

Hormony

Hormony jsou stimulanty a regulátory látkové výměny, růstu a rozmnožování, tělesného a psychického vývoje a zrání, mechanismů rozmnožování, adaptace a homeostázy organismu.

OBSAH:

Hormony	1
Úvod	2
Způsob účinku hormonů.....	2
Receptory.....	3
Dva hlavní způsoby účinku hormonů.....	3
Rozdělení hormonů.....	5
Faktory ovlivňující hladinu hormonů v plasmě.....	5
Řízení produkce hormonů.....	6
Hormony hypotalamu.....	7
Hormony hypofýzy	8
Hormon epifýzy	14
Hormony štítné žlázy	15
Kontrolní otázky	22

Úvod

S narůstající složitostí organismů přestaly stačit regulační mechanismy, jakými disponuje jednobuněčný organismus, který na podněty z prostředí reaguje jako celek, tedy celá buňka. Vzhledem ke krátkým vzdálenostem mohou být případné signály vznikající uvnitř této buňky předávány difúzí chemických látek. Mnohobuněčné organismy se specializovanými tkáněmi a orgány vyžadují dokonalejší systém řízení, integrace a koordinace. V organismu savců vykonávají tyto funkce *nervový* a *endokrinní* systém. Vývojově starším systémem stimulace a regulace je systém endokrinní, který zprostředkovává přenos informace prostřednictvím speciálních chemických látek, signálů či „poslů“, zvaných *hormony*. Odtud i název *hormonální* či *humorální řízení*, tedy ovlivňování cílových tkání speciálními chemickými látkami, hormony (*hormao [ř] = poháním*). Nervové a humorální řízení vzájemně spolupracují. Nervy jsou specializovány na rychlé vedení, endokrinní systém je specializován na pomalé, chronické vedení signálů. Mezi oběma soustavami stojí *dřeň nadledvin* (viz dále).

„Klasická“ definice říká, že hormony jsou specifické účinné látky (*různého složení*), které se tvoří v určitých k tomu specializovaných žlázách (*žlázy s vnitřní sekrecí, endokrinní žlázy, případně žlázy smíšené s vnitřní i zevní sekretorickou funkcí*), vylučují se do krevního oběhu a mají specifický vliv na aktivity cílové tkáně.

Řada látek s vlastnostmi hormonů se však tvoří i v rozptýlených buňkách různých tkání a orgánů (*játra, stěny trávicí trubice, ledviny, centrální nervový systém*). Tyto látky se nazývají *tkáňové hormony*. Klasická definice tudíž nestačí a hormony je nutno chápat v tomto širším pojetí (*i když se v literatuře můžeme setkat s různým přístupem*). Možná nejlepší cestou k porozumění bude nazývat látky tohoto typu *signálními molekulami*.

K cílovým orgánům a tkáním se hormony mohou dostávat krví nebo difúzí intersticiem, případně dalšími cestami či vůbec necirkulují (viz *autokrinní působení*). Hormony/signální molekuly tedy mohou působit v místě svého vzniku, v blízkém okolí, nebo v místě značně vzdáleném.

Základními typy působení hormonů jsou

- **Endokrinní** - hormon je syntetizován v určitém místě (v endokrinní žláze) a je vylučován do krevního oběhu; touto cestou se dostává k cíli svého působení
- **Neuroendokrinní** - hormon je syntetizován na nervovém zakončení a je uvolněn do extracelulárního prostoru; působí na vzdálené buňky
- **Neurokrinní** - hormon je syntetizován v neuronu a je uvolněn z nervového zakončení; působí na buňky v blízkém okolí
- **Neurotransmise** - hormon je syntetizován v neuronu a je uvolněn z nervového zakončení; překonává synapsi a specificky reaguje s jiným neuronem
- **Parakrinní** - hormon je syntetizován v endokrinních buňkách a je uvolněn do intersticiálního prostoru; specificky ovlivňuje buňky v blízkém okolí
- **Autokrinní** - hormon je syntetizován v endokrinních buňkách a občas je uvolněn do intersticiálního prostoru; specificky ovlivňuje zdrojovou buňku, takže buňka svým působkem ovlivňuje sama sebe
- **Exokrinní** - hormon je syntetizován v endokrinních buňkách a je uvolněn do prostoru (*lumen*) střeva; ovlivňuje buňky podél střeva, tudíž v různých vzdálenostech od místa svého vzniku

Nauka o hormonech se jmenuje *endokrinologie* (*endon [ř] = uvnitř; krinó [ř] = odděluji*)

Hormony obecně mají funkci

- **regulační**: udržují homeostázu, tj. konstantní složení tělních tekutin, čili stálost *vnitřního prostředí*, aby organismus mohl dobře růst a fungovat
- **morfogenetickou**: hrají důležitou roli při růstu a vývoji organismu, tj. v *morfogenesi* (srovnej dále např. úlohu pohlavních hormonů při vývoji mužů a žen)
- **integrační**: každý hormon sice má svůj specifický úkol, ale vzájemně se ve svých účincích doplňují (srovnej dále např. působení inzulínu a glukagonu); vliv hormonů na organismus je tedy komplexní

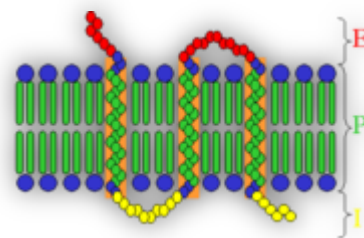
Způsob účinku hormonů

Hormon je chemická látka, má tedy chemický účinek. Pochází z buňky, která ho produkuje a *cílovým orgánem* jsou podřízené žlázy s vnitřní sekrecí nebo neendokrinní (někdy i endokrinní – viz *autokrinní působení hormonů*) tkáně. Jejich *cílové buňky* jsou vybaveny vysoce specifickými vazebnými místy, *receptory*, pro daný hormon. Jimi si cílová buňka „vyhledává“ mezi mnoha hormony přítomnými zároveň v krvi svůj určitý signál.

Receptory

Receptory pro proteinové a peptidové hormony a katecholaminy

jsou umístěny z vnější strany buněčné membrány; jsou to peptidové řetězce o relativní molekulové hmotnosti kolem 50 000, které vícekrát klikatě pronikají buněčnou membránou (viz v kapitole 19 obr. 19-10 a 19-11 na str. 19-14); naváže-li se na receptor hormon (tzv. *první posel*), uvolní se na vnitřní straně membrány intracelulární přenašeč, tzv. *druhý posel* (*second messenger*), který v buňce předává signál dále.



Receptorové proteiny uvnitř buněk

(*cytoplazmatické receptory*) – na ty se vážou steroidní hormony a jódytrony, které mohou samy vstoupit do nitra buňky. Po vytvoření komplexu *hormon-receptor* dojde k syntéze konkrétní bílkoviny.

Transmembránový receptor:

E = vnější mezibuněčný prostor
P = cytoplazmatická membrána
I = vnitrobuněčný prostor

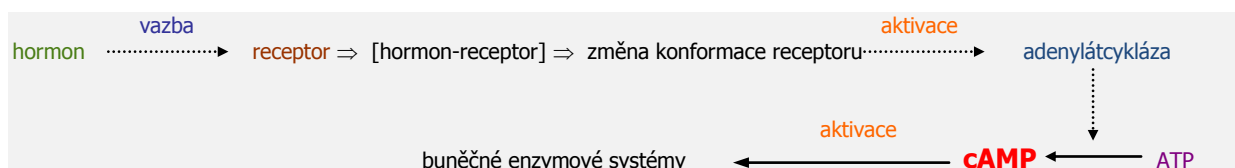
Zdroj: Wikipedia

Dva hlavní způsoby účinku hormonů

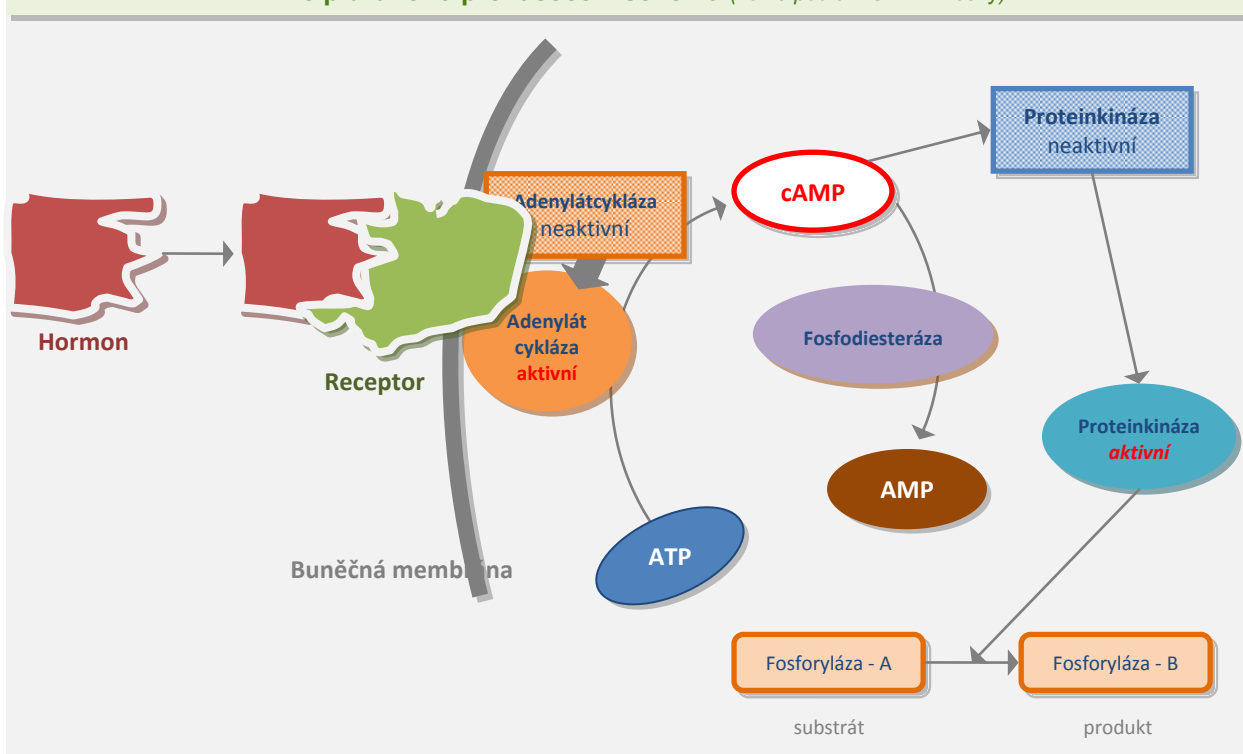
Princip druhého přenašeče

Hormon nebo neurotransmitter (tzv. první přenašeč, *first messenger*, látka, která přináší buňce informaci od jiné buňky) se naváže na receptor v buněčné membráně a tím v cílové buňce indukuje tvorbu tzv. druhého přenašeče (*second messenger*), tj. látky, která dále informaci (nitrobuněčně) přenáší (informací je např. povel k syntéze nějakého enzymu). Obvyklý mechanismus tvorby druhého přenašeče je takový, že dojde ke změně konformace molekuly receptoru, což vede k alosterické aktivaci příslušného enzymu, který katalyzuje tvorbu „druhého přenašeče“, látky která aktivuje buněčné enzymové systémy, případně ovlivňuje transportní systémy v membráně. *Prostřednictvím druhého posla působí peptidové hormony a katecholaminy.*

Příklad: Po vazbě hormonu na receptor dojde k alosterické aktivaci adenylátcyklázy (enzymu na vnitřní straně membrány), která katalyzuje přeměnu ATP na cyklický AMP (cAMP), což je tzv. druhý přenašeč. Cyklický AMP aktivuje buněčné enzymové systémy. Má pouze krátkodobý účinek, protože je rychle odbouráván.



