

VÝZNAM SUBSTITUCE ANDROGENY U MUŽŮ S TESTIKULÁRNÍ HYPOFUNKCÍ

MUDr. Zbyněk Veselský

Urologická klinika FN Hradec Králové

V průběhu intrauterinního vývoje a života jedince mužského pohlaví se setkáváme s testikulární hypofunkcí, která rezultuje v několik různých klinických obrazů. Vedle intrauterinní dysfunkce, která je provázena patologií funkce Sertoliho i Leydigových buněk a testikulární dysfunkcí v pubertě (trauma, chromozomální aberace, retence), je v posledních letech diskutována problematika tzv. parciálního deficitu androgenů, který snad provází každého stárnoucího muže. Hovoříme o andropauze s vědomím, že diagnostika je velice komplikovaná a terapie (s ohledem na možnou indukci adenokarcinomu prostaty) rovněž. Na začátku diskuze o andropauze však musí být vědomí komplexního efektu androgenů. O nutnosti substituce androgenů u mužů se ztrátou varlat není pochyb, není však stanoven věk, kdy tuto terapii ukončit.

Klíčová slova: testikulární hypofunkce, androgeny, deficit androgenů.

ANDROGEN SUBSTITUTION SIGNIFICANCE IN MEN WITH TESTICULAR HYPOFUNCTION

During intrauterine development and further on during a life of male individual we can encounter a testicular hypofunction, which results in several different clinical pictures. Besides intrauterine testicular dysfunction, which is accompanied by Sertoli and Leydig cells pathology and testicular dysfunction in puberty (trauma, chromosomal aberration, retention), so called "partial androgen deficiency", which accompanies all aging men, is discussed in recent years. We speak of andropause (willing to approximate this situation to menopause in women) having on mind complicated diagnostic and therapy (regarding possible adenocarcinoma of prostate induction) either. But at the beginning of discussion about andropause complex androgen effect in men (and women) must be kept in mind. There is no need to doubt about androgen substitution in men with loss of testicles (bilateral tumour etc.). But an age, when therapy should be ended, is not stated.

Key words: testicular hypofunction, androgens, androgens deficiency.

Androgeny

U muže je 95 % androgenů secernováno Leydigovými buňkami varlete. Varle produkuje hlavní androgen – testosteron a všechny základní látky a prekuzory nutné pro syntézu pohlavních steroidů (pregnenolon, progesteron, 17-alfa-hydroxyprogesteron, dehydroepiandrosteron, androstendion, estradiol, dihydrotestosteron a estrol). Zbývající androgeny vznikají syntézou v nadledvinách. V séru prokážeme pouze 3 % testosteronu (free testosteron), zbytek je navázaný na proteiny. Jen 60 % je však vázáno specificky na pohlavní hormony vázající globulin (SHBG). Testosteron je díky 5-alfa-reduktáze v tkáních konvertován na účinnější dihydrotestosteron (DHTs). DHTs se váže stejně jako testosteron na jaderné receptory specificky uložené na DNA, ale jeho vazba je cca 10× silnější. Stále není jasné, jakým mechanismem tuto reakci modifikuje hladina cholesterolu v tkáních a prolaktinu v séru. Androgeny se deaktivují v játrech (7).

Řízení testikulární funkce

Centrální řízení je zajištěno pulzní sekrecí gonadoliberinu (GnRH). Ten je uvolňován každých 90–120 minut do hypotalamu – hypofyzárního portálního oběhu. GnRH stimuluje vylučování luteinizačního hormonu (LH), méně pak folikuly stimulujícího hormonu (FSH).

LH se váže na membránové receptory Leydigových buněk a vyvolanými pochody stimuluje uvolňování androgenů. Ty pak působí (stejně jako estradiol) negativní zpětnou vazbou na hypotalamo – hypofyzární jednotku. Estradiol je daleko významnějším inhibitor sekrece GnRH, než testosteron.

FSH se váže na membránové receptory Sertoliho buněk a v dospělém věku tato vazba vyvolává tvorbu SHBG a inhibinu typu A i B (tlumí sekreci FSH). V průběhu intrauterinního vývoje produkuje anti-Müllerický faktor, který potlačením struktur z Müllerových vývodů (parametrické vývody) zásadním způsobem usměrňuje správný vývoj mužského jedince. Jeho patologie je prokázaným morfologickým podkladem vzniku vrozených vývojových urogenitálních vad (nedostatečná maskulinizace mužského zevního genitálu – perzistující urogenitální sinus, hypospadie, mikropenis, porucha diferenciací zevního i vnitřního genitálu atd.). Spolu s patologií produkce fetálního testosteronu je podkladem poruch chování především sexuálního, (deviace, poruchy identity). V tomto případě však pravděpodobně není funkce Sertoliho buněk zásadní.

