

3 Reproduktions- endokrinologi

KJELL CARLSTRÖM · ÅKE POUSETTE

Steroidhormonernas biosyntes

Kolesterolestrar är det gemensamma råmaterialet för biosyntesen av alla steroidhormoner. Steroidhormonerna bildas genom successiv nedbrytning och omvandling av kolesterolmolekylen, dock med bibehållande av grundstrukturen, de fyra ringarna, betecknade A–D (cyklopentanoperhydrofenantren), figur 3.1.

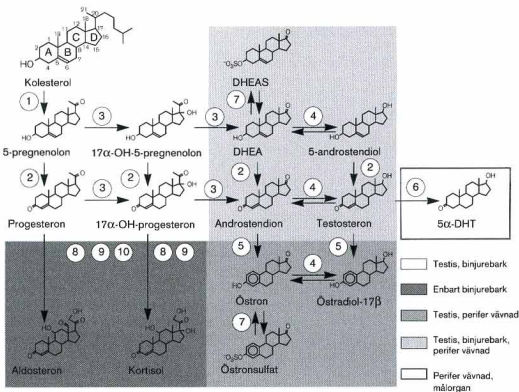
Först hydrolyseras kolesterolestrarna varefter ett sexkolfragment klipps av från sidokedjan på 27-kolsteroiden kolesterol som därvid övergår i 21-kolsteroiden 5-pregnenolon. Detta första steg, som är gemensamt för bildningen av samtliga steroidhormoner, sker i all steroidogen vävnad (gonader, binjurebark, placenta) men endast där. Denna metabolism stimuleras i gonaderna i första hand av luteiniseringshormon (LH) och i binjurebarken av adrenokortikotropin (ACTH) (resultat: kortisol och androgener) respektive angiotensin II och kaliumjoner (resultat: aldosteron). 5-pregnenolon övergår dels i biologiskt aktiva steroider med bibehållet 21-kolskelett (kortisol och aldosteron i binjurebarken, progesteron i ovarier och placenta), dels via 17 α -hydroxylering och påföljande nedbrytning av den resterande sidokedjan i 19-kolsteroider, androgener. Genom att metylgruppen på position 19 avlägsnas och kärnans A-ring överförs till fenolisk struktur (aromatiseras) övergår androgenerna slutligen i östrogener. Vissa av dessa reaktioner sker endast i ett organ, t.ex. 11 β -hydroxylering i biosyntesen av kortisol i

binjurarna, medan andra reaktioner, t.ex. överförande av 5-pregnenolon i progesteron ("3 β -oldehydrogenas"), sker i alla steroidbildande vävnader och även perifert, t.ex. i levern.

Med undantag för kortisol och aldosteron företer serumnivåerna av olika steroidhormoner utpräglade variationer som kan relateras till kön, ålder och cykelfas. Många steroidhormoner, inte enbart från binjurebarken, företer också utpräglade dygnsvariationer. I figur 3.2 ges representativa serumkoncentrationer av ett antal olika steroidhormoner hos unga vuxna män.

Hypofys–testisaxeln

Testiklarna har två huvuduppgifter: att producera testosteron och att producera spermier. Testosteronsyntesen sker i Leydigcellerna och stimuleras i första hand av LH (figur 3.3). LH är ett glukoproteinormon med en molekylvikt på cirka 29 400 Da och är sammansatt av en α - och en β -subenhet. α -subenheten är identisk med α -subenheten hos de andra glukoproteinormonerna, dvs. follikelstimulerande hormon (FSH), tyreocidastimulerande hormon (TSH) från hypofysframlöben och humant choriogonadotropin (hCG) från placenta. β -subenheten hos hCG har 82% av sin aminosyrasekvens homolog med β -LH och båda hormonerna har samma biologiska effekt och är immunologiskt mycket lika. hCG är dock större med en molekylvikt på 38 600 Da.



