

Hormóny v diagnostike porúch reprodukčných funkcií

MUDr. Eva Ďurovcová, PhD., MUDr. Lenka Oravcová
MEDIREX, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Medzi najčastejšie indikácie stanovenia fertilitných hormónov u žien patrí vyšetrenie primárnej a sekundárnej amenorey a oligomenorey, vyšetrenie príčin neplodnosti a potvrdenie gravidity. U mužov sú endokrinné príčiny neplodnosti zriedkavé, ale vyšetrenia hormónov majú pri ich vyšetovaní dôležitú úlohu. Ďalšími indikáciami na vyšetrenie pohlavných hormónov u mužov sú hypogonadizmy, gynekomastia a erektilná dysfunkcia.

Interpretácia hormonálnych vyšetrení vyžaduje znalosť fyziologickej regulácie reprodukčného systému a závislosti ich hladín od fázy menštruačného cyklu. Problematika hormonálnej diagnostiky pri poruchách reprodukčných funkcií je veľmi široká, preto v prehľade uvádzame len jej stručný prehľad.

Kľúčové slová: fertilitné hormóny, ovariálna dysfunkcia, infertilita, laboratórna diagnostika

Hormones in diagnostics of reproductive dysfunctions

The most frequent indications for measuring of reproductive hormones levels involve investigating primary or secondary amenorrhoea or oligomenorrhoea, infertility or confirming pregnancy. Endocrine causes of infertility in men are rare, but measuring of hormones plays an important role in assessing such patients. Further indications for hormonal testing in men include hypogonadisms, gynaecomastia and erectile dysfunction.

Knowledge of the physiological regulation of reproductive system and of the menstrual cycle phase depending hormonal levels is necessary for proper interpretation of hormonal tests. The issue of endocrine diagnostics in reproductive dysfunctions is very wide, so the report offers only its brief overview.

Key words: reproductive hormones, ovarian dysfunction, infertility, laboratory diagnostics

NewsLab, 2016; roč. 7(1): 17–24

Klinický význam

Vyšetrenie hladín hormónov pri poruchách reprodukčných funkcií je rutinnou súčasťou ich diferenciálnej diagnostiky a zahŕňa široké spektrum látok. Okrem fertilitných hormónov, teda produktov pohlavných žliaz, sa stanovujú ich regulačné hormóny hypofýzárneho a hypotalamického, ako aj androgény a ich prekursorzy nadobličkového pôvodu. Pre šírku endokrinologickej problematiky v tejto oblasti uvádzame prehľad najčastejších hormónov a ich využitie v medicínskej v praxi.

FSH	Folikuly stimulujúci hormón
Pôvod	hypofýzárny gonadotropný hormón
Funkcie	stimulácia rastu a dozrievania ovariálnych folikulov, podpora sekrécie estrogénov spolu s LH zmeny endometria v proliferáčnej fáze menštruačného cyklu u mužov udržiava spermatogézu, syntézu inhibínu a SHBG
LH	Luteinizačný hormón
Pôvod	hypofýzárny gonadotropný hormón
Funkcie	Ž: v ováriách – stimuluje syntézu steroidov v tekálnych bb., dozrievanie folikulov a vyvolanie ovulácie, počiatkový vývoj žltého telieska s následnou sekréciou progesterónu M: stimuluje sekréciu testosterónu v Leydigových bunkách semenníkov

Indikácie FSH, LH	amenorea, dysmenorea, oligomenorea, infertilita, primárny a sekundárny hypogonadizmus, stav po liečbe cytostatikami alebo po ožiarení, traumy a tumory hypofýzy, gonadálna dysgenéza, poruchy hypotalamo-hypofýzárnej osi, atypie v pohlavnom dozrievaní u detí
Zvýšené FSH, LH	primárna insuficiencia vaječníkov, Turnerov syndróm, menopauza (aj predčasná), gonadotropinómy, primárny hypogonadizmus u mužov
Znížené	traumy a endokrinné neaktívne tumory hypofýzy, mentálna anorexia, sekundárna insuficiencia vaječníkov, pseudopubertas praecox

E2	17 beta-estradiol
Pôvod	hlavný estrogén syntetizovaný v ováriách a nadobličkách pri oboch pohlaviach
Funkcie	vývoj a udržiavanie ženských primárnych a sekundárnych pohlavných znakov spolu s PROG regulácia menštruačného cyklu, udržiavanie gravidity mimogonadálne funkcie prostredníctvom steroidných receptorov (v kosti, mozgu, koži, kardiovaskulárnom systéme)
Indikácie	M: diferenciálna diagnostika gynekomastie, tumorový marker pri germinálnych tumoroch produkujúcich estradiol (testikulárne, nadobličkové), choriokarcinóm, hepatóm, nadobličiek Ž: monitorovanie indukcie ovulácie a ovariálnej hyperstimulácie, diferenciálna diagnostika ovariálnej insuficiencie, poruchy menštruačného cyklu

