

Endokrinologinen säätelyjärjestelmä, kuukautiskierron säätely

Hanna Savolainen-Peltonen

Dosentti, Naistentautien ja synnytysten el

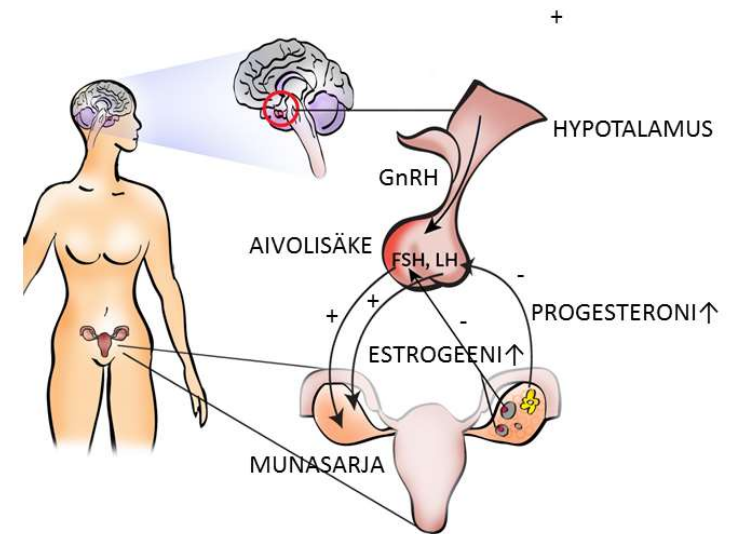
HYKS Naistenklinikka

Sisältö

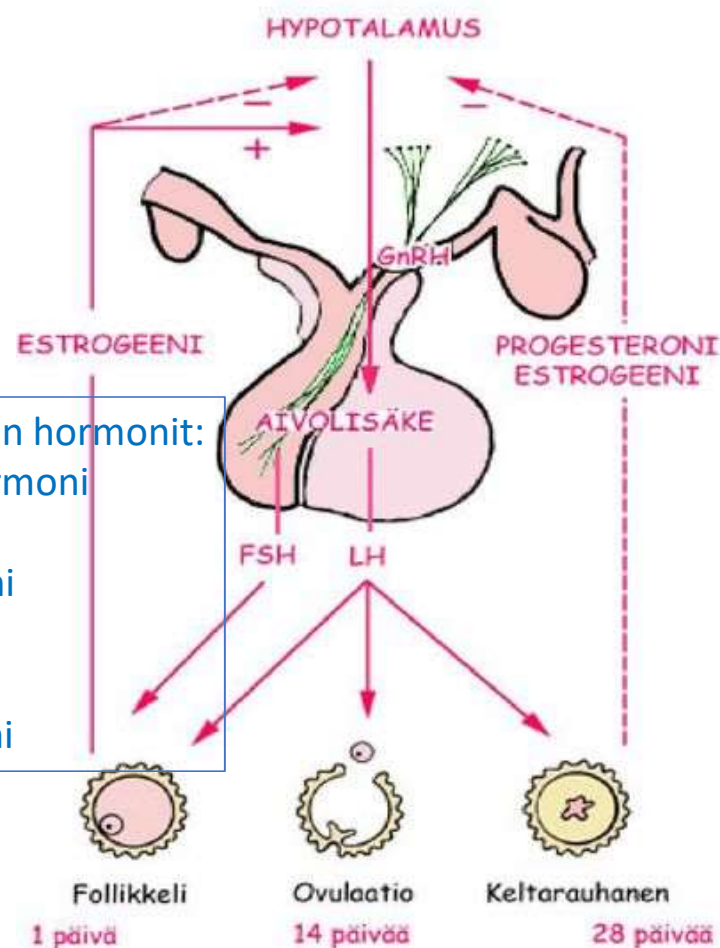
Kuukautiskierron tarkoitus:

Kypsän munasolun kuukausittainen vapautuminen sellaiseen endokriiniseen ympäristöön, joka mahdollistaa implantaation ja alkion kehityksen, ja joka johtaa edelleen lajin lisääntymiseen

- Kuukautiskierron hormonit
 - Hypotalamus
 - Aivolisäke
 - Munasarja

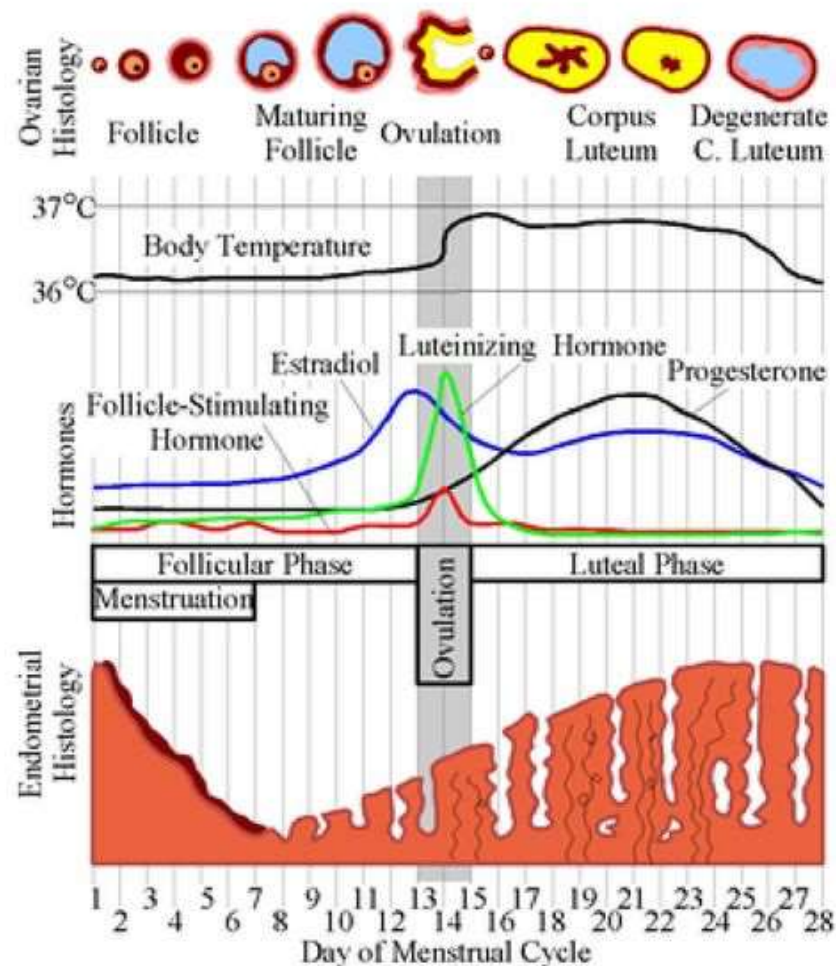


Kuukautiskierron säätely



Aivolisäkkeen hormonit:

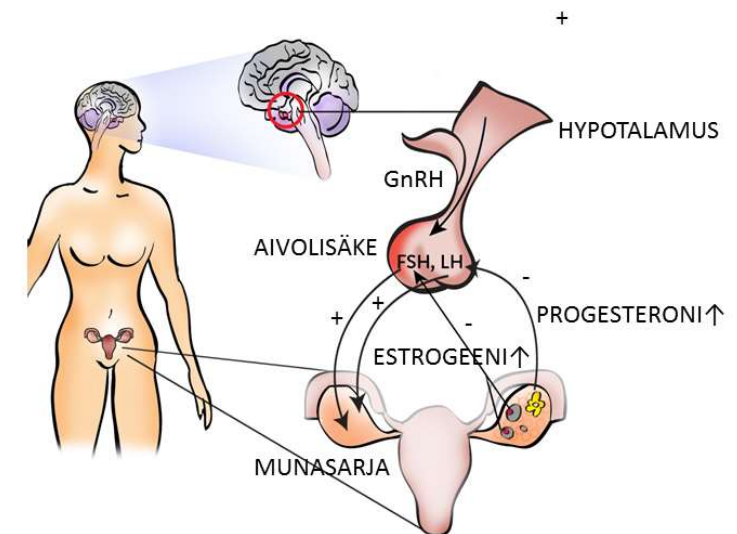
- Kasvuhormoni
- TSH
- Prolaktiini
- ACTH
- ADH
- oksitosiini



(Average values. Durations and values may differ between different females or different cycles.)

