

Nowości Immunodiagnostyczne

SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe – charakterystyka i znaczenie diagnostyczne

Agnieszka Kondracka i Zbigniew Bartoszewicz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii SP CSK AM, Warszawa

1. Budowa, biosynteza i podstawowe funkcje biologiczne

SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*) jest homodimeryczną glikoproteiną osocza o ciężarze cząsteczkowym ok. 90 kDa, zbudowaną z dwóch identycznych pod względem sekwencji łańcucha aminokwasowego podjednostek polipeptydowych. Każda z nich posiada po dwie domeny LG (ang. *laminin G-like domains*), w których znajdują się najważniejsze miejsca wiążące tego białka, determinujące jego funkcje biologiczne.⁷ Domeny LG obu podjednostek bliższe końca N łańcucha aminokwasowego zawierają miejsce wiążące sterydy, szereg miejsc wiążących kationy oraz domenę dimeryzacyjną. Budowa oraz funkcja domen LG bliższych końca C łańcucha aminokwasowego jest mniej poznana. Wiadomo, że domeny te zawierają po dwa potencjalne miejsca N-glikozytacji i ich glikozyłacja może wpływać na zmniejszenie klirensu SHBG.⁴

SHBG posiada identyczną sekwencję aminokwasową z białkiem wiążącym androgeny jądrowe – ABP (ang. *androgen-binding protein*) syntetyzowanym przez komórki Sertoliego jąder¹¹, a oba białka różnią się jedynie częścią oligosacharydową.⁷

Gen dla ludzkiego SHBG i ABP wielkości 4 kilopar zasad składa się z ośmiu eksonów i jest zlokalizowany na krótkim ramieniu (p12–p13) chromosomu 17. Ekson 1 bierze udział w kodowaniu polipeptydu sygnałowego SHBG, natomiast eksony 2–8 w kodowaniu sąsiadujących ze sobą domen LG.^{2,8}

SHBG jest syntetyzowane przede wszystkim przez komórki wątrobowe oraz

w niektórych innych tkankach, jak łożysko, endometrium, jajowody, gruczoł piersiowy i sterczowy.¹² Jego ilość w krążeniu wzrasta po urodzeniu w ciągu pierwszych 1–2 miesięcy życia. Wysoki poziom SHBG, taki sam u chłopców i u dziewcząt, utrzymuje się do okresu pokwitania. Spadek stężenia SHBG w okresie pokwitania jest szybszy u mężczyzn, niż u kobiet. W wieku reprodukcyjnym poziom SHBG jest u kobiet do 2 razy wyższy niż u mężczyzn. W 5 dekadzie życia często następuje wzrost poziomu SHBG, szczególnie u mężczyzn.

Podstawowa funkcja biologiczna SHBG wiąże się z jego wysokim powinowactwem do androgenów i estrogenów, a co za tym idzie udziałem w regulacji dystrybucji tych hormonów pomiędzy frakcję związaną z białkami i frakcję wolną. Powinowactwo SHBG do androgenów (dihydrotestosteronu, testosteronu, androstendiolu) jest większe niż do estrogenów (estradiolu, estronu). Około 50–70% testosteronu i do 40% estradiolu jest związane z SHBG. Uważa się, że jest to frakcja nieaktywna biologicznie, niedostępna dla tkanki docelowej, jakkolwiek ostatnie doniesienia wskazują, że SHBG może być transportowany do przestrzeni pozanaczyniowej niektórych tkanek i może wpływać na poziomie lokalnym na dostępność hormonów dla komórek docelowych.⁷ Pozostała pula hormonów nie związana z SHBG nazywana jest frakcją biodostępną. Część tej frakcji jest słabo związana z białkami osocza, głównie albuminami i prealbuminami, a jedynie poniżej 2% występuje w formie wolnej.

