

Ανασκόπηση

Ανδρογόνα στον άνδρα: παραγωγή και φυσιολογία

Η. Κατσίκης¹,
 Ν. Α. Γεωργόπουλος²,
 Π. Βαρνάβας²,
 Ε. Τιμαμπούλου¹,
 Β. Ζουρνατζή¹,
 Δ. Πανίδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο διάμεσο τμήμα των όρχεων βρίσκονται τα κύτταρα Leydig. Η διαφοροποίηση των κυττάρων αυτών γίνεται από την LH. Επιπλέον, η LH διεγείρει τη σύνθεση της τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig. Η τεστοστερόνη δρα και με ενδοκρινικό και με παρακρινικό και αυτοκρινικό τρόπο μέσα στον όρχι. Ποσοστό υψηλότερο από το 95% της ορμόνης αυτής προέρχεται από τους όρχεις, που συνθέτουν 6-7mg τεστοστερόνης την ημέρα. Στους φυσιολογικούς άνδρες, η τεστοστερόνη μεταφέρεται στο αίμα συνδεδεμένη κατά 44% με τη σφαιρίνη, που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG), και κατά 54% με αλβουμίνη, ενώ μόνο το 2% της ολικής τεστοστερόνης κυκλοφορεί ως ελεύθερη. Η τεστοστερόνη αποτελεί πρόδρομη ουσία δύο σημαντικών ορμονών: της διϋδροτεστοστερόνης, η οποία παράγεται από την τεστοστερόνη με την επίδραση της 5α-αναγωγάσης, και της οιστραδιόλης, που παράγεται από την τεστοστερόνη με την επίδραση της αρωματάσης. Τα ανδρογόνα, με κύριο εκπρόσωπο την τεστοστερόνη, επηρεάζουν, όχι μόνο τα κλασικά ανδρογονοεξαρτώμενα όργανα (μυς, προστάτης, σπερματοδόχες κύστες, επιδιδυμίδες, όρχεις), αλλά σχεδόν κάθε ιστό, όπως, για παράδειγμα, τον υποθάλαμο, την υπόφυση, τους νεφρούς, το σπλήνα, το ήπαρ, την καρδιά και τους σιελογόνους αδένες.

Όροι ευρετηρίου: ανδρογόνα, τεστοστερόνη, κύτταρα Leydig.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ανδρογόνα στον άνδρα παράγονται από τα κύτταρα Leydig του όρχι και από τα κύτταρα της δικτυωτής ζώνης του φλοιού των επινεφριδίων. Το κύριο ανδρογόνο των όρχεων είναι η τεστοστερόνη (T), ενώ από το φλοιό των επινεφριδίων παράγονται πρόδρομα στεροειδή με ασθενή ανδρογονική δράση, όπως η ανδροστενδιόνη (A), η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S).

Τα κύτταρα Leydig προέρχονται από τη διαφοροποίηση των κυττάρων του μεσεγχύματος της γεννητικής ταινίας κατά την έβδομη εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής. Τα κύτταρα αυτά φτάνουν στο μέγιστο αριθμό και βαθμό διαφοροποίησης μέχρι τη 15^η εμβρυϊκή εβδομάδα και, στη συνέχεια, βαθμιαία υποστρέφουν. Τα εμβρυϊκά κύτταρα Leydig, υπό τη διέγερση της χοριονικής γοναδοτροπίνης (hCG) του πλακούντα, παράγουν ανδρογόνα, τα οποία είναι απαραίτητα για τη διαφοροποίηση των πόρων του Wolff προς έσω γεννητικά όργανα άρρενος και για τη διαφοροποίηση των έξω γεννητικών οργάνων του εμβρύου προς την κατεύθυνση του άρρενος¹. Τα

¹Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

²Τμήμα Ενδοκρινολογίας της Αναπαραγωγής, Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Πατρών

Αλληλογραφία:

Δ. Πανίδης
 Ενδοκρινολόγος
 Μητροπόλεως 119
 54 622, Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 992915
 E-mail: panidisd@med.auth.gr
 Κατατέθηκε: 15/9/08
 Εγκρίθηκε: 30/12/08

