

Stárnutí u mužů a steroidní hormony

1. díl – andropauza

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.
Endokrinologický ústav, Praha

Pokles hladin testosteronu s věkem je známou skutečností. Je doprovázen poměrně nespecifickými příznaky motorickými a nervovými, poruchami nálady a kognitivních funkcí, snížením a oslabením sexuálních funkcí. Pro vyšetření hypogonádních mužů, určení diagnózy, nastavení léčby a pro její sledování vyšly směrnice odborných společností. Novější doporučení kladou důraz zejména na to, aby byli léčeni jen ti muži, u nichž současně s příznaky hypogonadizmu byly opakovaně zjištěny subnormální hladiny testosteronu a aby léčba byla individuální. Hypotestosteronemie je také průvodním jevem u vysokého procenta případů civilizačních onemocnění, jako je obezita, metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulární onemocnění. Nevíme však, zda hypotestosteronemie je v těchto případech jedním z kauzálních faktorů uvedených onemocnění, nebo pouze jejich důsledkem.

Klíčová slova: stárnutí, testosteron, civilizační onemocnění, hypogonadizmus.

Aging men and steroid hormones – 1. Andropause

Age related decrease of testosterone levels has been established many times. Late-onset hypogonadism is accompanied by rather unspecific symptoms including vasomotor and nervous signs, disturbances of mood and cognitive function and decrease and weakening of sexual functions. Guidelines from expert committees are at disposal for the examination of the hypogonadal patients, diagnosis, treatment and monitoring of the hormonal substitution. Recent guidelines underline that the adepts for testosterone treatment are only those men, in which clinical signs are accompanied by repeated subnormal levels of testosterone. The treatment should be strictly individual. Hypotestosteronemia is also present in a high deal of patient with civilisation diseases as obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases. However, until now we don't know whether hypotestosteronemia is one of the causal factors of these diseases or only their consequence.

Key words: aging, testosterone, civilisation diseases, hypogonadism.

Interní Med. 2012; 14(5): 217–220

Úvod

Před 10 lety hodnotil článek v tomto časopise podíl různých složek endokrinní soustavy na stárnutí (1). Důraz byl dán zejména na menopauzu, andropauzu, somatopauzu a adrenopauzu a na možnosti korigovat poruchy spojené s poklesem výkonnosti těchto endokrinních podsystemů podáváním příslušných hormonů. Po deseti letech se sice mnohé v pohledu na endokrinologii stárnutí upřesnilo, řada nejistot však trvá, i když máme na některé z diagnostických a terapeutických postupů vytvořeny směrnice profesních společností (2, 3). Naše domácí doporučení patří k těm, které na stoupající požadavky na terapii mužského hypogonadizmu zareagovalo nejdříve (4). Dnešní pohled se neomezuje na projevy deficitu androgenů ve spojení se stárnutím, ale zájem se rozšiřuje na širší endokrinní aparát u stárnoucích mužů, zejména pak na asociaci změněných hladin steroidních hormonů s civilizačními onemocněními, jako je obezita, inzulinová rezistence, metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu nebo kardiovaskulární onemocnění.

Změny se dotýkají řady hormonálních hladin, některé hormony vykazují pokles s věkem, některé naopak vzrůstají (5) (tabulka 1).

Hypogonadizmus s pozdním nástupem

Snížení hladin sexuálních hormonů patří k nejnápadnějším změnám endokrinního systému spojeným se stárnutím. U mužů se projevuje především v poklesu hladin testosteronu, ať již celkového, nebo ještě výrazněji biologicky aktivního (obrázek 1, tabulka 1). Pokles hladin androgenů v průběhu života mužů byl opakovaně potvrzen. Na rozdíl od ženského přechodu však nevede stárnutí u mužů k plné

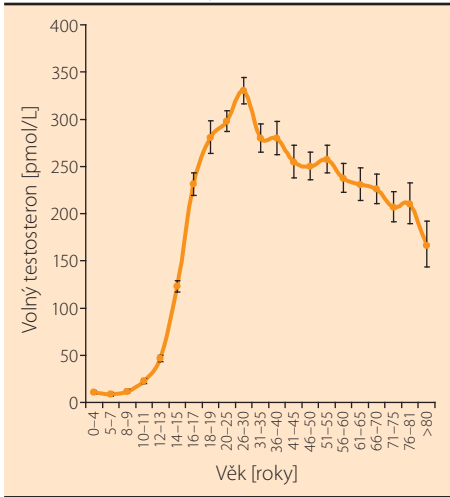
ztrátě fertility, útlum sekrece testosteronu nepostihuje také všechny muže bez výjimky a je pochodem kontinuálním, i když pokles není lineární (obrázek 1).