Princip druhého přenašeče – schéma (volně podle MUDr P. Kocny)

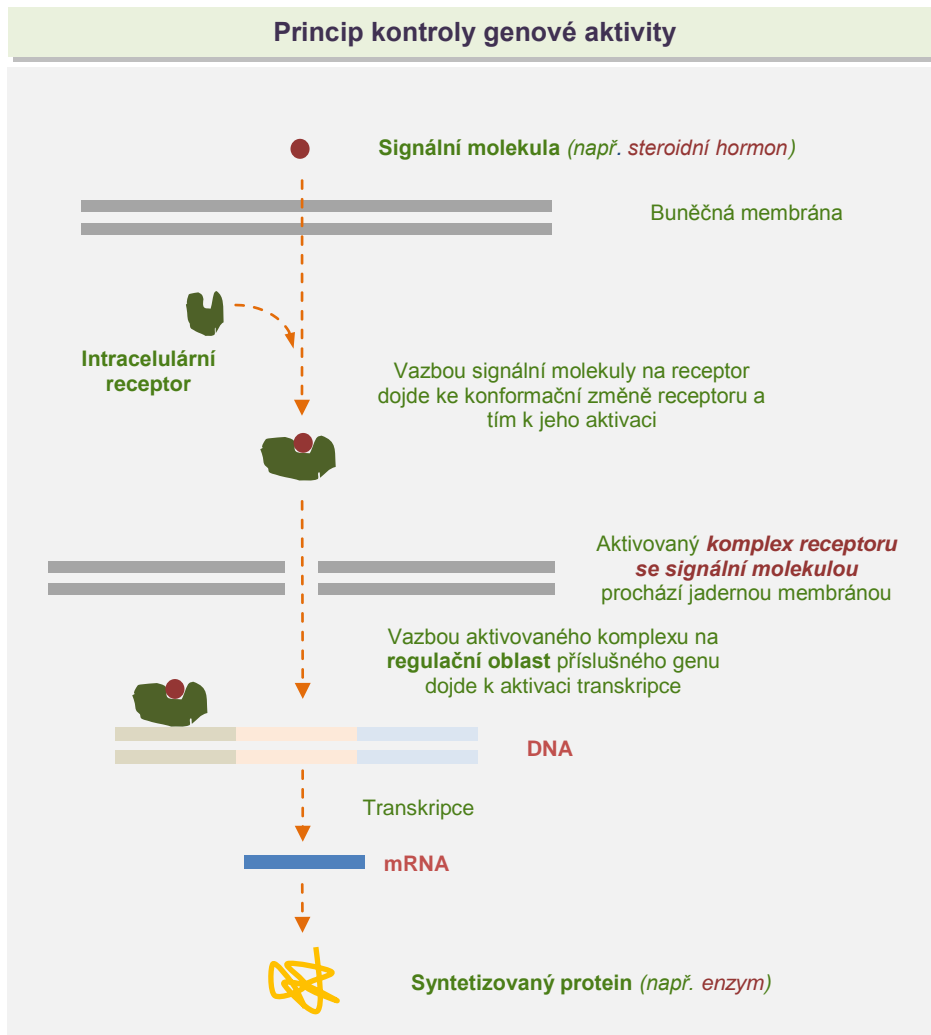


Mechanismy aktivace jsou poměrně složité a na tomto místě nejsou probírány. Kromě cAMP existují i další látky s funkcí „druhých posílů“. Jsou to např. cGMP (cyklický guanosinmonofosfát), inozitoltrifosfát, diacylglycerol nebo Ca^{2+} . S tvorbou či uvolněním těchto látek jsou pochopitelně spojeny aktivace jiných enzymů či enzymových soustav, než je adenylátcykláza, princip však zůstává stejný.

Kontrola genové aktivity

čili indukce tvorby enzymů či jiných bílkovin v buňce. Hormon přestoupí přes membránu, vstoupí do buňky, naváže se na cytoplazmatický receptor a vytvoří se komplex *hormon-receptor*. Tento komplex se váže na molekulu represoru (nízkomolekulární látku blokující činnost genu), dojde k odblokování tvorby mRNA a k syntéze určitého enzymu či jiné bílkoviny (viz obecná biochemie – syntéza bílkovin).

Takto působí steroidní hormony a jódtyroniny (látky, které mohou přejít přes buněčnou membránu).



Děj schematicky znázorněný na obrázku může probíhat i opačně, komplex *receptor-signální molekula* může naopak genovou aktivitu inhibovat.

Třetím způsobem účinku hormonů je **změna množství substrátu**, který je k dispozici pro enzymové reakce. Takto působí např. inzulín na intracelulární nabídku glukózy.

Rozdělení hormonů

Hormony se liší ve své struktuře, mechanismu i rychlosti účinku, transportu, původu, metabolismu, fyzikálně chemických vlastnostech atd., lze je tedy dělit dle různých hledisek, např. takto:

Princip dělení	Hormony (obecně)	Příklady hormonů
Chemická povaha hormonu	Steroidní	aldosteron, kortisol, progesteron, estradiol, testosteron
	Odvozené od aminokyseliny	tyroxin, trijódtyronin, adrenalin, melatonin
	Peptidové hormony a proteohormony	parathyrin (parathormon), tyrokalcitonin, inzulin, glukagon, relaxin, erythropoietin, oxytocin, vasopressin (adiuretin), melanotropin, somatotropin, lipotropin, kortikotropin, tyreotropin, folitropin (hormon stimulující folikuly), lutropin (luteinizační hormon), laktotropin (prolaktin), chorionové gonadotropiny
Původ hormonu	Endokrinních žláz	Epifýzy (serotonin) Štítné žlázy a příštítných tělísek (T3, T4, kalcitonin, PTH) Pankreatu (inzulin, glukagon) Nadledvin (kůry a dřene; mineralokortikoidy, glukokortikoidy; katecholaminy) Pohlavních žláz (gonád; estrogeny, androgeny) Placenty (hCG, progesteron) Brzlíku (thymu; thymosin, thymopoietin)
	Neurosekrečních žláz	Hypotalamu (liberiny, statiny) Neurohypofýzy (adiuretin, oxytocin)
	Adenotropní	Adenohypofýzy (FSH, TSH, LH, GH, ACTH)
	Neendokrinních žláz	Tkáňové (gastrin, sekretin)
	Buněk různých orgánů	Mediátory (působí v místě uvolnění; histamin)
Rychlost účinku hormonu	Rychle působící (ovlivňují důležité biochemické procesy již po několika sekundách)	Adrenalin
	Pomalu působící (stimulují tvorbu bílkovin v buňce)	Thyroxin
Mechanismus účinku	S vazbou na intracelulární receptory	Steroidy a jódtyroniny
	S vazbou na receptory na povrchu buněk	Peptidové hormony a katecholaminy
	• Druhým poslem je cAMP	
	• Druhým poslem je cGMP	
	• Druhým poslem je vápník nebo fosfatidylinositidy nebo obojí	
• Intracelulární posel není znám		
Rozpustnost hormonu	Rozpustné ve vodě	Proteohormony
	Rozpustné v tucích	Steroidy

Přehled hormonů je ve *schématu* na konci kreditního kurzu *Hormony II*.

Faktory ovlivňující hladinu hormonů v plasmě

1. Produkce (zvýšená či snižená): zánět, tumor, trauma
2. Skladování (narušeno): např. hormony štítné žlázy
3. Transport (narušen): nedostatek transportní bílkoviny (např. albuminu)
4. Inaktivace (zpomalení): jaterní nedostatečnost, porucha vylučování (ledviny)
5. Protilátky: proti hormonům, což vede ke snížení účinnosti hormonu (např. inzulinu)
6. Antagonisté hormonů: důsledkem je snížení účinnosti (inzulin, glukagon aj.)
7. Receptory (porucha): snížení účinnosti či neúčinnost příslušného hormonu
8. Konverze (porucha): hormon nepřečází v účinnější formu (např. tyroxin → trijódtyronin)

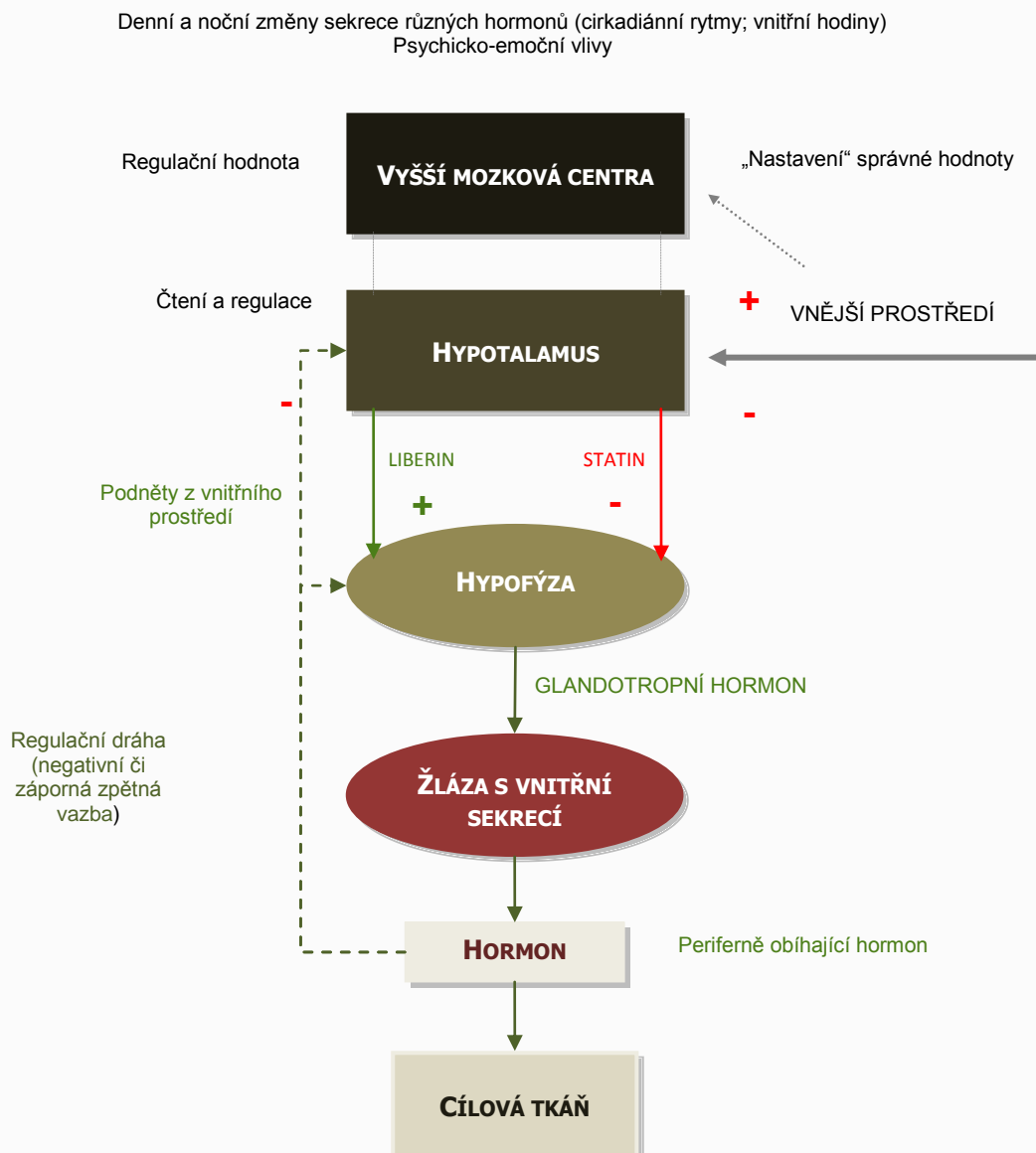
Řízení produkce hormonů

Nervové signály přicházející z CNS jsou v hypotalamu přeměňovány na **hormonální signály**: ve speciálních nervových buňkách hypotalamu, *neuroendokrinních buňkách*, vznikají hormony hypotalamu, ty jsou vydávány do krve a systémem cév mezi hypotalamem a hypofýzou dopraveny do hypofýzy. Zde se působením těchto regulačních hormonů tvoří hormony adenohipofýzy, tj. glandotropní hormony, které ovlivňují periferní endokrinní žlázy, z kterých je následně uvolňován *konečný hormon*. Konečný hormon ovlivňuje cílovou tkáň (cílové buňky).

