

Hormonális mechanizmusok az endometriosis háttérében

Dr. Túú László

Endokrinológus

Mens Mentis Egészségcentrum

A szervezet szabályozói

A szervezet működésének szabályozói:

az ősi **hormonrendszer** (a folyamatos, lassúbb szabályozás jellemzi)
és a fiatalabb **idegrendszer** (a gyorsabb működésváltoztatást eredményezi)

A hormonrendszer: lassít – gyorsít

feladata: a belső környezet állandóságának fenntartása,
a növekedés,
a fejlődés,
a szaporodás szervrendszerének folyamatos
működésének biztosítása

Idegrendszer: elindít – megállít

hormonrendszer felett is irányít → **neuronendokrin rendszer**
feladata: a külső és belső környezethez való alkalmazkodás
érzékelés
mozgás

Belső elválasztású mirigyek

Belső elválasztásúnak nevezzük azt a mirigyet, amelynek **nincs kivezető-csőve, így váladéka közvetlenül a vérbe kerül.**

Ezek a váladékok a sejtek működését szabályozó kémiai anyagok, a hormonok.

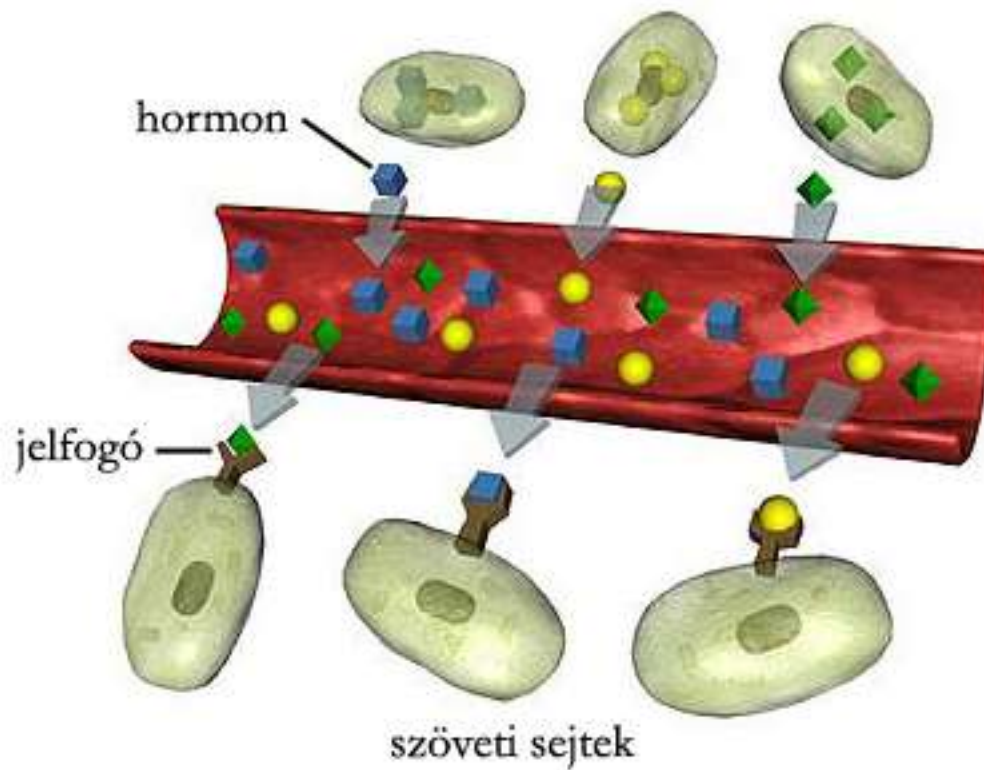
A hormonok általában fehérjetermészetű anyagok, melyeket ezek a mirigyek termelnek, a vér szállítja el a célszervhez, ahol a sejtek felszínén lévő megfelelő receptorhoz kapcsolódva az adott célszerv sejtjeinek anyagcseréjét befolyásolják: vagy serkentik, vagy gátolják azt.

(A hormonokat kémiai szerkezetük szerint alapvetően három csoportba soroljuk: vannak köztük peptidek, egyszerű aminosav-származékok és szteroidok. A sejtek sejthártyájában és citoplazmájában található olyan fehérjék, amelyek képesek megkötni meghatározott térszerkezetű hormonokat. Ezeket a fehérjéket hormonreceptoroknak nevezzük. Egy-egy sejtre csakis azok a hormonok hatnak, amelyek receptorát tartalmazza a sejt.)

A hormonok hatásának kialakulása

Sejtjeink felszínén olyan anyagok találhatóak, amelyek megkötik a különböző szerkezetű hormonmolekulákat. Amikor a **hormon** hozzákapszolódik a megfelelő „**jelfogóhoz**”, a **sejt anyagcseréje megváltozik**, azaz kialakul a **hormon** hatása. Ennek alapján az is érthető, miként lehetséges, hogy a különböző **hormonok** nem minden **sejtre** hatnak, hanem csak azokra, amelyek **sejthártyájában** megtalálható az adott **hormonnak megfelelő szerkezetű jelfogó**. Ha egy szöveti sejt felszínéről hiányzik valamelyik **hormont** megkötő **molekula**, akkor arra a **szövetre** a **hormon** hatástalan. Ugyanakkor azt is könnyen beláthatjuk, hogy **a szabályozó hatás erősen függ attól, hogy milyen mennyiségben, koncentrációban** található egy hormon molekulái a **vérben**. Magasabb koncentráció esetén ugyanis nagyobb a valószínűsége annak, hogy a hormon molekulái megkötődnek egy **sejten**.

A hormonok hatásának kialakulása

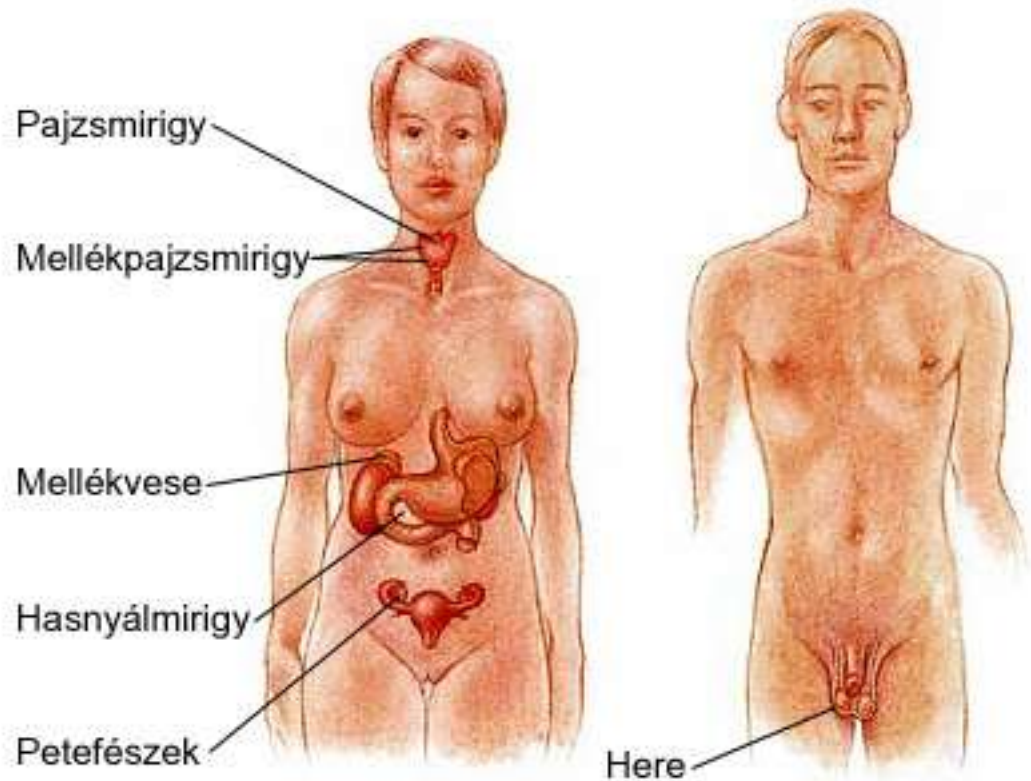


A hormonok hatásának kialakulása

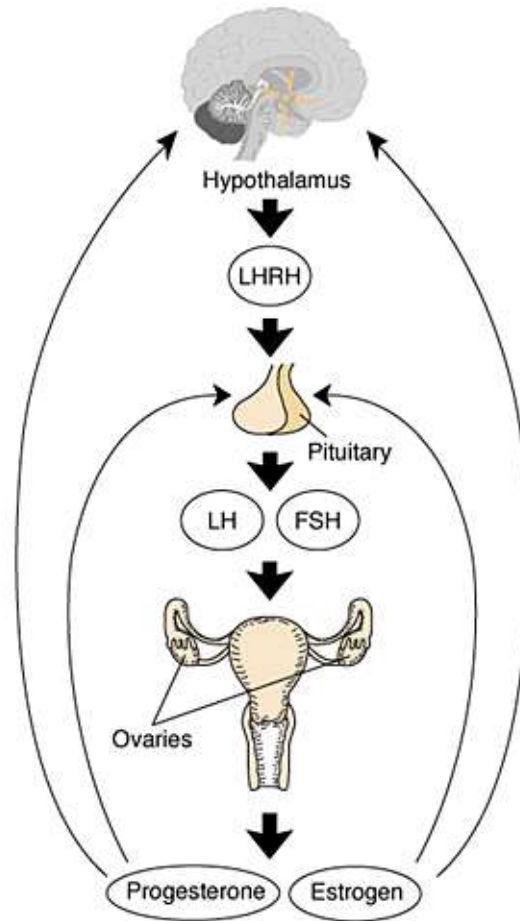
- *A **poláris** és a nagy molekulájú hormonok a **membrán** külső felszínén levő **receptorokhoz** kötődnek, nem jutnak be a **sejtbe**. Ilyenek a **peptidek** és egyes **aminosav-származékok**. A kapcsolódás hatására a receptormolekula térbeli szerkezete megváltozik, és ennek következtében a célsejtek **citoplazmájában** módosulnak az anyagcsere-folyamatok.*
- *Az **apoláris oldékonyságú** hormonok a **sejthártyán** könnyen átjutnak. Ilyenek például a **szteránvázis hormonok**. A **citoplazmában** levő **hormonreceptorhoz** kapcsolódnak, és a **sejtmagba** jutva, egyes **gének** működését, ezen keresztül a **sejtek fehérjeszintézisét** szabályozzák. Az újonnan megjelenő **fehérjék** lényegesen megváltoztathatják a **sejt** anyagcsere-folyamatait. A génműködés szabályozása időigényesebb, ezért a **szteroid hormonok** hatása általában lassabban alakul ki.*

