Förstår man menscykeln förstår man allt

- SFOG augusti 2015
- Mats Hammar
- Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
- Obstetrik & gynekologi, Linköpings Universitet

VECKAN 2015

Jävsdeklaration

Jag har emottagit föreläsararvode från Novo-Nordisk.

I övrigt finns inga intressekonflikter eller jäv att redovisa.

Förstår man menscykeln förstår man allt…..

- Varför ”tappar” en maratonlöpande kvinna mensen?
- Varför löper en överviktig kvinna ökad risk få livmodercancer?
- Varför kommer menopaus inte 20 år senare om man ätit p-piller i 20 år?
- Behövs östrogen för män och testosteron för kvinnor?

Förstår man menscykeln förstår man allt

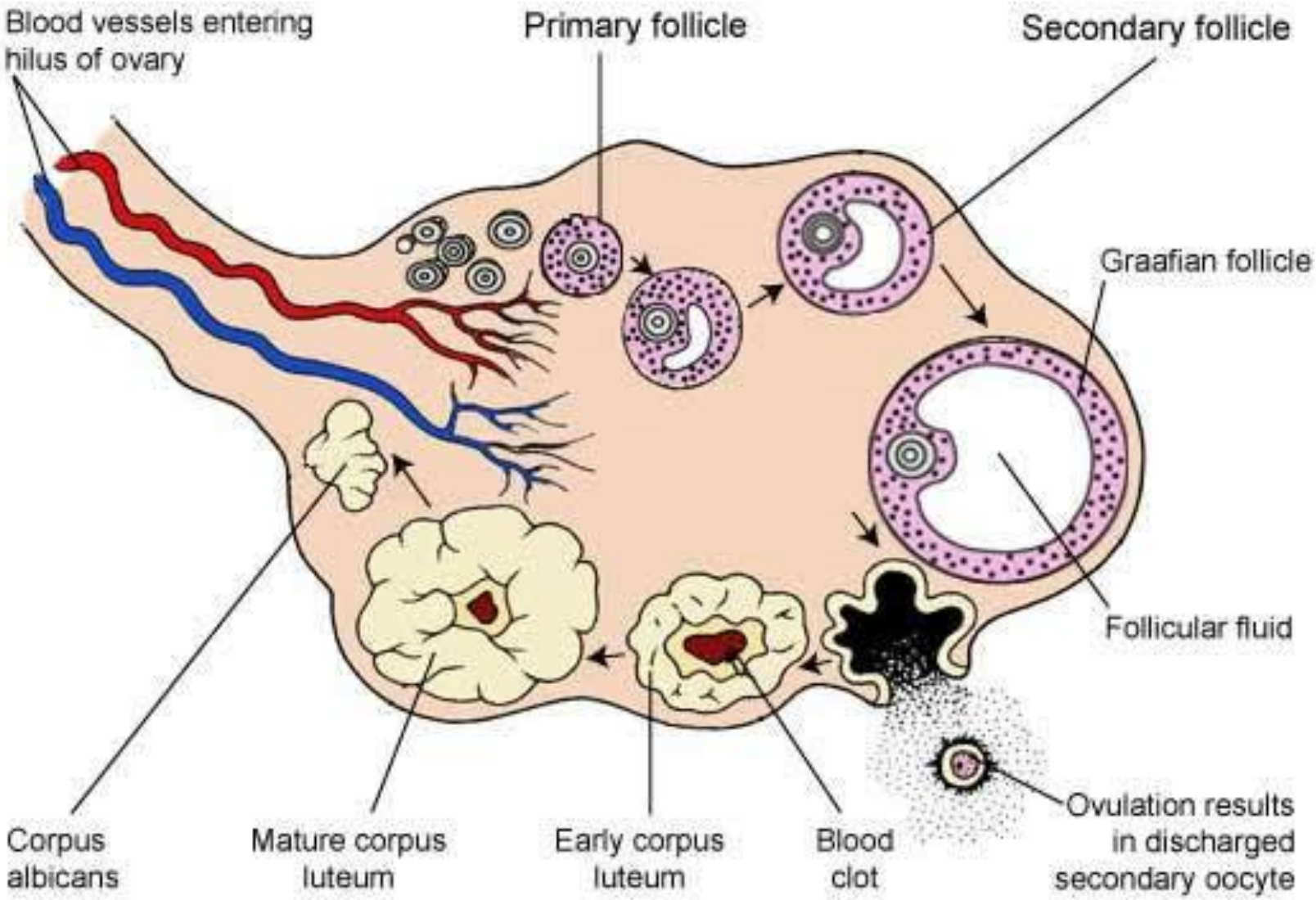
- Varför är risken för tvillingar ökad om man stimulerar ägglossningarna?
- Hur kan PCOS tänkas uppstå?
- Varför får man inte PMDD symptom om man inte ovulerar?
- Har progesteron och gestagen olika effekt på livmoderslemhinnan och bröstet?
- Hur påverkar svält eller övervikt menscykeln?
- etc etc

Först en snabbrepetition

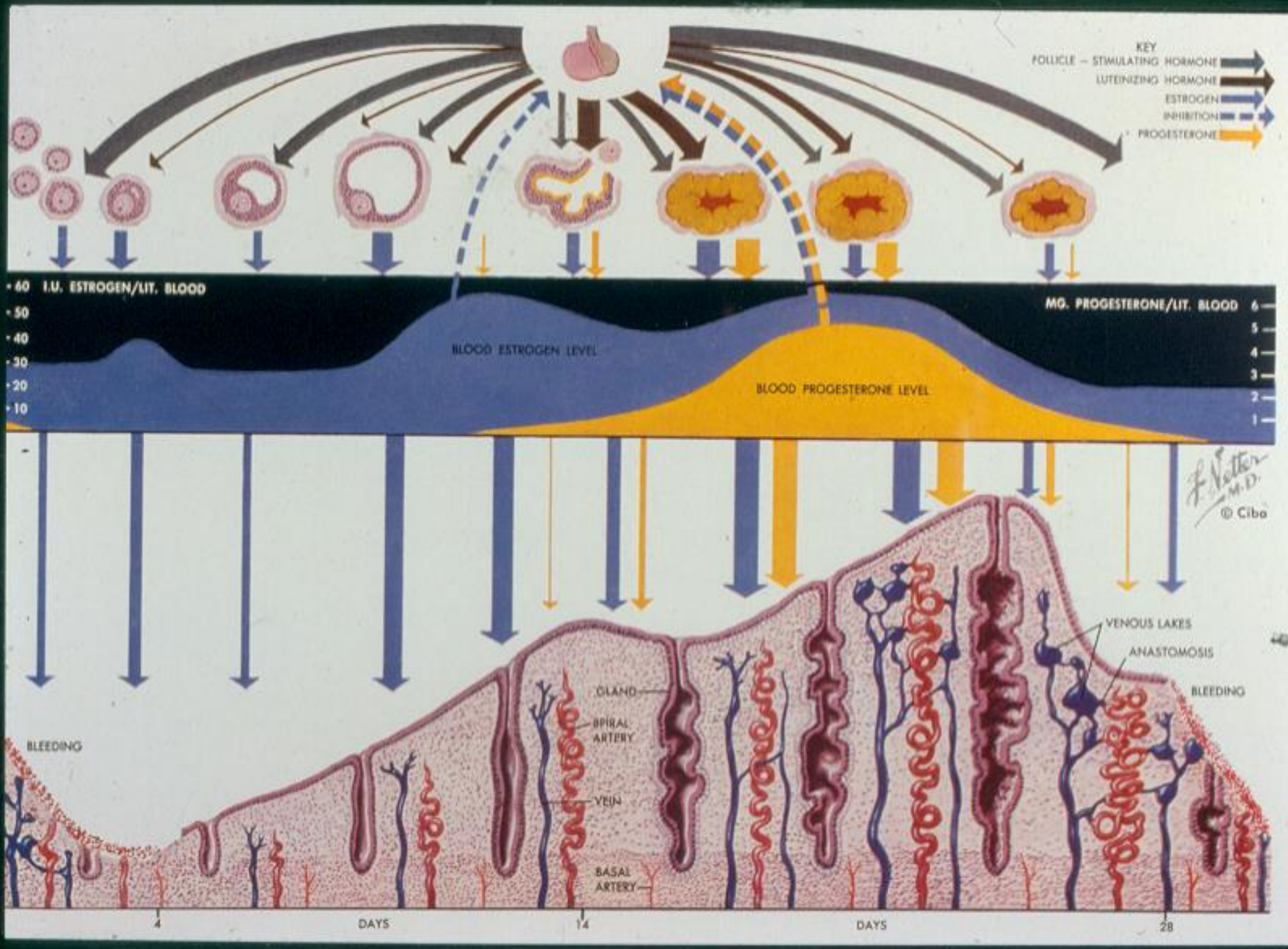
Normal menscykel

- Intervall c:a 28 dagar (24-35 c:a)
- Duration 3-6 dagar (2-8)
- Total blödningsmängd < 80 ml.