Kuukautiskierron solut ja hormonit

- Hypotalamus
 - GnRH-neuronit – GnRH
 - Kisspeptin-neuronit - Kisspeptin
- Hypofyysi – Gonadotropiinisolut – Gonadotropiinit
 - FSH, follikkelia stimuloiva hormoni
 - LH, luteinisoiva hormoni
- Munasarja – Granuloosasolut, teekkasolut, munasolu
 - Estrogeeni
 - Progesteroni
 - Androgeenit
 - Inhibiini
 - Aktiviini

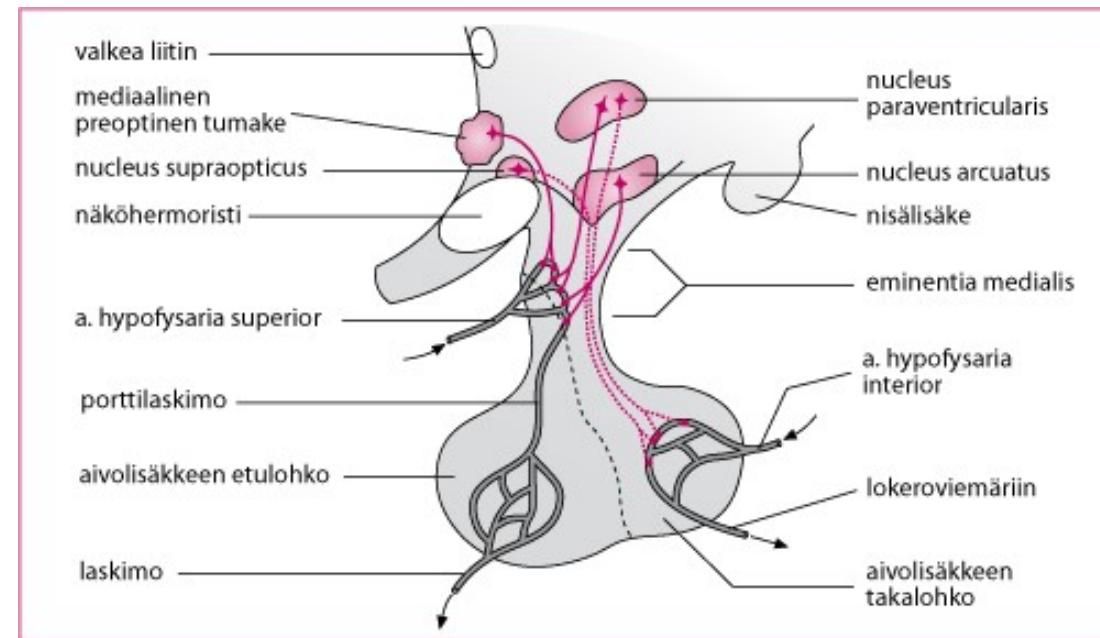


Naishormonien tehtävä

- Kuukautiskierron, raskauden säätely
 - Munasarja, kohtu, emättimen limakalvo
- Vaikuttaa muissa kohdekudoksissa
 - Rintarauhanen
 - Verisuonet, endoteeli
 - Luu
 - Aivot
 - Iho jne.

GnRH, decapeptidi

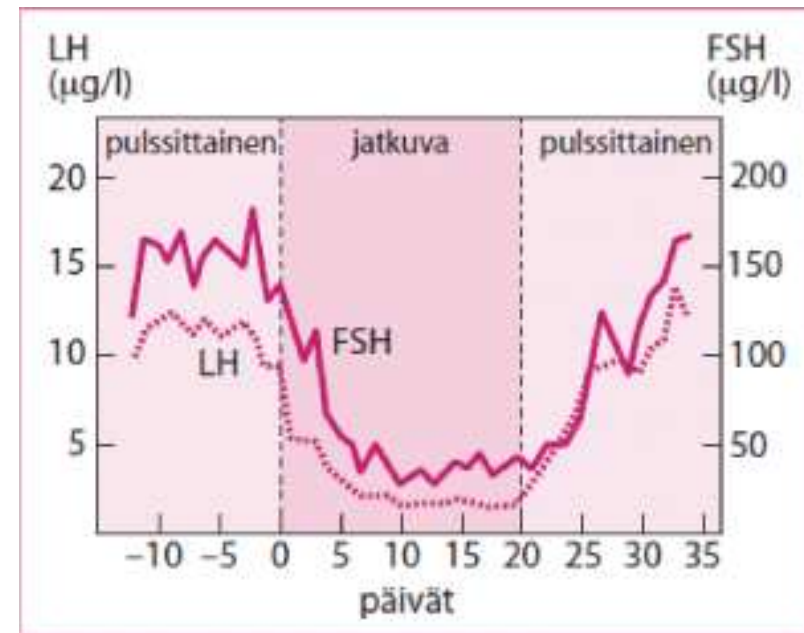
- Synteesi hypotalamuksen neuroneissa
 - Aksonit ympäröivät aivolisäkkeen kapillaareja
- *Eritystä jarruttavat* GABA, NPY, TGF α , opioidit, CRH
- *Stimuloivia* NA, kisspeptiinit
- Pulssittainen erityys
- Steroidihormonien vaikutukset välittyvät endorfiini- ja dopamiini- ja kisspeptiini-neuronien kautta, palautevaikutus
- Elimistön metabolinen tila vaikuttaa (*leptiini, ghreliini*)