κύτταρα Leydig παραμένουν ανενεργά από το δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης μέχρι και την προεφηβική περίοδο, οπότε ενεργοποιούνται εκ νέου και συνθέτουν ανδρογόνα, κάτω από την επίδραση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Τα κύτταρα αυτά, που καταλαμβάνουν το 3% του όγκου των όρχεων στον ενήλικα, όπως και εκείνα του φλοιού των επινεφριδίων, φέρουν τα χαρακτηριστικά των κυττάρων που εκκρίνουν στεροειδείς ορμόνες, δηλαδή: σύστημα Golgi, πλούσιο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, πρωτεϊνικά έγκλειστα (κρύσταλλοι Reinke), άφθονα μιτοχόνδρια με χαρακτηριστική μορφολογία, λιποσταγονίδια χοληστερόλης, πολλά υπεροξειδοσώματα και, βέβαια, ένζυμα της στεροειδογένεσης².

ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Η πρώτη ύλη για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων είναι η χοληστερόλη, η οποία προέρχεται είτε από πρόσληψη της κυκλοφορούσας στο πλάσμα χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL) από τα κύτταρα Leydig, ή από υδρόλυση εστέρων της χοληστερόλης, που είναι αποθηκευμένοι στα σταγονίδια λιπιδίων, ή από de novo σύνθεσή της από το οξικό οξύ στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου. Η χοληστερόλη από το κυτταρόπλασμα μεταφέρεται στην έξω μεμβράνη του μιτοχονδρίου, με μηχανισμούς που δεν έχουν, πλήρως, διευκρινιστεί. Στη διεργασία αυτή φαίνεται να εμπλέκονται διάφορες πρωτεΐνες, όπως η STAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein), η SCP2 (Sterol Carrier Protein 2), η SAP (Steroidogenesis Activator Polypeptide), η PBR (Peripheral Benzodiazepine Receptor) και ο προοδότης της DBI (Diazepam Binding Inhibitor)^{3,4,5}. Στην έξω μεμβράνη του μιτοχονδρίου βρίσκεται το ενζυμικό σύμπλεγμα CSCC (Side Chain Cleavage Enzyme Complex), το οποίο αποτελείται από φλαβοπρωτεΐνες και από την 20-22 δεσμολάση της χοληστερόλης (P450sc), που κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP11A στο χρωμόσωμα 15q23-24. Το ενζυμικό σύμπλεγμα CSCC μετατρέπει τη χοληστερόλη σε πρεγνενολόνη, η οποία, στη συνέχεια, μεταφέρεται στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου ολοκληρώνεται η βιοσύνθεση των ανδρογόνων μέσω δύο διαφορετικών οδών: της οδού της Δ4-Ανδροστενδιόνης (πρεγνενολόνη → προγεστερόνη → 17α-OH-προγεστερόνη → Δ4-ανδροστενδιόνη → τεστοστερόνη) και της οδού της Δ5-Ανδροστενδιόνης (πρεγνενολόνη → 17α-OH-πρεγνενολόνη → DHEA → Δ5-ανδροστενδιόνη → τεστοστερόνη). Στον άνθρωπο η Δ4 οδός φαίνεται να προεξάρχει και στον εμβρυϊκό όρχι και στον όρχι του ενήλικα².

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Η σύνθεση της T ρυθμίζεται, κατά κύριο λόγο, από

την LH, η οποία εκκρίνεται από τα γοναδοτρόπα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης κατά εκκριτικά επεισόδια, ως αποτέλεσμα των εκκριτικών επεισοδίων της εκλυτικής των γοναδοτροπινών υποθαλαμικής ορμόνης (GnRH). Ύστερα από τη σύνδεση της LH με το μεμβρανικό υποδοχέα της, στο κύτταρο Leydig πυροδοτείται το μονοπάτι της αδενυλικής κυκλάσης, με ενδοκυττάρια αύξηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσύνης (cAMP) και με ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA). Επιπλέον, πυροδοτείται το μονοπάτι της φωσφολιπάσης C, με ενδοκυττάρια αύξηση του Ca⁺⁺ και της διακυλογλυκερόλης, που οδηγούν σε ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Οι παραπάνω κινάσες ενεργοποιούν, με φωσφορυλίωση, την υδρολάση των εστέρων της χοληστερόλης, παράγοντας ελεύθερη χοληστερόλη, αλλά και πρωτεΐνες, που εμπλέκονται στη μεταφορά της χοληστερόλης στην έξω μεμβράνη του μιτοχονδρίου. Επιπλέον, η PKA και η PKC διεγείρουν την de novo σύνθεση της STAR πρωτεΐνης, που είναι απαραίτητη για τη μεταφορά της χοληστερόλης από την έξω στην έσω μεμβράνη του μιτοχονδρίου και την παραγωγή του ενζύμου 20-22 δεσμολάση, που διασπά την παράπλευρη αλυσίδα της χοληστερόλης μετατρέποντάς την σε πρεγνενολόνη. Ακόμη, η LH διεγείρει την έκφραση των γονιδίων, που κωδικοποιούν τα ένζυμα της στεροειδογένεσης, και, κυρίως, επάγει τα επίπεδα της 17-υδροξυλάσης και της 17-20 δεσμολάσης (κυτόχρωμα P450c17), που καταλύει το κύριο βήμα για τη σύνθεση των ανδρογόνων.