Hladina hormonu v krevním oběhu je v hypotalamu (případně v hypofýze) srovnávána s nastavenou regulační hodnotou a obecně tlumí činnost příslušné žlázy (negativní zpětná vazba).

Kromě podnětů z CNS a z vnitřního prostředí (zpětnovazební mechanismy), je hypotalamus ovlivňován i podněty ze zevního prostředí a to v kladném i záporném smyslu.

Obecné schéma řízení hormonů



Jednotlivé hormony

Hormony hypotalamu

Jak bylo řečeno přeměňuje hypotalamus nervový signál na výdej hormonu (z hypotalamu nebo z hypofýzy), čili na signál chemický, je tedy jakousi neurohormonální „přepojovací“ nebo spíše „převodní stanicí“. Na základě nervového signálu produkuje neurosekreční peptidy a hormony neurohypofýzy.

Neurosekreční peptidy

jsou hormony regulující činnost adenohipofýzy, je jich dosud známo celkem osm a dělí se na

- *liberiny* (releasing hormones = RH, releasing factors¹⁾ = RF)
- *statiny* ([release]²⁾ inhibiting hormones = [R]IH, resp. factors = [R]IF)

¹⁾Látky typu liberinů a statinů splňují definici hormonů, jsou však ze setrvačnosti ještě často nazývány „faktory“. Nejsou druhově specifické

²⁾Někdy se tyto látky nazývají pouze inhibiting hormones (factors), tj. inhibující hormony či faktory (místo „uvolnění inhibující hormony“) – hranatá závorka má tuto skutečnost vyjádřit

Liberiny ovlivňují adenohipofýzu ve smyslu *kladném*, *zvýšení* produkce glandotropního hormonu, *statiny* ve smyslu opačném, čili *snížení* produkce tropního hormonu. Jedná se o *sekundární* výdej (glandotropního) hormonu na nervový podnět.

Hormony hypotalamu		
Zkrácený název	Jiný název	Zkratky
<i>kortikoliberin</i>	kortikotropin-RH	CRF, CRH
<i>gonadoliberin</i> ^{*)}	RH pro FSH a LH (ICSH)	Gn-RH, FSH/LH-RH
<i>melanoliberin</i>	melanotropin-RH	MRF, MRH
<i>melanostatin</i>	melanotropin-IH	MIF, MIH
<i>prolaktostatin</i> ^{**)}	prolaktin-IH	PIF, PIH
<i>somatoliberin</i>	RH pro somatotropní hormon	SRF, SRH, GH-RH
<i>somatostatin</i> ^{***)}	IH pro somatotropní hormon	SIH, GH-IH
<i>tyroliberin</i>	RH pro tyreotropní hormon	TRF, TRH

^{*)}dříve se rozlišovaly samostatné *releasing hormones* foliberin (FSH-RH) a luliberin (LH-RH), jedná se však o identickou látku

^{**)}není neuropeptid, ale derivát tyrosinu (viz kreditní kurz *Hormony II*)

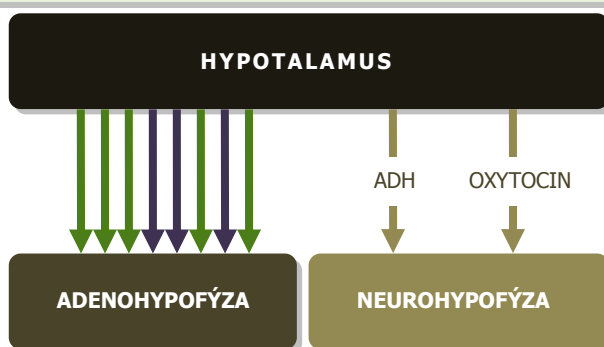
^{***)}tvoří se i v pankreatu a dalších orgánech trávicího ústrojí (viz kreditní kurz *Hormony II*)

ADH a oxytocin

Tvoří se v hypotalamu (neurokrinní činnost), axoplazmaticky (nervem) jsou transportovány do neurohypofýzy a odtud jsou působením nervových signálů uvolňovány. V tomto případě se jedná o *primární* výdej hormonu na nervový podnět. Oba neurohypofyzární hormony působí přímo na cílové buňky.

Poznámka: Látky uvolňované na ostatních nervových zakončeních, jako jsou acetylcholin, noradrenalin apod., se nazývají mediátory či neurotransmitery; uvolňují se na krátkou vzdálenost – do synaptické štěrbiny nebo do sousední svalové buňky (srovnej s tabulkou Rozdělení hormonů)

Působení (krevní cestou) liberinů a statinů (zelené a fialové šipky) na adenohipofýzu a přechod ADH a oxytocinu do neurohypofýzy (nervovou cestou – khaki)



Hormony hypofýzy

Hormony neurohypofýzy

Hormony neurohypofýzy jsou nonapeptidy, lišící se ve dvou aminokyselinách: **oxytocin** (ocytocin) a **adiuretin** (vasopressin)

Produkce:

Tvoří se v hypotalamu, nervovou cestou se dostávají do zadního laloku hypofýzy (neurohypofýzy), zde se skladují ve vazbě na specifické bílkoviny *neurofysin I* a *neurofysin II* a v případě potřeby přecházejí do krve a do cílové tkáně.

Funkce:

Oxytocin

Stahy dělohy, důležitý během porodu (i sexuálního aktu obou pohlaví), podporuje laktaci.

Poruchy: z nadbytku či nedostatku nejsou známy; hormon nemá diagnostický význam.

Adiuretin (ADH)

Tento hormon je také znám pod názvy argininový vasopresin (*arginine vasopressin, AVP*) a argipresin.

Resorpce vody v distálních tubulech a sběrných kanálcích ledvin, kontrakcí cév zvyšuje krevní tlak

Adiuretin se používá **ve funkčním testu (DDAVP test)** na koncentrační schopnost ledviny.

DDAVP test: Pacientovi se podají do každé nosní dírký 2 kapky *1-deamino-8-D-arginin-vasopressinu (DDAVP)*, což je syntetický analog ADH. Potom se ve čtyřech hodinových intervalech sbírá moč, ve vzorcích se změní osmolalita. Test ukazuje schopnost distálního tubulu a sběrného kanálku reagovat na ADH produkcí koncentrované moči. Má-li ledvina dobrou koncentrační schopnost, musí osmolalita v kterémkoliv vzorku přesáhnout limitní mez [mmol/kg], jejíž hodnoty jsou tabelovány a jsou závislé na věku (kojenci mají nižší koncentrační schopnost, fyziologicky se koncentrační schopnost ledviny snižuje se stárutím organismu). Porucha koncentrační schopnosti ledvin patří k prvním známkám renálního onemocnění.

Poruchy:

- ↑: retence vody (při poruchách mozku, po neurochirurgických výkonech, po úrazech)
- ↓: diabetes insipidus – žíznivka: tvoří se až 40 l moči/den, ledvina nemá schopnost koncentrovat moč; příčinou je poškození produkčního centra v hypotalamu nebo porucha neurohypofýzy (nádor, degenerace, úrazy, toxický vliv etanolu, chladu aj.); u posledně jmenovaných však diuréza není tak dramatická a u ochlazení by naopak snížená perfuze ledvin mohla vliv chladu na sníženou sekreci ADH stírat

K vyplavení hormonu dochází na popud osmoreceptorů při objemových či osmolárních změnách.

Metody stanovení:

1. Biologický test

- oxytocin: na krysí děloze nebo mléčné žláze morčete
- adiuretin: vylučování moči u narkotizované křavy s blokádu hypofýzy

2. Vazebné testy (RIA, EIA)

Referenční interval hodnot: vazebnými testy

- adiuretin: 2,0 pmol/l
- oxytocin: 1,5 pmol/l

Poznámka: Pro některé hormony, vitamíny a léky se používá jako měrná jednotka tzv. **mezinárodní jednotka (IU, UI, IE, U)**, založená na **naměřeném biologickém působení nebo účinku** (nezaměňovat s mezinárodní jednotkou používanou u enzymů!).
Bližší k tématu např. na adresách:
http://en.wikipedia.org/wiki/International_unit
nebo
http://cs.wikipedia.org/wiki/Mezin%C3%A1rodn%C3%AD_jednotka.

Hormony adenohipofýzy

Adenohipofýza představuje **řídící centrum** pro řadu endokrinních žláz. Produkuje **glandotropní hormony**, které stimulují produkci vlastních hormonů štítné žlázy, kůry nadledvin a pohlavních žláz. Navíc zde vznikají růstový hormon a prolaktin, které působí přímo na periferní tkáně.

Glykoproteiny: FSH, LH, TSH, MSH, ACTH (glandotropní hormony)

Polypeptid: STH, PRL

Basofilní buňky

Acidofilní buňky

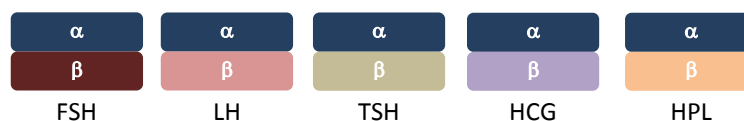
Protože se, kromě somatotropinu a prolaktinu jedná o glandotropní hormony mají poruchy hypofýzy podobné klinické příznaky, jako odpovídající poruchy podřízených endokrinních žláz. Jako první je třeba prověřit osu *hypotalamus-hypofýza-endokrinní žláza*.

Glykoproteiny vznikají v **bazofilních buňkách** adenohipofýzy a mají podobné složení: molekulu složenou ze dvou podjednotek, kdy **α-podjednotka** je společná pro FSH, LH, TSH a také pro placentární hCG (HCG) a

placentární laktogen (hPL, HPL). Jednotlivé hormony se odlišují **β -podjednotkou**. Schéma je na další stránce.