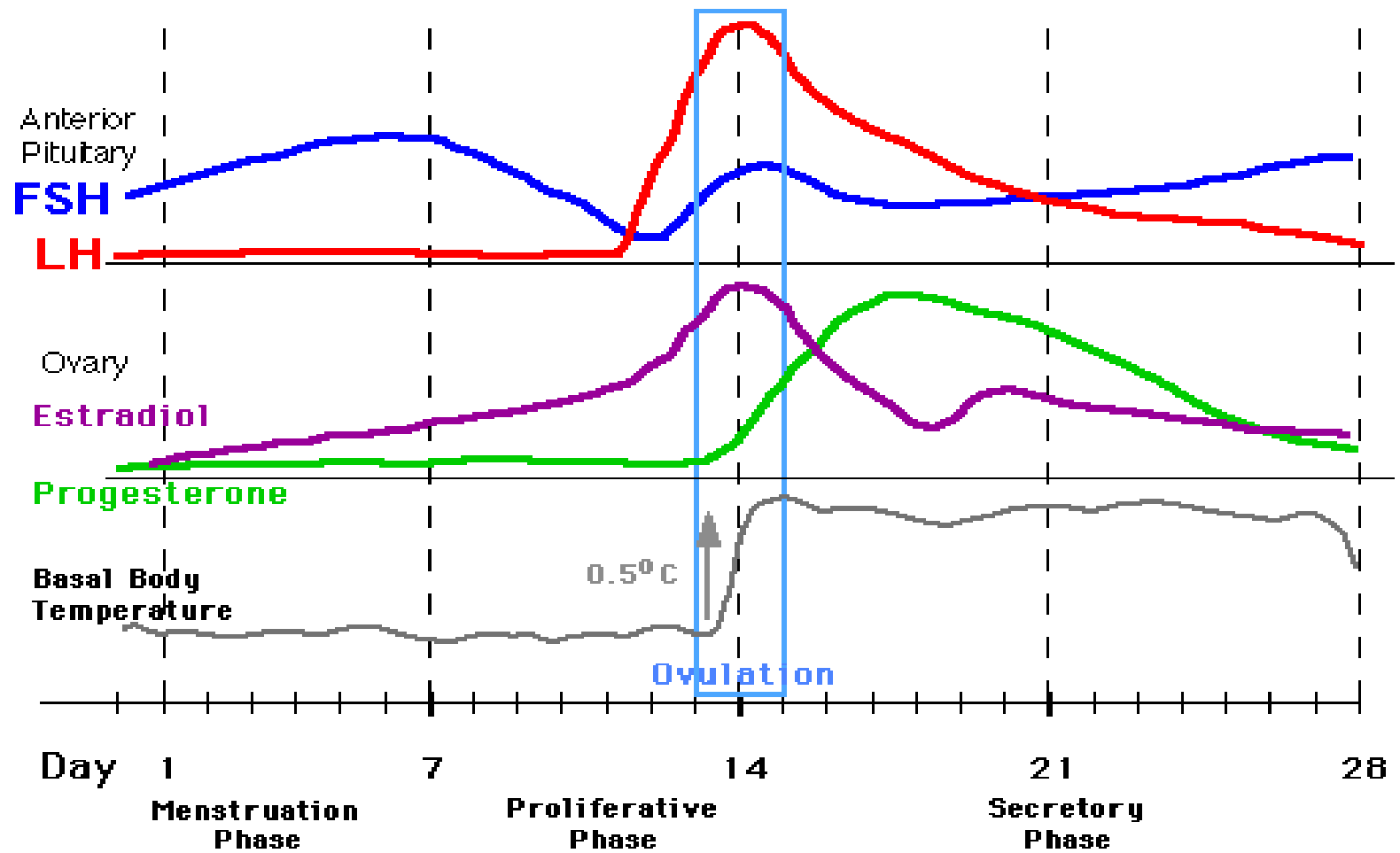
Az ember belső elválasztású mirigyei

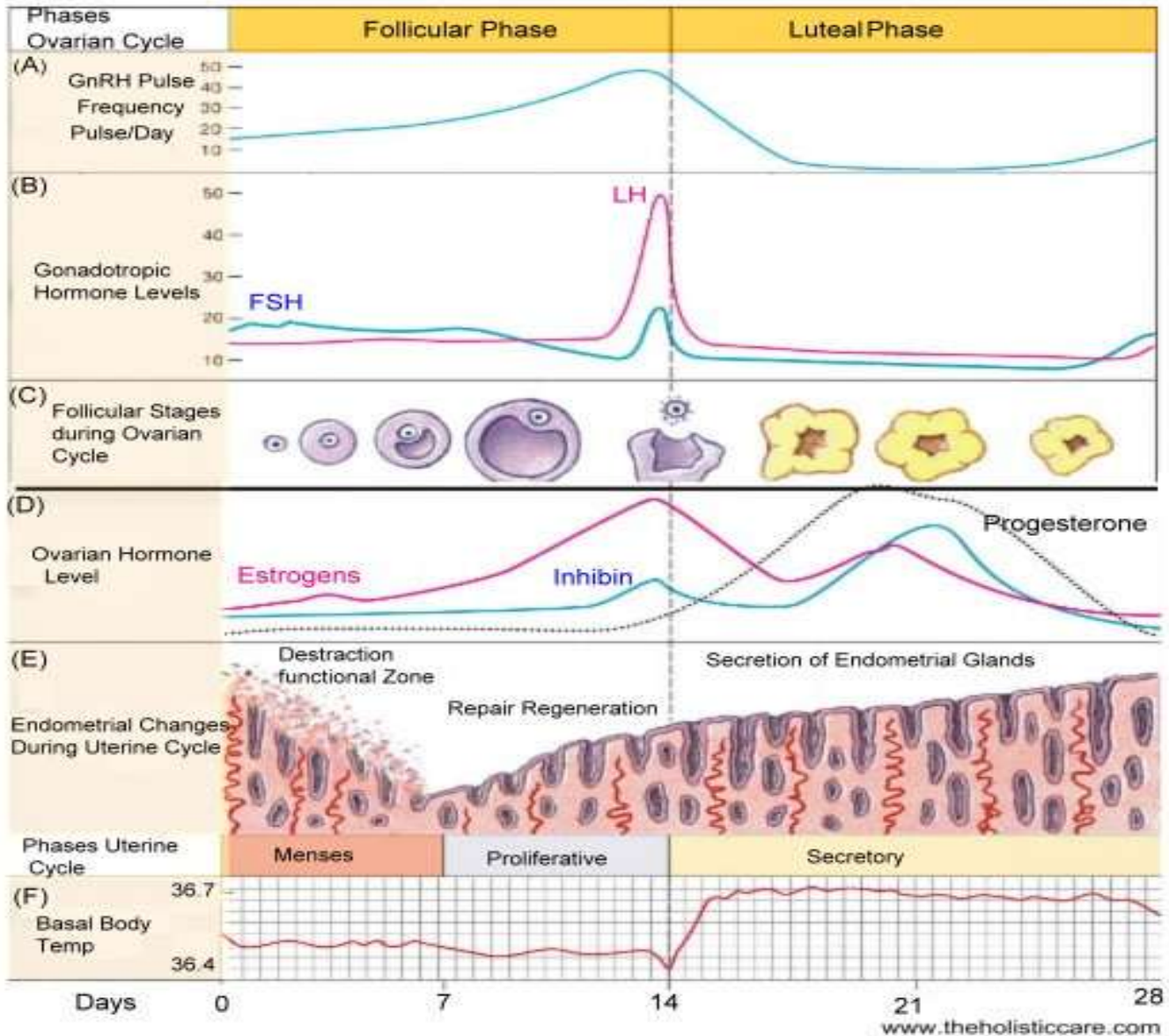
Az ember belső elválasztású mirigyei: az **agyalapi mirigy**, a **pajzsmirigy**, a **mellékpajzsmirigy**, a **mellékvese**, a **hasnyálmirigy** és az **ivarmirigyek (petefészek és here)**.



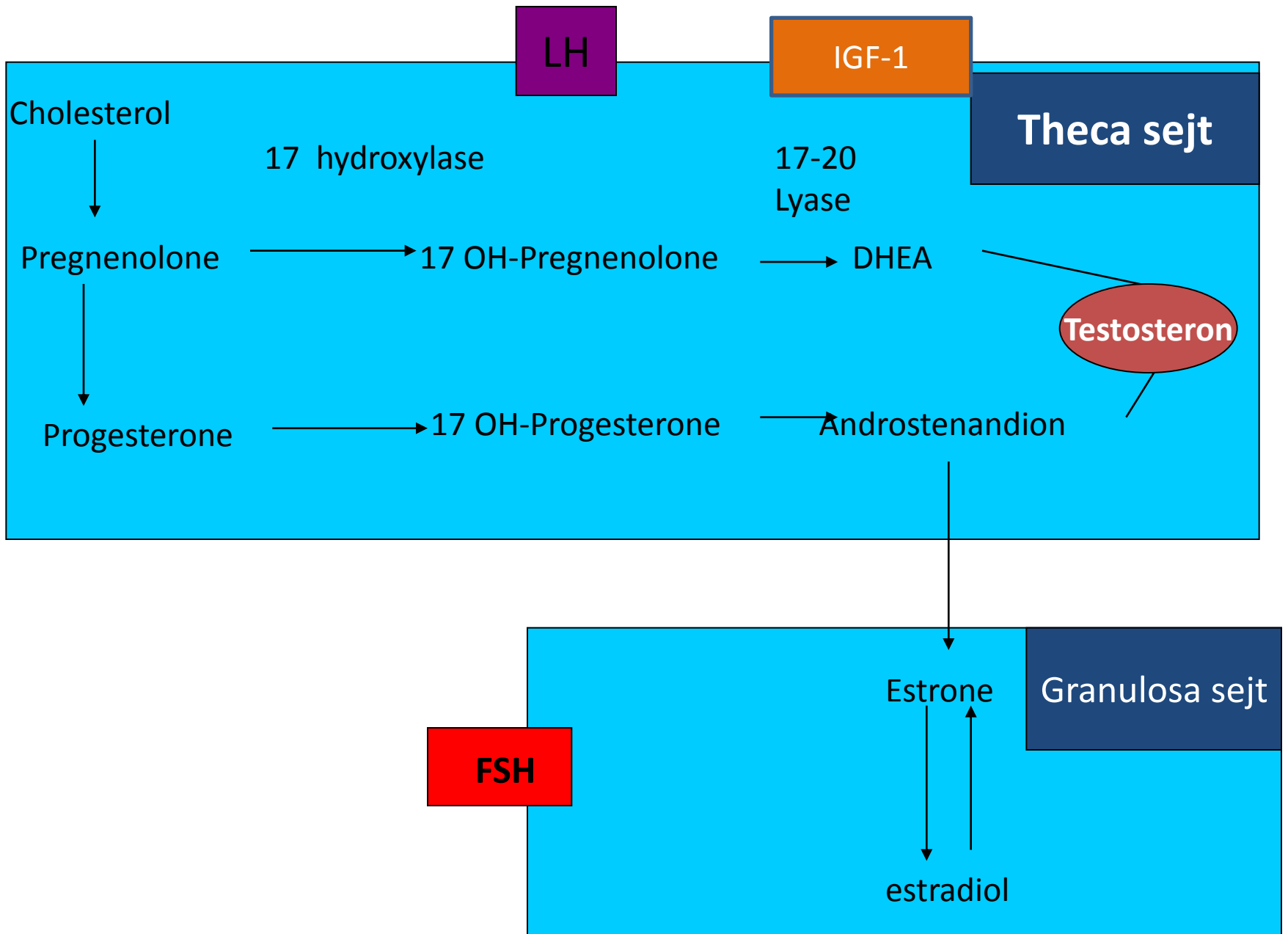
A ciklus hormonális szabályozása







Ovariális steroid termelés



Endometriózis, definíció

Endometriosisról beszélünk, ha a működő endometrium szövet (stróma és mirigyek) a méh üregén kívül helyezkedik el. A petefészek endometriosisos eredetű cystáját endometriomának nevezzük. Jóindulatú megbetegedés. Ösztrogénfüggő elváltozás: a kóros elhelyezkedésű nyálkahártya követi a normális cyclicus változásokat, ezért a menses alatt felgyülemelő véres váladék, az ennek hatására fellépő immunológiai reakciók és sejtmediátor anyagok felszabadulása valamint a következményes összenövéses súlyos panaszokat és elváltozásokat okozhatnak (fájdalom és infertilitás).

