

MUDr. Michaela Svojtková Dušková, Ph.D.
Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.
a kolektiv

ABECEDA STEROIDNÍCH HORMONŮ

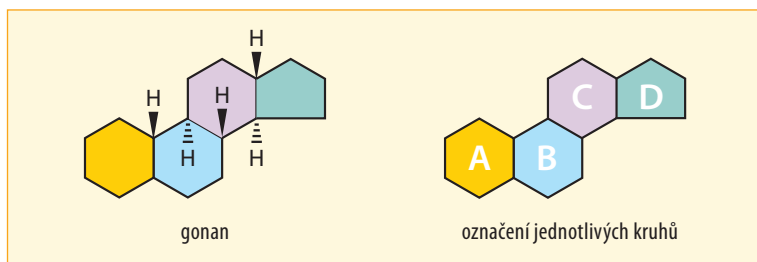
Základy steroidní diagnostiky

2 NÁZVOSLOVÍ STEROIDNÍCH HORMONŮ

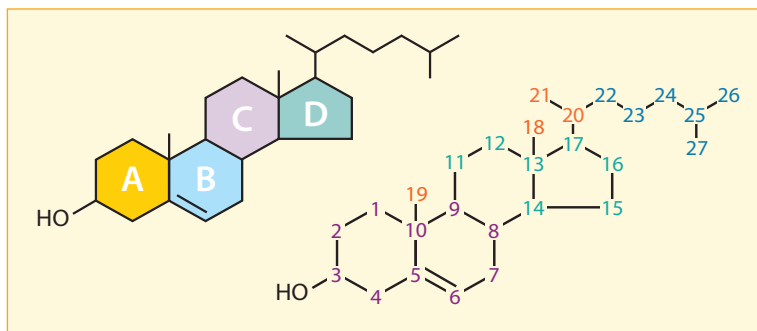
V době objevů nových steroidních látek jim dávali autoři různé jimi volené názvy. Při tom často docházelo k duplicitním názvům téže látky. Z té doby dosud tu a tam přežívají názvy jako Reichsteinova látka S, Kendallova látka E a F. Postupně se prosadila snaha o sjednocení názvosloví, pro které v současnosti platí norma schválená Mezinárodní unií čisté a užité chemie IUPAC, která od své první verze z roku 1969 byla několikrát novelizována.

Toto názvosloví odpovídá nyní obecným pravidlům chemické nomenklatury, i když připouští některá vžitá označení, jako např. kortizol, testosteron, dehydroepiandrosteron (DHEA) a další. Nadto se v medicíně udržely dosud názvy, které sice nejsou podle pravidel, nebo jim dokonce odporují, ale běžně se používají, jako např. allopregnanolon, epitestosteron. Názvosloví IUPAC je velice detailní a postihuje i názvy látek, které se v medicíně vyskytují jen vzácně. Proto se zde podávaný nástin terminologie omezí jen na nejnütnější zásady potřebné k orientaci v názvosloví steroidních hormonů.

Základem všech steroidních látek je cyklopentanoperhydrofenantren (perhydrocyklopentanofenantren, **gonan**), jehož čtyři kruhy jsou označovány písmeny A, B, C (šestičlenné kruhy) a D (pětičlenný kruh) (obr. 2.1). U steroidních hormonů jsou na strukturu kruhů připojeny ještě



Obr. 2.1 Cyklopentanoperhydrofenantren (gonan)



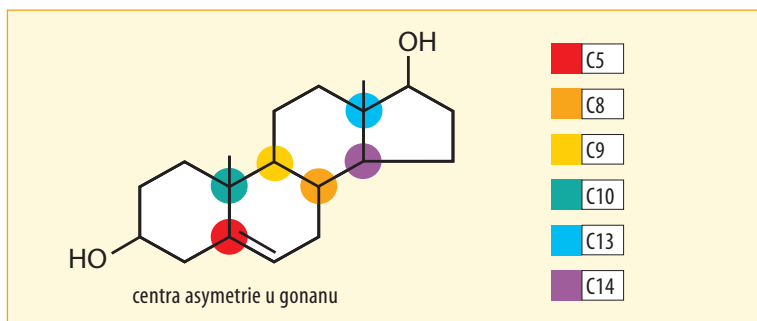
Obr. 2.2 Molekula cholesterolu a číslování jednotlivých atomů uhlíku

„angulární“ metyly, jeden u estrogenů (na C18) nebo častěji dva u ostatních hormonů (na C18 a C19).

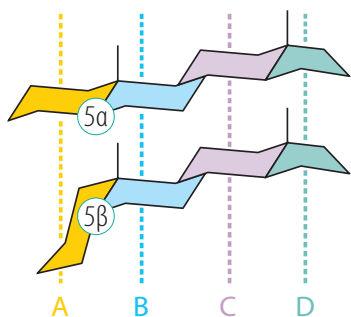
Pro označení uhlíků steroidní struktury platí číslování uvedená ve vzorci cholesterolu (obr. 2.2).

■ Centra asymetrie

Molekula gonanu má šest center asymetrie umístěných ve vzájemném spojení kruhů A, B, C a D (obr. 2.3). Centra asymetrie jsou příčinou existence izomerních látek. Složitost sterických poměrů u steroidů plyne ze skutečnosti, že např. cholestan s osmi asymetrickými uhlíky by se teoreticky mohl nacházet v 256 izomerních formách. U přirozených hormonů se tato asymetrie na spojení kruhů uplatňuje naštěstí pouze v poloze 5 ve spojení kruhů A a B. Dostáváme tak dvě řady izomerních látek 5 α a 5 β (obr. 2.4), není-li v poloze 4 nebo 5 dvojná vazba, která asymetrii



Obr. 2.3 Centra asymetrie u gonanu, šest asymetrických uhlíků v polohách 5, 8, 9, 10, 13 a 14 s možným výskytem α či β izomerů; u přirozených steroidů se uplatňuje tato asymetrie pouze v poloze 5 ve spojení kruhů A a B