Πλήθος παραγόντων τροποποιούν, θετικά ή αρνητικά, τη δράση της LH στον όρχι, ρυθμίζοντας τη στεροειδογένεση^{6,7}. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται ορμόνες (ινσουλίνη, προλακτίνη, αυξητική ορμόνη), βιοδραστικά πεπτίδια και αυξητικοί παράγοντες, που δρουν με αυτοκρινικό ή παρακρινικό τρόπο. Οι παράγοντες αυτοί προέρχονται από:

- α) τα κύτταρα Leydig, όπως ο παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1), που δρα θετικά, και η αγγειοτενσίνη-II (A-II), ο υποθαλαμικός εκλυτικός παράγοντας (CRF) της κορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), η αργινίνη-βαζοπρεσίνη (AVP) και ο αυξητικός παράγοντας των όγκων-β (TGF-β), που δρουν αρνητικά,
- β) τα κύτταρα Sertoli, όπως ο IGF-1, η ενδοθηλίνη και η ανασταλίνη με θετική δράση και η ακτιβίνη, η AVP, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ο αυξητικός παράγοντας των όγκων-α (TGF-α), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF) με αρνητική δράση,
- γ) το σπερματοκύτταρο, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) με αρνητική δράση και
- δ) τα περιωληναριακά κύτταρα.

Η ημερήσια παραγωγή T από τους όρχεις ανέρχεται

σε 6-7mg, που αντιστοιχεί στο 95% της ολικής παραγωγής T (TT) στον ενήλικα άνδρα, ενώ τα επινεφρίδια και το ήπαρ έχουν μικρή συμμετοχή στην παραγωγή της. Από τους όρχεις παράγονται, επίσης, μικρές ποσότητες ασθενών ανδρογόνων, όπως η A, η DHEA, καθώς και μικρή ποσότητα (50-100μg/ημέρα) του πολύ ισχυρού ανδρογόνου διϋδροτεστοστερόνη (DHT)⁸.

Ανδρογόνα παράγονται και στο επινεφρίδιο με κύριους εκπροσώπους την DHEA-S και την A. Τα ανδρογόνα αυτά είναι υπεύθυνα για την αδρεναρχή και στα αγόρια και στα κορίτσια.

ΕΚΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Η T διέρχεται με διάχυση την κυτταρική μεμβράνη και εισέρχεται στο διάμεσο χώρο, όπου σύμφωνα με τη διαφορά συγκέντρωσης και το ρυθμό ροής του φλεβικού αίματος, ο οποίος είναι πολύ υψηλότερος του ρυθμού ροής του υγρού που κατακλύζει το διάμεσο χώρο, διαχέεται και εγκαταλείπει τον όρχι, μέσω του φλεβικού δικτύου. Τα επίπεδα της T του ορού στους άνδρες, τα οποία κυμαίνονται από 300 έως 1100ng/dl, παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας, με τις υψηλότερες τιμές (peak) το πρωί (08.00) και τις χαμηλότερες (nadir) το βράδυ (22.00). Ο εικοσιτετράωρος ρυθμός έκκρισης της T ακολουθεί την κατά ώσεις έκκριση της LH.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, το 44% της T, που κυκλοφορεί στο αίμα, είναι συνδεδεμένο πολύ ισχυρά με μία β-σφαιρίνη, τη σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG), το 54%, περίπου, συνδέεται με μικρότερη συγγένεια με λευκοματίνες και μόλις το 2% κυκλοφορεί σε ελεύθερη μορφή (FT). Το ελεύθερο κλάσμα της T και εκείνο που συνδέεται χαλαρά με λευκοματίνες αποτελούν τη βιοδιαθέσιμη T, ενώ το κλάσμα που είναι συνδεδεμένο με την SHBG αποτελεί απόθεμα T στην κυκλοφορία του αίματος. Η SHBG είναι ετεροδιμερής γλυκοπρωτεΐνη, με μοριακό βάρος 95kDa. Παράγεται στο ήπαρ και η συγκέντρωσή της στον ορό μεταβάλλεται από διάφορους παράγοντες. Συγκεκριμένα, η SHBG αυξάνεται από τα οιστρογόνα και τη θυροξίνη. Επιπλέον, αυξάνεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η οξεία και χρόνια ηπατική νόσος και ο υπογοναδισμός. Αντίθετα, τα επίπεδα της SHBG στον ορό ελαττώνονται από τα ανδρογόνα και τα κορτικοειδή. Ακόμη ελαττώνονται στην παχυσαρκία και σε καταστάσεις απώλειας λευκώματος. Η SHBG, εκτός από την T, συνδέει, με μικρότερη συγγένεια, την E2 και την DHT. Η τελευταία, κυκλοφορεί σε ελεύθερη μορφή σε ποσοστό 0,8%⁹.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Το μεγαλύτερο ποσοστό της T (90-95%), που υπάρ-

χει στην κυκλοφορία, μεταβολίζεται, κυρίως, στο ήπαρ, αλλά και στο νεφρό, στο λιπώδη ιστό και στους μυες, σε ανενεργούς μεταβολίτες, με τη δράση οξειδωτικών ενζύμων. Τα κυριότερα προϊόντα του μεταβολισμού της είναι τα 17-κετοστεροειδή, η ανδροστερόνη και η αιτιοχολανολόνη, τα οποία, αφού συνδεθούν με θειικό ή γλυκουρονικό οξύ στις θέσεις C3 και C17, καθίστανται υδατοδιαλυτά και απεκκρίνονται στα ούρα. Ένα μικρό μέρος της T εκκρίνεται στη χολή, αλλά επαναροφάται από το έντερο και εισέρχεται εκ νέου στην κυκλοφορία.

Μικρό ποσοστό της T μετατρέπεται σε δραστικούς μεταβολίτες: 4% σε DHT, 1-5% σε E2, και, περίπου, 2% σε A⁹. Η DHT, που είναι ο βιολογικά δραστικός μεταβολίτης της T σε ορισμένους ιστούς-στόχους, προκύπτει από τη δράση του ενζύμου 5α-αναγωγάση (αναγωγή στη θέση C4-C5 του διπλού δεσμού της T). Πρόκειται για ενδοπλασματικό ένζυμο με δύο ισομορφές, οι οποίες κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια και παρουσιάζουν 50% ομολογία. Ο τύπος 1 κωδικοποιείται από το γονίδιο SRD5A1, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5p15, και εκφράζεται στους περιφερικούς μη ανδρογονοεξαρτώμενους ιστούς, όπως το δέρμα του τριχωτού της κεφαλής, το ήπαρ και ο νεφρός. Ο τύπος 2 κωδικοποιείται από το γονίδιο SRD5A2, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2p23, και εκφράζεται στον όρχι, στο πέος, στην ουρήθρα, στο όσχεο, στον προστάτη και στις ανδρογονοεξαρτώμενες περιοχές του δέρματος (εφηβικό, μασχάλη, πρόσωπο, άκρα)¹⁰. Η 17β-οιστραδιόλη προκύπτει από αρωματοποίηση της T με τη δράση του μικροσωμιακού ενζύμου κυτόχρωμα P450 αρωματάση². Το ένζυμο αυτό, που καταλύει και τη μετατροπή της A σε οιστρόνη (E1), κωδικοποιείται από το γονίδιο CYP19, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q21.1 και εκφράζεται σε διάφορους ιστούς (γονάδες, λιπώδης ιστός, εγκέφαλος, μαστός, πλακούντας). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η E2 μπορεί να είναι ακόμη και ο πραγματικός διαμεσολαβητής μίας δράσης της T, όπως συμβαίνει με την αρρενοποίηση του εγκεφάλου.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Η T εισέρχεται στο κύτταρο-στόχο με απλή διάχυση όπου, ανάλογα με τον ιστό, είτε ασκεί από μόνη της την ανδρογονική δράση (μυϊκός και λιπώδης ιστός, οστά, αιμοποιητικό σύστημα, επιδιδυμίδα, σπερματικός πόρος, σπερματοδόχες κύστεις), ή ανάγεται από την 5α-αναγωγάση στο δραστικό μεταβολίτη της, τη DHT (προστάτης, πέος, όσχεο, ουρήθρα, δέρμα). Η T και η DHT, εντός του κυτταροπλάσματος του κυττάρου-στόχου, συνδέονται με τον ανδρογονικό υποδοχέα (AR), ο οποίος έχει μεγαλύτερη συγγένεια προς τη DHT παρά προς την T. Το σύμπλοκο ανδρογόνου-υποδοχέα εισέρχεται στον πυρήνα, όπου συνδέεται σε ειδικές πε-

