

Androgenen

E.G.W.M. LENTJES

Testosteron is niet het enige androgeen in de mens, maar er zijn andere steroïden, als androsteendion en DHEA, met androgene eigenschappen. Testosteron wordt gemaakt in bijnier, testis en ovarium, maar een groot deel ervan kan ook uit androsteendion en DHEA worden gevormd in diverse weefsels. Voor de synthese van de androgenen is een groot scala aan enzymen nodig, maar de activiteit van deze enzymen in de bijnier en gonaden is wisselend. Zo zijn de enzymen 11-hydroxylase en 21-hydroxylase alleen in de bijnier actief en onderscheidt het ovarium zich van de testis door een zeer actieve aromatasactiviteit. In de bijnier staat de synthese onder ACTH-regulatie (via cortisol) en in de gonaden onder LH-regulatie. Androgenen hebben een belangrijke rol in de mannelijke differentiatie van de embryonale gonaden en de secundaire geslachtskenmerken. Daarnaast hebben ze o.a. een anabool effect in de eiwit- en botopbouw.

Trefwoorden: androgenen; testosteron; steroïden

Sinds de oudheid is bekend dat de testikels nodig waren voor de ontwikkeling en behoud van de mannelijke kenmerken. Het idee dat hierbij hormonen een rol spelen is ontstaan toen in 1849 Berthold experimenten uitvoerde met jonge hanen. Verwijdering van de testikels zorgde voor reductie van de kam en verlies van kleur en seksueel gedrag. Wanneer de testikels in de buik werden geïmplanteerd dan bleven de hanen viriel. Deze kapoentest is lange tijd een belangrijke assay geweest om de activiteit van mannelijke hormoonextracten te testen.

Androgenen zijn een groep C₁₉-steroïden, nodig bij genetisch mannelijke individuen voor de ontwikkeling van de embryonale gonaden in de testis. De androgenen bepalen ook de ontwikkeling en handhaving van de secundaire geslachtsorganen als penis, scrotum, prostaat, vesiculae seminalis, ductus deferens en epididimus, maar ook van de secundaire geslachtskenmerken als lichaamsbouw, beharing, spiermassa, verdeling van vet en gedrag. Naast deze werking hebben de androgenen een anabool effect op de eiwit- en botstofwisseling. Ze stimuleren de eiwit-synthese en remmen de eiwitafbraak.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, locatie WKZ, Utrecht

Correspondentie: dr. E.G.W.M. Lentjes, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Specieel Endocrinologisch Laboratorium, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht.
E-mail: EGWM.Lentjes@lab.azu.nl

In vrouwen fungeren de androgenen als precursors voor de oestrogenen.

Synthese

Androgenen worden gevormd in de bijnieren en de gonaden, maar kunnen ook in een aantal weefsels worden gevormd uit voorstadia. In figuur 1 is schematisch de androgeensynthese en -afbraak weergegeven. De eerste stap in de synthese van androgenen in de bijnier is de omzetting, in het mitochondrion, van cholesterol in pregnenolon o.i.v. het enzym CYP11A1 (volgens de oude nomenclatuur het P450_{sc} 'side-chain cleavage'-enzym, of 20-22-desmolase). Dit is de snelheidsbepalende stap in de steroïdsynthese in de bijnier, die wordt bepaald door het transport door het 'steroidogenic acute regulatory protein' van cholesterol van het buiten-, naar het binnemembraan van het mitochondrion. Daarna zijn er nog vier verschillende cytochroomP450-enzymen nodig om testosteron te maken. Deze P450-enzymen (P staat voor pigment, vanwege het karakteristieke absorptiemaximum bij 450 nm) brengen elektronen, afkomstig van NADPH, over via zuurstof op steroïden.

