5 *Androgena effekter på kvinnor*

KJELL CARLSTRÖM

Detta kapitel avhandlar normalt och patologiskt androgenstatus hos vuxna kvinnor, det senare med inriktning på hyperandrogenism. Hyperandrogenism hos vuxna män är nästan undantagslöst iatrogen och avhandlas i kapitel 25 om missbruk av androgena preparat. Hyperandrogenism hos barn behandlas på motsvarande sätt i kapitel 6 om somatisk pubertetsutveckling.

Hypoandrogenism hos vuxna kvinnor berörs även i detta kapitel.

Androgensyntes hos kvinnan

Normala förhållanden

Syntes av androgener från kolesterol sker normalt endast i gonader och binjurebark. I motsats till vad som är fallet hos mannen är det adrenala bidraget av stor betydelse för kvinnans androgenstatus. Av cirkulerande testosteron svarar binjurebarken hos båda könen normalt för cirka 0,5–1,5 nmol/L. Detta "adrenala" testosteron insöndras inte direkt från binjurebarken utan bildas genom perifer konversion av androstendion (A-4) och dehydroepiandrosteron (DHEA) och dess sulfat (DHEAS). Analys av dessa svaga androgener är därför av värde för att fastslå källan till en eventuell hyperandrogenism. Hos kvinnor svarar ovarierna, direkt och indirekt, för ytterligare 0,5–1 nmol/L och hos män testiklarna för ytterligare 10–40 nmol/L av cirkulerande testosteron.

Binjurebarkens androgensyntes är av i stort sett samma omfattning och regleras på samma sätt hos båda könen. Adrenokortikotropt hormon (ACTH) är gemensam stimulus för såväl kortisol- som androgensyntes, men serumnivåerna av binjurebarksandrogener har, i motsats till kortisolnivån, en markant åldersvariation. Binjurebarkens androgensyntes beskrivs mer ingående i kapitlen 3 och 22.

Under kvinnans fertila period sker ovariets androgensyntes i interstitiella celler, dels i theca interna, dels i hilus och i stromat. I den mognande follikeln svarar theca-interstitialcellerna för LH-stimulerad syntes av A-4. En del av detta A-4 passerar basalmembranen för att i granulosacellerna under stimulans av FSH aromatiseras till östrogen (tvåcellsteorin). Granulosacellerna producerar även progesteron under lutealfasen. I samband med follikelatresin dör oocyter och granulosaceller, medan theca-interstitialcellerna blir hypertrofiska för att därefter omvandlas till sekundära interstitialceller. Under hela denna process bibehåller dessa interstitialceller sin förmåga till LH-stimulerad syntes av A-4. Detta A-4 passerar ut i cirkulationen men omvandlas också i viss omfattning till testosteron i ovariets stroma. Hiluscellerna är den andra kategorin androgenproducerande ovariella interstitialceller. De liknar Leydigceller och innehåller bl.a. Reinkekristaller. I likhet med Leydigcellerna svarar hiluscellerna för en LH-beroende produktion av testosteron.

LH är den viktigaste direkta stimulatorn av ovariets androgensyntes, men även prostaglandin E2 har förmågan att via ökad syntes av cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP) stimulera androgenproduktion. Insulin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) och katekolaminer verkar synergistiskt med LH, medan prolaktin, gonadotropinfrisättande hormon (GnRH), kortisol, epidermal growth factor samt östrogen i mer eller mindre uttalad omfattning hämmar effekten av LH i ovariet. Den synergistiska effekten av insulin och IGF-1 är av särskilt intresse i samband med hyperandrogena tillstånd (se nedan). Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men man spekulerar över uppreglering av LH-receptorer.