ριοχές του DNA, υποβοηθούμενο, ενδεχομένως, από επικουρικές πρωτεΐνες. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην πυροδότηση της μεταγραφής συγκεκριμένων γονιδίων και καταλήγει στη σύνθεση πρωτεϊνών, οι οποίες συντελούν στην εμφάνιση της ανδρογονικής δράσης στο κύτταρο-στόχο. Είναι χαρακτηριστικό ότι όλες, σχεδόν, οι δράσεις των ανδρογόνων αναστέλλονται από αναστολές σύνθεσης είτε του RNA ή των πρωτεϊνών.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Οι δράσεις των ανδρογόνων μπορεί να διαιρεθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) σε εκείνες που αφορούν το γεννητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της σπερματογένεσης και, β) σε εκείνες που αφορούν τα περιφερικά όργανα-στόχους (οστά, μυϊκό σύστημα, λάρυγγας, καρδιαγγειακό σύστημα, λιπώδης ιστός, δέρμα, αιμοποιητικό σύστημα, κεντρικό νευρικό σύστημα).

α) Γεννητικό σύστημα

Μεταξύ της έβδομης και της όγδοης εμβρυϊκής εβδομάδας αρχίζει η έκκριση της T από τα εμβρυϊκά κύτταρα Leydig, η οποία είναι απαραίτητη:

- (i) για τη διαφοροποίηση των πόρων του Wolff προς έσω γεννητικά όργανα άρρενος (επιδιδυμίδα, σπερματικός πόρος, σπερματοδόχες κύστες) και
- (ii) για τη διαφοροποίηση των έξω γεννητικών οργάνων του εμβρύου προς την κατεύθυνση του άρρενος (όσχεο, πέος, σθηραγωγώδης μούρα της ουρήθρας, προστάτης). Η διαφοροποίηση των έξω γεννητικών οργάνων επιτυγχάνεται από τη DHT και όχι από την T¹. Έτσι, η απουσία δράσης της T και της DHT κατά την εμβρυϊκή ζωή έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση άρρενος ψευδεμφροδιτισμού.

Στην ήβη, η DHT είναι απαραίτητη για την αύξηση του μεγέθους του πέους, για την αύξηση της μελάγχρωσης και της ρυτίδωσης του οσχέου και για την ανάπτυξη του προστάτη και τη διέγερση εκκρίσεών του. Η T προκαλεί μεγέθυνση των σπερματοδόχων κύστεων και διεγείρει τις εκκρίσεις τους. Τέλος, οι υψηλές συγκεντρώσεις της ενδοορχικής T (400-600mg/gr ιστού) και της DHT, που παράγεται τοπικά, παίζουν σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια της σπερματογένεσης, της φυσιολογικής ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων, της μεταφοράς τους και της γονιμοποιητικής τους ικανότητας^{12,13}.