Růstový hormon (STH) a prolaktin (PRL) jsou produkovány *acidofilními buňkami* adenohipofýzy a mají od předchozích hormonů složení odlišné

Schématické znázornění hormonů se společnou α -podjednotkou:



Gonadotropiny (FSH, LH)

Primáti mají 2 hypofyzární gonadotropiny

1. Folitropin, folikulotropin, FSH
2. Lutropin, luteinizační hormon, LH

Charakteristika: glykoproteiny s obsahem asi 16% sacharidů

Řízení produkce: gonadoliberin (Gn-RH, dříve FSH-RH/LH-RH), deka-peptid s účinkem foliberinu i luliberinu (viz výš) uvolňování Gn-RH má *pulzní charakter* (2 – 4 hodinový rytmus u mužů, u žen zhruba každou 1,5 hodinu před ovulací a potom každé 3 – 4 hodiny; rychlejší rytmus či kontinuální výdej zapříčiní neplodnost)

Negativní zpětná vazba: estrogény (estradiol[E₂], progesteron a androgeny [testosteron])

Účinky gonadotropinů

	Muži	Ženy
FSH	V <i>Sertoliho buňkách</i> v semenotvorných kanálcích stimuluje tvorbu vazebného proteinu pro androgeny (<i>androgen-binding protein, ABP</i>) a hormonu zvaného <i>inhibin</i> , který působí negativní zpětnou vazbou na hypotalamus a hypofýzu	Působí na zrání folikulů ve vaječniku
LH	V <i>Leydigových intersticiálních buňkách</i> varlat podněcuje tvorbu <i>testosteronu</i> (odtud dřívější název hormonu ICSH = <i>Interstitial Cell Stimulating Hormone</i> - hormon stimulující intersticiální buňky	Stimuluje tvorbu estrogenu a uvolnění folikulů ve vaječniku
FSH + LH	-	Řídí menstruační cyklus

Poruchy v oblasti hypofyzárních gonadotropinů

Oba hormony mají význam pro řízení menstruačního cyklu, pro spermiogenezi a produkci pohlavních hormonů. Jejich stanovení pomáhá odlišit primární gonadální dysfunkci od dysfunkce sekundární při poškození hypofýzy.

Poznámka:

- primární porucha = periferní porucha;
- sekundární porucha = porucha centrální vycházející z hypofýzy;
- terciální porucha = porucha na úrovni thalamu

Předčasná sekrece – pohlavní zralost již před 10. rokem věku

Příčina: nádory vaječníků či varlat (vzácně), porucha v ose *hypotalamus-hypofýza*

Snížená sekrece – opožděný nástup puberty (po 15. roku života)

Příčina: při organických onemocněních hypofýzy bývá schopnost produkce FSH a LH narušena jako první.

Metody stanovení

V současné době se používají **metody RIA, ELISA a ostatní metody na bázi vazebných testů** s různými formami indikace. Existuje řada komerčních souprav pro stanovení těchto hormonů na různých analyzátoch různých firem (*AxSym, Architect, Elecsys, Immulite, Access, Centaur aj.*)

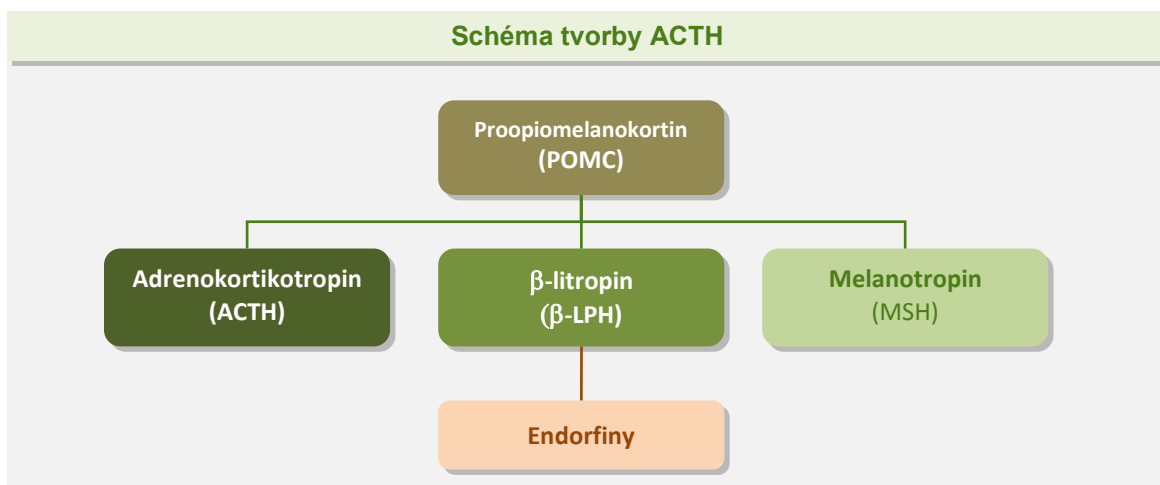
Referenční interval hodnot

Intervaly hodnot získané chemiluminiscenční metodou

	FSH	LH	Jednotky
Muži	1,3 – 19,3	1,2 – 8,6	IU/l
Ženy >50 let	16,7 – 113,5	10,8 – 58,6	IU/l
Ženy folik. fáze	3,9 – 8,8	10,8 – 58,6	IU/l
Ženy ovul. vrchol	4,5 – 22,5	-	IU/l
Ženy lut. fáze	1,8 – 5,1	1,20 – 8,6	IU/l

Adrenokortikotropin (kortikotropin, ACTH)**Řízení produkce:** kortikoliberin (kortikotropin-RH, CRF, CRH)

Charakteristika: ACTH je syntetizován v buňkách adenohypofýzy ve formě prekurzoru *proopiomelanokortinu (POMC)*. Ten je před vlastní sekrecí hormonů proteolyticky štěpen na několika místech a vznikají z něho ACTH, β -lipotropin (β -LPH) a několik peptidů nazvaných dohromady *melanotropin (MSH)*. Štěpením β -lipotropinu vznikají tzv. *endorfiny*, které působí tlumivě na CNS, významně se uplatňují při stresu (spolu s ACTH, který stimuluje sekreci kortizolu v kůře nadledvin). MSH způsobuje vznik pigmentací při nadprodukcí ACTH.

**Účinek:**

- stimuluje produkci *steroidních hormonů* v kůře nadledvin (kortizol a aldosteron)
- stimuluje intracelulární lipázy (lipolýza tukové tkáně)

Poruchy:

↑ : nadprodukce ACTH vede k hyperplazii kůry nadledvin a tím ke zvýšení hladiny *glukokortikoidů* (kortizol, kortizon) v séru; klinický obraz je stejný jako při nadprodukcí hormonů nadledvin

Příčina nadprodukce: porucha funkce hypofýzy či *ektopická* tvorba v buňkách maligních nádorů – ACTH patří k hormonům, které bývají často secernovány tímto typem buněk.

[*ektopická tvorba hormonu = tvorba mimo vlastní žlázu, např. v nádoru*]

↓ : snížení hladiny glukokortikoidů v séru jako následek atrofie kůry nadledvin (izolovaná snížená produkce glukokortikoidů hypofyzárně podmíněná; hypokortizolizmus)

Příčina nedostatečné produkce: tumor hypofýzy, její poškození infekcí nebo infarktem

Metody stanovení

- Bioassays (biologická stanovení)** – většina metod je založena na působení ACTH na buňky kůry nadledvin – zvláště na stimulaci produkce steroidních hormonů nebo na depleci (pokles, spotřebu) kyseliny askorbové – ze speciálně připravených zvířat. Obecně jsou to metody komplikované a drahé, pro rutinní praxi nevhodné
- Receptor assays (receptorová stanovení)** – metody využívají rozpuštěné vazebné proteiny získané z normálních a rakovinných buněk kůry nadledvin. V těchto metodách se měří pouze biologicky aktivní ACTH, a to i v poměrně nízkých koncentracích (10 ng/l). Vzhledem ke komplikovanosti přípravy a labilitě receptorů mají i tyto postupy svá omezení pro běžné rutinní použití
- Imunoassays (imunochemická stanovení)** - jsou známější a užívanější než předchozí dvě metody. Metody využívají specifické protilátky proti ACTH a jedná se o vazebné testy. Existuje řada komerčních souprav. Pro možnost srovnání výsledků získaných na různých pracovištích a různými metodami, kalibrují výrobci své diagnostické soupravy na mezinárodní standardy založené na přečištěném lidském ACTH připravovaném ve vědeckých ústavech, nebo na syntetickém ACTH

Referenční interval hodnot

Hladina kortikotropinu v plazmě kolísá s denní dobou, nejvyšších hodnot dosahuje v 6 hodin ráno, minima dosahuje v 18 hodin večer (asi 2,5 x menší hodnoty jako v 6 ráno)

Hodnoty s použitím mezinárodního standardu pro dospělé jedince: 5 – 60 ng/l (1,1 – 13,3 pmol/l).

Tyreotropin (thyreotropin, thyrotropin, tyrotropin, TSH)

Řízení produkce: tyreoliberin (TRF, TRH)

Charakteristika: Glykoprotein, relativní molekulová hmotnost 26 000, 2 polypeptidové řetězce. (α a β podjednotky)

Účinky: Stimuluje štítnou žlázu k produkci hormonů T_3 a T_4

Inhibice sekrece: sekreci TSH inhibují *volné frakce* hormonů štítné žlázy FT_3 a FT_4 – snížení funkce štítné žlázy vede ke zvýšení hladiny TSH v plazmě; zvýšení funkce štítné žlázy vede ke snížení hladiny TSH (negativní zpětná vazba). Vztah mezi koncentrací FT_4 a produkcí TSH je logaritmicko-lineární, tzn., že malé změny v koncentraci FT_4 vedou k dramatické změně v koncentraci TSH. Např. pokles FT_4 na polovinu způsobuje vzestup koncentrace TSH 160x (zesílení čili *amplifikace* signálu). Z těchto důvodů *má stanovení TSH v diagnostice poruch štítné žlázy klíčovou úlohu*. Nastavení poměru TSH/ FT_4 je přitom individuální a dané geneticky (velká variabilita mezi jedinci).