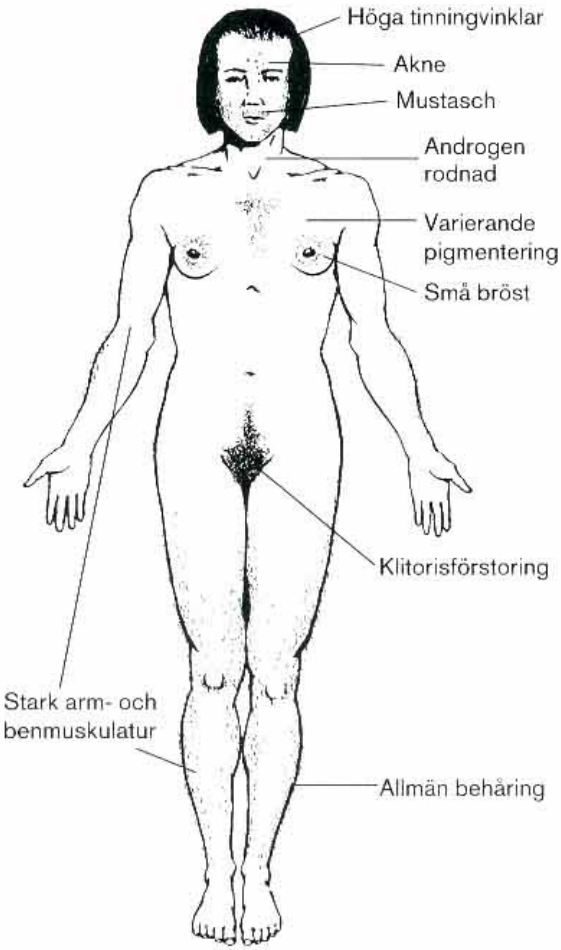
Direkt ovariell sekretion av cirkulerande testosteron svarar under fertil ålder för cirka 20%, medan resten härrör från perifer konversion av A-4 och DHEA/DHEAS. Av A-4 i cirkulationen härrör 25% från ovariell och 65% från adrenal sekretion, medan resterande 10% härrör från perifer konversion av DHEA/DHEAS. Serumnivåerna av testosteron och A-4 har en viss dygnsrytm samt en mindre variation under menstruationscykeln. Denna senare variation är dock obetydlig och behöver inte beaktas i praktisk klinisk diagnostik. I samband med menopausen sjunker den genomsnittliga testosteronnivån med cirka 15% och A-4-nivån med cirka 25%. Samtidigt sjunker dock nivån av SHBG med cirka 15%, varför menopausen i sig inte innebär någon omedelbar minskning av biologiskt aktivt testosteron. Det postmenopausala ovariets androgensyntes är mindre känd, men en betydande testosteronproduktion, bl.a. från hiluscellerna (LH-stimulerad) och från stromat, kvarstår efter menopaus.

Hyperandrogena tillstånd

Klinik

Ökad behåring är det tidigaste tecknet på excessiv androgenpåverkan (figur 5.1). Hypertrikos innebär allmänt ökad behåring hos kvinnor (lanugohår). Denna ökade hårväxt behöver inte vara förknippad med några störningar i menstruationscykeln. Hirsutism är däremot en ökad behåring av manlig typ, som innebär abnorm lokalisering av terminalhår på överläpp, haka, kinder, hals, bröst och rygg. Hirsutism kan ofta vara förknippad med mer eller mindre uttalade menstruationsstörningar, framför allt oligomenorré. Virilism innebär slutligen uttalad hirsutism, håravfall "Geheimeratvinklar", vanligen amenorré, varierande grad av sänkt röstläge, ökad muskelmassa, bröstatrofi och klitorishypertrofi.

Funktionella störningar såsom polycystiskt



Figur.5.1. Utmärkande drag för viriliserad kvinna.

ovariesyndrom (PCO), idiopatisk hirsutism eller minimal adrenal överproduktion av androgener ger sällan eller aldrig upphov till virilism, medan androgenproducerande tumörer i binjurebark eller ovarier, kongenital adrenal 21-hydroxylasdefekt och oftast även Cushings syndrom nästan alltid medför virilisering. Fullt utvecklad virilisering är mycket ovanlig och en vuxen kvinna med virilism skall alltid utredas med avseende på misstänkt androgenproducerande tumör.

Akne är en annan vanlig manifestation av androgenpåverkan. Talgkörtlarna är ett målorgan för androgener, och den s.k. pubertets- eller tonårsaknen hos flickor torde orsakas av att nivåerna av cirkulerande biologiskt aktivt testosteron är högst vid pubertetsstadium III och IV, då SHBG-nivåerna är som lägst.

Då androgenerna är våra endogena anabola steroider är det inte förvånande att hyperandrogena kvinnor, t.ex. PCO-patienter, har ett bra skelett med hög benmineraltäthet.

Polycystiskt ovariesyndrom, PCO

Polycystiskt ovariesyndrom är det vanligaste hyperandrogena tillståndet. Det anses förorsaka 75% av alla fall av hyperandrogenism och förekommer hos 5% av alla kvinnor. PCO utvecklas vid långvarig anovulation och hyperandrogenemi oavsett genes. Även om den vanligaste orsaken till den androgena dominansen vid PCO är ovariell är sålunda polycystiska ovarier vanliga vid adrenal överproduktion av androgener, t.ex. 21-hydroxylasdefekt. Det polycystiska ovariet är vanligen förstorat och innehåller en ökad mängd stroma och hiluseller samt ett stort antal cystiska folliklar i skiftande utmognadsstadier. Symtomen är oligomenorré respektive amenorré (>80%), hirsutism (cirka 70%) och infertilitet. Fetma, inte sällan av manlig typ, förekommer i cirka 40% av fallen.