β) Σκελετός

Τα ανδρογόνα επηρεάζουν τα οστά, επιδρώντας και στην οστεοβλαστική και στην οστεοκλαστική δραστηριότητα^{14,15}. Κατά την εφηβεία, επιδρούν αρ-

χικά στο φλοιώδες και στο δοκιδώδες οστού, διεγείροντας τη ραγδαία αύξησή του, έτσι ώστε η αύξηση των επιπέδων της T να ακολουθείται από αύξηση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης και της οστικής μάζας¹⁶. Προς το τέλος της εφηβείας, η T διακόπτει τη γραμμική αύξηση του σώματος, δεδομένου ότι προκαλεί σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών. Τα ανδρογόνα ασκούν τις παραπάνω δράσεις τους στα οστά είτε άμεσα, μέσω των ανδρογονικών υποδοχέων, ή έμμεσα, μέσω της ενίσχυσης της έκκρισης και της δράσης της αυξητικής ορμόνης, καθώς και ύστερα από την αρωματοποίησή τους σε οιστραδιόλη, η οποία δρα στους οιστρογονικούς υποδοχείς των οστών.

γ) Μυϊκός ιστός

Η T ασκεί αναβολική δράση στο μυϊκό ιστό, όπως προκύπτει από μελέτες σε υπογοναδικούς άνδρες, στους οποίους, ύστερα από εξωγενή χορήγηση T, παρατηρήθηκε αύξηση της μυϊκής μάζας και βελτίωση της μυϊκής ισχύος¹⁷⁻¹⁹. Σε επίπεδο μυϊκής ίνας, η T διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών, γεγονός που οδηγεί στην αύξηση της διαμέτρου της. Η δράση αυτή φαίνεται να ασκείται έμμεσα, μέσω διέγερσης της έκφρασης του IGF-1 και καταστολής της έκφρασης της συνδετικής πρωτεΐνης-4 του IGF-1 (IGF-1 BP4)¹⁹. Τέλος, υπάρχουν μελέτες που στηρίζουν την άποψη ότι η T ενδέχεται να δρα ευοδωτικά στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης²⁰.

δ) Λιπιδαιμικό προφίλ

Τα ανδρογόνα φαίνεται ότι ελαττώνουν τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL), ενώ αυξάνουν τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL), καθώς και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στον ορό.

ε) Λιπώδης ιστός

Η T αποτελεί βασικό ορμονικό παράγοντα, που ρυθμίζει την ποσότητα, την κατανομή και τη μεταβολική δραστηριότητα του λιπώδη ιστού. Συγκεκριμένα, ύστερα από την αύξηση των επιπέδων της T στα έφηβα αγόρια, παρατηρείται σχετική ελάττωση του λιπώδη ιστού, καθώς αυξάνει η ελεύθερη λίπους μάζα, ενώ το ολικό ποσό του λίπους παραμένει σταθερό²¹. Ακόμη, η T είναι υπεύθυνη για την ελάττωση του υποδόριου λίπους στα άκρα και τη σταδιακή εναπόθεση λίπους στην περιοχή της κοιλιάς (κεντρική παχυσαρκία). Ωστόσο, από διάφορες μελέτες, η παχυσαρκία κεντρικού τύπου φαίνεται να σχετίζεται και με χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα T στον ορό^{22,23}.

Μία επιπλέον δράση της T στο λιπώδη ιστό, η οποία

αναγνωρίστηκε την τελευταία δεκαετία, αφορά στη ρύθμιση της έκκρισης της λεπτίνης από το λιποκύταρο. Έτσι, τα επίπεδα της λεπτίνης βρίσκονται σε αρνητική συσχέτιση με εκείνα των ανδρογόνων και οι άνδρες εμφανίζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης στο πλάσμα σε σχέση με τις γυναίκες, σε όλα τα στάδια της ζωής (φυλετικός διμορφισμός)²⁴⁻²⁸.

στ) Δέρμα

Η Τ, ύστερα από τη μετατροπή της σε DHT υπό την επίδραση της 5 α -αναγωγάσης, ασκεί τη δράση της στις ανδρογονοεξαρτώμενες δομές του δέρματος, δηλαδή στους θυλάκους των τριχών, στους σμηγματογόνους αδένες και στους αποκρινείς αδένες. Έτσι, οι αυξημένες συγκεντρώσεις ανδρογόνων στα αγόρια κατά την εφηβεία διεγείρουν τους θυλάκους των τριχών στις ανδρογονοεξαρτώμενες περιοχές του δέρματος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση τριχώσης στο γένειο, στο εφίβαιο, στις μασχάλες και στα άκρα. Παράλληλα, διογκώνονται οι σμηγματογόνοι αδένες και αρχίζει η παραγωγή σμήγματος, ενώ διεγείρονται και οι εκκρίσεις των αποκρινών ιδρωτοποιών αδένων του περινέου και της μασχάλης. Οι δράσεις αυτές κατά την εφηβεία οδηγούν στην εμφάνιση λιπαρότητας του δέρματος, ακμής, σμηγματόρροιας και χαρακτηριστικής οσμής της μασχάλης και των γεννητικών οργάνων.