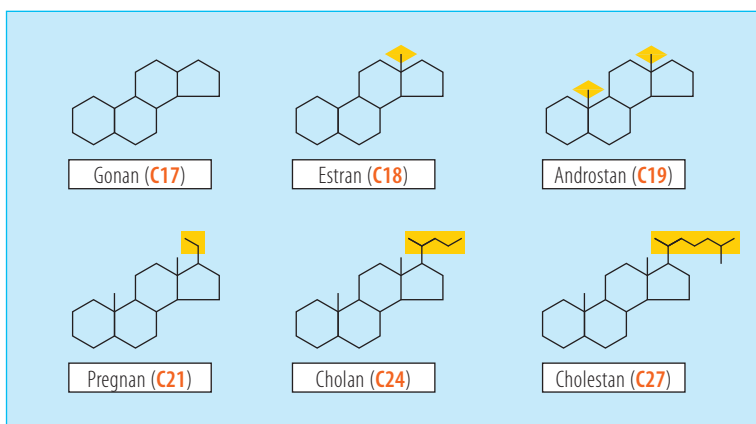


Obr. 2.4 Asymetrie v poloze 5 ve spojení kruhů A a B

ruší. Další asymetrie však přicházejí v běžných případech substituce v polohách 3, 7, 11, 16 a 17.

Steroidní molekula je sice prostorová, ale znázornit ji lze i na ploše. Substituenty z důvodů stereochemických mohou mít polohu směřující nad nebo pod plochu nakreslené molekuly. Před tuto rovinou je označována písmenem β , za rovinou písmenem α . Při grafickém znázornění vzorce je β vyjádřeno plným klínem, α šrafovaným klínem.

Označení metabolitů hormonů si pro kombinaci těchto prostorových uspořádání udrželo u některých látek označení allo-, epi-, etio-, izo-; tyto názvy nejsou ve shodě s pravidly IUPAC. Povoleny jsou vžitá triviální názvy, jako testosteron, progesteron, kortizol, aldosteron a od nich odvozené



Obr. 2.5 Mateřské struktury jednotlivých skupin steroidů – gonan je výchozí strukturou pro všechny steroidní látky, estran je mateřskou strukturou pro estrogeny, androstan pro androgeny, pregnan pro gestageny, cholan pro žlučové kyseliny a cholestan pro cholesterol; vzorce jsou pro přehlednost uvedeny bez znázornění stereoizomerie

názvy, např. 11β -hydroxytestosteron, 17α -hydroxyprogesteron. Mateřské struktury jednotlivých skupin steroidů ukazuje zjednodušeně obr. 2.5.

■ Orientace v názvosloví steroidních hormonů

- U steroidních hormonů a jejich metabolitů je orientace v názvosloví ulehčena tím, že **běžné substituenty představují jen kyslíkaté funkce**, tj. hydroxylový a karbonylový substituent.
- Výjimečně nalézáme také aldehydovou skupinu (ve formě ketalu), a to u aldosteronu.
- Má-li molekula **pouze hydroxylové skupiny**, používáme koncovku **-ol** s vyznačením jejich počtu řeckými číslovkami di, tri, tetra, penta atd.
- Má-li molekula **také karbonylovou skupinu**, přichází označení ketonu jako **-on** na konec. Označení pro hydroxyl se pak dává jako předpona **hydroxy-** na začátek jména.
- Hromadění zkratk substituentů na konci typu -ol-on není podle IUPAC správné, i když se běžně objevuje např. v označení fyziologicky důležitého metabolitu progesteronu allopregnanolonu, jehož správný název je $3\alpha,17\alpha$ -dihydroxy- 5α -pregnan-20-on.
- **Poloha dvojně vazby** (od nižšího k vyššímu číslu) se udává tímto číslem před názvem látky s koncovkou -en (testosteron = 17β -hydroxy-4-androsten-3-on).
- Pro steroidy se změnou základního skeletu používá předpona **nor-** (odebraný atom, typicky uhlík) nebo **homo-** (přidaný atom, typicky uhlík), a pro skupinu s otevřením kruhu předpona **seco-**, do které patří významná řada metabolitů vitaminů D.

■ Metabolity steroidních hormonů

Konečné metabolity steroidních hormonů jsou většinou sulfáty, glukuronidy nebo estery jiných kyselin. Souhrnně jsou to konjugáty. Příkladem je dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS).

LITERATURA

1. IUPAC-IUB revised tentative rules for nomenclature of steroids, Steroids. 1961;13:277–34.
2. Kasal A. Steroidy na začátku jedenadvacátého století. Chem Listy. 2003;97:921–41.

3 BIOSYNTÉZA A METABOLISMUS STEROIDNÍCH HORMONŮ

Prekurzorem steroidních hormonů je cholesterol. Ten se vyskytuje jen v živočišné říši, i když v rostlinách lze najít mnoho sterolů blízce příbuzných cholesterolu. Pro biosyntézu cholesterolu je jedním mezistupněm triterpen, který po vhodném prostorovém uspořádání představuje molekulu již velice blízkou základnímu steroidnímu jádru. Proto jsou někdy steroidy řazeny do větší rodiny triterpenů.

Cholesterol jako látka ve vodě téměř nerozpustná koluje v cirkulaci vázaný na proteiny. Tyto komplexy označujeme jako lipoproteiny, které rozlišujeme podle denzity na lipoproteiny o nízké denzitě (LDL) a vysoké denzitě (HDL). Pro syntézu steroidních hormonů využívají specializované buňky cholesterol z těchto zdrojů: buď syntézu cholesterolu *de novo* z acetátu, nebo některý ze dvou typů přenosu přes membránu buňky nebo mobilizaci cholesterolu z jeho esterů, který je skladován v lipidových kapénkách. Způsob přenosu je druhově závislý, přenos z lipoproteinu HDL je typický pro hlodavce, přičemž cholesterol vstupuje do buňky a proteinový obal je zachycen na povrchu buněčné membrány. U člověka, prasete a hovězího dobytka je v buňkách ovaria a nadledvin preferován příjem cholesterolu z lipoproteinu LDL, zatímco Leydigovy buňky varlete používají k biosyntéze androgenů převážně cestu tvorby *de novo*.