Zvýšené	Ž: gravidita, HRT M: primárny hypogonadizmus, tumory produkujúce estrogény, mierne zvýšenie pri pečenej cirhóze a obezite
Znížené	primárna ovariálna insuficiencia, anovulačné cykly, estrogén obsahujúce p. o. kontraceptíva, menopauza

PROG Progesterón

Pôvod	hlavný ovariálny hormón secernovaný v luteálnej fáze, v gravidite placentou
Funkcie	stimuluje vaskularizáciu endometria a sekreciu z endometriálnych žliaz, v myometriu znižuje dráždivosť a citlivosť na oxytocín (potrebný na udržanie gravidity) stimuluje vývoj lobulov a alveolov v prsných žľazách
Indikácie	posúdenie funkcie žltého telieska, dôkaz ovulačného cyklu
Zvýšené	gravidita, choroby trofoblastu, nádory ovárií, luteálne cysty
Znížené	anovulačný cyklus, deficiencie luteálnej fázy, p. o. antikoncepcia

PRL Prolaktín

Pôvod	hypofyzárny hormón, jeho sekreciu inhibuje dopamín uvoľňovaný z hypotalamu
Funkcie	stimuluje sekrečnú premenu epitelu prsnej žľazy a tvorbu materského mlieka, v ováriách inhibuje dozrievanie folikulov a blokuje aktivitu aromatázy s následným znížením syntézy estradiolu
Indikácie	infertilita, poruchy menštruačného cyklu galaktorea, gynekomastia u mužov a detí, tumory a traumy v oblasti hypofýzy
Zvýšené	prolaktinómy, ektoická nádorová produkcia, lieky blokujúce dopamínové receptory (chlórpromazín, haloperidol, fenotiazíny, cimetidín, tricyklické antidepresíva, reserpín, metoclopramid, opiáty), hypotyroidizmus (TSH stimuluje produkciu PRL), silný stres a akútne ochorenia, u žien fyziologicky v gravidite, popôrodná laktácia
Znížené	panhypopituitarizmus, Sheehanov syndróm, dlhodobé podávanie dopamínu
Poznámka	<i>Makroprolaktinémia je prítomnosť vysokých hladín PRL bez ďalších nálezov a klinických príznakov. Je spôsobená väzbou molekúl PRL na IgG, ktoré vytvárajú biologicky neúčinné imunokomplexy, ale pre ich pomalé odstraňovanie z cirkulácie nadhodnocujú stanovenie PRL.</i>

TEST Testosterón

Pôvod	hlavný androgén tvorený v semenníkoch/ováriách a nadobličkách, časť vzniká konverziou iných androgénov v tukovom tkanive a koži
Funkcie	vývoj a udržiavanie mužských sekundárnych pohlavných znakov, má anabolické účinky (zvyšuje svalovú hmotu a kostnú densitu), u žien ovplyvňuje rast pubického a axiálneho ochlpenia a rovnako ako u mužov ovplyvňuje libído
Indikácie	M: hypogonadizmus, infertilita, u chlapcov pri dif. dg. pubertas praecox Ž: akné, hirsutizmus, poruchy menštruácie, prejavy virilizácie
Zvýšené	hyperplázia a tumory testes, ovárií a nadobličiek, PCOS, Cushingov syndróm, po veľkej fyzickej námahe

Znížené	enzýmové defekty biosyntézy testosterónu, hypogonadizmy, hypertyreóza, abúzus drog, zlyhanie obličiek a pečene, ťažká malnutícia, lieky (napríklad ketokonazol), Klinefelterov syndróm
---------	--

Voľný TEST	Biologicky aktívna forma, stanovenie je určené na elimináciu vplyvov transportných proteínov na koncentráciu celkového TEST, napríklad pri cirhóze pečene, malnutícii.
------------	--

FAI	Index voľných androgénov – na posúdenie biologicky dostupného TEST: FAI (%) = (TST/SHBG)*100.
-----	---

SHBG Globulín viažuci pohlavné hormóny

Pôvod	syntéza v pečeni
Funkcie	transportná bielkovina steroidných hormónov (testosterón, estradiol, estriol, estrón, DHEA a DHT) k cieľovým bunkám
Indikácie	hyperandrogénny syndróm, abnormálne hladiny TEST, ktoré sú klinicky nemé, výpočet indexu voľných androgénov (FAI)
Zvýšené	hypertyreóza, užívanie antikonceptív a antiepileptík, fyziologicky v gravidite a u starších mužov, cirhóza pečene, hepatitída
Znížené	obézni pacienti, hypotyreóza, pri zvýšených hladinách androgénov (PCOS), hirsutizme