Figur 3.1. Steroidhormonernas biosyntes. Följande enzymer deltar: 1. Kolesterolens sidokedjelysande enzym (C_{21-22} -lyas). 2. 3β -hydroxysteroiddehydrogenas/ Δ^5 -isomeras ("3 β -oldehydrogenas"). 3. 17α -hydroxylas/ C_{17-20} -lyas. 4. 17β -hydroxysteroiddehydrogenas. 5. Aromatas. 6. 5α -reduktas. 7. Sulfotransferas/sulfatas. 8. 21 -hydroxylas. 9. 11β -hydroxylas. 10. 18 -hydroxylas.

Sekretionen av LH från hypofysframlöben styrs främst av en hypotalamisk decapeptid, GnRH (gonadotropin releasing hormone, även kallat LH-releasing hormone, LH-RH eller LRH). Sekretionen av GnRH sker pulsatilt, vilket också medför en pulsatil LH-sekretion. Mekanismerna bakom den pulsatile sekretionen av GnRH, den "hypotalamiska puls-generatoren", är ofullständigt kända, men den kan påverkas av yttre faktorer, framför allt stress.

Den pulsatile sekretionen av GnRH är nödvändig, eftersom kontinuerlig tillförsel av GnRH eller någon av dess analoger leder till

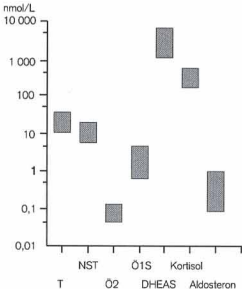
att hypofysen snabbt töms på LH. Detta senare utnyttjas när man vill åstadkomma en "medicinsk kastration", t.ex. vid behandling av prostatacancer. Däremot är ett pulsatilt mönster för LH-sekretionen inte nödvändigt för att stimulera Leydigcellernas testosteronsyntes som också kan stimuleras genom exogent tillfört hCG, vilket har en halveringstid på över 20 timmar.

Sekretionen av LH hämmas av könshormoner (negativ feedback) liksom av opioider. Androgener i allmänhet verkar direkt på hypothalamus genom att de minskar pulsfrekvensen för GnRH och därmed också för LH, sannolikt via endogena opioider. Testosteron verkar dessutom direkt på hypofysen genom att det, efter omvandling till östradiol-17 β , minskar hypofysens känslighet för GnRH och minskar LH-pulsernas amplitud. Även andra faktorer såsom dopamin, serotonin och adrenerga agens torde påverka sekretionsmönstret för GnRH.

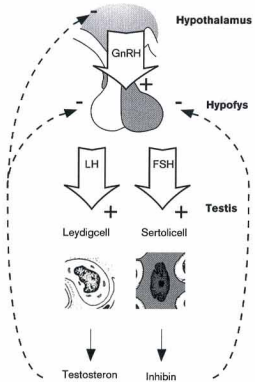
Bildningen av spermier sker i Sertolicellerna och kräver, förutom adekvat nivå av intratesti-

kulärt testosteron, stimulering av FSH. FSH stimulerar även Sertolicellernas syntes av östradiol-17 β och av inhibin och aktivin. FSH är ett glukoproteinormon sammansatt av två subenheter, har en molekylvikt på cirka 32 600 Da och insöndras liksom LH från hypofysframlöben. Även FSH-insöndringen stimuleras främst av hypotalamiskt GnRH, sker pulsatilt och hämmas av könshormoner och opioider. Emellertid påverkas sekretionen av FSH specifikt också av en annan grupp substanser, nämligen inhibin-/aktiveringgruppen.

Inhibin och aktivin är strukturellt besläktade glukoproteinormoner från Sertolicellerna. Inhibin hämmar sekretionen av FSH genom att det minskar hypofysens produktion av dess β -subenhet, och det är en viktig fysiologisk regulator av FSH-nivåerna. Aktivin stimulerar FSH-syntesen, men betydelsen av detta hos mannen är ännu oklar.



Figur 3.2. Representativa serumkoncentrationer i nmol/L av några viktiga steroidhormoner hos unga vuxna män. T = testosteron (totalt), NST = icke SHBG-bundet testosteron, Ö2 = östradiol-17 β , Ö1S = östronsulfat, DHEAS = dehydroepiandrosteronsulfat, kortisol, aldosteron.



Figur 3.3. Skiss över hypofys–gonadaxeln hos mannen.