De volgende stap in de androgeensynthese is 17-hydroxylering door CYP17, die in de bijnier niet in de zona glomerulosa plaatsvindt, maar in de twee binnenste zones, de zona reticularis en fasciculata. Het microsomale enzym CYP17 zorgt voor zowel de hydroxylering van C₁₇ als ook voor de klieving van de 2C-zijketen aan C₁₇ (17,20-lyaseactiviteit) tot de zgn. C₁₉-steroïden. Zonder deze klieving van de zijketen fungeren de gevormde producten als precursors van de cortisolsynthese. De C₁₉-steroïden gevormd uit 17-hydroxypregnenolon zijn dihydro-epiandrosteron (DHEA) en het gesulfateerde DHEA (DHEAS). DHEA kan vervolgens door het enzym 3 β -hydroxysteroiddehydrogenase (3 β -HSD- Δ^{4-5} -isomerasecomplex) worden omgezet in androsteendion, een ander belangrijk bijnierandrogeen. Androsteendion wordt in de bijnier echter met name gevormd uit 17-hydroxyprogesteron, dat door 3 β -HSD-activiteit uit 17-hydroxypregnenolon wordt gevormd, en klieving van de C₁₇-zijketen door 17,20-lyase. Androsteendion kan tenslotte door het enzym 17 β -hydroxysteroiddehydrogenase (17 β -HSD type 3) worden omgezet in testosteron. De zwakke androgenen DHEA, DHEAS en androsteendion worden in de bijnier maar voor een klein deel omgezet in testosteron, daarentegen gebeurt dit veel meer door perifere conversie.

De testis bestaat uit twee functionele eenheden: een netwerk van tubuli voor productie en transport van sperma, en interstitiële Leydig-cellen voor de produc-

tie van androgenen. In de Leydig-cel van de testis staat de snelheidsbepalende stap (klieving zijketen van cholesterol) onder controle van LH. Hierna verloopt de synthese voornamelijk via de Δ^5 -route, d.w.z. via 17-hydroxypregnenolon en DHEA. De A-ring-oxidatie dmv het 3β -HSD- $\Delta^{4,5}$ -isomerasecomplex is de laatste stap in de testosteronvorming. Behalve testosteron, het belangrijkste product in de testis, wordt er ook o.a. dihydrotestosteron (DHT), androsteron, androsteendion en 17-hydroxyprogesteron gesecreteerd. Er wordt maar 25 μ g testosteron opgeslagen in de testis, daarentegen circa 6 mg/ dag uitgescheiden.

Het volwassen ovarium omvat een cortex, medulla en hilum (entree van bloedvaten en zenuwen). De cortex bevat een laag kiemepitheel met de follikels. Het merg bestaat uit stroma, waarin een aantal celtypen te onder-

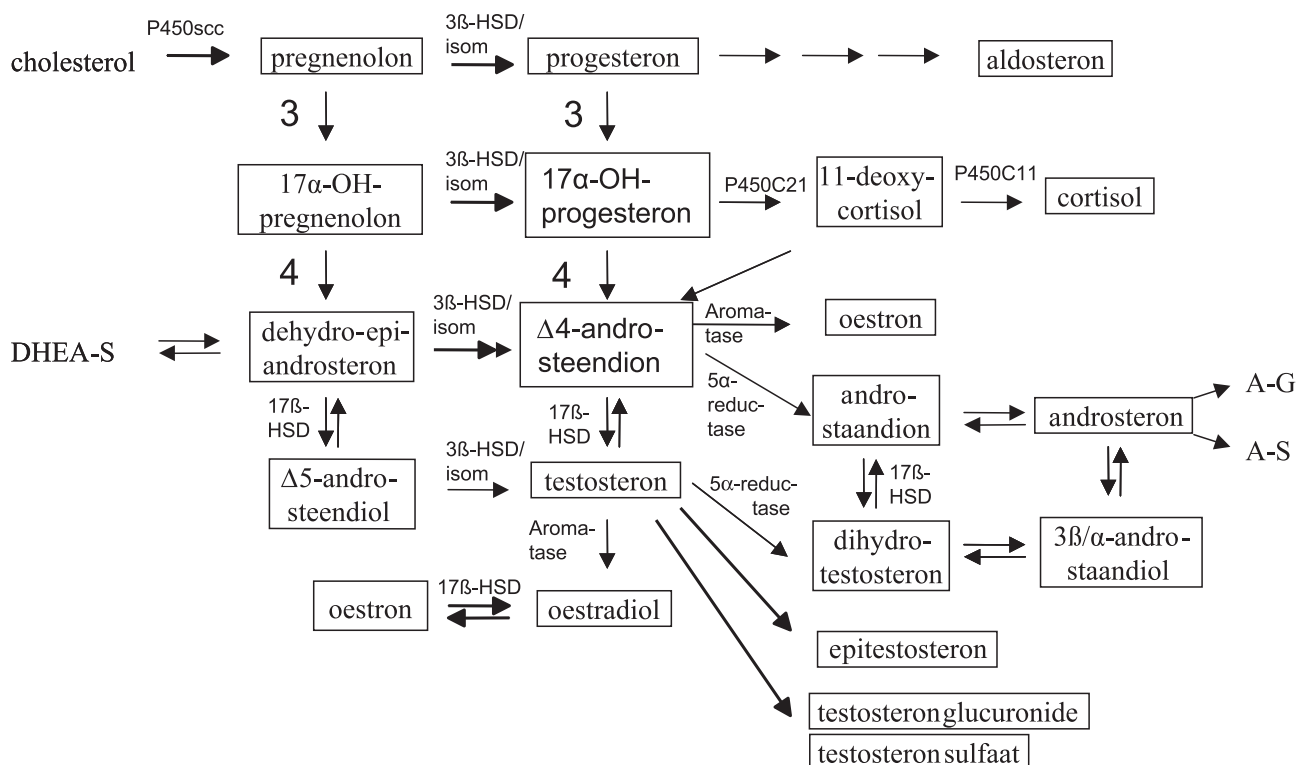
scheiden zijn: bindweefsel-, contractiele en interstitiële cellen. Uit deze laatste cellen ontwikkelen zich de theca interna en externa die de Graafse follikel omgeven. De belangrijkste androgeenproducerende cellen zijn de thecacellen. Diverse C19-steroiden worden in de thecacellen, onder LH-controle, gesynthetiseerd en uitgescheiden: DHEA, androsteendion, testosteron en dihydrotestosteron, waarvan het belangrijkste androsteendion is. Deze androgenen zijn noodzakelijk voor de groei van kleine follikels, maar wanneer de androgeenproductie te hoog wordt zal dit de rijping van een follikel tot dominante follikel juist remmen.

