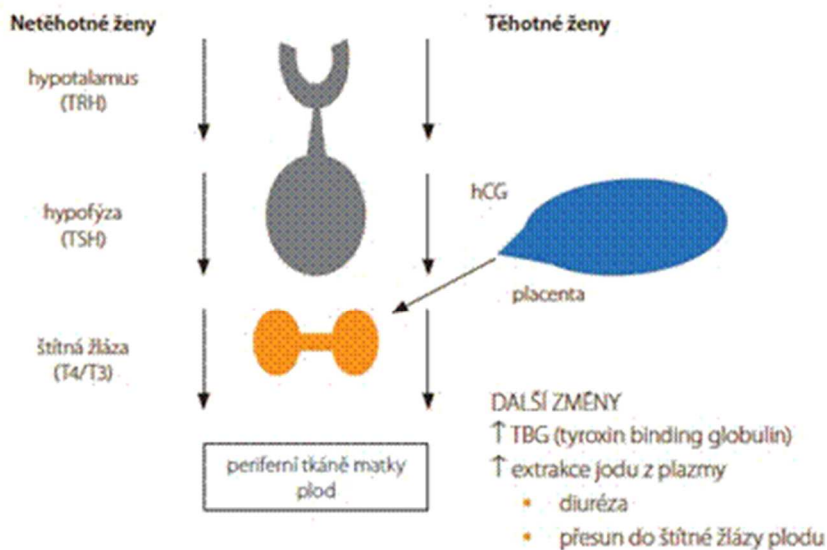
Těhotenství je fyziologický stav, ale klade zvýšené nároky na organizmus matky po mnoha stránkách. Pro udržení těhotenství, vývoj plodu a průběh porodu má v rámci regulačních systémů důležitou úlohu štítná žláza a hormony štítné žlázy (tyreoidální hormony). Zdravá štítná žláza s neporušenou funkcí má dostatečnou rezervu pro splnění stupňujících se nároků během těhotenství a porodu za předpokladu, že je zajištěn dostatečný přívod jodu. U poměrně značné části populace se však vyskytují různé poruchy ve funkci štítné žlázy, která mnohdy nemá dostatečné zásoby jodu pro zajištění zvýšené tvorby tyreoidálních hormonů.

Kromě zásobení mateřského organismu plní štítná žláza matky další zásadně důležitý úkol: zajišťuje dostatečné množství tyreoidálních hormonů pro vyvíjející se plod. V prvním trimestru je plod prakticky zcela závislý na přívodu tyreoidálních hormonů z organismu matky transplacentární cestou. V dalším průběhu těhotenství (zhruba od 12. – 14. týdne) začíná produkce tyreoidálních hormonů i ve štítné žláze vyvíjejícího se plodu – ovšem za předpokladu, že má dostatečný přívod jodu od matky.

Regulace funkce štítné žlázy v těhotenství

U netěhotných: hlavním podnětem pro tvorbu a sekreci hormonů štítné žlázy – tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3) je tyreotropin (TSH), hormon produkovaný adenohypofýzou. Ten stimuluje aktivní transport jódu z krve do folikulárních buněk, jeho zabudování do tyreoglobulinu i vlastní sekreci hormonů. Tvorba TSH je pak řízena tyreotropin stimulujícím hormonem (TRH), který se tvoří v hypotalamu a jehož sekrece je tlumena vysokými hladinami T4 a T3 v krvi.

U těhotných je důležitá stimulační role hCG produkovaného placentou (Obrázek 6.1).



TRH – tyreotropin releasing hormone, TSH – tyreotropin, hCG – lidský choriový gonadotropin
T4, T3 – tyreoidální hormony (tyroxin, trijodtyronin)

Obrázek 6.1 Změny regulace funkce štítné žlázy v těhotenství (převzato ze Zamrazil 2010).

