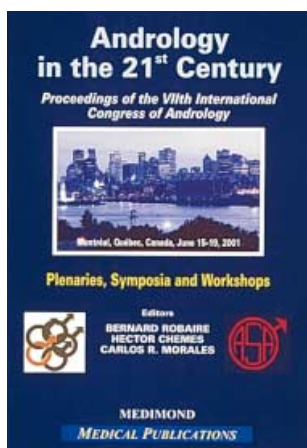


Göran Lindstedt, överläkare, professor, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet (goran.lindstedt.gu@telia.com)

Rapport från Montrealkongressen om andrologi

Diagnostik och behandling av »andropausen«

|| För en utomstående betraktare är andrologi läran om mannens reproduktionsfunktion [1]. Enligt den VII:e internationella andrologikongressen i Montreal nyligen förefaller dock begreppet ha vidgats till att nära nog omfatta mannens sjukdomar från vaggan till graven, med ett ökat engagemang i bl a basal och klinisk endokrinologi. Jag hade tillfälle att delta som inbjuden föreläsare med ansvar för en workshop [2]. Naturligt nog var det de endokrina aspekterna av kongressen som tilldrog sig mitt främsta intresse.



Hormonbehandling av »andropaus« ...

Det finns sedan många år tillbaka en omfattande erfarenhet av östrogenbehandling av postmenopausala kvinnor. Fördelar och risker här är tämligen väl kända. För motsvarande könshormonbehandling av äldre män med symtom som anses vara karakteristiska för »andropaus« [3, 4] är erfarenheterna än så länge mer begränsade; slutsatser har dragits främst från behandling av yngre män med hypogonadism. Orsakerna till vår okunnighet är många, bl a osäkerhet om hur testosteronbrist bör definieras och fastställas, och därmed osäkerhet om indikationerna för behandling, samt bristfällig information om organspecifik dos-respons vid testosteronbehandling av äldre män. Det råder också brist på stora prospektiva randomiserade studier med »hårda« kliniska slutmätpunkter [5].

Intresset för ämnet vid kongressen var emellertid stort, och att ämnet fortsatt kommer att finnas på agendan omvitnas inte minst av att presidenten för American Society of Andrology, Lisa Tenover, är geriatriker.

... en utmaning även för laboratoriet

Mot denna bakgrund är det förståeligt att de diagnostiska kriterierna för testosteronbrist har ådragit sig stor uppmärksamhet. I brist såväl på de klara signaler på gonadsvikt som upp-

SAMMANFATTAT

Andrologin, läran om mannens reproduktionsfunktion, visar nu ett större intresse för basal och klinisk endokrinologi.

Könshormonbehandling av äldre män med symtom på testosteronbrist har länge varit ett eftersatt område, delvis på grund av okunnighet och brist på vederhäftiga studier.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

träder hos kvinnor, dvs uteblivna menstruationer, som på allmänt accepterade kliniska bedömningsformulär [3, 4] kommer laboriemätningar att spela en viktig roll [6-8]. Mätning enbart av totalt testosteron i serum ger ofullständig information. Den biologiska aktiviteten av testosteron i serum anses nämligen korrelera bäst med den andel av testosteron i serum som inte binds till den viktigaste högaaffinitetsbindaren, dvs könshormonbindande globulin, »sex hormone binding globulin« (SHBG) [9, 10]. Denna andel har i skilda studier angivits utgöra mellan 12 och 88 procent av totalt testosteron [11]. Det är koncentrationen av icke-SHBG-bundet testosteron, benämnt »bioavailable testosterone«, som framför allt sjunker med åldern [12, 13], medan sänkningen är mindre uttalad för totalt testosteron. Koncentrationen av SHBG ökar däremot med åldern.

Vikten av att ta hänsyn till bärarprotein betonades inte minst av en plenarföreläsning om hypogonadismens epidemiologi. Vid en uppföljning i Massachusetts Male Aging Study av män med marginellt låga testosteronkoncentrationer befanns de främsta riskfaktorerna för testosteronsänkning vara ökande kroppsmasseindex, uppkomst av typ 2-diabetes och rökstopp. Vid alla tre tillstånden kan koncentrations-sänkningen av totalt testosteron helt eller delvis förklaras av ändrad SHBG-koncentration! Att det inom klinisk endokrinolo-

gi inte ägnats tillräcklig uppmärksamhet åt dessa frågor vittnar framställningen även i den senaste upplagan av den i övrigt förträffliga läroboken av Greenspan och Gardner [14].