Een deel van het gevormde androsteendion wordt uitgescheiden in plasma, een ander deel wordt, onder FSH-controle, in de granulosa cel omgezet in oestron door aromataseactiviteit (CYP19), en in oestradiol door 17β HSD-type-1-activiteit. Het ovarium levert

Tabel 1. Overzicht van de gegevens van de synthese en binding van androgenen

		Androgenen (1)				Eiwitbinding (2)			T1/2	Relatieve androgeen-potentie
		Synthese (mg/dag)	Bijnier (%)	Gonaden (%)	Perifeer (%)	SHBG (%)	Albumine (%)	Vrij (%)		
Testo	M	6	<1	95	<5	45-65	35-55	3	10-100 min	100
	V	0,2-0,3	20	25-35	45-60	50-75	25-50	1		
Adion	M	3				2,8	88	7,9		10
	V	2-5	40-70	30-60	10-15					
DHEA	V	6-8	50	25	25	3,4	92,5	4,1	25 min	5
DHEAS	V	8-16	>90	<10	<10				11 uur	5
DHT	M	0,3	0	25-50	50-80	60	39	0,9		300

Afkortingen: M, man; V, vrouw; Testo, testosteron; Adion, androsteendion; DHEA, dihydro-epiandrosteron; DHEAS, dihydro-epiandrosteronsulfaat; SHBG, sex-hormoon bindend globuline; DHT, dihydrotestosteron



Figuur 1. Schematisch weergave van de androgeensynthese en metabolisme in bijnier en gonaden.

circa 25% van de testosteronsecretie per dag (0,06 mg/dag), maar er wordt 30 maal meer androsteendion uitgescheiden (1,6 mg/dag), vergelijkbare hoeveelheden als de bijnieren uitscheiden. De bijdrage aan DHEA van de ovaria is maar 10% van die van de bijnieren.

In de menopausale vrouw is de androsteendionsynthese in de thecacel verwaarloosbaar. Wel wordt er relatief veel oestron gemaakt, maar dit is afkomstig van bijnierandrosteendion dat perifeer wordt omgezet in oestron.

Metabolisme

Testosteron in de circulatie kan als precursor of prohormoon fungeren voor twee actieve metabolieten: testosteron kan een irreversibele reductie ondergaan tot het 5 α -gereduceerde DHT, dat een veel sterkere androgene activiteit heeft (factor 3 t.o.v. testosteron) en de A-ring van testosteron kan worden gearomatiseerd tot oestrogenen. Dit gebeurt voornamelijk in de perifere weefsels, voornamelijk vetweefsel.

Ook de uit de bijnier afkomstige androgenen kunnen als precursor dienen voor DHT en oestradiol: via androsteendion \rightarrow oestron \rightarrow oestradiol en androsteendion \rightarrow androstaandion \rightarrow DHT.

Het metabolisme van de androgenen verloopt via een aantal richtingen (figuur 1).