Funkce štítné žlázy v těhotenství je ovlivněna za fyziologických podmínek zejména třemi faktory:

1. stoupá potřeba tyreoidálních hormonů:

- zvyšuje se bazální metabolismus mateřského organismu (v průměru o 15-20 %).
- tyroxin (T4) přechází transplacentární cestou do oběhu plodu
- mohou stoupat ztráty jodu močí (jodurie) při zvýšené glomerulární filtraci

2. mění se regulace tyreoidální funkce (Obrázek 6.1):

- **Vlivem přítomnosti placenty.** Placenta se do regulace zapojuje tvorbou placentárních hormonů, z nichž z hlediska regulace funkce štítné žlázy je nejdůležitější HCG (human-chorionic-gonadotropin). Tento hormon působí stimulačně na funkci štítné žlázy obdobně jako tyreotropin (TSH). Důsledkem tohoto zásahu je „rozvolnění“ vzájemného vztahu mezi hodnotami TSH a FT4. Za normálních okolností je zpětnou vazbou na úrovni štítná žláza-hypofýza-hypotalamus regulována tyreoidální funkce především hladinou TSH. HPL stimuluje funkci štítné žlázy nezávisle na TSH, takže hladina TSH zejména v první trimestru klesá, takže je méně spolehlivým ukazatelem saturace organismu

tyreoidálními hormony. Navíc placenta produkuje široké spektrum steroidních hormonů.

- zvýšené hodnoty estrogenů stimulují v játrech tvorbu hlavní přenosové bílkoviny pro tyreoidální hormony – TBG (tyroxin vázající globulin). To zvyšuje hladinu vázaného tyroxinu, který je sice biologicky neúčinný, ale tvoří převážnou část v diagnostické praxi stanovovaného celkového tyroxinu. Proto jsou hodnoty celkového tyroxinu (TT4) zvýšené a tudíž pro diagnózu poruch funkce štítné žlázy méně spolehlivé. Tudíž jednoznačně preferujeme vyšetřování volné frakce tyroxinu (FT4), která je tímto mechanismem méně ovlivněna. Placenta dále může svým systémem dejodáz měnit poměr tyroxinu, trijodtyroninu a reverzního trijodtyroninu (přehled viz tabulka 3).

- **stoupá potřeba jodu.** Za normálních okolností se udává dolní hranice dostatečného přívodu jodu u dospělé osoby 150 µg/den. V těhotenství (a také v období kojení) stoupá tato hranice na 250 µg/den. Toto množství běžný průměrný přísun jodu v naší populaci již u části těhotných nezajišťuje (viz tabulka 13).

3. mění se aktivita imunitního systému (zásadní význam u autoimunitních tyreopatií).

Na rozdíl od zdravé plně funkčně výkonné štítné žlázy dochází při jejím oslabení ke změnám, které mohou mít závažné důsledky pro průběh těhotenství, vývoj plodu, eventuelně i průběh porodu. V našich podmínkách je nejčastější příčinou poruch štítné žlázy autoimunitní proces, může se u nás již spíše výjimečně uplatnit nedostatek jodu, vrozené enzymové poruchy, lékové vlivy, zevní ozáření atd.

Následky porušené funkce štítné žlázy v těhotenství

Jsou komplexní a vedou k poruchám

1.v mateřském organizmu

-riziko růstu strumy. Velikost štítné žlázy v těhotenství již fyziologicky mírně stoupá (zvětšuje se složka buněčná i prokrvení). Při nedostatku jodu je růst podstatně výraznější a často dochází k tvorbě uzlů (nodulizaci). Již přítomná struma se rovněž zvětšuje především v závislosti na přísunu jodu.

-riziko porušené funkce: již přítomná tyreotoxikóza (hypertyreóza) se obvykle zklidňuje. Je to dáno vzestupem vazebních proteinů (TBG) a u tyreotoxikózy autoimunitního původu (těch je v produktivním věku ženy převaha) také snížením autoimunitní aktivity.

