

# HAIR-AN Sendromu (Hiperandrojenizm-İnsülin Rezistansı-Akantozis Nigrikans)

HAIR-AN SYNDROME (HYPERANDROGENISM-INSULINE RESISTANCE-ACANTHOSIS NIGRICANS)

Gül GÜR SOY\*, Fahri BAYRAM\*\*

\* Doç.Dr.S.B. Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ABD, Şef Yard.,  
\*\* Uzm.Dr.S.B. Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Başasist., ANKARA

## ÖZET

*Hiperandrojenizm, insulin rezistansı, akantozis nigrikans ibaret olan HAIR-AN sendromu pek sık teşhis edilemeyen bir endokrinopatidir. Çünkü hiperandrojenik kadınlar nadiren insulin rezistansı ve akantozis nigrikans açısından incelenmektedirler. B usendromun primer patofizyolojik bozuklukları hiperandrojenizm ve insulin rezistansıdır, akantozis nigrikans ise bu primer süreçlerin epifenomeni olarak bildirilmektedir. İnsulin rezistansı ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkinin kesin olarak ortaya konması, çoğu androjen metabolizması bozukluklarının patofizyolojisini açıklayabilir.*

Anahtar kelimeler: HAIR-AN sendromu, Hiperandrojenizm, insulin rezistansı, Akantozis nigrikans

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15: 144-147

Hiperandrojenizm, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanılan bir problemdir. Hiperandrojenizimli genç kadınlar sıklıkla hirsutismus, akne, yağlı deri, menstruel bozukluklar ve/veya anovulasyona bağlı fertilité bozuklukları ile doktora müracaat ederler. Daha ciddi vakalarda kellik, alın saç girintisinin artması, ses kalınlaşması, meme atrofisi, kliteromegali ve/veya maskülen gövde değişiklikleri gibi virilizm belirtileri vardır. Hiperandrojenizm vakalarının çok azında, adrenal gland veya överlere ait tümörler, adrenal gland hiperplazileri, Cushing sendromu, akromegali, hiperprolaktinemi, ilaçlar, gonadal disgenezis ve inkomple testiküler teminizasyon gibi spesifik nedenler bulunabilir (1-6). Bunların dışında en sık konan teşhis polikistik över sendromu (PKOS)'dur. PKOS'lu bir hastada değişik semptom,

Geliş Tarihi: 28.02.1994

Yazışma Adresi: Gül GÜR SOY  
S.B. Ankara Hastanesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. ABD,  
ANKARA

144

## SUMMARY

*The HAIR-AN syndrome that consists of hyperandrogenism, insulin resistance, acanthosis nigricans is an underdiagnosed endocrinopathy, because hyperandrogenic women are not commonly screened for insulin resistance or acanthosis nigricans. In this syndrome, the primary pathophysiologic derangements are the insulin resistance and hyperandrogenism, the acanthosis nigricans is an epiphenomenon of these primary processes. The relationship between insulin resistance and hyperandrogenism may explain the pathophysiology of the most anarogen metabolism disorders.*

Key Words: HAIR-An syndrome, Hyperandrogenism, Insulin resistance, Acanthosis nigricans

T Klin J Med Sci 1995, 15: 144-147

bulgu ve histolojik, biyokimyasal bulgular raporlanmıştır. Bu hastalığın moleküler patogenetik mekanizmaları halen araştırılmaktadır.

Hiperandrojenizm içinde spesifik moleküler etyolojinin tesbit edilebildiği bir sendrom mevcuttur. Söz konusu edilen sendrom, hiperandrojenizm (HA), insulin rezistansı (İR\_ ve akantozis nigrikans (AN) kelimelerinden oluşan HAİR-AN sendromudur (7). Daha önceleri sakallı diabetikleri (Achard Thiers sendromu) veya insulin rezistansı ve akantozis nigrikans veya hirsutismus ve akantozis nigrikans tariflenmekle birlikte ancak 1970'lerde ilk defa tamamıyla HAİR-AN sendromu tanımlanmıştır (7,8). Bu sendromun hiperandrojenizimli kadınların %1-5'inde mevcut olduğu bildirilmektedir (7,8).

## KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI

Hiperandrojenizm: Hiperandrojenizm androjen yapımının artmasıdır. Androjenler erkek sekonder seks karakterlerini stimüle eden bir grup steroiddir. Testoste-

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15

ron, dihidrotestosteron, androstenedion, androstenediol, dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat olarak incelenirler (1,6). Bu hormonların en potenti dihidrotestosterondur, bunu testosteron takip eder. Dehidroepiandrosteron sülfat kendi başına androjenik sayılamayabilir, esas aktivitesi dehidroepiandrosterona periferik konversiyon ile olur (6). hamile olmayan bir kadında androjenler över ve adrenalden salgılanırlar (6,7). Adrenal androjen salgısı ACTH ile kontrol edilir, ayrıca kortizolü arttırmadan androjenleri uyaran bir hormondan da bahsedilmektedir (8). Prolaktinin de adrenal androjen stimülatörü olduğu yayınlanmıştır (9,10). Östrojenin dehidroepiandrosteron sülfat sekresyonunu arttırdığını savunan yazarlar da vardır (6). Ovaryen androjen sekresyonu ise gonadotropinlerin özellikle luteotropik hormonun kontrolü altındadır (1,6,11,12,13).

Direkt sekresyona ek olarak, androjenlerin büyük bir kısmı periferik konversiyon ile oluşur. Bu konversiyon yerleri deri, karaciğer ve akciğerlerdir (6,12). Sirküle eden androjenlerin sadece bir kısmı serbesttir, gerisi proteinlere bağlıdır (6).

Serbest porsiyonların biyolojik olarak aktif oldukları belirtilmektedir (13,14,15).

İnsulin rezistansı: İnsulin rezistansından sorumlu mekanizmalar tam olarak tariffenmemiş olmakla birlikte hedef dokuda insulin aksiyonunda gerekli her basamak rezistanstan sorumlu olabilir (7,8,16,17). Majör faktörler şunlardır: 1) Antiinsulin antikorları 2) Gebelikte olduğu gibi artmış degradasyon 3) Azalmış insulin reseptör konsantrasyonları 4) İnsuline azalmış insulin reseptör affinitesi 5) Postreseptör nedenler.

Hiperandrojenizm ile birlikte olan insulin rezistansının en az beş klinik sendromu tanımlanmıştır. Bunları şöyle sıralayabiliriz (12,13). 1) Obezite 2) Kahn tip A diabet 3) Kahn tip b diabet 4) Lipoatropik diabet 5) leprekonizm. bunların arasında Kahn tip A ve B diabeti en iyi incelenmiş iki sendromu oluştururlar.

Kahn tip A insulin rezistansı, periferdeki insulin reseptör sisteminin fonksiyonel aktivitesinin azalması ile karakterizedir. Muhtemelen insulin reseptör fonksiyonunu etkileyen bir gen defektine bağlıdır (17). Tip A insulin rezistansı olan kız çocukları ekseri akantozis nigrikans, kliteromegali ve hirsutismusa sahiptirler, puberteden itibaren bu kız çocuklarında serum testosteron seviyelerinde belirgin artma, şiddetli virilizasyon ve stromal hipertekozis gelişir. Tip B insulin rezistansı İse Tip A'nın aksine reseptöre bağlanan ve reseptör fonksiyonunu bozan insulin reseptör antikorlarının mevcudiyeti ile karakterizedir. Bu tip genellikle sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıkları olan erişkin kadınlarda görülür. Tip A ve B insulin rezistansı farklı moleküler mekanizmalardan ileri gelerilerse de her ikisinin hiperandrojenemi ile sonuçlandığı ileri sürülmüştür (18).