Funkce štítné žlázy	Hladina TSH
↓	↑
↑	↓

Změny v koncentraci TSH

mají za příčinu

- Onemocnění štítné žlázy
- Non-tyreoidální příčiny

1. Onemocnění štítné žlázy

Hodnocení při stanovení TSH metodou 3. generace

- *normální nález:* lze vyloučit poruchu funkce štítné žlázy
- hodnota < 0,1 mU/l: hypertyreóza (většinou jsou současně ↑ FT_4 a ↑ FT_3)
- hodnota ↑, často nad 20 mU/l: hypotyreóza (koncentrace FT_4 je obvykle ↓)
- hodnota TSH patologická (↑ nebo ↓) a koncentrace tyreoidálních hormonů v normě: subklinická hypertyreóza (TSH ↓) nebo subklinická hypotyreóza (TSH ↑)
- hodnota ↑, současně ↑ FT_4 a ↑ FT_3 : sekundární porucha funkce štítné žlázy způsobená onemocněním hypofýzy – adenomem produkujícím TSH
- hodnota ↓, současně ↓ FT_4 a ↓ FT_3 : insuficience adenohipofýzy s poruchou sekrece TSH

Hodnota TSH metodou 3. generace	Hodnoty FT ₄ a FT ₃	Hodnocení
normální nález	nestanovuje se	lze vyloučit poruchu funkce štítné žlázy
↓ <0,1 mU/l	většinou současně ↑FT ₄ a ↑FT ₃	hypertyreóza
↑, často nad 20 mU/l	koncentrace FT ₄ je obvykle ↓	hypotyreóza
↑	v normě	subklinická hypotyreóza
↓	v normě	subklinická hypertyreóza
↑	současně ↑FT ₄ a ↑FT ₃	sekundární porucha funkce štítné žlázy způsobená onemocněním hypofýzy – adenomem produkujícím TSH
↓	současně ↓FT ₄ a ↓FT ₃	insuficience adenohipofýzy s poruchou sekrece TSH

2. Změny koncentrace TSH z non-tyreoidálních příčin

↓ : následek závažných akutních či chronických onemocnění fyzických či psychických

↑ : přechodné zvýšení hladiny bývá při rekonvalescenci

Metody stanovení

Vazebné testy na principech radio- i enzymoimunostanovení, s různými detekčními systémy (EIA) – fluorescenčními, chemiluminiscenčními, elektrochemiluminiscenční atd.

Soupravy pro stanovení TSH se vyskytují v široké paletě nabídek od různých firem a s různou citlivostí stanovení, pro různé analyzátoři i pro stanovení metodou ELISA. Existují vysoce citlivé (*ultrasensitivní*, tj. metody 3. generace) soupravy pro stanovení TSH v koncentracích pod 0,1 mU/l.

Příklady souprav: TSH a ultrasensitivní TSH pro AxSym (ABBOTT), Immulite (DCP), Centaur (Siemens) a mnohé jiné

Referenční interval hodnot

Např. pro stanovení TSH na analyzátoru AxSym metodou MEIA s fluorescenční detekcí je referenční interval hodnot 0,5 – 5,0 mU/l, pro analyzátor Architect (obojí firma Abbott Laboratories) s chemiluminiscenční detekcí je referenční interval hodnot 0,35 – 4,94 mIU/l.

Prolaktin (laktotropní hormon, mammotropin, PRL)

Dřívější název hormonu *luteotropní hormon* (např. u hlodavců má luteotropní účinky)

Řízení produkce: prolaktostatin (prolaktin-IH, PIF, PIH, PRIH), což je *dopamin* (vzorec viz *Hormony II*), který inhibuje syntézu i produkci prolaktinu a *GnRH associated peptide* (GAP) = *s GnRH sdružený peptid*, což je peptid o 56 AK, který silně inhibuje uvolnění prolaktinu

Charakteristika: polypeptid ze 198 aminokyselin, složením molekuly je blízký růstovému hormonu u savců nemá luteotropní účinek, proto se u člověka nepočítá ke gonadotropinům

Účinky: stimuluje produkci a ejekci mléka, má význam i pro gonadální funkci

Poruchy

↑ : Hyperprolaktinémie patří k častým příčinám neplodnosti a poruch menstruačního cyklu

Příčina:

Fyziologicky v těhotenství a při laktaci

Patologicky

- nádor hypofýzy
- užívání léků blokujících dopaminové receptory či způsobující depleci (úbytek, spotřebu) dopaminu (fenothiaziny, tricyklická antidepresiva, reserpin aj.)

Referenční interval hodnot

Analyzátor Architect System, CMLA, Chemiluminescent Microparticle Immunoassay:

Zdraví jedinci: 0,35 – 4,94 mIU/l

Somatotropin (STH)

v anglosaské literatuře *GH = growth hormone (růstový hormon)*

Řízení produkce: somatoliberin (SRF, SRH, GH-RH) a somatostatin (SIH, GH-IH)

Charakteristika: 1 řetězec, 190 aminokyselin, druhově specifický hormon (zvířecí hormon nelze užít k terapii u lidí). Působí částečně jako cílový hormon. Mnoho jeho účinků je zprostředkováno systémem IGF, což jsou *inzulínu podobné růstové faktory (IGF; insulin-like growth factors)*, známé také jako *somatomediny*. Jsou to polypeptidy s molekulovou hmotností cca 7 500 kDa. Tvoří se především v játrech působením somatotropinu (pozitivní zpětná vazba). Účinek je zprostředkován *vazebnými proteiny pro IGF (IGFBP; insulin-like growth factor binding proteins)*.

IGF1 (somatomedin C) i IGF2 (somatomedin A) řídí růst, metabolismus, přežívání a diferenciaci buněk, a to IGF1 v postnatálním vývoji a IGF2 v prenatalním vývoji.

Poznámka: „chybějící“ somatomedin B se tvoří z N-konce (buněčného adhesního) proteinu *vitronectinu*, nachází se v séru a jeho funkce je neznámá.

Poločas: 25 min, u kojenců poloviční

Účinky STH: zvyšování tvorby kostí (viz somatomedin), kladně ovlivňuje biosyntézu bílkovin (anabolické účinky), rovněž tak lipolýzu v tukových tkáních (stimulace zvýšení hladiny glukosy v krvi – působí jako antagonistu inzulínu, který naopak hladinu glukosy v krvi snižuje); zasahuje do metabolismu minerálů (Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4^{2-} , Na^+ , K^+ , Cl^-). Stimuluje mléčné žlázy, laktogenese (podobně jako PRL).

Změny v koncentraci STH

↑ : v růstovém věku – hypofyzární obří růst (gigantismus)

: v dospělosti – akromegalie

Příčina: eosinofilní adenomy, zřídka hyperplazie hypofýzy

↓ : hypofyzární trpaslictví (nanismus)

Příčina: nádory, porodní traumata, malformace, dědičná hypoplazie hypofýzy, poruchy funkce hypotalamu

Metody stanovení

provádí se v séru a v moči metodami biologickými, prostřednictvím receptorů a testy na bázi imunochemie

Biostanovení (bioassays) jsou založena na analýze různých metabolických změn spojených s růstovým účinkem hormonu, které se sledují na laboratorních krysách nebo tkáňových kulturách

- Stanovení receptorů (receptor assays)** a z něho odvozené stanovení STH je vyhrazeno spíše pro vědecké účely
- Imunostanovení** má v laboratorní praxi nejširší použití. Principem je kompetitivní RIA s monoklonálními i polyklonálními králičími či morčecími protilátkami proti STH. Existuje několik komerčních setů.

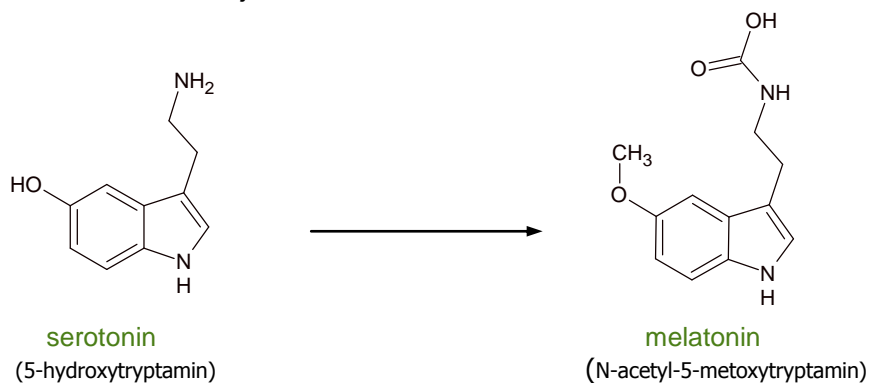
Referenční intervaly hodnot STH (při použití kompetitivní RIA metody)

Původ hormonu	μg/l
Pupečnicková krev	8 – 41
Novorozenci – 1 den	5 – 23
Novorozenci - 1 týden	5 – 27
Děti - 1-12 měsíců	2 – 10
Dospělí	< 6

Hormon epifýzy

Melatonin

Charakteristika: látka jednoduchého složení, vzniká ze serotoninu

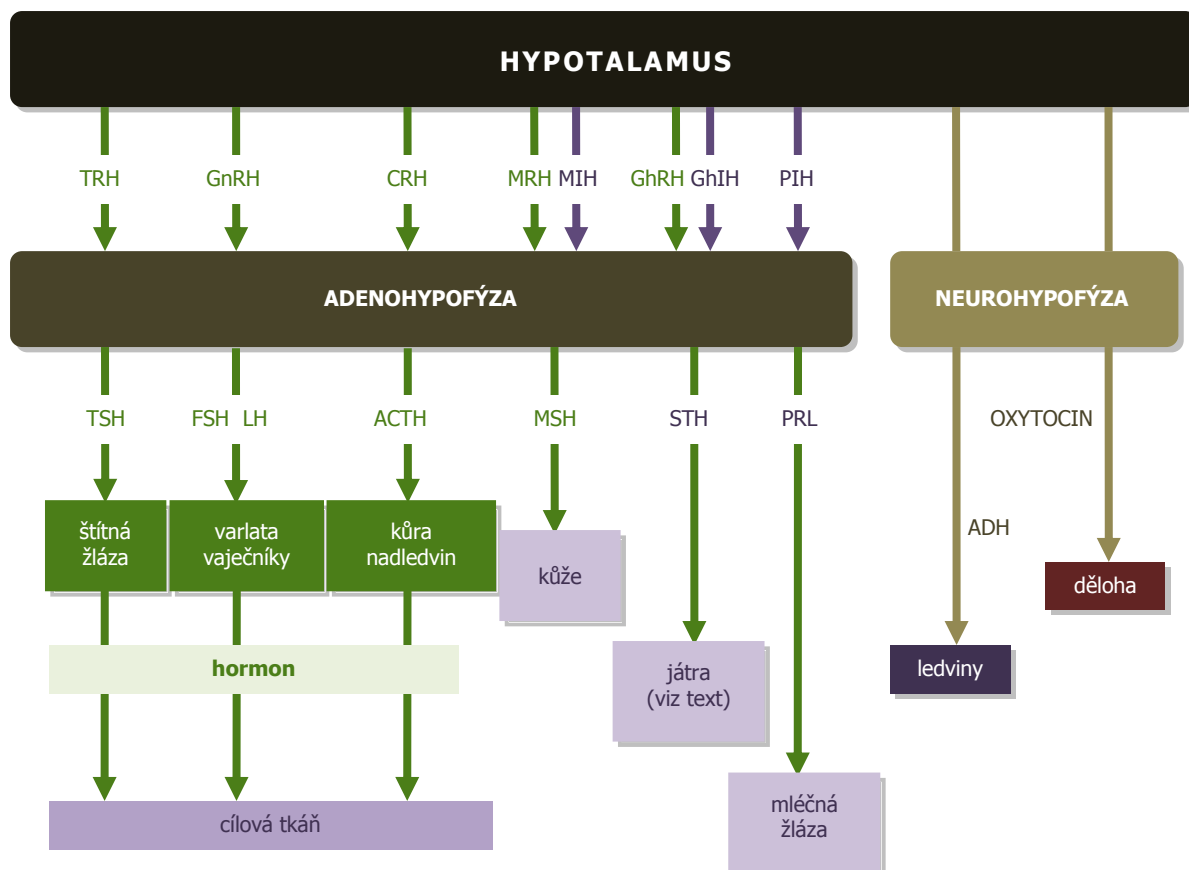


Je produkován v noci („noční signál“, „upíří hormon“) a uplatňuje se při řízení „*biologických hodin*“ člověka, zodpovědných za udržování cirkadiánních rytmů. Navíc je to silný antioxidant, schopný odstraňovat četné volné radikály.