Opačný trend je patrný u hypothyreózy. Při již diagnostikové formě je nutno v těhotenství zvýšit dávku tyroxinu o $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$. k dosažení plné eutyreózy. Subklinické formy hypothyreózy (normální hladina fT4 a zvýšená hladina TSH) přecházejí do klinicky manifestní formy. Proto i subklinické hypothyreózy vyžadují bezprostřední nasazení tyroxinu.

U chronické autoimunitní tyreoiditidy dochází obvykle k poklesu tyreoidální funkce i tehdy, když byla před otěhotněním normální.

2. u plodu

- nedostatek tyreoidálních hormonů (ať je vyvolán nedostatkem v mateřském organismu, nebo nedostatečnou funkcí štítné žlázy plodu – nejčastěji důsledek nedostatku jodu) vedou k závažným poruchám vývoje plodu. Jsou patrné ze zpoždění celkového tempa vývoje, nápadné zpomalení vývoje skeletu, ale zásadně důležitá je porucha vývoje mozku, která se týká jak neuronů, tak podpůrných gliových struktur. Tyto změny nejsou v pozdějších fázích vývoje reparabilní tzn. jedince, který se závažnou poruchou vývoje mozku vyvolanou nedostatkem tyreoidálních hormonů narodil, nelze již léčbou po porodu vyléčit, zůstává trvale defektní. Nejtěžší formy poruch z nedostatku jodu, které se označují jako endemický kretenizmus, se u nás již nevyskytují. Novější nálezy svědčí pro to, že i mírný nedostatek tyreoidálních hormonů během vývoje vede k trvalým poruchám činnosti CNS. Prokazatelný je zejména pokles inteligence (snížení populárního IQ o 7-13 bodů) a vznik syndromu hyperaktivního nezvládnutelného dítěte.

3. průběhu gravidity a porodu

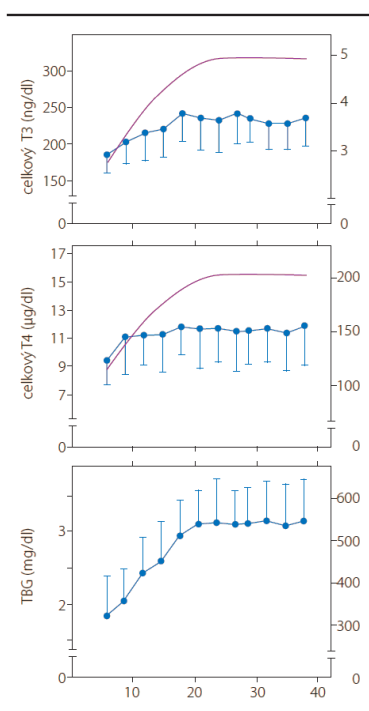
-porušená funkce štítné žlázy může snižovat fertilitu, takže k těhotenství vůbec nedojde. V graviditě zvyšuje riziko potratů, porušeného vývoje placenty a

předčasného porodu. Vliv na častější výskyt vrozených vad plodu není výrazný, týká se hlavně poruch vývoje zažívacího systému (atezie). Některé studie svědčí pro zvýšené riziko porodní mortality plodu a následné morbidity kojenice.

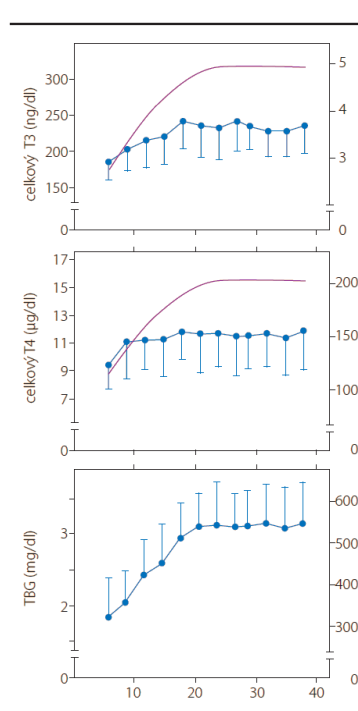
Hodnocení funkce štítné žlázy v graviditě