Både FSH och LH utsöndras med bibehållen biologisk aktivitet i urinen. Vid bl.a. barnendokrinologiska undersökningar kan analys av dessa gonadotropinhormoner i dygnsurin ibland vara ett föredra framför serum, beroende på att serumvärden har en viss variabilitet.

Leydigcellernas hormonsyntes

Testosteron är den viktigaste sekretionsprodukten från Leydigcellerna. Olika uppgifter föreligger om huruvida det är LDL-kolesterol-estrar från cirkulationen eller kolesterol-estrar syntetiserade i testis från acetat som är det huvudsakliga substratet för syntesen av testosteron. Kolesterol-estrarna hydrolyseras av koles-

terolesteras och konverteras därefter i mitokondrierna till 5-pregnenolon (figur 3.1). Konversionen av kolesterol till 5-pregnenolon sker i tre steg: hydroxylering i position 22, sedan i position 20, varefter den bildade 20,22-glykolen spaltas i sexkolfragmentet isokapronaldehyd och 20-oxo-C21-steroiden 5-pregnenolon. Denna reaktionssekvens katalyseras av ett och samma cytokrom P-450-enzym. Såväl hydrolysen av kolesterolestrarna som konversionen av kolesterol till 5-pregnenolon stimuleras av LH. Liksom alla andra överordnade proteinhormoner (FSH, TSH, ACTH etc.) verkar LH via en membranbunden receptor. Bindning av LH till denna receptor aktiverar adenylyklas på cellens insida och ökar därvid mängden cykliskt AMP (cAMP), som är LH:s och de andra proteinhormonernas viktigaste "second messenger". cAMP ökar transporten av kolesterol till mitokondrierna och ökar också såväl bildning av som aktivitet hos det sidokedjespaltande cytokrom P-450-enzymet liksom också kolesterols bindning till detta enzym.

Den fortsatta konversionen av pregnenolon till testosteron sker i mikrosomerna och förlöper parallellt enligt två huvudvägar: $\Delta 4$ - och $\Delta 5$ -vägen. Vilken väg som är den kvantitativt viktigaste varierar för olika arter, men hos människan anses $\Delta 5$ -vägen ha störst betydelse. Övergången från den mer "primitiva" 3β -hydroxi-5-en-strukturen, som ursprungligen fanns hos råmaterialet kolesterol, till den mer "avancerade" 3-oxo-4-en-strukturen, som återfinns i de biologiskt aktiva hormonerna testosteron och progesteron, liksom hos kortisol och aldosteron, katalyseras av enzymesystemet 3β -hydroxysteroiddehydrogenas- $\Delta 5$ -isomeras, i dagligt tal kallat " 3β -oldehydrogenas", som är allmänt förekommande i många vävnader.

Därefter omvandlas C21-steroider till C-19-steroider på samma sätt i både $\Delta 4$ - och $\Delta 5$ -vägarna. C21-steroiderna 5-pregnenolon och progesteron, som bildats från 5-pregnenolon hydroxyleras i position 17, resten av sidokedjan lossnar som acetat och vi får C19-steroiderna ($\Delta 5$) dehydroepiandrosteron (DHEA) respektive ($\Delta 4$) androstendion (A-4) (figur

3.1). Dessa två reaktioner katalyseras av ett och samma cytokrom P-450-enzym. LH stimulerar bildningen av detta enzym liksom dess aktivitet.

DHEA och A-4 reduceras därefter under inverkan av 17β -hydroxysteroiddehydrogenas till 17β -hydroxi-C19-steroiderna 5-androstendiol (5-ADIOL) och testosteron. Testosteron bildas även från 5-ADIOL under inverkan av 3β -oldehydrogenas. Förutom testosteron insöndras även de olika metaboliterna på vägen från kolesterol till testosteron, men det testikulära bidraget till olika cirkulerande steroider varierar kraftigt. Testosteron och 17α -hydroxiprogesteron är kvantitativt viktiga sekretionsprodukter där direkt testikulär sekretion svarar för $\geq 95\%$ respektive 75% av cirkulerande nivåer, medan bidraget från testiklarna till DHEA är mindre än 10%.