İnsulin rezistansı en iyi, açlık insulin seviyesi ve glukoz tolerans testi sırasında tesbit edilen insulin

değeri ile saptanır. Normal değerler laboratuarlara göre değişmekle birlikte çoğu merkezlerde normalde, açlık insulini 20-25 mikroünite/ml altındadır. Glukoz tolerans testi sırasındaki maksimum insulin cevabı normallerde 150-200 mikroünite/ml, nondiabetik obezlerde 150-300 mikroünite/ml, ciddi HAİR-AN sendromunda 500-1500 mikroünite/ml, hafif HAİR-AN sendromunda 200-500 mikroünite/ml'dir (7).

Akantozis nigrikans: Klinik olarak akantozis nigrikans ense kökü, aksilla, göğüs altları ve diğer vücut kıvrımlarında görülen kadifemsi, hiperkeratotik, hiperpigmente deri değişiklikleridir. Benign ve malign durumlarda görülebilir. Malignité ile ilişkili ise genellikle adenokarsinoma, sıklıkla mide, özofagus, pankreas, kolon, rektum, uterus, over, akciğer edanokarsinomları ile birlikte görülür. Benign nedenler arasında en önce obezite gelir, daha sonra insulin rezistansı, akromegali, diabetes mellitus, Addison hastalığı, lipodistrofi, Cushing sendromu, pinealoma, polikistik over sendromu, bloom sendromu, Prader Willi sendromu, Laurence Moon sendromu sayılabilir (7).

Akantozis nigrikanstaki etyopatogeneizde derideki değişikliklere neden olacak peptid ve peptid aileleri sorumlu tutulmaktadır (7). Bunların arasında melanosit stimule edici hormon, adrenokortikotropik hormon, luteotropik hormon, follikül stimule edici hormon, somatotropik hormon, yüksek doz insulin seks stroidleri özellikle androjenlerden bahsedilmektedir (7,8).

## HAİR-AN SENDROMUNUN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI

HAİR-AN sendromunun semptom ve bulguları arasında şunlara dikkat edilmelidir:

1. Çoğu hastalar hirsutismus, akne, yağlı deri gibi androjen aşırılığı bulgularından şikayet ederler.
2. Hirsutismus gelişimi genellikle yavaştır.
3. Hiperandrojenemi belirti ve bulguları menarştan önce başlayabilir.
4. Saptandığında çoğu hastalar amenoreiktirler.
5. Nadir hastada diabetes mellitus bulguları vardır.
6. Hastaların büyük bir kısmı obezdir.
7. Fizik muayenede akantozis nigrikans saptanabilir.
8. Akromegaliye ait akrall değişiklikler görülebilir.
9. Virilizm bulguları mevcut olabilir.
10. Bimanuel muayene ile överlerin boyutları değişik saptanabilir.

HAİR-AN sendromunda laboratuvar bulguları arasında şunlara dikkat edilmelidir:

1. Çoğu hastalarda açlık ve glukoz tolerans testi sırasındaki kan şekeri normal bulunur, bazen yüksek olabilir.
2. İnsulin seviyeleri hem açlık hem de glukoz tolerans testi sırasında yüksektir.

3. Kan testosteron ve androstenedion seviyeleri yüksektir. Bunların yapım hızları artmış olup metabolik klirens hızları normaldir.
  4. İnsulin rezistansının ciddiyeti testosteron yüksekliği ile koreledir.
  5. Dehidroepiandrosteron ve bunun sülfatının kan seviyeleri normaldir. İdrarda 24 saatlik 17 ke-tosteroid değerleri de normaldir.
  6. Bazal gonadotropinler normaldir.
  7. Gonadotropin releasing hormona gonadotropin cevabı normaldir.
  8. Yüksek testosteron seviyeleri genellikle kom-bine östrojen-progesteron tedavisiyle suprese edilebilir.
  9. Oksametazon (2 mg/gün) ile testosteron sup-resyonu da nadiren oluşabilir.
  10. Kortisol, somatotropik hormon değerleri kanda, 17 hidrokşi steroid seviyeleri idrarda normal bulunur.
  11. Adrenokortikotropik hormon ve deksametazona kortizol cevabı normaldir.
- ^2.Over^&nn patolojik incelemesinde Polikistik över sendromuna uyan değişiklikler saptanır. Bunlar kalınlaşmış kapsül, teka lüteinizasyonu, öde-matöz stroma, *korpus luteum* yokluğudur. Çoğu hastada bunlara ek olarak stromal hipertekozis de vardır.