Regleringen av SHBG-koncentrationen är komplex. Vi behöver därför allmänt använda mätmetoder för biologiskt relevanta mått på testosteron i serum. Faktarutan sammanfattar de skilda testosteronrelaterade metoder som använts genom åren. I Sverige är det endast enstaka sjukhuslaboratorier som erbjuder den mätning/beräkning som alltså anses ha det högsta kliniska värdet i detta sammanhang, icke-SHBG-bundet testosteron! Noteras bör vidare att det föreligger en betydande biologisk variation över veckor–månader, vilket talar för att mätning bör göras i upprepade prov.

Gonadotropiner och inhibin B

Av endokrinologiskt intresse var i övrigt framför allt översikter kring aktuella områden. Polymorfismer och mutationer av gonadotropingenerna diskuterades av fil dr Tarja Lamminen från Åbo i samarbete med Ilpo Huhtaniemi, president för International Society of Andrology. Vikten av att mäta de biologiskt aktiva isoformerna av luteiniserande hormon (LH) betonades. Inhibin B som markör för spermatogenes belystes av fil dr Anna-Maria Andersson från Köpenhamn.

Det anti-müllerska hormonet

Såväl översiktsföredrag som en workshop under ledning av Rodolfo Rey från Buenos Aires ägnades det anti-müllerska hormonet (AMH), som normalt bildas av prepubertala sertoliceller. Hormonet påverkar involutionen av anlagen för äggledare, uterus och övre delen av vagina. Det har därmed diagnostiskt intresse vid rubbningar av testikelutvecklingen och misstänkt kryptorkism samt hos barn med genitalmissbildning och 46 XY-karyotyp. Höga koncentrationer föreligger vid androgenresistens, defekter i steroidbildningen och Leydig-cellsaplasi, låga värden vid gonaddysgenesi (då även testosteronkoncentrationen är låg) och vid mutationer i AMH-genen eller genen för AMH-receptorn. Mätning av det anti-müllerska hormonet görs med fördel samtidigt med testosteronmätning.

Tidigt under puberteten minskar normalt koncentrationerna av hormonet som ett uttryck för androgeneffekt på sertolicellerna, dvs mätningen har mindre intresse när patienten kommit in i puberteten.

Nya diagnostiska och terapeutiska möjligheter

Större delen av kongressen ägnades, som förväntat, åt manlig infertilitet och dess epidemiologiska, diagnostiska och terapeutiska aspekter samt åt sexuella störningar. Likaså diskuterades prostatacancer och DNA-diagnostiska metoder. Här betonades betydelsen av nära samarbete mellan klinik och laboratorium för optimalt resursutnyttjande och uppfyllande av högt ställda etiska krav på en såväl humanitär som effektiv sjukvård.

Referenser

1. Fredriksson B, Pousette Å, editors. *Andrologi*. Stockholm: Liber; 1994.
2. Lindstedt G. Future trends in hormone assays. In: Robaire B, Chemes H, Morales CR, editors. *Andrology in the 21st century. Proceedings of the VIIth International Congress of Andrology 2001 June 15–19, Montreal, Canada*. Englewood (NJ): Medimond; 2001. p. 139–50.
3. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCreedy D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239–42.
4. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency

Vad gör kongressdeltagaren när han inte är på kongressen?

Så här tillbringade artikelförfattaren, Göran Lindstedt, sina lediga stunder:

Två semesterdagar före kongressen, avsedda att dämpa påfrestningarna förknippade med jetlag, användes för vistelse i Jardin Botanique, en av världens största (Londons och Berlins sägs vara större). De främsta attraktionerna för den fåkunnige är ett överdådigt rosarium, där landets egna rosor ådrog sig det största intresset, samt de kinesiska och japanska trädgårdarna. Ett nyligen etablerat högtrycksväder kom alla slumrande blomknoppar att slå ut i full blom. Fälten med iris och pioner kring den lilla vindlande stensatta bäcken var oföreglömliga. Arboretet med arktiskt präglad sammansättning var omfattande, men den höga yttertemperaturen under besöket gjorde det svårt att helt uppskatta det.

Det sociala programmet utgjordes främst av en båttur på den mäktiga St Lawrencefloden. Montreals idylliska omgivning visade sig vara ett låglänt pastoralt landskap, vitt skilt från pojkböckernas skildringar av motsättningarna mellan indianer och nybyggare. Vid vårt bord diskuterades främst möjligheterna och framgångarna i arbetet med att få fler pandabjörningar, ett samarbetsprojekt mellan Kina och USA.