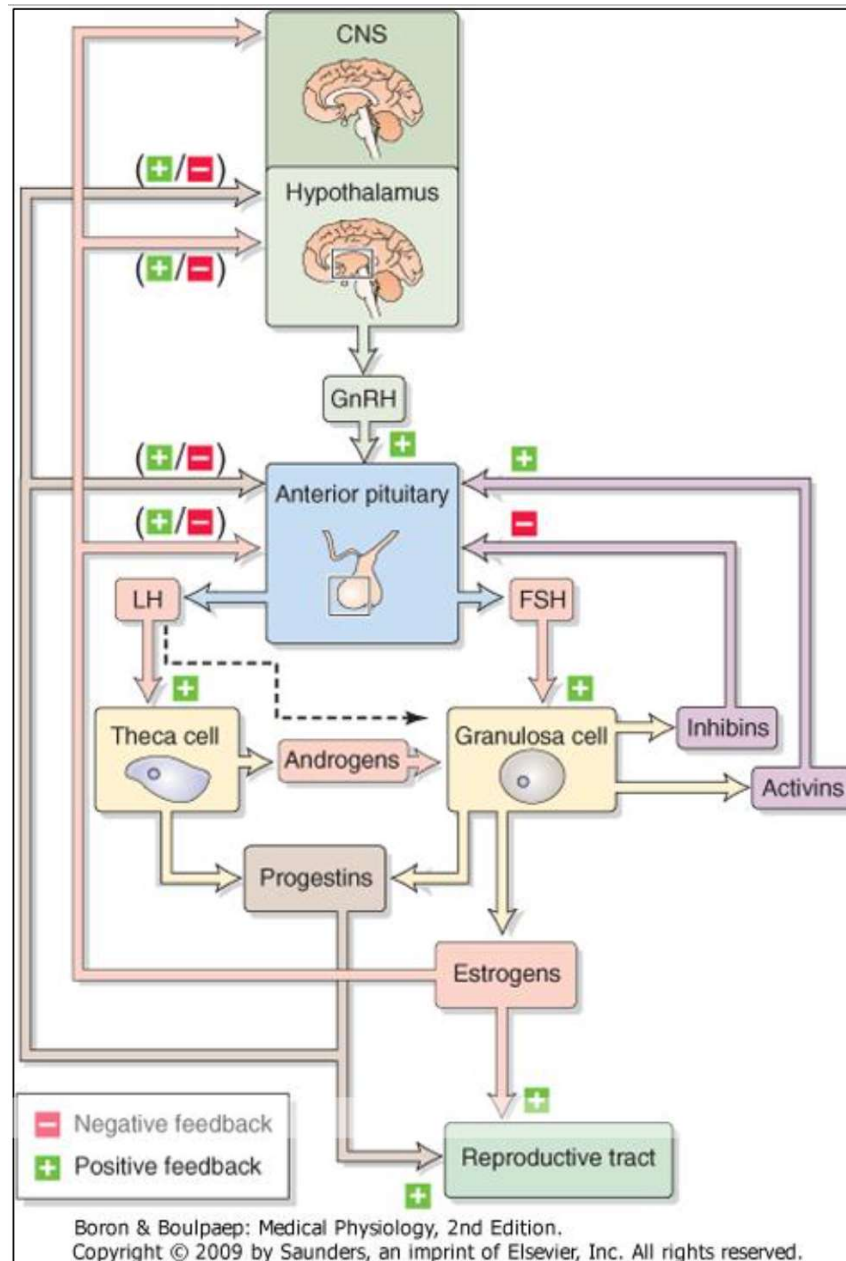
Oksitosiini
Vasopressiini

GnRH:n erityksen *pulssittaisuus* (60–90 min) on välttämätön GnRH:n gonadotropiinien eritystä stimuloivalle vaikutukselle.

- Jos GnRH:n vaikutus on jatkuvaa, gonadotropiinien eritykset estyy.
 - Esim. GnRH-agonistihoito IVF-hoidossa tai endometrioosin hoitona.
- GnRH:n eritykset on lisäksi gonadien palautesääntelyn alaista. Jos tämä puuttuu (menopausin tai ovariectomian jälkeen), gonadotropiinin erityksen perustaso, pulssifrekvenssi ja amplitudi suurenevät.



Knobilin apinakoe: GnRH pulssierityksen merkitys



Sukupuolirauhasten hormonitoiminnan tärkeimmät säätelijät ovat aivolisäkkeen etulohkon *gonadotropiinit*, *FSH* ja *LH*

- Glykoproteiinidimeerejä, sama α -alayksikkö (92 aminohappoa)
- Eritys aivolisäkkeen etulohkosta edellyttää GnRH-pulssit

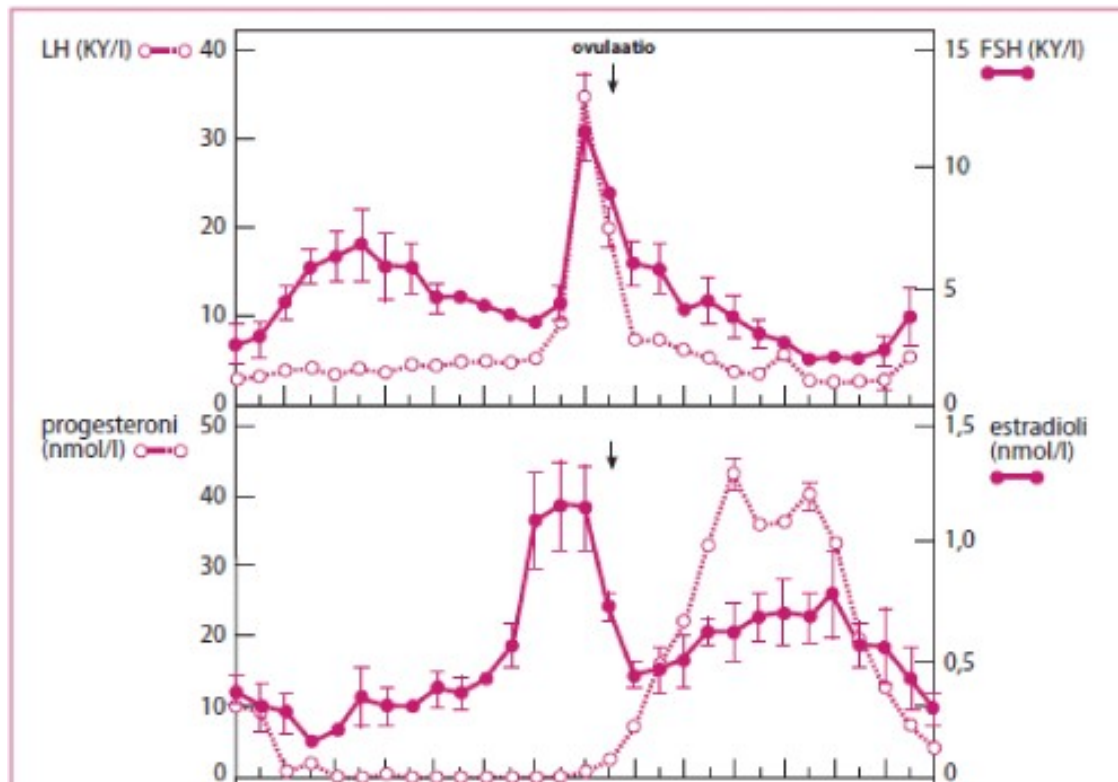
- **FSH**

- β -alayksikkö 117 ah
- $T_{1/2}$ n. 4 h
- *Eritystä modifioivat*
 - Estrogeenit
 - Progesteroni ja progestiinit
 - Inhibiini