Testosteron en androsteendion ondergaan de volgende reacties.

1. Reductie van de dubbele band C4=C5, waarna er twee isomeren ontstaan, t.w. het 5 α -isomeer (H op C5 staat trans t.o.v. van C10-positie, zoals bij androsteron) en het 5 β -isomeer (H staat cis t.o.v. C10, zoals bij etiocholanolon).
2. Reductie van de 3-ketogroep tot een 3-OH-groep. Ook nu zijn er weer twee configuraties mogelijk: de 3 α -hydroxy (zoals bij androsteron en etiocholanolon) en 3 β -hydroxy (zoals bij epiandrosteron).
3. Reductie van de ketogroep op C17 van androsteendion door 17 α HSD, waardoor epitestosteron wordt gevormd.

Het metabolisme van DHEA verloopt op dezelfde manier, behalve dan dat het eerst irreversibel wordt omgezet in androsteendion.

Uit de bijnier kunnen 11-oxy-17-ketosteroiden worden gevormd: 11-oxy-etiocholanolon en 11-oxy-androsteron.

Tabel 2. Gegevens over de metabole klaring, secretiesnelheid en referentie-interval van androsteendion en testosteron.

Steroid	MCR ¹ (l/dag)	SR ² (mg/dag)	Referentie-interval volwassenen (nmol/l)
Androsteendion	M: 2200	Testis: 1,6	2,8- 7,3
	V: 2000	Ovarium: 2,8	3,1-12,2
Testosteron	M: 950	Testis: 6,2	6,9-34,7
	V: 500	Ovarium: 0,06	0,7- 2,8

¹ MCR, de metabole klaring is het volume bloed dat per tijdseenheid volledig is geklaard van een steroid.

² SR, de secretiesnelheid is de hoeveelheid steroid gemeten in de veneuze afvloed van een klier.

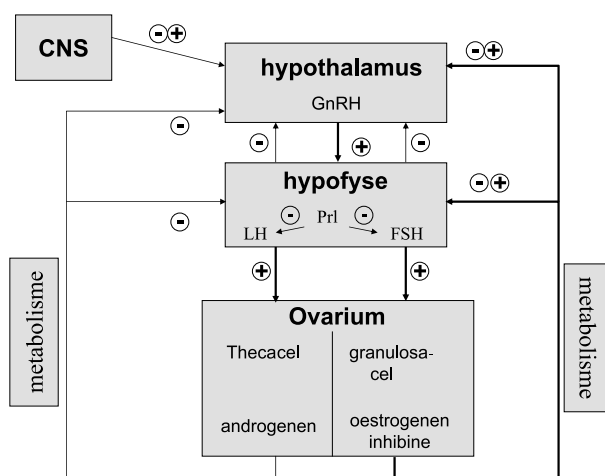
De metabolieten worden geconjugeerd aan sulfaat en glucuronide om vervolgens te worden uitgescheiden in de urine. Glucuroniden domineren etiocholanolon en androsteron en de 11-oxy-17-ketosteroid(bijnierandrogenen)metabolieten; DHEA is er alleen als het DHEA-sulfaat aanwezig.

Regulatie androgeensynthese

Bijnier: Androgenen geproduceerd in de bijnier (DHEA, androsteendion en testosteron) staan onder ACTH-regulatie en volgen hetzelfde circadiane ritme als cortisol. Alleen DHEA-sulfaat vertoont geen ritme omdat de halfwaardetijd veel langer is. Wanneer de bijnieren door dexamethason worden geremd zullen ook de androgenen worden geremd en bij ACTH-stimulatie van de bijnier worden deze steroiden in verhoogde mate uitgescheiden. Echter, in personen die gecastreerd zijn zullen de androgeenspiegels niet verder dalen dan tot circa 20% van het uitgangsniveau na langdurige remming door dexamethason. In een aantal andere situaties zien we dat de bijnierandrogen- en -cortisol synthese niet parallel verlopen. Vanaf de adrenarche (6-8 jaar) stijgt de androgeensynthese en deze bereikt een piek in de puberteit, terwijl de cortisolproductie gelijk blijft. Deze divergentie wordt ook gezien tijdens vasten, verouderen, bij anorexia nervosa en tijdens ernstige ziekte. Dit suggereert dat de bijnierandrogeensynthese door nog een andere factor wordt gereguleerd. Gedacht is aan prolactine of IGF-1, maar hiervoor is het definitieve bewijs nog niet geleverd.