Endometriosis, gyakoriság

Endometriosis a reproduktív korban lévő nők 5–15%-ban fordul elő, 95%-ban a fertilis életszakaszban. Nem szült nőkben gyakoribb. Infertilitás miatt vizsgált nőkben kb 20-30%-ban, dysmenorrhoea, chronicus kismedencei fájdalom miatt vizsgált nőknél mintegy 40-60%-ban találunk endometriosisot. Menopausában ritka, postmenopausalis endometriosis általában exogen oestrogenkezeléssel van összefüggésben.

Az endometriózis kialakulásának elméletei:

- *Implantatio*

- Retrograd menstruatio – a kürtökön keresztül a kismedencébe jutnak és implantálódnak endometrium részek
- Lymphogen szóródás (pl. endometrioma, extraperitonealis szervek endometriosisa)
- Haematogen szóródás (pl. agy, tüdő endometriosis)
- Direct ráterjedés

- *In situ kifejlődés*

- Coeloma metaplasia – coeloma hámból vagy mesenchyma sejtekből nem specifikus ingerek hatására keletkeznek endometrikus szigetek (oestrogén terapia vagy hysterectomia után kifejlődő endometriosis)

- *E mellett szerepet játszhatnak:*

- Immunologiai tényezők: csökkent localis immunválasz.
- Autoimmun tényezők: normálistól eltérő immunválasz.
- Fokozott aromatáz aktivitás megváltozott szabályozás miatt
- Genetikai tényezők – pl. endometriosisos nőbeteg elsőfokú nőrokonaiban tízszer gyakoribb a betegség előfordulása.

Endometriosis rizikófaktorok

Endometriosis rizikófaktorai

Fokozott rizikó

- korai menarche, késői menopausa
- első terhesség késői vállalása
- családi előfordulás (első fokú rokon esetén csaknem tízszeres kockázatnövekedés)
- oestrogen status
- 30-44 év közötti életkor
- bőséges menstruatio
- rövid menstruatios cyclus
- méhen belüli eszköz (intrauterine device, IUD) hosszantartó viselése
- alkohol
- túlsúly
- környezeti faktorok

Csökkenő rizikó (oestrogen szintet csökkentő tényezők)

- fogamzásgátló szedése
- fokozott fizikai megterhelés, sportolás okozta menstruációs zavarok
- alacsony test zsír arány
- dohányzás