- **LH**

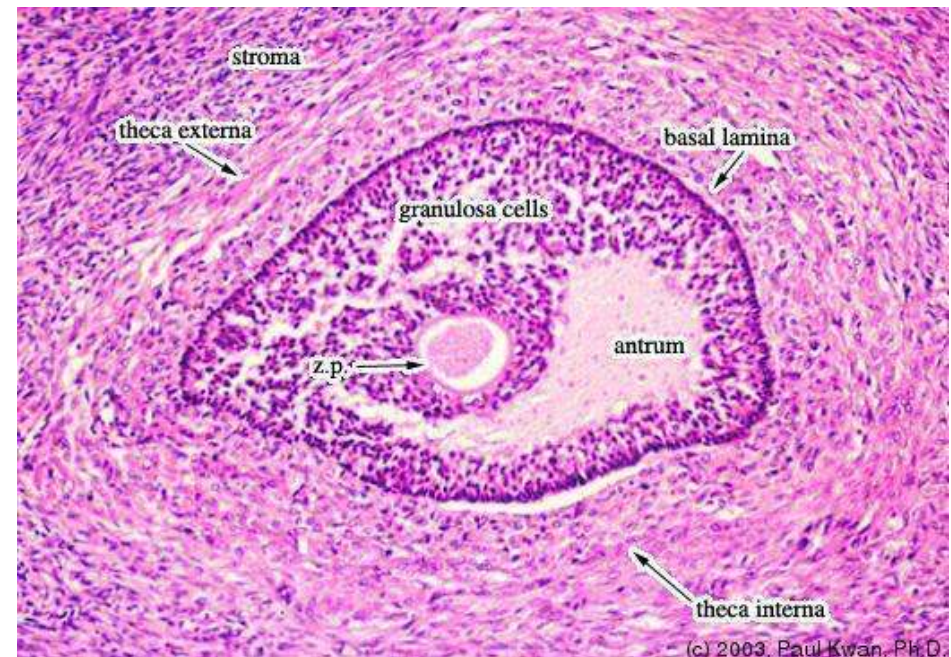
- β -alayksikkö 121 ah
- $T_{1/2}$ n. 1 h
- *Eritystä modifioivat*
 - Estrogeenit
 - Progesteroni ja progestiinit

Verenkierron gonadotropiinipitoisuudet muuttuvat kuukautiskierron aikana



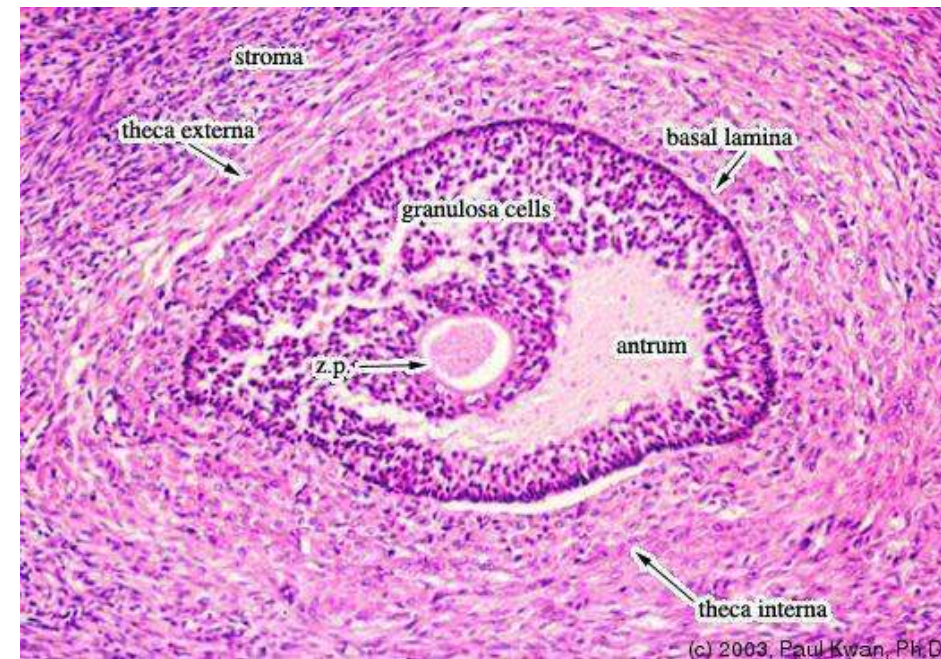
FSH:n tehtävät

- Granuloosasolut:
 - Proliferaatio
 - Aromataasi-entsyymin induktio
 - FSH-reseptorin induktio
- Follikkelin kasvu ja E2-tuotanto
- LH-reseptorin induktio theca-soluihin
- Valmistaa ovulaatioon



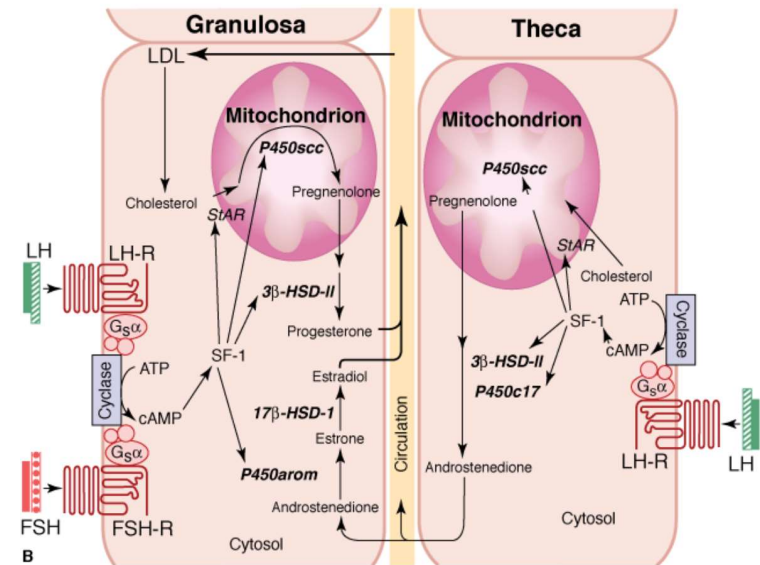
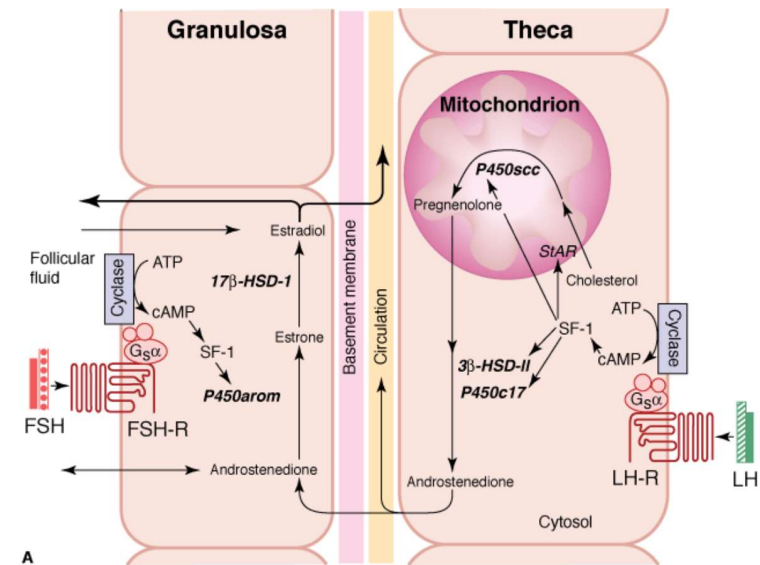
LH:n tehtävät

- Teekka-solut
 - Estrogeenisynteesin esiasteiden (androstendioni ja testosteroni) tuotanto
- Follikkeli
 - Munasolun meioosin jatkuminen ennen ovulaatiota
 - Ovulaatio – follikkelin seinämän rupturoituminen
- Luteaalisolut
 - Progesteronituotannon säätely