SHBG bierze ponadto udział w regulacji procesów inicjowanych przez receptor

blonowy dla SHBG (SHBG-R) występujący w niektórych tkankach, np. prostaty. Ten mechanizm działania SHBG jest współodpowiedzialny za rozrost prostaty.¹²

SHBG jest również białkiem wiążącym jony metali. Wiązanie cynku w obrębie domeny LG bliższej N końca moduluje specyficzność wiązania sterydowego. Jest to szczególnie ważne w tkankach o wysokim stężeniu jonów cynku, w których SHBG może ulegać akumulacji, takich jak tkanki związane z układem rozrodczym u mężczyzn.¹

2. Czynniki wpływające na syntezę SHBG

Synteza SHBG jest silnie hamowana przez naturalne androgeny i leki androgenizujące. Spadek poziomu SHBG towarzyszy objawom hiperandrogenizmu u kobiet, jak wirylizacja, hirsutyzm, trądzik, a także guzom wirylizującym nadnerczy i jajników. Hamowanie syntezy występuje w okresie pokwitania oraz często towarzyszy otyłości. W wielu stanach chorobowych, takich jak: syndrom policystycznych jajników (PCOS), cukrzyca typu 2, akromegalia, hiperprolaktynemia, ma miejsce hamowanie syntezy SHBG przez takie hormony, jak: insulina, hGH, IGF-1 i prolaktyna. Spadek stężenia SHBG jest także skutkiem leczenia hormonem wzrostu, glikokortykoidami lub substytucji progestagenowej.¹⁶ Niski poziom SHBG może być również związany z występowaniem wariantów genów SHBG, z których najczęstszymi mutacjami są polimorfizm pojedynczego nukleotydu w obrębie eksonu 8 oraz polimorfizm (TAAAA)n w obrębie promotora. Mutacje te prowadzą najczęściej do nie-

Tabela 1. Zmiany stężenia SHBG w surowicy w różnych stanach chorobowych

Niski poziom SHBG	Miennie obniżony poziom SHBG	Podwyższony poziom SHBG
Hiperandrogenizm (K*) Hirsutyzm (K) Wirylicja (K) Trądzik (K) PCOS (K) Hiperinsulinemia Otyłość	Niedoczynność tarczycy Zespół Cushinga Hiperprolaktynemia Akromegalia Leczenie hormonem wzrostu Leczenie glikokortykoidami Substytucja progestagenowa	Nadczynność tarczycy Marskość wątroby Leki indukujące syntezę enzymów wątrobowych (np. fenytoina) Niewrażliwość na androgeny (M*) Niedobór androgenów (M) Hipogonadyzm (M) Ginekomastia (M) Anoreksja (K)

* (K) – u kobiet; (M) – u mężczyzn

prawidłowej glikozylacji i niewystarczającej sekrecji SHBG, nie zmieniając jego zdolności do wiązania hormonów.¹⁰

Stymulujący wpływ na biosyntezę SHBG w wątrobie mają estrogeny. Dlatego wytwarzanie SHBG wzrasta u kobiet w fazie lutealnej cyklu, w ostatnim okresie ciąży i przy doustnej antykoncepcji. Natomiast estrogeny podawane przez skórę nie powodują podwyższenia poziomu SHBG. Stymulujący wpływ ma także dieta zawierająca fitoestrogeny i izoflawony oraz leki, jak tamoksyfen (lek antyestrogenny) i fenytoina (powodująca indukcję enzymów wątroby). Również hormony tarczycy i różne czynniki stymulujące syntezę białek w hepatocytach podwyższają syntezę SHBG. Wysoki poziom SHBG występuje więc w nadczynności tarczycy, anoreksji, przy długotrwałym wysiłku fizycznym (np. u sportowców), przewlekłym stresie oraz zależy od diety. Wzrost SHBG obserwowany często po 50 roku życia wynika ze spadku poziomu czynników hamujących syntezę SHBG w hepatocytach, takich jak insulina, hGH, a przede wszystkim IGF-1.¹⁶