Ovarium under olika faser



Adapted from ImageLib © 1994 David Proffitt


KEY
FOLLICLE – STIMULATING HORMONE
LUTEINIZING HORMONE
ESTROGEN
INHIBITION
PROGESTERONE
60 I.U. ESTROGEN/LIT. BLOOD
50
40
30
20
10
BLOOD ESTROGEN LEVEL
BLOOD PROGESTERONE LEVEL
MG. PROGESTERONE/LIT. BLOOD
6
5
4
3
2
1
F. Netter M.D.
© Ciba
VENOUS LAKES
ANASTOMOSIS
BLEEDING
GLAND
SPIRAL ARTERY
VEIN
BASAL ARTERY
BLEEDING
4
DAYS
14
DAYS
28

Primordialfolliklar med sek oocyt + granulosaceller

Follikeltillväxt och ökande östradiolbildning pga granulosa-cellsproliferation under **FSH påverkan**

Mogen (Graafsk) follikel => Ovulation (**av LH toppen**)

Corpus luteum utvecklas under LH-påverkan;

Bildar mest progesteron men också östrogen

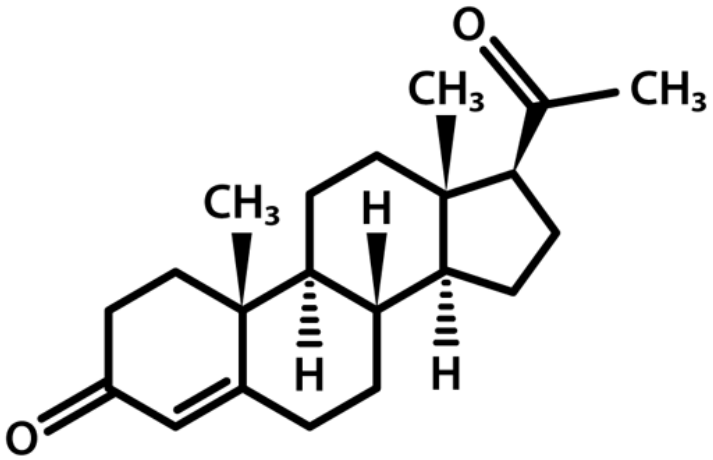
Antingen involution eller om graviditet (**hCG-påverkan**) fortsatt tillväxt

Endometrium

proliferationsfas	sekretionsfas
mitoser/celldelning	differentiering
Östrogenpåverkan	Progesteron + östrogen

Hur fungerar progesteron?

- Nedreglerar antalet östrogenreceptorer
- Stimulerar 17HSD typ 1 (östradiol ➡ östron)
- Verkar antimitotiskt i endometriet



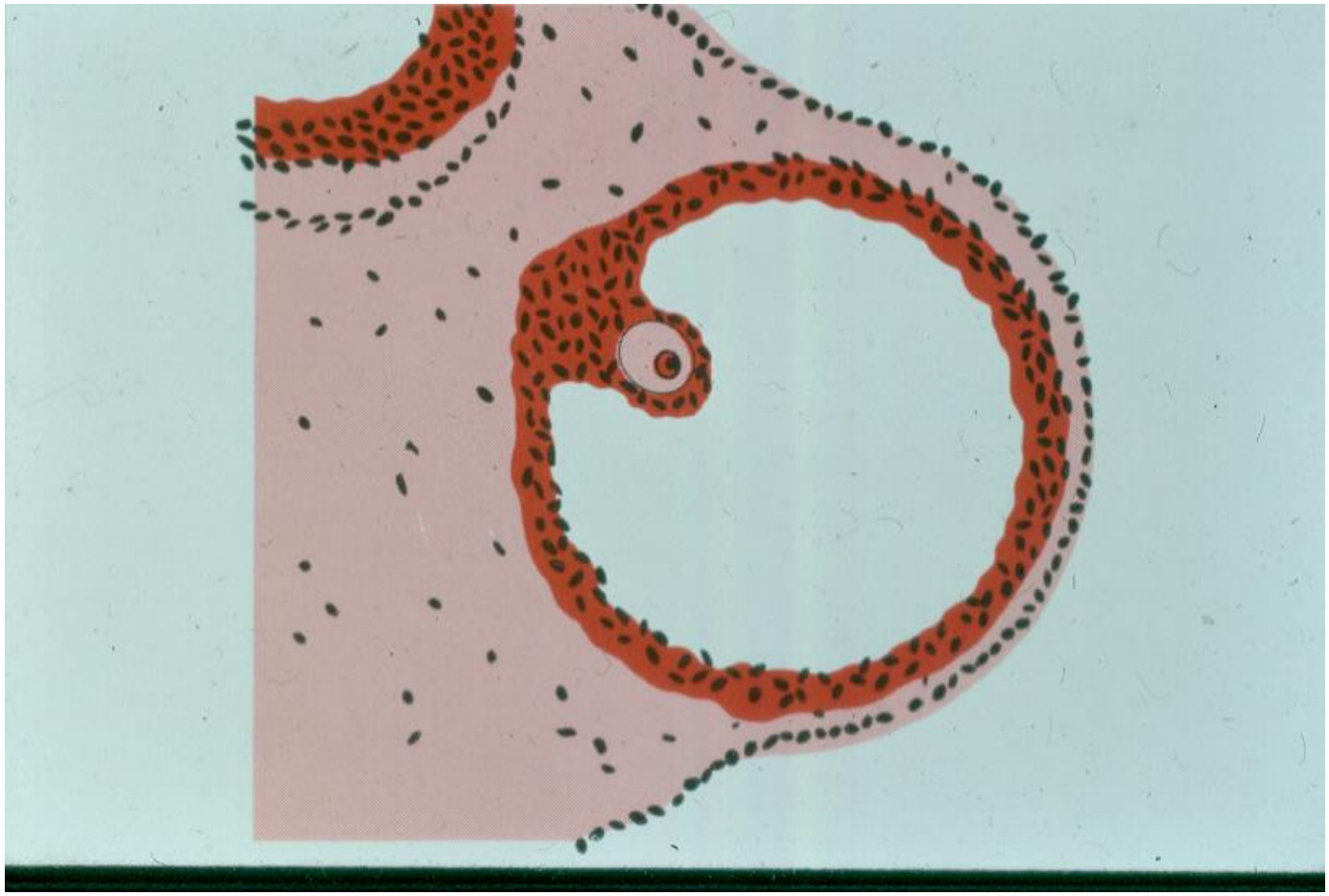
OBS: Bröstkörtelns cykel

- **Follikelfas** (dag 1-14); sparsam celldelning; få mitoser under ren östrogenpåverkan

- **Lutealfas** (d 15-28); ökad celldelningsaktivitet: proliferation (mitoser), aktivering av körtlar. Kombinerad östrogen och progesteron-(gestagen-)påverkan.

- Jfr **HRT; enbart östrogen påverkar knappast bröstcancerrisken!**

Follikel med oocyt, granulosaceller och stroma (varifrån theca cellerna rekryteras)



Follikelutveckling

- **Fetalt: 7 milj <u>primordialfolliklar</u> med äggcell + enkelt lager granulosaceller**
- **Ständigt startar en andel <u>spontant utan FSH stimulans</u> men blir ej hormonellt aktiva (återbildas)**
- **Vid födseln c:a 2 milj primordialfolliklar**
- **Vid puberteten c:a 400.000**
- **Drygt 450 ovulationer (13-51 år)**