Komplexní působení androgenů v průběhu života muže

Doba intrauterinní již byla zmíněna. Je nutno připomenout, že uvedené změny způsobí pouze fetální testosteron ($T_{s_{fet}}$) přes specifické androgenní receptory. Po narození je v krátké době produkována „dospělá“ forma T_s .

V době prepubertální a pubertální předpokládáme, že tvorba androgenů je odpovědná za uvědomění si mužského chování a postojů. Je problematické tento stav kvantifikovat, neboť chování je dáno řadou nevědomých vzorců chování (nevědomé archetypy individuální i společenské), ale i vědomých a úmyslných (2). Androgeny se významně uplatňují v řadě tkání, zásadní je však v této době vliv na skelet a metabolismus vápníku. Dobrá androgenní funkce hochů kolem 13. roku věku je přímo úměrná kvalitě skele-

tu a není-li androgenně hypofunkční chlapec substituován, nedosahuje maxima plnohodnotné kostní hmoty („peak bone mass“). Příkladem jsou postižení s Klinefelterovým syndromem. Po ukončení vývoje skeletu je androgenní role doplněna řadou jiných faktorů – traumata, silové zatížení skeletu, příjem minerálů, chronické průjmy. Objeví-li se androgenní deficit v dospělém věku (muži po bilaterální orchiektomii pro tumor, nebo hypogonadismus po infekci viry replikujícími se v moči) je progresse osteoporózy rychlejší než u mužů s fyziologickou hladinou androgenů. Fyziologická ztráta kostní hmoty se objevuje po 40. roce věku a pohybuje se od 1/4 – 1 % ročně.

V dospělém věku lze deficit androgenů rozdělit do dvou skupin. Na skupinu symptomů, které muž subjektivně pocítuje (porucha libida, erektilní dysfunkce, pokles svalové výkonnosti) a na skupinu, kdy symptomy jsou známkou pokročilého onemocnění (osteoporóza, postižení jaterních funkcí, urolitiáza, patologie přenosu nervového vzruchu).

Zvýšené uvolnění kalcia vede k patologii řady systémů. Centrální nervový systém (psychosyndrom, somnolence, kóma), gastrointestinální trias – játra (cholecystolitiáza), žaludek (peptický vřed), slinivka břišní (pankreatitida). Ledviny ve snaze o regulaci kalciového a fosfátového metabolismu reagují polyurií (polydipsií), hypostenurií a v extrémním obraze oligo-anurickým syndromem. Kosterní svaly se rychleji unaví, je zpomalen reflexní přenos, na srdci se zkracuje QT interval dle elektrokardiogramu (hypertonie) (4, 6, 8).

Praktické problémy diagnostiky deficitu androgenů

Není problém diagnostikovat stavy, kdy došlo k morfologickému vyjádření patologie androgendependentních tkání a orgánových struktur. Problém je v diagnostice parciálního deficitu androgenů u jinak zdravých asymptomatických mužů, kdy jediným logickým korelátem je věk. Musíme připustit, že řada „nepřímých“ průkazů (kalciurie, free Ts, vaznost na HBSg) je významně ovlivněna jinými, klinicky významnějšími důvody.

Fyziologické rozmezí Ts je široké – 9,4–35,4 nmol/l (dle laboratoře). Do tohoto rozmezí se vejde zdravý roční chlapec i 80letý muž. Produkce testosteronu kolísá (diurnální rytmus, i kolísání v závislosti na životních situacích) a je do značné míry individuální (proto tak široké rozmezí). Chtěli-li bychom odpovědně substituovat starší a staré muže, měli bychom znát jejich „laboratorní anamnézu“ hladin Ts.

Je bezpečně prokázáno, že androgeny mohou vyvolat, nebo značně urychlit progresi minimálně dvou nádorů: karcinomu jater a adenokarcinomu prostaty. V experimentálních pracích se řada biologů zabývá myšlenkou, zda zvýšená aktivita aromatáz a pokles Ts se vzestupem estrogenů není ve vyšším věku „profylaxí“, nebo „ochranou“ právě proti těmto malignitám. Prognóza hepatomu je dodnes infaustní a adenokarcinomu prostaty diskutabilní. Je tedy na druhou stranu vah nutno položit zcela reálná závažná rizika, které může neodpovědná substituce vyvolávat. Je nutno připomenout, že rozvoj hormonální substituční

terapie u žen v menopauze (HRT – Hormon Replacement Therapy), která byla pravděpodobným zdrojem zájmu o andropauzu, prochází obdobím, kdy je zpochybňována jak ve vlastním smyslu („lčíme zdravé ženy a z toho profitují farmaceutické firmy a gynekologové“), tak v rizicích, která byla zjevně podceňována (3).