Ultraljudsundersökning av ovarierna är ett viktigt diagnostiskt hjälpmedel, men bakgrunden till PCO-bilden måste alltid fastställas genom endokrinologisk undersökning. Endokrint karakteriseras PCO av en eller flera av följande avvikelser: förhöjda serumkoncentrationer av androgener av delvis ovariellt ursprung (testosteron, A-4), låga nivåer av SHBG resulterande framför allt i förhöjda värden av biologiskt aktivt testosteron, såsom förhöjd testosteron/SHBG-kvot. Detta senare förekommer i mer än 90% av fallen, medan totaltestosteron endast är förhöjt i cirka 50 %.

"Halvhöga" LH-nivåer som leder till förhöjd LH/FSH-kvot är också vanliga, liksom "halvhöga" nivåer av östrogener, främst östron, medan progesteronnivåerna är låga. LH- och östrogennivåerna skiljer sig härvidlag från de låga nivåer som föreligger vid hypotalamisk amenorré. Lätt förhöjda nivåer av DHEAS förekommer i cirka en tredjedel av fallen, men detta behöver inte återspegla förhöjd binjurebarksaktivitet utan kan vara ett resultat av låg steroidsulfatasaktivitet av "manlig" typ.

Den klassiska teorin för androgenernas roll vid uppkomst av PCO baseras på deras förmåga att framkalla follikelatresi. Förhöjda androgennivåer oavsett ursprung medför att follikeln går i atresi och granulosacellerna dör, varvid progesteron- och östrogensyntes bortfaller. Den minskade negativa feedbacken från östrogen och progesteron medför att LH-nivåerna stiger, vilket leder till ökad ovariell androgenproduktion, som i sin tur medför att fler folliklar blir atretiska etc., och en ond cirkel har etablerats. Till slut är i stort sett alla folliklar atretiska och granulosacellerna ersatta med androgenproducerande celler. Den ökade produktionen av A-4 och den omständigheten att många PCO-patienter är feta medför ökad perifer produktion av östrogener, främst östron. De förhöjda östrogennivåerna i kombination med låga progesteronnivåer ökar hypofysens känslighet för GnRH och leder till ytterligare ökad LH-insöndring.

Insulinresistens med hyperinsulinemi är vanligt förekommande vid PCO. Hyperinsulinemin förorsakas av defekter på receptornivå,

som leder till en kompensatorisk ökning av insulininsöndringen. Genom synergismen med LH leder den ökade insulinnivån till ökad ovariell produktion av testosteron och A-4. Den ökade insulinnivån medför också att leverns SHBG-syntes hämmas, så att nivåerna av SHBG i cirkulationen sjunker, ofta kraftigt. Allt detta leder till förhöjda nivåer av biologiskt aktivt testosteron. Att insulin kan ge sådana excessiva effekter trots en receptordefekt kan bero antingen på att insulinet korsreagerar med receptorer för IGF-1 i ovarier och lever eller på att defekten ligger på ett stadium efter insulinets bindning till dess receptor.

Insulinresistensen utgör en del av det "metabola syndromet", och både hyperandrogenismen och de metaboliska störningarna är sannolikt resultat av hyperinsulinemin och insulinresistensen och inte tvärtom. Kvinnor med PCO och insulinresistens utgör en riskgrupp för hjärt–kärlsjukdom. Den konstanta "halvhöga" östrogennivån i kombination med anovulation och därmed avsaknad av cykliskt progesteronskydd medför också ökad risk för endometriecancer hos alla patienter med PCO. Kvinnor med PCO skall därför alltid behandlas, oavsett fertilitets- eller kosmetiska aspekter. Då fetma är vanlig hos dessa patienter är bantning ett viktigt men svårt inslag i behandlingen. Vid graviditetsönskan används klomifen eller, vid påtaglig hyperandrogenism och/eller metabolisk störning, direkt stimulering med hMG. Föreligger inte graviditetsönskan är behandlingen p-piller av kombinationstyp, som minskar den ovariella androgenproduktionen samtidigt som SHBG-nivåerna höjs.