endometriosis

ENDOMETRIOTIC
STROMAL AND
ENDOTHELIAL
CELLS

IL-1 β VEGF

COX-2

AA

INFLAMMATION

PGE₂

ENDOMETRIOTIC
STROMAL
CELLS

CHOL

StAR

scc

3 β -HSD-2

17-OH-lase/
17/20-lyase

A

aromatase

ER β

E₂

GROWTH

17 β -HSD-1

E₁



++

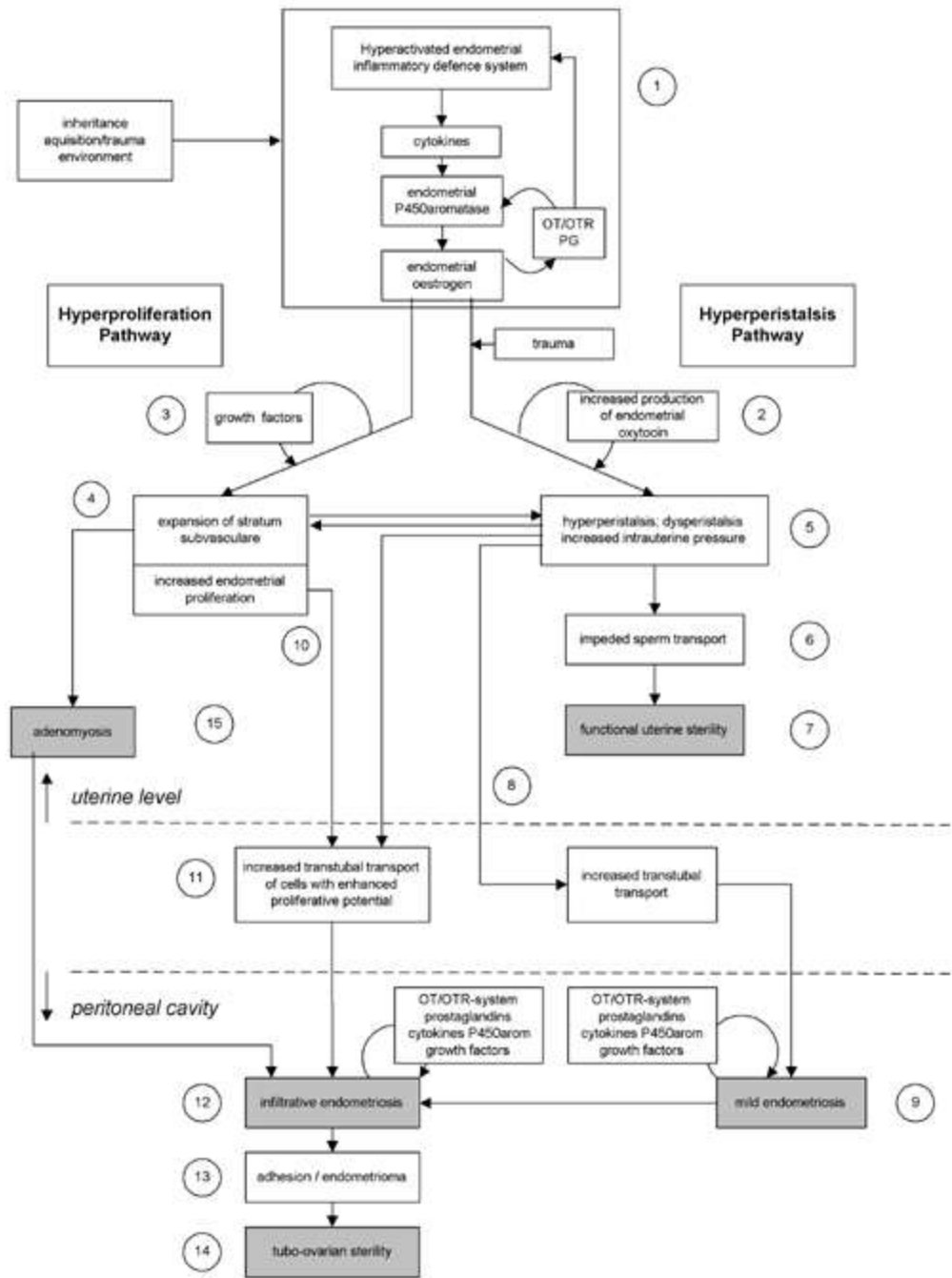
++

++

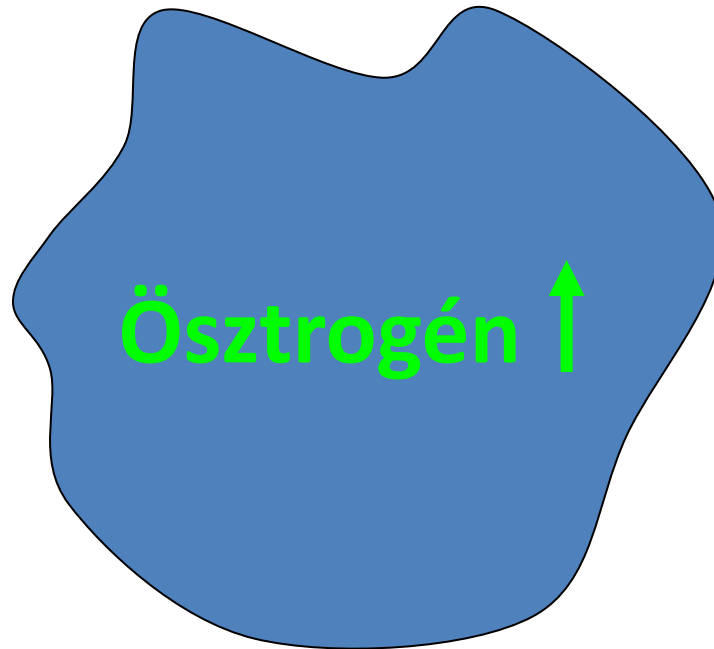
++

++

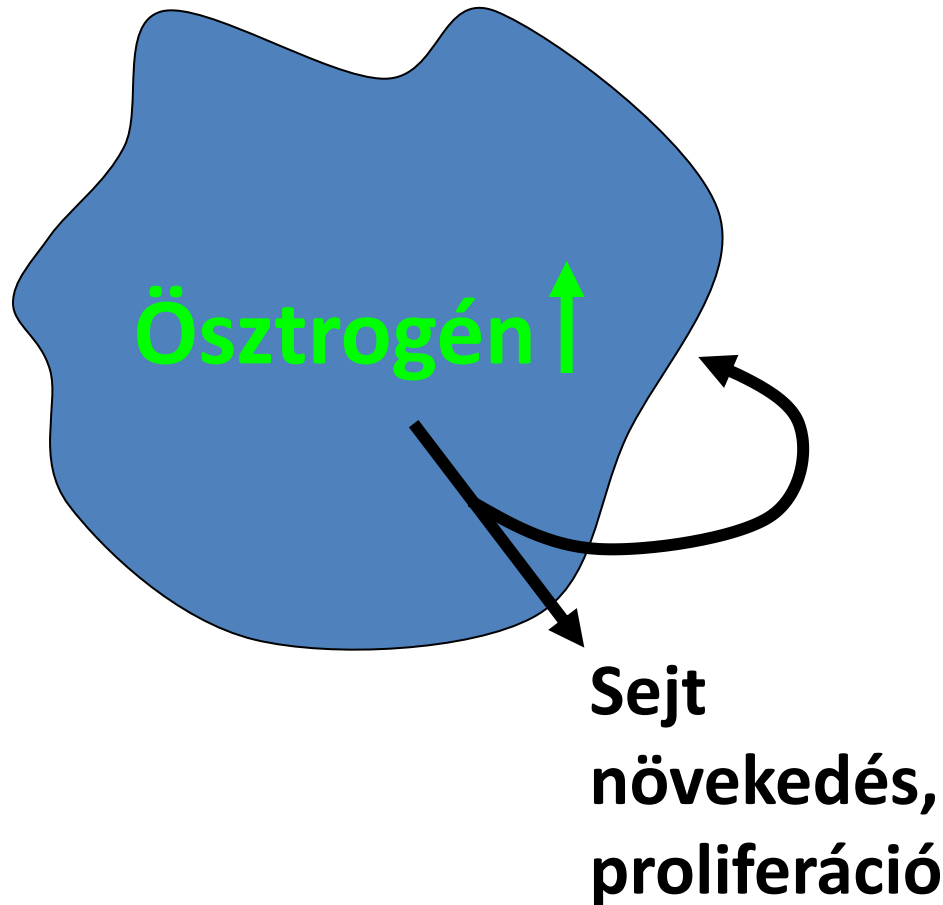
Pathogenesis of Endometriosis



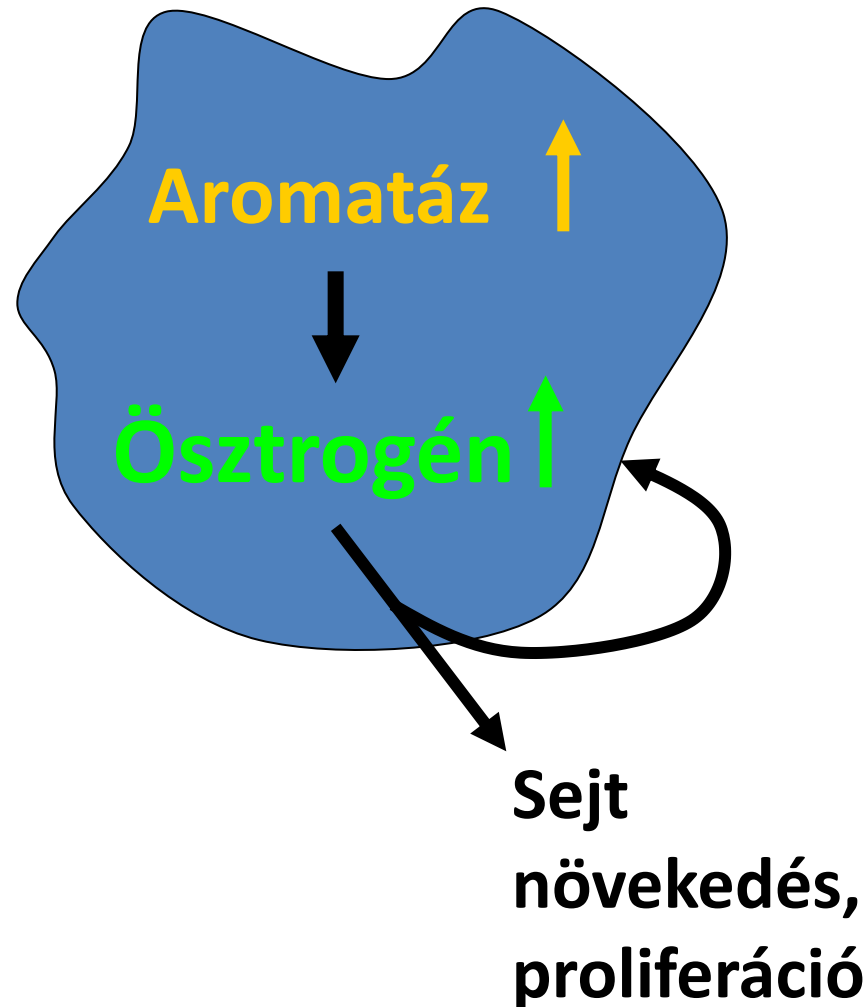
Az ösztrogén szerepe az endometriosis kialakulásában



Az ösztrogén szerepe az endometriosis kialakulásában



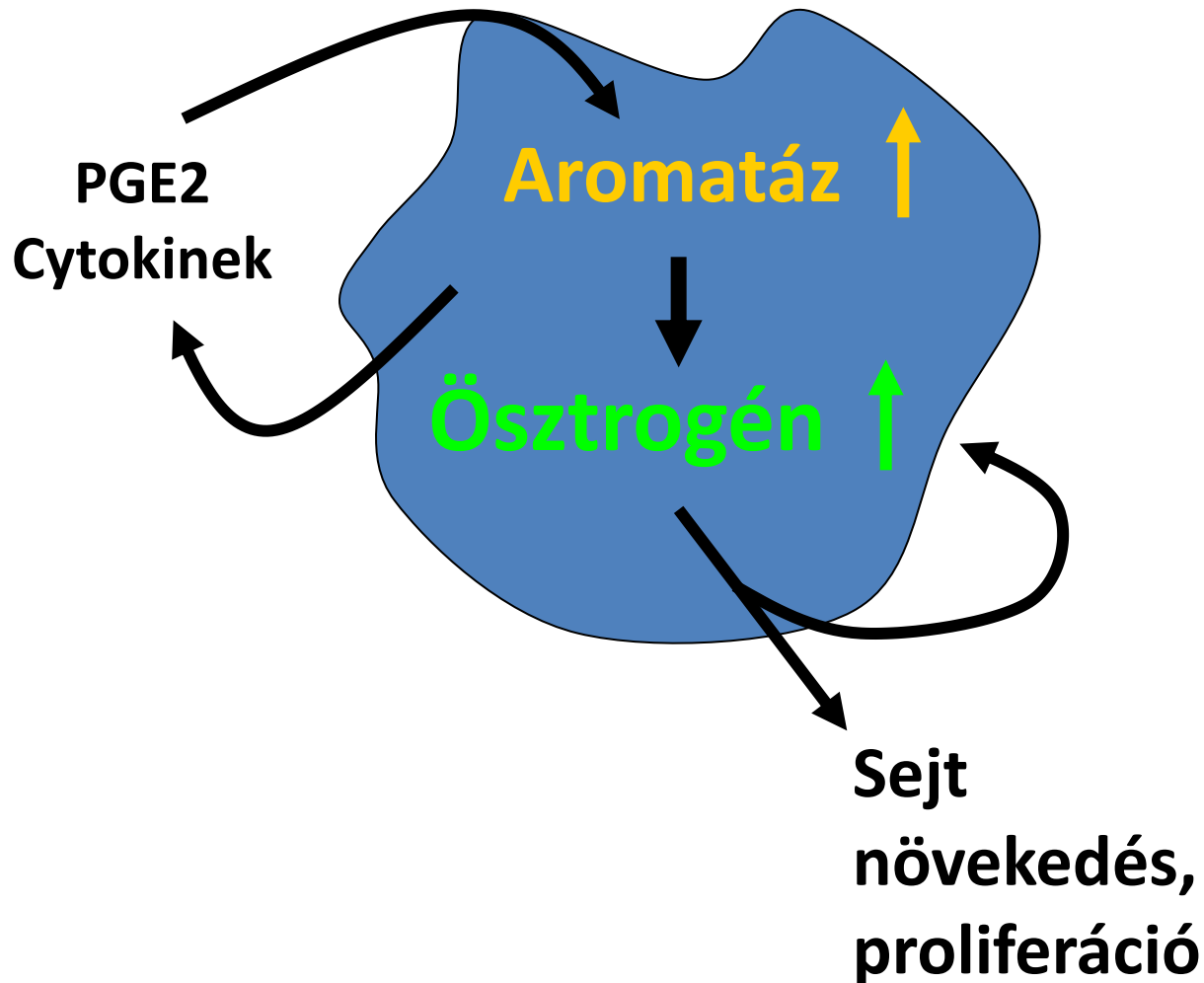
Az ösztrogén szerepe az endometriosis kialakulásában



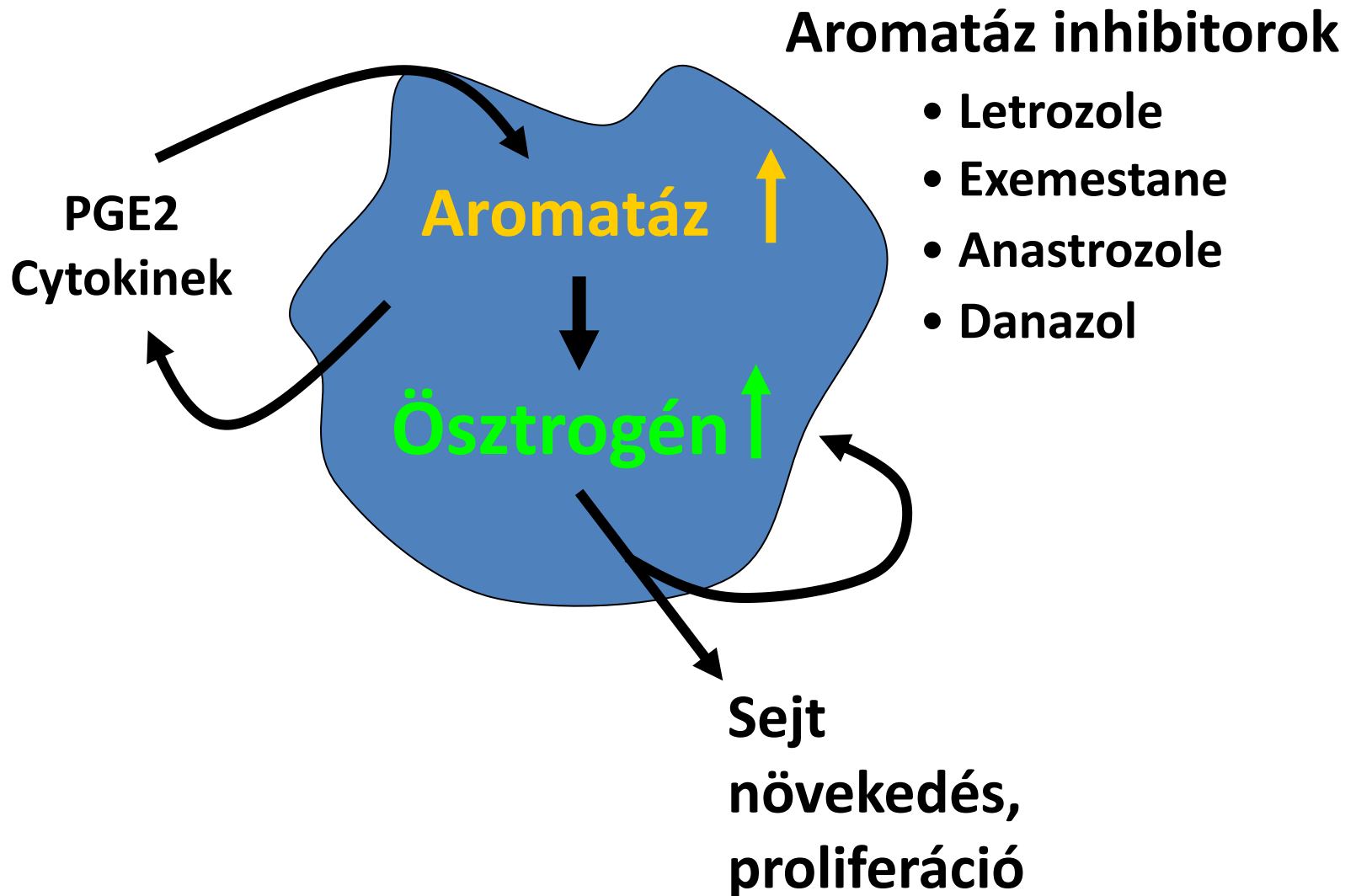
Az aromatáz enzim szerepe az endometriosis kialakulásában

