

# SYNDRÓM NEDOSTATKU TESTOSTERÓNU & STARNÚCI MUŽ

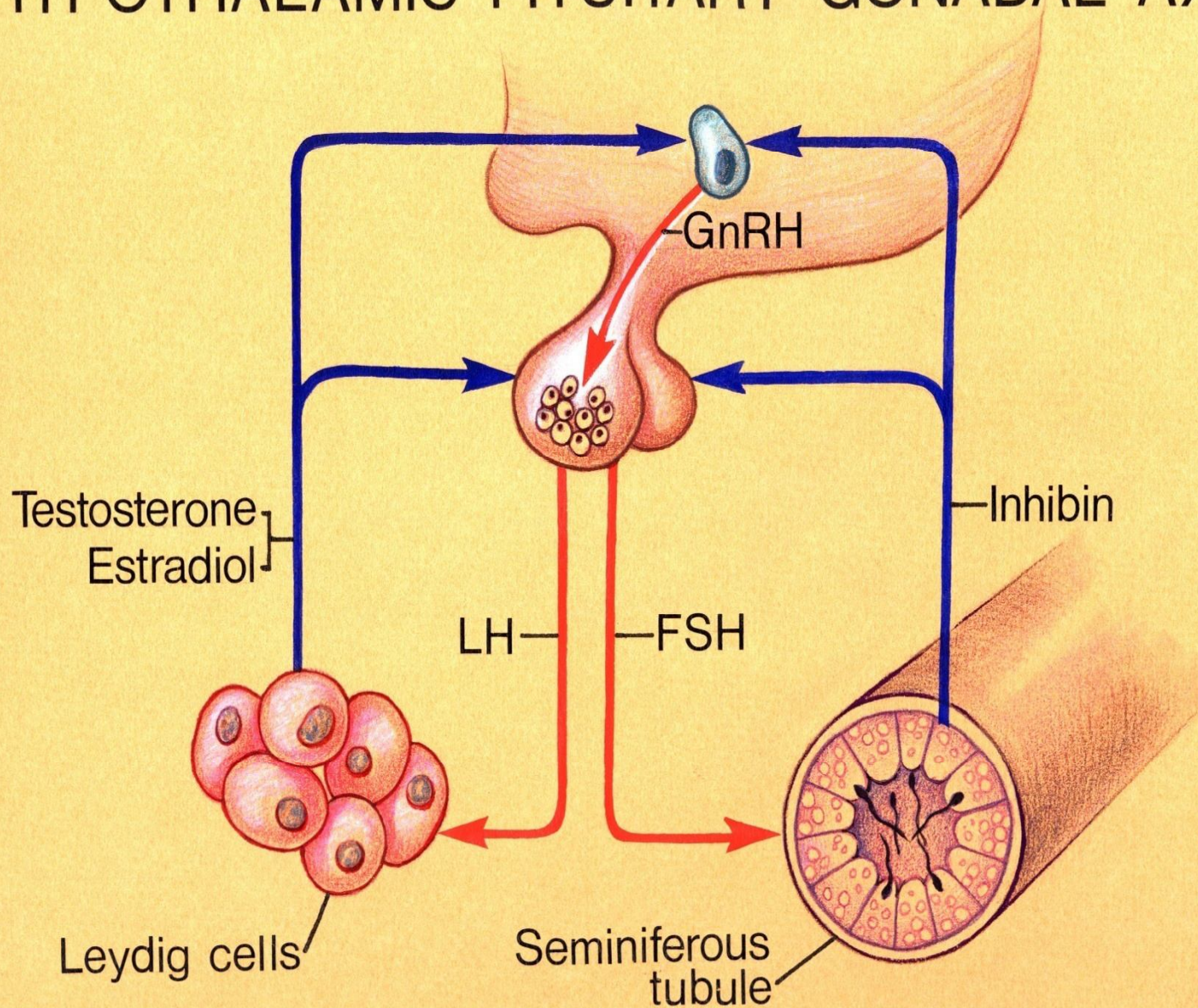
(ROK 2015)

*Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.  
Urologické oddelenie FNsP Skalica*



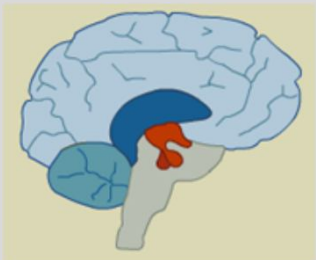



# HYPOTHALAMIC PITUITARY GONADAL AXIS





# Klasifikácia mužského hypogonadizmu

<b>Sekundárny hypogonadizmus</b>		<b>Hypotalamus Hypofýza</b>
<b>Primárny hypogonadizmus</b>		<b>Semenníky</b>
<b>Rezistencia cieľového orgánu</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>● defekt androgénového receptora</li><li>● deficit 5<math>\alpha</math> - reductázy</li><li>● deficit aromatázy</li></ul>	<b>Cieľové tkanivá pre testosterón, estradiol a dihydrotestosterón (DHT)</b>

# MUŽSKÝ HYPOGONADIZMUS

<b>PRIMÁRNÝ</b> <i>(porucha na úrovni semenníkov-hypergonádotropný)</i>	<b>SEKUNDÁRNÝ</b> <i>(porucha <u>hypotalamo/hypofyzárna</u> - hypogonádotropný)</i>	<b>ZMIEŠANÝ</b> <i>(primárny + sekundárny)</i>	<b>REZISTENCIA („NECITLIVOSŤ“) NA ANDROGÉNY</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● kryptorchizmus</li> <li>● orchitída</li> <li>● anorchia (<i>trauma, tumor, torzia, zápal, vrodená, ...</i>)</li> <li>● sekundárna testikulárna dysfunkcia (<i>lieky, drogy, toxíny, systémové choroby, ...</i>)</li> <li>● gonadálna dysgenéza</li> <li>● idiopatická testikulárna atrofia</li> <li>● ďalšie vrodené syndrómy</li> <li>● ....</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>tumory</b> (<i>prolaktinómy, kraniofaryngeómy, ...</i>)</li> <li>● <b>infiltratívne ochorenia</b> (<i>histiocytóza, sarkoidóza, hemochromatóza, ...</i>)</li> <li>● <b>operácie/ traumy</b></li> <li>● <b>rádioterapia</b></li> <li>● <b>lieky</b> (<i>anabolické steroidy, glukokortikoidy, opiáty, kokaín, ...</i>)</li> <li>● <b>akútne ochorenia</b> (<i>infarkt myokardu, sepsa, ...</i>)</li> <li>● <b>chronické choroby</b> (<i>Crohnova choroba, celiakia, cystická fibróza</i>)</li> <li>● <b>hypotyroidizmus</b></li> <li>● <b>cushingova choroba</b></li> <li>● <b>idiopatický (kongenitálny)</b></li> <li>● ....</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● tzv. <b>LOH (TDS) syndróm</b> = <b>klinický a biochemický syndróm často spojený s vyšším (pokročilým) vekom a charakterizovaný nedostatkom (deficitom) androgénov v sére s/ bez zmien v citlivosti receptorov na androgény. To môže ovplyvniť funkciu viacerých orgánových systémov a vyústiť do významného ovplyvnenia (zníženia) kvality života postihnutého jedinca</b></li> <li>● <i>signifikantné percento mužov &gt; 60 r. má sérové hladiny T-u nižšie ako sú referenčné hladiny T-u u mladých dospelých mužov</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>defekty („vady“) androgénových receptorov v cieľových orgánoch</li> <li>● <b>kompletné/ čiastočné/ minimálne</b></li> <li>● <b>Reifensteinov syndróm</b></li> <li>● <b>Kennedyho choroba</b> (<i>bulbospinálna muskulárna atrofia</i>)</li> <li>● <b>nedostatok (deficit) 5 alfa reduktázy</b></li> <li>● ....</li> </ul>



# Terminológia

## syndrómu nedostatku testosterónu

- ~~„climacterium virile“ /1. krát A. Werner; 1939/~~
- ~~viropauza, andropénia, sénium virile, ...~~
- ~~ADAM („Androgen Deficiency in the Ageing Male“)~~
- ~~PADAM (Partial Androgen Deficiency in the Ageing Male“)~~
- ~~AAAD („Ageing Associated Androgen Deficiency“)~~

● **LOH** (*L*ate *O*nset *H*ypogonadism)

● **TDS** (*T*estosteron *D*eficiency *S*yndrome)

v pokročilom veku



(A. Morales, 2006)

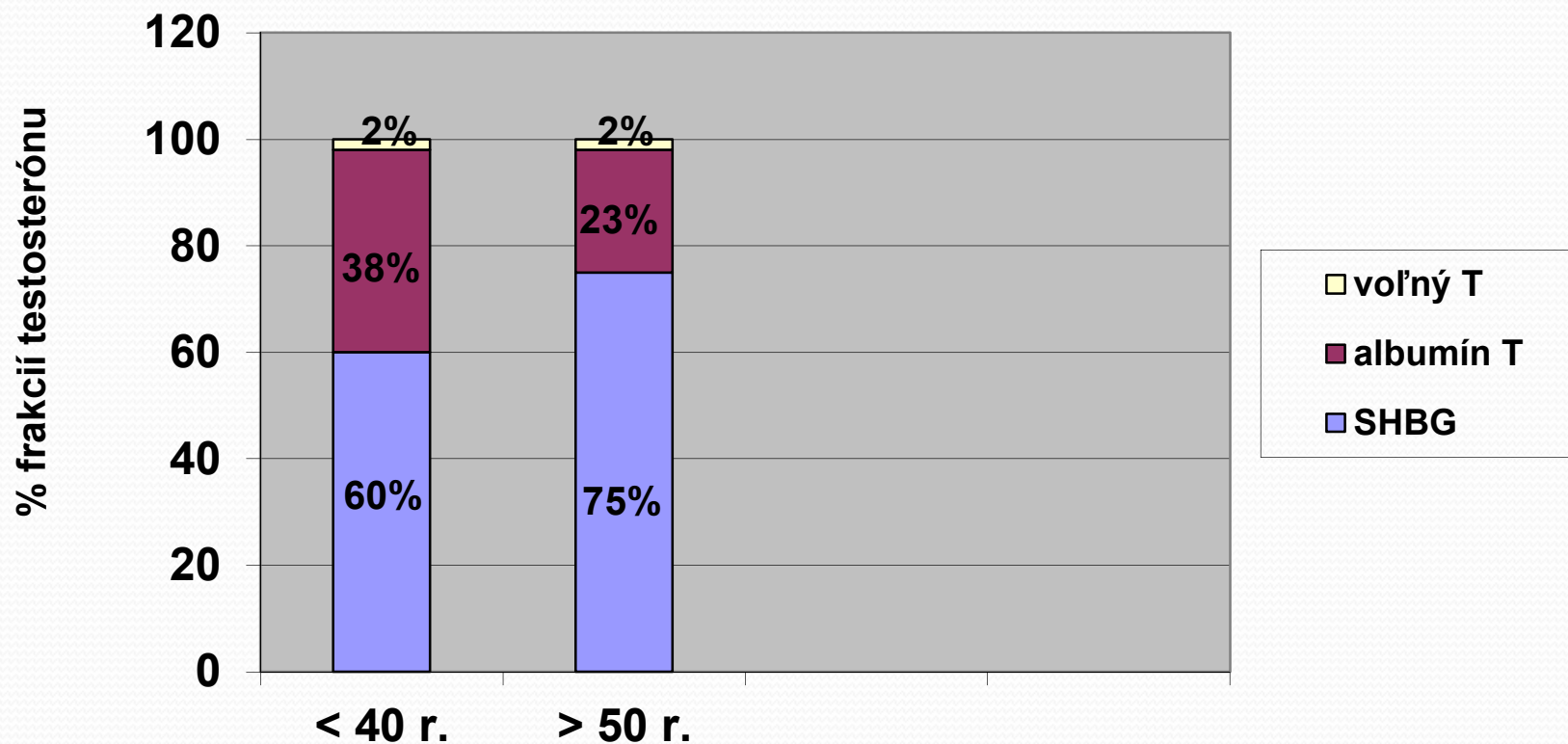
# HORMÓNY A VYŠŠÍ (POKROČILÝ) VEK

ZNÍŽENÉ	NEZMENENÉ	ZVÝŠENÉ
<ul style="list-style-type: none"><li>● rastový hormón (GH)</li><li>● inzulínový rastový faktor-1 (IGF-1)</li><li>● <b>testosterón</b></li><li>● estrogény (u žien)</li><li>● dehydroepiandrosterón</li><li>● pregnenolón</li><li>● 25 (OH) vitamín D</li><li>● aldosterón</li><li>● trijódtyronín</li><li>● ....</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● tyroxín</li><li>● žalúdočný inhibičný peptid (GIP)</li><li>● glukagón uvoľňujúci peptid (GRP)</li><li>● prolaktín</li><li>● štítnu žľazu stimulujúci hormón - tyreotropín (TSH)</li><li>● epinefrín</li><li>● ghrelín</li><li>● ....</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● norepinefrín</li><li>● adrenokortikotropný hormón (ACTH)</li><li>● inzulín</li><li>● cholecystokinín</li><li>● amylín</li><li>● hormón prištítnej žľazy (parathormón)</li><li>● hormón stimulujúci folikuly (FSH)</li><li>● ....</li></ul>