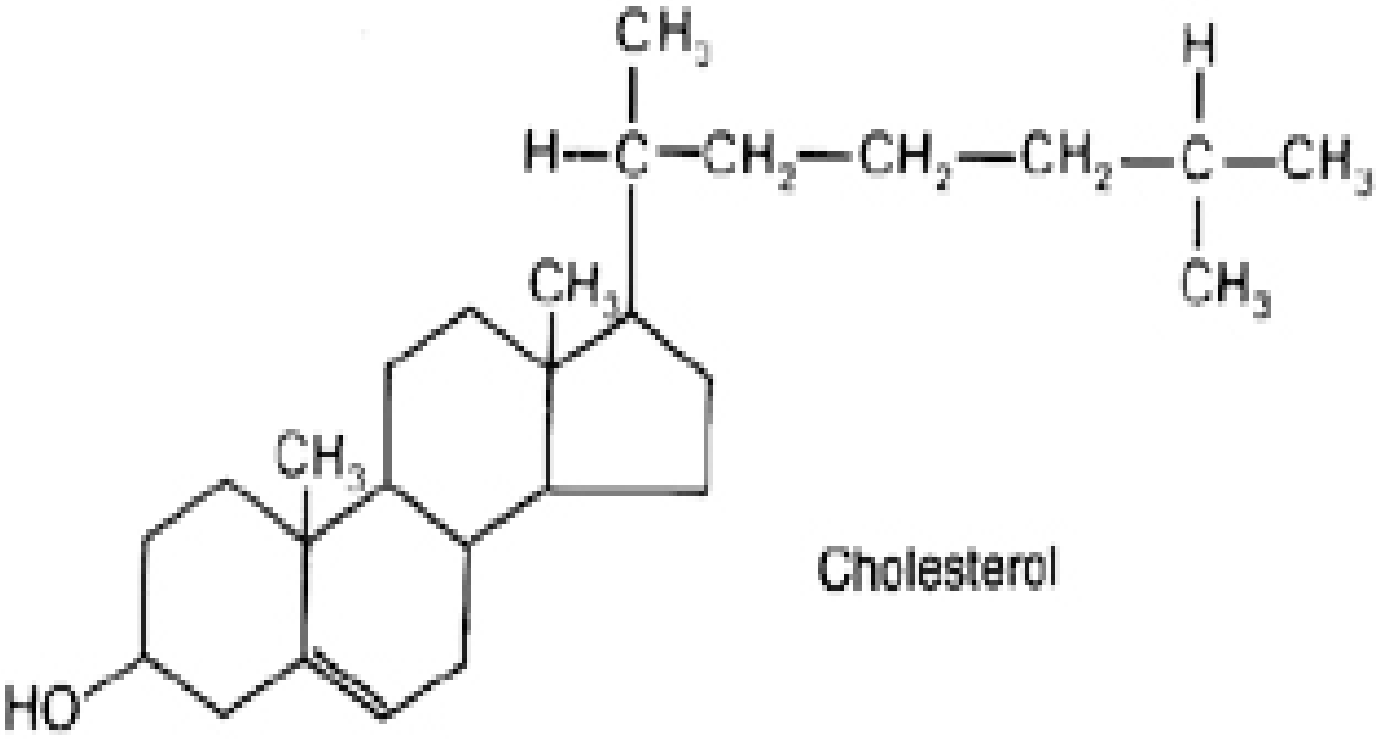
Spontan follikeltillväxt

- Även intrauterint, prepubertalt, med kombinerade p-piller, under graviditet, amning mm

- Förklarar varför nästan inga yttre faktorer påverkar menopausåldern (rökning undantag)

Steroidogenes
Kolesterol ”modersubstansen”

- **Tre 6-kolsringar; en 5-kolsring + sidokedjor,**



Cholesterol

Steroidogenes

- Kolesterol: 27 kol
  - Side-chain cleavage enzym tar bort C22-27
- Pregnenolon, progesteron; 21 kol
  - Borttagande av kol 20+21
- Androgener; 19 kol
  - **Aromatas:** aromatiserar A-ringen
    + tar bort kol 19
- Östrogener; östradiol (2 OH) och östron (1 OH) 18 kol

Aromatas:

I granulosaceller, fettväv mm

Tar bort kol 19 och aromatiserar första kolringen.

Adrostendion => Östron

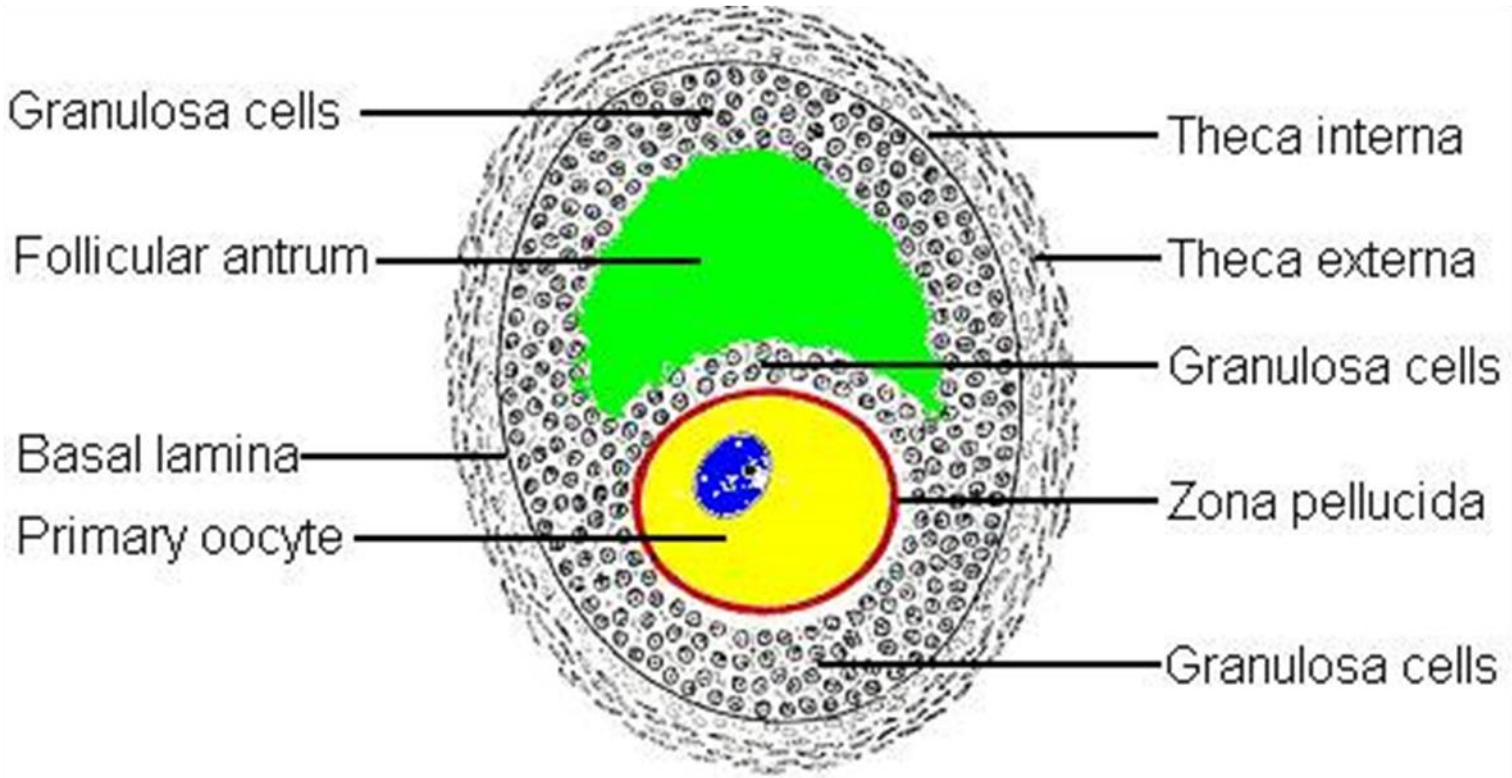
Testosteron => Östradiol

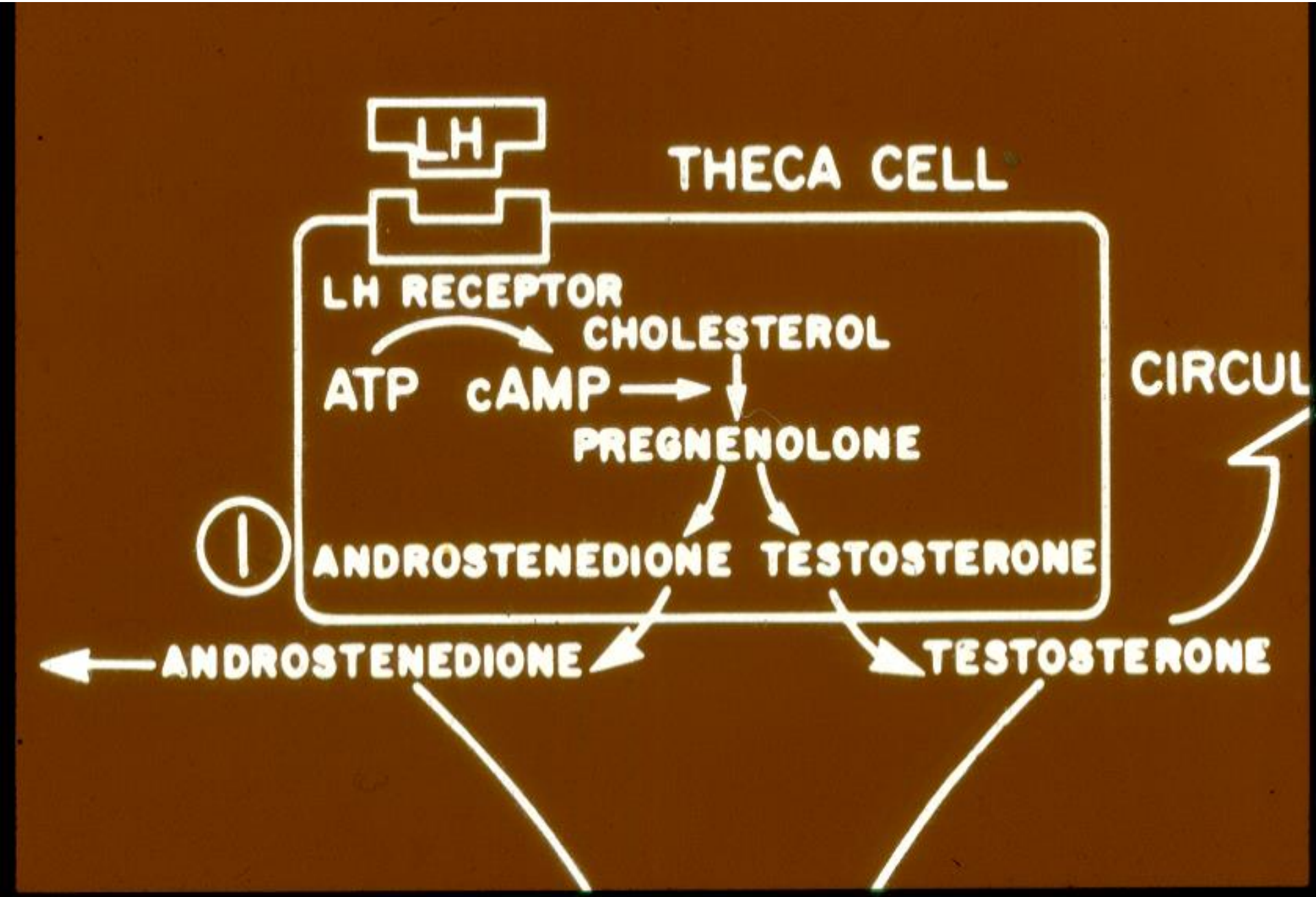
Aromatas i fettväv – övervikt och endomatriecancer

Aromatasbrist hos män

Ooforektomi eller ej
vid hysterektomi?