Změny hladin hormonů štítné žlázy a TSH jsou nesporné, jejich význam je hodnocen různě. Významný odborník v této problematice prof. Glinoeer uvádí výsledky sledování na početném souboru těhotných žen z Belgie (oblast s mírným deficitem jodu) následovně:

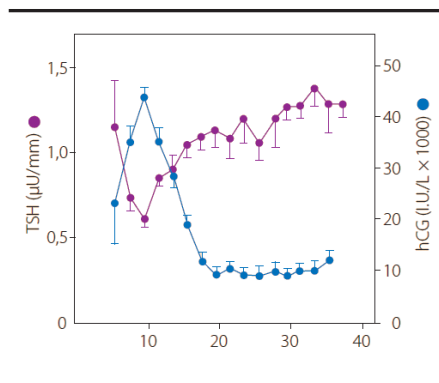
- hladina volných tyreoidálních hormonů a saturace TBG po iniciálním vzestupu během těhotenství postupně klesají (Obrázek 6.2).
- hodnoty celkového tyroxinu a celkového trijodtyroninu se po iniciálním vzestupu nemění, vzestup TBG trvá až do 20. týdne, pak je hladina již stabilní (Obrázek 6.3).
- vztah mezi změnami TSH a hCG je reciproční. V iniciální fázi těhotenství prudce stoupá hodnota hCG a dochází k supresi hodnot TSH. Později (od asi 10. týdne) hladina hCG klesá a hodnoty TSH se vracejí k normálním (Obrázek 6.4).



Obrázek 6.2 Změny celkových hormonů (T4, T3) a saturace TBG během gravidity. Časový průběh gravidity uveden na ose x



Obrázek 6.3 Změny volných frakcí tyreoidálních hormonů a TBG v průběhu gravidity



Obrázek 6.4 Změny hodnot TSH a hCG v průběhu gravidity

Laboratorní diagnostika poruch štítné žlázy

Obecné principy diagnostiky se pochopitelně neliší od běžné populace. Pokud vycházíme z klinického obrazu porušené funkce štítné žlázy, ten je i v těhotenství základním přístupem a symptomatologie i objektivní nálezy jsou stejné.

V laboratorní diagnostice je však nutno přihlížet k určitým odlišnostem

- zvýšená hladina TBG (tyroxin vázacího globulinu) vlivem zvýšené produkce estrogenů zvyšuje hodnoty celkových tyreoidálních hormonů (celkový tyroxin a méně i celkový trijodtyronin). K tomuto zvýšení dochází v prvním trimestru a v dalším průběhu těhotenství se hodnoty již výrazně nemění. Hodnoty volných hormonů v průběhu těhotenství spíše postupně klesají (viz Obrázek 6.2).
- výrazné jsou změny tyreotropinu (TSH) a placentárního hCG. Ty jsou v podstatě reciproční. Zvýšená produkce hCG v prvním trimestru je spojena se supresí hodnot TSH. V pozdějším průběhu gravidity se hodnoty TSH postupně zvyšují s poklesem hodnot hCG (viz Obrázek 6.3).

Z uvedeného vyplývá, že rozmezí referenčních hodnot tyreoidálních hormonů i TSH se v těhotenství liší. Dosud neexistuje plná shoda v tom, jaké jsou „normy“ FT₄, FT₃ a TSH v různých fázích těhotenství. Obecně je nutno počítat s tím, že hodnota TSH v prvním trimestru je nižší než referenční hodnota pro běžnou populaci. Vzhledem k tomu, že referenční rozmezí TSH stanoveného různými firemními soupravami se liší, je stanovení dolní hranice TSH předmětem diskuzí.

Hodnocení aktivity autoimunitního procesu u tyreopatií

V naší populaci je většina tyreopatií které postihují gravidní ženy autoimunitního původu (odhaduje se, že postihují 5-7% těhotných žen). Je proto nutné věnovat vlivu gravidity na aktivitu tyreoidální autoimunity zvýšenou pozornost.

