

# HYPOGONADIZMUS DOSPELÉHO VEKU A PROSTATA

MUDr. Ján Štefančík, MUDr. Jozef Dubravický, MUDr. Milan Blaško, prof. MUDr. Ján Breza, DrSc.

Urologická klinika FNŠP Bratislava

Hypogonadizmus dospelého veku (Late onset hypogonadism – LOH) a adenokarcinóm prostaty event. benígna prostatická hyperplázia sa vyskytujú u mužov rovnakých vekových kategórií a ich výskyt má zvyšujúcu sa incidenciu. Ak uvažujeme o suplementácii testosterónu u mužov s hypogonadizmom, tak musíme zohľadniť aj isté špecifické aspekty prostatických ochorení. Naša diagnostika hypogonadizmu dospelého veku bola založená na subjektívnych príznakoch pacienta a na zhodnotení objektívnych výsledkov, vrátane laboratórnych vyšetrení (hormonálny profil pacienta, PSA, hepatálne enzýmy atď.). Palpácia prostaty a PSA boli povinným vyšetrením pred zahájením suplementácie testosterónom. Pacienti boli kontrolovaní počas prvého roku v štvrtročných intervaloch, potom raz ročne. V prípade, že palpačný nález na prostate bol nejednoznačný, alebo hodnoty PSA boli zvýšené, indikovali sme u pacienta biopsiu prostaty. Dôsledne sme dodržiavali absolútnu kontraindikáciu pre suplementáciu testosterónom pri podozrení na karcinóm prostaty, či rakovinu prsnej žľazy.

**Kľúčové slová:** PADAM (Partial androgen deficiency in aging men), LOH, aging, testosterón, androgénna substitučná liečba, karcinóm prostaty.

## LATE ONSET HYPOGONADISM AND THE PROSTATE

Increasing incidence of late onset hypogonadism (LOH) and prostate cancer & benign prostatic hyperplasia occur in parallel in men of the same age categories. When testosterone supplementation is suggested, specific aspects of prostate diseases must be considered.

Our diagnostics of late onset hypogonadism was based on subjective symptoms and objective signs assessment, including appropriate laboratory evaluation (hormonal profile, PSA, liver enzymes etc.). Digital rectal examination and PSA evaluation were mandatory before starting testosterone supplementation. Patients were checked quarterly in the first year of treatment and annually later. If one of these tests was positive, prostate biopsy was indicated. We strictly respected suspicious prostate cancer and mammary gland cancer as absolute contraindications for testosterone administration.

**Key words:** PADAM (Partial androgen deficiency in aging men), LOH, aging, testosterone, androgen replacement therapy, prostate cancer.

Urolog. pro Praxi, 2006; 4: 162–163

U starších mužov dochádza k progresívnemu poklesu tvorby androgénov. Výsledný klinický obraz sa označoval ako PADAM – Partial androgen deficiency in aging men. Alternatívnymi názvami pre tento dej sú aj mužské klimaktérium alebo andropauza, t.č. sa však podľa International society of andrology doporučuje používať názov hypogonadizmus dospelého veku (LOH – Late onset hypogonadism). Hypogonadizmus dospelého veku je definovaný ako klinický a biochemický syndróm, ku ktorému dochádza v procese starnutia mužov, ktorý vedie k podstatnému zhoršeniu kvality života a ktorý u postihnutých mužov nepriaznivo ovplyvňuje funkciu viacerých orgánových systémov.

Ľudská populácia postupne nielen rastie, ale i starne. Priemerný vek mužov Európy sa v budúcnosti výrazne zvýši. V roku 2050 sa muži budú dožívať 74,4 roku, čo je o 10 rokov viac ako v súčasnosti.

V roku 2050 bude v Európe skoro 100 miliónov mužov starších ako 60 rokov – čo je takmer dvojnásobok terajšieho stavu a 21 miliónov mužov starších ako 80 rokov – čo je trojnásobok terajšieho stavu.

So starnutím populácie sa bude zvyšovať výskyt klinicky závažného hypogonadizmu dospelého veku, ale i ochorení, o ktorých vieme, že ich incidencia s vekom stúpa. Súčasne vieme, že vek je najvýznamnejší rizikový faktor pre vznik karcinómu prostaty a benígnej prostatickej hyperplázie.

