

# Steroidni hormoni

---

**Pastuović, Mihaela**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:867566>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-01**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za kemiju

Mihaela Pastuović  
**STEROIDNI HORMONI**  
Završni rad

Split, 2023.

Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za kemiju

Mihaela Pastuović  
**STEROIDNI HORMONI**  
Završni rad

Split, 2023.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Splitu

Završni rad

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za kemiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

### STEROIDNI HORMONI

Mihaela Pastuović

Steroidni hormoni, koji se sintetiziraju iz kolesterola u endokrinim žlijezdama, ključni su za održavanje homeostaze u organizmu. Ovi hormoni, uključujući progestagene, glukokortikoide, mineralokortikoide, androgene i estrogene, reguliraju mnoge biološke procese. Djelovanje steroidnih hormona temelji se na sposobnosti ulaska u stanice i utjecanja na ekspresiju gena nakon vezanja na specifične receptore. Primjerice, aldosteron kontrolira ravnotežu natrija i kalija, dok kortizol regulira metabolizam i odgovor na stres. Estrogeni oblikuju ženske spolne karakteristike, a testosteron muške. Anabolički steroidi, derivati testosterona, povećavaju mišićnu masu, ali zloupotreba može uzrokovati ozbiljne nuspojave. U medicini se steroidi koriste za liječenje hormonskih poremećaja i drugih stanja. Važno je napomenuti da se uporaba steroida u medicinske svrhe treba kontrolirati, dok ilegalna uporaba može donijeti ozbiljne zdravstvene i pravne posljedice.

**Ključne riječi:** Steroidni hormoni, anabolički steroidi

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu.

**Rad sadrži:** 22 stranice, 6 slika i 37 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentor:** Dr. sc. Viljemka Bučević Popović, doc.

**Neposredni voditelj:** Dr. sc. Roko Vladušić, v. pred.

**Ocjenjivači:** Dr. sc. Viljemka Bučević Popović, docent

Dr. sc. Stjepan Orhanović, izvanredni profesor

Dr. sc. Roko Vladušić, viši predavač

**Rad prihvaćen:** 22. rujna, 2023.

## Basic documentation card

University of Split

Bachelor thesis

Faculty of Science

Department of Chemistry

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

### STEROID HORMONES

Mihaela Pastuović

Steroid hormones, produced in endocrine glands from cholesterol, play a crucial role in maintaining homeostasis in the body. These hormones, including progestogens, glucocorticoids, mineralocorticoids, androgens, and estrogens, regulate many biological processes. The action of steroid hormones is based on their ability to enter cells and influence gene expression by binding to specific receptors. For example, aldosterone controls the balance of sodium and potassium, while cortisol regulates metabolism and response to stress. Estrogens shape female sexual characteristics, and testosterone shapes the male ones. Anabolic steroids, derivatives of testosterone, increase muscle mass, but misuse can cause serious side effects. In medicine, steroids are used to treat hormonal disorders and other diseases. It is important to note that the use of steroids for medical purposes should be controlled, while illegal use can have serious health and legal consequences.

**Keywords:** Steroid hormones, anabolic steroids

Thesis deposited in the library of the Faculty of Science, University of Split.

**Thesis consists of:** 22 pages, 6 pictures, 37 references. Original language: Croatian.

**Mentor:** Viljemka Bučević Popović, Ph.D. Assistant Professor

**Supervisor:** Roko Vladušić, Ph.D. Senior lecturer

**Reviewers:** Viljemka Bučević Popović, Ph.D. Assistant Professor

Stjepan Orhanović, Ph.D. Assistant Professor

Roko Vladušić, Ph.D. Senior lecturer

**Thesis accepted:** September 22, 2023.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. RAZRADA.....	2
2.1. KEMIJSKA STRUKTURA STEROIDNIH HORMONA.....	2
2.2. BIOSINTEZA STEROIDNIH HORMONA.....	4
2.3. METABOLIČKA REGULACIJA STEROIDNIH HORMONA.....	7
2.4. DJELOVANJE I FUNKCIJA STEROIDNIH HORMONA.....	8
2.4.1. DJELOVANJE I FUNKCIJA ALDOSTERONA.....	8
2.4.2. DJELOVANJE I FUNKCIJA KORTIZOLA.....	9
2.4.3. DJELOVANJE I FUNKCIJA ESTROGENA I PROGESTERONA.....	10
2.4.4. DJELOVANJE I FUNKCIJA TESTOSTERONA.....	12
2.5. ZLOUPOTREBA ANABOLIČKIH STEROIDA.....	13
2.6. UPOTREBA ANABOLIČKIH STEROIDA U MEDICINI.....	18
2.7. STEROIDNI HORMONI KOD BILJAKA I ŽIVOTINJA.....	20
3. LITERATURA.....	22

## 1. UVOD

U održavanju homeostaze i ravnoteže u tijelu, ključnu ulogu imaju biokemijski regulatori koje nazivamo hormonima. Hormoni se proizvode u endokrinim žlijezdama iz kojih se izlučuju te putuju krvotokom do ciljnih organa i tkiva, gdje izazivaju specifične fiziološke odgovore. Oni su odgovorni za kontrolu vitalnih funkcija poput rasta, metabolizma, reprodukcije i adaptacije na stresne situacije. Na njihovu iznimnu važnost upućuje nas saznanje da neravnoteža hormonalne aktivnosti dovodi do raznih zdravstvenih problema i poremećaja (Karlson, 1993). Takvo razumijevanje hormona prvi su prepoznali Starling i Bayliss i zabilježili u radu „Mehanizam pankreasne sekrecije“, objavljenom u časopisu „The Journal of Physiology“, 1902. godine, gdje su opisali hormon sekretin.

Djelovanje hormona može biti usmjereno na određena tkiva sa specifičnim receptorima za hormone ili na većinu stanica u tijelu. No, bez obzira na različita djelovanja, zajednička osobina svih hormona je što djeluju u jako malim količinama pa su njihove koncentracije u krvi iznimno male (Karlson, 1993).

Za ispravno djelovanje hormona važni su svi članovi hormonskog regulacijskog sustava, u koji spadaju endokrine žlijezde kao što su: hipofiza, štitnjača, nadbubrežne žlijezde, gušterača i gonade. Hormonski regulacijski sustav omogućava komunikaciju između endokrinih žlijezda i ciljnih organa putem lučenja hormona u krvotok te interakcije s ciljnim receptorima lociranim na stanicama. Svi dijelovi ovog sustava igraju ključnu ulogu u održavanju ravnoteže različitih tjelesnih funkcija koji se, primjerice, odnose na reprodukciju, rast, metabolizam ili odgovor tijela na stres) i homeostaze u tijelu. Osnovna podjela hormona temelji se na kemijskoj strukturi, načinu biosinteze te njihovom djelovanju u organizmu. Prema ovim raznolikostima razlikujemo tri vrste hormona: steroidni hormoni, peptidni i proteohormoni te hormoni derivati aminokiselina.

Steroidni hormoni su posebna vrsta hormona s četverostrukom prstenastom kemijskom strukturom. Oni nastaju iz prekursora putem biokemijskih procesa u različitim organima endokrinog sustava. Njihova proizvodnja strogo je regulirana mehanizmom negativne povratne sprege. Mehanizam povratne sprege steroidnih hormona regulira se tako da visoke razine steroidnih hormona inhibiraju njihovu vlastitu proizvodnju, dok je niske razine potiču (Karlson, 1993). Razina steroidnih hormona strogo je regulirana zbog mnogobrojnih procesa u tijelu u kojima oni sudjeluju, kao što su: regulacija spolnih karakteristika, regulacija menstrualnog ciklusa, odgovor na stres, razina energije, raspoloženje i još mnogi drugi. Upravo zato se

pravilnom regulacijom steroidnih hormona održava homeostaza i ravnoteža različitih tjelesnih funkcija, što doprinosi općem zdravlju i pravilnom radu organizma. Neki od najpoznatijih steroidnih hormona su androgeni, estrogeni, progesteron, glukokortikoidi (kortizol i kortizon) i mineralokortikoidi (aldosteron), čiji će oblici, sinteza, principi djelovanja i funkcije biti detaljnije pojašnjeni u ovom radu.