Gravidita je obecně spojena s určitým stupněm imunotolerance. Klinickými důsledky této skutečnosti jsou

- pokles klinické aktivity Graves-Basedowovy tyreotoxikózy

To obvykle umožňuje snížit dávku tyreostatik u žen s léčenou tyreotoxikózou. Pokud je diagnostikována až v těhotenství, nasazení tyreostatik vede obvykle k rychlému zklidnění procesu při poklesu protilátek stimulujících TSH receptory (TRAK). Přetrvávající vysoká hodnota TRAK signalizuje riziko novorozenecké tyreotoxikózy. V souvislosti s léčbou tyreostatiky je nutno se zmínit o otázce jejich teratogenního vlivu. Ve skutečnosti při použití běžných dávek propylthiouracylu nebyl teratogenní vliv prokázán, tyreostatika imidazolového typu (např. Thyrozol) mohou vést k poruchám kštic. Vzhledem k tomu se doporučuje v graviditě (přínejmenším v 1. trimestru) podávat Propycil. Jinak se ovšem dlouhodobá léčba Propycilem považuje za riskantní vzhledem k jeho hepatotoxicitě.

Po porodu obvykle aktivita tyreotoxikózy stoupá, takže je nutno dávku tyreostatik zvýšit. Proto někteří autoři doporučují provést na přechodu druhého a třetího trimestru gravidity totální tyreoidektomii. Zákrok neovlivňuje nepříznivě průběh těhotenství, vyžaduje však pečlivé sledování hladiny volného tyroxinu a okamžité nasazení substituční léčby tak, aby hladina fT4 neklesla pod normální hodnoty.

- změny autoimunitní aktivity a tyreoidální funkce u autoimunitní tyreoiditidy. Rovněž zde dochází k poklesu autoimunitní aktivity, ale současně s tím i k poklesu produkce tyreoidálních hormonů. Pokud podáváme již před těhotenstvím u ženy s autoimunitní tyreoiditidou substituční léčbu tyroxinem, je nutno tuto dávku zvyšovat výrazněji než při hypothyreóze jiného původu, kde se obvykle doporučuje zvýšení o 1/4-1/3 původní dávky. Dostatečné zvýšení u autoimunitní tyreoiditidy se uvádí o 1/2

původní dávky. Konkrétní hodnoty jsou individuální a je proto nutno sledovat hodnoty fT4 a TSH v kratších časových intervalech.

Gravidita obvykle vede k poklesu funkce při autoimunitní tyreoiditidě i tam, kde byla původně normální. Proto je nutno saturaci sledovat a včas nasadit tyroxin. Kromě toho existují názory, že podávání malých dávek tyroxinu přispívá k poklesu protilátek proti tyreoidální peroxidáze (anti-TPO) což snižuje riziko vzniku poporodní tyreoiditidy. Význam změn protilátek v těhotenství je shrnutý v tabulce 16.

Nezbytné je okamžité zahájení substituce u subklinické hypotyreózy (vyšší TSH při normálním FT4).

Saturace jodem v těhotenství

Jod je nezbytnou součástí hormonů štítné žlázy a do organismu se dostává s potravou (eventuelně vodou). K zajištění normální funkce štítné žlázy je nutný denní přívod jodu nejméně 150 µg. Ve štítné žláze existují rezervy jodu na několikátýdenní činnost, takže krátkodobý pokles příjmu se tím kompenzuje. Těhotenství je spojeno s nutností zvýšení denního přívodu jodu na nejméně 250 µg /den. Zatímco současný přívod jodu u nás kryje běžnou potřebu jodu, v řadě případů nestačí zajistit 250 µg jodu/den nezbytných v těhotenství (a také při kojení). Takže situace v ČR je podobná jako v řadě ostatních zemí s kompenzovaným jodovým deficitem (např. USA), tzn. že odhadem 10-20% gravidních žen nemá u nás optimální zásobení jodem. To, jak již bylo uvedeno, nepříznivě ovlivňuje štítnou žlázu matky, průběh těhotenství a porodu a vývoj plodu, zejména jeho nervového systému, takže se rodí novorozenec, který bude mít trvale celoživotně o něco nižší inteligenci, než by mohl mít při optimální saturaci jodem během nitroděložního vývoje (pokles IQ o 7-13 bodů) a může vzniknout drobná porucha činnosti CNS, která vede k syndromu hyperaktivního (nezvládnutelného) dítěte, což je spojeno s výchovnými problémy.