HCG Ľudský choriový gonadotropín

Pôvod	placenta – bunky syncytiotrofoblastu
Funkcie	stimuluje žlté teliesko k produkcii progesterónu (prvé 3 – 4 týždne), podporou angiogenézy zaisťuje dostatočné krvné zásobenie placenty, rast a diferenciáciu trofoblastu, potláča aktivitu makrofágov a materskú imunologickú reakciu na plod
Indikácie	včasný tehotenský test, určenie gestačného veku, v kombinácii s vaginálnym USG v diagnostike mimomaternicového tehotenstva
Zvýšené	gravidita, molahydatidóza, choriokarcinóm
Znížené	potrat, umelé prerušenie tehotenstva, mimomaternicové tehotenstvo
Poznámka	<i>Exogénne podaný HCG pretrváva 10 a viac dní (pri opakovaní nie je nárast hodnôt) – biochemická gravidita (často po IVF).</i>

β-HCG Beta podjednotka HCG

Pôvod	placenta, nádory
Funkcie	spoločná podjednotka všetkých glandotropných hormónov hypofýzy, v non-trofoblastových nádoroch blokuje apoptózu a podporuje ich rast
Indikácie	prenatálny skríning – 1. trimester, nádorový marker
Zvýšené	prenatálny skríning 1. trimester: možná chromozómová patológia plodu (trizómia 21), gestačná trofoblastová choroba, choriokarcinóm, nádory zo zárodočných buniek (ovárium, testes), iné nádory (ca prsníka, bronchogénny, žalúdka, pečene, malígný melanóm)
Znížené	prenatálny skríning 1. trimester: trizómia 18, zamŕzaný potrat, ektoická gravidita

DHEAS Dehydroepiandrosterón-sulfát

Pôvod	nadobličky, čiastočne semenníky
Funkcie	slabý androgén, v koži a tukovom tkanive sa premieňa na silnejšie androgény

Indikácie	Hirzutizmus a virilizácia (diferenciácia adrenálnej a ovariálnej príčiny), podozrenie na tumory nadobličiek, kongenitálna adrenálna hyperplázia, bilaterálna adrenokortikálna hyperplázia
Zvýšené	tumory nadobličiek, bilaterálna adrenokortikálna hyperplázia alebo KAH spojená s deficienciou 21-hydroxylázy, 11 β -hydroxylázy, 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenázy, syndróm polycystických ovárií
Znížené	insuficiencia kôry nadobličiek

17 OH PROG	17-hydroxyprogesterón
Pôvod	nadobličky, ovárium (c. luteum)
Funkcie	metabolit v biosyntéze steroidov, slabý androgén
Indikácie	diagnostika kongenitálnej adrenálnej hyperplázie, ACTH stimulačný test, monitorovanie pacientov po substitučnej terapii glukokortikoidmi
Zvýšené	kongenitálna adrenálna hyperplázia (KAH – deficit 21- alebo 11 β -hydroxylázy), germinóm, hirzutizmus, ovariálne cysty a tumory, PCOS, virilizácia, steroidy
Znížené	odpoveď na liečbu KAH, mužský pseudohermafroditizmus, Addisonova choroba

AMH	Anti-Müllerov hormón
Pôvod	semenníky (aj mužského embrya), granulóza ovária
Funkcie	proteín dôležitý na vývoj embrya mužským smerom a produkciu pohlavných hormónov
Indikácie	odhad ovariálnej rezervy u žien s poruchou fertility, diagnostika predčasnej a oneskorenej puberty, PCOS, predčasné ovariálne zlyhanie, infertilita u mužov
Znížené	u mužov po puberte so stúpajúcim testosterónom, u žien klesá k nulovým hodnotám v menopauze

Vyšetrenie ovariálnej dysfunkcie

Primárna amenorea (oneskorená puberta)

Neprítomnosť vývoja sekundárnych pohlavných znakov u dievčat vo veku 12 – 13 rokov alebo u dievčat nad 16 rokov s inak normálnym pubertálnym vývojom vyžaduje podrobnejšiu diagnostiku. Najčastejšími príčinami v klesajúcom poradí sú: chromozómové abnormality vedúce k dysgenéze ovárií, hypotalamická dysfunkcia, anatomické anomálie vonkajších pohlavných orgánov, poruchy hypofýzy.