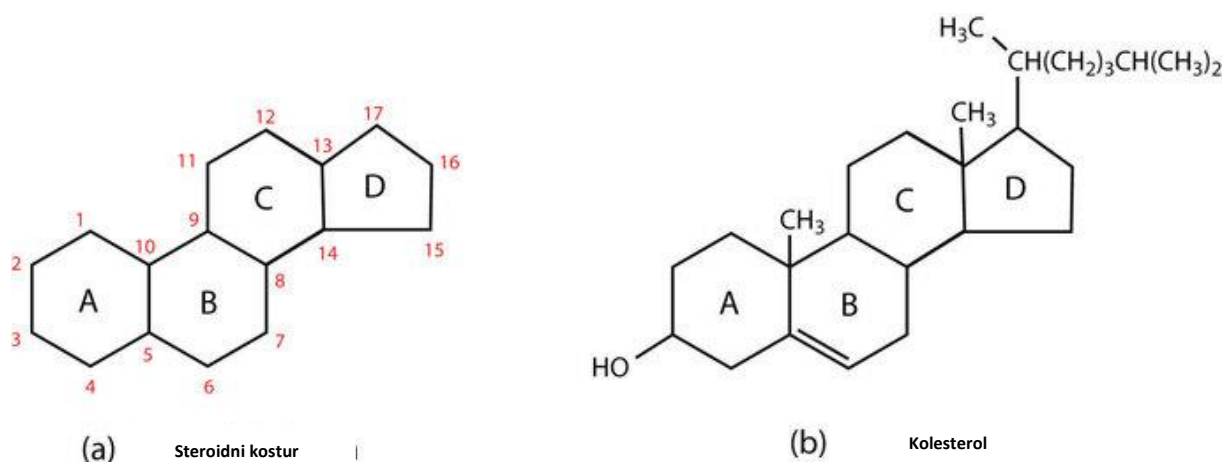
## **2. RAZRADA**

### **2.1. KEMIJSKA STRUKTURA STEROIDNIH HORMONA**

Struktura molekula steroidnih hormona podsjeća na strukturu molekule kolesterola, a razlog tome je činjenica da je većina steroidnih hormona sintetizirana upravo iz molekula kolesterola. Steroidni hormoni su upravo zbog sličnosti s molekularnom strukturom kolesterola topljivi u lipidima, što im omogućuje da nakon sinteze difundiraju kroz staničnu membranu, izađu iz stanice u međustaničnu tekućinu te se dalje prenose u krv do receptora ciljnih organa.

Kolesterol je prekursorski spoj za sintezu steroidnih hormona, čije molekule sadrže tri cikloheksanska i jedan ciklopentanski prsten (Slika 1. a) koji su međusobno kondenzirani izdvajanjem atoma vodika (Slika 1. b). Cikloheksanski dio molekule ne nalazi se u jednoj ravnini već prstenovi zauzimaju konformacijski oblik stolca. Na steroidnu jezgru nadovezuje se bočni lanac steroidnog hormona, različitih strukturnih i funkcijskih obilježja.





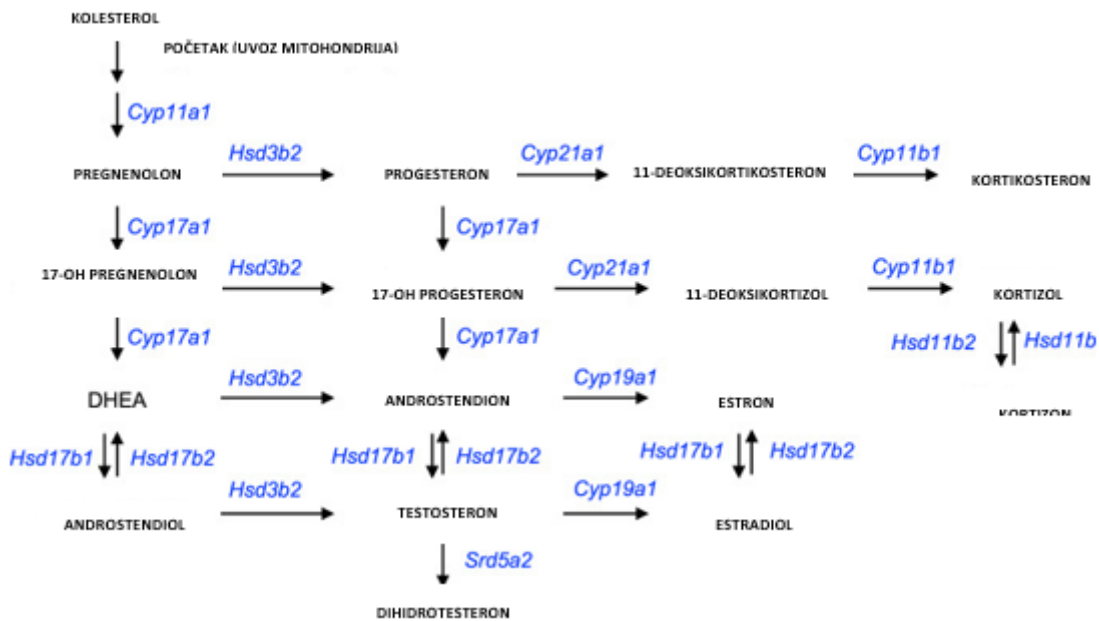
**Slika 1.** (a) Steroidni kostur s četiri spojena prstena koristi slovne oznake za svaki prsten i numeriranje ugljikovih atoma. (b) Molekula kolesterola slijedi ovaj obrazac.

Ball D. i sur. (2011) *The Basics of General, Organic, and Biological Chemistry: Steroids*. Dostupno na: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Introductory\\_Chemistry/Basics\\_of\\_General\\_Organic\\_and\\_Biological\\_Chemistry\\_\(Ball\\_et\\_al.\)/17%3A\\_Lipids/17.04%3A\\_Steroids](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_Chemistry/Basics_of_General_Organic_and_Biological_Chemistry_(Ball_et_al.)/17%3A_Lipids/17.04%3A_Steroids) (pristupljeno: 21. rujna 2023.)

Prema različitim grananjima iz prekursorske molekule kolesterola, razlikujemo pet osnovnih kategorija steroidnih hormona: progestageni (C-21), glkokortikoidi (C-21), mineralokortikoidi (C-21), androgeni (C-19) i estrogeni (C-19). Prstenovi steroida su označeni slovima A, B, C i D, kao što je prikazano na slici 1. (a). Za supstituente koji se nalaze iznad ravnine, kažemo da se nalaze u  $\beta$ -položaju, dok se oni ispod ravnine nalaze u  $\alpha$ -položaju. Kada je vodikov atom vezan za C-5 u steroidnom hormonu, može biti u  $\alpha$ -položaju ili  $\beta$ -položaju. Steroidni prstenovi A i B spojeni su i nalaze se u trans-konformaciji onda kada je vodikov atom na C-5 u  $\alpha$ -položaju. U cis konformaciji su kada se vodikov atom nalazi u  $\beta$ -položaju. Odsutnost grčkog slova za vodikov atom na C-5 u steroidnoj jezgri ukazuje na prisutnost trans-konformacije. Vodikov atom na C-5 je uvijek u  $\alpha$ -položaju kod svih steroidnih hormona koji sadrže taj atom na C-5. S druge strane, žučne soli imaju vodikov atom na C-5 orijentiran u  $\beta$ -položaju. Možemo zaključiti da je cis-fuzija karakteristična za žučne soli, a trans-fuzija je prisutna kod svih steroidnih hormona koji sadrže vodikov atom na C-5. Rezultat trans-fuzije je planarna struktura, dok cis-fuzija dovodi do zakrivljene strukture (Berg, Tymoczko, Stryer, 2013).