Proto Česká endokrinologická společnost a Česká pediatriká společnost JEP doporučuje podávání 100 µg jodu ve formě jodových tablet (Jodid). Doporučení

amerických expertů je ještě vyšší – 150 μg /den navíc. Tato dávka je obvykle obsažena v běžných polyminerálních směsích podávaných v graviditě.

Otázka screeningu tyreopatií v graviditě

Patří v současné době k nejvíce diskutovaným otázkám klinické tyreoidologie i prenatalní péče. Důvod screeningu vychází z těchto předpokladů:

- tyreopatie v graviditě jsou poměrně častým onemocněním (u 5-7% gravidních žen).
- mají nepříznivý účinek na matku, průběh těhotenství i plod.
- jejich diagnostika je propracovaná a dostupná, jejich léčba je levná a účinná. K diagnóze postačí vyšetření TSH, FT4 a protilátek proti TPO.

Screening má význam pouze tehdy, je-li posouzení stavu štítné žlázy dostupné co nejdříve, nejpozději do konce prvního trimestru. Optimální by bylo zahájit léčbu ještě před těhotenstvím, alespoň ale v prvním trimestru těhotenství.

Celoplošný screening se u řady chorob neosvědčil buď z důvodů odborných (malá senzitivita, obtíže při organizaci) nebo finančních (zvýšené náklady). Proto řada expertů doporučuje i v případě screeningu tyreopatií v graviditě jeho provedení pouze u rizikových skupin. Poslední seznam rizikových faktorů vypracovali experti v roce 2007 (viz tab. 7). Bohužel tento postup podle současných zkušeností nezjistí 30-50% tyreopatií v těhotenství. Proto jiní autoři doporučují celoplošný screening. Ten je od roku 2010 povinný ve Slovenské republice, u nás bylo provedeno několik pilotních studií, které potvrzují proveditelnost celoplošného screeningu za předpokladu úzké spolupráce porodníků, vybraných biochemických laboratoří a endokrinologů. Zda se podaří celoplošný screening zavést i u nás je stále nejisté.

Závěry

- 1) gravidita je spojena se zvýšenými nároky na štítnou žlázu,
- 2) gravidita mění metabolismus tyreoidálních hormonů a jodu u matky,
- 3) porucha tyreoidální funkce nepříznivě ovlivňuje průběh těhotenství, mateřský organizmus a zejména vývoj plodu,
- 4) gravidita zvyšuje potřebu jodu ze 150 na 250 µg/den,
- 5) gravidita mění diagnostiku, klinický průběh a léčbu většiny tyreopatií,
- 6) včasná diagnóza a léčba poruchy zabrání nepříznivým důsledkům,
- 7) screening tyreopatií v graviditě je jedinou účinnou cestou prevence.

Vybraná literatura

Abalovich M, et al. Clinical practice guideline management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum and Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol Metab 2007; 91(S2): 1–47.

Fischer DA. Fetal neonatal endocrinology. In DeGroot LJ, Jameson JL, Elsevier, Philadelphia, 2006.

Glinoe D, et al. Journal of clinical endocrinology and metabolism 1990; 71: 276.

Kaňová N. Onemocnění štítné žlázy a příštítných tělísek v graviditě. In: Stárka L, a kol. Pokroky v endokrinologii. Maxdorf, Praha, 2007.

Límanová Z. Onemocnění štítné žlázy v graviditě. In Límanová Z. Štítná žláza. Galén Praha, 2006.

Bílek R, Čeřovská J. Jod a tyreoidální hormony. Vnitřní Léč. 2006; 52: 881–890.