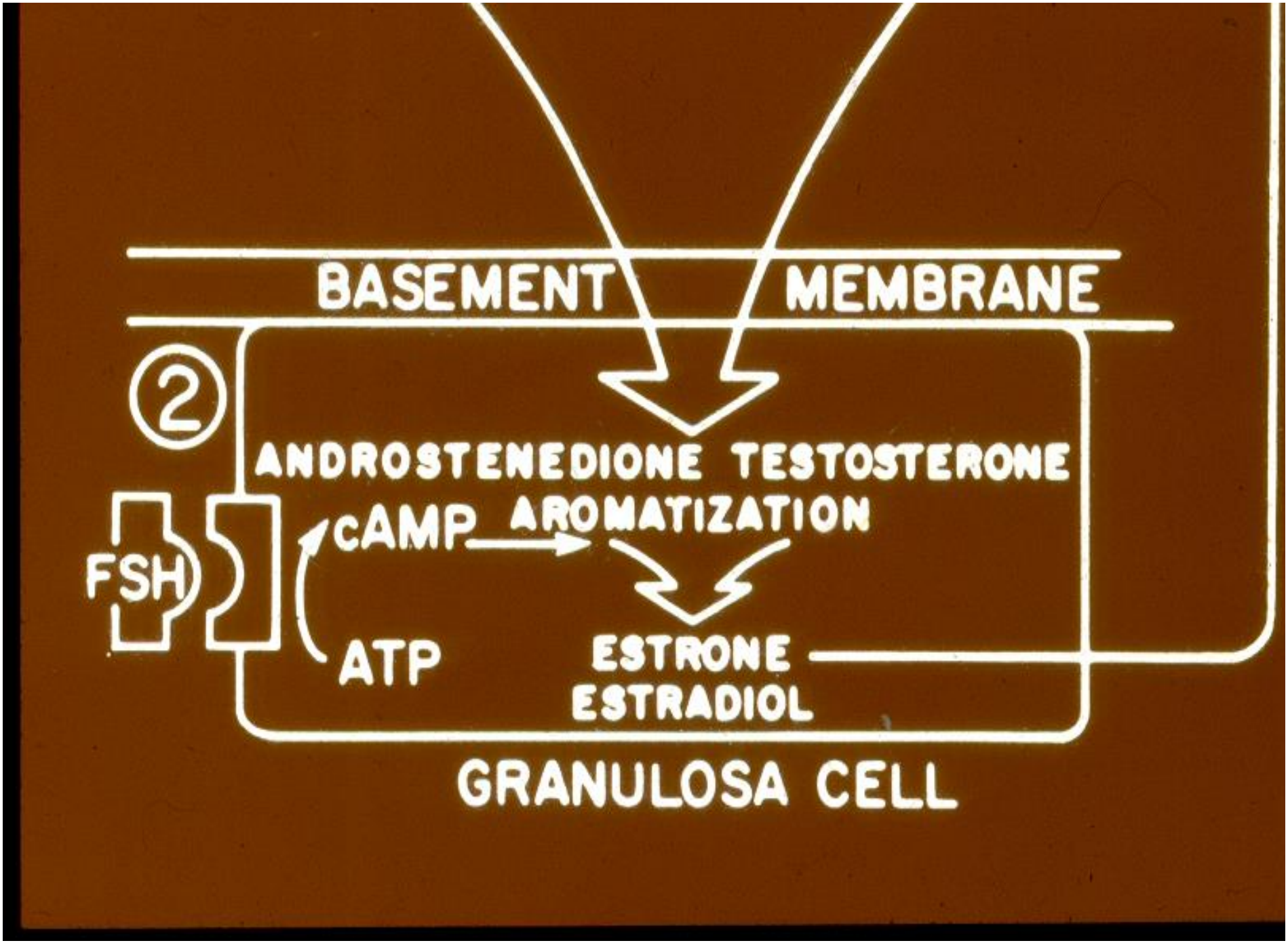
Follikeln med tvåcells systemet



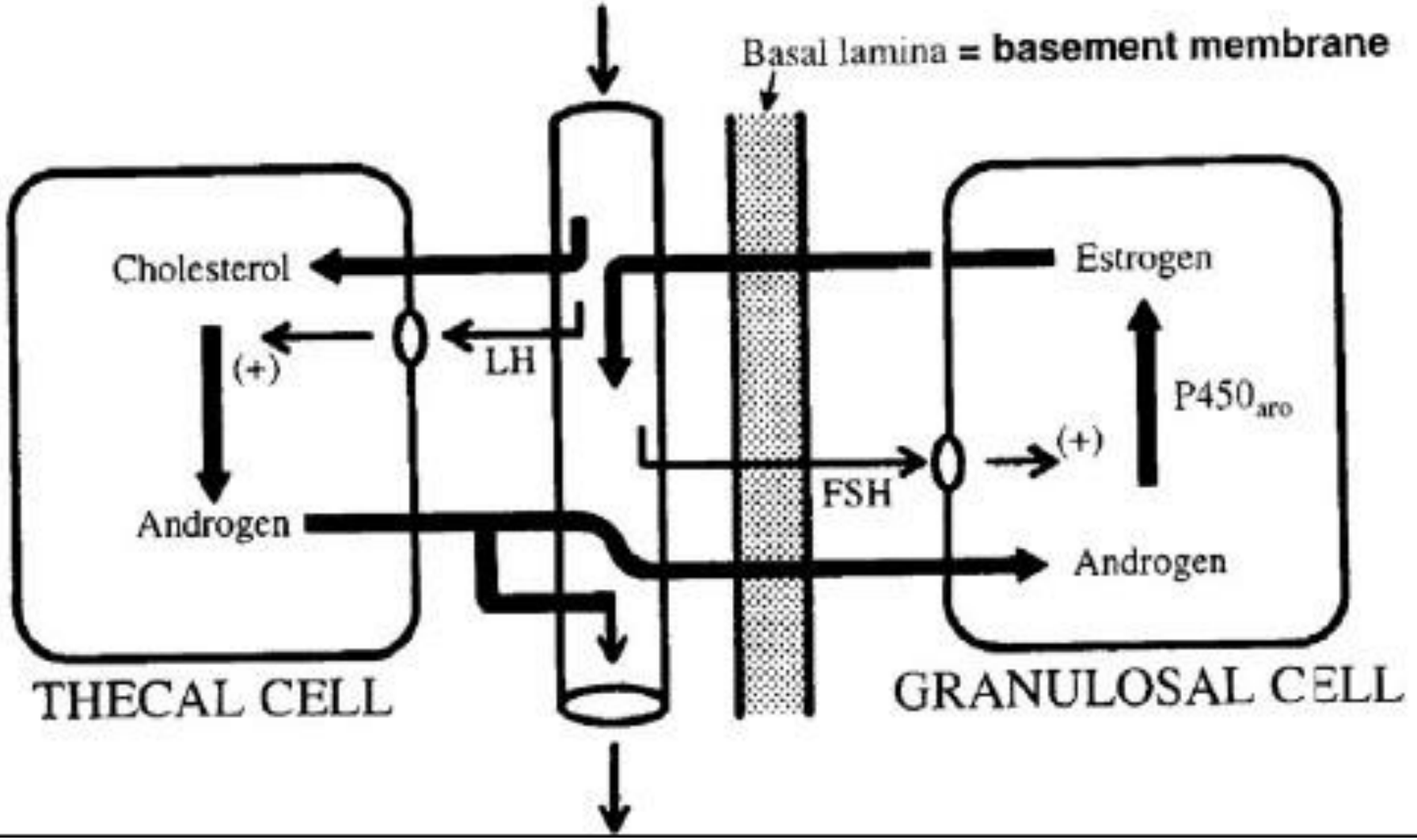

LH
THECA CELL
LH RECEPTOR
CHOLESTEROL
ATP
cAMP
PREGNENOLONE
CIRCUL
1
ANDROSTENEDIONE
TESTOSTERONE
ANDROSTENEDIONE
TESTOSTERONE

Thecacellen

- Stimuleras av LH (ytreceptor) att bilda cAMP
- cAMP aktiverar enzymer i steroidogenesen fram till androgener.
- Saknar aromatas!!! Androgenerna transporteras till granulosacellen.

