

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společnosti



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 47

Prof. MUDr. et RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

HIRSUTISMUS a jeho léčba

Průvodce ošetřujícího lékaře

■ AUTOR

Prof. MUDr. et RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobce léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Tato kniha vznikla v souvislosti s řešením grantu IGA MZ ČR č NR/8525-5.

Luboslav Stárka: Hirsutismus a jeho léčba

© Luboslav Stárka, 2011

© Maxdorf, 2011

Illustrations © Maxdorf, 2011

Cover Design © Maxdorf, 2011

Cover Photo © hero30/iStockphoto

Vydal Maxdorf, s.r.o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, redakce@maxdorf.cz, www.maxdorf.cz. JESSENIUS® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 47

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Veronika Pátková

Grafická úprava: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Mgr. Martina Bubáková

Ilustrace: Mgr. Martina Bubáková

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-261-2

PŘEDMLUVA

Člověk je unikátním typem savce, který vývojem přišel o celotělové ochlupení srstí. Vývoji „nahé opice“ se dokonce připisuje významný podíl ve formování některých vlastností člověka, které mu dodaly schopnost lépe přežít.

Bohužel u některých jedinců ztráta ochlupení na některých částech těla nemusí být úplná a tento jev přináší svým nositelům, jmenovitě ženám, nežádoucí psychické trauma. Nadto, i když naštěstí vzácně, může být hirsutismus i známkou vážného, život ohrožujícího onemocnění.

Hirsutismus je obvykle zaviněn nadměrnou aktivitou sexuálníh hormonů, androgenů. O jejich působení na kožní adnexa sice máme poměrně hodně vědomostí, ale zůstává stále dost nejasností, třeba proč tyto hormony vyvolávají zvýšený růst terminálního vlasu na tváři, ale současně jejich výpad ve vlasové kštici, plešatění.

Těmito otázkami jsme se v Oddělení steroidních hormonů Endokrinologického ústavu zabývali od počátku existence ústavu díky zájmu o toto téma, který projevoval zakladatel ústavu doc. MUDr. Karel Šilink, DrSc., a kterému za jeho podporu výzkumu diagnostiky i léčby hirsutismu patří náš dík. Proto také vznikla již v 60. letech naše monografie „Virilizační syndromy“ (SZN, Praha 1967) a mohli jsme jako první u nás vyzkoušet terapii tohoto příznaku pomocí antiandrogenů.

Další poděkování patří mým spolupracovníkům z Endokrinologického ústavu, zejména MUDr. M. Duškové, Ph.D., RNDr. J. Šulcové, CSc., doc. MUDr. J. Vrbíkové, CSc., prof. R. Hamplovi, DrSc., RNDr. M. Bičíkové a dalším pracovníkům steroidní laboratoře za pečlivou práci a vypracování nových metod stanovení steroidních hormonů a mým nástupcům ve vedení ústavu, prof. MUDr. K. Pacákovi, DrSc., doc. V. Hainerovi, CSc., a doc. RNDr. B. Bendlové, CSc., za umožnění pracovat na tomto zajímavém tématu.

Luboslav Stárka

OBSAH

Předmluva	5
1 Úvod	9
2 Definice	10
3 Historie	12
4 Prevalence	13
5 Etiologie a patogeneze	14
5.1 Patofyziologie	14
5.2 Neandrogenní faktory	17
5.3 Vliv androgenů na růst ochlupení	18
5.4 Působení estrogenů na růst a kvalitu vlasu	32
5.5 Etiologie hirsutismu	32
6 Klinický význam androgenů	37
6.1 Laboratorní testování hyperandrogenních stavů	38
6.2 Androgeny a růst vlasu	39
6.3 Úloha dihydrotestosteronu	40
6.4 Vlasový cyklus	41
6.5 Klasifikace hirsutismu	41
6.6 Klasifikace hirsutismu podle jeho intenzity	43
7 Diagnostika hirsutismu	47
7.1 Anamnéza	47
7.2 Laboratorní vyšetření	48
8 Diferenciální diagnostika hirsutismu	51
9 Léčba hirsutismu	52
9.1 Obecné připomínky	52
9.2 Symptomatologická farmakologická léčba hirsutismu	55
10 Speciální postupy předefinovaných onemocněních s příznaky hyperandrogenemie	76
10.1 Syndrom polycystických ovarií (PCOS)	76
10.2 Vrozená adrenální hyperplazie (CAH)	77
10.3 Cushingův syndrom a Cushingova nemoc	78
10.4 Nádory ovaria secernující androgeny	79

11	Kosmetická úprava nadměrného ochlupení	80
12	Kazuistiky	84
12.1	Diferenciálně diagnostické nesnáze	84
12.2	Psychický dopad hirsutismu a akné	88
12.3	Netrpělivost pacientky	88
12.4	Přehnané vnímání lehkého hirsutismu	89
13	Chyby, omyly, předsudky a mýty	90
14	Doporučený postup	92
	Literatura	93
	Přehled použitých zkratk	96
	Medailonek autora	97
	Rejstřík	99

1 ÚVOD

Hirsutismus, zvýšené ochlupení mužského typu u žen, je známkou zvýšené androgenní aktivity v kožních adnexech. Může být pouhou kosmetickou vadou, ale – naštěstí nepříliš často – také příznakem vážného onemocnění. Téměř vždy však přináší postiženým ženám řadu problémů, zejména psychických.

Léčebnou péči o tyto ženy přejímají specialisté z různých oborů medicíny: dermatologie, gynekologie nebo endokrinologie, často však zůstává jen v rukou zaměstnanců kosmetických salonů.