ζ) Λάρυγγας

Η Τ ασκεί ιδιαίτερη δράση στα ανατομικά στοιχεία του λάρυγγα, μεγεθύνοντάς τον και αυξάνοντας το πάχος των φωνητικών χορδών, με αποτέλεσμα το χαρακτηριστικό ανδρικό βράγχος της φωνής.

η) Αιμοποιητικό σύστημα

Τα ανδρογόνα αυξάνουν τον αριθμό και τη μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέσω δύο μηχανισμών:

- (i) διεγείρουν τη σύνθεση της ερυθροποιητίνης στο νεφρό και
- (ii) επιδρούν άμεσα στους ερυθροβλάστες του μυελού των οστών, αυξάνοντας την παραγωγή τους²⁹.

Επιπλέον, τα ανδρογόνα επηρεάζουν την αιμοστατική λειτουργία του οργανισμού με διάφορους τρόπους. Συγκεκριμένα, φαίνεται να αυξάνουν τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων³⁰, ευνοώντας τη θρομβογένεση, ενώ, αντίθετα, αυξάνουν τη σύνθεση της αντιθρομβίνης III και της πρωτεΐνης C και ελαττώνουν τα επίπεδα ινωδογόνου και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), με αποτέλεσμα να ενισχύουν τις αντιπηκτικές ιδιότητες του αίματος και την ινωδολύση³¹.

θ) Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Η αναστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών και της GnRH, μέσω του μηχανισμού παλίνδρομης ρύθμισης, οφείλεται, κυρίως, στην άμεση δράση της Τ, καθώς ο εγκέφαλος δεν μπορεί να παράγει DHT. Ωστόσο, η κυκλοφορούσα στο αίμα DHT, καθώς και η παραγόμενη στον υποθάλαμο E2, συμμετέχουν, σε ορισμένο βαθμό, στις δράσεις της Τ, ασκώντας αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις³². Επίσης, η αύξηση της σεξουαλικής διάθεσης (libido), η ικανότητα διατήρησης της στύσης και η επιθετική συμπεριφορά, πιστεύεται ότι οφείλονται στις δράσεις των ανδρογόνων στον εγκέφαλο.

Summary

Katsikis I, Georgopoulos N.A, Varnavas P, Timamopoulou E, Zournatzi V, Panidis D.

*Androgens in man: production and physiology
Helen Obstet Gynecol 21(1): ???-???, 2009*

The most important cells of the interstitial compartment of the testes are the Leydig cells. The differentiation of these cells into Leydig cells is induced by LH. Furthermore, LH stimulates testosterone synthesis in the Leydig cells. Testosterone acts both as an endocrine and local (paracrine and autocrine) factor within the testis. More than 95% of the existing androgens derive from the testis, which synthesizes about 6-7mg testosterone per day. In normal men, only 2% of total testosterone circulates freely in blood, while 44% is bound to SHBG and 54% to albumin. The binding affinity of testosterone to albumin is about 100 times lower compared to SHBG. Testosterone is a precursor of two important hormones: through 5 α -reduction it gives rise to the highly biologically active hormone 5 α -dihydrotestosterone (DHT) and through aromatization to estradiol. In primates, the androgen receptor can be found not only in the classical androgen-dependent organs, such as muscles, prostate, seminal vesicles, epididymis and testes, but also in almost every tissue, e.g. hypothalamus, pituitary, kidney, spleen, liver, heart and salivary glands.

Key words: androgens, testosterone, Leydig cells.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rey R., Picrd JY. Embryology and Endocrinology of genital development. Bailliere's Clin Endocrinol Metabol 1998; 12: 17-33.
2. de Kretser DM, Risbridger GP, Kerr JB. Male Reproduction: Functional Morphology. In: DeGroot JL, Jameson JL (Eds), Endocrinology, Saunders 2001; 3: 2209-31.