(Morley, 2007)

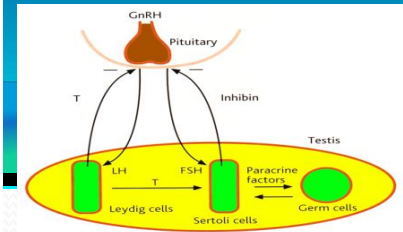


# Zastúpenie jednotlivých frakcií plazmatického testosterónu v závislosti od veku muža

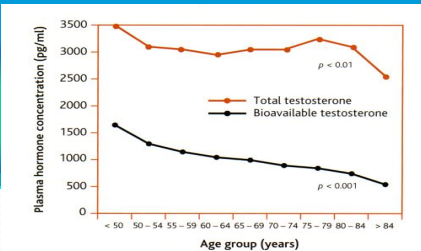


vek mužov

T - testosterón;  
albumín T - na albumín viazaný T;  
SHBG - sexuálny hormón viažúci globulín



# Definícia/etiopatogenéza LOH/ TDS



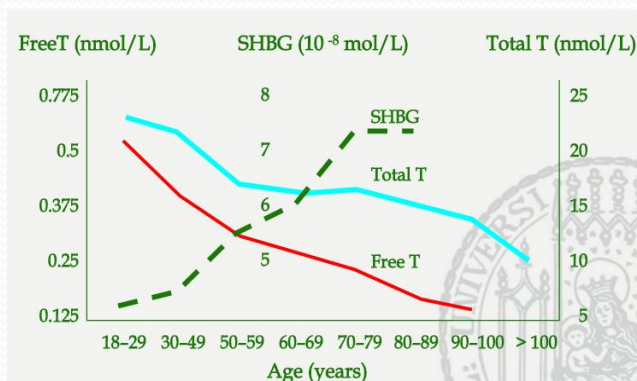
- **Klinický a biochemický syndróm /...../ charakterizovaný typickými príznakmi a zníženými hladinami sérových androgénov ...**

(ISA, ISSAM, EAU odporúčania; 2005)

- *Klinický syndróm, ktorý vzniká na základe zlyhania (neschopnosti) semenníkov produkovať fyziologické hladiny testosterónu (androgénová nedostatočnosť)*

(Endocrine Society clinical practice guidelines, 2006)

- **Etiopatogenéza:** primárne testikulárne zmeny\*, zmenená neuroendokrinná regulácia funkcie Leydigových buniek\*\*,  $\uparrow$ väzbová kapacita SHBG,  $\downarrow$ sekrécia nadobličkových androgénov, ...



- \*  $\downarrow$ sekrečná kapacita Leydigových buniek,  $\downarrow$ počet Leydigových buniek,  $\downarrow$ počtu enzýmov, ...
- \*\* mierne  $\uparrow$  hladín LH, mierne  $\uparrow$  odpoveď LH na GnRH,  $\downarrow$ sekrécia hypotalamického GnRH, ...

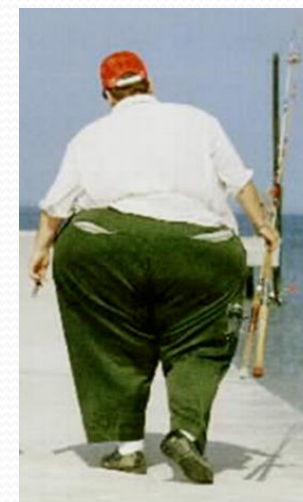
(Lim, 2013)

LOH - late onset hypogonadism; TDS - testosterone deficiency syndrome; ISA - International Society of Andrology; ISSAM - International Society for the Study of the Aging Male; EAU - European Association of Urology; SHBG - sex hormone binding globulin; GnRH - gonadotrophin releasing hormone; LH - luteinizing hormone



# Definícia metabolického syndrómu

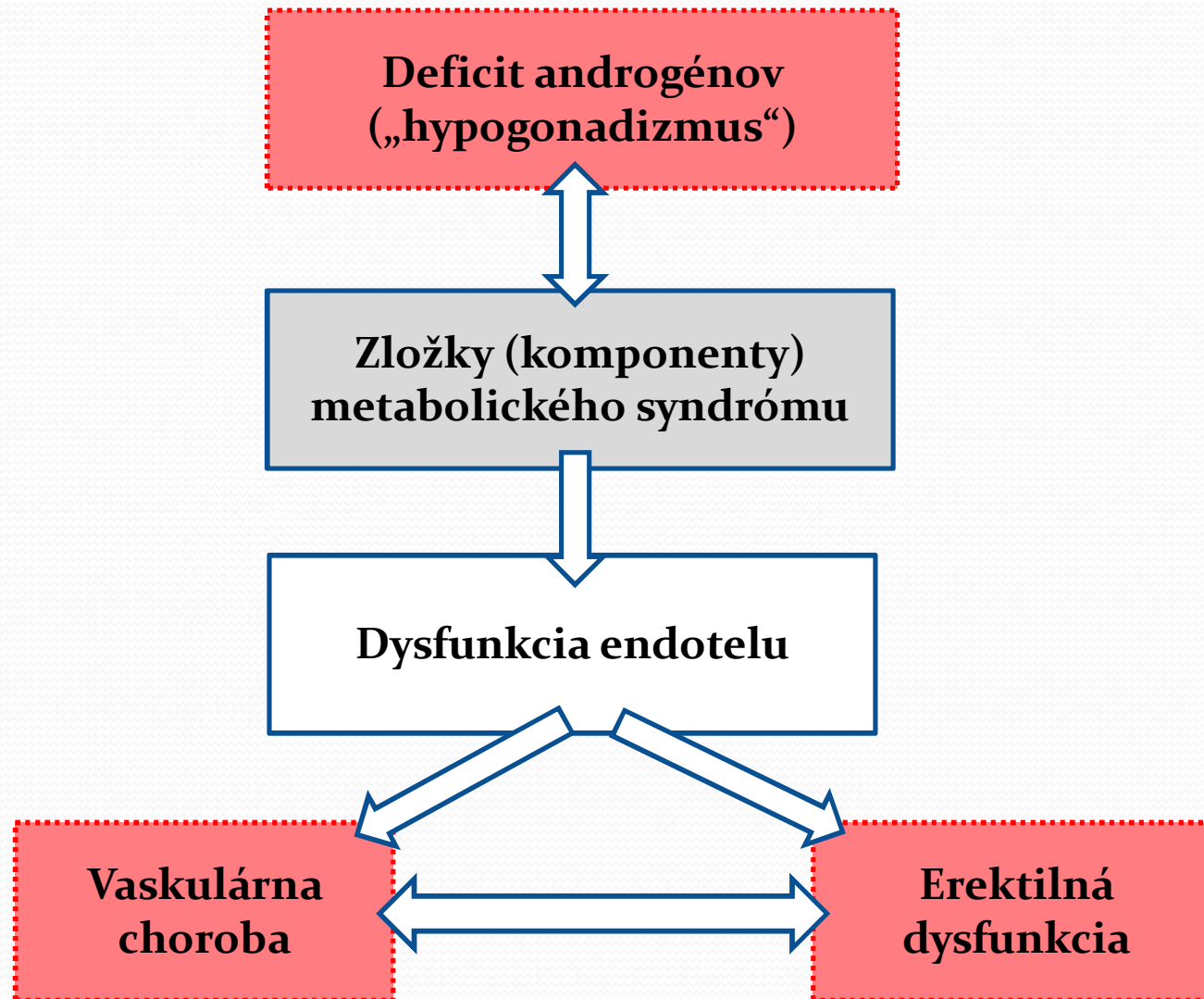
- **Centrálna obezita**: obvod pása  $> 94$  cm (pre Európanov);  $> 90$  cm (pre Číňanov);  $> 80$  cm (pre ženy)
- + **najmenej dva z nasledujúcich faktorov**:
  - triglyceridy  $> 1,7$  mmol/ l (150 mg/ dl)
  - HDL  $< 1,03$  mmol/ l (40 mg/ dl) u mužov alebo  $< 1,29$  mmol/ l (50 mg/ dl) u žien
  - **zvýšený tlak krvi**  $> 130/85$
  - **hodnota glykémie nalačno**  $> 5,6$  mmol/ l (100 mg/ dl)



(Alberti, 2006: International Diabetes Federation)