3 HISTORIE

Římanky v 5. století př. Kr. měly zakázáno podle zákona XII. desek holit si tváře (Plinius st. *Historiae naturalis libri*). V téže době však k výbavě Řekyň patřily běžně přípravky pro holení tváře. Hippokrates podal zprávu o případu virilizace s hirsutismem: „*corpus virile factum est et hirsuta penitus evasit*“. Z katolické hagiografie je známý příběh sv. Starosty. Podle pověsti byla dcerou lusitánského pohanského krále. Ten ji nutil, aby se provdala za rovněž pohanského krále sicilského. Jelikož se ale zaslíbila Kristu, prosila o pomoc Boha. Ten ji vyslyšel a pomohl jí tím, že jí přes noc narostly vousy. Otec ji za tento čin ale nechal ukřižovat. Socha sv. Starosty je umístěna na bočním oltáři kaple Bolestné Panny Marie v jihozápadním nároží pražské Lorety. V r. 1631 portrétoval ve Španělsku José de Ribera vousatou dvaapadesátiletou ženu kojící své dítě.

Pojem hirsutismus byl zaveden Apertem v r. 1910, byl však chápán spíše jako pojem vyjadřující hyperfunkci nadledvin. První podložené popisy hirsutismu se objevovaly v 20. a 30. letech minulého století. Trotter v r. 1922 upozornil na vztah mezi zvýšeným ochlupením a rasou a věkem. Stein a Leventhal ve svém popisu syndromu polycystických ovaríí v r. 1935 uvádějí hirsutismus jako součást diagnostické triády, Thiers a Achard jej spojují s diabetem starších žen a v 50. letech minulého století odкрыtí adrenálních enzymopatií u vrozené adrenální hyperplazie vedlo ke zvýšenému zájmu o maskulinizační a virilizační syndromy (viz též Janata a Stárka 1967). U nás první studii o hirsutismu a hormonálním prostředí publikovali Charvát s Gregorovou, Kandrácem a Matysem (1961, 1962, 1963).

4 PREVALENCE

Výskyt prostého hirsutismu je velmi závislý na rase a genetickém fondu populace. Málo jsou jím postiženy asijské národy (s výjimkou žen národa Ainu v Japonsku) a také u afrických národů je řídký. U Japonek nedochází ke zvýšenému ochlupení ani tehdy, jsou-li postiženy syndromem polycystických ovaríí, při kterém je u našich žen zvýšené ochlupení běžné. U kavkazské rasy a u semitů je hirsutismus běžnější na jihu než na severu. Kromě rasových a familiárních dispozic pro zvýšené ochlupení hrají roli také sociální, kulturní a komerční faktory na jeho subjektivní vnímání.

Ve studiích frekvence hirsutismu záleželo do značné míry na tom, od jakého stupně bylo ochlupení klasifikováno jako hirsutismus. U hospitalizovaných žen v Anglii je uváděna prevalence 1,2–18 %, Ferriman a Gallweyová uváděli 1,2 %, Mc Knight zjistil, že 5 % britských žen má hirsutismus se skóre 8 nebo výše podle Ferrimana a Gallweyové. V náhodném výběru mezi studentkami ve Walesu v r. 1964 se za hirsutické považovalo 9 %, pomoc pro zvýšené ochlupení vyhledala 4 % z nich. Podle kvalifikovaného odhadu pracovníků anglických kosmetických salonů bylo 1,5 % žen hirsutických, podle internetových údajů se frekvence hirsutismu v Evropě pohybuje kolem 5 %. Poslední směrnice o léčbě hirsutismu (Martin et al.) je z roku 2008 a podle ní skóre 7 podle Ferrimana a Gallweyové překračuje hirsutismus jen u necelých 5 % žen.

5 ETIOLOGIE A PATOGENEZE

5.1 PATOFYZIOLOGIE

Hirsutismus jako symptom je důsledkem zvýšené lokální androgenní aktivity. Androgeny indukují přeměnu folikulů jemného vlasu typu velus na produkci vlasu terminálního v oblastech závislých na pohlaví. Terminální vlas je silnější než velus a je výrazněji pigmentován. Vlas roste v nesynchronizovaných cyklech a růstová fáze (anagen) na tváři trvá asi 4 měsíce. Anagen v různých oblastech růstu ochlupení má různou délku trvání. Proto pro poměrně dlouhou dobu vlasového cyklu vyžaduje hormonální terapii alespoň 6 měsíců k rozpoznání výsledku.

Zvýšené působení androgenů může mít řadu patofyziologických příčin. U ženy v reprodukčním věku je androgenní aktivita určována úhrnem sekrece androgenů ovariem, nadledvinami a jejich periferní tvorbou, jejich metabolickým obratem a působením androgenů na receptorové úrovni. Hirsutismus může tedy být následek stavů spojených s hyperandrogenemií, ale také stavů s normální koncentrací kolujícími androgenů, avšak se zvýšenou citlivostí receptorového aparátu na steroidní hormony nebo jiné aktivní látky. Hirsutismus je pouze jedním ze znaků hyperandrogenemie. Může se při tom jednat o stavy zcela neškodné a nevyžadující žádnou farmakologickou léčbu, nejvýše kosmetickou péči, ale také o onemocnění ohrožující život. Rozhodnout o tom, jaká je příčina hirsutismu, a vyloučit závažná onemocnění, je prvou a také nejtěžší úlohou lékaře, kterému přichází do ordinace žena s obtížemi v růstu ochlupení. Tabulka 5.1 shrnuje různé příčiny hirsutismu.

Tabulka 5.1 PŘÍČINY HIRSUTISMU	
METABOLICKÉ A PERIFERNÍ	
Snížené hladiny SHBG – primární nebo sekundární (genetické varianty SHBG, obezita, metabolický syndrom, hypotyreóza, estrogenní deficit)	
Zvýšení aktivity steroidní 5 α -reduktázy	
ŽLÁZOVÉ – ZVÝŠENÍ SEKRECE ANDROGENŮ	
adrenální	
vrozená adrenální hyperplazie – klasická i neklasická (deficit 21-hydroxylázy, 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy, 11 β -hydroxylázy)	
Cushingův syndrom	
adrenální tumory, paraneoplastická hypersekrece adrenálních androgenů	
rezistence na glukokortikoidy	
ovariální	
syndrom polycystických ovarií	
ovariální tumory produkující androgeny	
hypofyzární	
hyperprolaktinemie, akromegalie, Cushingova nemoc	
IATROGENNÍ	
Podání anabolik, danazolu, minoxidilu, diamoxu, fenothiazinů, hormonální antikoncepce s androgenně působícími gestageny (nortestosteronového typu), valproová kyselina	
IDIOPATICKÝ HIRSUTISMUS	
(při normální nebo jen mírně zvýšené hladině androgenů a bez dalších příznaků poruch sexuálních hormonů nebo bez zjištěné příčiny lehké hyperandrogenemie)	