K vlastní produkci steroidních hormonů pak dochází v mitochondriích a endoplazmatickém retikulu. K přestupu cholesterolu z cytoplazmy do mitochondrií je využíván systém StAR (steroidy aktivující receptor). Prvním krokem ke vzniku steroidních hormonů je odtržení postranního řetězce z C27 uhlíkatého cholesterolu za tvorby pregnenolonu, steroidu s 21 uhlíky. Tato základní reakce je v mitochondriích katalyzována cytochromem P450sc.

Působením různě specifických enzymů na molekulu pregnenolonu dochází pak k reakcím, jako jsou hydroxylace vnášejí do molekuly steroidu hydroxylovou skupinu, a působení oxidoreduktáz, které oxidují hydroxylovou skupinu na keton a obráceně keton na hydroxyl.

Umožňují také přesun dvojné vazby z polohy 5 do polohy 4 nebo její nasycení. Sled biosyntetických kroků probíhá v podstatě shodně u steroidů s dvojnou vazbou v poloze 5 ($\Delta 5$ cesta) jako těch, které jí mají v poloze 4 ($\Delta 4$ cesta). Přesun z polohy 5 do polohy 4 je nevratný.

Po odštěpení části postranního řetězce cholesterolu je vzniklý pregnenolon základem dalších cest tvorby steroidních hormonů (obr. 3.1). Pregnenolon a jeho oxidační produkt progesteron je prehormon pro všechny další steroidní hormony, kortikoidy typu kortikosteronu i typu kortizolu, gestageny, androgeny i estrogeny.

Dojde-li v následujících krocích k 17α -hydroxylaci pregnenolonu nebo progesteronu, je otevřena cesta na kortizol, nedojde-li k ní, je výsledným aktivním produktem kortikosteron, hlavní kortikoid hlodavců. Pro primáty a další species adrenální tvorba 17α -hydroxyprogesteronu otvírá cestu směrem na kortizol, k jehož tvorbě je třeba ještě působení 11β - a 21 -hydroxyláz.

V další větvi biosyntézy směrem na androgeny a estrogeny je pregnenolon (nebo progesteron) zbaven zbytku postranního řetězce v pozici 17. Pro tento základní krok biosyntézy pohlavních steroidních hormonů je potřeba cytochromu P450c17, který jednak umožňuje hydroxylaci v poloze 17α za vzniku 17α -hydroxypregnenolonu a 17α -hydroxyprogesteronu a svou funkcí lyázy pak umožní odštěpení postranního řetězce za vzniku C19 a dále C18 steroidů. Pro vznik testosteronu je možnou cestou působení lyázy odštěpující dvouuhlíkatý postranní řetězec ze 17α -hydroxyprogesteronu na testosteron nebo odštěpení řetězce ze 17α -hydroxypregnenolonu na DHEA, z něhož pak působením oxidoreduktáz vzniká testosteron. Nejúčinnější přirozený androgen DHT je produktem testosteronu působením 5α -reduktázy nebo může vnikat tzv. postranní cestou zadními dveřmi přes DHEA, 5α -androstan-3,17-dion na 17β -hydroxy- 5α -androstan-3-on (DHT), jak bylo poprvé ukázáno u klokanů.

Z C19-prekursorů vznikají působením aromatázy estrogeny, z androstendionu estron, z testosteronu estradiol. Cesta je nevratná.

Ze steroidních hormonů v tkáních nebo kolujících v krvi vzniká řada metabolitů, zejména oxidoredukčními pochody, kdy hydroxylové skupiny se mění na keto-skupiny a obráceně. Zvlášť důležitá je lokální přeměna kortizol – kortizon, řízená 11β -hydroxysteroidní dehydrogenázou a určující místní koncentraci kortizolu.

Steroidy jsou pak metabolicky degradovány v játrech, kde jejich přeměna na sulfáty, glukuronidy a další estery zvyšuje jejich rozpustnost ve vodném prostředí a umožňuje tak exkreci ledvinami do moče.

4 ENZYMY STEROIDNÍ BIOSYNTÉZY A METABOLISMU A JEJICH PORUCHY

Pionýrské práce z konce 50. let z pera Bongiovanniho a Eberleina o vrozené adrenální hyperplazii upozornily na možnost selhání 21-hydroxylázy, jednoho z enzymů potřebných k biosyntéze kortizolu, jako patologické příčiny adrenogenitálního syndromu. Postupně i pro další klinické jednotky byly nalezeny jako příčina poruchy enzymů zajišťujících metabolismus steroidních hormonů. Tuto skupinu onemocnění někdy označujeme jako steroidní enzymopatie. Většina se jich týká adrenální steroidogeneze (obr. 4.1), ale známe je i z jiných systémů, např. v poruše reduktázové přeměny testosteronu na DHT.

Pro klinickou praxi, zvláště v dětské endokrinologii, jsou známy steroidní metabolity, které ukazují přímo na určitou poruchu ve steroidní biosyntéze a klinický ekvivalent. Méně je v literatuře dostupných informací o biochemii enzymového aparátu. Proto se v následující stati pokusíme o stručný přehled enzymů zapojených do biosyntézy i degradace steroidních hormonů.

■ Dělení enzymů

Enzymy steroidního metabolismu lze podle struktury a mechanismu působení rozdělit na:

- enzymy cytochromu P450 (CYP): desmolázy, hydroxylázy, aromatáza
- hydroxysteroidní dehydrogenázy (HSD)
- reduktázy a
- enzymy zajišťující konjugaci a dekonjugaci steroidů.