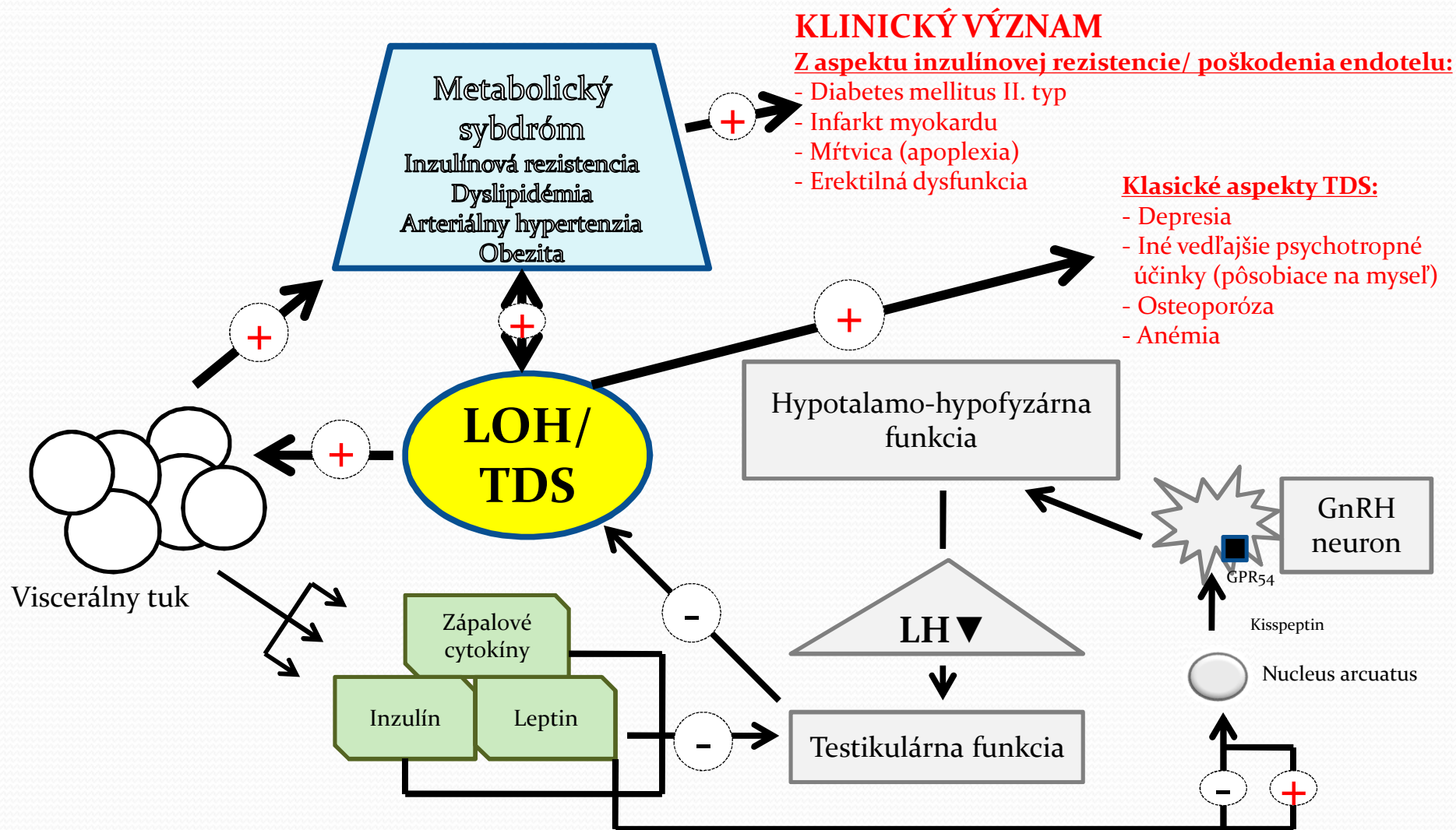
# Vzťah medzi hypogonadizmom a zložkami metabolického syndrómu

(Sader, 2003; Miller, 2007; Carson, 2011)





# „Začarovaný kruh“ medzi tukom, metabolickým syndrómom a funkciou semenníkov (Schulman, 2009)



# Muži (%) s nízkymi hladinami testosterónu

ŠTÚDIA	tT (%)*	fT (%)*
Harman (USA – 2001)	21, 6	39, 3
Mulligan (USA – 2006)	38, 7	45, 0
Araujo (USA – 2007)	24, 0	11, 0
Arnott (Európa – 2006)	5, 0	8, 1

\*muži ≥ 45 r.

(Tostain, 2007)

Vek	Morley (2000)	Baltimore long. study	Mayo clinic	Canadian physicians
20 - 29	5	-	-	-
30 - 39	2	-	-	-
40 - 49	8	2 - 9	2 - 6	5 - 30
50 - 59	12	2 - 9	2 - 6	5 - 30
60 - 69	19	34	20	45
70 - 79	28	68	34	70
80 +	49	91	-	-

(Morley, 2003)

tT – total testosterone; f - free

# Je mužský hypogonadizmus „podliečený“ ?

Region	Men aged >50 (Millions)	TDS symptoms (Millions)	Total number treated	Symptoms treated (%)	Sympt. + biochem. (Millions)	Symptoms + biochem treated (%)
Whole EU	81.77	16.35	113,000	0.69 !	4.09	2.76
UK	9.48	1.90	19,000	1.00	0.47	4.00
Ireland	0.54	0.11	1,000	1.10	0.27	4.40
Spain	7.92	1.58	12,000	0.76	0.40	3.04
Italy	10.86	2.17	11,000	0.51	0.54	2.03
France	10.13	2.03	10,000	0.49	0.51	1.97
Germany	13.27	2.65	50,000	1.89	0.66	7.55
America	40.72	8.14	648,000	7.96	2.04	31.84 ?
Russia	17.00	3.40	18,400	0.54	0.85	2.16
Australia	2.93	0.59	9,100	1.54	0.15	6.17

(Carruthers, 2009)



## Celkový T ~ prediktor mortality u mužov (Araujo, 2005)

- **MMAS: 3 518** ♂ sledovaných 17 rokov
- Zistený tT v sére => 5 kategórií ♂ po 200 ng/ dl
- Multivariantná analýza ~ celková mortalita/ CVD/ špecifická mortalita na KP
- **Riziko** (veku odpovedajúce) **pre** ♂ **s tT < 200 ng/ dl** vs 410 – 509 ng/ dl:
  - **1, 93 x vyššie pre celkové úmrtie** ( $p = 0, 03$ )
  - **3, 30 x vyššie pre úmrtie v dôsledku rakoviny** ( $p = 0, 03$ )
  - **1, 93 x vyššie pre CVD** ( $p = 0, 28$ )

**Nízke hladiny T sú spojené so zvýšenou mortalitou**

# Klinické príznaky mužského hypogonadizmu s neskorým nástupom (Stárka, 2009)

Hlavné symptómy	Menej špecifické znaky
Znížené libido, erektilná dysfunkcia, znížená sexuálna aktivita	Znížená: životná energia, motivácia, iniciatíva, agresivita, sebadôvera
Zníženie spontánnych (nočných, ranných) erekcií	Pocit smútku, depresívna nálada, ...
Gynekomastia (alebo tlak v prsnej žľaze)	Zlá koncentrácia, poruchy pamäti
„Preriednutie“ telesného ochlpenia	Poruchy spánku, zvýšená „ospalosť“
Zhoršenie parametrov spermogramu	Mierna anémia (normochrómna, normocytová)
Znížená kostná denzita, fraktúry pri malom úraze	Zvýšený obsah telesného tuku, vyšší BMI
Znížená svalová hmota a sila	Znížená fyzická, alebo pracovná výkonnosť
Návaly horúčavy, potenie	

# Sérové hodnoty T-u vs výskyt niektorých príznakov TDS u starnúcich mužov

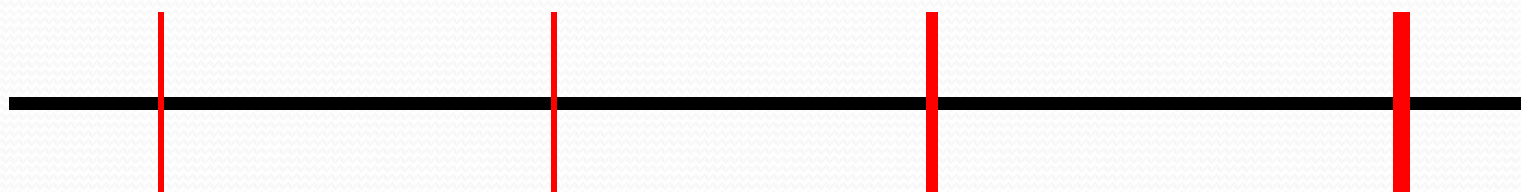
(Arver, 2014)

**Ts:** 15 nmol/l

12 nmol/l

10 nmol/l

< 8 nmol/l



Strata vitality  
Strata libida

Obezita

Depresia  
Problémy so spánkom  
Kognitívne poruchy  
DM II. typu

ED  
„Sčervenanie“  
(flushes)



# Diagnóza LOH/ TDS

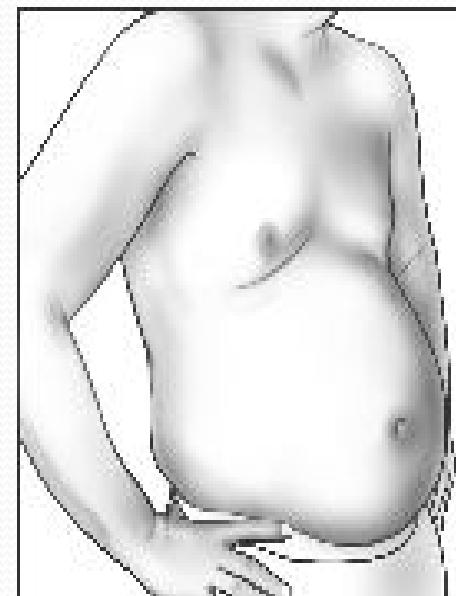
- **Dotazníky** (St. Luis, AMS a pod. ) - skrining
- **Anamnéza**  
(**príznaky: fyzické, psychické, sexuálne problémy**; sprievodné ochorenia; užívané lieky; prekonané operácie najmä semenníkov; ...)
- **Klinické vyšetrenie**  
(*celkové, DRV, vonkajší genitál, prsníky, BMI, ...*)
- **Laboratórne vyšetrenia**  
**T - tT, fT,...**; LH, FSH, prolaktín  
špeciálne indikácie majú: estradiol, DHEA, melatonín, GH, IGF-1,...  
- **PSA, KO, pečeňové testy, lipidový profil, glykémia**
- **Iné vyšetrenia** (UFM, USG/ reziduum,...)

(Dohle a kol. , smernice EAU 2015)

# Dotazník podľa Univerzity v St. Louis

(ADAM – Androgen Deficiency in Aging Males – 10 otázok)

- Pozorujete pokles libida (pohlavnej túžby) ?
- Máte pocit poklesu energie ?
- Pozorujete pokles sily alebo vytrvalosti ?
- Zmenšila sa Vaša telesná výška ?
- Máte pocit, že poklesol Váš pocit životnej pohody ?
- Ste smutný, často si sťažujete, alebo plačete ?
- **Pozorujete slabšiu erekciu ?**
- Máte menšiu športovú výkonnosť a uspokojenie zo športu ?
- Ste po obede ospalý ?
- Pozorujete zníženie pracovnej výkonnosti ?



---

*Odpovede na otázky: áno/ alebo nie*

**Pozitivita v prípade kladnej odpovede pacienta na prvú, alebo siedmu otázku; prípadne kladná odpoveď na tri iné otázky**



# Dotazník AMS

## (Aging Males Symptoms – 17 otázok)

- Máte znížený pocit zdravia ?
- Máte bolesti kĺbov a svalov ?
- Potíte sa nadmerne ?
- Máte problémy so spánkom ?
- Máte častý pocit únavy a zvýšenú túžbu po spánku ?
- Ste podráždený ?
- Ste nervózny ?
- Trpíte „úzkosťou“ ?
- Máte pocit telesného vyčerpania ?
- Pozorujete pokles telesnej sily ?
- Mávate depresívnu náladu ?
- Máte pocit, že ste za „vrcholom“ ?
- Máte pocit „vyhorenia“ ?
- Pozorujete spomalený rast fúzov ?
- Pozorujete pokles schopnosti uskutočniť pohlavný styk ?
- Pozorujete pokles počtu ranných erekcií ?
- Pozorujete pokles libida (pohlavnej túžby) ?