Tabuľka 1. Najčastejšie príčiny primárnej amenorey (2, 3)

Primárny hypogonadizmus	Sekundárny hypogonadizmus	Eugonadizmus
↓E2 + ↑ LH, FSH	↓E2 + ↓-N LH, FSH	NE2 + N LH, FSH
Chromozómové abnormality (Turnerov syndróm)	Hypotalamická dysfunkcia (anorexia, prísne diéty a cvičenie, stres, závažné ochorenia)	Anatomické vrodené abnormality (napríklad agenéza uteru)
Predčasné zlyhanie ovárií (normálny karyotyp)	Hypopituitarizmus Izolovaný deficit GnRH (vrodený) Hyperprolaktinémia (adenóm, antidepresíva) Estrogén secernujúce nádory Opiáty, kokain, anabolické steroidy Konštitučné/familiárne oneskorenie puberty	Intersex disorders

Odporúčané laboratórne vyšetrenia: FSH, LH, estradiol, prolaktín, testosterón, TSH a fT4. Nízke hodnoty E2 môžu potvrdiť chýbanie ovariálnej estrogénovej aktivity. Hodnoty FSH a LH rozlíšia hypogonadotropný a hypergonadotropný hypogonadizmus. Zvýšené hodnoty prolaktínu a/alebo abnormality TSH a fT4 môžu poukazovať na hypofyzárnu príčinu. Normálne hladiny hormónov u žien s primárnou amenoreou, ale inak normálnym vývojom pohlavných znakov môžu znamenať prítomnosť anatomických kongenitálnych abnormalít (tabuľka 1).

Sekundárna amenorea a oligoamenorea

Sekundárna amenorea (vymiznutie predtým normálnej menštruácie na viac ako 3 mesiace) a oligoamenorea (MC dlhší ako 35 – 40 dní) sú po vylúčení gravidity a laktácie najčastejšie hypotalamického pôvodu alebo sú spôsobené syndrómom polycystických ovárií (PCOS) a predčasným zlyhaním ovárií (tabuľka 2).

Odporúčané laboratórne vyšetrenia: prolaktín a TSH na vylúčenie hyperprolaktinémie a hypotyreózy; FSH, LH a estradiol; testosterón pri podozrení na PCOS, prípadne iné androgény (viď nižšie).

U žien s nepravidelným krvácaním je vhodné stanoviť FSH, LH na 4. deň MC. Pri dlhodobej amenorei nie je pravdepodobná cyklická sekrécia gonadotropínov, preto časovanie odberu nie je potrebné. Rovnako sa odporúča odstup minimálne 2 týždne od predchádzajúcej estrogén-gestagénovej medikácie.

Hyperandrogenizmy

Zvýšená produkcia androgénov u žien býva častou príčinou ovariálnej dysfunkcie. Jej prejavmi sú akné, hirzutizmus, virilizácia a poruchy plodnosti. Nadobličky a ovária produkujú slabé androgény (DHEAS, DHEA a androstenedión), ktoré sa v periférnych tkanivách (tuk a koža) premieňajú na silnejšie androgény. Priamy androgénny účinok má TEST a jeho biologicky aktívny metabolit dihydrotestosterón (DHT).

Príčiny hyperandrogenizmu u žien: syndróm polycystických ovárií (PCOS), kongenitálna adrenálna hyperplázia (KAH – neskorá forma, deficit 21-hydroxylázy), Cushingov syndróm, adrenálne alebo ovariálne tumory.

PCOS je najčastejšou endokrinnou poruchou u žien vo fertilnom veku a jeho podstatou je porucha selekcie dominantného folikulu ústiaca do anovulácie. PCOS je diagnostikovaný na základe prítomnosti všetkých troch AES kritérií (2006):

- klinické alebo biochemické známky hyperandrogenizmu
- ovariálna dysfunkcia (oligoamenorea alebo anovulácia) a/alebo polycystické ovária potvrdené USG vyšetrením
- vylúčenie iných príčin nadbytku androgénov (5)

Tabuľka 2. Laboratórne nálezy pri častých príčinách sekundárnej amenorey (4)

Porucha	FSH, LH	E2	PRL	TEST
Zlyhanie ovárií (predčasné, menopauza)	↑	↓	N	N
PCOS	N	N	N(↑)	N-↑ + ↑FAI
Hypotalamická (↓hmotnosti, extrémne cvičenie, stres, kontraceptíva)	↓-N	↓	N	N
Hyperprolaktinémia	N-↓	↓	↑	N

Tabuľka 3. Odporúčaný diagnostický protokol na laboratórne vyšetrenie PCOS

Úvodné testy: potvrdenie hyperandrogenémie a vylúčenie iných endokrinných príčin ovariálnej insuficiencie: **TEST, SHBG, PRL, TSH, fT4, FSH, LH**

Následné testy: ak TEST je opakovane > 4 nmol/l

určiť rozsah hyperandrogenizmu a vylúčiť KAH alebo Cushingov syndróm **androstendión, DHAES, 17-OH PROG, kortizol v moči**

potvrdiť KAH: ak 17-OH PROG > 6 nmol/l

ACTH test so stanovením 17-OH PROG v 0. a 60. minúte močové steroidy (17-OH pregnenolón, pregnantriol)

vylúčiť androgénsecernujúce nádory: **TEST** pred a 48 hodín po dexametazóne (2 mg/d)

Doplňujúce vyšetrenia:

AMH – marker počtu a veľkosti ovariálnych folikulov (SN 92 %, SP 67 %)