Řízení produkce: hypothalamem (*suprachiasmatickým jádrem*, spojeným se sítnicí)

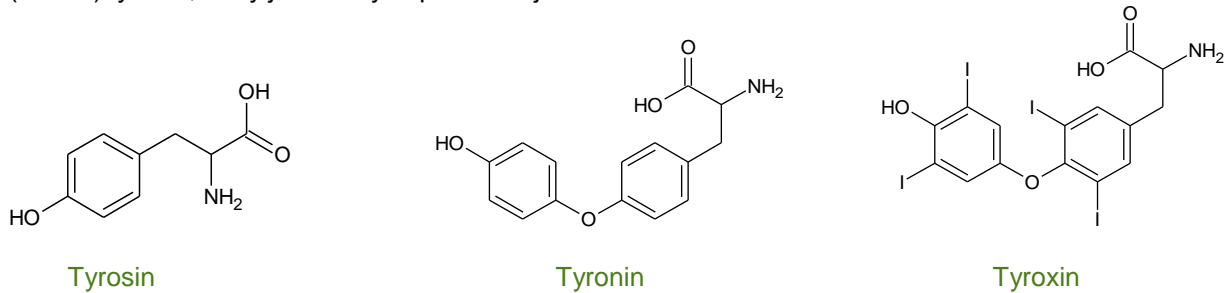
Metoda stanovení - biologický pokus na kůži žab: nemá klinický význam

Přehled funkce hypothalamu a hypofýzy



Hormony štítné žlázy

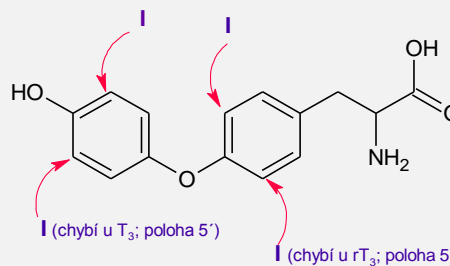
Štítná žláza produkuje tři hormony, tetra- a trijódtyronin a reverzní trijódtyronin, což jsou deriváty aminokyseliny tyroninu, odvozené od tyrosinu. Prekursorem je tedy aminokyselina *tyrosin*, ze které vzniká (viz dále) tyronin, který je v různých polohách jódován.



Tyroxin (tetrajódtyronin, T_4), trijódtyronin (T_3), reverzní trijódtyronin (rT_3)

Tyronin a jeho jodace

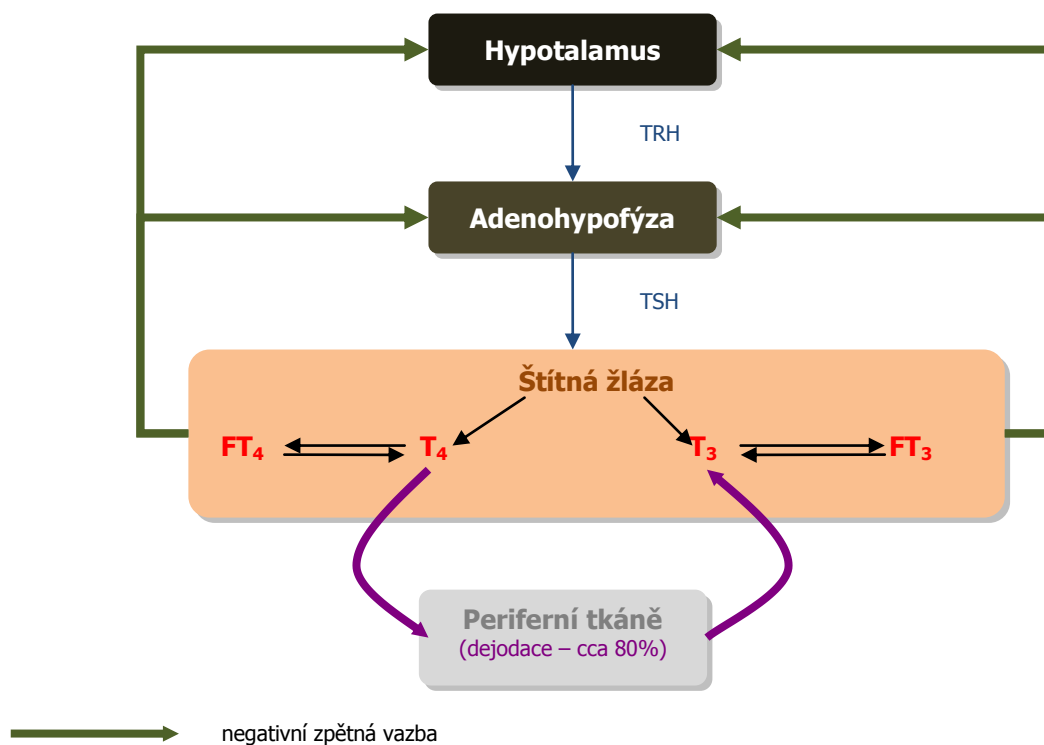
šipkami jsou naznačena místa vazby jódu, tečkovanými šipkami pak místa, ze kterých se uvolní atom jódu při přeměně T_4 na T_3 , resp. rT_3



Trijódtyronin vzniká z tyroxinu dejodací v poloze 5', reverzní trijódtyronin vzniká z tyroxinu dejodací v poloze 5.

Řízení sekrece: tyreoliberin ovlivňuje tvorbu TSH, tyreotropin kontroluje každý krok syntézy vlastních hormonů; FT_4 a FT_3 negativní zpětnou vazbou ovlivňují jak hypotalamus, tak adenohipofýzu.

Schéma řízení syntézy a sekrece hormonů štítné žlázy



Syntéza

Buňky štítné žlázy jsou uspořádány do váčků (folikulů), lumen (vnitřní prostor) těchto váčků je vyplněn bílkovinnou hmotou (koloidem).

Epitel štítné žlázy „vychytává“ iodidové anionty, které přejdou aktivně přes buněčnou membránu, přemění se (oxidací peroxidem za přispění specifické peroxidázy) na molekulu jódu a jodují tyrozinové zbytky tyreoglobulinu^{*)} v koloidu štítné žlázy. Vzniká mono- a dijódtyrozin (MIT a DIT). Jeden z těchto zbytků je přenesen na druhý (přenos MIT nebo DIT) a vznikne na bílkovině stále ještě navázaná kostra budoucího hormonu, jódovaný tyroninový zbytek. Ten je v další fázi *proteinázou*, čili enzymem štěpícím bílkoviny, odštěpen od tyreoglobulinu a přechází do krve, kde se váže na transportní bílkovinu. Část hormonu zůstává ve volné formě. Do krve se tak dostávají T_4 , T_3 a rT_3 . Reverzní trijódtyronin je neúčinný, podobně jako další degradační produkty vzniklé dejodací a deaminací tyreoidálních hormonů. Tyroxin je v podstatě prohormon, jehož obsah v plazmě vázaný na bílkovinu, tvoří *pool* pro tvorbu vlastního účinného hormonu, trijódtyroninu. Ten vzniká dejodací v poloze 5', a to z asi 20% ve štítné žláze a z 80% v játrech, ledvinách, svalech a jiných periferních tkáních. Trijódtyronin, je asi 4 – 5x účinnější než tyroxin. Spotřeba jódu na tvorbu hormonu je asi 1,2 μ molu (150 μ g) za den.

^{*)}tyreoglobulin, *rmh 660000, tvorba v endoplasmatickém retikulu folikulárních buněk, v Golgiho aparátu se naváží sacharidy a dochází k "balení" bílkoviny do granul, které jsou exocytózou odevzdávány do koloidu; zde (na zevní straně membrány?) probíhá jodace*

Transport hormonů štítné žlázy v krvi: z 99,95% jsou hormony vázány na bílkoviny,

- specifický *globulin vázající tyroxin (TBG, thyroxin binding globulin)*, trijódtyronin váže slaběji; koncentrace TBG se mění vlivem hormonů (též antikoncepce!) a chorobných stavů, ale i při těhotenství. Některé léky mohou hormony z TBG vytěsnit. TBG váže zhruba 60 – 70% cirkulujících hormonů
- nespecifický *transthyretin (prealbumin)*, váže asi 30% hormonů
- nespecifický *albumin*, váže malý zbytek,

biologicky aktivní jsou však pouze volné formy hormonů, nazývané *volný T_4 a volný T_3* a značené *FT_4 a FT_3*

Účinky jsou velmi pestré, cílové orgány se dají těžko definovat; cílem pro T_3 , který je podstatně účinnější než T_4 , je DNA jádra:

- T_3 obecně zvyšuje spotřebu kyslíku a energetickou přeměnu
- zvyšuje počet mitochondrií a krist
- stimuluje růst a zrání
- stimuluje syntézu RNA a proteosyntézu, stimuluje mitochondriální metabolismus (indukce genové aktivity); důsledkem je
 - zvýšení produkce tepla rozpojením oxidačních fosforylací
 - ovlivnění intermediárního metabolismu cukrů, tuků a bílkovin, zvýšení glykémie.

Metody stanovení

Hormony štítné žlázy se stanovují *metodami RIA i ELISA*, dále existuje řada komerčně vyráběných **vazebných testů**, určených pro různé typy analyzátorů

Referenční interval hodnot (pro dospělé jedince, MEIA, fluorescenční detekce, AxSym):

T_3	1,16 - 31,0	nmol/l (90% z periferie, 10% ze štítné žlázy)
T_4	52,0 – 154	nmol/l
FT_3	3,28 – 8,20	pmol/l
FT_4	9,10 – 23,8	pmol/l

Strategie diagnostiky poruch štítné žlázy (tyreopatií):