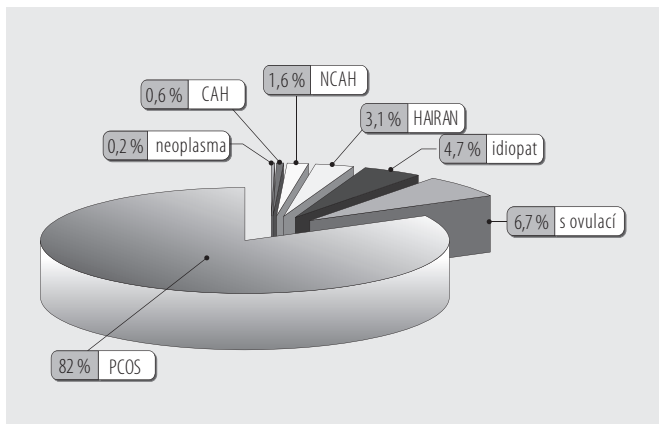
Přibližná četnost různých příčin hirsutismu je uvedena v tab. 5.2 a na obr. 5.1.

Patogenním mechanismem vedoucím k hirsutismu je především zvýšená androgenní stimulace růstu ochlupení. Existují však i neandrogenní faktory ovlivňující růst ochlupení.

Tabulka 5.2 DIAGNÓZY HIRSUTICKÝCH PACIENTEK
(podle různých autorů – Azziz et al. 2004, Erkkola a Ruutinen 1990 aj.)

DIAGNÓZA	ČETNOST *
iatrogenní	Časté při zneužití anabolik u dopujících sportovkyň
Ovariální tumory	pod 0,2 %
Ovariální – syndrom polycystických ovarií	75–80 %
Adrenální – CAH klasická a neklasická, Cushingův syndrom, adrenální tumory	1–5 %
Hypofyzární	pod 1 %
Idiopatický hirsutismus	15–25 %
Obezita s nízkým SHBG	7 %
Bez zjiitelné hyperandrogenemie	10–20 %

* udávaná četnost se významně liší podle geografické oblasti, kde byla sledována, a podle výběru sledovaných žen

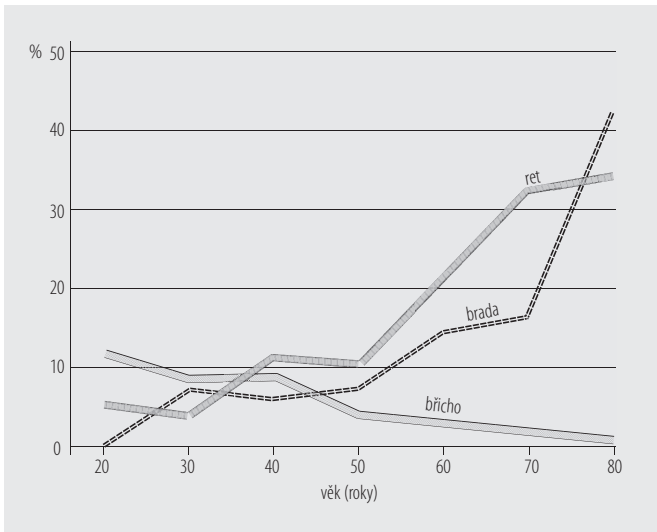


Obr. 5.1 Relativní zastoupení etiologických příčin hyperandrogenemie

5.2 NEANDROGENNÍ FAKTORY

Růst vlasu je determinován geneticky. Rasové a familiární rozdíly mohou být velmi výrazné, u některých predisponovaných rodin se může mírný hirsutismus vyvíjet už v pubertě v podstatě jako norma. S pokračujícím věkem se ochlupení na mnoha různých částech těla oslabuje, ale přes pokles androgenů se na tváři obvykle chloupky zmnožují (obr. 5.2). Nakolik tyto změny závislé na věku jsou samostatné nebo souvisejí s hormonálním zásobením, není přesně známo.

V růstu ochlupení působí také další hormony kromě androgenů, zejména pak růstový hormon spolu s růstovými faktory a tyroxin. U akromegalie hypersekrece růstového hormonu vede k hrubšímu vlasu, při nedostatku růstového hormonu je ochlupení sporé a ani suplementace androgeny nevede obvykle k mohutnějšímu růstu ochlupení tváře. U hypotyreózy někdy dochází ke ztrátě tělesného ochlupení, ale jindy v důsledku nízkého SHBG může dojít i ke stimulaci růstu vlasu. V poslední době



Obr. 5.2 Věková závislost tělesného ochlupení žen různé lokalizace

zvláště v souvislosti s poznáváním patogeneze syndromu polycystických ovaríí je studován vztah mezi inzulinem, růstovými faktory a androgeny. Zda inzulin má přímý vliv na růst ochlupení, není zatím známo. Podávání metforminu ženám s PCOS však údajně zlepšuje vedle inzulinové rezistence i hirsutismus. Vliv na růst vlasů mají i některé jiné steroidní hormony. Estrogeny prodlužují anagenní fázi růstu vlasu.

5.3 VLIV ANDROGENŮ NA RŮST OCHLUPENÍ

Androgeny mají rozhodující vliv na růst ochlupení. Nejúčinnějším androgenem v pilosebaceální jednotce kůže je dihydrotestosteron.