Glykémia, o-GTT, inzulín nalačno – dôkaz inzulínovej rezistencie (skrining DM 2)

Tabuľka 4. Interpretácia S-PROG u fertilyžných žien s normálnym menštruačným cyklom

S-PROG stanovený v strede luteálnej fázy v 3 rôznych cykloch

> 30 nmol/l 10 – 30 nmol/l < 10 nmol/l

potvrdenie ovulácie možný defekt luteálnej fázy anovulačný cyklus

K biochemickým známkam PCOS patria zvýšené hladiny TEST a LH, kým FSH býva normálny alebo znížený. Pomer LH/FSH sa pri PCOS na rozdiel od zdravých jedincov zvyšuje. Okrem TEST môžu byť zvýšené hladiny androstendiónu a DHEA, ktoré sú aj ovariálneho pôvodu. Naopak, DHAES je len nadobličkového pôvodu, pri PCOS býva zvýšený len u 20 % žien. TEST nemusí byť zvýšený u žien s minimálnymi klinickými príznakmi. Príklad diagnostického protokolu uvádza tabuľka 3.

Vyšetrenia pri poruchách plodnosti

Podrobnejšie vyšetrenie ženy sa spravidla uskutočňuje, ak k oplodneniu nedôjde počas 12 mesiacov u ženy mladšej ako 35 rokov alebo počas 6 mesiacov u ženy staršej ako 35 rokov. Počiatkové vyšetrenia majú za úlohu potvrdiť prítomnosť ovulácie.

Stanovenie **progesterónu** má byť vykonané 7 dní pred očakávanou menštruáciou (napríklad v 21. deň pravidelného 28-dňového MC) a o ovulácii svedčia hodnoty PROG nad 30 nmol/l (tabuľka 4). U žien s predĺženými cyklami by mal byť PROG stanovený v 21. deň cyklu a potom každých sedem dní až do objavenia sa menštruácie (alebo sedem dní pred očakávanou menštruáciou, ak sú cykly predĺžené, ale pravidelné).

FSH, LH a estradiol by mali byť stanovené na 2. – 6. deň MC, zvýšené hodnoty FSH môžu poukazovať na zníženú ovariálnu rezervu a možnosť predčasného ovariálneho zlyhania. Ovariálna nedostatočnosť predstavuje kontinuum porúch, ktoré možno rozdeliť na štyri klinické stavy (tabuľka 5).

Posúdenie ovariálnej rezervy

Vyšetrenie je určené pre ženy nad 35 rokov, najmä po chirurgických výkonoch na vaječníkoch, alebo ak neodpovedajú na exogénnu stimuláciu gonadotropínmi. Medzi základné biochemické testy, ktoré majú odhaliť známky starnutia ovárií, patrí vyšetrenie FSH a anti-Müllerovho hormónu (AMH). AMH odráža veľkosť a počet primordiálnych folikulov a je včasným

Tabuľka 5. Stupne ovariálnej nedostatočnosti

Stupeň	m. cyklus	FSH, LH	fertilita
Okultná insuficiencia	normálny	normálne	znížená
Biochemická insuficiencia	abnormálny	zvýšené	znížená
Manifestná insuficiencia	abnormálny	zvýšené	znížená
Predčasná menopauza	chýba	zvýšené	žiadna

Tabuľka 6. Hodnotenie ovariálnej rezervy (7)

Hodnotenie	FSH	AMH
výborná	< 6,0	> 3
dobrá	6 – 9	> 1
znížená	10 – 13	1 – 0,3
nízka	> 13	< 0,3
Predikcia ↓ ovariálnej odpovede po stimulácii	SN 10 – 80 % SP 83 – 100 %	SN 40 – 97 % SP 78 – 92 %

Doplňujúce vyšetrenia u mladších žien (do 30 rokov): karyotyp na vylúčenie Turnerovho syndrómu, ak je karyotyp normálny, autoprotilátky na vylúčenie autoimunitného ochorenia.

SN – senzitivita, SP – špecifita

prediktorom poklesu ovariálnej funkcie. V súvislosti s posúvaním gravidity do vyšších vekových skupín je stanovenie AMH citlivejším a včasnejším indikátorom predčasného ovariálneho útlmu ako FSH. Ženy s vyššou hladinou AMH a nižšou hladinou FSH v krvi majú väčšiu šancu na úspešnú ovariálnu stimuláciu pri IVF (tabuľka 6) (6).

Vyšetrenie v perimenopauze a menopauze

Pre perimenopauzu je typický nepravidelný MC v trvaní minimálne 1 rok. Hladiny hormónov v tomto období výrazne kolíšu, preto jediné vyšetrenie nestačí na jej potvrdenie. Diagnóza perimenopauzy je zvyčajne klinická, hladiny **FSH** (odber na 2. – 6. deň, ak je cyklus zachovaný) sú zvýšené > 30 IU/l. Vyšetrenie hormónov na diagnostiku menopauzy alebo monitorovanie pri substitučnej hormonálnej liečbe nie je rutinne odporúčané. V špecifických situáciách, keď amenorea nie je relevantným symptómom menopauzy, napríklad u žien, ktoré nedávno prestali užívať orálnu antikoncepciu alebo ktoré podstúpili hysterektómiu, sa odporúča stanovenie FSH.