Den stimulerande effekten av LH kan moduleras i positiv riktning av andra hypofyshormoner som prolaktin (för höga prolaktinnivåer hämmar dock), FSH och tillväxthormon. Dessa hormoner ökar antalet LH-receptorer på Leydigcellernas yta. Testosteronproduktionen påverkas också av blodflödet i arteria spermatica. Dessutom har positivt modulerande effekter registrerats för GnRH, prostaglandin E2 och in vitro för inhibin och aktivtin. I och med att LH-insöndringen sker pulsatilt uppvisar även testosteronnivåerna en viss pulsilitet, dock inte så uttalad som hos LH. Dygnsrytmen ger de högsta serumnivåerna av både LH och testosteron på morgonen.

Testiklarna har också en viss produktion av östrogener, närmare bestämt östradiol- 17β (Ö_2). Från tidigare försök på råttor har det ansetts att Sertolicellerna svarar för denna syntes, men nyare resultat från humanstudier antyder att även östrogensyntesen sker i Leydigcellerna. Testosteron omvandlas till Ö_2 genom att metylgruppen i position 19 på testosteron hydroxyleras och avlägsnas, vartill kommer aromatisering av testosteronets A-ring till fenolisk struktur. Aromatiseringen av testosteron svarar dock endast för cirka 25% av cirkulerande Ö_2 (se nedan). Liksom i ovariernas granulosa celler stimuleras aromatiseringen av FSH och moduleras av protoopiomelanokortin

(POMC)-relaterade peptider (endorfiner, melanocyststimulerande hormon (MSH) och av glukagon.

Sertolicellernas hormonsyntes

En grupp testikulära hormoner som sannolikt har större betydelse än det lilla bidraget till cirkulerande Ö2 för regleringen av hypofysens FSH-sekretion är inhibin/aktiveringgruppen från Sertolicellerna, vars interaktion med hypofysens FSH-sekretion beskrivits ovan. Inhibin är ett dimert glukoprotein som förekommer i två former sammansatta av en α -subenhet och endera av två strukturellt mycket likartade β -subenheter. Molekylvikten är cirka 32 000 Da. Båda formerna hämmar FSH-sekretionen. Aktivin är uppbyggt av två av inhibins β -subenheter och förekommer i tre olika former med en molekylvikt på cirka 28 000 Da. Syntesen av inhibin stimuleras av FSH, medan epidermal growth factor (EGF), insulin och opioider har modulerande effekt. Förutom att ingå i regleringen av FSH-sekretionen torde dessa substanser även ha parakrina och autokrina effekter på Leydigcellernas steroidsyntes.

Faktabruta 3.1

- ☐ Steroidhormonerna syntetiseras från kolesterol.
- ☐ LH stimulerar syntesen av testosteron i Leydigcellerna.
- ☐ FSH stimulerar syntesen av östrogener och inhibin samt stimulerar spermatogenesis.
- ☐ Insöndringen av LH och FSH från hypofysen styrs av sekretionen av GnRH från hypothalamus.
- ☐ Insöndringen av GnRH och därmed också av LH och FSH sker pulsatilt.
- ☐ Könshormoner hämmar sekretionen av LH och FSH via endogena opioider.
- ☐ Inhibin hämmar FSH selektivt.

Binjurebarkens hormoner

Av binjurebarkens zoner secernerar den yttre, zona glomerulosa, mineralkortikoider, främst aldosteron, under stimulering av angiotensin II och kaliumjoner. Steroidsyntesen i de andra två zonerna stimuleras av ACTH. Den mellersta, zona fasciculata, insöndrar kortisol och den inre, zona reticularis, insöndrar de adrenal androgenerna DHEA och dess sulfat, DHEAS samt A-4. Hos friska män svarar binjurebarken för 95–100% av cirkulerande DHEA, 90% av cirkulerande DHEAS och cirka 75% av cirkulerande A-4. Serumnivåerna av DHEA och A-4 dygnsvarierar parallellt med kortisol, medan DHEAS, på grund av sin starka bindning till albumin inte uppvisar någon påtaglig dygnsrytm. I motsats till kortisolnivåerna visar serumnivåerna av binjurebarksandrogenerna hos båda könen en utpräglad åldersvariation. Även andra situationer, t.ex. stress och trauma, ger skillnader när det gäller insöndringen av kortisol och adrenal androgener.