Z hlediska mechanismu působení je pak lze rozdělit do několika skupin – steroidní hydroxylázy, hydroxysteroidní dehydrogenázy, desmolázy, reduktázy, aromatázy a enzymy zajišťující konjugaci a dekonjugaci steroidů. Popsány jsou na obr. 4.1 a 4.2. Většina enzymů spadá podle systematického názvosloví do kategorie EC (Enzyme Commission) 1-oxidoreduktáz (5α -reduktáza, hydroxysteroidní dehydrogenázy, aromatáza, desmolázy), UDP-glukuronosyltransferáza a steroidní sulfo-transferáza patří do kategorie EC 2 – transferázy – a steroidní sulfatáza a β -glukuronidáza do kategorie EC 3 – hydrolázy.

CYP11A 1

- *Synonyma:* cholesterol desmoláza, P450_{sc}, steroidní 20,22-lyáza
- *Hlavní aktivita:* štěpení vazby mezi C20 a C22
- *Příklady:* cholesterol → pregnenolon

CYP11B1

- *Synonyma:* 11 β -hydroxyláza, steroidní 11 β -monooxygenáza
- *Hlavní aktivita:* 11 β -hydroxylace, 18-hydroxylace
- *Příklady:* 11-deoxykortizol → kortizol

CYP11B2

- *Synonyma:* aldosteronsyntáza
- *Hlavní aktivita:* 11 β -hydroxylace, 18-hydroxylace + oxidace v poloze 18
- *Příklady:* 11-deoxykortikosteron → kortikosteron → 18-hydroxykortikosteron → aldosteron

CYP17A1

- *Synonyma:* 17 α -hydroxyláza/17,20-lyáza; P450_{c17}
- *Hlavní aktivita:* 17 α -hydroxylace, štěpení vazby mezi C17 a C20
- *Příklady:* pregnenolon → 17 α -hydroxypregnenolon → DHEA

CYP19A1

- *Synonyma:* aromatáza
- *Hlavní aktivita:* přeměna A-kruhu na fenolickou strukturu (= aromatizace)
- *Příklady:* androstendion → estron; testosteron → estradiol

CYP21A2

- *Synonyma:* P450 21A2, 21-hydroxyláza
- *Hlavní aktivita:* 21-hydroxylace
- *Příklady:* 17 α -hydroxyprogesteron → 11-deoxykortizol

HSD17B

- *Synonyma:* 17 β HSD, 17 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza, typy 1-14 (kromě typu 5), 17-ketosteroidní reduktáza
- *Hlavní aktivita:* oxidoreduktázy, katalyzují reverzibilní reakce, některé typy pracují jedním směrem, jiné obráceným
- *Příklady:* DHEA → androstendiol; estron → estradiol; androstendion → testosteron

HSD3B

- *Synonyma:* 3 β HSD, 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza, Δ 5-4 izomeráza, typy 1 (SDR11E1, HSD3B1) a 2 (SDR11E2, HSD3B2)
- *Hlavní aktivita:* katalyzuje oxidativní konverzi Δ 5-3 β -hydroxysteroidů na Δ 4 3-ketokonfiguraci
- *Příklady:* pregnenolon → progesteron; DHEA → androstendion; androstendiol → testosteron

CYP

HSD

Obr. 4.1 Rozdělení steroidních enzymů podle mechanismu působení; CYP – cytochrom P450, HSD – hydroxysteroidní dehydrogenázy

ROZDĚLENÍ STEROIDNÍCH ENZYMŮ PODLE CHEMICKÉ STRUKTURY A FUNKCE

Enzymy cytochromu P450 (CYP)				
Desmolázy	CYP11A1 cholesterol desmoláza	CYP17A1 17 α -hydroxyláza 17,20-lyáza		
Aromatáza	CYP19A1 aromatáza			
Hydroxylázy	CYP11B1 11 β -hydroxyláza	CYP21A2 21-hydroxyláza	CYP11B2 aldosteron syntáza	CYP17A1 17 α -hydroxyláza 17,20-lyáza

Hydroxysteroidní dehydrogenázy (HSD)

Dehydrogenázy / reduktázy s krátkým řetězcem (SDR)	3 β HSD 1 a 2	11 β HSD 1 a 2	17 β HSD 1–14		
Aldoketo- reduktázy (AKR)	AKR1B15.1	AKR1C1	AKR1C2	AKR1C3 17 β HSD 5	AKR1C5 AKR1D1 5 β -reduktáza

CH-CH oxidoreduktázy

5 α -reduktázy (SRD5 α)	SRD5 α 1 a 2
---	------------------------

Konjugační a dekonjugační enzymy

Sulfo- transferázy (SULT)	SULT1A1	SULT2E1	SULT2A1	SULT2B1a	SULT2B1b
Steroidní sulfatázy (STS)	steroidní sulfatáza				
Glukuronosyl- transferázy (UGT)	UGT1A	UGT1B			
β -glukuro- nidáza (GUSB)	β -glukuronidáza				

Obr. 4.2 Rozdělení enzymů podle chemické struktury a funkce

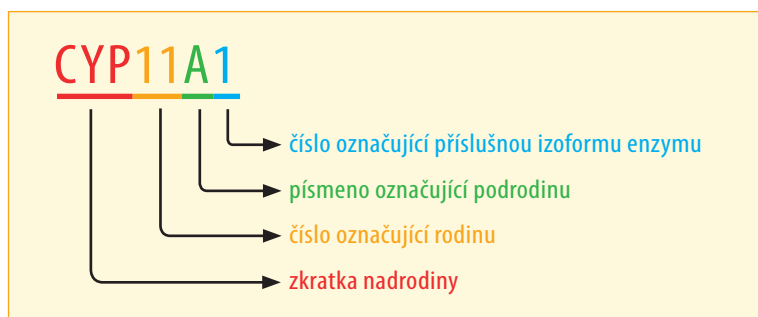
Znalost steroidních enzymů a cest ve steroidogenezi umožňuje predikovat abnormální metabolom a následné analýzy, jak LC-MS, tak DNA sekvenování, pomohou ke správné diagnóze a léčbě těchto poruch nebo při genetickém sledování dědičnosti těchto poruch.