Vyšetrenie fertilyžných hormónov u muža

Medzi najčastejšie indikácie vyšetrenia fertilyžných hormónov u mužov patrí hypogonadizmus, gynekomastia, poruchy plodnosti a erektilná dysfunkcia. Bez jasného porozumenia genetiky, fyziológie a komplexnej regulácie reprodukčného systému je vyšetrenie často neefektívne.

Poruchy plodnosti a mužský hypogonadizmus

Endokrinné príčiny zníženej fertility sú prítomné asi u 20 % mužov. U eugonadálneho muža s normálnym počtom spermíí spravidla nie je potrebné vyšetrenie hormónov. U muža s oligospermieou je potrebné vyšetriť LH, FSH a testosterón na diferenciálnu diagnostiku primárneho (hypogonadotropného) a sekundárneho (hypergonadotropného) hypogonadizmu (tabuľka 7).

Tabuľka 7. Najčastejšie príčiny hypogonadizmu u muža (upravené podľa 8)

Primárny hypogonadizmus	Sekundárny hypogonadizmus
↓TEST + ↑LH, FSH	↓TEST + ↓-N LH, FSH
Klinefelterov syndróm (zvyčajne XXY47)	Kallmanov syndróm – mutácia génu Kal(Xp22,3)
Androgénová rezistencia	Hypotalamická dysfunkcia/ poškodenie
Poruchy syntézy androgénov	Hypopituitarizmus, izolovaný deficit GnRH
Anorchia alebo kryptorchizmus	Hyperprolaktinémia (adenóm, antidepressíva)
Vírusové – epididymitída	Cushingov syndróm
Systémové ochorenia (hemochromatóza)	Opiáty, kokaín, anabolické steroidy
Torzia semenníkov, trauma	Malnutriícia, závažné ochorenia
Lieky, alkohol	Nadmerná fyzická námaha, stres
	Estrogén secernujúce nádory
	Konštitučné oneskorenie puberty

Tabuľka 8. Niektoré príčiny gynekomastie a odporúčané laboratórne vyšetrenia

Predpokladaná diagnóza	Vyšetrenia
Hypogonadizmus (primárny, sekundárny)	TEST, SHBG, LH, FSH
Drogy a lieky (marihuana, metadon, tricyklické antidepressíva, metronidazol, spironolaktón, estrogény)	Toxikologický skrining len pri nejasnej anamnéze
Hypertyreóza	TSH, FT4
Cushingov syndróm	Kortizol v sére a v moči, ACTH
Kongenitálna adrenálna hyperplázia	17 OH progesterón
Hyperprolaktinémia	PRL
Nádory (testikulárne, adrenálne, bronchy, pečeň)	HCG, E2
Chronické zlyhávanie obličiek a pečene	obličkové a pečeneňové testy

Interpretácia: Odber na stanovenie testosterónu by sa mal vykonať ráno, keďže hodnoty popoludní a večer sú signifikantne nižšie. Koncentrácia TEST býva ovplyvnená zmenami SHBG, preto by sa mal u mužov s patologickými koncentraciami SHBG alebo nízkym celkovým TEST vypočítať index voľného testosterónu (FAI).

Ak je TEST hraničný alebo nízky, malo by sa vyšetrenie zopakovať so súčasným stanovením LH na diferenciáciu medzi primárnym a sekundárnym hypogonadizmom. Ak je hodnota LH nízka, mal by sa stanoviť aj prolaktín, FSH u mužov sa vyšetruje len v súvislosti s poruchami plodnosti. Nečakane vysoké koncentrácie LH, FSH môžu byť dôsledkom ich pulzného uvoľňovania.

Gynekomastia

Asi 75 % prípadov gynekomastie spôsobujú poruchy vedúce k nerovnováhe medzi androgénmi a estrogénmi (tabuľka 8). Tieto zahŕňajú najmä zníženú tvorbu androgénov pri hypogonadizme alebo zvýšenú tvorbu estrogénov rôznymi endokrinne aktívnymi nádormi, ktoré buď priamo syntetizujú estrogény, alebo secernujú HCG (testikulárne tumory), ktorý stimuluje tvorbu estrogénov. Lieky tvoria asi 20 % všetkých príčin gynekomastie.

Laboratórne vyšetrenia: testosterón, ak je TEST nízky aj LH, estradiol a HCG.

Predanalytické podmienky

Odber na všetky hormóny: sérum v skle alebo plaste, u premonopauzálnych žien uviesť deň cyklu.