**Závažnosť ťažkostí hodnotená bodovaním každej otázky:**

(žiadne ťažkosti – 1 bod; mierne ťažkosti – 2 body; stredné ťažkosti – 3 body; veľké ťažkosti – 4 body; veľmi veľké ťažkosti – 5 bodov)

**Podľa výsledného skóre stupeň ťažkostí: 17 – 26 (žiadne ťažkosti); 27 – 36 (malé ťažkosti); 37 – 49 (stredné ťažkosti); > 50 (výrazné ťažkosti)**



# Spôľahlivosť dotazníkov používaných pri LOH/ TDS

<b>DOTAZNÍK</b>	<b>SENZITIVITA (%)</b>	<b>ŠPECIFICITA (%)</b>
<b>ADAM</b> <i>(10 otázok; pozitívita: kladná odpoveď na 1, alebo 7. alebo na tri iné otázky)</i>	<b>97</b>	<b>30</b>
<b>MMAS</b>	<b>60</b>	<b>59</b>
<b>AMS</b> <i>(17 otázok; 3 domény: psychologická, somatovegetatívna a sexuálna; čím ↑ skóre =&gt; horšia prognóza)</i>	<b>83</b>	<b>39</b>
<b>ANDROTEST</b> <i>(12 otázok)</i>	<b>68</b>	<b>65</b>

(Carson, 2011, Dohle, 2012)

# Sérové hladiny T u stárnuceho muža

- „Normálne“ hodnoty tT: 300 - 1000 ng/ dl (10 - 35 nmol)
- „Hypogonadálne“ hodnoty tT: < 250 ng/ dl (8, 7 nmol/ l)
- Hodnoty tT, ktoré nepoukazujú na súvis prítomných príznakov s LOH/ TDS: > 350 ng/ dl (12, 7 nmol/ l)
- Niektoré publikácie: „cut-off“ tT 200 - 400 ng/ dl (Araujo, 2004)
- AUA smernice: **norma tT: 300 ng/ dl (10, 4 nmol/ l)** (End. Soc. , 2006)
- EAU; ISSAM; ISA smernice:

**tT > 346 ng/ dl (12 nmol/ l)\* = norma**

**tT < 231 ng/ dl ( 8 nmol/ l)\*\* = hypogonadizmus**

(Nieschlag, 2005; Morales, 2006; Wang, 2007)

**Hodnoty medzi \*/\*\* => opakované merania: tT, fT (cfT), ...**

# Starnúci muž s hypogonadizmom

- 56 ročný muž, 3 deti, 46 ročná manželka
- bývalý aktívny športovec
- hmotnostný prírastok + 4, 5 kg/ rok
- „zväčšenie“ brucha
- výrazná strata libida, ED, celková slabosť
- strata spontánnych (ranných) erekcií
- depresia, nezáujem, nadmerné potenie
- neužíva žiadne lieky
- hypertenzia (150/ 100)
- normálny externý genitál
- ženský typ suprapubického ochlpenia
- AMS dotazník: 52 bodov (závažné ťažkosti)
- IIEF dotazník: 12 bodov (stredne závažná ED)
- BDI dotazník: 20 bodov (závažná depresia)
- DRV: stredne veľká, hladká, benígna prostata
- IPSS dotazník: 17 (QoL 5)

! **NA UROLOGICKÉ VYŠETRENIE PRIŠIEL !**  
● **PRE MIKČNÉ A SEXUÁLNE PROBLÉMY !**

Parametre	Hodnota	Normálne rozpätie
Celkový T (nmol/ l)	5, 1; 5, 0	> 12, 0
Glukóza (mmol/ l)	4, 9	< 5, 6
PSA celkové (ng/ ml)	2, 2	< 3 - 4
Cholesterol (mmol/ l)	6, 1	< 5, 2
HDL (mmol/ l)	0, 87	> 1, 03
LDL (mmol/ l)	3, 5	0 - 3, 7
Triglyceridy (mmol/ l)	2, 3	< 1, 7
Tlak krvi (mm Hg)	150/ 100	< 130/ 85
Hmotnosť (kg)	89	
Obvod pása (cm)	108	< 94
BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	33, 1	< 29 (30)
Počet pohlavných stykov/ mesiac	0	



# Diferenciálna diagnostika LOH/ TDS

- **Nádory hypofýzy**
- **Psychické choroby** (depresia,...)
- **Ochorenia štítnej žľazy** (hypotyroidizmus,...)
- **Anémia**
- **Brať do úvahy:**
  - **polymorbiditu:**  $\Downarrow T$  je aj pri **chron. ochoreniach**:  
*DM; ASU; chronická SI; CHRI; AIDS; reumatoidná artritída;  
cirhóza pečene; nadmerný príjem alkoholu; .....*
  - **nežiadúce účinky súbežnej farmakolog. liečby**
- **Iné** (*akútne ochorenia sú sprevádzané prechodným  $\Downarrow T$ , ...*)

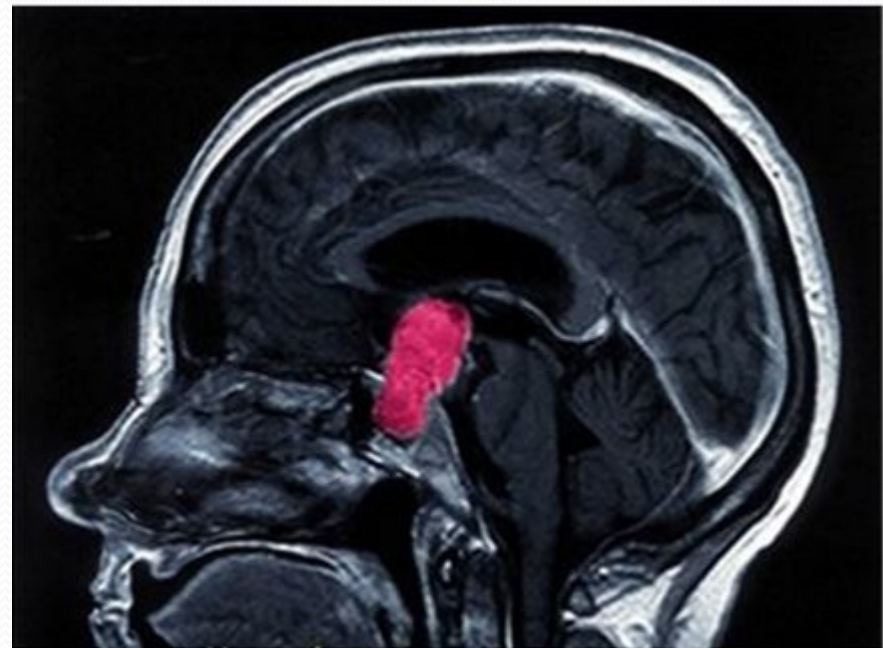
(Carson, 2011; Dohle, 2015)

# Hyperprolaktinémia

## Príčiny:

- prolaktín vylučujúce adenómy hypofýzy (mikroprolaktinómy < 10 mm vs makroprolaktinómy)
- liekmi vyvolaná (fenotiazín, imipramín, ... )
- chronická renálna insuficiencia
- hypothyroidizmus
- ...

norma: 20 ng/ ml



# Lieky spojené s nízkou hladinou T v sére

- Antiarytmiká (napr. amiodaron)
- Antikonvulzíva (napr. fenytoin)
- Antikymotiká (napr. ketokonazol)
- Chemoterapeutické prípravky
- Estrogény
- GnRH agonisti/ antagonisti
- Ópiáty
- Antipsychotiká (fenotiazínové)
- Progesteróny
- Statíny (vysoké dávky)
- Steroidy (napr. glukokortikoidy, spironolakton)
- Diuretiká (tiazidové)
- Antiulcerózne prípravky (napr. cimetidín)

(Donatucci, 2008)



# Indikácie pre **androgénnu substitučnú liečbu (ART, TRT)**

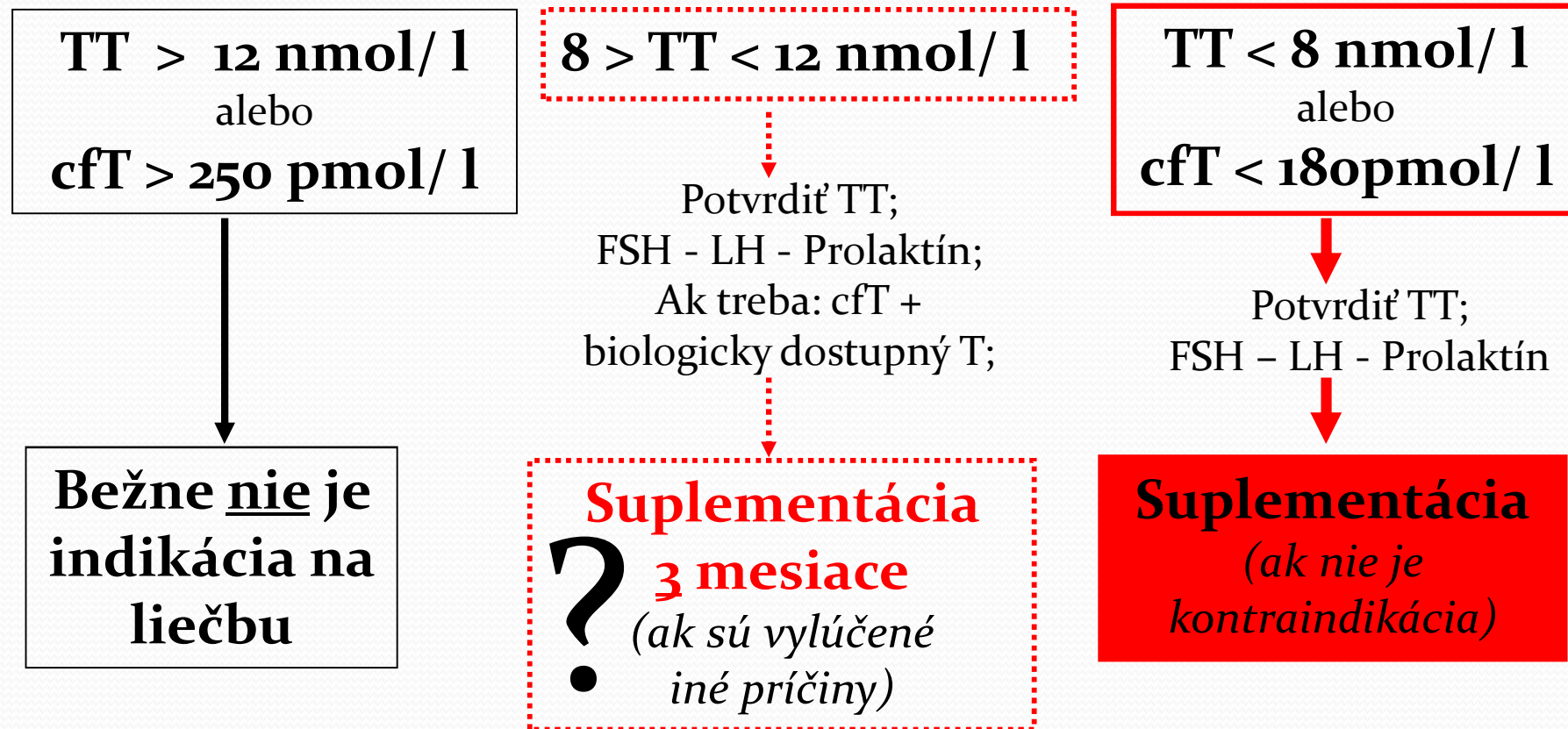
- **Klinické prejavy hypogonadizmu**
- **Biochemické potvrdenie hypogonadizmu**  
*tT < 8 nmol/ l, (231 ng/ dl); fT < 180 (220) pmol/ l, (52 pg/ ml)*
- **Negatívny dopad na kvalitu života**

*(Morales, 2007; Theodoraki, 2010; Carson, 2011; Dohle, 2015)*

# ART (TRT) ~ PRE KOHO ?

(ISA, ISSAM, EAU odporúčania; 2006 – 2008; Dohle a kol. 2015)