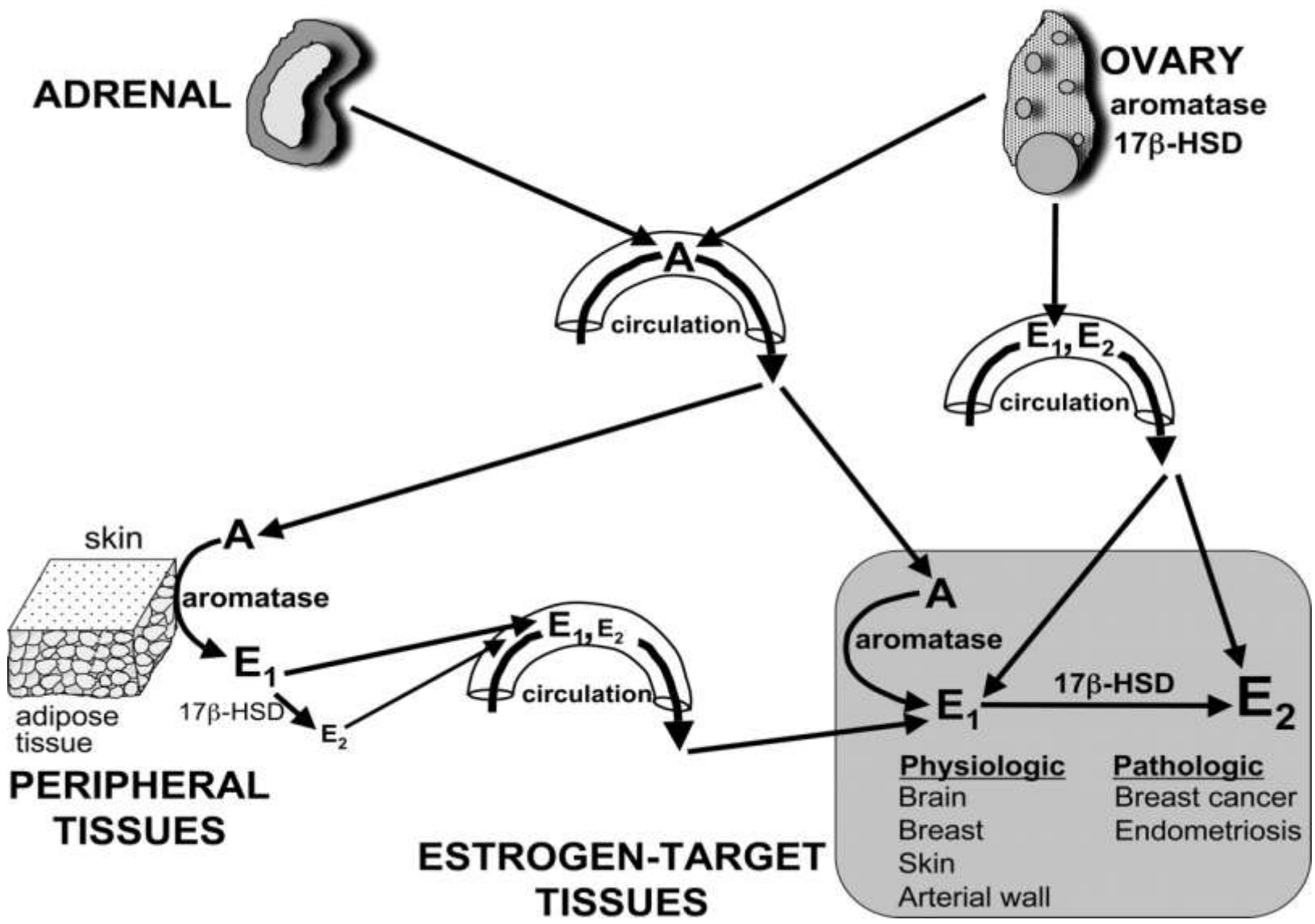
- **Az aromatáz enzim kulcsfontosságú az ösztrogén biosynthesisében**
- **Az endometriosis szövet aromatáz tartalma magasabb, mint a normál endometriumé**
- **Endometriosisban a szöveti aromatázt a prosztaglandinok aktivítják**
- **Az endometriosis szövet által termelt ösztrogén serkenti az elváltozások növekedését**

Az ösztrogén szerepe az endometriosis kialakulásában



Az ösztrogén szerepe az endometriosis kialakulásában



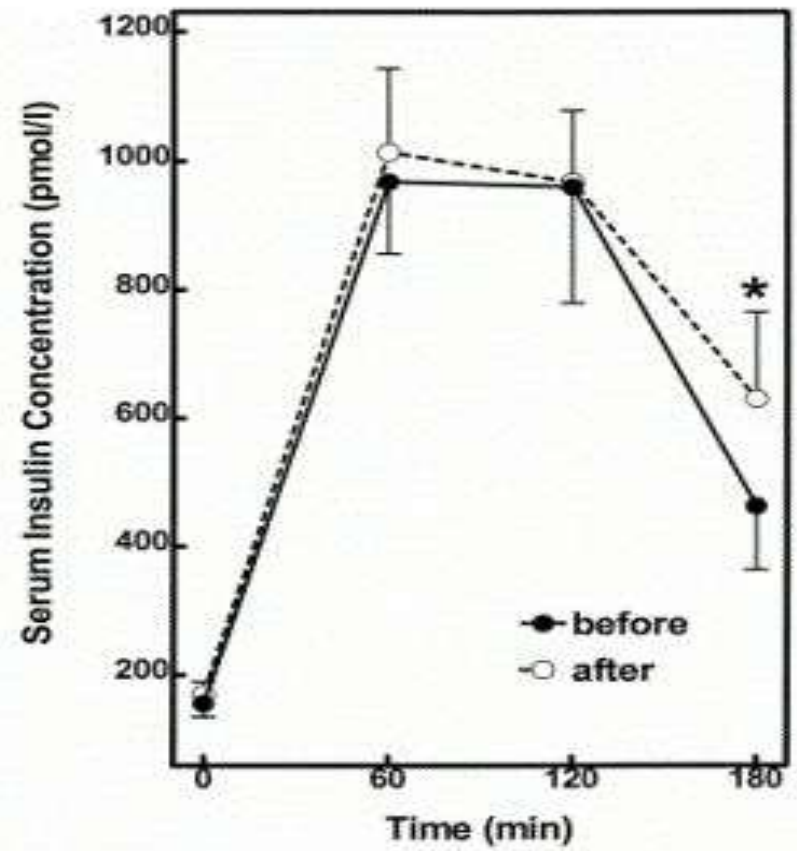


A hormonális kezelés lehetőségei

- **Ösztrogén**
- **Kombinált ösztrogén-progeszteron készítmények (fogamzásgátlók)**
- **Progeszteron készítmény**
- **Danazol**
- **GnRH agonisták**

6 hónapos OAC kezelés hatása az inzulin érzékenységre

Effect of 6 Months of OCP (Desogen®) on Glucose Tolerance



Civilizációs ártalmak

- Stress
- Táplálkozás (rendszeresség-minőség)
- Testmozgás
- Testsúly
- kemikáliák