Binjurebarksandrogenernas biologiska roll hos mannen är omvistad. Den androgena effekten mätt på försöksdjur har angetts till mellan 5 och 15% av testosteronets effekt, men även högre siffror har angivits. De adrenal androgenernas bidrag till den totala cirkulerande androgenaktiviteten hos vuxna män är sannolikt mindre än 5%. Deras affinitet till androgenreceptorn är mycket låg och de utövar sannolikt sin androgena effekt sedan de i målorganet har konverterats till testosteron och 5 α -dihydrotestosteron.

DHEA och framför allt dess metabolit 5-ADIOL har en påtaglig östrogeneffekt, som utövas genom direkt bindning till östrogenreceptorn. Östrogena effekter av DHEA och 5-ADIOL har påvisats i bl. a. endometrium, och nivåerna av DHEA om DHEAS är förhöjda vid benign prostatahyperplasi. Uterus och mannens periuretrala körtlar har ju samma embryologiska ursprung och är därigenom känsliga för såväl östrogener som androgener.

DHEA, DHEAS och 5-ADIOL kan sålunda ha betydelse för mannens östrogenstatus.

Östrogener

Östradiol-17 β (Ö2), östron (Ö1) och östron-sulfat (Ö1S) är de viktigaste cirkulerande östrogenerna hos människan. Genomsnittsnivåerna i serum ligger kring respektive 50–170, 150–250 och 800–3 000 pmol/L hos män under 50 år, beroende på mätmetod. Ö2 har den kraftigaste effekten och utgör det slutliga biologiskt aktiva östroget. Ö1 och Ö1S är reversibelt omvandlingsbara i varandra och i Ö2 och är sålunda både metaboliter och prehormoner till det huvudsakliga östroget. Ett stort antal andra östrogener bildas också i låga koncentrationer som metaboliter av Ö1, Ö1S och Ö2. Viktigast av dessa är östriol (16 α -hydroxi-Ö2).

Östrogenerna bildas dels i gonaderna (granulosaceller i ovarier och Sertoliceller i testis), dels i perifer vävnad genom aromatisering av A-4 och testosteron. Testiklarna (direkt och indirekt) samt binjurebarken (indirekt) svarar för cirka hälften var av mannens cirkulerande östrogennivåer. Det testikulära bidraget utgörs dels av direkt sekretion av Ö2 från Sertolicellerna (svarar för 25% av cirkulerande Ö2), dels av perifer aromatisering av testikulära androgener (testosteron och från testosteron bildar A-4). Det adrenalna bidraget är enbart indirekt och härrör från A-4.

Perifer aromatisering, huvudsakligen av A-4, svarar för huvudparten av cirkulerande östrogener hos prepubertala barn, hos män och hos postmenopausala kvinnor. Perifer östrogensyntes sker i ett stort antal olika vävnader (fettvävnad, hjärna, muskler, lever etc.) av vilka fettvävnaden sannolikt är viktigast. Den perifera östrogensyntesen påverkas inte av FSH, men stimuleras av kortisol och insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Den gynnas av fetma (både mycket fettvävnad och ibland höga nivåer av IGF-1), leversjukdom (ökad shuntning av A-4 från normal metabolism till aromatisering) och hypertyreos (ökad perifer genom-

blödning). Perifer aromatisering svarar för 75% av cirkulerande Ö2 och nära 100% av cirkulerande Ö1 och Ö1S hos mannen.

De cirkulerande östrogenernas biologiska betydelse hos mannen diskuteras i samband med hyperöstrogenism (kapitel 4).

Faktabruta 3.2

- ACTH stimulerar binjurebarkens syntes av kortisol och androgener.
- Binjurebarkens androgener saknar betydelse för friska vuxna mäns androgenstatus.
- Binjurebarksandrogener med 3 β -hydroxi-5-en-struktur (DHEA, 5-ADIOL) har påtagliga östrogena effekter.
- Östrogenerna hos mannen bildas väsentligen genom perifer omvandling av androgener från binjurebark och testiklar.