## 2.2. BIOSINTEZA STEROIDNIH HORMONA

Svi steroidni hormoni nastaju iz ishodišne molekule kolesterola putem niza biokemijskih procesa s mnogobrojnim međuproduktima (Slika 2.). Dio tih procesa odvija se u citosolu, dok se drugi dio odvija u mitohondrijima stanica. Važno je napomenuti da steroidni hormoni ne zaostaju u žlijezdama u kojima se sintetiziraju već se izlučuju u krv kojom se prenose do ciljnih organa ili tkiva. Molekule steroidnih hormona sadrže po 21 C-atom, dok ih molekula kolesterola sadrži 27. To nas upućuje da je prvi korak u sintezi steroidnih hormona preko kolesterola, katalitičko cijepanje 6 C-atoma. Bočni se lanac hidroksilira na položaju C-20, a zatim na C-22, nakon čega slijedi katalizirano kidanje veze između tih atoma ugljika (Stryer, 2013). U tom koraku nastaje pregnenolon, koji ima funkciju prekursora steroidnih hormona. U toj složenoj oksidaciji koja uključuje izmjenu šest elektrona, troše se tri molekule NADPH i tri molekule O<sub>2</sub>. Kada se steroidi proizvedu u tijelu, često prolaze kroz procese aktivacije ili inaktivacije. NADPH-citokrom P450 reduktaza dostavlja elektrone potrebne za hem oksigenazu, skvalen monooksigenazu, desaturazu masnih kiselina i 48 ljudskih enzima citokroma P450 (Burris-Hiday i Scott, 2023). Ključnu ulogu u procesima aktivacije i inaktivacije igraju članovi porodice citokroma P450. Na primjer, kortizol se aktivira uz pomoć enzima CYP3A4, dok se estrogeni inaktiviraju uz pomoć enzima CYP1A1 i CYP1B1. Citokrom P450 enzimi također sudjeluju u metabolizmu mnogih lijekova, uključujući one koji se koriste za liječenje hormonalnih poremećaja ili bolesti koje uključuju promjene u razini steroidnih hormona. U svrhu boljeg razumijevanja procesa sinteze pojedinačnih steroidnih hormona, na slici 3. su prikazane njihove pojedinačne strukture.



**Slika 2.** Pregled puta biosinteze steroida

Chakraborty, S i sur. (2021): Revisiting steroidogenesis and its role in immune regulation with the advanced tools and technologies. Preuzeto i prilagođeno s izvora: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127827/> (pristupljeno: 11. rujna. 2023.)

### SINTEZA PROGESTAGENA

Sinteza progestagena, za čijeg predstavnika koristimo progesteron, događa se u luteinskim stanicama žutog tijela jajnika. Ona se može sažeti u dva koraka: 3-hidroksilna skupina pregnenolona oksidira se u 3-keto-skupinu, a dvostruka veza na položaju 5 se izomerizira u 4-dvostruku vezu (Stryer, 2013).

### SINTEZA GLUKOKORTIKOIDA

Kortizol je glavni glukokortikoid, čija se sinteza događa u mitohondrijima i endoplazmatskoj mrežici stanica kore nadbubrežne žlijezde. Sinteza se događa iz progesterona hidroksiliranjem C-27, C-21 i C-11. C-17 mora se hidroksilirati prije C-21. S druge strane, C-11 se može hidroksilirati bilo kada (Stryer, 2013).

## SINTEZA MINERALOKORTIKOIDA

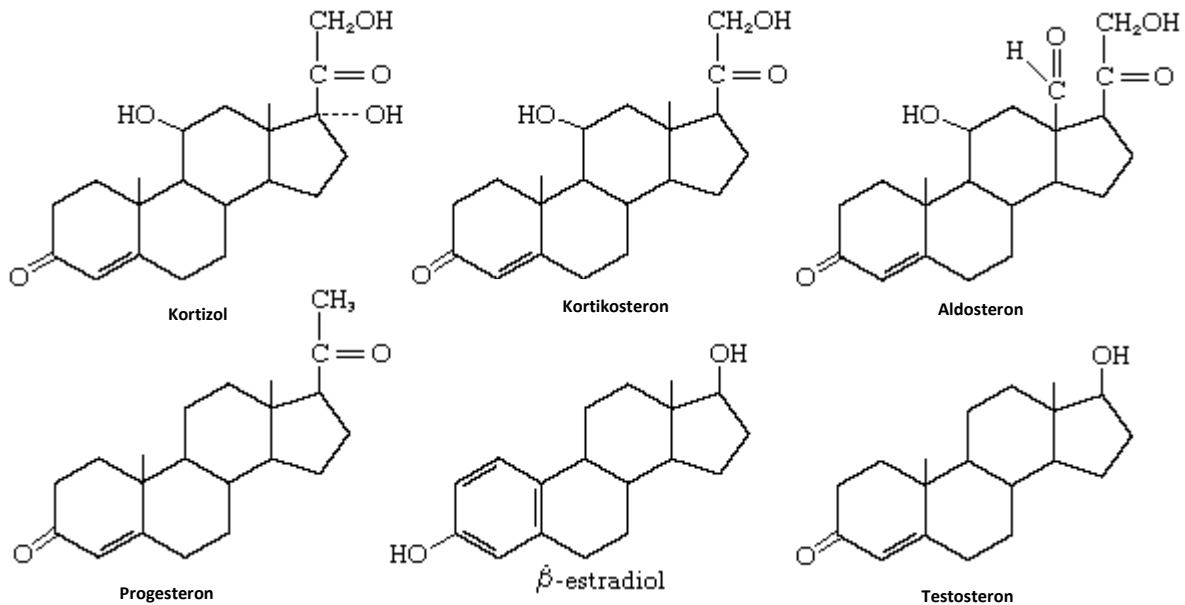
Predstavnik ove grupe steroidnih hormona je aldosteron. Njegova se sinteza događa u zoni glomerula, vanjskom ovoju kore nadbubrežne žlijezde. Početni korak u sintezi uključuje hidroksiliranje progesterona na položaju C-21. Oksidacijom angularne metilne skupine na C-18 u aldehyd nastaje aldosteron (Stryer, 2013).

## SINTEZA ANDROGENA

Sinteza androgena započinje hidroksiliranjem progesterona na C-17. Bočni lanac koji se sastoji od C-20 i C-21 se zatim cijepa. Posljedica toga je nastanak androgena aldosterona u nadbubrežnoj žlijezdi i gonadama (testisima i jajnicima). Testosteron, drugi androgen, nastaje u Leydigovim stanicama u testisima redukcijom keto-skupine androstendiona na položaju 17. Labavo se veže za albumine ili čvrsto za  $\beta$ -globuline te se na taj način krvlju transportira do ciljnih tkiva gdje se reducira  $5\alpha$ -reduktazom u dihidrotestosteron (DHT), koji je najčešće njegov funkcionalan oblik (Stryer, 2013).

## SINTEZA ESTROGENA

Estrogeni se sintetiziraju iz androgena gubitkom angularne metilne skupine na C-19 i stvaranjem aromatskog prstena A. Estrogen estron nastaje iz androstendiona, dok estradiol, drugi estrogen, nastaje iz testosterona (Stryer, 2013). Ova reakcija događa se u granuloznim stanicama jajnika. Estrogeni izlaze iz jajnika i vežu se za plazmatske proteine albumin ili globulin, kojima krvlju putuju do ciljnih tkiva.



**Slika 3.** Steroidni hormoni

Bell, A., Macfarquhar, C. (2023): Encyclopædia Britannica: Aldosterone. Preuzeto i prilagođeno s izvora: <https://www.britannica.com/science/aldosterone> (pristupljeno: 21. rujna 2023.)

### 2.3. METABOLIČKA REGULACIJA STEROIDNIH HORMONA

Regulacija steroidnih hormona događa se prema mehanizmu povratne sprege. Kada se mijenja razina hormona u krvi, odnosno kad ta razina dosegne određeni prag ili postigne svoj ciljani učinak, organizam prepoznaje tu promjenu. Ako je koncentracija hormona visoka, organizam će smanjiti ili obustaviti proizvodnju tog hormona ili će pak usporiti njegovo izlučivanje u krv. U suprotnom, ako je koncentracija hormona niska, organizam će povećati proizvodnju tog hormona (Karlson, 1993). Ovaj princip regulacije pomaže tijelu u održavanju homeostaze, odnosno stabilnog unutarnjeg okruženja, regulirajući ravnotežu hormona i prilagođavajući njihove razine potrebama organizma.