Testis: LH bindt op het celoppervlak van de Leydigcel aan een G-proteïne-gekoppelde receptor met zeven transmembraandomeinen. Door activatie van diverse kinases wordt de aanmaak van enzymen voor de testosteronbiosynthese geactiveerd. Er is een overmaat aan LH-receptoren: de testosteronsynthese bereikt al een maximum wanneer nog maar een fractie van de receptoren is geactiveerd.

Na LH- en hCG-binding is er een receptor-downregulatie en is er sprake van een desensitisatie met een



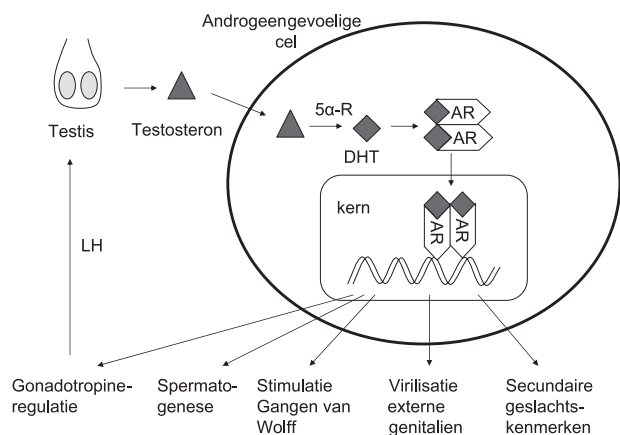
Figuur 2. Hypothalamus-hypofyse-gonadenas. GnRH: gonadotropine-releasing hormoon; Prl: prolactine; LH: luteïniserend hormoon; FSH: follikelstimulerend hormoon; +: stimulerend, -: inhiberend.

verminderde respons van de Leydig-cel voor LH: de 17,20-lyasestap wordt geremd, waardoor ophoping van 17-OH-progesteron en 17-OH-pregnenolon, pregnenolon en progesteron. Oestradiolbinding remt eveneens 17,20-lyase en tevens 17-hydroxylase-enzymen.

Ovarium: De ovariële secretie van androgenen staat onder controle van LH en FSH. Androsteendion is het steroïde dat in de grootste hoeveelheden wordt gemaakt in de thecacel van het ovarium als respons op LH-binding aan de receptor. Oestradiol en oestron worden uit androsteendion gevormd na FSH-stimulatie, maar dit gebeurt in de granulosa-cel (figuur 2). Er is een complexe regulatie van de LH-werking door intracriene, autocriene en paracriene modulatie om te voorkomen dat er teveel androgenen worden geproduceerd. Er zijn een aantal stoffen die de androgeensynthese moduleren: inhibine stimuleert en activine remt de androgeenproductie, androgenen zelf stimuleren reciprook de inhibinesynthese. IGF-1 en met name insuline zijn krachtige stimulators van androgeen- en oestrogeensynthese. Andere stimulators zijn catecholamines, prostaglandines en angiotensine en remmers zijn: leptine, TGF- β , CRH, tumor necrosis factor.

Hypothalamus-hypofyse-gonadenas

Secretie van de LH en FSH wordt gereguleerd door de gecombineerde werking van LHRH en van gonadale steroïden en peptiden (bv. inhibine). LHRH, het releasing hormoon van LH en FSH, ook wel gonadotropine releasing hormoon (GnRH) genoemd, wordt vanuit een aantal centra in de hypothalamus gesecreteerd op een pulsatiele manier. Deze centra staan zelf weer onder controle van andere hersencentra, die middels catecholaminerge, dopaminerge en endorfinegerelateerde mechanismen invloed hebben op de amplitude en frequentie van de LHRH-pulsen. Deze pulsatiele afgifte van LH en FSH is essentieel voor een normale menstruele cyclus.



Figuur 3. Mechanisme van de androgeenwerking. Testosteron wordt intracellulair gereduceerd tot dihydrotestosteron waarna het bindt aan de androgeenreceptor. Deze wordt geactiveerd en dimeriseert, waarna het intranucleair kan binden aan 'hormone-responsive elements' op het DNA. Hierna kan transcriptie plaatsvinden en kunnen de weergegeven effecten worden waargenomen (afhankelijk van het ontwikkelingsstadium).

Het LHRH, een decapeptide, bindt aan celoppervlakte-receptoren van de hypofyse, gekoppeld aan G-proteïnen. De hoeveelheid LH en FSH die wordt gesecreteerd door de hypofyse is afhankelijk van de leeftijd en de hormonale status.