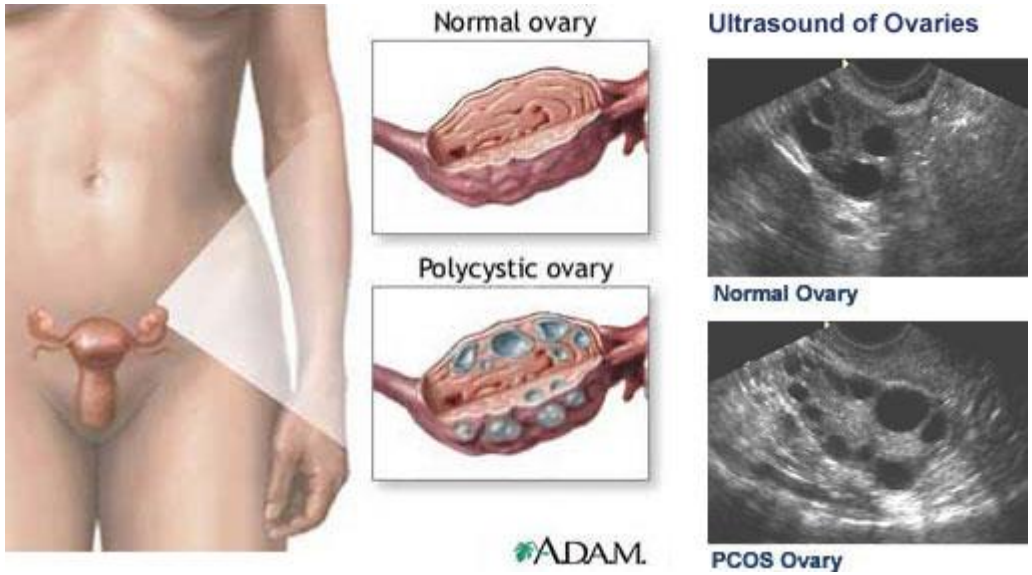

BASEMENT MEMBRANE
2
ANDROSTENEDIONE TESTOSTERONE
cAMP
AROMATIZATION
FSH
ATP
ESTRONE
ESTRADIOL
GRANULOSA CELL

Två-cells systemet



Polycystiskt ovariesyndrom

- Obalans theca- och granulosacell
- Överskott av androgener. Symptom….
- Störning av ovulationerna (når ej positiv feedback på LH)
- Risk: metabola syndromet



FSH => inducerar aromatasakivitet,
ökad kärlinväxt till växande follikel,
ökar antalet FSH receptorer

FSH + E2 => mitogen effekt på granulosacellerna,

Summa: Mycket snabbt ökande östradiolproduktion från den **dominanta follikeln**

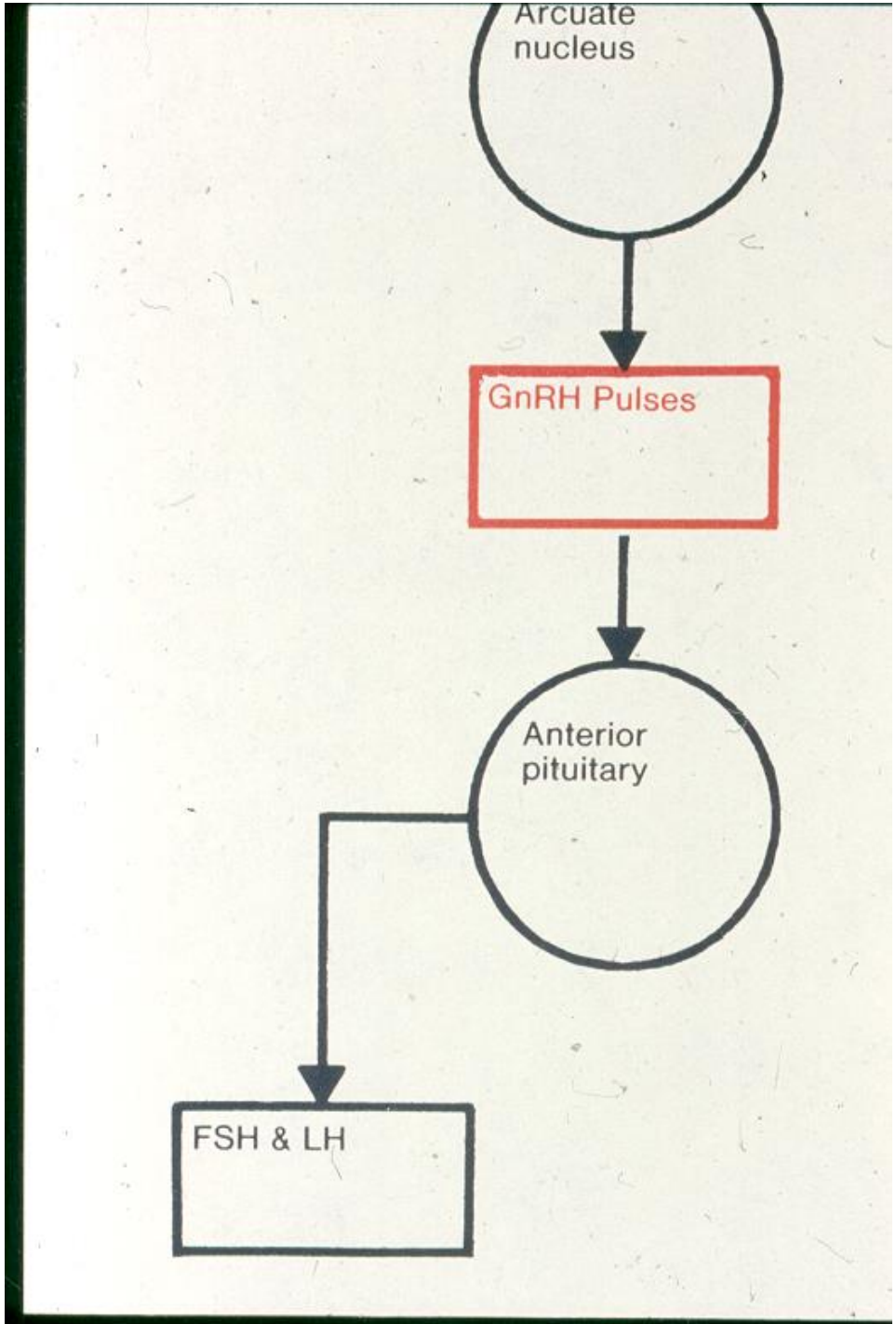
Negativ feedback

- Stigande steroidhormon nivåer minskar FSH insöndringen.

- Leder till att ENDAST den bästa follikeln med flest FSH receptorer ”överlever” och resten tillbakabildas

Varför ökar risken för flerbörd vid ovulationsstimulering?

- Om vi sätter oss över den ”dominanta follikeln” kan flera folliklar ovulera! =>Tvåäggstvillingar vanligare
- Klomifencitrat <u>ska</u> ges begränsat antal dagar
- Anpassa FSH/LH behandlingen efter det kliniska svaret (antalet folliklar, östradiolnivåer)



Hypothalamus

– GnRH från nervceller

– via portakärl till:

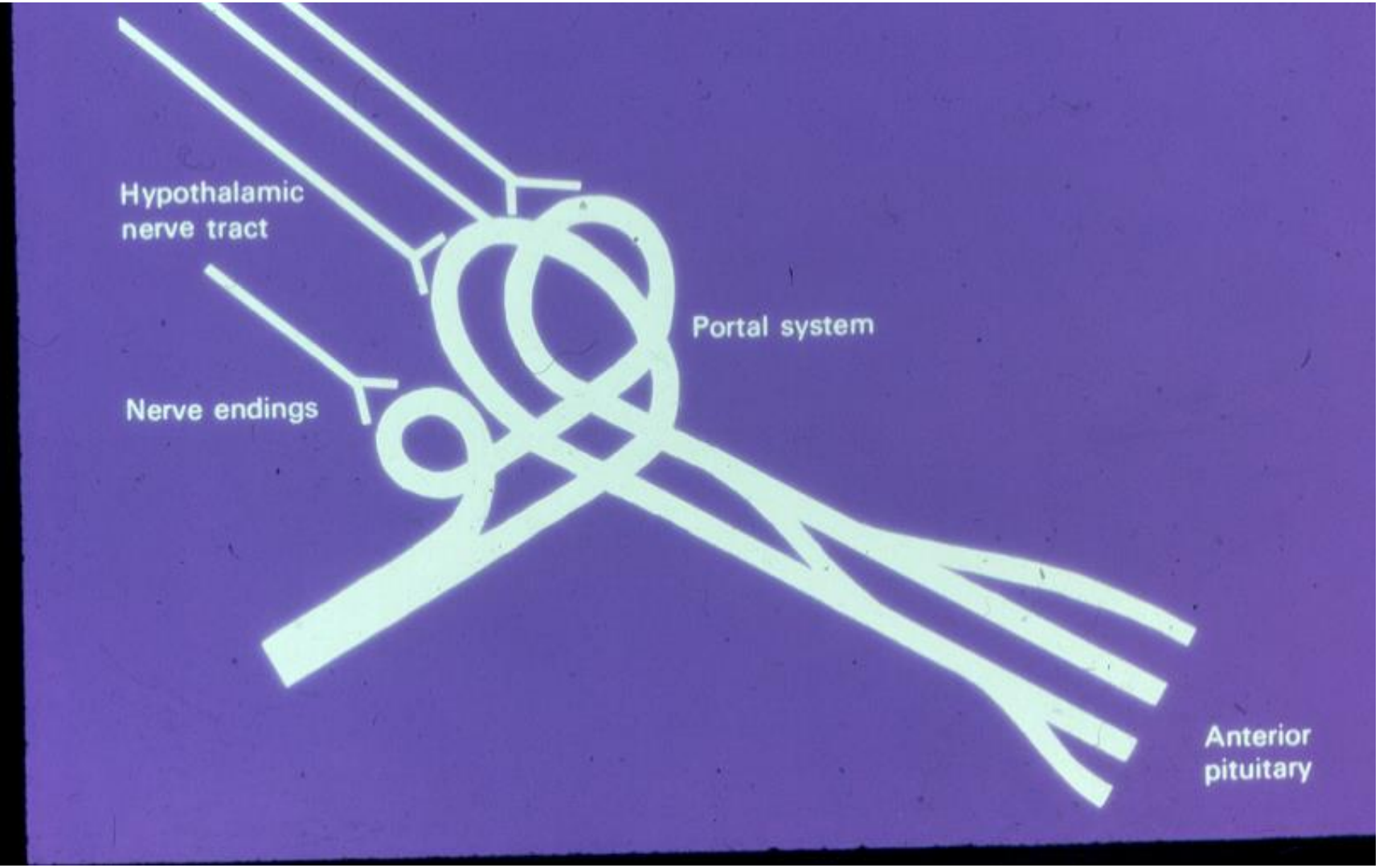
Hypofysens framlob

Gonadotropiner (FSH o LH)

GnRH gonadotropin releasing hormone

- Decapeptid
- Bildas i neuron (nucl arcuatus i hypotalamus)
- Kortlivad
- Insöndras pulsatilt till portakärl; c:a var 90:e minut
- Stimulerar BÅDE FSH och LH
- Amplitud- och frekvensmodulering
- Kan framställas syntetiskt; analog, agonist, antagonist.
  - Används terapeutiskt

Hypothalamus



Hypofysens framlob

Opioider

- T.ex. β-endorfin
- Könssteroider, fysisk träning, mm ökar prod av prohormonet (POMC) för β-endorfin
- Opioider hämmar GnRH pulsatiliteten, (men påverkar mycket annat som smärtkänslighet, temperaturreglering mm)

Opioider

- β–endorfin dämpar o kan i höga nivåer ”stänga av” GnRH pulsarna
- Mycket träning kan hämma FSH/LH
- Försämrad eller upphörd follikelutveckling
- Oregelbunden eller utebliven mens
- Lågt östrogen kan leda till benskörhet mm

Vad med vikt, hunger, matleda och menscykeln?

- Ghrelin
- Kisspeptin
- Leptin m fl

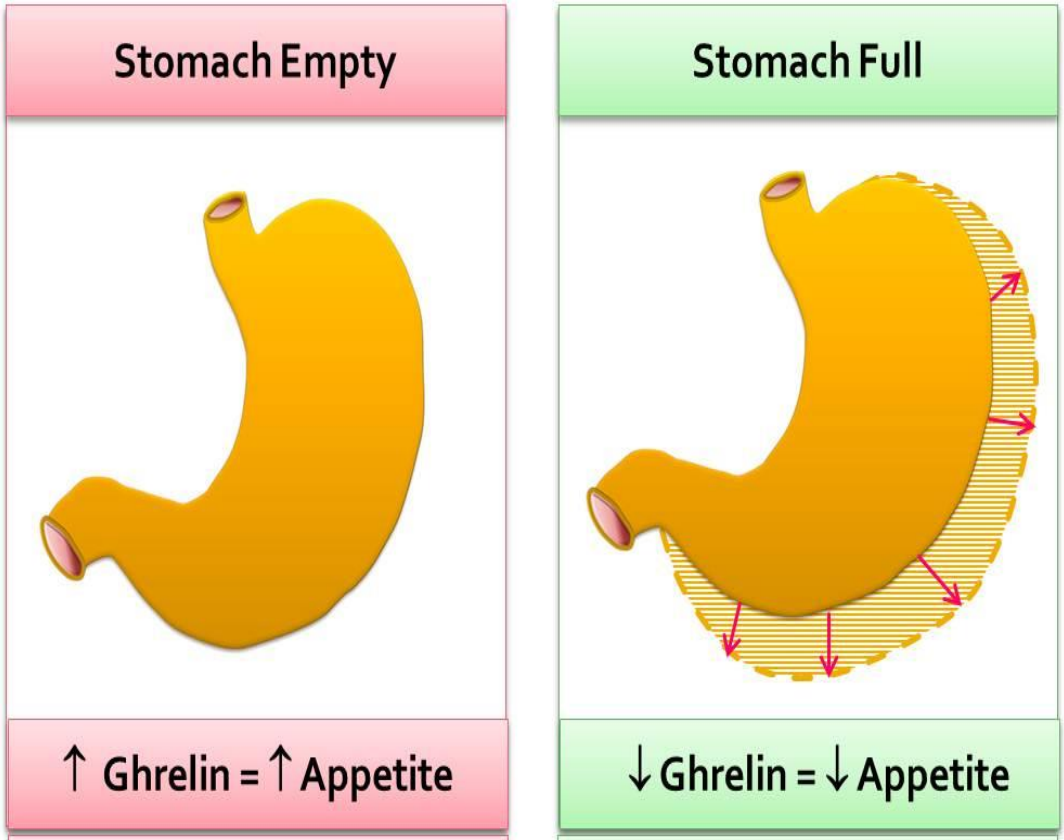
Ghrelin

- 28 aminosyrors peptid
- Identifierad 1999
- Bildas fr a i ventrikelns mukosa (men också i t e x tunntarm, pancreas, hypothalamus o hypofysen)

Ghrelin

- Stimulerar aptiten och ökar vikten
- Högre nivåer bildas vid näringsbrist och lågt BMI
- Ghrelin minskar

GnRH pulsatiliteten



Kisspeptin

- Peptid som bildas i hypothalamus
- Nödvändig för pubertetsutvecklingen
- Stimulerar GnRH pulsatiliteten

- Ghrelin hämmar kisspeptin och därmed också GnRH pulsatiliteten

Leptin

- Glykoprotein som bildas i fettceller
- Blodnivåerna korrelerar med fett massan
- Leptin minskar aptiten genom att
  - hämma NPY (som stimulerar hunger)
  - stimulera POMC => αMSH (som minskar aptiten)

Leptin

- Leptin sjunker vid viktförlust
- Leptin sjunker vid akut svält
- Mutation i leptin genen (el dess receptor) => snabb barnfetma och infertilitet

Leptin

- Mycket fett => leptin ↑ => aptiten ↓

- Leptin krävs för normal GnRH pulsatilitet

- men leptin-effekten går troligen via kisspeptin (GnRH neuron saknar leptinreceptorer)

GnRH pulsatiliteten

- Hämmas av ghrelin (vid t ex tom mage, lågt BMI)
- Kräver leptin (som bildas i fett) men via kisspeptin
- Stimuleras av kisspeptin
- **Hämmas alltså av hunger,**
  avmagring, låg fettmassa - lågt BMI