V urologii se ani neujala myšlenka na podání androgenů u nemocných s adenokarcinomem prostaty s cílem zachovat jeho hormonální citlivost a vylepšit fyzickou kondici pacientů.

Není tedy pochyb, že androgeny jsou významnými hormony a pro organismus zcela zásadními. Na rozdíl od menopauzy, kde je pokles estrogenů jasný, příkrý a konečný, je u muže pokles testosteronu až do pozdního věku stále ve fyziologickém rozmezí (1, 5). To vidím jako zásadní problém bezpečné a indikované substituční terapie.

Možnosti substituce androgenů – vlastní zkušenosti

Tam, kde je substituce účelná, má indikující urolog několik možností. Vždy jde v podstatě o podání testosteronu (jeho deriváty jsou zneužívány v komerční sportovní praxi). Na Urologické klinice v Hradci Králové v poradně pro muže s chorobami varlat (především germinální nádory) substituujeme t. č. 6 mužů po bilaterální orchiektomii (bilaterální tumor), 51 mužů po jednostranné orchiektomii a 7 mužů z jiné indikace (testikulární hypofunkce po parotické orchitidě, zanedbané retence varlat atd.). Uvedených 6 a 7 mužů je na trvalé substituci, kdy je jim v rozmezí 18–36 dnů aplikován testosteron i. m. (Sustanon® 250 mg inj.). Aplikací interval byl po domluvě s endokrinologem stanoven individuálně podle opakovaně kontrolovaných hladin Ts, free-Ts a HBSg a snažíme se je držet mírně nad průměrem fyziologického rozmezí. Všechny 13 mužů žije spokojený sexuální a partnerský život, na kontrolních výkonostních testech a denzitometrii není patologický nálezn. Skupina nemocných s hypofunkcí po jednostranné orchiektomii mají terapii indukční – po aplikaci 5 dávek v 21denním intervalu pokračují v substituci muži, kteří nedosáhli v odběru za 30 dnů od poslední aplikace fyziologických hodnot. Zajímavým zjištěním byla i pozitivní změna spermiogramu (v našem souboru mužů s karcinomem varlete je 80 % s výrazně patologickým spermiogramem) i přesto, že androgeny by měly vést zpětnou vazbou k supresi tubulární testikulární funkce. Dosud jsme však nevyhodnotili výsledky po dvou letech ve skupině se substitucí a bez ní. Předběžné výsledky hovoří významně ve prospěch neodkládané substituce do plné reparace testikulární funkce.

Závěr

Hormonální terapie přináší významný profit i významná rizika. Pomineme-li medicínská, je vhodné připomenout forenzní. Aplikace testosteronu nevede pouze k urologickým (andrologickým) chtěným efektům, ale také k řadě rizik – vedle potenciace růstu či progresse nádorů, také k nárůstu agrese s rizikem suicidiálního chování. Proto byla mnoho let hormonální terapie vyhrazena endokri-

nologovi. Není pochyb o tom, že existuje celá řada stavů, které jsou vázané na přítomnost XY chromozomu. Zda je to totéž, jako vazba na androgeny si dosud nedovolil nikdo

jednoznačně konstatovat. Andrologie je součástí urologie a musí, v dosud pro urology nezvyklé šíři, pojmut urologickou endokrinologií, osteologií, psychiatrií a sexuologií.

Literatura

1. Gasser RW. Androgen therapy from the viewpoint of the internal medicine physician, *Wien Med Wochenschr.*, 2001; 151 (18-20): 444-447.
2. Grazziotin A. Libido: the biological scenario, *Maturitas*, 2000; 34 (Suppl 1): 9-16.
3. Herrington DM, Howard TD. From presumed benefit to potential harm - hormone therapy and heart disease, *N Engl J Med*, 2003; 349 (6): 519-521.
4. Marcus R, Leary D, Schneider DL, et al. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome, *J Clin Endocrinol Metab.*, 2000; 85 (3): 1032-1037.
5. Mockel J, Schulman C, Sternon J. Partial androgenic deficit in the aging male, *Rev Med Brux*, 2002; 23 (5): 451-455.
6. Percheron G, Hogrel JY, Denot - Ledunois S, et al. Effect of 1 - year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60 - to 80 - year - old individuals on muscle function and cross - sectional area: a double - blind placebo - controlled trial, *Arch Intern Med*, 2003; 163(6): 720-727.
7. Roselli CE, Resko JA. Cytochrome P450 aromatase (CYP 19) in the non - human primate brain: distribution, regulation and functional significance, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2001; 79 (1-5): 247-253.
8. Valdhuis JD, Iranmanesh A, Mulligan T, Bowers CY. Mechanism of conjoint failure of the somatotrophic and gonadal axes in ageing men, *Novartis Found Symp*, 2002; 242: 98-118.