## Klinické príznaky

Klinický obraz pacientov s hypogonadizmom spojeným so starnutím je rôzny. Znížená hladina testosterónu v sére sa neprejaví u každého pacienta. Klinický obraz závisí od zmien, ktoré vyvolal nedostatok testosterónu na rôznych orgánových systémoch. Všeobecne možno príznaky rozdeliť do 3 skupín: psychické príznaky, somato-vegetatívne príznaky a ťažkosti v pohlavnom živote (2). Podľa odporúčania medzinárodnej andrologickej spoločnosti možno syndróm hypogonadizmu dospelého veku charakterizovať nasledovne (3):

1. zníženie libida a kvality erekcií, najmä nočných
2. zmena nálad so súčasným znížením intelektových aktivít, zmena priestorovej orientácie, únava, depresívna nálada a podráždenosť
3. úbytok objemu svalovej hmoty, strata svalovej sily
4. kožné zmeny, znížený rast ochlpenia
5. pokles denzity kostí, prípadne osteopénia a osteoporóza
6. zvýšenie viscerálneho tuku
7. návaly tepla.

## Diagnostika

Základom diagnostiky syndrómu LOH je v prvom rade vek nad 50 rokov a dôsledne odobratá

anamnéza, ktorej výťažnosť podporuje aj používanie dotazníkov (dotazník sexuálneho zdravia muža – IIEF 5) a St. Louis dotazník. Pri LOH sa má vyskytovať pokles libida, či akýkoľvek stupeň erektilnej dysfunkcie. Z ďalších príznakov by mal pacient trpiaci LOH udávať minimálne tri – nedostatok energie, pokles sily a vytrvalosti, strata radosti zo života, pocit smútku a podráždenosti, zníženie pracovných výkonov, zvýšená únavnosť, zvýšená spavosť, zníženie telesnej výšky. K dôkazu syndrómu LOH je pri odpovedajúcej symptomatológii nutné zdokladovať aj nízku hladinu biologicky dostupného testosterónu. Za najvhodnejší počiatočný test sa považuje vyšetrenie celkového testosterónu, toto vyšetrenie je dostačujúce u 75 % pacientov. Odber krvi na vyšetrenie testosterónu je vhodné robiť ráno medzi 8.00 a 10.00 h. U obéznych mužov (BMI nad 30) je vhodné urobiť aj vyšetrenie voľného testosterónu (6). V diferenciálnej diagnostike treba vylúčiť najmä ochorenia adenohipofýzy – hyperprolaktinémia, štrukturálne lézie hypofýzy a nerozpoznaný a neliečený kongenitálny hypogonadizmus – napr. Kallmanov syndróm.

Incidencia hypogonadizmu dospelého veku a incidencia karcinómu prostaty a benígnej hyperplázie prostaty (BPH) vzrastajú paralelne u mužov rovnakých vekových kategórií. Preto ak sa plánuje suplementácia testosterónu, musia sa zohľadniť špe-

cifické aspekty ochorení prostaty. O prostate je všeobecně známo, že androgény stimulují rast buniek prostaty – nádorových aj normálnych, preto substitúcia testosterónom môže stimulovať rast a disemináciu predklinického karcinómu prostaty. Pri liečbe testosterónom dochádza k zväčšeniu objemu prostaty a zvýšeniu hodnôt PSA. Pacienti s karcinómom prostaty, karcinómom prsnej žľazy a závažnými obštrukčnými príznakmi pri benígnej hyperplázii prostaty predstavujú absolútnu kontraindikáciu pre suplementáciu testosterónom.

### Sledovanie pacientov

Pred podávaním testosterónu je nutné vylúčiť najmä karcinóm prostaty, preto digitálne rektálne vyšetrenie (DRV) a vyšetrenie prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére je nutné. Monitorovanie pacientov tvorí dôležitú súčasť substitučnej liečby. Sledujeme najmä krvný obraz – lebo liečba testosterónom má stimulačný efekt na kostnú dreň, čoho výsledkom môže byť erytrocytóza, u pacientov s kardiovaskulárnym rizikom sledujeme spektrum plazmatických lipidov, sledujeme hepatálne enzýmy pre možnú hepatotoxicitu substitučnej terapie, ale ako najdôležitejšie sa javí sledovanie PSA. Ak dôjde k rýchlemu vzostupu PSA či nálezu indurácie pri palpacom vyšetrení prostaty, je indikovaná biopsia prostaty s cieľom vylúčiť karcinóm prostaty.