## HAİR-AN SENDROMUNDAKİ HİPERANDROJENİZMİN PATOGENEZİ

HAİR-AN sendromunda hiperandrojenizm ile insu-lin rezistansı arasındaki ilişki iki şekilde izah edilebilir: 1) Hiperandrojenemi insulin rezistansına neden olur. 2) Hiperandrojenemi insulin rezistansının sonucudur.

1) Aslında mevcut delillerin çoğunda kadınlarda hiperandrojenizmin tek başına hiperinsulinemiye açıkla-yamayacağı fikri mevcuttur. Erkeklerde testosteron se-viyeleri kadınlara göre daha fazla olmasına rağmen, hi-perinsulinemi görülmez (7). Bu nedenle eğer androjenler kadında hiperinsulinemi doğuruyorsa kadın ve erkekte androjenlerin insulin üzerine farklı etkilerinin olabileceği düşünülebilir. Diğer taraftan anabolik bir androjen olan metandionun açlık kan şekerinde hafif azalmaya neden olduğu gösterildiği gibi tolbutamid testi sırasında insulin salınımının bu nadrojenle arttığı belirtilmiştir (15). Aplas-tik anemili çocuklarda sentetik androjen oksimetolonun, glukoz entoleransı ve hiperinsulinemi yaptığı yayınlan-mıştır. Kadın hastalara diğer bir androjen analogu dana-zol verilmesiyle de hiperinsulinemi gösterilmiştir (7). Fakat unutulmaması gereken bir nokta anabolik andro-jenlerin vücut ağırlığını arttırabileceği, bunun da insulin rezistansı ile sonuçlanabileceğidir. Diğer bir grup yazar da, hiperandrojenizmin insulin rezistansına neden ol-madığı fikrindedir. Örneğin över kaynaklı hiperandroje-

nizm ve hiperinsulinemi saptanan kadınlarda yapılan bi-lateral ooforektomi hiperandrojenizmi tedavi etmiş ama hiperinsulinemiye azaltamamıştır (16). Yine hiperandro-jenik, hiperinsulinemik kadınlarda yapılan bir başka ça-lışmada *uzun* etkili gonadotropin releasing hormon agonisti ile hiperandrojenizm düzelmiş, hiperinsuli-nizmde değişiklik olmamıştır (7). Pasgualı ve arka-daşları da polikistik över sendromu ve hiperinsulinizm vakalarında siproteron asetat ile androjenlerde azalma gözlerken, ibnsulin seviyelerinde değişiklik olmadığını belirlemişlerdir (5).

Ayrıca progesteron ve östrojenin glukoz metabo-lizmasına etkileri tartışılmakla birlikte genel olarak bu steroidlerin insulin rezistansına etkilerinin hafif olduğu ve HAİR-AN sendromunda görülen derecede insulin rezistansına sebep olamayacakları bildirilmektedir (7).

2) insulinin ovaryen androjen yapımı üzerine etki-leri de araştırılmıştır, hiperinsulineminin, luteotropik hor-mon ile birlikte över stromasını stimüle ederek stromal hipertekozise ve androjen üretiminde artmaya neden olduğunu bildiren yazarlar vardır (18). hiperinsulinemik olarak bilinen diabetik annelerin çocuklarında kontrol-lere oranla daha fazla lutein hücre artışı gösterilmiştir (7). Aslında, överlerin insulinin etkilerine hassas kaldığı halde, karbonhidrat metabolizmasından sorumlu doku-ların insuline duyarsız olması iyi çözülmemiş bir konu-dur (7). Bazı yazarlar insulinin "insulin like growth fac-tor" reseptörleri ile etkileşmeye girerek över stromasın-da etkili olabildiğini belirtmektedirler (7). Gerek *insutin* ve gerekse söz edilen *faktör* reseptörlerinin *insan* över-lerinde mevcut olduğu bildirilmiştir (7,18).