Munasarjan hormonit

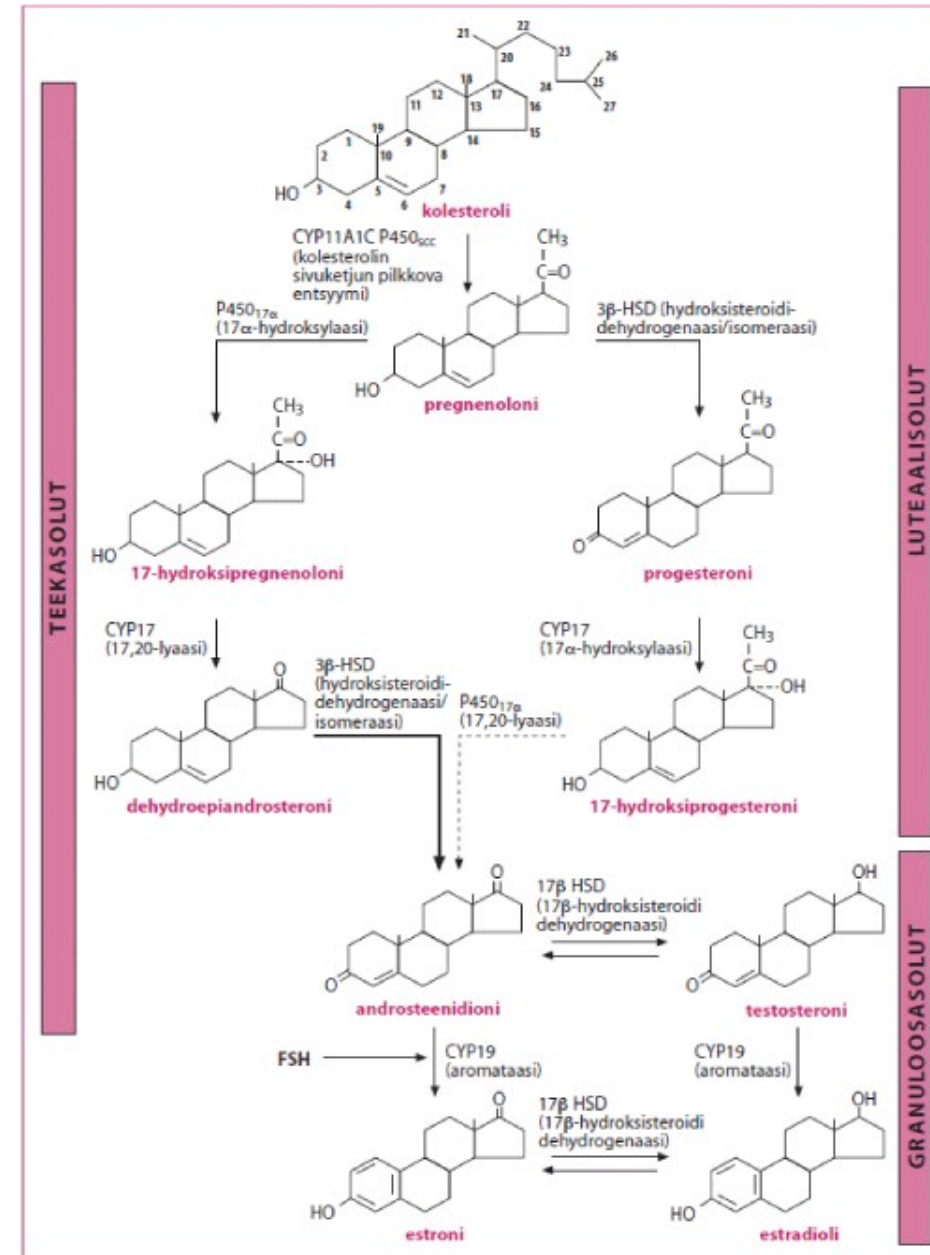
- Kaksi solua – kaksi gonatropiinia
- Teekkasolut: androgeenituotanto (pregnenoloni -> androstendione)
- Granuloosasolut: estrogeenituotanto aromataasi



Source: Gardner DG, Shoback D: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 9th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Munasarjan steroidihormonit

- Kaikki biologisesti aktiiviset steroidihormonit (glukokortikoidit, mineralokortikoidit, progestiinit, androgeenit, estrogeenit ja D-vitamiini) syntyvät kolesterolista
- E1, estroni
- E2, estradioli – potentein estrogeeni
- E3, estrioli



Munasarjan steroidihormonit

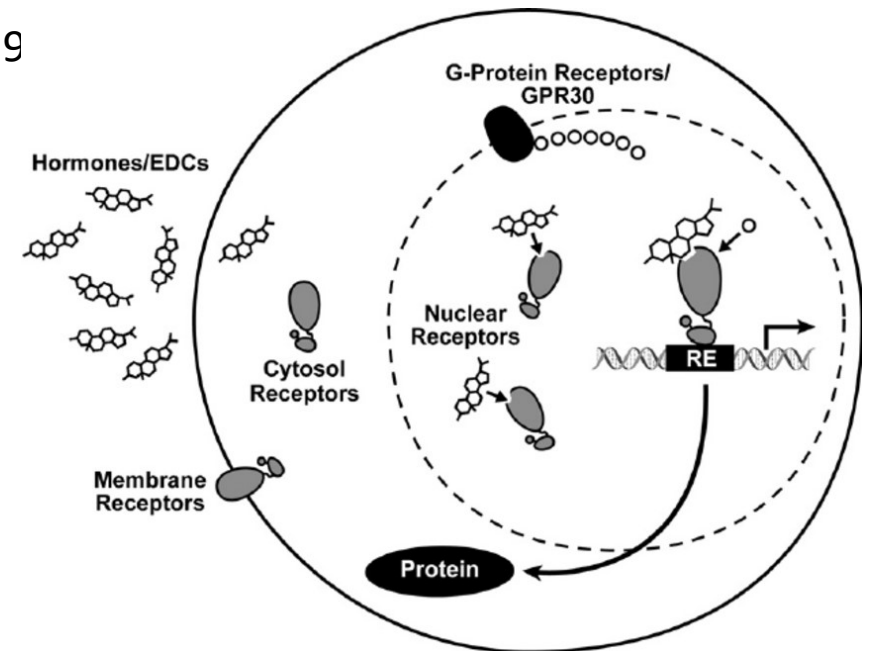
- Steroidihormonit sitoutuvat plasman proteiineihin ja ovat siten verenkierrossa sekä *sitoutuneina että vapaina*.
- Testosteronista ja estradiolista yli 97 % on sitoutuneena, osa spesifisesti *sukupuolihormoneja sitovaan proteiiniin (sex hormone binding globulin, SHBG)* ja osa epäspesifisesti albumiiniin.
- SHBG:n sitomiskapasiteettia lisäävät: estrogeenit, raskaus, kilpirauhashormonit
- SHBG:n sitomiskapasiteettia vähentävät mm. lihavuus, androgeenit, progestiinit, prolaktiini, kasvuhormoni