LH bindt aan hoogspecifieke LH-receptoren (een G-proteïne-gekoppelde zeven-transmembraanreceptor) op het celmembraan van testis en ovarium. Via diverse tussenstappen worden de enzymen in de testosteronbiosynthese geactiveerd. Door de LH-verhogingen zullen het aantal LH-receptoren op de Leydig-cel worden verlaagd, waardoor de Leydig-cellen verminderd reageren op LH. Hiermee wordt de testosteronproductie in de testis gereguleerd.

FSH speelt een indirecte rol in de steroïdensynthese. FSH zorgt voor de maturatie van de Leydig-cellen en voor verhoging van het aantal LH-receptoren. Daarnaast activeert FSH in de Sertoli-cellen de synthese van het SHBG en de aromataaseactiviteit die testosteron omzet in oestradiol. Deze rol heeft FSH ook in de granulosa-cel van het ovarium.

De gonadale steroïden oestradiol, testosteron en progesteron spelen een belangrijke rol in de feedback-regulatie van LHRH, LH en FSH. Oestradiol werkt remmend op de hypothalamische LHRH-secretie, maar kan ook op de hypofyse werken, waarschijnlijk eerder door modulatie van de LHRH-werking op de hypofyse dan beïnvloeding van de mRNA-niveaus van LH en FSH. Bij hoge concentratie stimuleert oestradiol juist de LHRH-afgifte en verhoogt het de mRNA-transcriptie van LH- β . Progesteron reguleert de gonadotropinesecretie door de LHRH-pulsegenerator in de hypothalamus te remmen. Androgenen verlagen de LH-mRNA-niveaus, maar hebben geen effect op FSH- β -mRNA. Inhibine, een glycoproteïne-hormoon, gemaakt in de Sertoli-cellen van de testis, granulosa-cellen van het ovarium, gonadotrope cellen in de hypofyse en in de placenta, heeft een remmende werking op de secretie van FSH en niet op LH. Er zijn twee vormen van inhibine, type A en B, met een gemeenschappelijke α -subunit en een verschillende β -unit. De heterodimeer $\beta_A\beta_B$ en homodimeren $\beta_A\beta_A$ en $\beta_B\beta_B$ stimuleren de FSH-afgifte (activinen).

Vlak na de geboorte, vanaf dag 12, is de LHRH-secretie actief en kunnen er perioden van LH- en FSH-afgifte zijn, tot een half jaar (jongens) of 1 jaar (meisjes). Daarna is de negatieve feedback op de LH- en

Tabel 3. Omrekeningsfactoren en molecuulgewichten van androgenen

	Omrekening	Terug	Molecuulgewicht
Testosteron	ng/ml x 3,47 = nmo/l	x 0,288	288,4
Androsteendion	ng/ml x 3,49 = nmo/l	x 0,286	286,4
DHEA	ng/ml x 3,47 = nmo/l	x 0,288	288,4
DHEAS	μ g/ml x 2,70 = μ mol/l	x 0,37	390,5 (Na-zout)
DHT	ng/ml x 3,45 = nmo/l	x 0,29	290,4

FSH-secretie zeer gevoelig voor gonadale steroïden en blijven LH en FSH laag en zijn alleen met ultrasensitieve methoden te meten. Twee jaar voor het begin van het ontwikkelen van de secundaire geslachtskenmerken stijgt het 'setpoint' voor de negatieve feedback door gonadale steroïden geleidelijk aan en beginnen LH en FSH te stijgen met name in amplitude, veel minder in frequentie, en FSH stijgt in het begin meer dan LH. Aanvankelijk gebeurt dit met name tijdens de slaap. Tijdens de puberteit is er een toename van de LH- en FSH-secretie en krijgt het systeem het volwassen patroon, met elke 90 minuten een puls. Secundaire geslachtskenmerken beginnen, de spermatogenese wordt geïnitieerd en bij de meisjes ontwikkelt de hypofyse zich zodanig dat oestradiol nu ook een postieve feedback kan geven, waardoor de LH-'surge' gaat ontstaan en ovulatie mogelijk wordt. Tijdens de menstruele cyclus is er een ingewikkeld patroon in gonadotropinesecretie. Dit kan worden gereproduceerd door tijdens de gehele cyclus consequent dezelfde LHRH-pulsen te geven