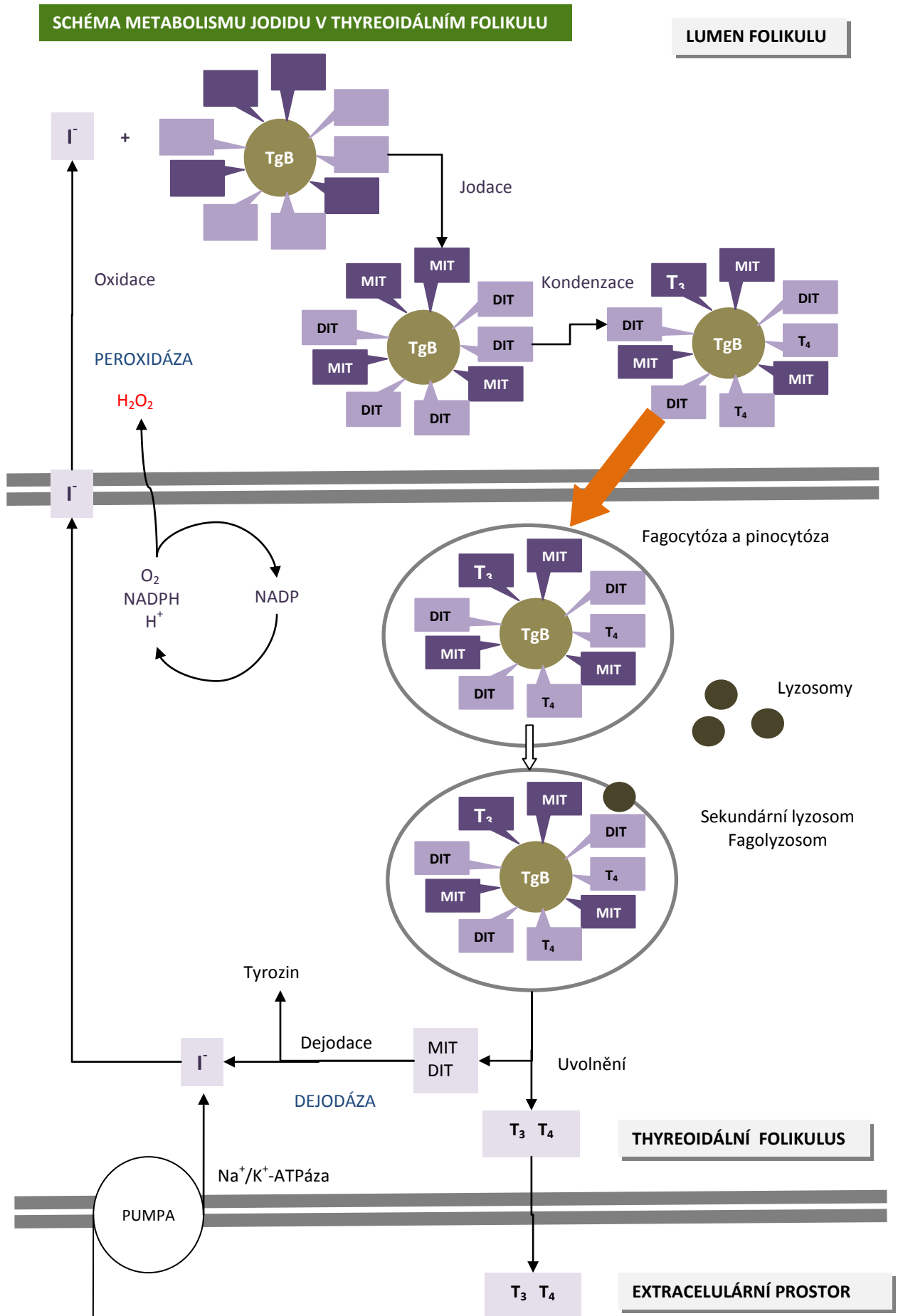
1. Klíčový význam má stanovení TSH (viz tam); platí to za předpokladu, že je neporušena osa *hypotalamus-hypofýza-štítná žláza*^{*)} a je tedy zachována *funkce zpětné vazby*
2. Stanovení celkové koncentrace hormonů T_3 a T_4 má význam tehdy, je-li vyloučena změněná koncentrace vazebných bílkovin, zvláště TBG^{**)}, což platí zvláště pro T_4 (je více vázán než T_3); vyšší hodnoty celkového T_4 se nacházejí u těhotných žen a u žen užívající kontraceptiva s obsahem estrogenů (díky vyšší koncentraci TBG), naopak nižší hodnoty se nacházejí u nemocných s těžkou hypoalbuminemií.

Dále má toto stanovení význam při *sledování léčby tyreopatií*

^{*)}K poznání stavu funkčního stavu adenohipofýzy pomůže např. stanovení tyreotropinu po stimulaci tyreoliberinem (tzv. TRH-test). Stav štítné žlázy se zjišťuje např. izotopovými technikami na odděleních nukleární medicíny (vychytávání jódu).

^{**)}Metody stanovení TBG:

1. Nepřímé stanovení – vazebná kapacita pro T_4 – izotopové metody
2. Přímé stanovení koncentrace bílkoviny imunochemickými technikami (vazebné testy – např. firma DPC, Immulite)



Základním testem je **stanovení TSH** (podrobnosti viz Tyreotropin).

Laboratorní nálezy TSH a FT ₄ u poruch štítné žlázy			
	TSH nízký ↓	TSH normální	TSH vysoký ↑
FT ₄ vysoký ↑	Hypertyreóza	Hypofyzární adenom produkující TSH	Hypofyzární adenom produkující TSH
FT ₄ normální	Subklinická hypertyreóza T ₃ - tyreotoxikóza	Normální funkce štítné žlázy	Subklinická hypotyreóza
FT ₄ nízký ↓	Hypopituitarismus	Hypopituitarismus	Hypotyreóza

Další laboratorní testy u onemocnění štítné žlázy: u některých chorob se stanovují autoprotiátky (proti tyreoglobulinu a proti tyreoidální peroxidáze, nazývají se též *antimikrosomální* protiátky), protiátky proti TSH receptoru (TRAb, TRAK) aj.; u určitého typu karcinomu štítné žlázy stoupá v séru hladina *kalcitoninu*.

Klinické poznámky

↑ **Hyperfunkce štítné žlázy** (nadměrné množství T₃/T₄ bez ohledu na TSH) – Basedowova choroba, Gravesova tyreotoxikóza aj. Biochemicky se jedná o vazbu *imunoglobulinu stimujícího tyroideu* na receptory pro TSH, což vede k produkci T₃/T₄

↓ **Hypofunkce štítné žlázy** vede v dětství k opožďování tělesného a duševního vývoje. Příčina může být genetická, vrozená, anebo získaná poškozením štítné žlázy většinou nedostatkem jódu potřebného k tvorbě hormonů štítné žlázy v těhotenství a v prvních měsících života. Česká republika patří mezi země s nedostatkem jódu v půdě a tím i v potravě. Za kritérium deficitu jódu se považuj *jodurie* (80% jódu přijatého v potravě se vyloučí močí). Ve vzorku ranní moče by měla být koncentrace jódu > 100 µg/l, hodnoty < 50 µg/l znamená závažný nedostatek a pod 20 µg/l hrozí porucha vývoje dítěte (kretenismus)

Poruchy ve funkci štítné žlázy mohou vést, vzhledem ke vlivu hormonů štítné žlázy na intermediární metabolismus, k větším či menším změnám i v jiných laboratorních parametrech:

↑ *hypertyreóza*: bývá porušená glukózová tolerance, sklon k hyperglykémii, hypocholesterolémie, někdy hyperkalcémie, zvýšená hladina ALP (z odbourávání kostní tkáně)

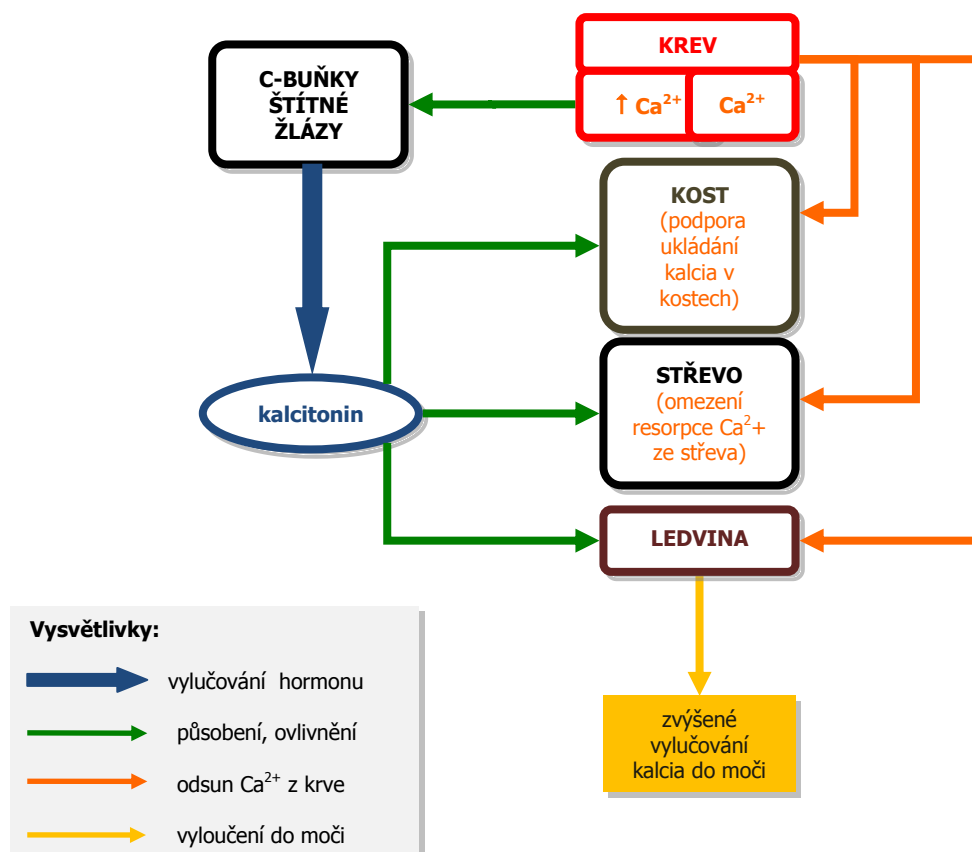
↓ *hypotyreóza*: typická bývá hypercholesterolémie s převahou LDL cholesterolu

Kalcitonin, (tyreokalcitonin, CT)

Charakteristika: polypeptid složený z 32 aminokyselin, molekulová hmotnost monomeru je 3 418, je syntetizován v tzv. *parafolikulárních* buňkách neboli *C-buňkách* štítné žlázy; v krvi je transportován ve vazbě na protein, většinou cirkuluje ve větších formách o molekulové hmotnosti až 60 000; existuje i syntetický kalcitonin, kalcitoniny zvířecích druhů jsou u člověka méně účinné než lidský hormon

Prekursorem kalcitoninu je *prokalcitonin* (PCT), polypeptid, který může sloužit jako citlivý indikátor bakteriální infekce (viz kreditní kurz *Proteiny*). PCT detekovatelný v plazmě během bakteriální infekce je produkován *jaterními buňkami*, nikoliv C-buňkami štítné žlázy.

Hormonální řízení koncentrace Ca^{2+} v krvi prostřednictvím kalcitoninu



Řízení sekrece: podle hladiny Ca^{2+} v krvi: hyperkalcémie ($\uparrow \text{Ca}^{2+}$) zvyšuje sekreci hormonu, naopak při hladině $\text{Ca}^{2+} < 2 \text{ mmol/l}$ není žádný CT v krvi prokazatelný; stimulační účinek mají i *glukagon* a *gastrin* (str. 14-39), důsledkem je ochrana před zvýšeným vylučováním právě resorbovaného Ca^{2+} .

Účinky: působí na kosti a ledviny (prostřednictvím cAMP), zabraňuje odvápnění kostí a snižuje tak (zvýšenou) koncentraci Ca^{2+} v krvi, podporuje (alespoň přechodně) ukládání Ca^{2+} v kostech; úloha receptorů pro kalcitonin v ledvinách je nejasná.

Poruchy

\uparrow *Nadprodukce* – projeví se necharakteristickou nádorovou symptomatikou. Příčinou jsou nádory C-buněk. Tyto nádory často produkují též kortikotropin, serotonin a prostaglandiny.