4.1 ENZYMY CYTOCHROMU P450 – HYDROXYLÁZY, DESMOLÁZY, AROMATÁZA

Enzymy cytochromu P450 jsou membránově vázané hemoproteiny, které se podílejí kromě biotransformace exogenních látek také na biosyntéze a metabolismu steroidů a dalších endogenních látek. Jejich název je odvozen od skutečnosti, že mají maximální absorpční vlnovou délku 450 nm v redukovaném stavu za přítomnosti oxidu uhelnatého (CO). Písmeno P na začátku zkratky je odvozeno ze slova „pigment“, protože byly původně objeveny jako buněčné pigmenty žluté barvy v roztoku.

V nomenklatuře pro geny a proteiny cytochromů P450 je používána zkratka CYP, po níž následuje číslo ukazující rodinu cytochromu P450 (např. CYP1, CYP2) a písmeno, které stanoví podrodinu (např. CYP11A). Enzymy v rámci rodiny vykazují minimálně 40% podobnost v aminokyselinové sekvenci, podrodiny 55% sekvenční homologii. Pokud existuje více izoform jednotlivého enzymu, po písmenu následuje ještě arabská číslice naznačující jednotlivý gen a příslušný protein (např. CYP11A1, CYP11B1 a CYP11B2) (obr. 4.3). Geny kódující příslušné proteiny se řídí stejnými pravidly, ale jsou psány italikou. Základní principy názvosloví ostatních nadrodin enzymů vycházejí z pravidel pro enzymy cytochromu P450.

Do současnosti bylo v lidském genomu identifikováno 57 genů pro enzymy cytochromu P450, které jsou na základě sekvenční homologie rozděleny do 18 rodin a 44 podrodin. Z 57 enzymů je 7 lokalizováno



Obr. 4.3 Systém označování enzymů cytochromu P450

v mitochondriální membráně (typ 1) a zbývajících 50 v endoplazmatickém retikulu (typ 2). Jednotlivé typy se kromě lokalizace liší také mechanismem, kterým získávají elektrony z NADPH (nikotinamidadenin dinukleotidfosfát). Ve steroidním metabolismu se uplatňují zejména CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP21A2, CYP19A1, které můžeme z funkčního hlediska rozdělit na desmolázy (CYP11A1, CYP17A1), hydroxylázy (CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP21A2) a aromatázu (CYP19A1) (viz obr. 4.1)

Biosyntéza všech steroidů začíná enzymatickou konverzí cholesterolu na pregnenolon, je katalyzována cholesterol desmolázou (CYP11A1, cytochrom P450 side chain cleavage, P450_{scc}), která je lokalizována ve vnitřní mitochondriální membráně. Tento enzym z molekuly cholesterolu odštěpuje isokaproaldehyd (C6). Hlavními místy exprese jsou klasické steroidogenní tkáně, jako jsou nadledviny (kůra nadledvin), gonády (testikulární Leidigovy buňky, ovariální granulóзовé a thékální buňky), placenta (syncytiotrofoblast). Dále byla exprese detekována také v mozku, srdci, kůži, tukové tkáni, gastrointestinálním traktu, brzlíku, kosti a bude přítomna možná i v dalších orgánech. Steroidogenní buňka je taková buňka, která exprimuje cholesterol desmolázu. Existuje ale i mnoho buněk, které mohou transformovat steroidy produkované jinými buňkami. Tyto buňky již nenazýváme steroidogenní. CYP11A1 je nejpomalejší enzym ve steroidní biosyntéze, ale ještě více limitující je transport cholesterolu z vnější mitochondriální membrány do vnitřní mitochondriální membrány, který je závislý na steroidním akutním regulačním proteinu (StAR). Další desmolázou, tedy enzymem, který je schopný štěpit vazbu uhlík-uhlík v molekulách, je enzym 17,20-lyáza-CYP17A1.

Další enzymy cytochromu P450 uplatňujících se ve steroidní biosyntéze jsou hydroxylázy – 11 β -hydroxyláza (CYP11B1), 21-hydroxyláza (CYP21A2), 17 α -hydroxyláza (CYP17A1 – tento enzym zajišťuje jak hydroxylázovou aktivitu, tak lyázovou aktivitu) a aldosteronsyntáza (CYP11B2; kromě hydroxylázové aktivity disponuje i 18-monooxygenázovou aktivitou) (viz obr. 4.1). Uplatňují se zejména v biosyntéze glukokortikoidů a mineralokortikoidů. Jsou lokalizovány jak v hladkém endoplazmatickém retikulu (ER) (CYP17A1, CYP21A2), tak v mitochondriích (CYP11B1, CYP11B2).

CYP19A1 neboli aromatáza je také člen nadrodiny cytochromu P450, který konvertuje androgeny (C19 steroidy) na estrogény (C18 steroidy) a je lokalizována v ER. U premenopauzálních žen je aromatáza nejhodněji exprimována v ovariálních granulóзовých buňkách a corpus luteum. Je ale exprimována také v extragonadálních tkáních, jako je placenta, mozek, tuková a svalová tkáň, játra, kůže, kost, vaskulární endotel. U mužů se cca 20 % cirkulujícího estradiolu tvoří ve varlatech, zbytek připadá na periferii.

Defekty enzymů cytochromu P450

Mutace v genech pro cytochrom P450 se projeví určitými endokrinními poruchami. Typickým příkladem je kongenitální adrenální hyperplazie (CAH), která sdružuje všechny poruchy ve steroidogenezi, kde je snížena produkce kortizolu, která ústí v nadprodukcii adrenokortikotropního hormonu (ACTH) s následnou hyperplazií nadledvin. Rozlišujeme klasickou formu a neklasickou – mírnější neboli late-onset formu. Vážné poruchy i mírné neklasické formy lze léčit, pokud jsou rozpoznány. Čím blíže leží blok počátkům steroidogeneze, tím více hormonů postihuje, a tím závažněji ohrožuje život postižených jedinců. Podstatnou je však také míra snížení funkce daného enzymu, kdy také platí, čím více je snížena, tím závažnější postižení vyvolává. Pro výsledný stav a míru postižení až ohrožení života je tedy zásadní, jak místo, kde enzym ve steroidogenezi funguje, tak míra jeho útlumu. Tabulky 4.1a,b shrnují vrozené enzymatické defekty v biosyntéze adrenokortikálních steroidů, jejich klinické a laboratorní nálezy a léčbu.