3. Przydatność diagnostyczna oznaczeń SHBG

● SHBG w badaniu statusu androgenów

Oznaczenie poziomu SHBG umożliwia ocenę statusu wolnych/biodostępnych androgenów, co jest szczególnie wskazane przy diagnozowaniu hiperandrogenizmu u kobiet lub niedoboru androgenów u mężczyzn. Oznaczenie stężenia całkowitego testosteronu (T) jest nie dość czułym wskaźnikiem tych schorzeń, a testy do

oznaczania wolnego testosteronu są dostępne w niewielu laboratoriach. Równoczesne oznaczenie T i SHBG pozwala wyliczyć wskaźnik wolnych androgenów FAI (*Free Androgen Index*), będący *de facto* wskaźnikiem wolnego testosteronu FTI (*Free Testosterone Index*), wg następującego wzoru:

$$(T \text{ (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)}) \times 100$$

Bardziej precyzyjnie można określić ilość biodostępnego testosteronu w krążeniu przy pomocy wzorów wykorzystujących stałe wiązania testosteronu z SHBG i albuminami¹⁹, korzystając z kalkulatora zamieszczonego na stronie internetowej <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.

● SHBG jako marker tkankowy subklinicznej nadczynności tarczycy

Poziom SHBG precyzyjnie wskazuje na stopień stymulacji syntezy białek wątrobowych przez fT3.⁹ Długotrwała stymulacja wątroby przez wysoki, ale znajdujący się w zakresie wartości referencyjnych poziom fT3 powoduje podwyższenie stężenia SHBG w surowicy ponad normę, co pozwala na potwierdzenie występowania subklinicznej nadczynności tarczycy.¹⁴ Wysokie stężenie SHBG w surowicy chorych leczonych amiodaronem wskazuje na niebezpieczeństwo rozwinięcia tyretoksykozy.

● SHBG jako wskaźnik insulinooporności

Poziom SHBG wykazuje odwrotną korelację z tolerancją glukozy, poziomem insuliny i opornością na insulinę oraz pozwala przewidzieć na kilka lat naprzód ujawnienie się cukrzycy typu 2.

Hamowanie przez insulinę wątrobowego wytwarzania SHBG jest widoczne nawet w obecności współzawodniczących bodźców stymulujących, np. w ciąży mimo podwyższonego stężenia estrogenów. Poziom SHBG może być więc wczesnym (wcześniejszym niż test tolerancji glukozy) markerem zagrożenia cukrzycą ciężarnych. Może być stosowany już w I trymestrze, zanim rozwiną się kliniczne objawy cukrzycy.¹⁸ Pozwala również prognozować predyspozycję ciężarnych do wystąpienia stanów przedrzucawkowych oraz nadciśnienia ciążowego, których prawdopodobieństwo koreluje z insulinoopornością.²⁰ Obniżony poziom SHBG jest dobrym wskaźnikiem insulinooporności występującej u dzieci z otyłością, towarzyszącej PCOS, jak również pozwala prognozować rozwinięcie insulinooporności u kobiet z PCOS.^{3, 15, 16}

● SHBG a choroby sercowo-naczyniowe

Niski poziom SHBG przy niesprzyjającym profilu lipidowym i otyłości koreluje ze zwiększonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej u mężczyzn⁶ oraz kobiet po menopauzie.^{13, 17}

● SHBG w ocenie ryzyka osteoporozy

Przy obniżonym poziomie SHBG nadmierna biodostępność androgenów sprzyja u kobiet osteopenii i osteoporozie. Wykazano, że poziom SHBG dobrze koreluje ze wskaźnikami remodelingu kostnego, a wzrost SHBG lepiej od markerów przebudowy kostnej prognozuje zagrożenie osteoporozą po menopauzie.⁵

Zastosowanie oznaczeń SHBG w diagnostyce medycznej nie ogranicza się jedynie do oceny biodostępności androgenów w organizmie. Jego znaczenie jest znacznie szersze. Nie budzi wątpliwości przydatność SHBG w diagnozowaniu subklinicznej nadczynności tarczycy, także stany insulinooporności mogą być diagnozowane przy użyciu tego markera. SHBG wydaje się być również potencjalnym parametrem prognostycznym zagrożenia rakiem sutka i prostaty.⁷

Piśmiennictwo dostępne u autorów