5.3.1 Androgenně účinné steroidy

Přirozené androgeny jsou C_{19} -steroidy, příbuzné testosteronu, které mají obecně anabolický účinek, zvláště zdůrazněný v androgen-dependentních tkáních. Je známa také celá řada syntetických látek s androgenní účinností provázenou více nebo méně zdůrazněnou účinností anabolickou. K přirozeným androgenům u člověka patří podle stoupající účinnosti:

- dehydroepiandrosteron-sulfát (DHEAS)
- dehydroepiandrosteron (DHEA)
- androstendion
- testosteron
- dihydrotestosteron

Jejich relativní androgenní účinnost je v přibližném poměru 0,001; 0,01; 0,1; 1 a 5. Zjištěná relativní účinnost závisí do jisté míry na testovací metodě a na cílovém orgánu, na kterém se účinnosti zkouší. Nejúčinnější dihydrotestosteron je hlavním androgenem kožních adnex, ledvin, vnějšího genitálu a u mužů prostaty, testosteron pak hlavním androgenem svalstva, centrálního nervového systému a u mužů spermatogeneze. Nejvýraznější úlohou androgenů v sexuální diferenciaci plodu je funkce testosteronu (a v pozdějším vývoji i dihydrotestosteronu) u mužského fenotypu, postnatálně je nezbytná úloha androgenů pro reprodukční funkce zejména mužské a pro vývoj sekundárních mužských pohlavních znaků (u žen pubického a axilárního

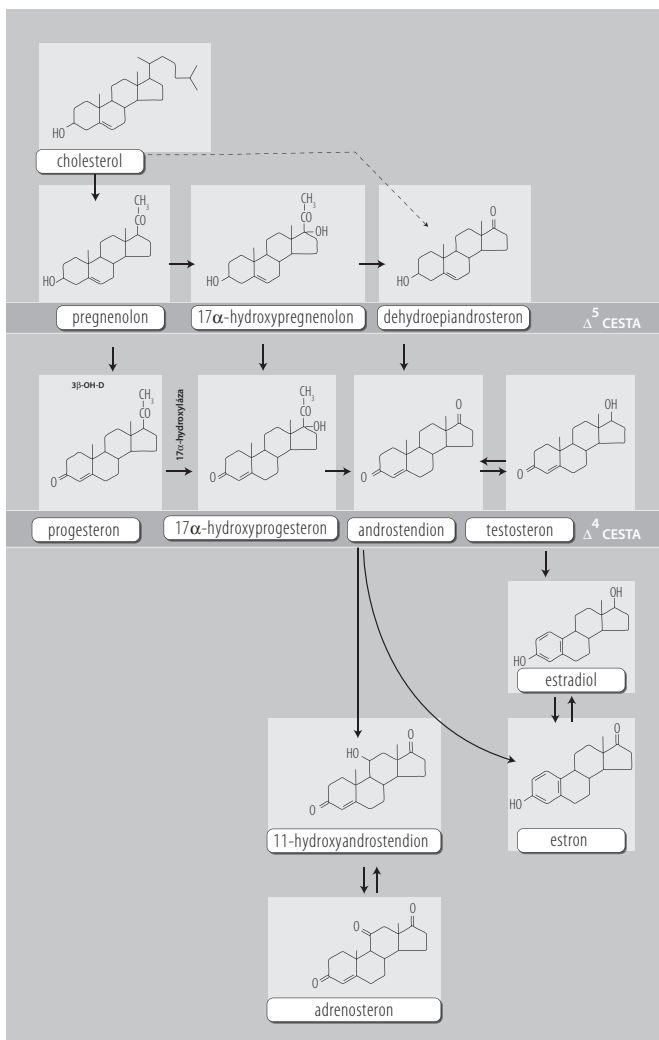
ochlupení) a pro zpětnou vazbu, která řídí hypofyzární sekreci luteinizačního hormonu (LH). Takzvané aromatizovatelné androgeny – testosteron, androstendion a nepřímo i dehydroepiandrosteron, nikoli však dihydrotestosteron – jsou prekurzory estrogenů, a proto je jejich tvorba rozhodující i pro základní reprodukční funkce ženy. Účinky v nereprodukčních orgánech jsou zmíněny dále.

5.3.2 Řízení produkce a původ androgenů

Androgeny jsou produkovány gonádami (u žen téměř všechen androstendion a většina testosteronu) a nadledvinou (DHEA a DHEAS) a jejich sekrece je řízena hypothalamo-hypofyzární osou prostřednictvím LH a v nadledvině adrenokortikotropním hormonem (ACTH) a snad i dalším hypofyzárním působkem, o jehož existenci jsou k dispozici kontroverzní doklady. V nadledvinové kůře se tvoří androgeny v zona fasciculata a zona reticularis. Ovariální biogeneze androgenů probíhá především ve stromatu a thece, ale i ve folikulech. Část silně účinných androgenů vzniká i periferní přeměnou slabších nadledvinových C_{19} -steroidů.

Průběh biosyntézy androgenů je schematicky uveden na obr. 5.3. Příímým prekurzorem androgenů jsou 17α -hydroxypregnenolon a 17α -hydroxyprogesteron, které jsou však i prekurzory kortikoidů. V případě enzymového bloku v tvorbě kortikoidů se mohou tyto steroidy hromadit a jsou zdrojem zvýšené tvorby androgenů (obr. 5.3). Tak je tomu u virilizujících forem vrozené adrenální hyperplazie s blokem 21-hydroxylázy, s blokem 11 β -hydroxylázy a u děvčátek i u bloku 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy/izomerázy. I když nadledvinou secernované C_{19} -steroidy (DHEA a DHEAS) mají jen slabý androgenní potenciál, kvantita jejich produkce a skutečnost, že jsou prekurzory silnějších androgenů, může vést k výrazné virilizaci, jak je tomu u těchto enzymopatií v intrauterinním vývoji i ve vývoji postnatálním.