■ Deficit 21-hydroxylázy (CYP21A2)

Přibližně 90–95 % všech případů CAH lze připočíst deficienci v 21-hydroxyláze, dominují vysoké koncentrace progesteronu a 17 α -hydroxyprogesteronu. U přibližně 75 % pacientů se projevuje jako klasický deficit s virilizací a solnou ztrátou, kdy je narušena jak tvorba glukokortikoidů, tak mineralokortikoidů. Dochází ke ztrátám vody a elektrolytů po 5. dnu života a následně k hyponatremii, hyperkalemii, hyperreninemii, neprospívání a následné smrti novorozence do 4 týdnů od porodu, pokud není zaléčen. U zbylých 25 % pacientů se projevuje jako klasický deficit s virilizací (bez solné ztráty). Aktivita 21-hydroxylázy je u těchto pacientů na 1–2 % obvyklé aktivity enzymu, ale zajistí adekvátní produkci aldosteronu bez nutnosti substituční terapie mineralokortikoidy. Podobně jako u deficitu 21-hydroxylázy se solnou ztrátou nadprodukce adrenálních androgenů vede k virilizaci postižených dívek, u postižených chlapců není žádná genitální nejednoznačnost. Tyto deficity jsou dnes diagnostikovány na základě koncentrací 17 α -hydroxyprogesteronu ze suché kapky krve novorozenců během novorozeneckého screeningu. Neklasická forma deficitu 21-hydroxylázy je částečná forma deficiencie, kdy aktivita enzymu dosahuje 20–50 % obvyklé aktivity. Při narození mají jedinci normální genitálie a normální bazální hladiny 17 α -hydroxyprogesteronu. Manifestuje se až v pozdějším věku, klinický nález může zahrnovat předčasné pubarche, předčasné adrenarche, cystické akné, zrychlený růst a/nebo vyšší kostní věk. Později v životě se může projevit hirsutismem, nepravidelnostmi v menstruačním cyklu, akné a/nebo sníženou fertilitou u žen, vše zřejmě v důsledku nadbytků androgenů

■ **Tabulka 4.1a** Vrozené enzymatické defekty v biosyntéze adrenokortikálních steroidů a jejich klinické a laboratorní nálezy (upraveno ze Stárka a Zamrazil, 2005)

Defekt	Blok enzymu	Hormon s významnou produkcí	Biochemický nálezy v krvi	Intersexuální znaky		Postnatální virilizace	Solná ztráta
				chlapci	dívky		
S ADRENÁLNÍ HYPERPLAZIÍ							
Zvýšení produkce adrenálních C19 steroidů	21-hydroxylázy se solnou ztrátou	kortizol, aldosteron	↑17-hydroxyprogesteron a progesteron	0	+	+	+
	21-hydroxylázy bez solné ztráty	kortizol	↑17-hydroxyprogesteron a progesteron	0	+	+	0
	11β-hydroxylázy	kortizol	↑11-deoxykortizol, 11-deoxykortikosteron, androgeny	0	+	+	(+)
	3β-hydroxysteroidní dehydrogenázy	kortizol, aldosteron, Δ4-androgeny	↑Δ5 steroidy (hl. DHEA), Δ5/Δ4 steroidy	+	(+)	+	+
Snižení produkce C19 steroidů	cholesterol desmolázy	kortizol, aldosteron, androgeny	↓všech steroidů	+	0	0	+
	17α-hydroxylázy/17,20-lázy	kortizol, androgeny	↑deoxykortikosteron, kortikosteron, 18-hydroxykortikosteron	+	0	0	spíše retence Na ⁺
BEZ ADRENÁLNÍ HYPERPLAZIE							
Izolované snížení produkce aldosteronu	17β-hydroxysteroidní dehydrogenázy typu 3	testosteron	↑androstendion/testosteron	+	0	0	0
	aldosteronsyntázy – CMO I (absence 18-hydroxylázové i 18-metyloxidázové aktivity)	aldosteron	↓18-hydroxykortikosteron	0	0	0	+
	aldosteronsyntázy – CMO II (absence metyloxidázové aktivity)	aldosteron	↑18-hydroxykortikosteron	0	0	0	+

v cirkulaci. U mužů jsou projevy méně zřejmé a mohou zahrnovat akné a/nebo sníženou fertilitu či jsou asymptomatické.

Terapie spočívá v celoživotní substitučně-supresní terapii glukokortikoidy a u solné poruchy substituce fludrokortizonem. Strategií léčby v dospělosti je najít za pomoci kombinace monitorování klinických a laboratorních parametrů minimální efektivní dávku steroidů.

Při použití dlouhodoběji působících glukokortikoidů v supresi, jako je prednison, prednisolon a dexametazon, se upřednostňuje podání večer na základě předpokladu, že se tak lépe suprimuje ranní vzestup ACTH. Hydrokortizon se k nim přidává ráno v malé substituční dávce.

Dávky jsou tedy individuálně upravovány dle výsledků 17-hydroxyprogesteronu, androstendionu a testosteronu. Optimální dávka glukokortikoidů by měla vést k hladině 17-hydroxyprogesteronu do trojnásobku horní hranice normy a androstendion a testosteron by měly být uprostřed referenčního rozmezí. Při optimální dávce mineralokortikoidů by plazmatická reninová aktivita nebo renin měly být v normě nebo maximálně do dvojnásobku horní hranice normy.