Túlsúly



Az EU-ban több mint 135 millió ember kövér vagy
túlsúlyos¹

A felnőtt lakosság több
mint fele túlsúlyos¹



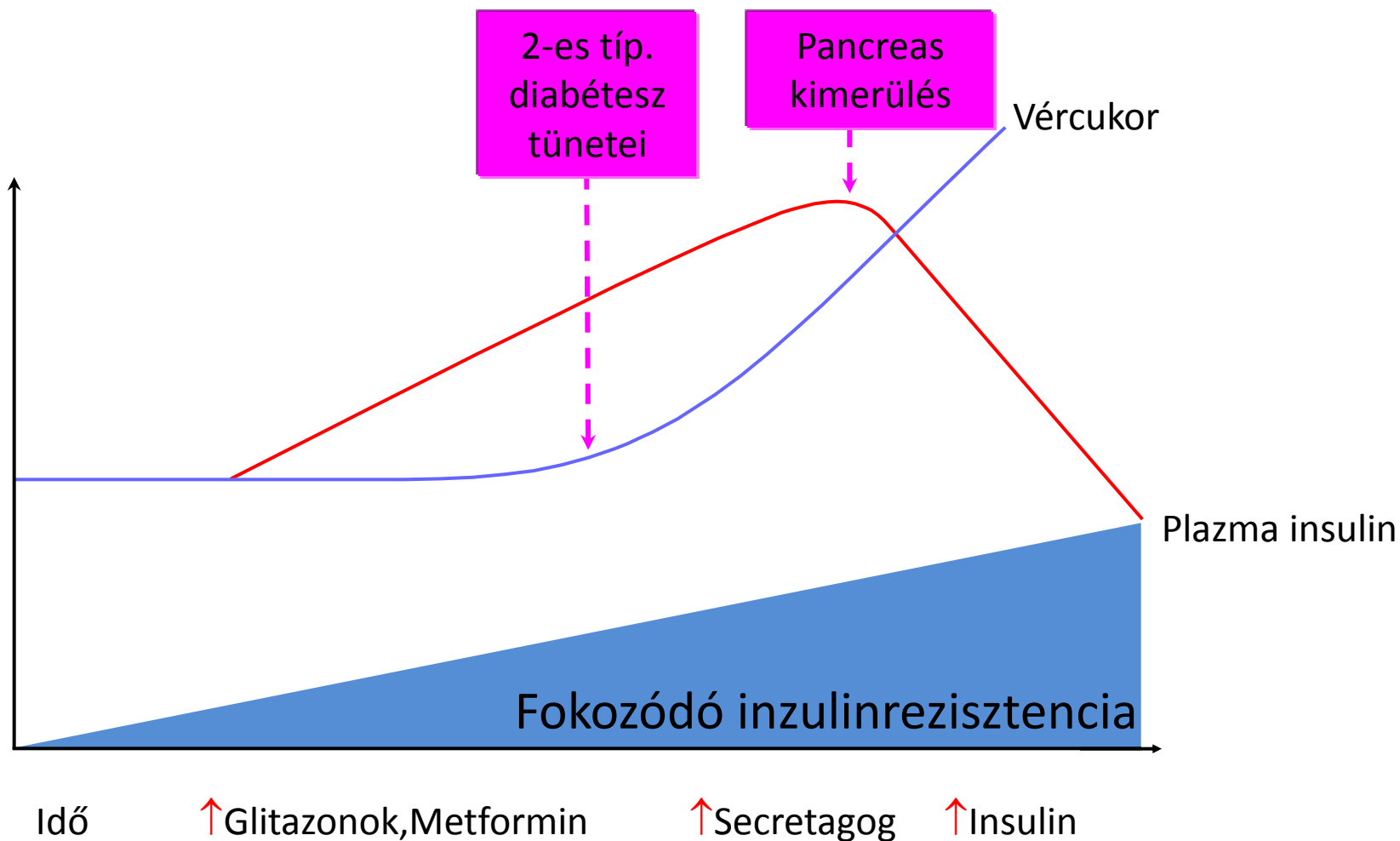
A felnőttek 30%-a klinikailag
obez¹



1. International Obesity TaskForce. *Obesity in Europe*. 2002.

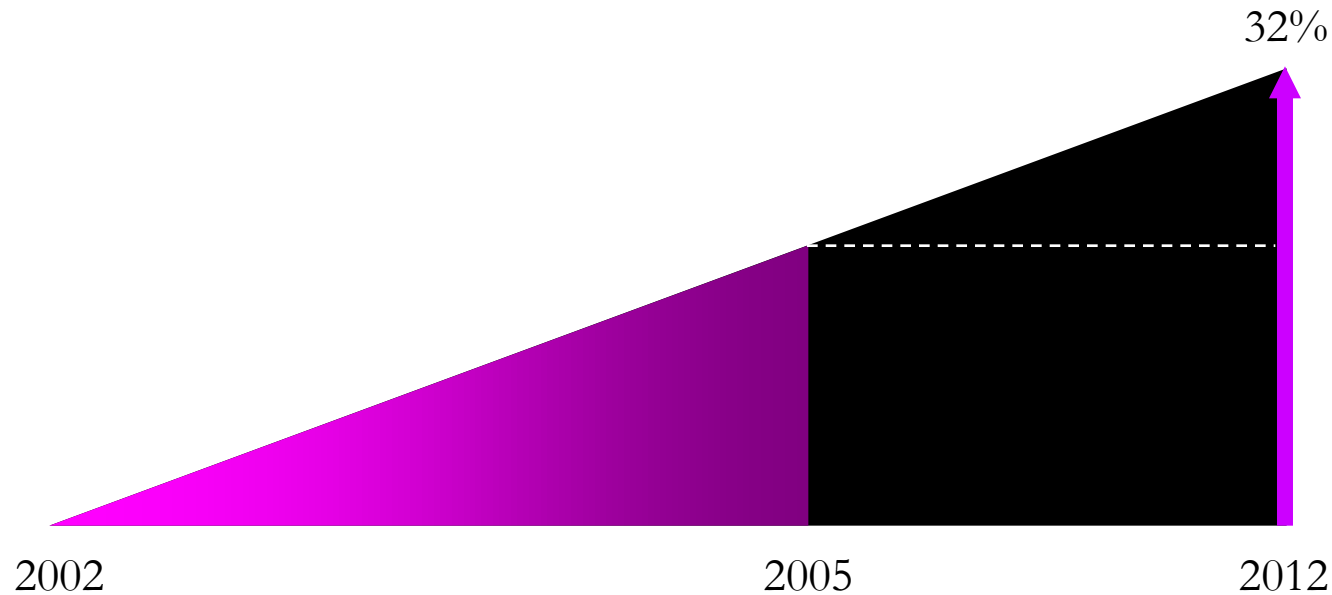
2. Presidency of the Council of the European Union. *Diabetes – Information by the Presidency*. May 2004.

Az insulinrezisztencia a 2-es típusú diabétesz alapvető oka



A 2-es típusú diabétesz epidémiája

A 2-es típusú diabétesz prevalenciájának növekedése
Európában 2002 és 2012 között²



1. International Obesity TaskForce. *Obesity in Europe*. 2002.

2. Presidency of the Council of the European Union. *Diabetes – Information by the Presidency*. May 2004.

Az inzulin nem szénhidrát anyagcsere hatásai

Közvetlenül stimulálja a steroidogenezist	→	Ovárium
Stimulálja a 17-hydroxylázt	→	Ovárium
Stimulálja az aromatázt	→	Ovárium és zsírszövet
Növeli az LH receptorok számát	→	Ovárium
Serkenti az ováriumok növekedését, a cisztaképzést synergistaként az LH/hCG-vel	→	Ovárium
Növeli az IGF-1 receptorok számát	→	Ovárium
Gátolja az IGFBP-1 termelést	→	Ovárium és máj
Gátolja az SHBG termelést	→	Ovárium
Fokozza a GnRH hatását az LH/FSH-ra	→	Hypothalamus/hypophysis

A rendellenes hormonális feedback mechanizmusa

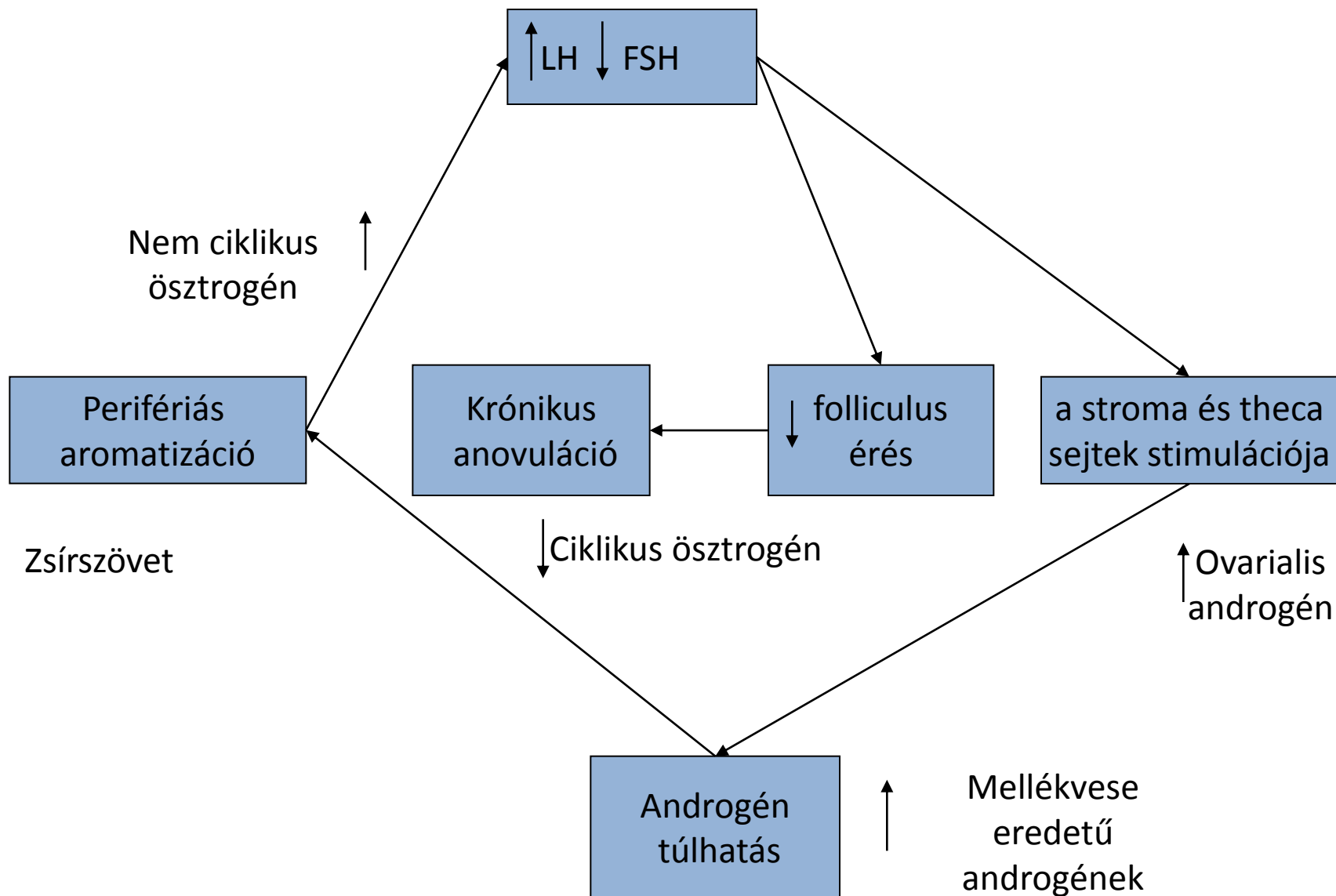


Figure 2 Hypothetical scheme for enhanced cell growth and survival in insulin resistance