C_{19} -steroidy z těchto prekurzorů vznikají odštěpením poststranního řetězce (působením lyázy, desmolázy). Významná je také funkce 17 β -hydroxysteroidní dehydrogenázy, která zajišťuje vzájemnou konverzi androstendionu (4-androsten-3,17-dion)



Obr. 5.3 Biosyntéza androgenů

a testosteronu (17β -hydroxy-4-androsten-3-on), a také estronu a estradiolu. Dihydrotestosteron (17β -hydroxy- 5α -androstan-3-on) je produktem působení steroidní 5α -reduktázy na testo-

Tabulka 5.3 PŮVOD ANDROGENNĚ PŮSOBÍCÍCH STEROIDŮ U ŽENY V REPRODUKČNÍM OBDOBÍ

ANDROGENNĚ PŮSOBÍCÍ STEROID	ZDROJ		
	NADLEDVINA	OVARIUM	PERIFERIE
DHEAS	více než 95 %	–	–
DHEA	90 %	10 %	–
androstendion	50 %	50 %	–
testosteron	25 %	25 %	50 % (z androstendionu)
dihydrotestosteron	–	–	100 % (z testosteronu)

steron. 5α -reduktáza je přítomna zvláště v játrech, kůži, kosti a ledvinách a existuje ve dvou izoformách (typ 1 a 2). Obě izoformy jsou přítomny v pilosebaceální jednotce, ve vlasovém folikulu je to typ 2, v mazové žláze typ 1.

Kolující androgenně působící steroidní hormony jsou v periférii, hlavně v játrech a v ledvinách, metabolizovány jednak hydrogenací dvojně vazby, redukcí 3-oxoskupiny a oxidoredukací v poloze 17 (vznik 17-oxosteroidů), částečně také hydroxylací v různých polohách. Dále podléhají konjugaci s kyselinou sírovou nebo glukuronovou a převážně v této formě jsou pak vylučovány močí. Některé z těchto metabolitů, např. 17-oxosteroidy androsteron a etiocholanolon a jejich 11β -hydroxy- a 11-oxoderiváty adrenálního původu, mají jistou, ale u člověka nízkou androgenní aktivitu. Ale např. u lososovitých ryb 11-oxotestosteron plní funkci hlavního androgenu.

Na příkladu aromatizace testosteronu na estrogény i na jiných modelech lze demonstrovat vzájemnou přeměnu steroidních hormonů spojenou s kvantitativní nebo kvalitativní změnou biologické aktivity. Cirkulující pohlavní hormony nemusejí tedy všechny pocházet ze žláze sekrece, část jich vzniká v periférii buď z jiných gonádových steroidů, nebo z biologicky méně aktivních nebo neúčinných prehormonů, zejména adrenálního původu. Zdroje kolujících androgenů a estrogenů jsou uvedeny v tabulce 5.3. Celková denní produkce testosteronu u ženy se pohybuje v rozmezí cca 1–2 mg/d.

Produkce androgenů je v dětství při normálním vývoji nevýznamná, rozbíhá se několik měsíců před menarche stoupající sekrecí dehydroepiandrosteronu a jeho sulfátu nadledvinovou kůrou (adrenarche). V průběhu puberty přistupuje i sekrece ovariálních androgenů a dochází pak k relativnímu zastoupení z různých zdrojů, jak ukazuje tabulka 5.3. Maxima tvorby všech sexuálních steroidních hormonů se dosahuje v první polovině třetí dekády života, pak klesá zejména tvorba nadledvinového dehydroepiandrosteronu, a po menopauze dochází i k vyhasínání, i když nikoli úplnému, ovariální sekrece androgenů. U žen po menopauze je pak např. poměr adrenálního a ovariálního zdroje androstendionu 95:5. Na významu pak nabývá periferní konverze prekurzorů androgenů adrenálního původu (DHEA a DHEAS) na silnější androgeny i estrogeny. Významnou roli pro tvorbu estrogenů z androgenů pak hraje tuková tkáň. Obezita přispívá k vyšší aktivitě přítomných androgenů tím, že při ní pravidelně bývá snížen SHBG, a tím se zvyšuje podíl volného testosteronu.

5.3.3 Farmakokinetické údaje

Androgeny – s výjimkou DHEAS – jsou secernovány jako volné steroidy a v krvi pak kolují jednak ve volné formě, jednak vázané na proteiny plasmy, a to slabě a nespecificky na albumin a orosomukoid, silně pak na globulin vázající sexuální hormony (sexual hormone binding globulin – SHBG). Ten váže jen androgeny a estrogeny, které mají 17β -hydroxylovou skupinu, z aktivních sexuálních hormonů je to estradiol, testosteron a dihydrotestosteron.

Funkcí všech transportních proteinů je obecně:

- aktivní účast v sekreci a absorpci hormonu
- ochrana cirkulujících hormonů před rychlou inaktivací enzymy v krvi a v prokrvených degračních orgánech, zejména v játrech
- zajištění vyrovnávání výkyvů hladiny hormonů; tato nárazníková funkce může být plněna krátkodobě, ale někdy působí ochranně po delší dobu, např. v průběhu těhotenství
- modulace intracelulární aktivity steroidů kompeticí plasmatických transportních bílkovin s intracelulárními receptory. Plasmatické bílkoviny mají obecně nižší afinitu a větší kapacitu než příslušné receptory v buňce

Vazba na transportní bílkoviny je důležitá také proto, že volné steroidy pronikají do buňky nekontrolovaně difuzí a mohly by vyvolat nespecifickou nebo patologickou odpověď.

Vazba steroidních hormonů na některé extracelulární vazebné bílkoviny je důležitým regulujícím faktorem. Steroidy vázané v extracelulárním prostoru na transportní bílkoviny jsou biologicky maskovány a pro plné uplatnění jejich účinku je nutné jejich uvolnění z vazby. Vazba je různě silná podle afinity hormonu k bílkovině, různě specifická a má různou kapacitu. Je-li vazba nespecifická, vyznačuje se vysokou kapacitou a nízkou afinitou. Pro regulační děje je významnější vysokoafinitní a nízkokapacitní vazba na specifické transportní proteiny.

Podle posledních poznatků však do nitra buňky může proniknout i komplex androgen-SHBG, a to prostřednictvím multiligandového proteinu megalinu. Androgen uvnitř buňky je uvolněn z vazby komplexu v lysozomech.