3. Lin D, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, Rogol A, Miller WL. Role of Steroidogenic Acute Regulatory Protein in Adrenal and Gonadal Steroidogenesis. *Science* 1995; 267: 1828-31.
4. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the Acute Production in Steroidogenic Cells. *Endocr Rev* 1996; 17: 221-244.
5. Papadopoulos V. Peripheral-Type Benzodiazepin/Diazepin Binding Inhibitor Receptor: Biological Role in Steroidogenic Cell Function. 1994; 14: 222-40.
6. Saez JM. Leydig cells: endocrine, paracrine and autocrine regulation. *Endocr Rev* 1994; 15: 574-626.
7. Huhtaniemi I, Toppari J. Endocrine, paracrine and autocrine regulation of testicular steroidogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1995; 377: 33-54.
8. Focko F, Rommerts G. Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism, and nongenomic actions. In: Nieschlag E, Behre HM. (Eds) *Testosteron: action, deficiency, substitution*, 2nd Edition, Springer, 1998: 1-31.
9. Granner DK. Hormones of the Gonads. In: *Harper's Review of Biochemistry*. Lange, California, 1985: 570-86.
10. New MI, White PC. Genetic disorders of steroid hormone synthesis and metabolism. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 525-54.
11. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens, *Endocr Rev* 1987; 8: 1-28.
12. Adamopoulos DA, Nicopoulou S. Androgens and spermatogenesis: pathophysiology and therapeutic considerations. In: Martinez-Garcia F, Regadera J (eds) *Male Reproduction*, Churchill Communications Europe Espana Madrid 1998: 135-45.
13. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, Stanton PG, De Kretser DM, Pratis K, Robertson DM. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: Insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl* 2002; 23: 149-62.
14. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 854-7.
15. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, Murray R, Manolagas SC. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis and bone mass by androgens. The role of androgen receptor. *J Clin Invest* 1995; 95: 2886-95.
16. Krabbe S, Hummer L, Christiansen C. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty. II. Relationship between mineralization and serum testosterone. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 745-9.
17. Tricker R, Casaburi R, Storer TW, Clevenger B, Berman N, Shirazi A, Bhasin S. The effects of supraphysiological doses of testosterone on muscle size and strength in men. *N Eng J Med* 1996; 81: 3754-8.
18. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men - a Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3469-75.
19. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkinson C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, Ferrando A. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995; 269: E 820-6.
20. Blanco CE, Popper P, Mycevych P. Sarcopenia: issues in testosterone replacement of older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1659-60.
21. Roemmich JN. Alterations in body composition during adolescence. *Curr Opin Endocrinol Metab* 1998; 5: 11-8.
22. Vermeulen A. Decreased androgen levels in obesity in men. *Ann Med* 1996; 28: 13-5.
23. Tchernof A, Labrie F, Belanger A, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Despres JP. Relationships between endogenous steroid hormone, sex hormone binding globulin and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis* 1997; 133: 235-44.
24. Saad MF, Damani S, Gingerich RI, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jinagouda SD, el-Tawil K, Rude RK, Kamdar V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 579-84.
25. Besa E. Haematologic effects of androgens revisited: an alternative therapy in various haematologic conditions. *Semin Hematol* 1994; 31: 134-5.
26. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066-70.
27. Πανίδης Δ, Στεργιόπουλος Κ, Κούρτης Α,

- Ρούσος Δ, Πράπας Ι, Βλάσης Γ. Φυλετικός διμορφισμός στα επίπεδα της λεπτίνης του ορού. *Ανήρ* 1999; 6: 107-11.
28. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Rousso D, Mavromatidis G, Triantos A, Kalahanis J. Short-term hCG-induced testosterone rise does not modify leptin levels in eugonadal men. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 75-81.
29. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK. The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 10: 118-24.
30. Ferenchick GS. Are androgenic steroids thrombogenic? *N Engl J Med* 1984; 322: 476.
31. Kluff C, Bertina RM, Preston FE, Malia RG, Blamey SL, Lowe GD, Forbes CD. Protein C, an anticoagulant protein, is increased in healthy volunteers and surgical patients after treatment with stanozolol. *Thromb Res* 1984; 33: 297-304.
32. Winters SJ, Troen P. Evidence for a role of endogenous estrogen in the hypothalamic control of gonadotropin secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 842-5.