Idiopatisk hirsutism

Kvinnor med idiopatisk hirsutism, som i amerikanska studier anges utgöra 15% av alla fall av hyperandrogenism, har normala menstruationer, och även laboratoriefynden är normala, trots en distinkt hirsutism. Dessa studier anger dock inte SHBG-nivåer, varför många av dessa patienter med "normala" laboratoriefynd kan ha haft förhöjda nivåer av biologiskt aktivt testosteron. Dock förekommer hirsuta patienter som har helt normala laboratoriefynd. Man har här spekulerat över möjligheten av en ökad konversion av testosteron och androstendion till 5α-dihydrotestosteron (5α-DHT) i hårfolliklarna hos dessa i övrigt endokrint normala kvinnor. Man skall även ha etniska faktorer i minnet. Kvinnor från Syd- och Mellaneuropa och Mellanöstern har som bekant i genomsnitt kraftigare, mörkare och mer framträdande hårväxt än kvinnor av nordiskt ursprung.

Adrenala enzymdefekter

Hydroxylering i position 21 och därefter i position 11ß är de två steg som överför 17α-hydroxiprogesteron (17OHP) till kortisol i binjurebarkens zona fasciculata. 21-hydroxylering ingår även i syntesen av aldosteron i zona glomerulosa (figur 3.1). Vid otillräcklig 21- eller 11ß-hydroxylering är kortisolsyntesen nedsatt, men organismen kompenserar detta med en ökad ACTH-insöndring. Därigenom upprätthålls vanligtvis adekvata basalnivåer av kortisol, men till priset av en ackumulation av stora mängder av prekursorsteroider såsom 17OHP och deras biprodukter, dvs. adrenala androgener. Denna förhöjda androgenproduktion medför virilisering av kvinnor och prepubertala barn.

21-hydroxylasdefekt

21-hydroxylasdefekt, som är en autosomal recessiv rubbning, svarar för mer än 90% av fallen vid adrenala enzymdefekter. Amerikanska källor anger 21-hydroxylasdefekt som orsak till 3% av alla fall av hyperandrogenism, men författarens egna erfarenheter pekar på en betydligt lägre siffra, sannolikt som följd av etniska skillnader. Anlaget för 21-hydroxylasdefekt är vanligt hos folkgrupper som härstammar från medelhavsländerna, och andelen ättlingar till invandrare härifrån torde vara betydligt större i USA än i Norden.

Defekten kan vara enkel och endast omfatta kortisolsyntesen eller saltförlorande varvid

även aldosteronsyntesen drabbas. Debuten kan ske vid födseln men även i puberteten eller i vuxen ålder. Vid den enkla formen är virilisering kardinalsymtomet. Hos saltförlorarna tillkommer elektrolytrubbningar och andra symtom. De endokrina tecknen är förhöjda basalnivåer av 17-OHP, som även stiger markant vid ACTH-belastning (det senare gäller även anlagsbärare) samt förhöjda serumnivåer av A-4, testosteron och ofta, men inte alltid, DHEAS. Dessa patienter svarar på dexametasonhämningstest. SHBG-nivåerna kan vara normala. Hos saltförlorarna är dessutom plasmareninvärdena höga och nivån av aldosteron låg. Behandlingen utgörs av substitution med glukokortikoider och mineralkortikoider.

11β-hydroxylasdefekt

Utredning och behandling av den ovanliga 11ß-hydroxylasdefekten sker enligt likartade principer. 3ß-hydroxisteroiddehydrogenasdefekt och störd reglering av cytokrom P-450c17 är två rubbningar som satts i samband med adrenal och i det senare fallet även ovariell hyperandrogenism. Dessa defekter, liksom lätt överkänslighet hos binjurebarken för ACTH, kan eventuellt spela en roll vid lättare former av adrenalt betingad hyperandrogenism.

Androgenproducerande tumörer i ovarier och binjurebark

Dessa tillstånd är ovanliga orsaker till hyperandrogenism (1% eller mindre av alla fall). Sertoli-/stromacellstumörer, främst arrenoblastom, är de vanligaste androgenproducerande ovarialtumörerna, men en rad andra former förekommer också. Testosteron är den huvudsakliga produkten från androgenproducerande ovarialtumörer, men andra mönster, också omfattande A-4, DHEA och även östrogener, förekommer. Binjurebarkstumörer med enbart androgenproduktion förekommer, och laboratoriediagnostiskt kan dessa vara svåra att skilja från ovarialtumörerna. Hos framför allt postmenopausala kvinnor kan östrogennivåerna också vara förhöjda vid androgenproducerande tumörer som följd av den starkt ökade nivån av aromatiserbart androgen. Cushings syndrom är definitionsmässigt alltid förknippat med höga kortisolnivåer och kan vara orsakat av steroidproducerande binjurebarkstumör, av excessiv hypofysär ACTH-stimulans eller av ektopisk ACTH-stimulation.