V literatuře však nelze najít jednotný názor na to, kdy bychom měli odběry androgenů provádět. V zátěžových situacích je nutné dávky substituce navyšovat, u menšího stresu, jako je krátkodobá fyzická námaha nebo emoční stres, však nejsou dávky navíc všeobecně doporučovány.

■ Deficit 11 β -hydroxylázy (CYP11B1)

Druhým nejčastějším typem CAH v evropské populaci je blok 11 β -hydroxylázy. CYP11B1 je mitochondriální enzym hojně exprimovaný v *zona fasciculata* nadledvin, který je zodpovědný za konverzi 11-deoxykortizolu na kortizol a 11-deoxykortikosteronu na kortikosteron. Při mutaci v tomto genu dochází k narušení syntézy kortizolu, kdy se hromadí 11-deoxykortizol a 11-deoxykortikosteron a jsou zvýšeny močové a sérové androgeny (adrenálního původu, protože nadledviny jsou stimulovány ACTH). Ty způsobují virilizaci postižených dívek. Někdy je přítomna pigmentace. Syntéza aldosteronu zůstává zachována. Ačkoli je 11-deoxykortikosteron méně účinným mineralokortikoidem než aldosteron, jeho vysoké hladiny u tohoto bloku mohou vést k retenci soli a hypertenzi u starších dětí a dospělých. Novorozenci jsou však relativně rezistentní vůči účinkům mineralokortikoidů, což může naopak způsobit mírnou a přechodnou ztrátu soli. Někdy mohou být zvýšeny i hodnoty 17 α -hydroxyprogesteronu u novorozenců a CYP11B1 deficiencie je pak odhalena při novorozeneckém screeningu CYP21A2 deficiencie. Léčba spočívá v substitučně-supresní terapii glukokortikoidy v podobných dávkách jako u CYP21A2 deficiencie.

REJSTŘÍK

A

- adrenogenitální syndrom 33
- adrenokortikotropní hormon (ACTH) 63
 - ACTH stimulační test 108
- aktivin 71
- aldoketoreduktázy 35, 36, 50
 - redukční reakce 51
- aldosteron 23, 31, 126
- aldosteronsyntáza 31, 34
 - deficit 43
 - zvýšená aktivita 43
- alopecie 127
- amenorea 44, 124
 - sekundární 128
- anabolické steroidy 20
- androgeny 18, 71
 - biosyntéza 30
 - cílové tkáně 83
 - relativní účinnost 82
 - struktura 20
 - účinky 82
- androstan 27
- androstendiol 31
- androstendion 20, 31, 121
 - relativní účinnost 82
- angiotenzin 65
- angiotenzinogen 65
- antikoncepce
 - hormonální 21, 97
 - hormonální, mužská 20, 97
- aromatáza 30, 31, 34, 36, 37
 - deficit 44
 - zvýšená aktivita 45

B

- benigní hyperplazie prostaty 54
- beta-glukuronidáza 35, 36
- biosyntéza 30
- Butenandt, Adolf (1903–1995) 17, 19

C

- Connův syndrom 127
- Criglerův-Najjarův syndrom 58
- Cushing, Harvey 19
- Cushingův syndrom 109, 125
- cyklopentanoperhydrofenantren (gonan) 25
- cytochromy P450
 - defekty enzymů 39
 - systém označování enzymů 37

D

- defekty enzymů cytochromu P450 39
- deficit
 - 11 β -hydroxylázy 42
 - 17 α -hydroxylázy 44
 - 21-hydroxylázy 39
 - aldosteronsyntázy 43
 - aromatázy 44
 - 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy 47
 - 3 α -hydroxysteroidní dehydrogenázy 52
 - 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy 48
 - 17 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy 50

- cholesterol desmolázy 43
- 5 α -reduktázy 53
- 5 β -reduktázy 52
- steroidní sulfatázy 56
- sulfotransferáz 57
- uridindifosfát-glukuronosyltransferáz 58
- deglykuronidace 55, 58
- dehydroepiandrosteron (DHEA) 31, 55, 120
 - denní rytmus 92
- dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS) 55, 118
- dehydrogenázy/reduktázy s krátkým řetězcem 45
- dekonjugační enzymy 54
- 11-deoxykortikosteron 23, 126
 - biosyntéza 31
- 11-deoxykortizol 23, 126
 - biosyntéza 31
- 21-deoxykortizol 126
- desmolázy 36, 37
- desulfatace 55, 56
- dexametazonový supresní test 109
- dihydrotestosteron 20, 31, 123
 - cílové tkáně 83

E

- endokrinní disruptory 17, 18
- endometrium 72
- enzymy
 - cytochromu P450 36, 37
 - konjugační a dekonjugační 36, 54
 - steroidní biosyntézy 33
- estradiol 17, 31, 71, 92, 124
- estran 27
- estriol 17, 125
- estrogeny 16
 - biosyntéza 30
 - struktura 17
 - účinky 79
- estron 17, 31, 124

F

- folistatin 71
- folitropin (folikulostimulační hormon, FSH) 60, 67, 68, 69, 70, 72, 80, 83, 94, 110, 122, 127
- fytoestrogeny 17

G

- gestageny 20
 - biosyntéza 31
 - struktura 21
 - účinky 82
- Gilbertův syndrom 58
- glukokortikoidy 21
 - biosyntéza 30
 - nadbytek 128
 - nedostatek 128
 - řízení sekrece kůrou nadledvin 62
 - řízení účinku v periférii 64
 - účinky 84
- glukuronidace 55, 57
- glukuronosyl-transferázy 36
- gonadoliberin (GnRH) 67, 69
- gonadotropiny 67, 72
- gonády, testy 110
- gonan 25, 27
- gravidita viz těhotenství
- gynekomastie 127

H

- Hench, Philip (1896–1965) 22
- hirsutismus 39, 123, 127
- historie 16
- hormonální osa
 - hypothalamus-hypofýza-gonády
 - - u muže 69
 - - u ženy 71
 - hypothalamus-hypofýza-kůra nadledviny 63
- 11 β -hydroxyandrostendion
 - relativní účinnost 82
- 11 β -hydroxydihydrotestosteron 82