Werkingsmechanisme androgenen

Het gen voor de androgeenreceptor is gelegen op het X-chromosoom (Xq11-12). Er zijn acht exonen die coderen voor een intracellulair receptoreiwit met een DNA- en een androgeenbindingsdomein en een N-terminaal deel dat betrokken is bij de regulatie. Testosteron gaat door het celmembraan heen en wordt in het cytoplasma omgezet door 5α -reductase tot DHT (figuur 3). Dit DHT bindt aan een androgeenreceptor-'heat shock protein'-complex, induceert een conformatieverandering waardoor 'heat shock protein' vrijkomt, waarna twee androgeenreceptoren dimeriseren. Deze geactiveerde androgeenreceptor wordt naar de nucleus getransporteerd en bindt aan specifieke DNA-'hormone response elements' en initieert transcriptie, translatie en eiwitsynthese.

Testosteron heeft een direct effect op de gangen van Wolff, ten tijde van de aanleg van de gonaden, en de spermatogenese. Testosteron remt de gonadotropinesecretie door een negatieve feedback op de hypothalamus-hypofyseas, remt de borstontwikkeling, verdikt de stembanden waardoor de stem zwaarder wordt, stimuleert libido en potentie, terwijl de 5β -derivaten van testosteron erythropoëtine verhogen. De 5α -gereduceerde vorm, of DHT, zorgt voor de virilisatie van de externe genitaliën, de ontwikkeling van de urethra in de penis en de prostaat. Evenzo zorgt DHT voor de ontwikkeling van acne, verlies van haar volgens een mannelijk patroon, lichaamsbouw, baardhaar en voor een deel pubishaar.

Omstandigheden die van invloed kunnen zijn op de androgeenconcentratie

Circadiaan ritme

Testosteron laat een circadiaan ritme zien met een variatie over de dag van 20-40%. Er is een hoge ochtendwaarde rond 6:00-8:00 uur en een dalwaarde rond 20:00-22:00 uur. Dit circadiane ritme van testosteron wordt weerspiegeld in de urine-uitscheiding van testosteron. Ook voor epitestosteron is er een cir-

cadiaan ritme. Bij oudere mannen (60-80 jaar) is er een lagere ochtendpiek voor testosteron, waardoor afvlakking van het circadiane ritme (3).

Leeftijd

In de testis zijn er morfologische veranderingen met de leeftijd, met een afname in Sertoli- en Leydig-cellen. Mogelijk ter compensatie stijgen LH en FSH met de leeftijd.

In mannen blijkt, vanaf de derde decade, uit diverse cross-sectionele en longitudinale studies testosteron te dalen, wat een afspiegeling is van de verminderde productie in de testis. Vrij testosteron daalt sterker dan totaal testosteron, veroorzaakt door een stijging van de sexhormoonbindendglobuline(SHBG)concentratie (circa 75% stijging van 20 naar 80 jaar). De vrije testosteronconcentratie bij 80-jarigen is ongeveer 1/3 van die bij 20-jarigen (4). In een Belgische studie onder 302 gezonde mannen daalde de testosteron ongeveer 35-40% over gemiddeld 45 jaar en de vrije testosteron halveerde over deze periode (5). In een longitudinale studie in 890 mannen daalde de testosteron 0,8% per jaar (cross-sectioneel) of 1,6% per jaar (longitudinaal) (6).

Ook in vrouwen wordt een daling gezien van zowel testosteron als DHEAS, bij gelijkblijvende SHBG-concentraties (7).

Endocriene ziekten

Overmatige androgeensynthese kan dus primair komen vanuit de bijniere of de gonaden. In de bijnier kan dit in geval van een 21-hydroxylase- of 11-hydroxylasedeficiëntie, een androgeenproducerend adenoom of carcinoom, t.g.v. het syndroom van Cushing (bijnierstimulatie door overmatige ACTH-stimulatie vanuit de hypofyse). Er kan een testosteronproducerende tumor zijn (Leydig-celhyperplasie of -carcinoom, of een ovariumtumor) in de testis of het ovarium, of een hCG-producerende tumor (hepatoom, hepatoblastoom, teratoom of epithelioom van gonaden, mediastinum of glandula pinealis). Het hCG kan de LH-receptor activeren en daarmee de androgeenproductie. Doordat FSH niet stijgt vindt er geen sterke volumetoename plaats van de testis. Een tweetal aandoeningen van de LH-receptor kunnen leiden tot androgeenstijgingen: 1) een mutatie in de LH-receptor ter hoogte van de bindingsplaats van het G-eiwit (de receptor is continu ingeschakeld; een autosomaal recessieve aandoening); 2) McCune-Albright syndroom, dat bestaat uit de trias: café-au-lait-vlekken, fibreuse displasie van de lange beenderen en pubertas praecox, veroorzaakt door een mutatie in het gen dat codeert voor het G-alfa-eiwit; ook hier is de LH-receptor continu geactiveerd, ook zonder LH-binding.