Povratna sprega može se manifestirati na svim stadijima procesa lučenja hormona: počevši od transkripcije i translacije gena koji kodiraju enzime, receptore i druge proteine koji su ključni za sintezu, regulaciju i djelovanje steroidnih hormona, pa sve do obrade i otpuštanja pohranjenih hormona. Iako najvažniji, mehanizam povratne sprege je samo jedan od mnogobrojnih regulacijskih mehanizama. Primjerice, regulacija proizvodnje

glukokortikosteroida provodi se djelovanjem hipotalamusa i hipofize. Izlučivanje kortikoida osobito je pojačano kod jakih tjelesnih i psihičkih opterećenja (Karlson, 1993). Proizvodnja aldosterona regulirana je sustavom renin-angiotenzin, čija je aktivnost ovisna o koncentraciji  $\text{Na}^+$  u krvnoj plazmi. Izlučivanje aldosterona stimulira i kortikotropin, kojeg luči hipofiza (Karlson, 1993). Ova kompleksna mreža mehanizama omogućuje prilagođavanje lučenja hormona potrebama organizma, osiguravajući na taj način njegovo optimalno funkcioniranje.

## **2.4. DJELOVANJE I FUNKCIJA STEROIDNIH HORMONA**

Djelovanje steroidnih hormona temelji se na njihovoj sposobnosti ulaska u stanice, a utječu na ekspresiju gena. Vežu se na receptore u ciljnim stanicama. Receptori su veliki proteini koje se obično nalaze unutar citoplazme ili jezgre stanica, a njihov se broj u stanici može kretati od 2 000 pa sve do 100 000. Receptorski proteini redovito se inaktiviraju ili razgrađuju tijekom svoje funkcije, stoga njihov broj varira svakodnevno te čak iz minute u minutu. Kada steroidni hormon dođe do svog specifičnog receptora unutar ciljne stanice, dolazi do njihovog spajanja i formiranja hormonsko-receptorskog kompleksa. Hormonsko-receptorski kompleks ulazi u jezgru stanice (ako se receptori nalaze u citoplazmi) ili ostaje unutar jezgre (ako su receptori jezgreni). U jezgri, ovaj kompleks direktno utječe na izražaj gena. Kompleks se vezuje za specifična mjesta na lancima DNA, potičući transkripciju odabranih gena u glasničku RNA. Ta RNA se potom prenosi u citoplazmu gdje na ribosomima pokreće sintezu novih bjelančevina s posebnim funkcijama (Stryer, 2013).

To znači da steroidni hormoni mogu potaknuti ili inhibirati transkripciju određenih gena. Ova promjena u transkripciji gena rezultira promjenama u sintezi specifičnih proteina ili enzima unutar stanice. Promjene u sintezi proteina ili enzima mogu dovesti do različitih bioloških učinaka. Steroidni hormoni djeluju postupno i njihovi učinci mogu biti dugoročni, također njihovo djelovanje je vrlo specifično i ciljano.

### **2.4.1. DJELOVANJE I FUNKCIJA ALDOSTERONA**

Aldosteron je mineralokortikoidni hormon nadbubrežne žlijezde koji ima ključnu ulogu u regulaciji ravnoteže elektrolita u tijelu, posebno  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ . Jedna od njegovih ključnih uloga uključuje poticanje reapsorpcije natrija u bubrežima, čime se povećava koncentracija natrija u krvi i održava normalan krvni tlak (Karlson, 1993). Također, on potiče izlučivanje kalija preko bubrega, što se događa istovremeno s povećanom reapsorpcijom natrija. Time se održava poželjna koncentracija kalija u organizmu. Povećanom reapsorpcijom natrija, aldosteron

pomaže pri održavanju optimalnog volumena krvi ( Stryer, 2013). Većom koncentracijom natrija u krv se povlači više vode koja difundira u otopinu veće koncentracije otopljenih čestica pa se na taj način regulira krvni tlak. Aldosteron također može utjecati na ravnotežu vodikovih iona (pH) u tijelu putem njegove interakcije s bubrezima. Osim toga, aldosteron se obično povezuje s hormonom reninom i angiotenzinom II u renin-angiotenzin-aldosteron sustavu (RAAS). Nepravilnosti u funkciji aldosterona mogu dovesti do problema s ravnotežom elektrolita i krvnog tlaka, kao što su hipoaldosteronizam ili hiperaldosteronizam.

#### **2.4.2. DJELOVANJE I FUNKCIJA KORTIZOLA**

Kortizol je glukokortikalni hormon kore nadbubrežne žlijezde s mnogobrojnim funkcijama bitnim za održavanje ravnoteže organizma, koji se sintetizira iz kolesterola u sloju nadbubrežne žlijezde zvanom zona fasciculata. Adrenokortikotropni hormon (ACTH), koji izlučuje prednji režanj hipofize, djeluje povećavajući LDL receptore i aktivnost enzima kolesterola desmolaze, koji pretvara kolesterol u pregnenolon i predstavlja ključni korak u sintezi kortizola. Većina glukokortikoida, među koje spada kortizol, cirkulira u neaktivnom obliku, vezani za kortikosteroidno vezujući globulin (CBG) ili albumin. Neaktivni oblik, kortizon, se u većini tkiva pretvara u aktivni oblik djelovanjem 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz 1 (11-beta-HSD1), dok 11-beta-HSD2 inaktivira kortizol natrag u kortizon u bubrezima i gušterači (Thau i sur. 2022.). Kortizol, prije svega ima ključnu ulogu u metabolizmu glukoze i proteina. Potiče glukoneogenezu u jetri putem koje se sintetizira glukoza. Dio dobivene glukoze zatim se prevodi u glikogen, a preostali dio prelazi u krvotok. Istovremeno, može se dogoditi da kortizol inhibira iskorištavanje glukoze u perifernim organima, pa se razina glukoze u krvi povećava te dolazi do pojave koja se naziva steroidni dijabetes .(Karlson, 1993). Ovaj hormon također ima kataboličko djelovanje u metabolizmu proteina, što se očituje u inhibiranju sinteze proteina i poticanju razgradnje proteina u limfnim organima, mišićima i kostima (samo se u jetri povećava sinteza proteina i RNA). Zbog povećane razgradnje proteina, u krv dospjeva povećana količina slobodnih aminokiselina koje se u jetri iskorištavaju za glukoneogenezu. S obzirom na to da se događa povećana razgradnja proteina u limfnim organima, ovo rezultira nemogućnošću stvaranja antitijela. Zbog toga kortizol ima imunosupresivno djelovanje i korisnu ulogu u terapiji kojom se nastoji obuzdati imunološka reakcija nakon transplantacije organa (Karlson, 1993). Taj učinak također je koristan kod protuupalnog djelovanja i kao odgovor na alergijske reakcije.

Kortizol potiče oksidaciju masnih kiselina u stanicama i oslobađanje masnih kiselina iz masnog tkiva, što rezultira povećanom koncentracijom slobodnih masnih kiselina u krvi i olakšava njihovo korištenje kao izvor energije. Kortizol je uz to poznat i pod nazivom „hormon stresa“, zbog toga što u stresnim situacijama hipotalamus, dio mozga koji je uključen u regulaciju različitih funkcija tijela, signalizira nadbubrežnim žlijezdama da otpuste potrebne količine kortizola. Važno je napomenuti da se kortizol izlučuje u tijelu kao odgovor na stresne situacije i da dugotrajno visoke razine kortizola mogu imati negativne učinke na zdravlje, uključujući smanjenje imunološkog odgovora, povećani rizik od bolesti srca i drugih zdravstvenih problema (Karlson, 1993).

Receptori za glukokortikoide prisutni su gotovo u svim tkivima tijela. Stoga kortizol može utjecati na gotovo svaki sustav u tijelu: živčani, imunološki, kardiovaskularni, respiratorni, reproduktivni, mišićno-koštani, integumentarni.