11 β -hydroxyláza 31, 34
 – deficit 42
 17 α -hydroxyláza 31, 34
 – deficit 44
 21-hydroxyláza 31, 34
 – deficit 39
 hydroxylázy 36, 37
 17 α -hydroxypregnenolon 116
 – biosyntéza 31
 17-hydroxypregnenolon sulfát 117
 17-hydroxyprogesteron 21
 – biosyntéza 31
 17 α -hydroxyprogesteron 118
 3 α -hydroxysteroidní dehydrogenáza
 – deficit 52
 3 β -hydroxysteroidní
 dehydrogenáza 31, 47
 – deficit 47
 11 β -hydroxysteroidní
 dehydrogenáza 35, 47
 – deficit 48
 17 β -hydroxysteroidní
 dehydrogenáza 31, 34, 49
 hydroxysteroidní dehydrogenázy 36,
 45
 11 β -hydroxytestosteron 82
 hyperandrogenemie 127
 hypogonadismus 127
 hypothalamus 71

Ch

CH-CH oxidoreduktázy 36, 53
 cholan 27
 cholestan 27
 cholesterol 16
 – číslování atomů uhlíku 26
 – jako prekurzor steroidů 29
 – postranní řetězec 30
 cholesterol desmoláza 34
 – deficit 43

I

incidentalom 128
 inhibin 71

J

juxtaglomerulární aparát 65

K

kalmodulin 76
 Kendall, Edward (1886–1972) 22
 11-ketoandrostendion 82
 11-ketodihydrotestosteron 82
 11-ketotestosteron 82
 Klinefelterův syndrom 122
 kongenitální adrenální
 hyperplazie 39, 42, 43, 44, 47,
 118, 128
 konjugální enzymy 54
 kortikoliberin 63
 kortikosteron 22, 126
 – biosyntéza 30
 kortizol 22, 125
 – denní rytmus 92
 – nadprodukce 128
 kortizon 22, 126

L

lutropin (luteinizační hormon,
 LH) 60, 67, 68, 70, 71, 72, 80,
 127, 128
 17,20-lyáza 31, 34

M

menstruační cyklus viz ovariální
 cyklus
 mineralokortikoidy 23
 – biosyntéza 30
 – řízení sekrece 64
 – účinky 84, 85

N

nadledviny
 – incidentalom 128
 – schéma vývoje 90
 – testy
 – – stimulační 108

- – supresní 109
 - zona fasciculata 42, 76, 84, 89, 90
 - zona glomerulosa 64, 66, 85, 89, 90
 - zona reticularis 62, 83, 89
- nesteroidní látky s estrogenní účinností 17

O

- osa viz hormonální osa
- ovariální cyklus 72, 128
- nepravidelnosti 39
- ovarium 70

P

- pohlavní hormony
- androgeny 18
 - biosyntéza 31
 - estrogeny 16
 - gestageny 20
 - ovariální cyklus 72
 - řízení sekrece 67
- pregnan 27
- pregnenolon 21, 92, 116
- biosyntéza 31
- progesteron 21, 71, 92, 117
- biosyntéza 31
- prostata 49, 53, 57
- benigní hyperplazie 54
- pseudohermafroditismus 50
- puberta 80, 83, 84

R

- receptory
- intracelulární 76
 - membránové 74
- 5 α -reduktáza 31, 35, 53
- deficit 53
- 5 β -reduktáza 35
- deficit 52
- Reichstein, Tadeusz (1897–1996) 22
- renin 65
- Ružička, Leopold (1887–1976) 19

Ř

- řízení sekrece
- glukokortikoidů 62
 - mineralokortikoidů 64
 - pohlavních hormonů 67

S

- selhání ledvin 96
- steroidní hormony
- analýza 100
 - biosyntéza 29
 - centra asymetrie 26
 - denní rytmy a periody 91
 - exkrece 54
 - fyziologická úloha 74
 - historie 16
 - mechanismus účinku 74, 77
 - metabolismus 29, 54
 - metabolity 28
 - názvosloví 25, 28
 - Nobelovy ceny 16
 - referenční rozmezí 112
 - řízení sekrece 60
 - těhotenství 95
 - účinky 74
 - věkové rozdíly 89
 - vliv farmakoterapie 97
 - vyšetření 100
 - – analytická fáze 100
 - – preanalytická fáze 100
 - – v jednotlivých tělních tekutinách 103
- steroidní sulfatázy 35, 36, 55
- deficit 56
- steroidní sulfotransferáza 35
- steroidy
- anabolické 20
 - konjugované a nekonjugované 87
 - měření v rámci funkčních testů v endokrinologii 107
 - volné a vázané 87
- sulfatace 55, 56
- sulfo-transferázy 36

syndrom

- adrenogenitální 33
- Connův 127
- Criglerův-Najjarův 58
- Cushingův 109, 125
- Gilbertův 58
- Imperato-McGinleyové 53, 123
- Klinefelterův 122
- nadbytku aromatázy 45, 48
- polycystických ovarií 121, 124
- Zellwegerův 50

systém renin-angiotenzin-aldosteron 65

T

těhotenství 95

terminologie 25, 28

testes 18, 68

testosteron 19, 20, 31, 121

- biodisponibilní 88
- cílové tkáně 83
- denní rytmus 92
- relativní účinnost 82

- sekreční rychlost 70

testy

- ACTH stimulační test 108
 - nadledviny 108
 - stimulační 108
 - stimulační LHRH test 110
 - vyšetřeních jednotlivých steroidů 116
- transgender 128

U

UDP-glukuronosyltransferáza 35, 55
uridindifosfát 55

W

Wieland, Heinrich (1877–1957) 16

Windaus, Adolf (1876–1959) 16

Z

Zellwegerův syndrom 50

Zondek, Bernhard (1891–1966) 17