5.3.4 Transport kolujících androgenů a sexuální hormony vázající globulin (SHBG)

Androgeny testosteron a dihydrotestosteron a také z estrogenů estradiol jsou v cirkulaci vázány na sexuální hormony vázající globulin – SHBG. SHBG různých živočišných druhů jsou si podobné, jde o velké glykoproteiny o molekulové hmotnosti 80 000–90 000, s větší afinitou pro androgeny než pro estrogeny. SHBG je syntetizován v játrech a jeho koncentrace v krevním oběhu je zvyšována hormony štítné žlázy a estrogeny, a pochopitelně i dvojsložkovými hormonálními antikonceptivy, která estrogeny obsahují. Také při jaterních onemocněních jeho hladina stoupá. Podnormální hladina bývá při nadbytku androgenů nebo při hypofunkci tyreoidy a hyperinzulinemii.

Dosud se předpokládá, že aktuálně účinné jsou jen nevázané androgeny, kterých je za normálních podmínek jenom asi 1–2 %. Proto je pro některé diagnostické úvahy účelné zjišťovat buď přímo volný testosteron a dihydrotestosteron, nebo používat vypočtenou veličinu indexu volných androgenů (FAI = free androgen index), která je dána vzorcem $FAI = (\text{celkový testosteron}/SHBG) \times 100$. Pod pojmem biologicky dostupný testosteron se zase rozumí volný hormon spolu s testosteronem vázaným volnější vazbou na albumin (v podstatě celkový testosteron minus na SHBG vázaný hormon).

Tabulka 5.4 CÍRKULUJÍCÍ ANDROGENNÍ STEROIDY U ŽENY

STEROID	PŘÍBLIŽNÁ RELATIVNÍ ANDROGENNÍ ÚČINNOST	KONCENTRACE V PLASMĚ U ŽEN			
		V REPRODUKČNÍM VĚKU		PO KLIMAKTERIU	
		nmol/l	µg/l	nmol/l	µg/l
dihydrotestosteron	5	0,1–0,9	0,03–0,25		
testosteron	1	0,5–3,0	0,15–0,9	0,5–2,5	0,15–0,75
androstendion	0,1	1,5–5,4	0,45–1,5		
dehydroepiandrosteron	0,01	3,2–78,0	0,9–22,5	1,7–11	0,5–3,2
dehydroepiandrosteron sulfát	0,001	0,7–14,5 · 10 ³	0,2–4,2 · 10 ³	0,1–3,7 · 10 ³	0,03–1,1 · 10 ³

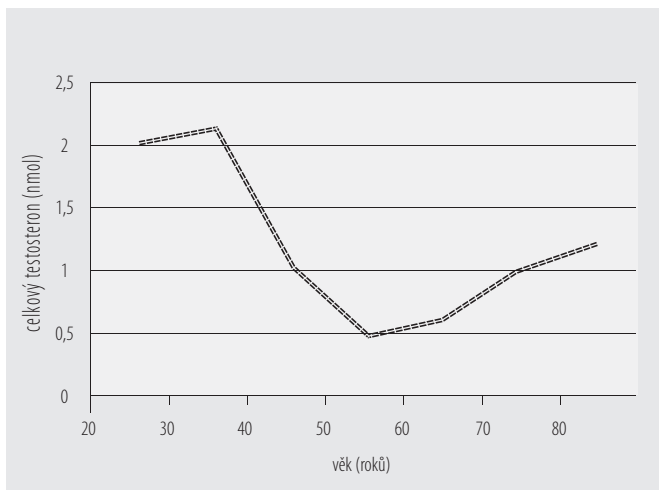
Poznámka: v roce 1977 bylo doporučeno WHO použití Mezinárodní soustavy jednotek SI i ve zdravotnictví. Tato soustava je u nás závažná a látková koncentrace se v ní vyjadřuje v rozměrech mol/l. Protože se však nejen v literatuře, ale i u nás ve výsledcích z laboratorní používaných zahraniční analyzátoři uvádějí i údaje v hmotnostní koncentraci v rozměrech kg/l, jsou tyto údaje uvedeny i zde pro snazší orientaci.

SHBG chrání sexuální hormony před rychlou degradací, působí jako vysoce mobilní rezerva hormonů a modifikuje jejich dostupnost pro cílovou tkáň. U některých hyperandrogenních stavů, např. u hirsutických žen, zvyšuje jeho nízká hladina aktuální nadbytek androgenů i při jinak normální celkové koncentraci. V těhotenství asi chrání ženské plody před vlivem androgenů a spoluúčastní se v regulaci přísunu prekurzorů estrogenů z mateřského a fetálního oběhu. Na druhé straně u některých hypogonadismů a u mužů ve stáří zvýšená hladina SHBG prohlubuje relativní nedostatek androgenů v cílových tkáních.

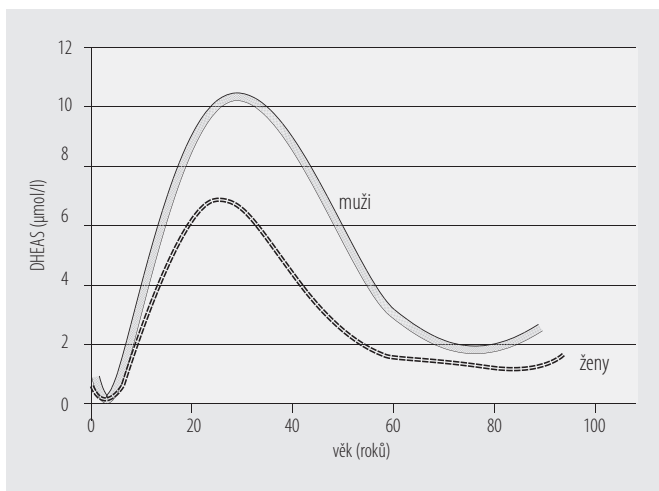
5.3.5 Cirkulující steroidní pohlavní hormony a jejich zdroj

Hladiny účinných steroidních hormonů nejsou stálé. Kromě denní, cyklické a sezonní rytmičnosti zjišťujeme u některých z nich i krátkodobou fluktuaci. Variabilita je především důsledkem pulzového charakteru výlevu gonadoliberinu (GnRH – gonadotropin releasing hormone, gonadoliberin) a tím i gonadotropinů. Proto také náhodně z jednoho odběru zjištěná normální koncentrace testosteronu ještě nemusí vylučovat hyperandrogenemii. Někdy je rytmičnost výdeje nápadná, jako např. v menstruačním cyklu žen, jindy ji lze zjistit až pečlivou analýzou variace hodnot za dané období.