Etniciteit

De testosteronuitscheiding van Aziaten is lager dan die van Kaukasiërs. In urine is de testosteron-epitesteronratio van Aziaten lager dan van Kaukasiërs.

Menstruele cyclus

Er is geen verschil in testosteronconcentraties in de vroege folliculaire en de midluteale fase (8, 9).

Tijdens de menstruele cyclus is er wel een verandering in de micro-omgeving van het ovarium. De LH- en FSH-concentraties variëren en daarmee de androgeensynthese in de thecacellen. Dit leidt tot variatie in de androgeensynthese en androgeen/oestrogeen-verhouding in het ovarium: in de preantrale follikels worden er meer androgenen (verhoogde 5 α -reductase) gevormd dan oestrogenen, terwijl de Graafse follikel door verhoogde aromataaseactiviteit meer oestrogenen produceert.

Levensstijl

Rokers hebben een iets (circa 5%) hogere totaal-testosteron- en SHBG-concentratie, maar een gelijk vrij testosteron.

Het effect van androgenen op de vetverdeling is algemeen bekend. Er bestaat een inverse relatie tussen testosteronconcentraties en de hoeveelheid abdominaal visceraal vet. Dit type vet induceert een verlaging in de SHBG en daarmee ook de totaaltestosteronconcentratie. Het is niet duidelijk of verlaagde testosteronspiegels de oorzaak zijn van een toename in het viscerale vet of omgekeerd. Toename van dit vet is geassocieerd met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit t.g.v. cardiovasculaire ziekten en diabetes mellitus. Dit viscerale vet heeft, vergeleken met vet op andere plaatsen, een hogere metabole 'turnover rate', door een hogere concentratie van β -adrenerge (induceren lipolyse), glucocorticoïde (verhogen LPL-activiteit) en androgene (remmen LPL- en verhogen lipolyseactiviteit) receptoren. Het viscerale vet draineert direct op de lever en voorziet de lever van hoge concentratie vrije vetzuren, wat leidt tot verminderde insulineklaring door de lever, verhoogde VLDL-synthese en toename van de glucosesynthese.

Medicijnen

Er zijn vele steroïden op de markt verkrijgbaar met androgene activiteit. Dit onderdeel zal in een ander artikel worden behandeld.

Literatuur

1. Nelson DH (ed). The adrenal cortex. Physiological function and disease. Philadelphia: WB Saunders 1980.
2. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testos-

- sterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58-68.
3. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1278-1281.
4. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Human Biol* 1981; 53: 499.
5. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 955.
6. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men: Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-731.
7. Guay A, Munarriz R, Jacobson J, Talakoub L, Traish A, Quirk F, Goldstein I, Spark R. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part A. Serum androgen levels in women aged 20-49 years with no complaints of sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; 16: 112-120.
8. Massafra C, De Felice C, Agnusdei DP, Gioia D, Bagnoli F. Androgens and osteocalcin during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 971-974.
9. Elliott KJ, Cable NT, Reilly T, Diver MJ. Effect of menstrual cycle phase on the concentration of bioavailable 17-beta oestradiol and testosterone and muscle strength. *Clin Sci* 2003; 105: 663-669.

Summary

Androgens. Lentjes EGWM. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 28-33.

Testosterone is not the only androgen in men; other steroids, like androstenedione and DHEA, also have androgenic properties. Testosterone is synthesised in the adrenal and the testis and ovaries, but a large amount is synthesised in the periphery from androstenedione and DHEA. The synthesis of these steroids in the adrenal and gonadal glands require several enzymes, but the nature and quantity of steroids produced by each gland are different, which is inherent in the degree of activity of the enzymes. For example, the enzymes 11-hydroxylase and 21-hydroxylase are present only in the adrenals and the distinction between the ovaries and the testis lies in the fact that the ovaries have an active aromatising enzyme system. Steroid synthesis in the adrenal is under the control of ACTH (and the feedback regulation of cortisol) and in the gonadal glands under the control of LH.

Androgens are required for masculine differentiation of the genital tract and for secondary sex characteristics. In addition, the androgens contribute to for instance protein and bone mass.