### Súbor pacientov

Do nášho súboru pacientov, ktorí boli liečení testosterónundecanoátom sme zaradili 27 pacientov s hypogonadizmom dospelého veku, o priemernom veku 68,4 roka (56–79 rokov), so symptomatickou BPH, charakterizovanou miernymi resp. stredne závažnými príznakmi dolných močových ciest. Na posúdenie subjektívnych príznakov sme používali dotazníky IPSS, IIEF-5 a St. Louiský dotazník. Pacientom sme vyšetrili pohmatom prsníky, semenníky, prostatu per rectum, urobili sme uroflowmetriu – Q max, kvôli posúdeniu funkčnej kapacity močového mechúra a postmikčné reziduum) a veľkosť prostaty sme stanovili transrektálnou ultrasonografiou (TRUS). Z laboratórnych vyšetrení sme pacientom vyšetrili krvný obraz, PSA, hepatálne enzýmy, plazmatické lipidy, celkový a voľný testosterón, folikulostimulačný hor-

Tabulka 1. Výsledky suplementácie testosterónu (21 z 27 pacientov boli sledovaní dlhšie ako 12 mesiacov)

|                          | pred liečbou            | po 12 mesiacoch liečby |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| I-PSS                    | 10,8 (7–14)             | 11,1 (6–18)            |
| IIEF-5                   | 14,6 (4–18)             | 16,6 (4–22)            |
| Celkový testosterón      | 4,37 (0,24–7,86) nmol/l |                        |
| PSA(ng/ml)               | 1,3 (0,45–1,8)          | 1,45 (0,72–1,98)       |
| objem prostaty (ml)      | 32                      | 34,4                   |
| Qmax (ml/sec)            | 12,4 (10,4–17,8)        | 10,8 (9,0–15,8)        |
| postmikčné reziduum (ml) | 40                      | 40                     |

món (FSH), luteinizačný hormón (LH) a prolaktín. Pacientov sme liečili testosterón undecanoátom v dávke 80 mg 2x denne prvé 2 mesiace, neskôr 40 mg 2x denne, pričom pacienti neboli liečení súčasne pre mikčné obtiaže. Cieľom liečby bolo dosiahnuť fyziologickú hodnotu testosterónu, suprafyziologické koncentrácie testosterónu sú pre pacienta nepriaznivé a treba sa im vyhnúť. Pacientov sme sledovali počas prvého roku liečby každé 3 mesiace, neskôr raz ročne, pričom sme monitorovali IPSS, PSA a digitálne rektálne všetrení (DRV).

V našom súbore z 21 pacientov 18 pacientov (85,7%) udávali spokojnosť s liečbou a udávali aj zlepšenie mentálnych, somatických a psychologických vlastností. Žiaden z parametrov charakterizujúcich symptomatickú benígnu prostatickú hyperpláziu prostaty sa výrazne nezmenil. Objem prostaty sa zvýšil o 7,8%, PSA sa zvýšilo o 0,15 ng/ml. V našom súbore pacientov sme nezistili ani jeden prípad karcinómu prostaty.

### Záver

Je len málo štúdií, ktoré skúmali efekt terapie testosterónom na prostatu. Dokázalo sa, že substi-

túcia testosterónom u mužov s hypogonadizmom stimuluje rast prostaty a normalizuje hladinu PSA a veľkosť prostaty (1, 4). V troch zo šiestich štúdií trvajúcich viac 3 roky, ktoré skúmali vplyv liečby testosterónu na prostatu u starších mužov došlo k miernemu, ale signifikantnému zvýšeniu hladín PSA o 0,30 ng/ml, čo je viac ako v našej štúdii, kde v priemere došlo k zvýšeniu o 0,15 ng/ml. V dvoch štúdiách trvajúcich 2 a 3 roky nedošlo k zvýšenej incidencii karcinómu prostaty a BPH v porovnaní so skupinou neliečených mužov. K rovnakému záveru sme došli aj v našej štúdii. Prekvapujúco jediná štúdia ukazuje dokonca redukcii objemu prostaty, pokles PSA a zníženie skóre IPSS u pacientov s hraničnými resp. nižšími hodnotami testosterónu v krvi. Išlo však iba o štúdiu trvajúcu 3 mesiace (5).

### MUDr. Ján Štefancík

Urologická klinika FNŠP Bratislava  
Limbova 5, 826 06 Bratislava  
e-mail: jan\_stefancik@hotmail.com

### Literatúra

- Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. Clin Endocrinol 1994; 40: 341–349.
- Lenk VS. Diagnostik des „aging male“ – was ist sinvoll? Urologe 2005; 44: 1167–1172.
- Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: Official recommendations of ISSAM. Aging Male 2002; 5: 74–86.
- Morley JE, Perry HM, Kaiser FE, Kraenkle D, Jensen J, Houston K, Mattamall M. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. J Am Geriatr Soc 1993; 41: 149–152.
- Perchersky AV, Mazurov VI, Semiglazov VF, Karpischenko AI, Mikhailichenko VV, Udentset AV. Androgen administration in middle aged and ageing men: effect of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, oestradiol and prostate volume. Int J Androl 2002; 25: 119–125.
- Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. Int J Androl 2002; 25: 195–201.