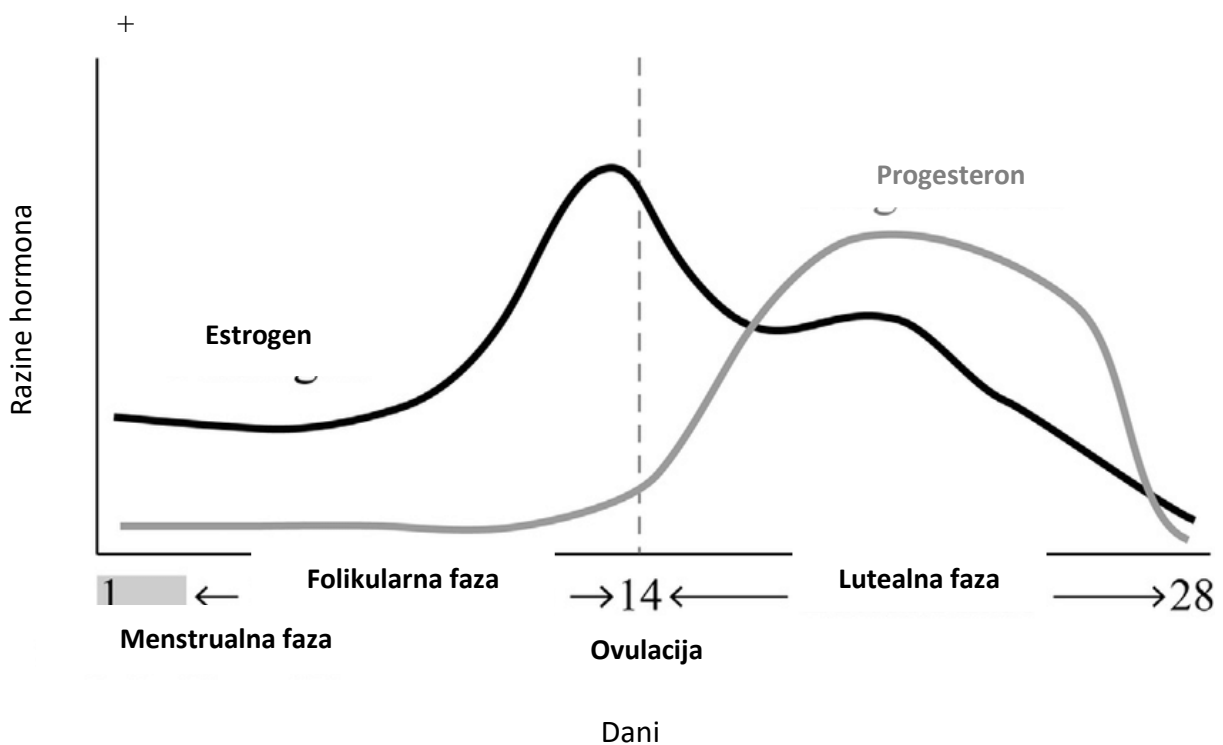
Cushingov sindrom javlja se kada je ljudsko tijelo izloženo visokim razinama kortizola tijekom produženog vremenskog razdoblja. Različite etiologije za Cushingov sindrom mogu se kategorizirati kao ovisne o ACTH-u ili neovisne o ACTH. U podtipovima ovisnima o ACTH-u, postoji višak ACTH-a zbog ili tumora hipofize ili izvora izvan hipofize, poput neuroendokrinog tumora. U oba slučaja, prekomjerna proizvodnja ACTH potiče nadbubrežnu žlijezdu na proizvodnju viška kortizola. U podtipovima neovisnima o ACTH-u, postoje endogena i egzogena etiologija. Endogena je obično posljedica tumora na nadbubrežnoj žlijezdi, koji dovodi do proizvodnje viška kortizola. Egzogena je posljedica pretjerane uporabe oralnih ili injekcijskih kortikosteroida (Thau i sur. 2022).

### **2.4.3. DJELOVANJE I FUNKCIJA ESTROGENA I PROGESTERONA**

Estrogene hormone luče jajnici i u manjim količinama kora nadbubrežne žlijezde, a tri najčešća estrogena su  $\beta$ -estradiol (glavni estrogen), estron i estriol, pri čemu  $\beta$ -estradiol ima najjače djelovanje, dok estron i estriol imaju znatno blaži učinak (Karlson, 1993). Estrogeni uzrokuju povećanje debljine endometrija maternice i otpornost epitela maternice i rodnice te potiču rast epitelnih stanica jajovoda i rast žljezdanog tkiva jajnika. Pod njihovim utjecajem započinje razvoj dojki i nakupljanje masti u njima te se razvija sustav za proizvodnju mlijeka. Uz to, estrogeni povećavaju aktivnost osteoblasta, odgovornih za rast kostiju, ali uzrokuju spajanje epifiza i dijafiza, ograničavajući rast dugih kostiju u dužinu. Nadalje, uz kortizol, estrogeni iz kore nadbubrežne žlijezde doprinose zadržavanju vode i natrija u tijelu - iako u manjem opsegu.



No, ova pojava postaje značajna tijekom trudnoće, kada povećana proizvodnja estrogena može dovesti do zadržavanja vode. U općem metabolizmu estradiol uzrokuje smanjenje lipida u krvi i povećanje potkožnih naslaga masti (Karlson, 1993). Što se tiče progesterona, njegova glavna uloga je priprema maternice za moguću trudnoću. On povećava debljinu endometrija i održava ga prikladnim za implantaciju oplođenog jajašca. Ako dođe do trudnoće, progesteron se neprekidno izlučuje kako bi održavao trudnoću i inhibirao kontrakcije maternice koje bi mogle rezultirati pobačajem. Progesteron također igra ulogu u regulaciji menstrualnog ciklusa, posebno u drugoj polovini ciklusa, poznatoj kao lutealna faza.



**Slika 4.** Razine estrogena i progesterona tijekom jednog menstrualnog ciklusa kod žena

Vink, A. S. i sur. (2017): Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with Long-QT syndrome. Preuzeto i prilagođeno s izvora:

[https://www.researchgate.net/figure/Estrogen-and-progesterone-levels-over-a-single-menstrual-cycle-in-females\\_fig2\\_318896767](https://www.researchgate.net/figure/Estrogen-and-progesterone-levels-over-a-single-menstrual-cycle-in-females_fig2_318896767) (pristupljeno: 12. rujna 2023.)

#### 2.4.4. DJELOVANJE I FUNKCIJA TESTOSTERONA

Testosteron je androgeni steroidni hormon. Njegova osnovna funkcija je održavanje i funkcioniranje muških spolnih organa i karakteristika. Testosteron je glavni pokretač diferencijacije muških spolnih karakteristika u prenatalnom i postnatalnom razvoju, oblikovanja sekundarnih spolnih obilježja u pubertetu pa čak i ponašanja kod muškaraca. Kod odraslog muškarca neprekidna je proizvodnja hormona važna za sazrijevanje spermija i djelatnost akcesornih žlijezda genitalnog trakta (Karlson, 1993). Nadalje, testosteron potiče rast mišića i održava gustoću kostiju. Nedostatak ovog hormona može dovesti do smanjenja mišićne mase i povećanja rizika od osteoporoze.

Utjecaj testosterona na ponašanje muškarca objasnila je teorija Drehera i suradnika (2016). Ona tvrdi da testosteron, ne potiče samo agresivno ponašanje, već i ponašanja koja su namijenjena postizanju i održavanju socijalnog statusa ili dominacije. Ova teorija predviđa da će, u društvenim kontekstima gdje je status muškarca ugrožen percipiranom provokacijom, ta motivacija doista rezultirati povećanom agresijom. U drugim situacijama, neagresivna ponašanja poput darežljivosti bit će prikladnija za napredovanje u socijalnom statusu - stoga će testosteron poticati takva ponašanja (Dreher i sur., 2016).

Testosteron se primjenjuje i u liječenju različitih ljudskih bolesti, kao što su hipogonadizam, muška seksualna impotencija i neke vrste raka dojke. Također je iznimno važan i u različitim vrstama sindroma gubitka tjelesne mase, na primjer, kod pacijenata koji boluju od AIDS-a, anoreksije ili alkoholizma te kod onih koji imaju teške opekotine, oštećenje mišića, tetiva ili kostiju, osteoporozu, određene vrste anemija i nasljedni angioedem (Tauchen i sur., 2021).