Metody stanovení

1. **Funkční test** – po intravenózním podání Ca^{2+} (zátěž) se sleduje doba návratu k původní hladině kalcia. Norma je 2,5 hodiny
2. **Biologický test na kryse** – sleduje se snížení Ca^{2+} v krvi
3. **Afinitní či gelová chromatografie, HPLC**
4. **Vazebné testy** – existují různé testy RIA

Referenční interval hodnot

Interval hodnot je závislý na metodě, měl by být vždy určen pro používanou metodu. Uvedené hodnoty byly získány ultrasenzitivní RIA metodou a v podstatě odpovídají hodnotám získaným afinitní chromatografií

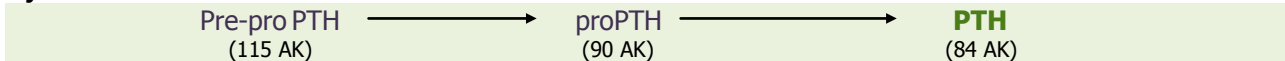
Muži: ≤ 25 ng/l **Ženy:** ≤ 20 ng/l

Někteří autoři uvádějí pro zdravého člověka jako normu hodnotu pod 10 ng/l

Uvádějí se i hodnoty kalcitoninu po stimulaci *pentagastrinem*, případně kalciem a pentagastrinem, tzv. *testování po provokaci*.

Parathormon (paratyryn, parathyroid hormone, PTH)

Charakteristika: peptid složený z 84 aminokyselin, molekulová hmotnost 9 425, biologická aktivita spočívá v první třetině sekvence aminokyselin (syntetický PTH má řetězec 1 – 34 AK, tj. 1. až 34. aminokyselinu přirozeného řetězce), druhá třetina molekuly je odpovědná za imunologické vlastnosti; tvoří se v buňkách *příštítných tělísek*, neskládá se, jeho obměna ve žláze proběhne 3 – 15 x za hodinu; poločas hormonu (v plazmě) je < 10 min (především metabolismus jater a ledvin)

Syntéza

Řízení syntézy: hladinou Ca^{2+} v plazmě; hypokalcémie vede k vyšší syntéze a výdeji PTH, hyperkalcémie syntézu a výdej PTH potlačuje.

Účinky (prostřednictvím cAMP) - zvyšuje sníženou hladinu Ca^{2+} :

1. stimuluje tvorbu D-hormonu, tj. kalcitriolu, v ledvinách a ten způsobuje vzrůst resorpce Ca^{2+} ze střeva (cílovým orgánem D-hormonu je střevo)
2. mobilizuje vápník z kostí (aktivace osteoklastů \Rightarrow vzrůst koncentrace Ca^{2+} v krvi, antagonist kalcitoninu)
3. inhibuje resorpci fosfátů v tubulech a podporuje resorpci Ca^{2+} v ledvinách (metabolismus vápníku souvisí s metabolismem fosfátů; pokles fosfátů vede ke vzrůstu hladiny Ca^{2+} , tedy hyperkalcémii)

Poruchy

↑ **Nadprodukce** (hyperparatyroidismus)

Primární – příčinou je adenom, hyperplazie příštítných tělísek, karcinom – důsledky:

- demineralizace kostí až odbourávání kostní matrice (v moči se objevují hydroxyprolin a hydroxyprolinové peptidy)
- vzrůst Ca^{2+} v krvi
- stoupá vylučování fosfátů v moči, což vede k jejich poklesu v séru (\Rightarrow uvolňování Ca^{2+} z kostí)
- zvyšuje se vylučování cAMP močí

Sekundární – příčinou jsou orgánová onemocnění mimo paratyroideu

- chronická onemocnění ledvin
- těžká střevní malabsorpce
- demineralizace skeletu aj.

↓ **Nedostatečná produkce** (hypoparthyroidismus)

Příčinou je odstranění, zmenšení nebo poškození příštítných tělísek – důsledky:

- hypokalcémie a hypofosfátémie (chybí působení hormonu na kosti a ledviny)
- nadbytečná tvorba kostí, zahuštění kostí, kostnatění (kalcifikace) měkkých částí
- zvýšená neuromuskulární dráždivost souvisí s metabolismem fosfátů; pokles fosfátů vede ke vzrůstu hladiny Ca^{2+} , tedy hyperkalcémii)

Metody stanovení

Při cirkulaci je intaktní hormon velmi rychle z oběhu odstraňován (viz výš *poločas*), navíc je štěpen na části (fragmenty), které jsou biologicky neúčinné, ale imunochemicky reagují. Udává se, že z celkového množství imunoreaktivního PTH je pouze 5 – 25% intaktního hormonu. Z toho vyplývá i obtížnost stanovení PTH a jeho fragmentů.

1. RIA metody (kompetitivní princip)

- měřící neaktivní fragmenty
- měřící intaktní hormon

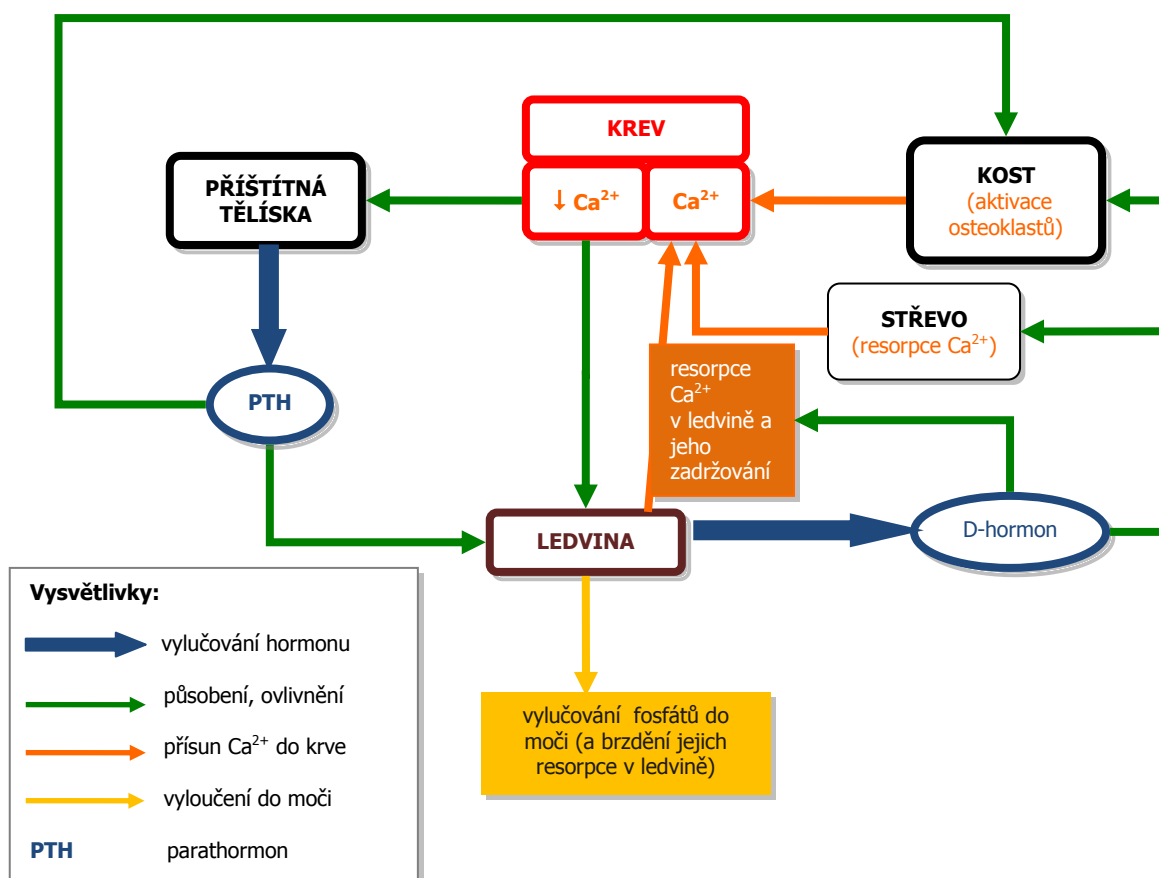
2. Vazebné testy (nekompetitivní, sendvičové, na pevné fázi)

- značené radioisotopem (*imunoradiometrie*)
- značené chemiluminiscenční látkou (*imunochemiluminometrie*)

Referenční interval hodnot

Intaktní hormon u dospělých osob stanovený sendvičovým vazebným testem, přibližný referenční interval 10 – 55 ng/l

Hladina hormonu i neaktivních fragmentů kolísá podle fyziologických i patologických podmínek organismu. Hladina intaktního hormonu je závislá i na cirkadiánních rytmech, v noci je vylučování hormonu vyšší. Lepší přehled o skutečné koncentraci hormonu poskytne jeho opakované stanovení a srovnání výsledků

Hormonální řízení koncentrace Ca^{2+} v krvi prostřednictvím PTH

Kontrolní otázky

Kontrolní otázky se pokuste zodpovědět ještě před řešením testu, pomůže vám to lépe zvládnout test.

1. Jaký je rozdíl mezi endokrinním a nervovým systémem řízení organismu?
2. Jak zní „klasická“ definice hormonů?
3. Do jaké skupiny molekul řadíme hormony, jak tuto skupinu molekul nazýváme? Které další látky byste (například) do této skupiny také zařadili?
4. Jaké jsou obecné funkce hormonů? U jednotlivých hormonů vysvětlíte důsledky pro organismus z jejich nadprodukce i nedostatečné produkce. Vyhledejte si podrobnosti v literatuře nebo na internetu.
5. Podle jakých principů můžeme dělit hormony do skupin? Nebo nemůžeme....?
6. Jaké jsou obecně možnosti stanovení hormonů? Vysvětlíte u jednotlivých hormonů jak se stanovují. Uvědomte si, jak se stanovují hormony u vás na pracovišti. Pokud se u vás nestanovují, pokuste se zjistit, jak je stanovují na nejbližším pracovišti.
7. Co je to receptor? Jakou má funkci? Existují receptory pouze pro hormony nebo i pro jiné molekuly? Pokud neznáte odpověď na poslední otázku, vyhledejte si ji např. ve Wikipedii.
8. Jak konkrétně hormon působí? Vysvětlíte minimálně dva způsoby účinku hormonů. Chápete rozdíl mezi nimi?
9. Zkuste z paměti nakreslit schéma řízení produkce hormonů a zkontrolujte ho s učebním textem. Vysvětlíte schéma. Platí pro všechny hormony?
10. Co je to hypotalamus? Proč je to „přepojovací“ či „převodní stanice“? Co převádí?
11. Které látky s hormonálním účinkem hypotalamus produkuje? Kolik jich je a jak se jmenují?
12. Co je to hypofýza, adenohypofýza a neurohypofýza? Jakou má funkci?
13. Jak je to s hormony neurohypofýzy? Co jsou skutečně zač?
14. A co hormony adenohypofýzy? Jsou něčím specifické? Jsou si některé něčím podobné? Pokud ano, čím? Jaký mají obecný název a proč?
15. Co víte o hormonech štítné žlázy? Jakou mají chemickou podstatu? Jakým způsobem účinkují a co ovlivňují?
16. Který z hormonů je účinnější?
17. Jaká je regulace produkce těchto hormonů?
18. Jaké stavy z nadbytku či nedostatku těchto hormonů znáte?
19. Co jsou to C-buňky štítné žlázy a co jsou to příštítná tělíska? Jak fungují parathormon a kalcitonin?
20. Který hormon se ještě uplatňuje v metabolismu kalcia?