Vyšetrenie sa musí vykonať ešte v deň odberu a materiál spracovať do 8 hodín. V prípade uskladnenia musia byť splnené podmienky 2 – 8 °C maximálne 2 dni, v prípade zmrazenia -20 °C po obdobie 1 mesiac.

17-hydroxyprogesterón: odber vykonať ráno, u menštruujúcich žien vo folikulárnej fáze.

SHBG: odber vykonať nalačno.

Prolaktín: odber vykonať 3 hodiny po prebudení (optimálne medzi 8.00 – 10.00 hodinou).

Interferencie

Hemolýza: AMH

Lipémia: β-HCG

Záver

Laboratórne vyšetrenie hormonálneho stavu organizmu predstavuje dôležitú súčasť vyšetrení v diferenciálnej diagnostike gynekologických a andrologických endokrinopatií. Porozumenie fyziológie a patofyziológie je kľúčovým pri požadovaní vyšetrenia pohlavných hormónov v pravý čas a na správnu interpretáciu výsledkov.

Literatúra

- Walace AM, Sattar N. The changing role of clinical laboratory in the investigation of polycystic ovarian syndrome. *Clin. Biochem Rev.* 2007;28(8):79–92.
- Václavová Z, Borovský M, Payer J. Algoritmus hormonálnych vyšetrení v diferenciálnej diagnostike gynekologických endokrinopatií. *Praktická gynekológia.* 2002;3:23–26.
- Pinkerton JV. Amenorrhoea. The Merck Manuals [online]. Available from: <www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/menstrual-abnormalities.>
- Reproductive hormones: The right test at the right time, for the right patient [online]. Available from: <http://www.bpac.org.nz/BT/2013/February/docs/best_tests_feb2013_reproductive_hormones_pages_12-22.pdf.>
- Azziz R, et al. Position statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndromes a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(11):4.
- Rebar RW. *Decreased Ovarian Reserve* [online]. Available from: <http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/infertility.>
- Ovarian reserve testing. Committee Opinion No. 618. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ObstetGynecol.* 2015;125:268–73.
- Kreze A, et al. *Všeobecná a praktická endokrinológia.* Bratislava: Academic Electronic Press, s. r. o.; 2004: 430–441.

MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.

Medirex, a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**
Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice
eva.durovcova@medirex.sk

Referenčné hodnoty

			Muži	Ženy	
Folikulotropný hormón	S-FSH	IU/l	6 D	0,1 – 4,5	0,1 – 4,5
			1 M	0,1 – 22,2	0,1 – 22,2
			5 R	0,20 – 2,80	0,20 – 11,1
			10 R	0,40 – 3,80	0,30 – 11,1
			13 R	0,4 – 4,6	2,1 – 11,1
			17 R	1,5 – 12,9	ako dospelé
			99 R	1,5 – 12,4	
			Fáza	folikulárna: 3,5 – 12,5	
				ovulácia: 4,7 – 21,5	
				luteálna: 1,7 – 7,7	
postmenopauza: 26,0 – 135,0					
Luteinizačný hormón	S-LH	IU/l	1 M	0 – 7,8	0 – 7,8
			1 R	0 – 0,40	0 – 0,40
			5 R	0 – 1,30	0 – 0,50
			10 R	0 – 1,40	0 – 3,10
			13 R	0,1 – 7,8	0 – 11,9
			17 R	1,3 – 9,8	ako dospelé
			99 R	1,7 – 8,6	
			Fáza	folikulárna: 2,4 – 12,6	
				ovulácia: 14,0 – 95,6	
				luteálna: 1,0 – 11,4	
postmenopauza: 7,7 – 58,5					
17-beta-estradiol	S-E2	pmol/l	99 R	99 – 192	
			Fáza	folikulárna: 98 – 571	
				ovulácia: 177 – 1 153	
				luteálna: 122 – 1 094	
postmenopauza: 18,4 – 183					
Progesterón	S-PROG	nmol/l		0,7 – 4,3	
			Fáza	folikulárna: 0,6 – 4,7	
				ovulácia: 2,4 – 9,4	
				luteálna: 5,3 – 86,0	
				postmenopauza: 0,3 – 2,5	
Prolaktín	S-PRL	ug/l		2,1 – 17,7	
			netehotné		2,8 – 29,2
			tehotné		9,7 – 208,5
			postmenopauza		1,8 – 20,3
Testosterón	S-TST	nmol/l	štádium puberty 1	0 – 0,09	0 – 0,2
			štádium puberty 2	0 – 15,0	0 – 0,36
			štádium puberty 3	2,25 – 26,5	0 – 0,8
			štádium puberty 4	6,25 – 26,5	0 – 0,9
			štádium puberty 5	6,5 – 30,6	0,16 – 1,33
			18 – 50 R	9,0 – 29,0	0,29 – 1,67
			nad 50 R	7,0 – 26,0	0,1 – 1,42