Testosteron se često povezuje i s dugovječnošću organizma. Naime, kako osoba stari, njene fiziološke razine testosterona opadaju. Njegov pad povezan je sa simptomima poput visokog tlaka, pretilosti, dijabetesa, kroničnog umora, depresije i kognitivnog propadanja. U nekim zemljama se testosteron koristi radi svojih pleiotropnih učinaka kako bi se zaustavile neke promjene povezane sa starenjem, umjesto da se kombiniraju različiti lijekovi od kojih svaki tretira jedan simptom. Suplementacija testosteronom ili srodnim spojevima, međutim, može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući kožne poremećaje, hepatotoksičnost, promijenjeni profil lipida u krvi, visok tlak, kardiovaskularne bolesti, poremećaje u radu bubrega, promjene ponašanja i poremećaje reprodukcije. Važno je napomenuti da pri pravilnoj formulaciji i dozi

za odgovarajuće stanje, testosteron i dalje može biti koristan farmakološki alat i vijedno farmaceutsko sredstvo (Tauchen i sur., 2021).

Globalno je zapažen podatak da su žene znatno sklonije poremećajima raspoloženja od muškaraca, što sugerira da spolni hormoni igraju ulogu u etiologiji anksioznih i depresivnih poremećaja. Hormonske promjene prisutne kod žena, kao što su pubertet, menopauza i razdoblja oko menstruacije te poroda, povećavaju rizik od ovih poremećaja. S druge strane, prema predkliničkim i kliničkim studijama, testosteron kod muškaraca može imati zaštitni učinak protiv anksioznosti i depresije (McHenry i sur., 2013).

## **2.5. ZLOUPOTREBA ANABOLIČKIH STEROIDA**

Anaboličko-androgeni steroidi (AAS) su klasa prirodnih i sintetičkih hormona koji svoje ime duguju svojoj kemijskoj strukturi (steroidnoj jezgri) i biološkim učincima (anaboličkim i androgenim) koje izazivaju. "Anaboličko" se odnosi na sudjelovanje AAS- u izgradnji skeletnih mišića, dok "androgeno" označava indukciju i održavanje muških sekundarnih spolnih karakteristika. Testosteron je primarni endogeni hormon koji se široko koristi terapijski, u različitim esterificiranim oblicima i kao zamjenska terapija kod muškog hipogonadizma. Testosteron, kao i nekoliko drugih AAS-a, poput nandrolona i oksandrolona, mogu također biti propisani za druge medicinske uvjete. Osim medicinskog korištenja, AAS se nerijetko zlorabljavaju zbog svojih svojstava izgradnje mišića i povećanja snage, u dozama daleko većim od onih terapijskih (Bond i sur., 2022.).

Zloupotreba anaboličkih steroida podrazumijeva ilegalno i neetično korištenje ovih supstancija bez medicinskog nadzora, u svrhu povećanja mišićne mase, izdržljivosti - odnosno snage i performansi u različitim sportovima.

Naime, atletičari katkad uzimaju prirodne i sintetičke agoniste androgenog receptora, koji je član porodice nuklearnih hormonskih receptora. Njihovo vezanje na androgeni receptor potiče ekspresiju gena koja pojačava nastajanje nemasne mišićne mase (Stryer, 2013).

Učestalost zloupotrebe anaboličkih steroida razlikuje se između različitih zemalja i zajednica. Ipak, podatke o tome teško je procijeniti, jer mnogi koji ih u zlorabljaju, često u takvim aktivnostima sudjeluju potajno. Uz to, upotreba anaboličkih steroida bez medicinskih smjernica može dovesti do ozbiljnih pravnih posljedica. Prije razmatranja uporabe anaboličkih steroida

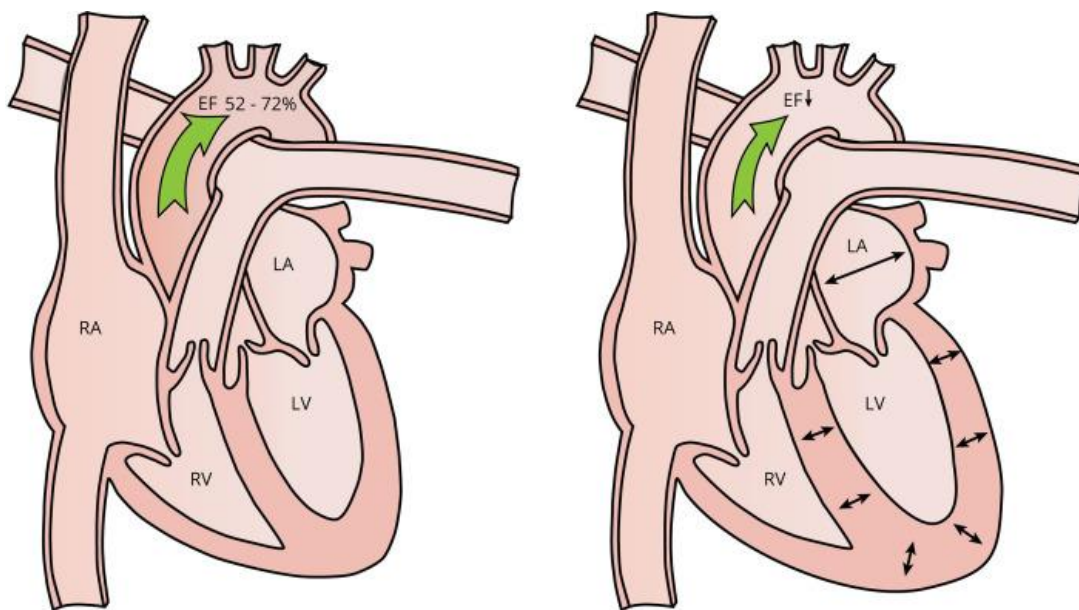
potrebno je kontaktirati stručnjake iz područja zdravstva, kako bi ona bila pravilno propisana i provedena na siguran i odgovoran način.

Zlouporaba steroidnih hormona u praksi se provodi na brojne načine, ovisno o potrebama i ciljevima pojedinca, kao i o okolnostima u kojima se ona odvija. Anabolički steroidi ilegalno se nabavljaju uglavnom na crnom tržištu ili putem internetskih stranica, a među najčešćim ciljevima korištenja anaboličkih steroida su samostalno "liječenje" niske razine testosterona i drugih zdravstvenih problema (bez prijašnje konzultacije s liječnikom) i ranije spomenuto povećanje snage ili mišićne mase kod sportaša (Stryer, 2013).

Steroidni hormoni mogu se koristiti na različite načine, primjerice metodom "cikliranja", koja podrazumijeva uzimanje steroida u određenim vremenskim intervalima, odnosno ciklusima. Ova metoda uključuje faze upotrebe i faze prestanka, a cilj joj je smanjenje nuspojava ili očuvanje učinkovitosti anaboličkih steroida. Još jedan način zloupotrebe može biti "piramidalna metoda", koja korisniku nalaže izmjenu faza u kojima postupno povećava dozu steroida u razdoblju od nekoliko tjedana, nakon čega slijedi jednak vremenski period u kojemu je smanjuje. Zloupotreba se može obavljati i kombiniranjem različitih vrsti anaboličkih steroida.

Iako su učinkoviti u povećanju snage ili veličine mišića, uporaba anaboličkih steroida nije bez rizika. Poznavanje nuspojava iznimno je važno za liječnike, posebice liječnike opće prakse, endokrinologe, liječnike sportske medicine i medicine ovisnosti, kako bi prepoznali patologiju uzrokovanu ASS-om i pružili odgovarajuću skrb ovoj skupini pacijenata. Nuspojave sežu od estetskih problema kao što su akne vulgaris i klitoromegalija kod žena, do potencijalno opasnih po život kao što su kardiovaskularne bolesti (Bond i sur. 2022.). Posljedice zloupotrebe anaboličkih steroida na srce i ostale organe (Slika 6).

Još neki zdravstveni rizici koje donosi korištenje anaboličkih steroida su problemi s radom jetre, bubrega, srca, mentalnim zdravljem i hormonskom ravnotežom (Slika 5). Njihova pojačana upotreba kod muškaraca dovodi do smanjenja lučenja testosterona, atrofije testisa, a ponekad, kada se višak androgena pretvori u estrogen, i do povećanja dojki (ginekomastija). Nadalje, kod žena, višak testosterona uzrokuje neredovite ovulacije i smanjenog lučenja estrogena. Posljedice mogu biti i smanjenje dojki, kao i rast dlaka na licu (Stryer, 2013).