## • Klinické príznaky LOH/ TDS +



# Historický prehľad preparátov T

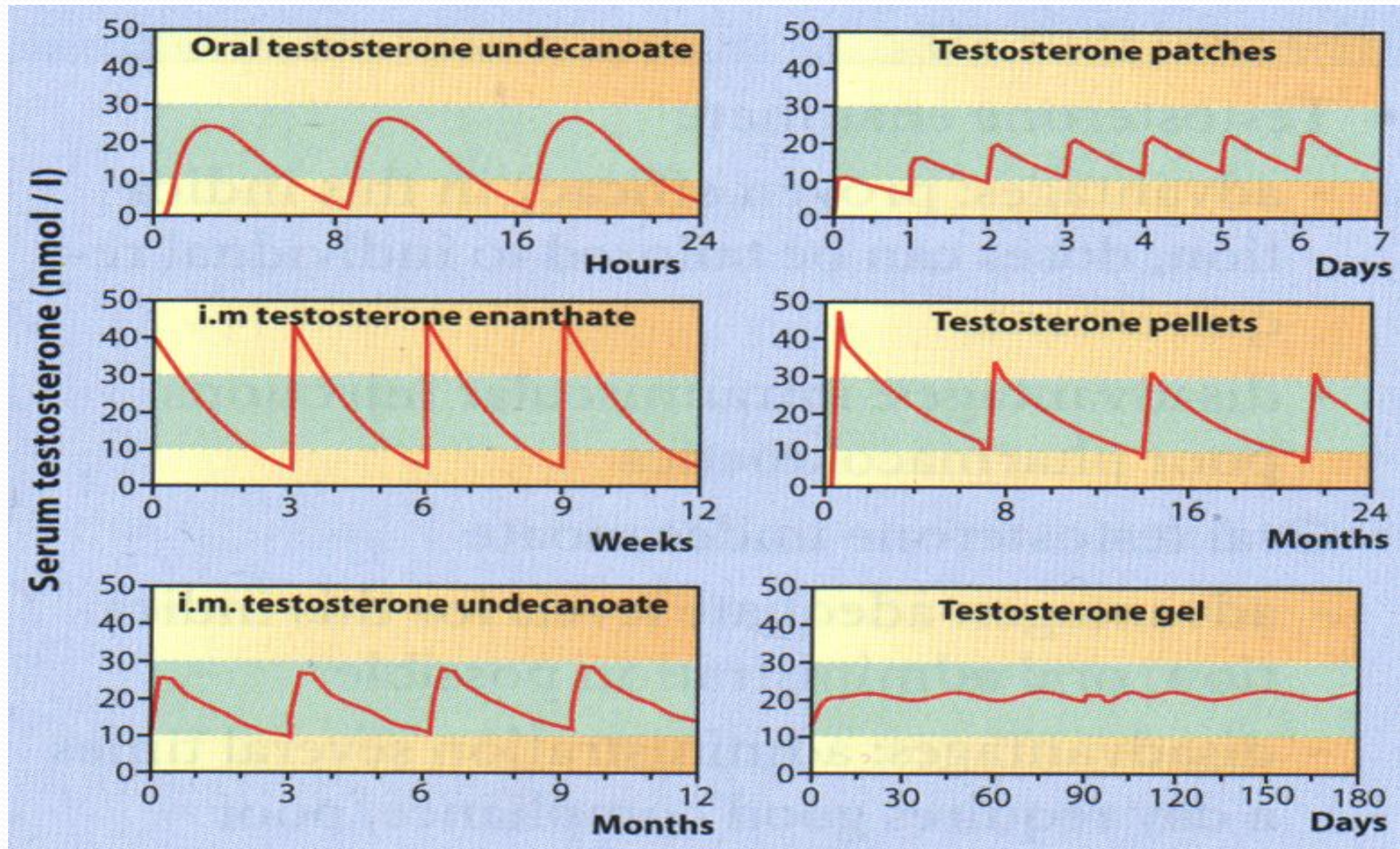
- 1940: subdermálne implantáty (*pelety*)
- 1954: intramuskulárny T enantát
- 1977: orálny T undekanoát
- 1992: skrotálna T náplast'
- 1995-1998: transdermálne (neskrotálne)T náplaste
- 2002: transdermálne T gély
- 2004: bukálny T;  
intramuskulárny T undekanoát
- .....



# Preparáty testosterónu používané na TRT (Dohle, 2015)

PREPARÁTY	APLIKÁCIA	VÝHODY	NEVÝHODY
<b>T undekanoát</b> (UNDESTOR cps. 40 mg) (ANDRIOL)	<i>per os</i> (120 – 160 mg/ deň/ prvé 2-3 týždne; následne 40 – 120 mg/ deň)	absorpcia cez lymfatický systém => ↓zaťaženia pečene	kolísanie hladín T; viac dávok/ deň; potreba príjmu mastných jedál
<b>Zmes esterov T-u</b> (SUSTANON 250 mg inj.)	<i>i. m.</i> (1 inj. a 3 týždne)	vynechanie preparátu v prípade vedľajších účinkov	možné kolísanie hladín T
<b>T enantát</b> (TESTOVIRON 250 mg inj.)	<i>i. m.</i> (1 inj. a 2-3 týždne)	vynechanie preparátu v prípade vedľajších účinkov	možné kolísanie hladín T
<b>T undekanoát</b> (NEBIDO 1 000 mg inj.)	<i>i. m.</i> (1 inj. a 10-14 týždňov)	ustálené hladiny T bez fluktuácií	nemožnosť vynechania lieku v prípade vedľajších účinkov
<b>T transdermálny</b> (ANDROGEL, TOSTRAN, TESTOGEL, ANDROTOP gel 25- 50 mg/deň; TESTODERM skrotálna náplast' 10-15 mg/deň; ANDRODERM neskrotálna náplast' 2, 5 mg 2 x denne)	<i>gel/ kožné náplaste</i> (aplikácia denne)	ustálené hladiny T bez fluktuácií	riziko interpersonálneho prenosu; iritácie kože v mieste aplikácie
<b>T sublinguálny</b>	<i>sublinguálna</i> (aplikácia denne)	rýchla absorpcia a dosiahnutie fyziologických hladín T v sére	lokálna iritácia
<b>T bukálny</b> (STRIANT tbl. 30 mg 2 x/ deň)	<i>bukálne tbl.</i> (2 dávky denne)	rýchla absorpcia a dosiahnutie fyziologických hladín T v sére	iritácia a bolesť v mieste aplikácie
<b>T subermálny</b> (depótne pelety)	<i>subdermálna</i> <i>implantácia</i> (a 5-7 mesiacov)	dlhodobá stálosť; konštantné hladiny sérového T	riziko infekcie a vysunutia implantátu

# Sérové hladiny testosterónu po *rôznych* *aplikačných formách ART (TRT)*





# Kontraindikácie ART (TRT)

- Karcinóm prostaty (suspektný, dokázaný)
- Karcinóm prsnej žľazy
- Polycytémia (zvýšený hematokrit: > 0,54)
- Závažná kardiálna insuficiencia
- syndróm spánkového apnoe
- LUTS/ BPH (IPSS > 20)
- Iné: závažná hepatopatia/ hyperlipidémia, neuspokojivá liečba prolaktinémie,...

*(Morales, 2007; Theodoraki, 2010; Carson, 2011; Dohle, 2015)*



# Sledovanie pacienta pre ART (TRT)

(Tostain, 2007; Theodoraki, 2010; Carson, 2011; Dohle, 2015)

		Pri začatí liečby	Frekvencia vyšetrení
<b>Anamnéza</b>	Celkový stav	X	} 3. mesiac; potom každých 6 - 12 mesiacov
	Spánková apnoe	X	
	Hmotnosť	X	
	Mikčné príznaky	X	
<b>Vyšetrenia</b>	Prsníkov	X	} 3. mesiac; potom každých 6 - 12 mesiacov
	TK	X	
	DRV	X	
<b>Biológia</b>	T	X	3. mesiac/ potom pri klin. potrebe 6. mesiac/ potom každých 6 - 12 mes. každé 3 mesiace 1. rok/ potom 1x ročne 6. mesiac/ potom pri klin. potrebe 6. mesiac/ potom 1 x ročne
	Hb/ Htk	X	
	PSA	X	
	Pečeňové testy	X	
	Lipidy	X	

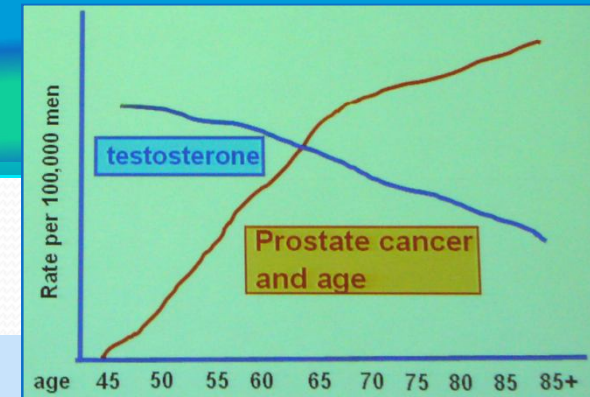
# ART a BPH

- ART má za následok:
- mierne ↗ v objeme prostaty  
(do očakávanej veľkosti u eugonadálnych mužov)
- marginálne (okrajové) ↗ PSA
- nezhoršenie Qmax/ PVR/ LUTS\*
- nie viac komplikácií (retencia moču, OP BPH)

\*výnimka: jedinci so „závažnými“ LUTS

(Metaanalýza 13 štúdií; Schulman, 2005)

# Testosterón a KP

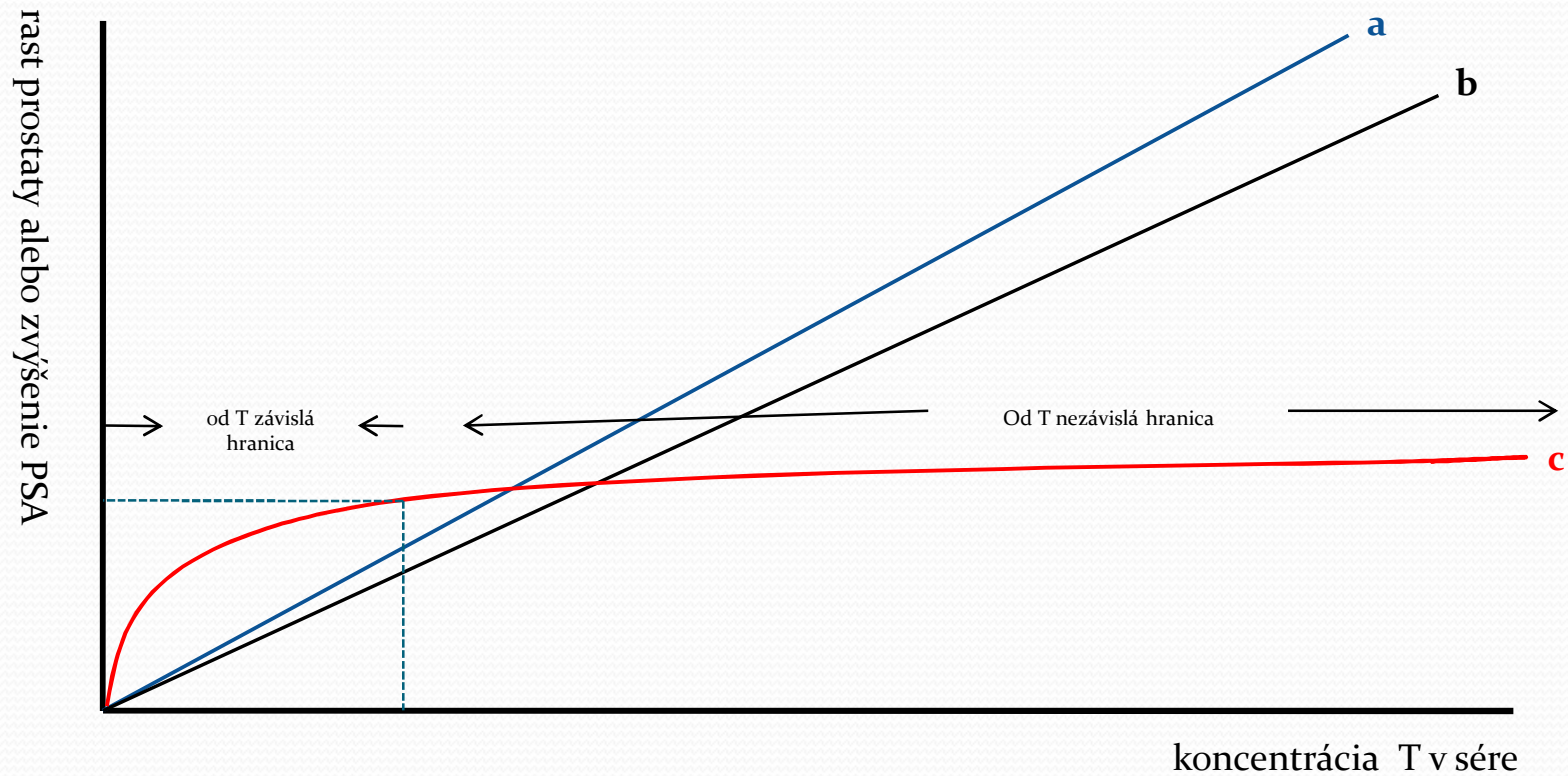


- Incidencia a prevalencia KP sa zvyšuje s vekom
- Hladina T klesá s pribúdajúcim vekom
- Ak je T tak „zlý“ pre KP; prečo je tak „ťažké“ to dokázať ??