Estrogeenireseptorit

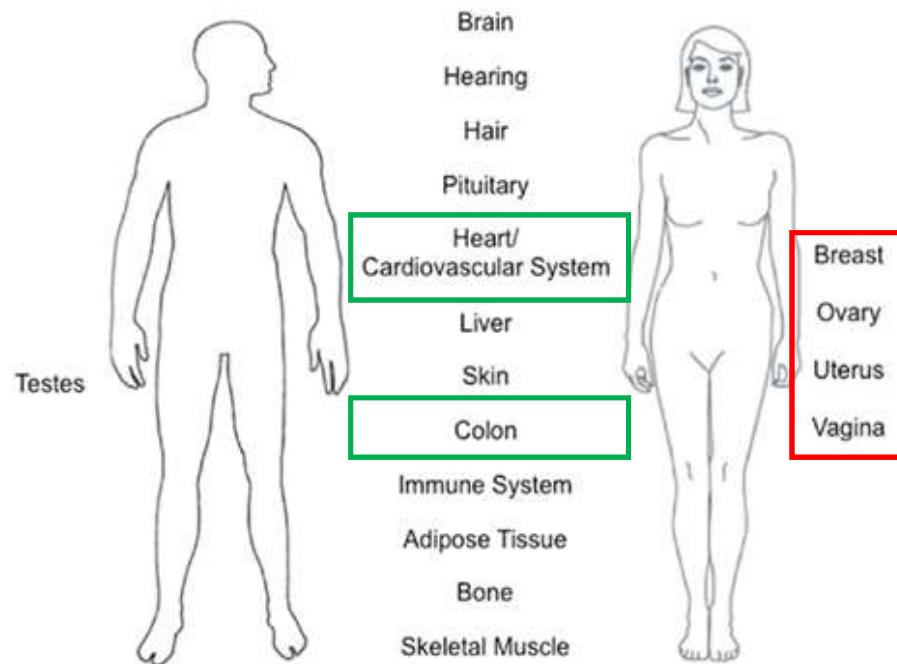
- ER α (Jensen and Jacobsen 1962)
- ER β (Kuiper et al. 1996, Mosselman et al. 1996)

Rat ER α	A/B	C	D	E	F
% Identity	16.5	95.5	28.9	59.7	16.7
Rat ER β	A/B	C	D	E	F

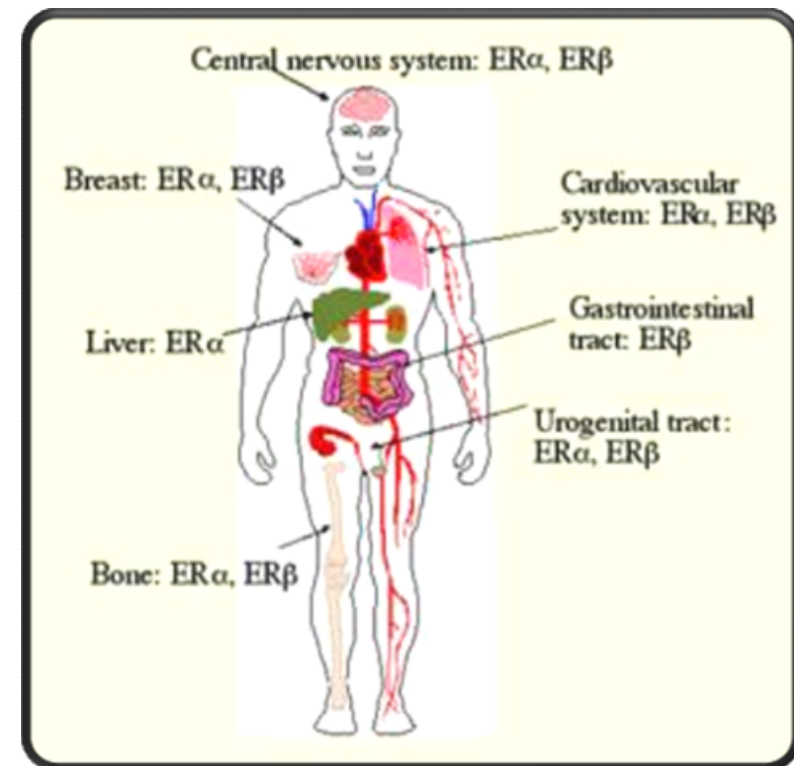
AF-1 DBD hinge LBD AF-2



Estrogeenilla on lukuisia kohdekudoksia



Wend K et al. Frontiers in Endocrinology 2012



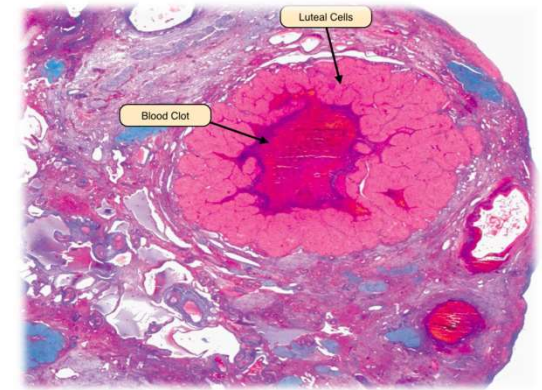
Gustafsson JÅ, J Endocrinology 1999

Estradiolin tehtävät kuukautiskierron säätelyssä

- Hypofyysi – aivolisäke
 - FSH-erityksen negatiivinen feedback
 - Positiivinen feedback LH-eritykseen keskikierrossa
- Follikkeli
 - Granuloosasolujen proliferaatio
- Endometrium
 - Proliferaatio ja vaskularisaatio

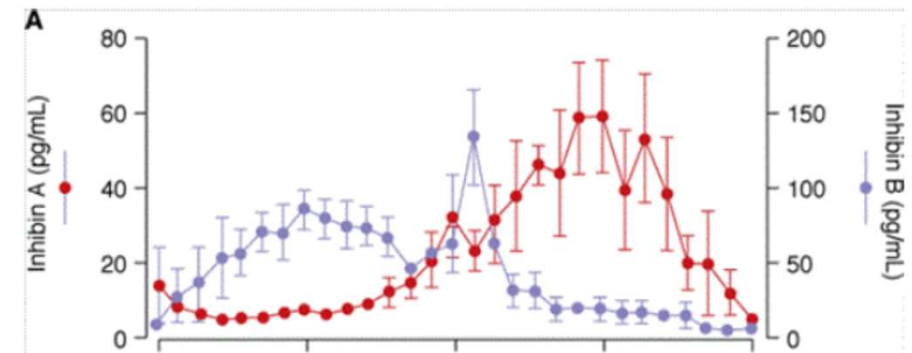
Progesteroni

- Luteiinisolujen tuottama steroidi
- LH stimuloi synteesiä luteaalivaiheessa
- hCG stimuloi synteesiä alkuraskaudessa
- Aivolisäke-hypofyysi
 - Keskikierron LH-pulssin modifikaatio – GnRH-erityksen säätö luteaalivaiheessa
- Munasarja
 - Granuloosa solujen luteinisaatio
- Endometrium
 - Sekretoriset muutokset mahdollistavat -> Raskauden ylläpito



Inhibiini

- Proteiini heterodimeeri
 - Koostuu alpha ja beta-alayksiköistä
 - Beta-alayksiköstä A ja B alalajit
- Aktiviini on inhibiinin sukulainen
 - Koostuu kahdesta beta-alayksiköstä (A, AB ja B)
- – Endokriininen merkitys epäselvä
 - Parakriinisia rooleja kuvattu