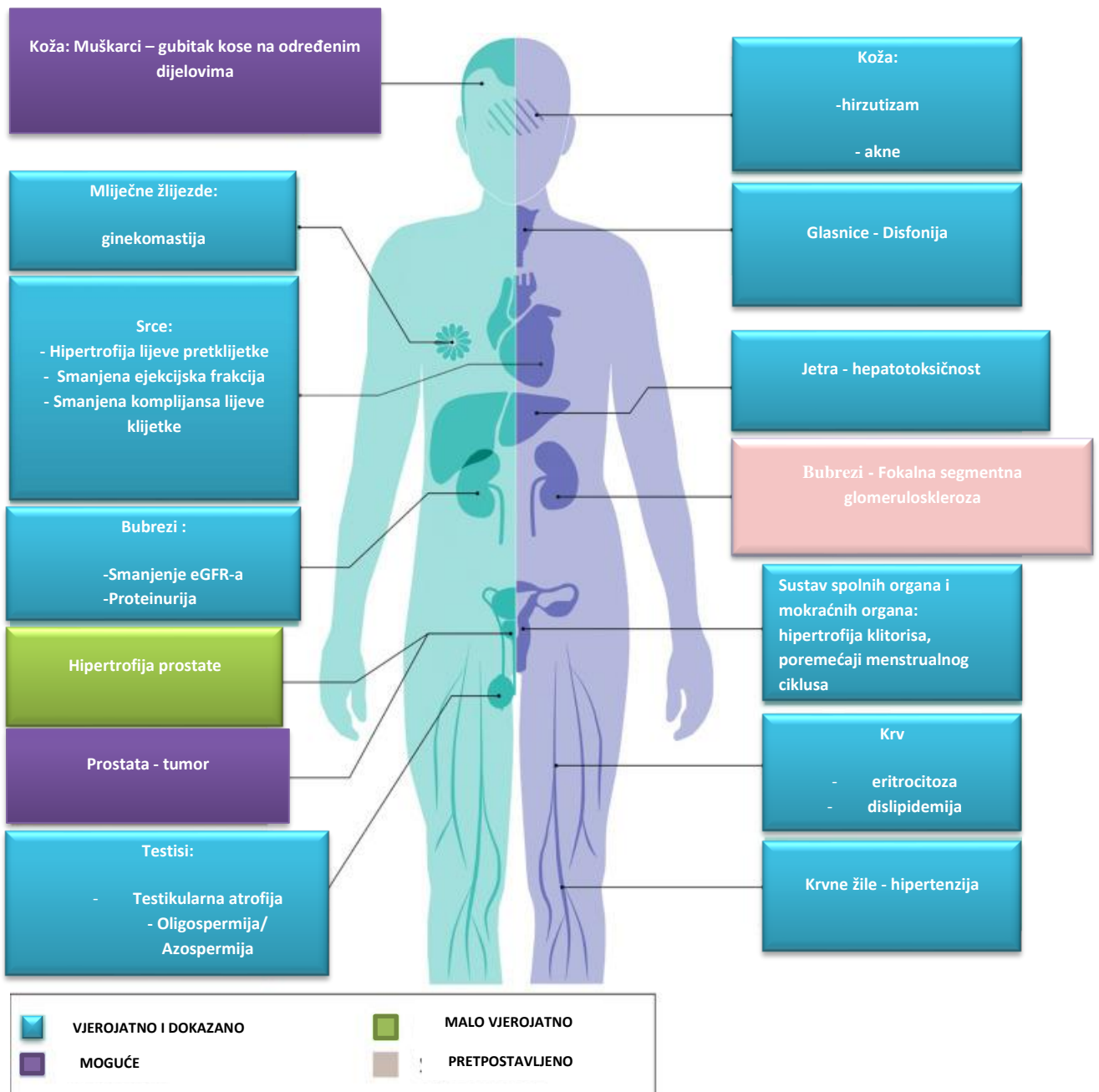
**Slika 5.** Na lijevoj strani se nalazi normalno srce, a s desne strane su vidljive promjene na srcu uzrokovane upotrebom anaboličkih steroida. Upotreba anaboličkih steroida može dovesti do koncentrične hipertrofije lijeve klijetke srca, što se očituje povećanjem debljine stražnjeg zida lijeve klijetke i intraventrikularnog septuma. Ejekcijska frakcija također je smanjena – kod srca osobe koja ne koristi anaboličke steroide iznosi 52 – 72 %, a veličina lijeve pretklijetke može porasti. EF, frakcija izbacivanja; RA, desna pretklijetka; LA, lijeva pretklijetka; RV, desna klijetka; LV, lijeva klijetka.

Chakraborty, S. i sur. (2021): Revisiting steroidogenesis and its role in immune regulation with the advanced tools and technologies. Preuzeto i prilagođeno s izvora: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127827/> (pristupljeno: 11. rujna. 2023.)

Procjenjuje se da je korištenje anaboličkih steroida od strane sportaša, kao oblik dopinga u sportu, postalo prošireno osamdesetih godina prošlog stoljeća. U isto vrijeme, ili s blagim zakašnjenjem, anabolički steroidi tada su se počeli koristiti sve više i izvan kruga profesionalnih sportaša, najčešće od strane mlađih muškaraca koji nastoje povećati snagu i mišićnu masu. Danas se anabolički steroidi koriste u raznim sportovima: bodybuildingu, atletici, dizanju utega, plivanju, skijanju, biciklizmu, ali i brojnim drugim. U SAD-u su zabilježene zlouporabe steroidnih hormona u košarci, bejzbolu, američkom nogometu, profesionalnom hrvanju i drugim sportovima.

Upotreba i posjedovanje anaboličkih steroida su od 80-ih godina prošlog stoljeća kriminalizirani i tretiraju se kao kazneno djelo ili prekršaj. Ovakav tretman posljedica je činjenice da je upotreba anaboličkih steroida tada prešla iz relativno uske skupine profesionalnih sportaša u drastično širu sferu sportaša amatera i rekreativaca, čak i maloljetnih sportaša, koji uzimaju anaboličke steroide (pod kontrolom trenera, neke druge osobe ili samostalno).

Prema hrvatskom pravu, osim samih korisnika, i druge osobe koje proizvode, prodaju ili na drugi način sudjeluju u postupku pribavljanja anaboličkih steroida bi mogle biti kazneno odgovorne za određena kaznena djela iz Kaznenog zakona (Pajčić i Sokanović, 2010.).



**Slika 6.** Pregled nuspojava koje mogu biti uzrokovane upotrebom anaboličkih steroida .

Chakraborty, S. i sur. (2021): Revisiting steroidogenesis and its role in immune regulation with the advanced tools and technologies. Preuzeto i prilagođeno s izvora:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127827/> (pristupljeno: 11. rujna. 2023.)

## 2.6. UPOTREBA ANABOLIČKIH STEROIDA U MEDICINI

Upotreba anaboličkih steroida u medicinske svrhe započela je tijekom 1930-ih godina. Testosteron je jedan od prvih anaboličkih steroida koji su razvijeni za medicinsku upotrebu, a kasnije su razvijeni i različiti derivati testosterona, kao i drugi anabolički steroidi s različitim karakteristikama i svojstvima.

U medicini se anabolički steroidi koriste za različite svrhe, ali obično pod strogim nadzorom liječnika i u specifičnim situacijama koje to zahtijevaju. Korištenje anaboličkih steroida u medicinske svrhe varira od nadomjesne terapije testosteronom (kod hipogonadizma koji rezultira nedostatkom testosterona), liječenja određenih oblika anemije (aplastična anemija), stanja koja dovode do gubitka mišićne mase (teške bolesti i fizičke povrede) pa čak i liječenja AIDS-a (u svrhu povećanje tjelesne težine i mišićne mase oboljelih).