Testosterón voľný	S-FTST	pmol/l	19 R	0,7 – 147,5	0 – 10,8
			39 R	30,9 – 147,5	0 – 10,8
			59 R	22,9 – 104,1	0 – 9,0
			99 R	17,0 – 75,0	0 – 6,2
SHBG	S-SHBG	nmol/l	50 R	16,5 – 56,0	25 – 122
			99 R	19,0 – 76,0	17 – 125
Humánny choriogonad. hormón (total+β)	S-HCG	IU/l	negravidné		0 – 2,6
			premenopauza		0 – 5,3
			postmenopauza		0 – 8,3
Voľná beta podjednotka HCG (free-β-HCG)	S-f-β-HCG	IU/l	10. t	21,01 – 184,68	
			11. t	18,74 – 143,10	
			12. t	16,26 – 131,86	
			13. t	12,32 – 86,32	
Dehydroepiandrosterón-sulfát	S-DHEA-S		1 T	2,93 – 16,5	2,93 – 16,5
			1 M	0,86 – 11,7	0,86 – 11,7
			1 R	0,09 – 3,35	0,09 – 3,35
			4 R	0 – 0,53	0 – 0,53
			9 R	0,08 – 2,31	0,08 – 2,31
			14 R	0,66 – 6,70	0,92 – 7,60
			19 R	1,9 – 13,4	1,8–10,0
			24 R	5,7 – 13,4	4,0 – 11,0
			34 R	4,3 – 12,2	2,7 – 9,2
			44 R	2,4 – 11,6	1,7 – 9,2
			54 R	1,2 – 9,0	1,0 – 7,0
			64 R	1,4 – 8,0	0,5 – 5,6
			74 R	0,9 – 6,8	0,3 – 6,7
			99 R	0,4 – 3,3	0,3 – 4,2
17-hydroxyprogesterón	S-17OHPRO	nmol/l	3 M	1,48 – 12,39	1,48 – 12,39
			6 M	0,48 – 5,47	0,48 – 5,47
			12 M	0,64 – 7,44	0,64 – 7,44
			9 R	0,49 – 2,24	0,47 – 3,08
			14 R	1,10 – 5,91	0,80 – 5,26
			99 R	1,5 – 7,2	
			Fáza	folikulárna	0,97 – 4,45
				luteálna	0,76 – 8,79
				menopauza	0,56 – 2,15
Anti-Müllerov hormón	AMH	ug/l	do puberty	3,8 – 160	0 – 9,0
			fertilné obdobie	1,3 – 15	0 – 13
			postmenopauza		0,00
			Hodnotenie ovariálnej rezervy	Vysoké hodnoty	> 3,0
				Normálne	> 1,0
				Nízke	0,3 – 1,0
	Veľmi nízke	< 0,3			

Indikačné obmedzenia

VšZP			UNION	
test	Odbornosť lekára	Frekvencia	Odbornosť lekára	Frekvencia
FSH	001; 009; 017; 019; 043; 064; 153; 289	3/M	001; 009; 017; 019; 043; 064; 153; 289	1/M
LH	001; 008; 009; 012; 017; 019; 043; 064; 153; 289	3/M	001; 008; 009; 012; 017; 019; 043; 064; 153; 289	2/M
E2	009; 064; 153; 289		009; 017; 064; 153; 289	2/D
PROG	009; 017; 064; 153; 289	2/M	009; 017; 064; 153; 289	2/M
PRL	001; 005; 007; 009; 017; 019; 037; 043; 047; 064; 153; 289; 591	1/M	001; 005; 007; 009; 017; 019; 037; 043; 047; 064; 153; 289; 591	1/M
TEST	001; 005; 007; 008; 009; 012; 017; 018; 019; 062; 064; 109; 153; 289; 302; 322	1/M	001; 007; 008; 009; 012; 017; 018; 019; 062; 064; 109; 153; 289; 302; 322	1/M
SHBG	009; 012; 064; 067; 153; 289	1/M	009; 012; 064; 067; 153; 289	1/M
HCG	001; 007; 008; 009; 010; 012; 017; 019; 025; 043; 047; 062; 064; 109; 153; 229; 289; 302; 319; 322; 591; 323	2/Š	www.union.sk „Onkomarkery“ Ženy: 009; 017; 019; 031; 043; 047; 229; 591 Muži: 012; 109; 019; 031; 043; 047; 319; 322; 591	3/M
DHEAS	001; 007; 009; 017; 018; 060; 064; 130; 153; 289	1/M	001; 007; 009; 017; 018; 060; 064; 130; 153; 289	1/M
17 OH PROG	001; 007; 008; 009; 060; 064; 153	6/Š	001; 007; 008; 009; 060; 064; 153	2/M
AMH	009; 289; 062	neuvádza	009; 017; 289; 062	1/M