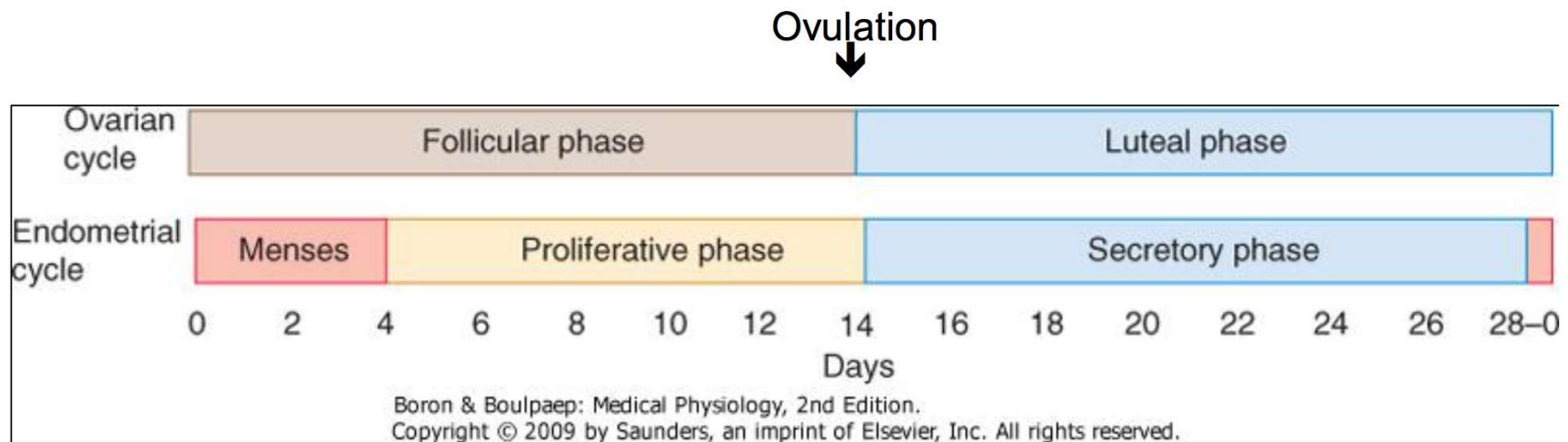
Inhibiini

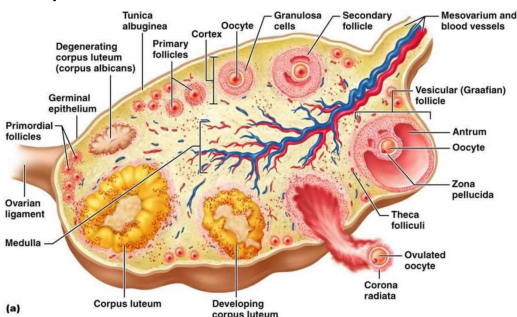
- Granuloosa, teekka- ja luteiinisolut tuottavat
- LH ja FSH stimuloivat inhibiinisynteesiä
- Inhibiini estää aivolisäkkeen FSH eritystä
- Munasarjan 'follikkelipääoman' mittari -> Follikkelit menopauksissa
-> inhibiini -> FSH

Naisen androgeenit

- Testosteroni 5-10% miehen tasoista
 - 25% munasarjasta
 - 25% lisämunuaisista
 - 50% perifeerisissä kudoksista
- Androstendionista 50% munasarjasta 50% lisämunuaisista
- DHEA-S lisämunuaisista

Kuukautiskierron säätely





Kierron pituus P 28 (21-35pv) kierron päivä / period day (kp/pd)

"Ovarian cycle"

- Follikulaarivaihe
 - pd 1-14
- Ovulaatio
 - pd 14-15
- Luteaalivaihe
 - pd 15-28

"Endometrial cycle"

- Kuukautisvuoto
 - pd 1-3-7
- Proliferaatiovaihe
 - pd 4-7 -14
- Sekreetiovaihe
 - pd 15-28

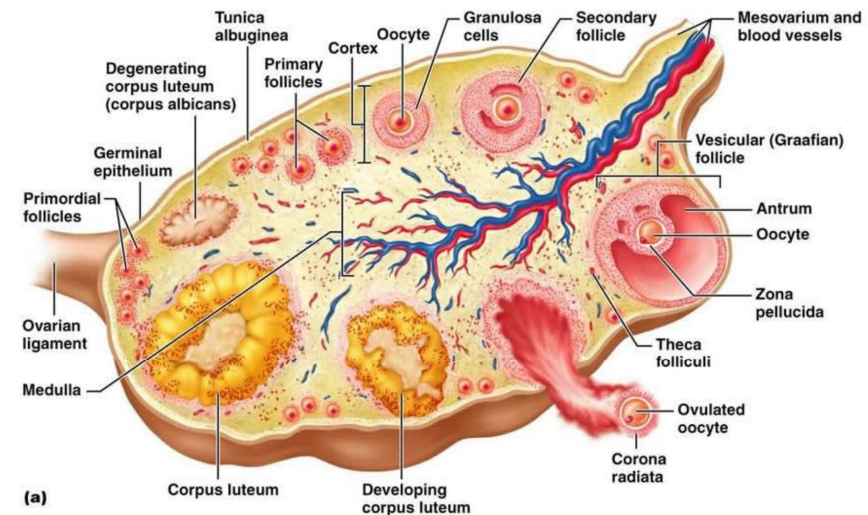
PD 1-7, selektio

- Aivolisäke

- FSH 'houkuttelee' useita follikkeleita lopulliseen kypsymiseen
- Kohoava E2 johtaa FSH-tason laskuun PD5 alkaen.

- Munasarja

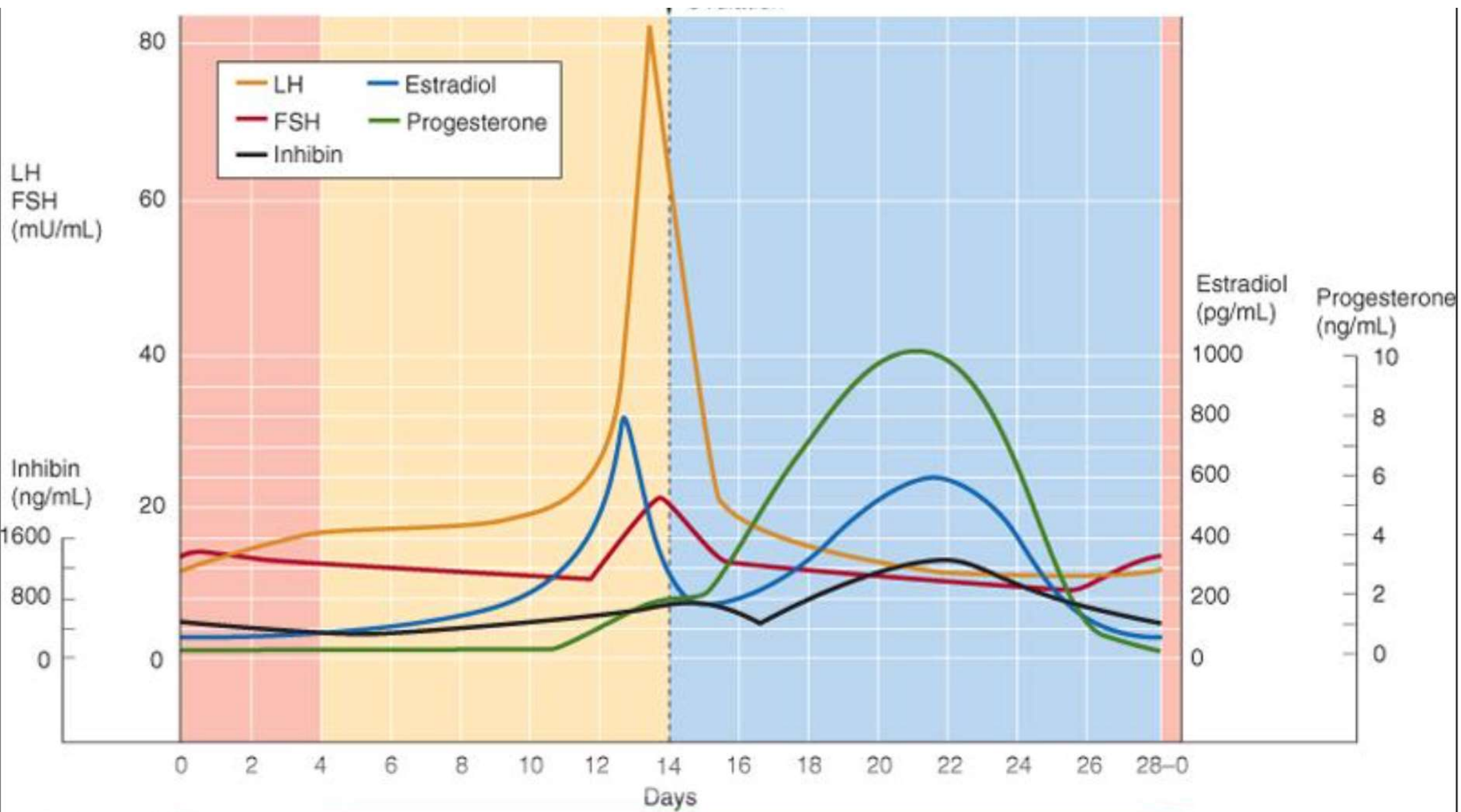
- Johtofollikkeli valikoitunut PD 7 mennessä
 - Suurin herkkyys FSH:lle
 - E2 -synteesi ja granuloosasolujen proliferaatio