(„naivný“ študent medicíny)



# Saturačný model rastu prostatickej žľazy s ohľadom na sérovú hladinu T (Morgentaler, 2009)



prostatická žľaza/ PSA (a) a hladina T v sére (b) pri tradičnom pohľade; c – saturačný model

# KP v priebehu ART

	<b>ART</b> (mesiace)	<b>Pacienti</b> (počet)	<b>Dokázaný KP</b>
Hajjar (1997)	24	45	-
Sih (1997)	12	17	-
Dobs (1999)	24	66	3
Snyder (1999)	36	54	1
Snyder (2000)	36	18	0
Wang (2000)	6	76	0
Kenny (2001)	12	34	0
Wang (2004)	36	123	3
<b>Celkove</b>	<b>20</b> (priemer)	<b>433</b>	<b>7 (1,6%)*</b>

\*Prevalencia KP podobná ako v celkovej populácii

# TRT u pacientov po RAPE pre KP

(Khera, 2009; Dohle, 2012)

ŠTÚDIE	Počet pacientov	Sledovanie (mesiace)	Pred-TRT PSA (ng/ ml)	Po-TRT PSA (ng/ ml)	Pred-TRT T (ng/ dl)	Po-TRT T (ng/ dl)
Agarwal a Oefelein	10	19	< 0, 1	< 0, 1	197	591
Kaufman a Graydon	7	24	< 0, 1	< 0, 1	97	434
Khera a kol.	57	13	< 0, 1	< 0, 1	254	459
Celkovo	74					

- RCTs podporujú hypotézu, že TRT nespôsobuje histologické zmeny v tkanive prostaty
- U pacientov operovaných pre lokalizovaný KP by TRT mala byť začatá najskôr až po 12 mesiacoch od OP a bez prítomnosti rekurencie PSA
- Pre TRT po RAPE sú najvhodnejší muži s nízkym rizikom recidívy KP (predOP GS < 8; pT1-2; PSA < 10 ng/ ml)

TRT – testosterone replacement therapy; RAPE – radikálna prostatektómia; KP – karcinóm prostaty; T1-2 nádor ohraničený na prostatickú žľazu; PSA – prostatický špecifický antigén; T – testosterón; RCTs – randomised clinical trials; GS – Gleasonovo skóre; p – patologické; OP – operácia



# KP – klinické pozorovania

- Všeobecne nie je spojenie medzi hladinou T-u a rizikom KP
- Ale: muži s Klinefelterovým syndrómom majú ↓mortalitu a ↓riziko vzniku KP vs všeobecná populácia
- **Nízke sérové hladiny T súvisia (korelujú) s:**
  - agresívnejším histologickým nálezom
  - agresívnejším „chovaním“ KP
  - horšou prognózou KP
- **292 ♂ po liečbe KP (RAPE, RT, BT)=> < 1 % recidív KP**
- **TRT nezvyšuje riziko vzniku KP u mužov bez KP**
- **U pacientov liečených pre lokalizovaný KP by nemala byť iniciovaná TRT skôr ako 1 rok po takejto terapii a podmienkou je nezvýšenie hodnoty PSA**

(Dohle, 2014; Arver, 2014; Crawford, 2014; Khera, 2014)

# Úloha T pri erekcii

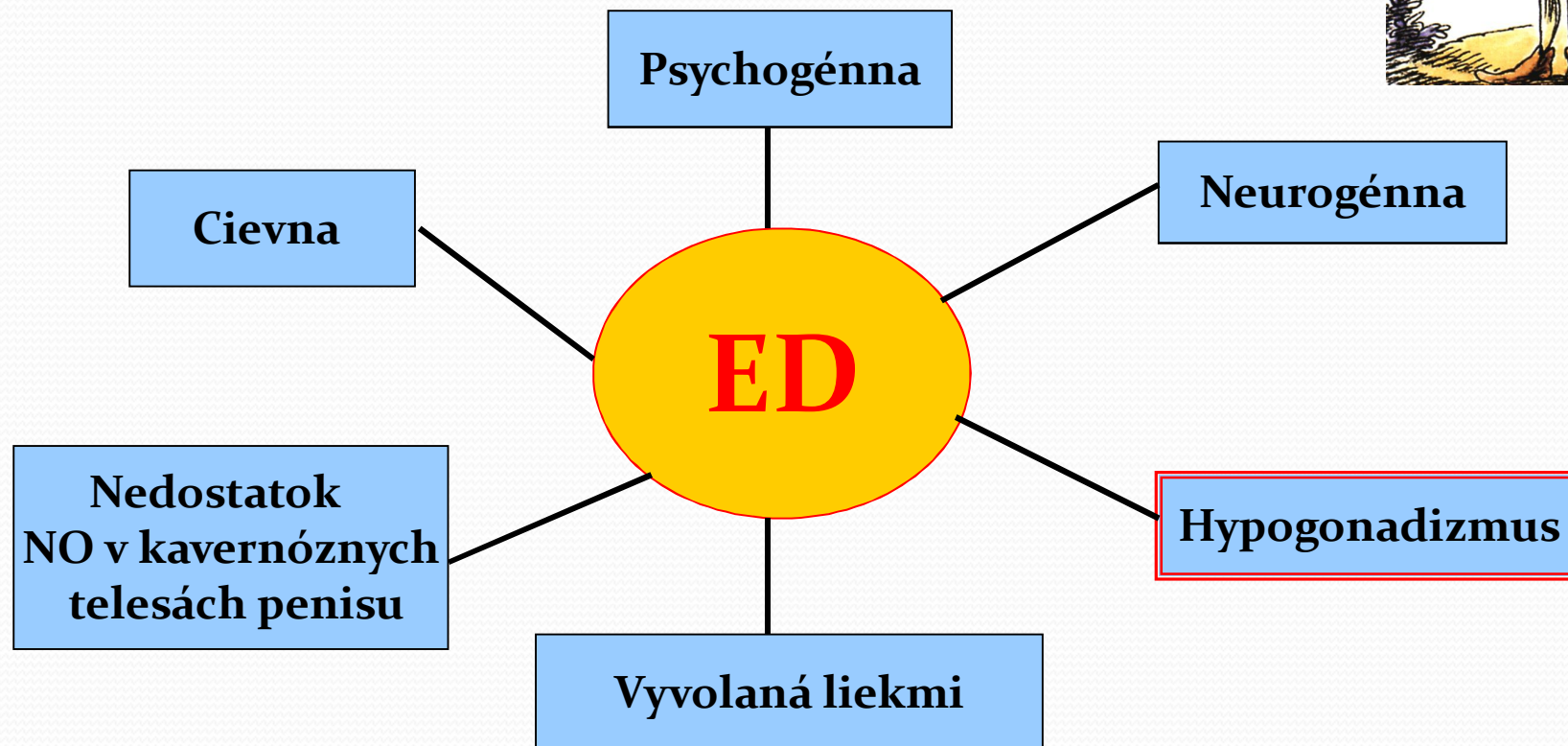
- Nízke hladiny T sú spojené s:
  - ↓ erektilnej signalizácie v mozgu
  - atrofiou kavernózných nervov
  - ↓ uvoľňovania NO pri stimulácii n. cavernosus
  - porušením aktívnej signalizácie cez Rho kinázový systém
  - apoptózou buniek hladkého svalstva penisu
  - nahromadením tukových buniek v subtunikálnej oblasti penisu
  - znížením „expresie“ PDE5 génov v c. cavernosum
  - znížením erektilnej odpovede na elektrostimuláciu
  - inými zmenami



*(Guay, 2006; Mikhail, 2006; Saad, 2007; Vignozzi, 2007; Stief, 2007; Carson, 2011; Dohle, 2012)*



# Patogenéza erektilnej dysfunkcie





# Hypogonadizmus

(Yassin, 2003, 2006; Dhindsa, 2004; Hellstrom, 2008)

- **je prítomný:**

- u 42% - 44% mužov s DM

- u **50% mužov** (nie DM) **neodpovedajúcich na IPDE5**

- **2, 1 - 23 % mužov s ED má hypogonadálne hladiny T**

- **↑riziko: vyšší vek, \*metabolický syndróm, CHRI, chronické ochorenia všeobecne, ....**

LOH  
TDS

ED

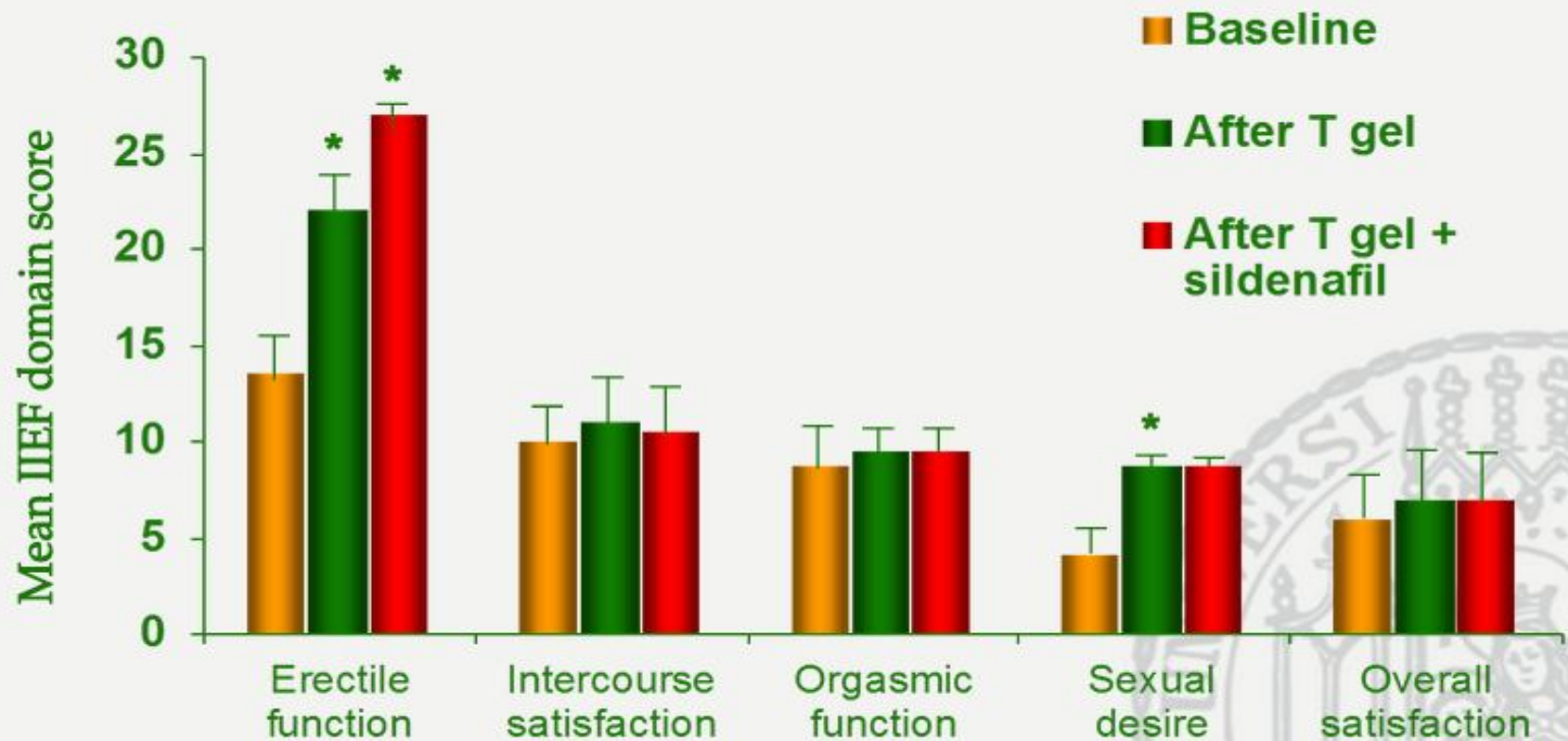
➤ „Medzinárodné smernice zdôrazňujú potrebu skríningu hypogonadizmu u pacientov s ED“