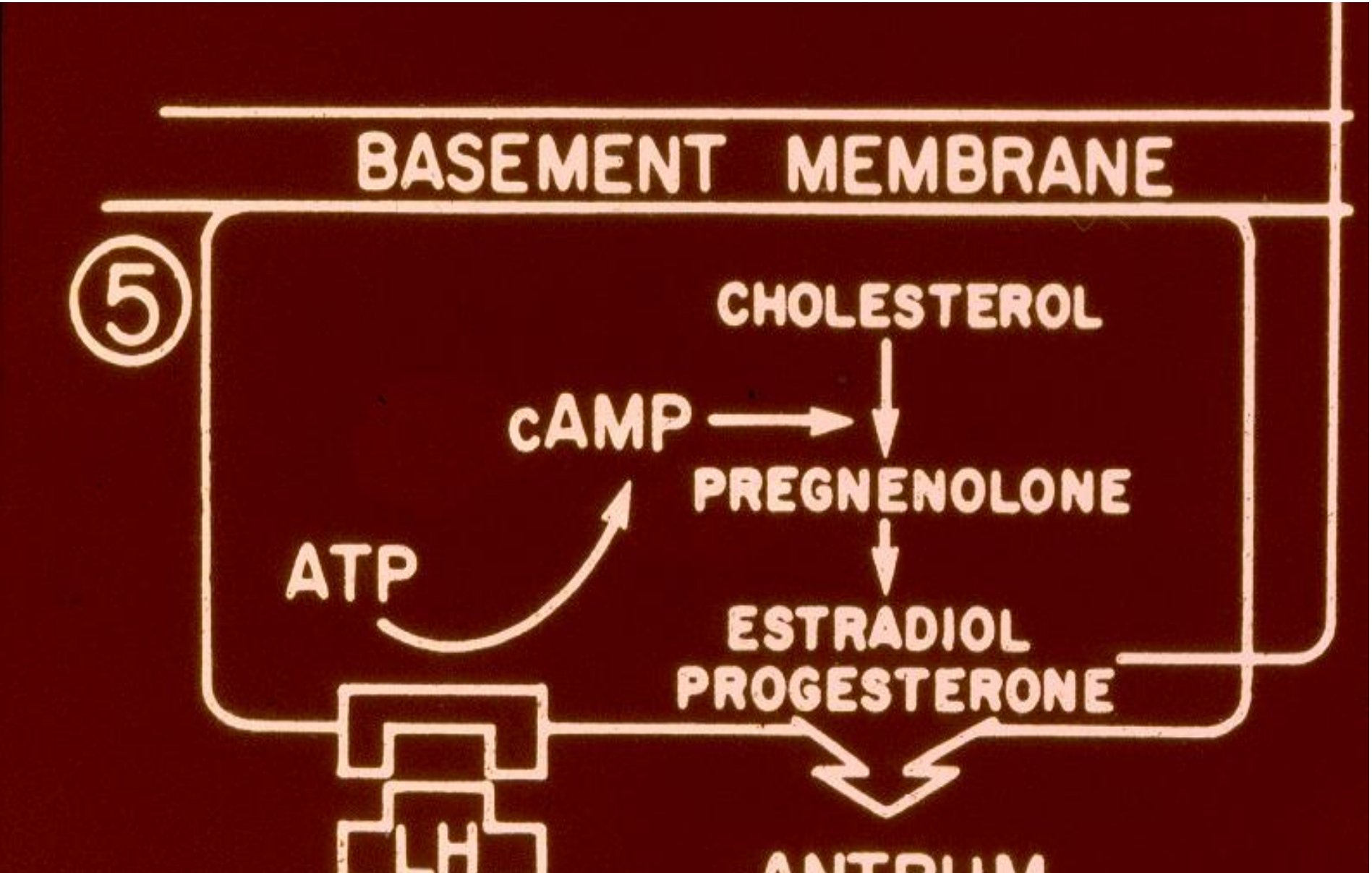
GnRH pulsatiliteten

- Hämmas av för mycket fysisk aktivitet
- Hämmas av prolaktin (amning)
- Stimulerad av kisspeptin
- Hämmas av stark akut el kronisk stress (via bl a endorfiner)

Positiv feedback

- Mycket höga östradiolnivåer utlöser den **mittcykliska LH toppen** => ovulationen!
- Initierar den andra meiotiska delningen i oocyten
- Luteiniserar granulosacellerna som ökar progesteronproduktionen
- Inducerar prostaglandinbildning som luckrar upp kollagen => follikelbristningen.

Corpus luteum bildar fr.a. progesteron

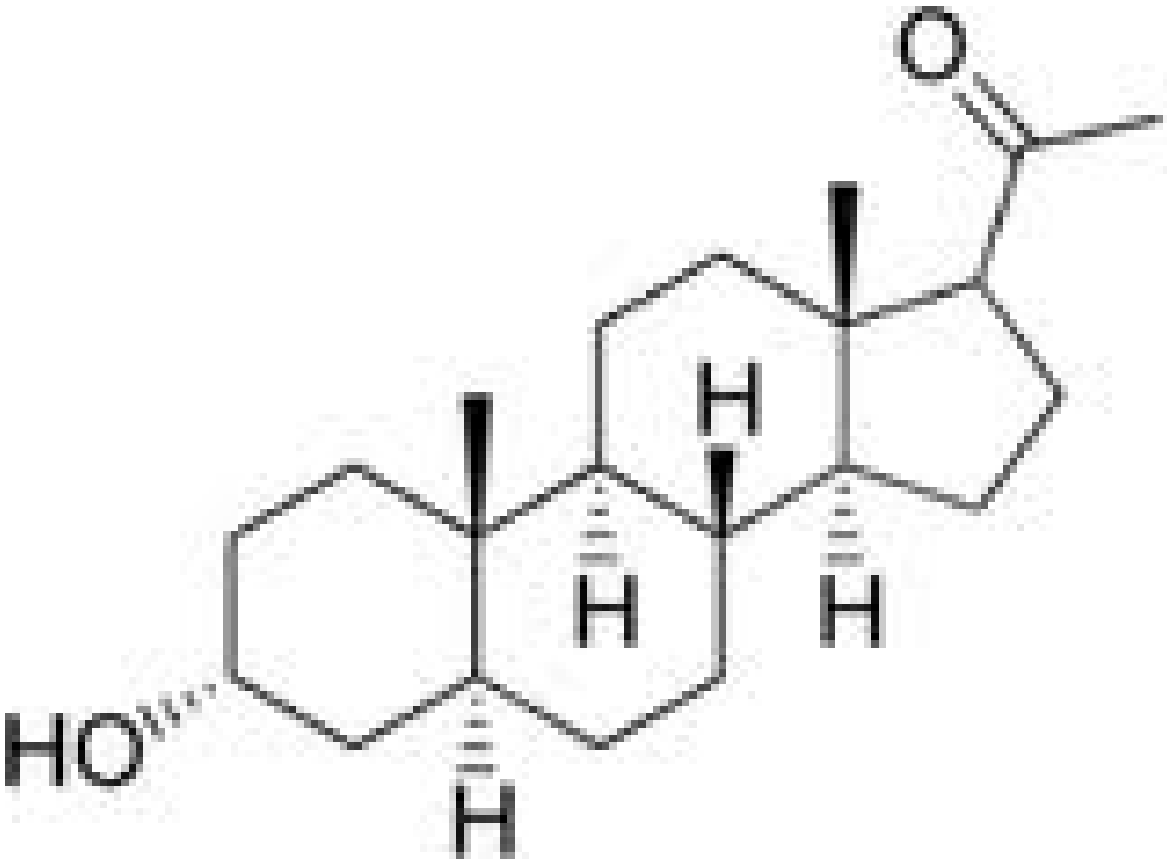


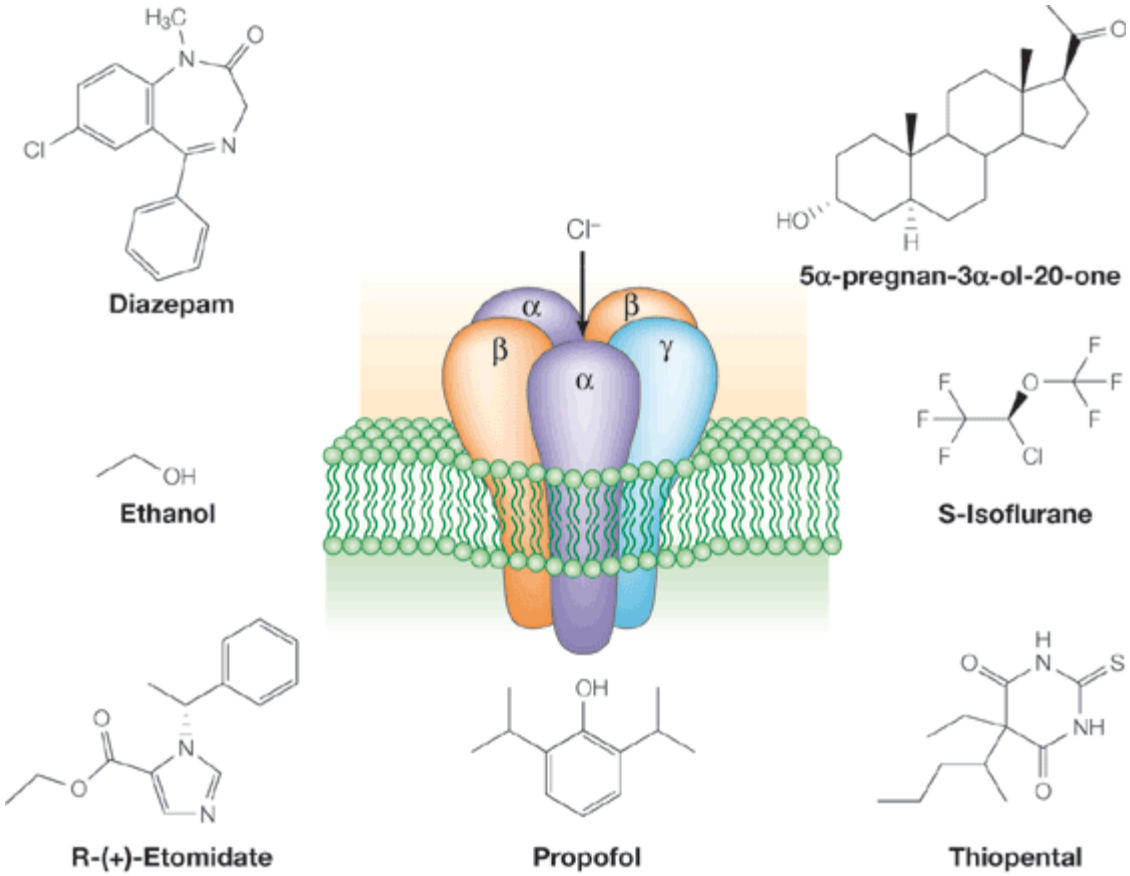
Lutealfasen med högt progesteron

- Stänger cervixkanalen
- Höjer basaltemperaturen
- Differentierar endometriet
- Framkallar proliferation i bröstet
- Ger förutsättningar för PMDD