PD 7-14, dominanssi

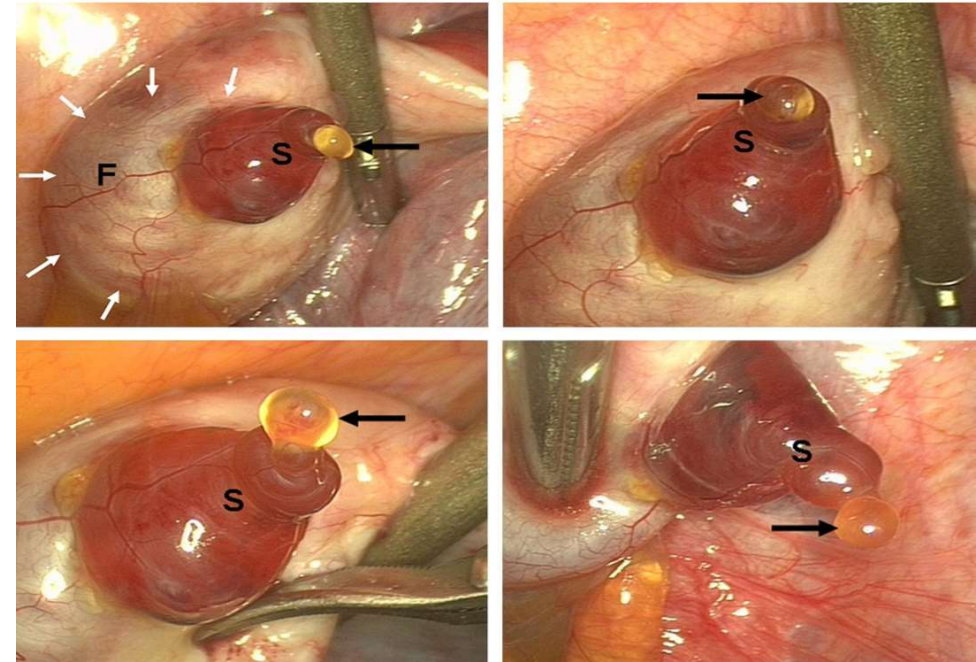
- Munasarja
 - Johtofollikkelin kasvu jatkuu
 - Teekka-solujen verisuonitus ja LH reseptorit ↑
 - Androstendione-substraatin saatavuus E2-synteesille varmistuu
- Aivolisäke
 - Negatiivinen palaute - nouseva E2 laskee FSH:ta
 - Positiivinen palaute – nouseva E2 ja inhibiini A laukaisevat LH-piikin (gonadotropiinien herkkyys GnRH:lle lisääntyy)
- S- E2 >200 pg/mL (700 pmol/L) > 48 tunnin ajan





Keskikierto, ovulaatio

- Aivolisäke
 - E2 laukaisee keskikierron LH/FSH erityksen
 - P 'hienosäätää'
 - LH-piikin kesto ~ 24 tuntia
- Munasarja
 - Johtofollikkelin seinämä repeytyy
 - Proteolyyttiset entsyymit, PG:t
 - ~ 36 tuntia LH-piikin jälkeen
- Granuloosasolujen verisuonitus lisääntyy
 - Granulosa-luteaali-solut



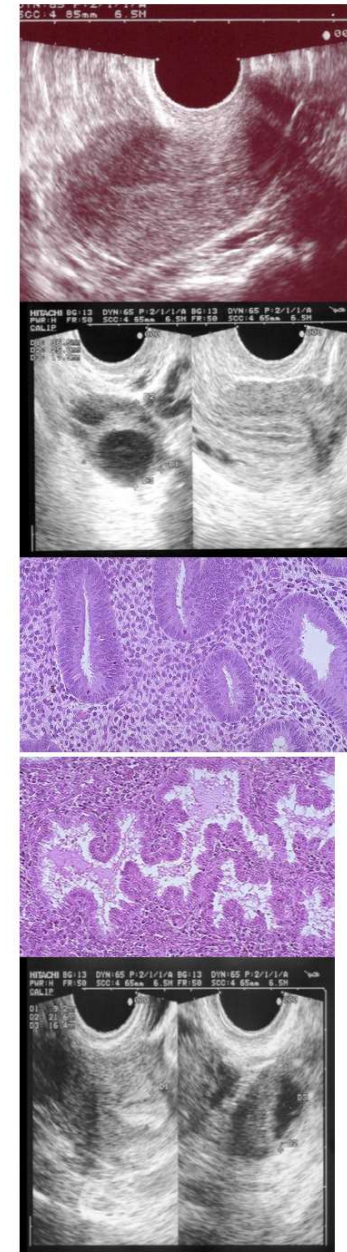
PD14-28, luteaaliveaihe

- Munasarja
 - Granuloosasolut verisuonittuvat
 - Keltarauhanen, elinikä 14 ± 2 vrk
 - Tuottaa E , P ja inhibiini A
 - FSH:n tuotanto ↓
- Aivolisäke
 - LH ylläpitää keltarauhasta ja P tuotantoa
 - FSH ja follikkelin kehitys supressiossa
 - FSH lähtee pd 26 nousuun, jos ei raskautta



Endometrium kierto

- Proliferaatiovaihe
 - E2 stimuloi endometr. kasvua ja verisuonitusta
- Sekreetiovaihe
 - P aiheuttaa sekreetoriset muutokset E2:n valmistelemassa endometriumiassa
- P tason lasku loppukierrossa
 - PG tasot- vasokonstriktio
 - Kudosnekroosi ja kuukautisvuoto



The menstrual cycle