(Morales, 2006)

\*centrálna obezita, hypertenzia, ↑triglyceridy, inzulínová rezistencia, ↓HDL cholesterol

# TRT s a bez sildenafilu u hypogonadálnych mužov s erektilnou dysfunkciou (ED)

(Greenstein, 2005)



\*  $p < 0.001$ .  
T = testosterone.

# Ekonomické náklady spojené s LOH/ TDS

- **Depresia** => 118 miliárd €/ rok; priame náklady na jednu osobu ročne 2 000 €; nepriame náklady 3 500 €/ osoba/ rok
- **Sexuálna dysfunkcia** => 160 £ (253 €)/ pacient/ rok (V.B.)
- **Osteoporóza** => priemerná cena na liečbu fraktúr 8 500 € (Francia); strata pracovných dní pre pacientov a ich opatrovateľov; ....
- **Metabolický syndróm** => 110 USD na starostlivosť o diabetikov; ....
- .....

(Maggi, 2007)



# Nové androgénne preparáty

(ktoré sa vyvíjajú v súčasnosti)

- Injekcie (dlhodobo účinkujúce estery T-u)
- Biodegradovateľné T „mikrogule“
- T implantáty
- Nové formy transdermálnych T gelov
- T krém
- Sublinguálny T
- Orálne (nové preparáty TU, mikronizovaný T)
- Nazálny T spray
- ....

*(Bhasin, 2008; Carson, 2011; Dohle, 2015)*

# Budúce (?) smery ART

u hypogonadálnych mužov

- SARMs: *syntetický androgénny agonista; steroidálny MENT /7 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterón/, nesteroidálne, ...*
- SERMs: *lasoxifén, raloxifén, ...*
- Antiestrogény: *klomifén citrát, tamoxifén, ...*
- Iné androgény a hormóny: *DHEA, DHT, GH...*

**Nie sú zatiaľ dostatočné informácie v humánnej medicíne**

(Schulman; Morales, 2007; Carson, 2011; Dohle, 2015)

# TDS/ LOH smernice EAU 2014/ 2015 <sup>(1)</sup> (Dohle, 2015)

Odporúčania/ závery	LE	GR
Diagnóza LOH u starnúcich mužov je založená na prítomnosti príznakov a znakov spolu s trvale nízkou hladinou T v sére	<b>1</b>	<b>A</b>
tT by mal byť stanovený minimálne dva krát, a to spoľahlivou laboratórnou metódou	<b>1</b>	<b>A</b>
fT by mal stanovený u mužov: s tT 8 – 12 nmol/l, s abnormálnymi hladinami SHBG	<b>1</b>	<b>A</b>
Stanovenie sérových hladín LH umožní rozlíšiť medzi primárnym/ sekundárnym a zmiešaným (LOH) hypogonadizmom	<b>2</b>	<b>A</b>
U starších mužov so závažným LOH by mala byť potvrdená/ vylúčená osteoporóza	<b>2</b>	<b>B</b>
TRT je odporúčaná u pacientov s poklesom svalovej hmoty a sily	<b>1b</b>	<b>A</b>
TRT je odporúčaná u mužov so zníženou BMD v oblasti lumbálnej chrbtice	<b>1a</b>	<b>A</b>
TRT je odporúčaná u mužov so zníženým libidom a s poruchami erekcie	<b>3</b>	<b>B</b>
Pacienti by mali byť informovaní o prospechu/ vedľajších účinkoch TRT	<b>3</b>	<b>A</b>
Pri iniciácii TRT majú prednosť krátko účinkujúce preparáty pred dlhodobo pôsobiacimi	<b>3</b>	<b>B</b>
HCG liečba sa odporúča len u hypogonadálnych mužov so súčasne prítomnou poruchou fertility	<b>1b</b>	<b>B</b>



# TDS/ LOH smernice EAU 2014/ 2015 <sup>(II)</sup> (Dohle, 2015)

Odporúčania/ závery	LE	GR
RCTs podporujú hypotézu, že TRT <u>n</u> espôsobuje histologické zmeny v tkanive prostaty	<b>1b</b>	
TRT nesúvisí s „de novo“ vývojom kardiovaskulárnych príhod	<b>1a</b>	
Pred iniciáciou TRT by mali byť urobené vyšetrenia: hematologické, kardiovaskulárne, vyšetrenie prostaty a prsníkov	<b>1a</b>	<b>A</b>
Sledovanie hematokritu a hemoglobínu, PSA a DRV prostaty a vyšetrenie prsníkov by mali byť pravidelne zhodnocované v priebehu TRT	<b>1a</b>	<b>A</b>
U pacientov operovaných pre lokalizovaný KP by TRT mala byť začatá najskôr až po 12 mesiacoch od OP a to len u tých s nízkym rizikom rekurencie (napr. GS < 8, predOP PSA < 10 ng/ ml, pT1-2)	3	B
Efekt TRT by mal byť kontrolovaný 3, 6 a 12 mesiacov po začatí liečby a potom 1 x ročne	4	C
U mužov s abnormálnou hodnotou BMD by táto mala byť kontrolovaná 6 a 12 mesiacov po začatí TRT a potom 1 x ročne	4	C
Hematokrit by mal byť kontrolovaný po 3, 6 a 12 mesiacoch a potom 1 x ročne	4	C
DRV prostaty a PSA by malo byť vyšetrené pri iniciácii TRT, potom po 3, 6 a 12 mesiacoch a následne 1 x ročne	4	C
Rutínny skríning kardiovaskulárnych vedľajších účinkov <u>n</u> ie je indikovaný pri TRT	<b>1b</b>	<b>A</b>
Muži so súbežným kardiovaskulárnym ochorením by mali byť kardiologicky vyšetrení pred začatím TRT a potom aj kardiologicky sledovaní v priebehu TRT	<b>1b</b>	<b>A</b>

# **TRT:** NsP Skalica (1. 1. 2002 – 31. 5. 2010)

(78 mužov: ~ 61 /49 – 76/ r. )

Vyšetrenia	Pred liečbou	Po 48 mesiacoch TRT*	P**
PSA (ng/ ml)	~ 1, 8 (0.4 - 3.7)	~ 2, 2 (0.5 - 3.9)	< 0,05
TRUSP (ml)	~ 31, 9 (25.5 - 44.0)	~ 37, 7 (30.0 - 50.0)	< 0,05
DRV	negative	negative	n.s.
Uroflow (ml/s)	~ 14, 1 (10.0 - 18.4)	13, 6 (8.0- 18.8)	n.s.
PVR (ml)	~ 45 (20 - 80)	~ 50 (20 - 80)	n.s.
IPSS	~ 10 (4 - 14)	~ 11 (5 - 17)	n.s.
tT (nmol/ l)	~ 6, 7 (3, 5 – 8, 8)	~ 16, 1 (10, 1 – 19, 5)	< 0, 001

\* ~ trvanie liečby(hranice): 38 (3-91) mesiacov; **žiadny karcinóm prostaty**  
spôsob liečby: T undekanoát (120-160 mg per os, 31 pac. ; 1000 mg i. m. , 47 pac.)

\*\* multivariantná analýza

**Efektivita liečby: výrazné symptomatické zlepšenie u 80, 6 % mužov**

# Hodnoty niektorých sledovaných parametrov pred a v priebehu TRT u mužov s TDS

(NsP Skalica, 1. 1. 2002 – 31. 5. 2010)

Vyšetrenia	Pred liečbou (n=78)	Po 1 mes. (n =70)	Po 12 mes. (n = 69)	Po 24 mes. (n = 56)	Po 36 mes. (n=48)	Po 48 mes. (n=31)
AMS (body)	50 (39 - 54)	44* (37 - 48)	30** (22 - 51)	28** (10 - 50)	29** (21 - 51)	29** (22 - 50)
VAS (mm)	3, 2 (0, 8 - 5, 8)	3, 9* (1, 1 - 5, 4)	6, 1** (3, 2 - 17, 1)	6, 1** (10, 5 - 19, 3)	6, 1** (9, 7 - 17, 2)	6, 1** (10, 1 - 19, 5)
IPSS (body)	11 (- 17)	11 (- 17)	11 (- 17)	11 (- 17)	11 (- 17)	11 (- 17)
BMI	3*** (- 33)	3*** (- 33)	3*** (- 33)	3*** (- 33)	3*** (- 33)	3*** (- 33)
DRV	gat.	gat.	gat.	gat.	gat.	gat.
PSA (ng/ml)	2*** (- 3, 9)	2*** (- 3, 9)	2*** (- 3, 9)	2*** (- 3, 9)	2*** (- 3, 9)	2*** (- 3, 9)
tT (mmHg)	15, 4** (10, 5 - 19, 3)	15, 4** (10, 5 - 19, 3)	15, 4** (10, 5 - 19, 3)	15, 4** (10, 5 - 19, 3)	15, 4** (10, 5 - 19, 3)	15, 4** (10, 5 - 19, 3)
PVR (ml)	45 (20 - 80)	40 (10 - 80)	50 (20 - 80)	40 (10 - 70)	40 (10 - 80)	50 (20 - 80)
TRUSP (ml)	31, 9 (25, 5 - 44, 0)	33, 0 (26, 0 - 46, 0)	37, 1*** (26, 0 - 49, 5)	37, 0*** (29, 0 - 45, 0)	38, 0*** (29, 5 - 49, 0)	37, 7*** (30, 0 - 50, 0)
Qmax. (ml/ s)	14, 1 (10, 0 - 18, 4)	14, 0 (9, 0 - 18, 7)	14, 0 (9, 5 - 17, 9)	13, 2 (8, 0 - 18, 5)	13, 4 (7, 5 - 19, 0)	13, 6 (8, 0 - 18, 8)