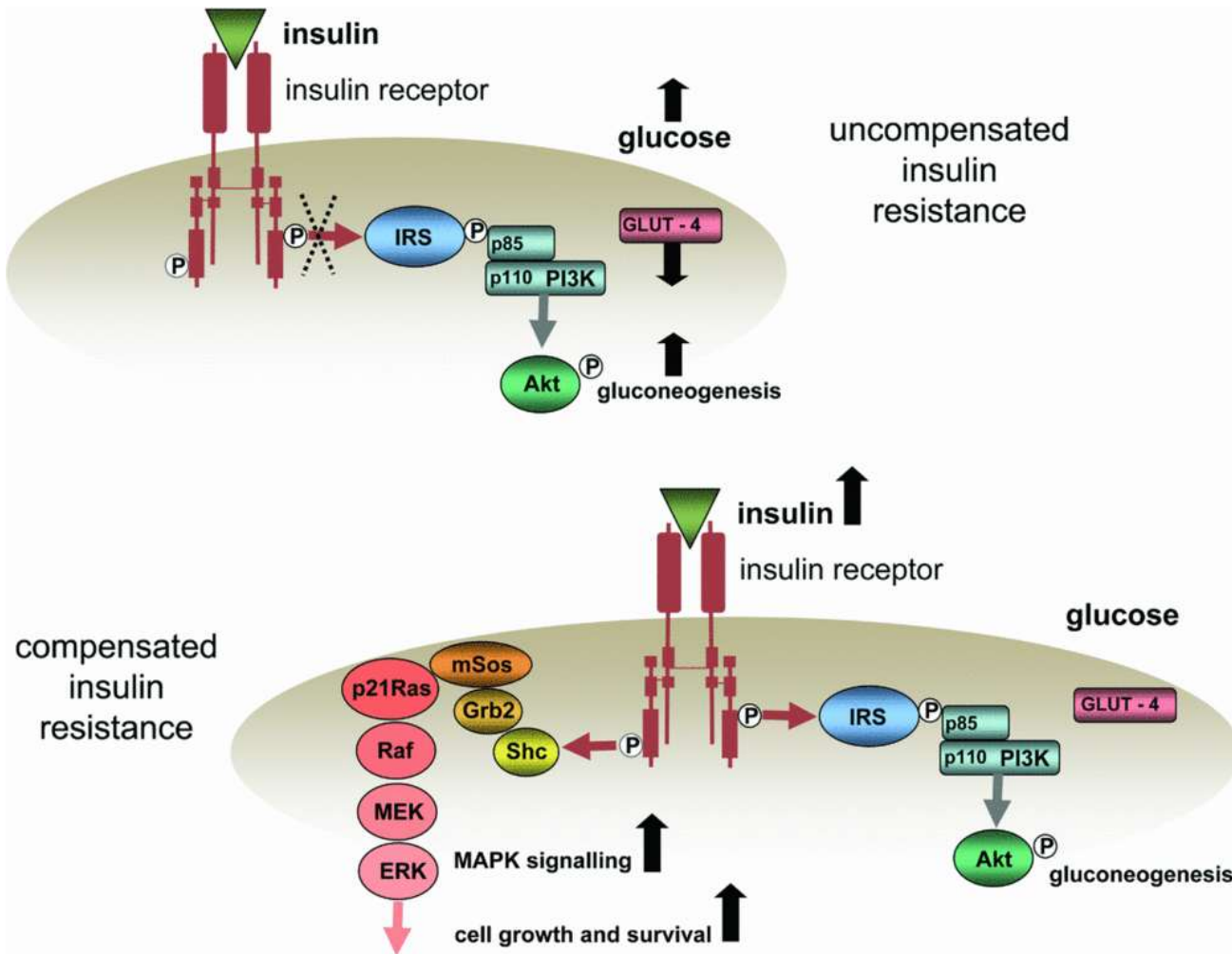
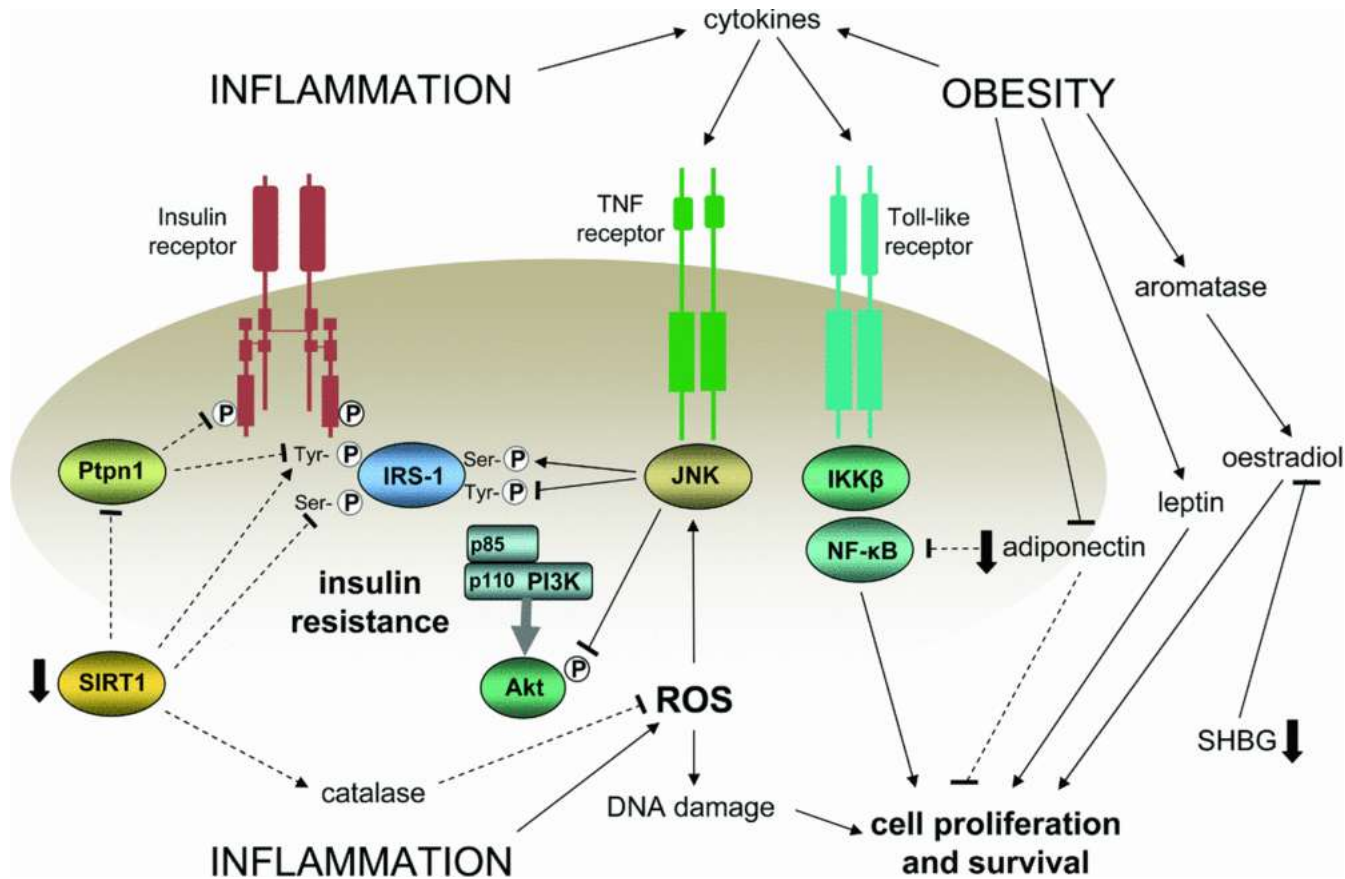
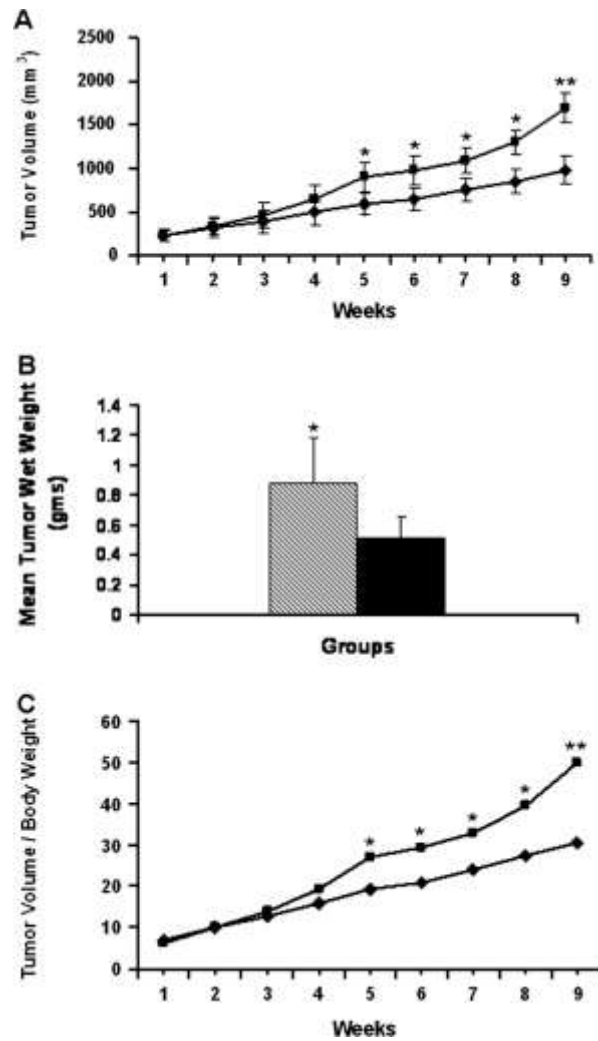


Figure 7 Selected key inter-relationships in an insulin-resistant pro-carcinogenic state associated with increased inflammation, obesity and reduced levels of SIRT1