Normální hladiny cirkulujících androgenů u žen v reprodukčním věku a postmenopauze jsou uvedeny v tabulce 5.4. Hladiny androgenů v krvi v průběhu života jsou zachyceny na obr. 5.4 a 5.5. I u dívek v novorozeneckém období jsou hladiny androgenů – testosteronu i DHEA – poměrně vysoké, klesají během prvního roku života a zůstávají na velmi nízké hodnotě až do adrenarche (začne stoupat DHEAS) a pak menarche. Dosahují maxima v optimálním reprodukčním věku, klesají v perimenopauze a pak dále s vyšším věkem v postmenopauze. Pokles DHEAS nemá přímý vztah k vyhasnutí menstruačního krvácení, ale snižuje se asi o 1,5 % za rok a o 3,8 % s každou jednotkou v BMI. Testosteron nemá příliš výrazný pokles, ale stoupá index volných androgenů (FAI). Během perimenopauzy vzroste výrazně index volných androgenů (vlivem poklesu estrogenů



Obr. 5.4 Hladiny celkového testosteronu u žen během života



Obr. 5.5 Hladiny dehydroepiandrosteron-sulfátu u žen a mužů v průběhu života

a tedy snížením SHBG) a stoupá při rostoucí tělesné hmotnosti asi o 4 % s každým kg/m^2 BMI (Burger et al. 2000).

Tabulka 5.5 PRŮMĚRNÉ HODNOTY BIOFYZIKÁLNÍCH VELIČIN ANDROGENŮ U ŽEN V REPRODUKČNÍM VĚKU

STEROID	METABOL. CLEARANCE	HLADINA V SÉRU		PRODUKČNÍ RYCHLOST
	l/d	nmol/l	µg/l	mg/d
testosteron	690	0,5–3,0	0,15–0,9	0,2–0,3
androstendion	2070	1,5–5,4	0,45–1,5	2–3 (folikulární fáze) 4–5 (luteální fáze)
DHEA	1640	3,2–78,0	0,95–22,5	7–8
DHEAS		0,7–14,5 · 10 ³	0,2–4,2 · 10 ³	8–16

Poznámka: v roce 1977 bylo doporučeno WHO použití Mezinárodní soustavy jednotek SI i ve zdravotnictví. Tato soustava je u nás závazná a látková koncentrace se v ní vyjadřuje v rozměrech mol/l. Protože se však nejen v literatuře, ale i u nás ve výsledcích z laboratoří používajících zahraniční analyzátoři uvádějí i údaje v hmotnostní koncentraci v rozměrech kg/l, jsou tyto údaje uvedeny i zde pro snazší orientaci.

5.3.6 Přeměna steroidních hormonů v periferii

Celková hladina cirkulujících steroidních hormonů není určována pouze jejich žláзовou sekrecí. Důležitým určujícím faktorem je i jejich metabolická degradace, která probíhá především v játrech a v ledvinách, ale na které se podílejí i další tkáně. Průtok krve metabolizujícími orgány, velikost distribučních prostorů, aktivita degradačních enzymů steroidního metabolismu a některé další parametry jsou rozhodující pro rychlost metabolické clearance steroidních hormonů. Některé biofyzikální veličiny určující aktuální hladinu androgenů jsou uvedeny v tabulce 5.5.

Při metabolické transformaci steroidních hormonů nevznikají pouze degradační metabolity zbavené své biologické účinnosti. Naopak, v některých případech produkt metabolismu vykazuje dokonce vyšší biologickou účinnost než hormon produkovaný endokrinní žlázou. Již před 40 lety Bruchovsky (1968, viz Bruchovsky a Wilson 1999) prokázal, že podaný radioaktivně značený testosteron je vychytáván v prostatě převážně ve formě svého metabolitu dihydrotestosteronu, který je v některých

ukazatelích a v určitých tkáních silnějším androgenem než testosteron. Dnes jej považujeme za vlastní hormon v druhotných pohlavních žlázách a v strukturách odvozených z urogenitálního sinu, nikoli však v tkáních, které pocházejí vývojově z Wolffova vývodu. Dihydrotestosteron je také rozhodujícím androgenem pro kožní adnexa, stimuluje výrazně produkci kožního mazu a růst tělesného androgen-dependentního ochlupení, ale také výpad vlasů kštice s následnou tvorbou androgenní alopecie. Tvorba dihydrotestosteronu probíhá za účasti steroidní 5α -reduktázy a výrazně ji brzdí blokátory tohoto enzymu, např. syntetický finasterid nebo dutasterid.

5.3.7 Účinky androgenů

■ MECHANISMUS PŮSOBENÍ STEROIDNÍCH HORMONŮ

I když některé účinky androgenů mají negenomový mechanismus (např. vliv testosteronu na kontraktilitu dělohy), působí androgeny převážně typickým receptorovým mechanismem. Receptor pro androgeny je pečlivě zmapován a dosud bylo popsáno přes 600 jeho patologických mutací.

Pro uplatnění pohlavně závislých dějů v cílových tkáních působí jako vlastní efekторы steroidní sexuální hormony. Zatímco proteohormony nemusí pro uplatnění svého účinku vstoupit do buňky, ale pouze se vázat na specifické receptory buněčné membrány, vstupují steroidní hormony do nitra buňky. Jejich lipofilnost jim umožňuje poměrně snadný přestup přes lipidní vrstvy buněčné membrány. Není však rozhodnuto, zda přestup je pasivním transportem pouze na základě rozdílu koncentračního gradientu, nebo zda jde o facilitovaný nebo aktivní transport.