**VÝRAZNÉ (p < 0, 001) SYMPTOMATICKÉ ZLEPŠENIE po TRT:**

**62/ 69 (89, 9 %) po 12 mesiacoch**

**47/ 56 (83, 9 %) po 24 mesiacoch**

**39/ 48 (81, 3 %) po 36 mesiacoch**

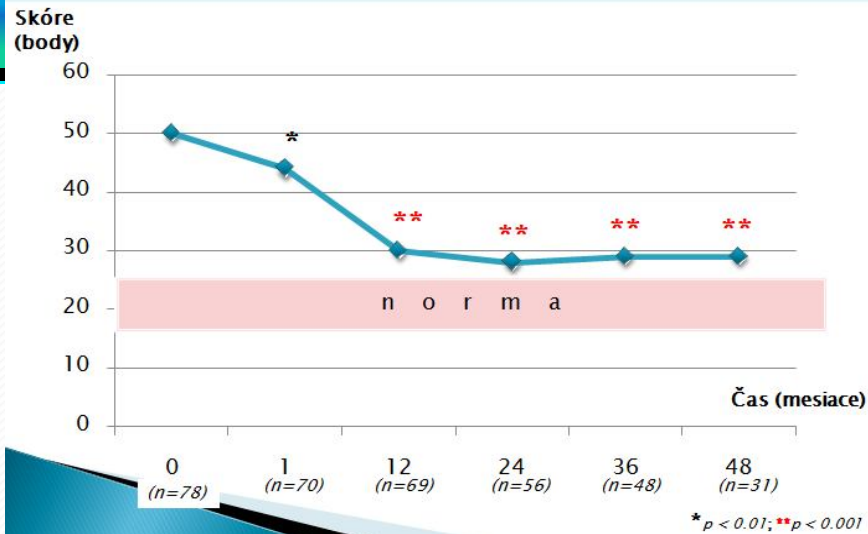
**25/ 31 (80, 6 %) po 48 mesiacoch**

P - štatistická významnosť porovnávaných hodnôt (multivariantná analýza): \*p < 0.01; \*\*p < 0.001; \*\*\*p < 0.05



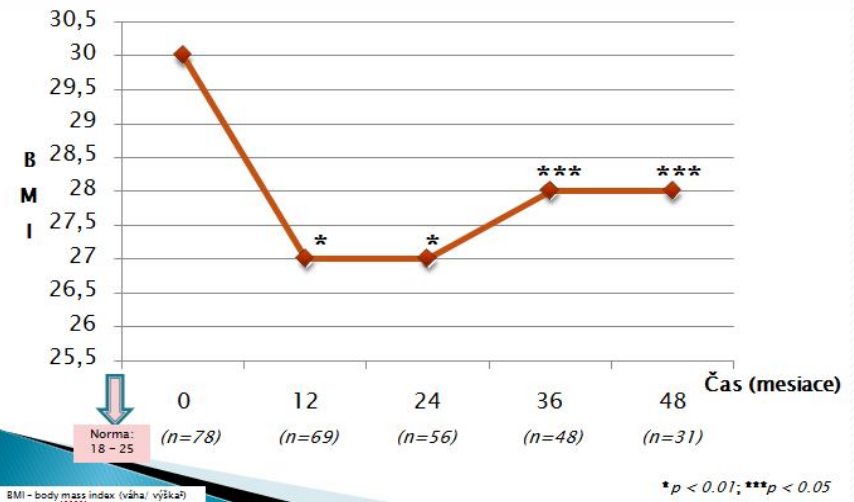
## Zmena skóre AMS dotazníka v priebehu TRT

(NsP Skalica; 1. 1. 2002 - 31. 5. 2010)



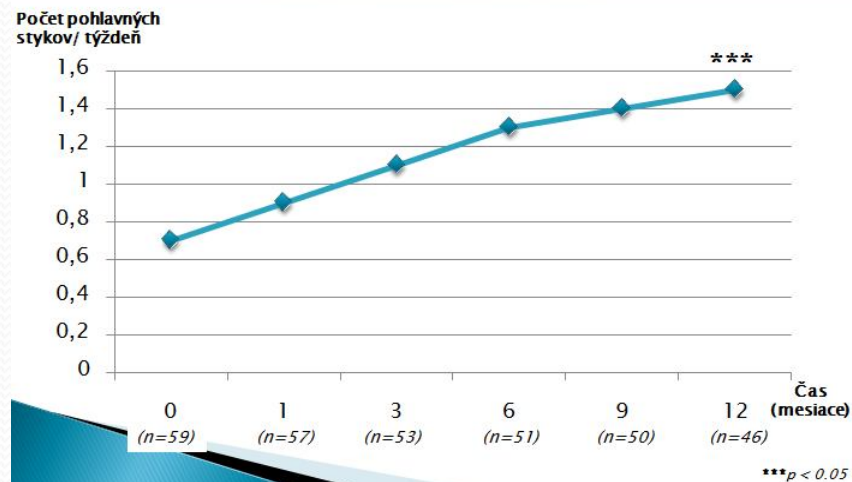
## Vplyv TRT na BMI u stárnucich mužov s TDS

(NsP, Skalica; 1. 1. 2002 - 31. 5. 2010)



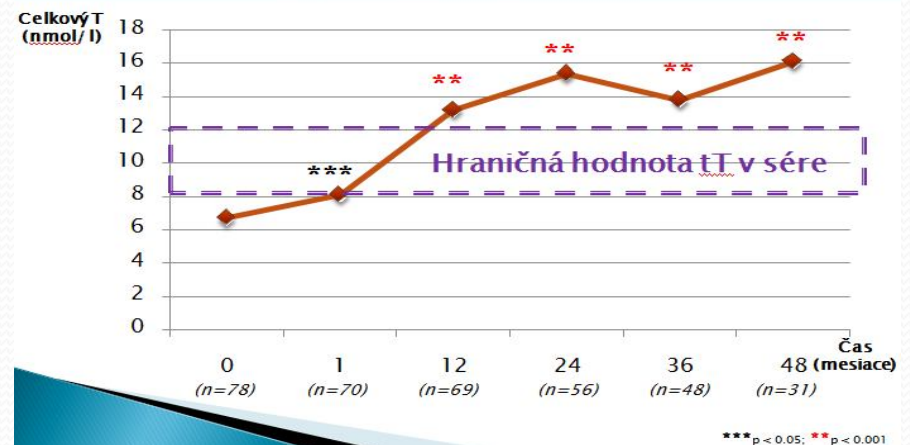
## Vplyv TRT na sexuálnu aktivitu stárnucich mužov s TDS

(NsP Skalica; 1. 1. 2002 - 31. 5. 2010)



## Vplyv TRT na sérovú hladinu celkového testosterónu (tT) u stárnucich mužov s TDS

(NsP Skalica; 1. 1. 2002 - 31. 5. 2010)



## FNSP Skalica (1. 1. 2010 – 31. 8. 2013) (1)

- **31 mužov** (~ vek: 57 /48 – 65 rokov/) **s ED liečených** (~ dĺžka terapie: 8 /4 – 12/ mesiacov) **I-PDE<sub>5</sub>** („on demand“)

PARAMETRE	+ EFEKT LIEČBY	- EFEKT LIEČBY	<i>p</i>
Počet pacientov	12 (38, 7 %)	19 (61, 3 %)	-
~ vek (rozpätie)	56 (48 – 64) rokov	58 (61 – 65) rokov	= 0,86
~ počet užívaných liekov (rozpätie)	3 (0 – 5)	6 (1 – 8)	< 0, 001
Diabetes mellitus	3 (25 %)	4 (21, 1 %)	= 0,5
Kardiovaskulárne choroby	3 (25 %)	9 (47, 4 %)	< 0, 001
~ tT (rozpätie) [nmol/ l]	16, 1 (14, 3 – 22, 1)	7, 1 (3, 9 – 8, 1)	< 0, 001
IPSS (rozpätie)	11 (4 – 14)	12 (6 – 15)	= 0, 90

# FNsP Skalica (1. 1. 2010 – 31. 8. 2013) (II)

## • Efekt TRT u 19 ♂ neodpovedajúcich\* na liečbu I-PDE<sub>5</sub>

PARAMETRE	Pred TRT	3. mesiac	6. mesiac	12. mesiac	p
Počet pohlavných stykov/ mesiac	0	~ 3 (1 - 4)	~ 3 (1 - 4)	~ 3 (1 - 4)	< 0, 001
IIEF-5	~ 9 (4 - 12)	~ 16 (10 - 22)	~ 16 (8 - 19)	~ 15 (9 - 20)	< 0, 001
tT (rozpätie) [nmol/ l]	~ 7, 1 (3, 9 - 8, 1)	~ 15, 8 (11, 4 - 18, 8)	~ 15, 9 (11, 9 - 18, 4)	~ 16, 0 (12, 2 - 19, 0)	< 0, 001
Libido	+/-	+++	+++	+++	< 0, 001

\*úprava súbežnej medikácie u 6/ 19 (31, 6 %):  
zmena diuretík (hydrochlorothiazid) a  
neselektívnych β blokátorov (trimepranol) ●



# ZÁVERY <sup>(I)</sup>

- **Androgénna nedostatočnosť** u starších mužov (TDS, LOH) je **skutočná klinická entita**
- LOH/ TDS nie je len „nepohodlná situácia“, ale ... je to **potencionálne vážny stav** spojený s kardiovaskulárnymi chorobami, DM, metabolickým syndrómom a pod.
- Je potrebné **vyšetriť sérový T** nielen u mužov s príznakmi LOH/ TDS, ale aj u tých s abdominálnou obezitou, DM, metabolickým syndrómom, nízkou fyzickou aktivitou a pod.

# ZÁVERY <sup>(II)</sup>

- T by mal byť skontrolovaný u všetkých mužov s erektilnou dysfunkciou/ ako aj u tých s normálnou erektilnou funkciou, ale s **nízkym libidom**
- TDS je liečený **androgénnou substitučnou terapiou (ART)** - indikovaná u mužov s príznakmi hypogonadizmu, ktorý je biochemicky potvrdený
- T samotný nemôže byť dostatočne „genotoxický“ na to, aby vyvolal karcinogézu („de novo“)

# ZÁVERY (III)

- Kontraindikácie **ART** sú dobre definované
- KP a karcinóm prsníka sú **absolútnymi kontraindikáciami** ART
- **Závažná BOO/ BPH** je kontraindikáciou (**ART** môže byť začatá po liečbe BOO)
- *Mierne BOO/ BPH* je *relatívna* kontraindikácia ART
- *Vek* **nie** je kontraindikáciou ART



# Bežne dostupné prípravky T

- Sú (s výnimkou alkylovaných) **bezpečné a účinné**  
Liečiaci **lekár** by mal mať dostatočné **vedomosti** o výhodách a nevýhodách každého preparátu. Pacient by mal mať možnosť aktívne spolupracovať pri výbere lieku



marenca@ehs.sk



# ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ !

*„Pretože hladina hormónov klesá s vekom, obrátením tohoto procesu a obnovením hodnôt hormonálnych hladín spred 20 rokov, urobíme muža mladšieho práve o tých 20 rokov ! Potrebujeme len viac kvalitných dlhodobých štúdií,*

*C. Schulman, 2006*

# Kazuistika Sy TDS

- 62 ročný pacient
- Posledných 10 rokov chronická únava, spavosť, celkovo sa cíti zle
- Posledné 2 roky strata libida
- Posledných 6 mesiacov ED
- Posledné 3 roky užíva Duodart pre BPH. Je spokojný s močením
- Ináč je zdravý, lieky neužíva



Pacient mal zistenú nízku hladinu FTEST - 7,0 a 7,2  
(naša norma je od 8,7)

PSA bolo 1,5.

Pacientovi bola odporúčaná liečba Nebidom 1 amp.i.m. a  
12 týždňov

Po 6 mesiacoch liečby sa stav výrazne zlepšil – ústup  
únavy, zlepšenie erekcie a libida

Kontrola FTEST – 13,7

Pacient je 3. rok na testosterónovej liečbe. S efektom je  
spokojný, nemá vedľajšie účinky.