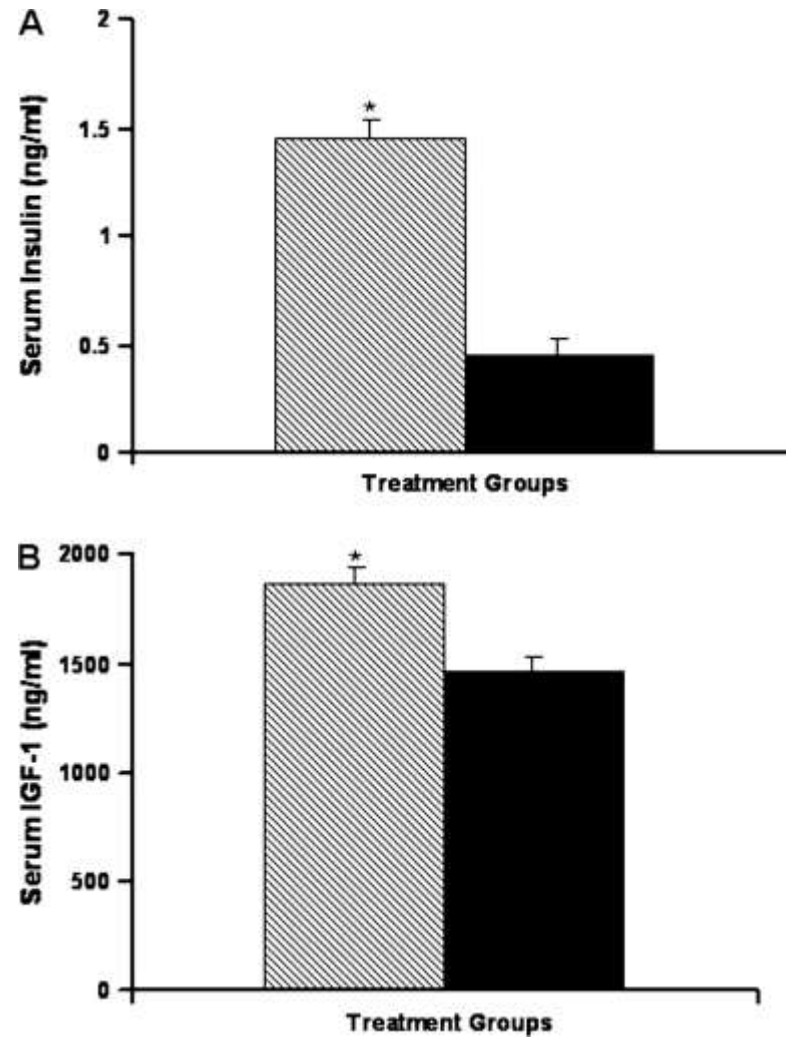


A szénhidrát megszorítás hatása a daganatnövekedésre



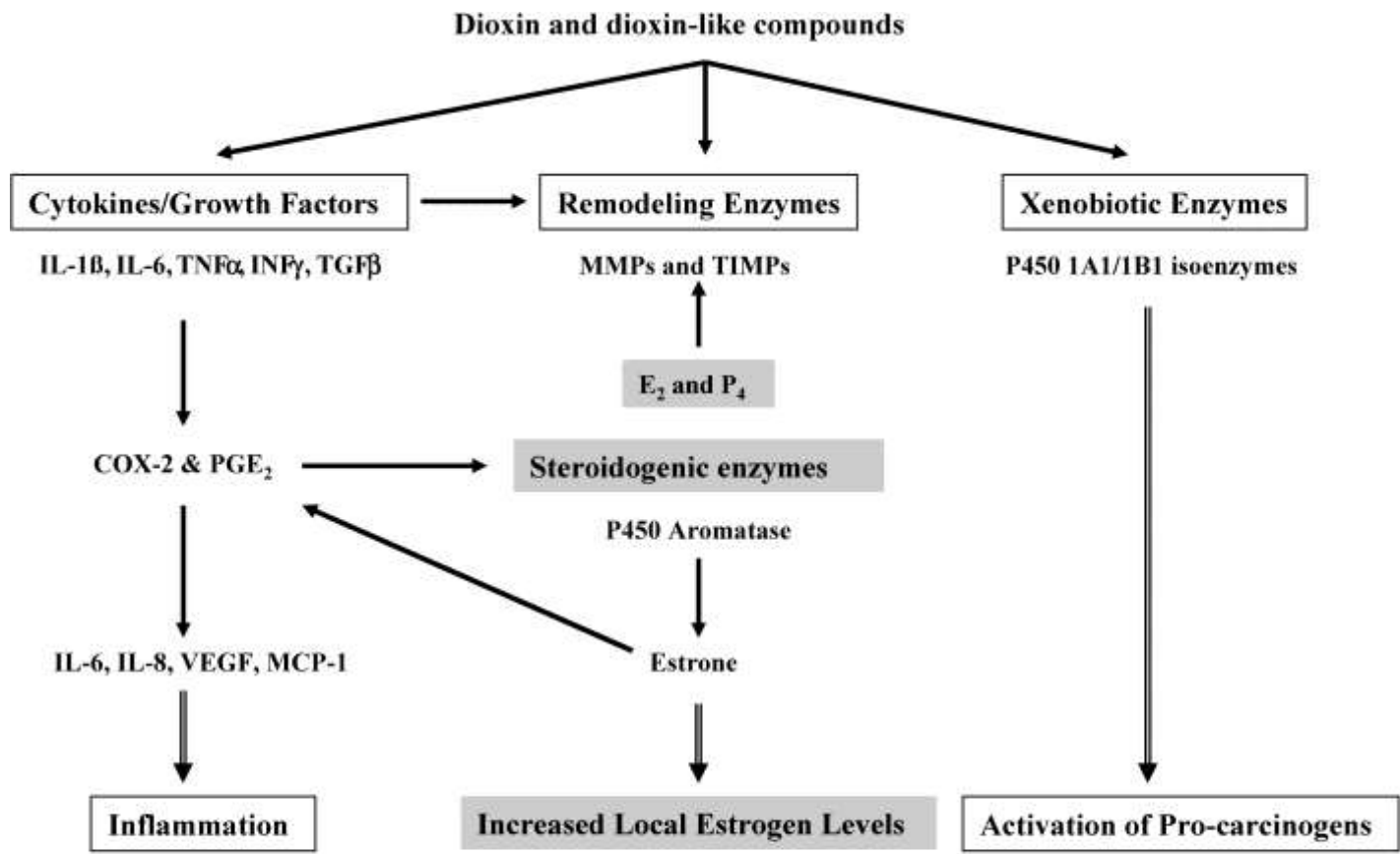
Venkateswaran V et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2007;99:1793-1800

Serum insulin és insulin-Iszerű növekedési faktor szintek egérben magas- és alacsony szénhidrát tartalmú diéta mellett



Venkateswaran V et al. JNCI J Natl Cancer Inst 2007;99:1793-1800

Dioxin és dioxin-szerű vegyületek endometriosis kialakulását provokáló hatásai



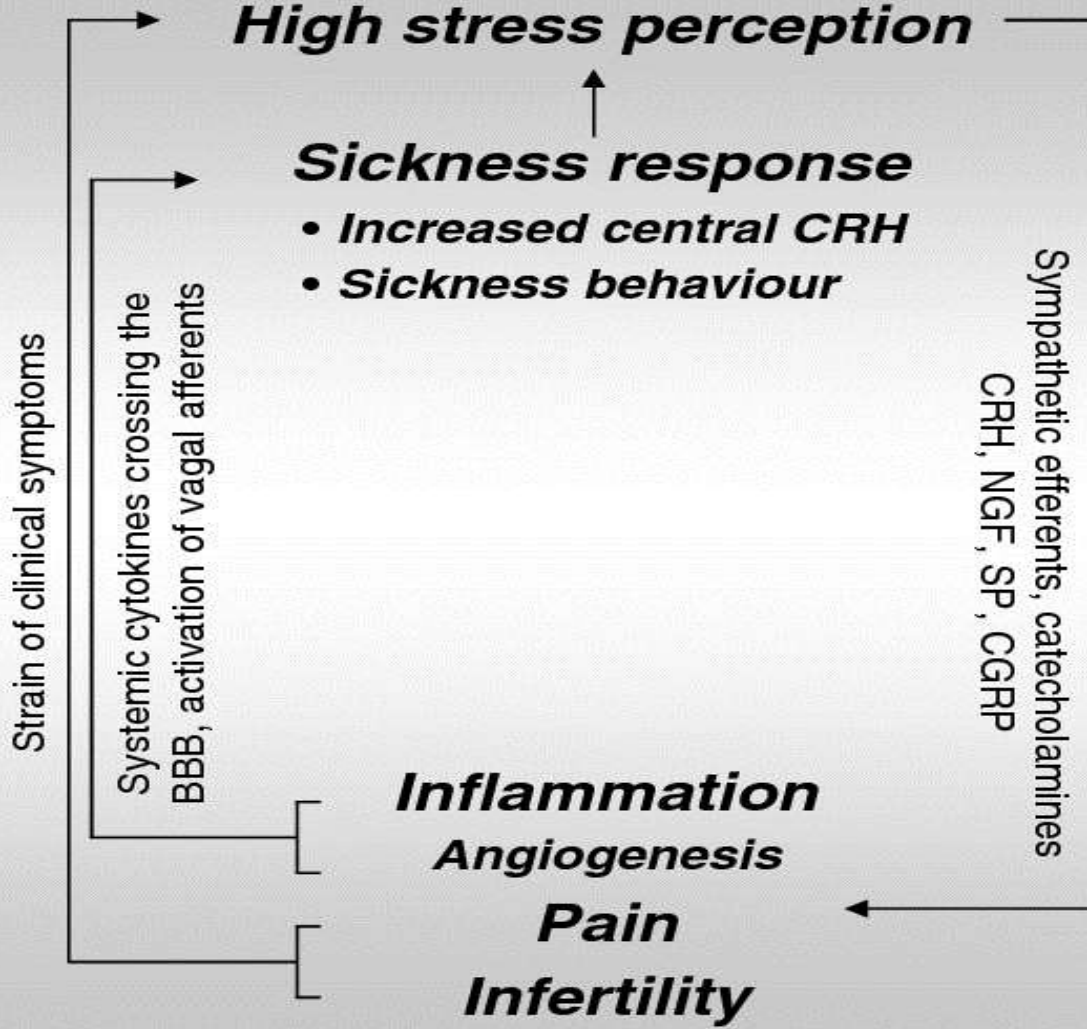
- ○ Cell viability, Proliferation, Adhesion, Neovascularization

Rier S, Foster W.G. Toxicol. Sci. 2002;70:161-170

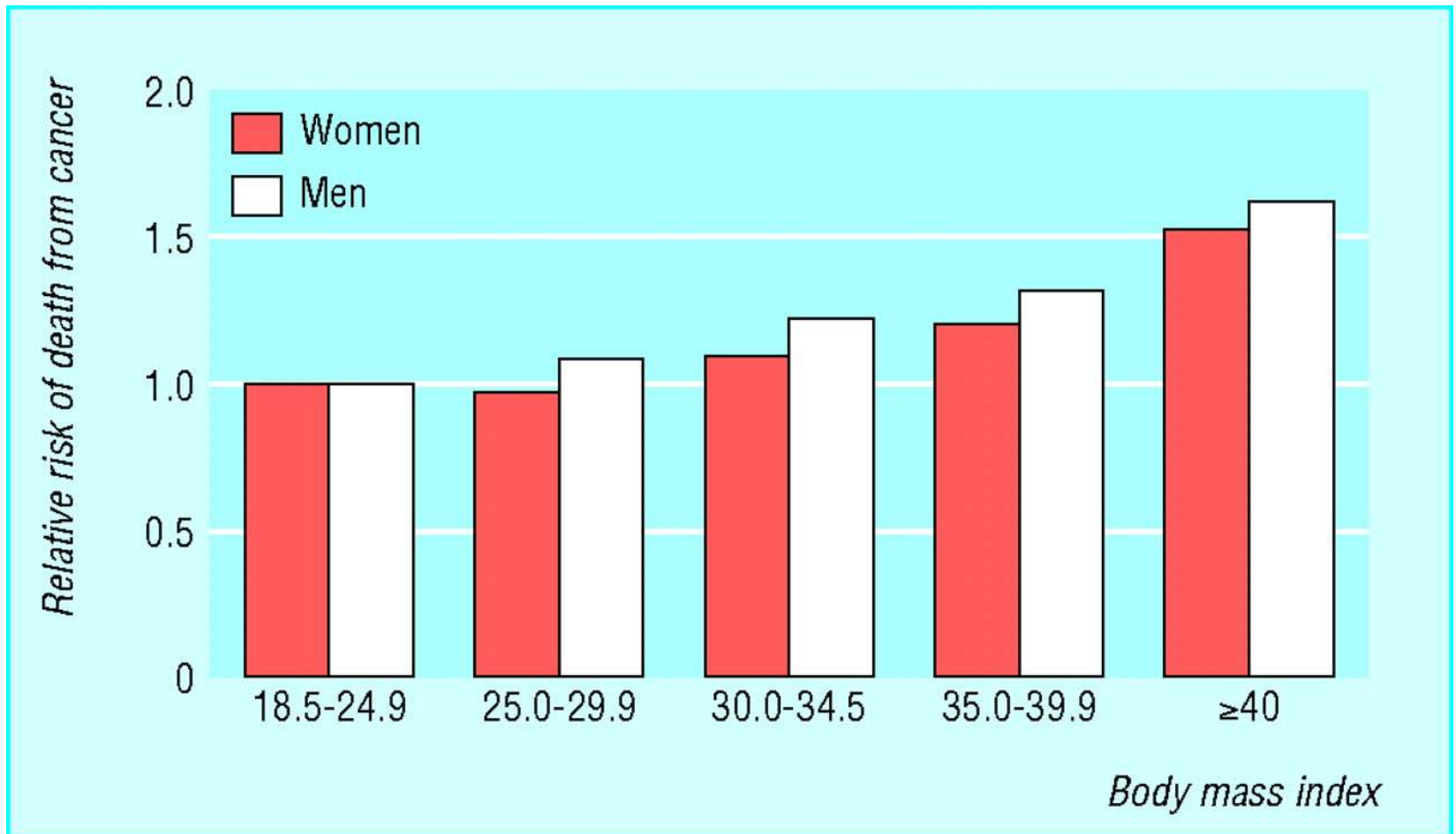
• ○ Adhesions

- ○ Pain

Peritoneal response Central response



Contribution of overweight and obesity to mortality from cancer in the United States, 1982-98.



McMillan D C et al. BMJ 2006;333:1109-1111

Összefoglalás

- Az endometriosis kialakulását elősegítő tényezők között a gentikai hajlam mellett kitüntetett szereppel bírnak olyan külső hatások, melyek az iparosodott társadalom sajátosságai: stressz, testmozgás hiánya, rossz táplálkozás, túlsúly, vegyszerek kiterjedt használata.
- A környezeti hatások egyrészt a hormonrendszer egyensúlyának megbontása, így a sejtnövekedést serkentő tényezők túlsúlya, másrészt a védekező mechanizmusok gátlása révén vezetnek kóros sejtszaporodáshoz (endometriosis, daganatos betegségek).

Köszönöm a figyelmet!