Po translokaci komplexu steroidního hormonu s receptorem do buněčného jádra a po interakci s genomem nebo s akceptorem je pod vlivem hormonů násoben přenos genetické informace z DNA na m-RNA aktivací RNA-polymerázy a syntézou m-RNA. Působení hormonu se projeví především na transkripčním stupni, tj. na syntéze specifických proteinů nebo enzymů v ribozomech pod řízením m-RNA.

Daným způsobem se spouštějí geneticky zakódované děje v cílové buňce. Výsledkem působení steroidních hormonů je indukce specifických bílkovin, buď strukturních buněčných proteinů, enzymů nebo bílkovin s jinou specifickou funkcí. Tímto

mechanismem se vysvětluje většina účinků steroidních pohlavních hormonů.

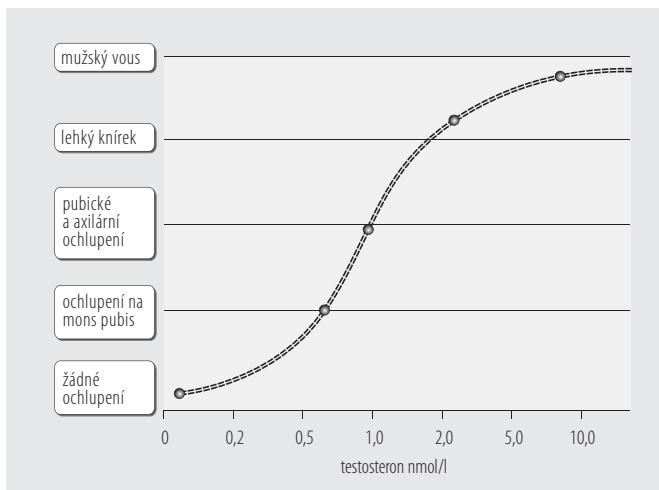
Po vstupu do buňky se steroidní hormony dostávají v cílovém orgánu do interakce se specifickými bílkovinnými receptory v cytoplasmě. Ve většině případů reaguje s těmito receptory přímo hormon secernovaný endokrinní žlázou a transportovaný do buňky, ale u testosteronu je pro některé cílové buňky charakteristické, že v nich napřed probíhá konverze testosteronu na dihydrotestosteron, který je pro ně vlastním tkáňovým hormonem. Steroid se váže na cytosolový receptor při tvorbě komplexu hormon-receptor. Receptorový komplex podléhá aktivaci, aktivní forma je navázáním steroidu stabilizována. V cílových buňkách se pohybuje počet receptorů obsazovaných steroidním hormonem řádově v několika tisících a může dosahovat až 10 000 pro buňku. Počet receptorových komplexů v buňce, vazebná kapacita, vazebná afinita bílkoviny a steroidu a rychlost tvorby i disociace komplexu jsou činitelé, kteří rozhodují o velikosti biologické odpovědi na hormonální podnět.

Aktivovaný cytosolový komplex receptoru se steroidem vstupuje do jádra buňky a váže se na akceptory jádra. Jako akceptory mohou sloužit DNA jádra, nehistonové proteiny, bazické proteiny, histony a jaderné RNA. Interakcí s akceptory se vysvětlují jak aktivní, tak inhibiční účinky steroidů na děje v buněčném jádře.

Látky působící antagonisticky vůči hormonu jsou také vázány na receptory a jsou na nich zadržovány, ale další děje již neprobíhají. Komplex buď nemůže být aktivován nebo není schopen přestoupit do jádra, nebo se neváže na akceptor, nebo nedokáže spouštět další děje v jádře. Tím, že jsou těmito látkami obsazena místa pro uplatnění hormonu, fungují pak tyto působky jako antihormony.

■ HLAVNÍ CÍLOVÉ TKÁŇĚ PRO PŮSOBNÍ ANDROGENŮ

Receptory pro androgeny je možno prokázat prakticky ve všech tkáních. Účinek je obecně závislý na dávce. Citlivým ukazatelem stavu androgenizace je kůže a kožní adnexa. K výrazným androgenizačním příznakům na kůži dochází u žen při hladinách testosteronu nad 3,5 nmol/l téměř vždy, při vyšší senzitivitě na androgeny např. v důsledku vyšší receptorové vazebné kapacity nebo vyšší lokální konverze testosteronu na dihydrotestosteron



Obr. 5.6 Závislost růstu ochlupení v různých lokalitách u žen na koncentraci testosteronu

vyvolávají androgeny tkáňovou odezvu i při nižší koncentraci kolujících steroidů. Hirsutismus se tedy může objevit i při hladinách testosteronu v referenčním rozmezí. Zde je třeba zdůraznit, že pro vlasový folikul i mazové žlázy je rozhodujícím androgenem dihydrotestosteron, na který je testosteron lokálně přeměňován, a to enzymem 5α -reduktázou. Ta má dvě izoformy a i když nejsou striktně specifické, v kůži převládá reduktáza 2. typu. Ta hraje roli zejména ve vlasových folikulech, ale v mazových žlázkách se významně uplatňuje i reduktáza 1. typu. Zpravidla prvním důsledkem hyperandrogenemie (nebo zvýšené citlivosti na normální androgenemii) je akné, dalším zvýšené ochlupení v citlivých oblastech: v obličeji je to brada a podčelistní oblast, potom horní ret a tváře. Na těle k nim patří oblast podle linea alba, pubické ochlupení, vnitřní strana stehen a hrud' nad sternem. Čím více laterálně je hirsutismus rozšířen, tím vyšší androgenní aktivitu lze předpokládat. Známkou ještě vyšší androgenizace je pak androgenní alopecie.

Závislost účinků androgenů na jejich dávce resp. kolující hladině má esovitý průběh (obr. 5.6). Hladiny androgenů u žen jsou v rozmezí nejstrměji stoupající části křivky, takže i relativně malý vzestup koncentrace vyvolá poměrně velký biologický efekt.