Proteinbindning av steroider i cirkulationen

Sexualhormonbindande globulin (SHBG)

Sexualhormonbindande globulin, SHBG, är testosteronets viktigaste bindarprotein i cirkulationen. Det produceras i hepatocyterna i levern och är ett dimert glukoprotein med en molekylvikt på cirka 90 000 Da. Före puberteten är SHBG-nivåerna i cirkulationen höga. De sjunker hos båda könen under puberteten och stiger sedan ånyo, framför allt hos män efter 60 års ålder. Hos kvinnor är genomsnittsnivåerna något högre än hos män, och mycket högre under graviditeten. Östrogen-androgenbalansen har länge ansetts vara den huvudsakliga regulatorn av SHBG. Könshormoner torde dock under fysiologiska förhållanden endast ha en modererande roll. Av större betydelse för koncentrationerna av SHBG är sannolikt tyreoidhormon (stimulerande), insulin (hämmande) och IGF-1 (hämmande).

SHBG reglerar andelen biologiskt aktivt testosteron och håller cirkulerande androgen och anabol aktivitet konstant. Hos män är cirka 44% av testosteronet hårt bundet till SHBG, 50% löst bundet till albumin och endast omkring 2% fritt. En mindre del är också löst bunden till andra bindarproteiner (transkortin). Testosteron passerar cellväggen genom passiv diffusion. I motsats till den fria fraktionen, som lätt diffunderar in i målcellen, kan den hårt SHBG-bundna fraktionen inte passera cellmembranen och anses biologiskt inaktiv. Den löst albuminbundna fraktionen anses däremot vara biologiskt aktiv. Vid utredning av androgenstatus skall analys av testosteron alltid kompletteras med SHBG, då vanliga testosteronanalyser bara ger totaltestosteron, dvs. summan av fritt, albuminbundet och SHBG-bundet testosteron. Beräknat fritt eller icke SHBG-bundet testosteron (non SHBG-bound testosteron, NST, summan av fritt och albuminbundet testosteron) eller kvoten mellan testosteron och SHBG i cirkulationen är bra markörer för biologiskt aktivt testosteron.

Hos friska män och kvinnor i fertil ålder föreligger en positiv korrelation mellan cirkulerande testosteron och SHBG. Därigenom är genomsnittsnivån av biologiskt aktivt testosteron, uttryckt som fritt eller icke SHBG-bundet (summan av fritt + albuminbundet) testosteron, relativt konstant och oberoende av SHBG-nivåerna. SHBG påverkas av förändringar i t.ex. näringstillståndet. Sambandet mellan testosteron och SHBG kan därför anses återspegla en strävan att bibehålla ett konstant androgen-anabolt status vid yttre förändringar, vilket dock kräver en intakt hypofys-gonadrelation. Den positiva korrelationen mellan testosteron och SHBG försvinner i samband med t.ex. orkidektomi eller menopaus. Den saknas också hos individer med störd hypofys-gonadrelation, t.ex. vid alkoholinducerad hypogonadism hos män liksom vid hyperandrogenism hos kvinnor. Hos dessa individer kan därför ett till synes normalt testosteronvärde vara förknippat med en patologisk nivå av biologiskt aktivt testosteron. Testosteronanalys skall därför alltid kompletteras med SHBG vid utredning av hypo- respektive hyperandrogenism.

SHBG binder även flera andra androgener (5 α -DHT och 3,17 β -5 α -androstadioler) med hög affinitet, men nivåerna av dessa steroider i perifer cirkulation är låga. De östrogenerna steroiderna Ö2 och 5-ADIOL binds också till SHBG; dock är affiniteten till Ö2 mycket lägre än till testosteron.

Övriga transportproteiner

Albumins bindningskapacitet är mycket stor. Okonjugerade steroider binds mycket löst till albumin, medan sulfokonjugat av typen Ö1S och DHEAS binds starkare och får därmed en lång biologisk halveringstid. Hypoalbuminemi, t.ex. vid levercirros, medför låga cirkulerande nivåer av steroidsulfat. Transkortin (corticosteroid binding globulin, CBG) är det viktigaste perifera bindarproteinet för endogena kortikosteroider liksom för progesteron. Dess förmåga att binda testosteron och östrogener är däremot obetydlig.