HAİR-AN sendromu bazı otoimmün hastalıklarla *birlikte* de görülür. Bir alternatif hipotez de ovaryen lu-teotropik hormon reseptörlerine bağlanan ve bunları sti-müle eden immunoglobulinlerin mevcudiyetidir. Öne sü-rülen mekanizma Graves hastalığındaki immünolojik mekanizmaya eşittir.

## HAİR-AN SENDROMUNUN TEDAVİSİ

Obez hastalarda kilo kaybı insulin rezistansının azalmasında faydalıdır. Yüksek doz östrojen-proges-teron kombinasyonu ile gonadotropin supresyonunun ovaryen androjen yapımını azalttığı raporlanmıştır (7). Yalnız hastaların çoğu menarş öncesi saptandığından bu tip tedavi büyümeyi etkileyeceğinden kontrendike olabilir. Böyle premenarşal menarş öncesi hastalarda gonadotropin releasing hormon antagonistleri ve/veya agonistleri tavsiye edilebilir.

Cerrahi tedavi halen tartışılmaktadır. Bu sayede ovaryen malignite araştırılabilir, fakat şimdiye kadar bu teşhisi alan hasta raporlanmamıştır. Birkaç hastada dermoid *kistin* saptanmış olması enteresandır (7). Vvedga resection tavsiye edilmemektedir. Belki hor-monal supresyona ek olarak efektif olabilir (7).

## KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA, Rosenfield RL: An endocrinological approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endoc Metab* 1990; 71 (1): 1-4.
2. Siegel SF, Finegold DN, Lanes R, Lee PA: ACTH stimulation test and plasma dehydro-epiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. *N Eng J Med* 1990; 323 (13): 849-54.
3. Stewart PM, Penn R, Holder R, Parton A, Ratcliffe JG, London DR: The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome. *Clin Endoc.* 1993; 38 (4): 387-91.
4. McKenna TJ, Cunningham SK: The pathogenesis of adrenal and extra adrenal hyperandrogenism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993; 45(1): 117-21.
5. McKenna TJ, Cunningham SK, Loughlin T: The adrenal cortex and virilization. *Clin Endoc Metab.* 1985; 14: 997-120.
6. Ross GT: Disorders of the ovary and female reproductive tract. *Williams textbook of Endocrinology.* Wilson JD; Foster DW (Eds). WB Saunders comp. 1992; p: 206-259.
7. Barbieri RL, Ryan KJ: hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome: A Common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147; 90-101.
8. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matleson D, Row JW: Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. *diabetes.* 1985; 33:101-7.
9. Rittmaster RS, Loriaux DL: Hirsutism. *Ann Intern Med.* 1987; 106:95-107.
10. Suher M, Çakır N, Arslan M: hirsutism and treatment. *Gazi Med J.* 1992; 3(1): 47-52.
11. Longcope C: Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin endoc Metab.* 1986; 15:213-1.
12. Atasü T: Kadında androgen metabolizması bozuklukları ve görülen klinik tablolar. *Reproduktif Endokrinoloji, atasü T, Şahmay S (Eds). Jinekolojik endokrinoloji Derneği Yayını, 1990; p: 277-315.*
13. Greenblatt RB, Gambrell RD: The ovary as a source of androgens. The cause and management of hirsutism. Greenblatt RB, Mahesh VB (Eds.) The parthenon publishing group. 1987; p: 83-97.
14. Delahunt JW: Hirsutism. *drugs.* 1993; 45(2): 223-31.
15. Jeffcoate W: The treatment of women with hirsutism. *Clin Endoc.* 1993;39:143-50.
16. Wild RA, Alaupovic P, Girens JR, Parker IJ: Lipoprotein abnormalities in hirsute women. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167(6): 1813-8.
17. Frank S: Polycystic ovary syndrome: A changing perspective. *Clin Endoc.* 1989; 31: 87-120.
18. Nagamani M, Dinh TV, Kelder ME: Hyperinsulinemia in hyper thecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol Feb:* 1986; 384-80.