Besökaren till Montreal – eller snarare Montréal – förstår snart att det här finns den största fransktalande stadsbefolkningen utanför Paris. Det visade sig vara en avgjord fördel att bo i ett av de många härbärgena, Auberge Bonaparte, beläget i Vieux-Montréal, den gamla stadskärnan intill floden, med arkitekturideal från långt tidigare än modernismen. På den stora mötesplatsen Place Jacques Cartier främjades kvällslivet av temperaturen, som under någon av dagarna gick upp mot 35°C. Men även den moderna staden med affärgatan Rue Sainte Catherine erbjöd möjligheter till språkträning för den med kärlek till det franska språket, oavsett om kärleken är besvarad eller ej.

Under tiden för kongressen invigdes också utställningen Picasso Érotique vid Musée des Beaux-Arts, en händelse som såg ut som en tanke. Den gav intressanta och detaljerade inblickar i tecknarens, målarens och skulptörens inspirationskällor och konstnärliga utveckling. •

FOTO: JÖRGEN LARSSON/GREAT SHOTS

II Fakta

Testosteronrelaterade mätningar av serum eller plasma

Komponent	Metod(er)
Totalt testosteron	I EQUALIS-programmet ett flertal kommersiellt tillgängliga metoder
Könshormonbindande globulin (SHBG)	Flera metoder med stora skillnader i mätvärden [15].
»Fritt androgenindex«	Kvoten testosteron/SHBG (väl användbar hos kvinnor men kanske inte hos män [16, 17]).
Fritt testosteron Beräknat	Beräknat från totalt testosteron, bärarprotein-koncentrationerna och associationskonstanterna [17, 18].
Dialyserbart	Jämviktsdialys (åtminstone två skilda metoder). Ultracentrifugering.
Immunkemisk analogmetod	Två eller fler kommersiellt tillgängliga metoder.
Icke-SHBG-bundet testosteron, »bioavailable testosterone«	Beräknat från totalt testosteron, bärarprotein-koncentrationerna och associationskonstanterna, alternativt mätt enligt åtminstone två principiellt skilda metoder.
Biologiskt aktivt testosteron	Forskningsmetoder under utveckling [19; Huhtaniemi, pers medd].

- (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:703-11.
- Tenover JL. Risks and benefits of testosterone in older men. In: Robaire B, Chemes H, Morales CR, editors. *Andrology in the 21st century. Proceedings of the VIIth International Congress of Andrology*; 2001 June 15-19, Montreal, Canada. Englewood (NJ): Medimond; 2001. p. 395-405.
 - Morley JE. Androgens and aging. *Maturitas* 2001;38:61-73.
 - Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:266-72.
 - Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocr Rev* 2001;22:342-88.
 - Déchaud H, Goujon R, Claustrat F, Boucherat M, Pugeat M. In vitro influence of plasma steroid-binding proteins on androgen metabolism in human leukocytes. *Steroids* 1995;60:226-33.
 - van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HAP, Lamberts SWJ. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3276-82.
 - Klee GG, Hesler DW. Techniques to measure testosterone in the elderly. *Mayo Clin Proc* 2000;75 Suppl:19-25.
 - Morley JE, Kaiser F, Raum WJ, Perry HM, Flood JF, Jensen J, et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor I to growth hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7537-42.
 - Leifke E, Gorenou V, Wichers C, von zur Muhlen A, von Buren E, Brabant G. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:689-95.
 - Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and clinical endocrinology*. 6th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.
 - Bukowski C, Grigg MA, Longcope C. Sex hormone-binding globulin concentration: differences among commercially available methods. *Clin Chem* 2000;46:1415-6.
 - Kapoor P, Luttrell BM, Williams D. The free androgen index is not valid for adult males. *J Steroid Biochem* 1993;45:325-6.
 - Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.
 - Södergård R, Bäckström T, Shanbhag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 β to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 1982;16:801-10.
 - Raivio T, Palvimo JJ, Dunkel L, Wickman S, Jänne OA. Novel assay for determination of androgen bioactivity in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1539-44.

SUMMARY

The »andropause« – a diagnostic and therapeutic challenge

Göran Lindstedt

Läkartidningen 2002;99:158-60

As reflected by the proceedings of the recent VIIth International Congress of Andrology in Montreal, Canada, modern andrology takes a wider responsibility for men's health than previously. The area has expanded not only into the fields of basal and clinical endocrinology but also into paediatrics and geriatrics. These changes also put pressure on laboratories of clinical chemistry to provide new and clinically more relevant endocrinological investigations such as lutropin assays which detect the biologically active isoforms, and assays of »bioavailable« testosterone, as well as of inhibin B and anti-Müllerian hormone.

Correspondence: Göran Lindstedt, Dept of Clinical Chemistry and Transfusion Medicine, the Sahlgren Academy at Göteborg University, SE-413 45 Göteborg, Sweden (goran.lindstedt.gu@telia.com)