Faktabruta 3.3

- SHBG reglerar andelen biologiskt aktivt testosteron i cirkulationen.
- Den SHBG-bundna andelen är biologiskt inaktiv.
- SHBG-nivåerna i cirkulationen regleras bl.a. av tyreoidhormoner (ökar nivåerna) och insulin och IGF-1 (sänker nivåerna).
- Analys av testosteron i kombination med SHBG ger information om den biologiskt aktiva andelen androgener.

Steroidhormonernas metabolism och utsöndring

Huvuddelen av steroidmetabolismen sker i levern och mer än 90% av exkretionen sker via njurarna. Metabolismen av biologiskt aktiva androgener, kortikosteroider och progesteron

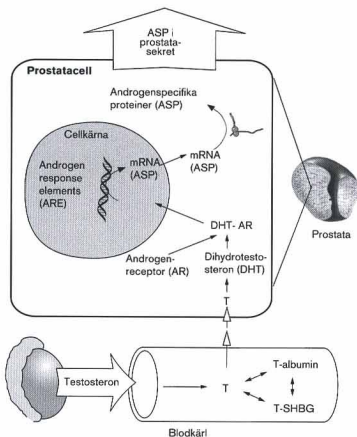
innebär framför allt reduktion i 5α - och 5β -ställning och för androgenernas del också oxidation av 17β -hydroxigruppen till en 17 -oxo-grupp samt konjugering med glukuronsyra och svavelsyra till vattenlösliga konjugat. Även andra typer av konjugat förekommer. Konjugering med glukuronsyra förekommer även i njurarna samt med svavelsyra i stor omfattning i binjurebarken och i testiklarna.

De adrenala och testikulära steroidsulfaten kan spela en viktig roll för biosyntesen av aktiva steroidhormoner. I motsats till glukuronsyra-konjugaten är nämligen sulfater inte enbart att betrakta som exkretionsprodukter utan också som depåformer, vilka perifert och i målorganen kan omvandlas till biologiskt aktiva steroider. Metabolismen av östrogen sker på samma sätt genom hydroxyleringar och konjugeringar. Östronsulfat spelar sannolikt en

viktig roll som depåform av biologiskt aktivt östrogen.

Androgenernas verkningsmekanism

Androgenerna utövar sina effekter på väsentligen samma sätt som de övriga steroidhormonerna (figur 3.4). Icke proteinbundet testosteron och flera metaboliter diffunderar över cellmembranen till de flesta cellerna i kroppen. I cellerna bildas både mer och mindre aktiva metaboliter; bl.a. omvandlas testosteron i vissa celler (t.ex. prostata) till 5α -DHT, som är ett mer potent androgen. I de celler som är androgenkänsliga finns speciella receptorer som binder androgener med hög affinitet. Dessa



Figur 3.4. Skiss som visar androgenernas transport och verkningsmekanism i en prostatacell.

androgenreceptorer torde vara identiska i kroppens alla androgenkänsliga vävnader men finns i högre koncentration i vissa vävnader, bl.a. prostata. De har högst affinitet för 5 α -DHT, därefter för testosteron och lägre affinitet för andra androgenmetaboliter. Vissa syntetiska substanser har högre affinitet för androgenreceptorn (bl.a. metyltrienolon), medan andra blockerar den (bl.a. flutamid) och hämmar därmed den biologiska aktiviteten av endogena androgener. Androgenreceptorn har renats, karakteriserats och dess gen på X-kromosomen har klonats. Den är uppbyggd av en steroidbindande del, som är specifik för androgenreceptorn, och en del som binder till DNA-molekylen och som liknar delar av andra steroidreceptorer.

Androgenreceptorkomplexet bildas troligen i cellen utanför kärnan, varefter det förs in i kärnan och binds till specifika delar på DNA-molekylen (androgen response elements (ARE)), där det kan initiera och styra syntesen av specifika m-RNA. Den biologiska effekten kan inte utövas av enheterna var för sig utan enbart av komplexet. Det finns ett åttiotal kända mutationer som medför att receptorn inte kan mediera biologisk aktivitet. Dessa mutationer, som inte är letala, har bidragit till att förklara steroidreceptorernas verkningsmekanism. En speciell form är Kennedys sjukdom som är X-bunden recessivt ärftlig och orsakas av onormal struktur inom första exonet på androgenreceptorn. Denna sjukdom har diagnostiserats hos ett tjugotal män och yttrar sig som muskel- och nervatrofi vid vuxen ålder.