Allopregnanolone

3α5α-tetra-hydroprogesterone (TPH) bildas av 5α–reduktas effekt på progesteron





Nature Reviews | Neuroscience

$GABA_A$ receptorn

En neuronal jonkanal,
som öppnas vid aktivering =>
=> kloridjoner flödar in i nervcellen
=> inhiberar axonpotentialer

$GABA_A$ receptorn:

- kan aktiveras av THP => kraftigare inhibition

- men snabb minskning av TPH kan förändra receptorn och göra den mindre sensitiv för agonister (=> mindre inhibition)

THP kan påverka:

- stämningsläge,

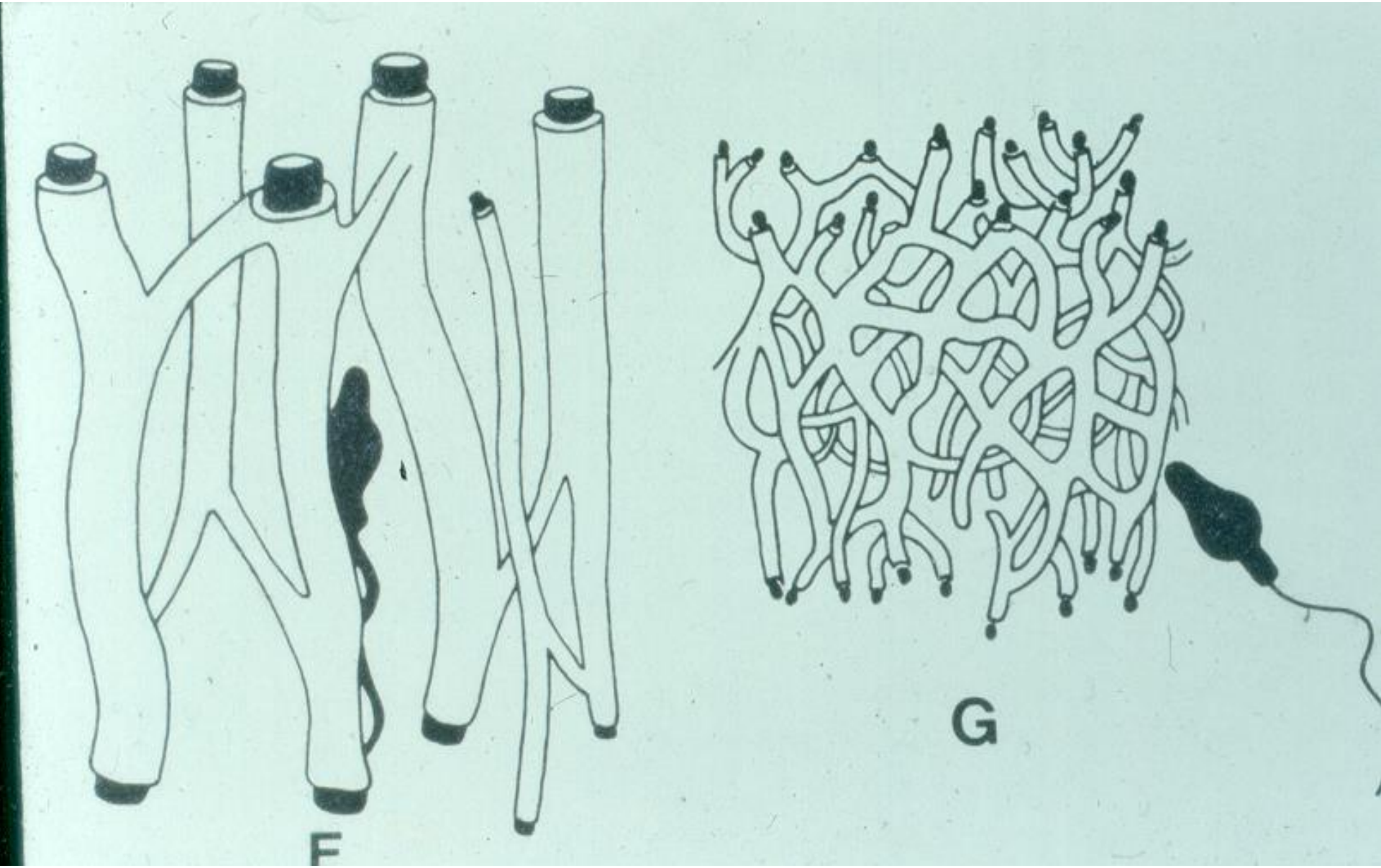
- oro,

- rädsla,

- depression,

- men också smärtkänslighet

Ovulatoriskt sekret (östrogen) Lutealfas (progesteron)



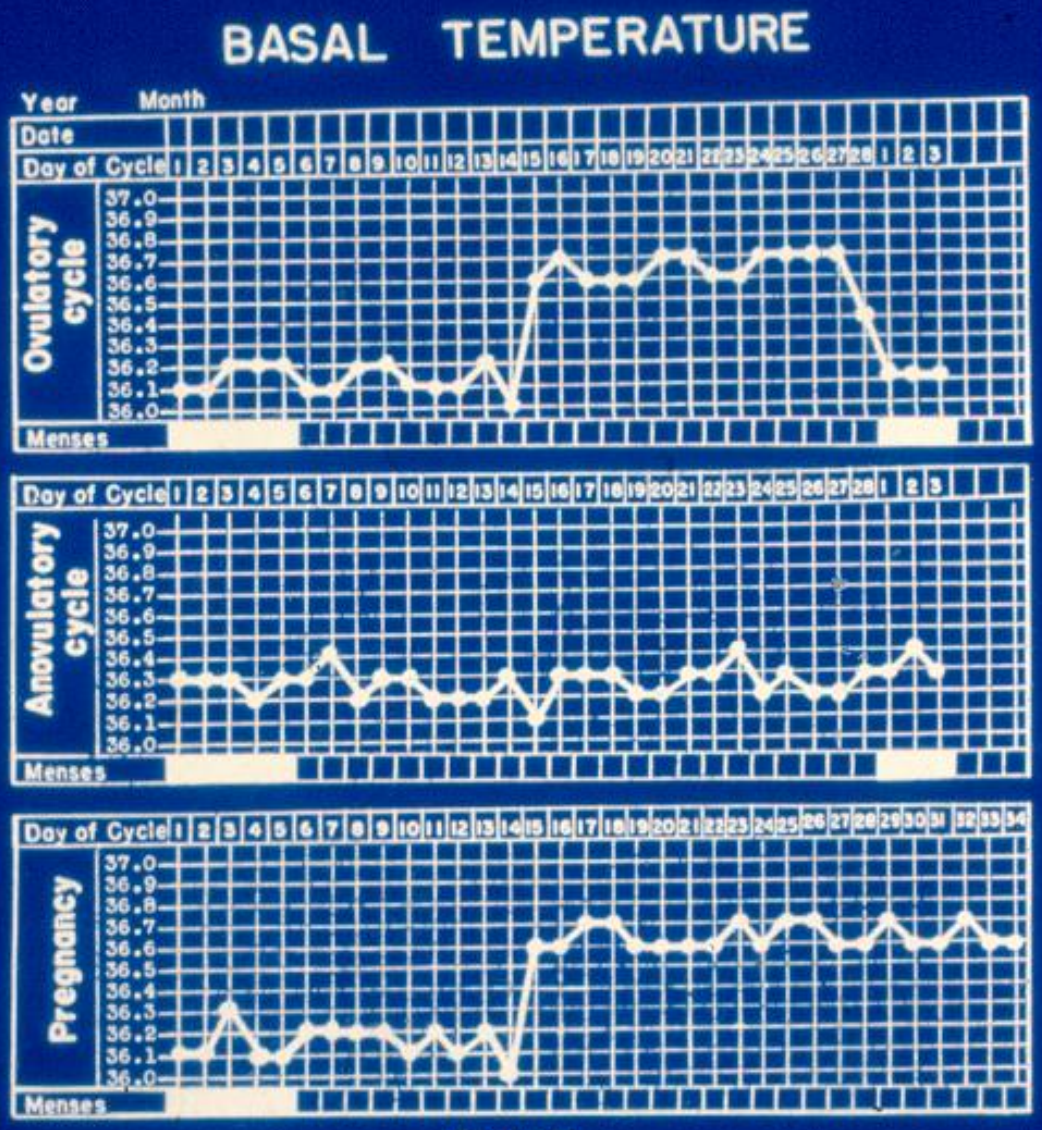


Figure 46.

- **Basaltemp (morgontemp)**
- Ovulatorisk bifasisk kurva
- Anovulatorisk cykel
- Cykel med
- konception

Förstår man menscykel så förstår man allt,

Blev det så?

Tack för att Ni lyssnade!
Välkomna med frågor