Studije izvedene na muškarcima sa hipogonadizmom su pokazale da je nadomjesna terapija testosteronom učinkovita u povećanju mišićne mase i snage te smanjenju masnog tkiva. Testosteron potiče izražavanje IGF-1 (inzulinu sličnog faktora rasta) izravno i neizravno, što dovodi do povećane sinteze mišićnih proteina i rasta. Također, on može ublažiti inhibicijske učinke miostatina, citokina i glukokortikoida. Prevladavajući učinci testosterona na masno tkivo su povećana lipoliza i smanjena adipogeneza. Trenutni dokazi sugeriraju da nadomjesna terapija testosteronom može biti učinkovita u reverziji promjena u tjelesnoj kompoziciji koje su povezane sa zrelijom tjelesnom dobi i morbiditetom. Međutim, hipogonadizam se mora pažljivo dijagnosticirati, a terapija se treba redovito pratiti kako bi se izbjegli nepoželjni učinci povezani s nadomjesnom terapijom testosteronom (Mudali i Dobs, 2004.).

Anabolički steroidi se mogu koristiti i u kremama ili gelovima za lokalnu primjenu. Ovi proizvodi su obično korišteni za terapijske svrhe i imaju cilj osigurati lokalno djelovanje ovih hormona, što može biti korisno u slučajevima alopecije (ćelavosti), različitih stanja kože, kao na primjer psorijaze ili ekcema, kao i za tretiranje trofičkih ulkusa (otvorenih rana na koži) kako bi se poboljšala cirkulacija i ubrzao proces zarastanja.

Receptori steroidnih hormona ciljne su molekule za lijekove. Antagonistima nazivamo molekule koje se vežu na receptore i utječu na signalne putove. Neki važi lijekovi su antagonisti koji ciljaju estrogenski receptor. Na primjer, tamoksifen i raloksifen se upotrebljavaju u liječenju i prevenciji raka dojke (zbog toga što je rast nekih tumora dojke ovisan o putovima u



kojima sudjeluje estrogen). Ti spojevi zovu se još i selektivni modulatori estrogenskog receptora.

Određivanje struktura estrogenskog receptora u kombinaciji s tim spojevima otkrilo je osnovu njihovog antagonističkog djelovanja. Naime, tamoksifen se veže na isto mjesto kao i estradiol. Također, tamoksifen poput ostalih antagonista ima i jednu skupinu koja se proteže van normalnog džepa za vezanje liganda. Ove skupine sprječavaju normalnu konformacijsku promjenu koju inducira estrogen. Tamoksifen blokira vezanje koaktivatora pa zato inhibira aktivaciju ekspresije gena (Stryer, 2013).

Upotreba anaboličkih steroida izvan medicinskih indikacija može biti štetna i nosi rizik od niza neželjenih posljedica na srce, jetru, bubrege i druge organe.

## 2.7. STEROIDNI HORMONI KOD BILJAKA I ŽIVOTINJA

Steroidni hormoni imaju ključnu ulogu kao regulatori mnogih bioloških procesa, kako u organizmima biljaka, tako i kod životinja. Iako su strukturalno slični, steroidni hormoni između ova dva carstva imaju različite strukture, funkcije i mehanizme kojima djeluju. Važno je naglasiti i da steroidni hormoni u organizmima životinja i ljudi imaju slične strukture i neka zajednička svojstva. Primjerice, životinje također proizvode kortizol i aldosteron za regulaciju metaboličkih procesa, kao i spolne hormone koji igraju uloge u razvoju sekundarnih spolnih karakteristika i reprodukciji. Iako imaju slične strukture i neka zajednička svojstva, steroidni hormoni kod životinja i ljudi nisu potpuno isti. Postoje razlike u specifičnim steroidnim hormonima, njihovim funkcijama i regulaciji između različitih vrsta, a ove razlike rezultat su adaptacija na specifične potrebe organizama u skladu s njihovim biološkim karakteristikama.

Steroidni hormoni u životinjskim organizmima su: hormoni nadbubrežne žlijezde (kortizol (glukokortikoidi) i aldosteron (mineralokortikoidi)), hormoni spolnih žlijezda (estrogeni, progesteron i testosteron) i kalcitriol koji ima ključnu ulogu u regulaciji apsorpcije kalcija i fosfora u organizmu.

Steroidni hormoni kod biljaka su: fitosteroli (brasinosteroidi koji sudjeluju u elongaciji biljnih stanica, formiranju pupoljaka i cvjetova, te razvoju korijena), giberelini (kontroliraju procese kao što su klijanje sjemena, rast stabljike i listova, te utječu na razvoj cvjetova i plodova) i apscizinska kiselina (ABA, ima ulogu regulacije stresa, pomaže biljkama da se nose s nedostatkom vode, hladnoćom i drugim nepovoljnim uvjetima).

Steroidni hormoni mogu se koristiti kao pomoć u uzgoju biljaka i životinja. Njihova primjena i razlozi za korištenje variraju između različitih vrsti, a prisutne su regulacije i ograničenja upotrebe steroidnih hormona u poljoprivredi i stočarstvu, kako bi se osigurala sigurnost namirnica i spriječila moguća zloupotreba supstanci. Za uzgoj biljaka koriste se brasinosteroidi, i apscizinska kiselina. S druge strane, u uzgoju životinja koriste se hormoni rasta (na primjer anabolički steroidi, koji se u industriji mesa i mliječnih proizvoda koriste kako bi se poboljšala kvaliteta i količina proizvedenih dobara) i spolni hormoni (na primjer, hormon za stimulaciju folikula (FSH) i hormon luteinizacije (LH) koji se koriste za povećanje stope reprodukcije).

Anabolici u stočarskoj proizvodnji djeluju tako da smanjuju količinu masnog tkiva zbog stimulacije lipolitičkih procesa. Njihov nalaz u krvi ne može se smatrati dokazom ilegalne

primjene odnosno zlouporabe, ako su u organizmu prisutni u fiziološkim razinama.  $17\beta$ -estradiol, testosteron, progesteron i sintetski steroidi u prošlosti su bili korišteni za pospješivanje rasta kod životinja, a implementirali su se u obliku tableta s estradiolom ili u kombinaciji estradiola i testosterona. Njihova je uporaba naknadno zabranjena zbog štetnog utjecaja na zdravlje ljudi i životinja (Samardžija i sur., 2016).

### 3. LITERATURA

1. Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. (2013). Biokemija: Biosinteza membranskih lipida i steroida. Zagreb, Školska knjiga.
2. Bond, P., Smit, D. L., i de Ronde, W. (2022). Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1059473. doi: 10.3389/fendo.2022.1059473.
3. Burris-Hiday, S. D., Scott, E. E. (2023). Allosteric modulation of cytochrome P450 enzymes by the NADPH cytochrome P450 reductase FMN-containing domain. *Journal of Biological Chemistry*, 299(9), 105112.
4. Dreher, J. C., Dunne, S., Pazderska, A., Frodl, T., Nolan, J. J., i O'Doherty, J. P. (2016). Testosterone causes both prosocial and antisocial status-enhancing behaviors in human males. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(41), 11633-11638. doi: 10.1073/pnas.1608085113.
5. Karlson, P. (1993). Biokemija za studente kemije i medicine: Hormoni. Zagreb: Školska knjiga.
6. McHenry, J., Carrier, N., Hull, E., i Kabbaj, M. (2014). Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front Neuroendocrinol*, 35(1), 42-57. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.001.
7. Mudali, S., i Dobs, A. S. (2004). Effects of testosterone on body composition of the aging male. *Mechanisms of Ageing and Development*, 125(4), 297-304. doi: 10.1016/j.mad.2004.01.004.
8. Pajčić, M. sc. Matko, i Sokanović, L. (2010). Anabolički steroidi kao predmet kaznenopravne regulacije. *Zbornik radova Pravnog fakulteta u Splitu*, 47(2), 387-409.
9. Samardžija, M., Kralj, N., i Pleadin, J. (2016). Estrogeni u hrani životinjskog podrijetla i utjecaj na ljudsko zdravlje. *Veterinarska stanica*, 47(6).
10. Tauchen, J., Jurášek, M., Huml, L., i Rimpelová, S. (2021). Medicinal Use of Testosterone and Related Steroids Revisited. *Molecules*, 26(4), 1032. doi: 10.3390/molecules26041032.
11. Thau, L., Gandhi, J., i Sharma, S. (2022, August 29). Physiology, Cortisol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30855827