Principer för klinisk laboratoriediagnostik

De väsentliga steroidhormonerna, steroidbindande serumproteiner (bl. a. SHBG) och hypofyshormonerna i serum bestäms idag med immunologiska mätmetoder.

Vid utredning av misstänkt testikelinsufficiens (med eller utan fertilitetsönskan) och impotensproblem kan bestämning av testosteron, SHBG, FSH, LH och prolaktin vara av värde.

Förhöjt LH och FSH talar för generell testikelskada, medan enbart förhöjt FSH tyder på lokaliserad Sertolicejlskada. Förhöjt prolaktin stör gonadernas funktion och kan bl.a. bero på störd tyreoidaefunktion eller på prolaktinom i hypofysen. Testosteron, SHBG och beräknad T/SHBG-kvot, liksom fritt testosteron, ger mått på den aktiva koncentrationen av androgener.

Vid misstänkt hyperöstrogenism hos män, t.ex. vid gynekomasti, bör bestämning av östron, östronsulfat, prolaktin, testosteron och SHBG ge en god bild av hormonläget. Vid misstänkt steroiddoping bör bestämning av testosteron, SHBG, 17OH-progesteron, FSH och LH ge ledning för bedömning.

I mycket speciella fall kan stimuleringsförsök hjälpa till att ställa diagnosen. Intravenös tillförsel av en stötdos av 100 μ g GnRH ger normalt en ökning av LH (7–8 gånger) och av FSH (ca 2 gånger) inom 10–30 minuter. Denna belastning kan vara av värde vid misstänkt hypofysinsufficiens genom att dåligt svar talar för sådan, medan förhöjt svar ses vid testikelskada.

Vid misstänkt primär testisinsufficiens kan stimulering med hCG vara av värde. Doser mellan 1 000 och 5 000 IE under 3–4 dygn bör minst fördubbla S-testosteronvärdena.

Vi kan förvänta oss att forskningen kommer att visa genetiska varianter hos steroidmetaboliserande enzym, som har klinisk betydelse. Detta kommer att medföra att specifika genetiska analyser i framtiden bör komplettera hormonanalyserna.

Litteratur

- BURGER, H.G.: Clinical utility of inhibin measurements. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76 : 1391–1396, 1993.
- CARLSTRÖM, K., VON SCHOUULTZ, B. & RANNEVIK G.: Sexualhormonbindande globulin (SHBG) – en ny dimension inom androgendiagnostiken. *Läkartidningen* 89:2748–52, 1992.
- COOKE, B.A., CHOI, M.C.K., DIRAMI, G., LOPEZ-RUIZ, M.P. & WEST, A.P.: Control of steroidogenesis in Leydig cells. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 43:445–9, 1992.

- LABARBERA, A. & REBAR, R.W.: Reproductive peptide hormones: Generation, degradation, reception and action. *Clin. Obstet. Gynecol.* 33:576-90, 1990.
- PARKER, L.N.: *Adrenal androgens in clinical medicine*. Academic Press, San Diego 1989.
- RITZÉN, E.M., HANSSON, V. & FRENCH, F.S.: The Sertoli cell. I: Burger, H. & de Kretser, D (red.): *The Testis*. Raven Press, New York 1989, 269-302.
- ROMMERTS, F.F.G. & VAN DER MOLEN, H.J.: Testicular steroidogenesis. *Ibid.* 303-28.
- SIMPSON, E.R., MERRILL, J.C., HOLLUB A.J., GRAHAM-LORENCE, S. & MENDELSON, C.R.: Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells. *Endocrine Rev.* 10:136-48, 1989.
- WALSH, P., RETIK, A.B., STAMEY, T. & VAUGHAN, E.D. (red.) *Campbell's Urology*. 6 uppl., W.B. Saunders, Philadelphia 1992.