Androgenrelaterad infertilitet och subfertilitet

Chansen till framgång vid assisterad befruktning är lägre hos de kvinnor som har en förhöjd testosteron/SHBG-kvot även om tecken på hyperandrogenicitet saknas. Det sämre resultatet hos rökare kan också bero på dessa kvinnors relativa hyperandrogenism.

Endometriecancer och endometriehyperplasi

Postmenopausala kvinnor med endometriecancer har inte bara förhöjda endogena östrogennivåer utan också klart förhöjda nivåer av DHEAS, A-4 och testosteron samt förhöjd testosteron/SHBG-kvot. Androgenernas roll vid uppkomsten av förändringar i endometriet kan kanske förklaras av att uterus och mannens periuretrala körtlar har samma embryologiska ursprung, och båda organen är känsliga för såväl androgen som östrogen.

Hypoandrogenism

Androgener spelar en viktig roll hos både kvinna och man med avseende på anabola effekter och sexualdriften. Bilateralt ooforektomerade kvinnor får en mer utpräglad postme-

nopausal osteoporos än de som genomgår en naturlig menopaus. Även psykosexuella funktioner påverkas i negativ riktning. Bilateral ooforektomi reducerar cirkulerande testosteronnivåer med cirka 50%, även postmenopausalt. Hypoandrogenism kan misstänkas förekomma även vid vissa former av grav primär eller sekundär ovarialinsufficiens, vid Mb. Addison (även välsubstituerad sådan) samt vid översubstitution (ofta kallad "god" substitution) med glukokortikoider vid t.ex. adrenal 21-hydroxylasdefekt. Androgentillskott vid t.ex. substitution med glukokortikoider eller östrogener har hittills prövats i ringa omfattning, men kan bli mer vanligt i framtiden.

Laboratoriediagnostik

Bestämning av testosteron, SHBG och DHEAS skall utföras vid all misstänkt hyperandrogenism. Vid misstänkt PCO kompletteras med analys av A-4 (viktigt substrat för bildning av 5α-DHT i hud och hårfolliklar hos kvinnor), LH, FSH och östron. Vid misstänkt adrenal 21-hydroxylasdefekt tillkommer analys av 17OHP, eventuellt i samband med ACTH-belastning. Därtill kommer dexametasonhämningstest där såväl 17OHP som androgener (testosteron, A-4 och DHEA/DHEAS) mäts. Vid misstänkt androgenproducerande tumör eller Cushings syndrom tillkommer analys av kortisol i serum och urin och eventuellt ACTH i plasma samt hämningstest med dexametason.

Förhöjda testosteronvärden kan återspegla såväl ovariell som adrenal hyperandrogenism, medan förhöjt DHEAS anger adrenalt ursprung. Som tumregel gäller att testosteron- respektive DHEAS-värden som är högre än den dubbla övre referensgränsen talar för tumör, Cushings syndrom eller adrenal hydroxylasdefekt. Värden under denna gräns är dock självfallet ingen garanti för att någon av dessa orsaker inte föreligger. Om upprepade prov visar stigande androgennivåer är även detta tecken på tumör. Förhöjd testosteron/SHBG-kvot kan förekomma vid normala individuella värden för både testosteron och SHBG, nämligen i de fall testosteron ligger i det övre referensområdet och SHBG i det nedre. Denna kombination förekommer aldrig hos friska regelbundet menstruerande kvinnor, men inte sällan vid PCO.

Litteratur

Aiman, J.: Virilizing ovarian tumors. *Clin. Obstet. Gynecol. 34*:835–47,1991.

Carlström, K., von Schoultz, B. & Rannevik, G.: Sexualhormonbindande globulin – en ny dimension inom androgendiagnostiken. *Läkartidningen 89*:2748–52,1992.

Erickson, G.F., Magoffin, D.A., Dyer, C.A. & Hofeditz, C.: The ovarian androgen producing cells: A review of structure/function relationships. *Endocrine Rev. 6*:371–99,1985.

Lobo, R.A.: Hirsutism in polycystic ovary syndrome: Current concepts. *Clin. Obstet. Gynecol. 34*: 817–26,1991.

Möllerström, G., Carlström, K., Lagrelius, A. & Einhorn, N.: Is there an altered steroid profile in patients with endometrial carcinoma? *Cancer 72*: 173–181, 1993.

Parker, L.N.: *Adrenal Androgens in Clinical Medicine*. Academic Press, San Diego 1989.

Poretsky, L.: On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states.