Proto také název andropauza – i když je často používán – není považován za zcela přesný a ve světové literatuře se prosadil termín hypogonadizmus s pozdním nástupem (LOH – late onset hypogonadism), který lépe vystihuje skutečnost. Je provázen řadou nepříliš specifických příznaků. Muži jsou tak postiženi vazomotoric-

Tabulka 1. Rozdíl mezi hladinami hormonů u mužů v 3. dekadě života a mužů s věkem nad 70 let (podle 5)

Ukazatel	Nárůst%	Ukazatel	Pokles%	Beze změny
celkový testosteron	42,4	SHBG	+ 61,2	prolaktin
index volných androgenů FAI	65,5	LH	+ 40,0	fT4
volný testosteron	60,0	FSH	+ 98,3	fT3
% volného testosteronu	30,0	kortizol	+ 54,2	
dehydroepiandrosteronsulfát	71,9			
estradiol	35,4			
tyreotropin TSH	23,6			
inzulinu podobný růstový faktor 1 IGF-1	40,3			
vazebný protein pro IGF IGFBP-3	26,5			
SHBG – sexuální hormony vázající globulin, fT4 – volný tyroxin, fT3 – volný trijodtyronin				

Obrázek 1. Věkový průběh hladin volného testosteronu u mužů (podle 6)



kými a nervovými příznaky, poruchami nálady a kognitivních funkcí podobně jako u žen, snížením virility (snížená vitalita, úbytek svalové hmoty a síly, prořidnutí pohlavního ochlupení, abdominální obezita) a oslabením sexuálního života (snížené libido, omezení sexuální aktivity, slabší erekční funkce, slabá ejakulace, snížený objem ejakulátu), tedy příznaky připisovanými převážně relativnímu androgennímu deficitu. Ve statistickém průměru lze dokonce vztáhnout nástup jednotlivých příznaků k určitému stavu testosteronemie (7) (tabulka 2), ale pro individuální pacienty tento vztah platit nemusí. Zřetelně zhoršena je i kvalita spermií (8), ale fertilita bývá zachována i ve vyšších věkových skupinách (9). Modelem pro klinický obraz závažného hypogonadizmu může být farmakologická nebo chirurgická androgenní deprivace navozená jako součást léčby pokročilého karcinomu prostaty. V současné době zvláště intenzivně sledovaným jevem je asociace nízkých hladin testosteronu a ještě výrazněji volného testosteronu s celou řadou onemocnění, zejména pak s onemocněními označovanými jako civilizační: obezitou, inzulinovou rezistencí, metabolickým syndro-

Tabulka 2. Vztah mezi testosteronemií a nástupem klinických příznaků (podle 7)

Celkový T nmol/l	Nástup symptomu
nad 20	plnohodnotná hladina
15–20	bez potíží
12–15	snížené libido a aktivita
10–12	nadváha, obezita
8–10	depresivní pocity, poruchy spánku, nedostatečná koncentrace, diabetes mellitus typu 2
3–8	návaly horka, erektální dysfunkce
0–3	porucha spermatogeneze

mem, diabetem 2. typu nebo kardiovaskulárními onemocněními (viz 10). Hypotestosteronemie je častým průvodním jevem při těchto onemocněních a pro jejich průběh je většinou prognosticky nepříznivým faktorem.

Jako hypogonadizmus s pozdním nástupem se označuje pokles hladiny testosteronu pod referenční rozmezí spojené s klinickými příznaky hypogonadizmu. Směrnice toto rozmezí striktně neurčují, ale obvykle se považují za subnormální hladiny celkového testosteronu pod 11 nmol/l, resp. volného testosteronu pod 220 pmol/l. Takovýto pokles je podle různých studií zaznamenáván u 30–70 % mužů v 8. dekadě života. Je však třeba zdůraznit, že až 20 % mužů v této věkové skupině je naopak vybaveno v tomto smyslu dobře a disponuje hladinami testosteronu srovnatelnými s hladinami mladých mužů. Zdá se, že právě tato skupina je geneticky lépe vybavena a že se u nich uplatňuje gen pro dlouhověkost zpomalující apoptózu.

Testosteronová substituční terapie hypogonadizmu

Alespoň částečného zlepšení příznaků hypogonadizmu s pozdním nástupem lze docílit substitucí testosteronem. Studií, které by prokázaly oprávnění hormonální náhrady u mužů ve smyslu medicíny důkazů, je sice mnohem méně než pro hormonální léčbu příznaků ženského klimakteria a menopauzy, ale většinou se shodují v tom, že u mužů s hypogonadizmem zlepšuje androgenní substituce pocit dobré životní pohody, anabolické působení testosteronu mírně zlepšuje množství svalové hmoty a poněkud i sílu, mění příznivě poměr tukové a netukové hmoty. Mírně také zlepšuje densitu kosti, nemáme však přesvědčivé doklady o snížení incidence fraktur. Testosteron je nutný pro vstup pro-erektálních podnětů na úrovni CNS a jeho podávání hypogonádním mužům pomáhá zvyšovat libido. Jejich eventuální erektální dysfunkci však sám upravovat nestačí, nejsou-li splněny další podmínky, zejména cévní složky erekce. Tam, kde je hladina testosteronu nízká, zlepšuje androgenní suplementace účinnost pro-erektálních léčiv typu inhibitorů fosfodiesteráz typu 5.

Vedle uvedených benefitů testosteronové léčby snižuje androgenní substituce i depresivitu (11, 12), může však také zhoršovat agresivitu, spánkovou apnoe, retenci vody, vyvolávat gynekomastii nebo nežádoucí polycytemii signalizovanou zvýšením hodnot hematokritu.

Při léčbě LOH testosteronem je správné řídit se zásadami pro tuto léčbu. V domácí literatu-

ře je možno najít jedny z prvních doporučení k léčbě LOH. Byla vypracována z iniciativy České urologické společnosti již v r. 2000 (4). Americká Endokrinologická společnost vydala směrnice v r. 2006 (2) a v r. 2010 (3) v doplněné formě nahrazující směrnice předchozí, od kterých se však zásadněji neliší. Upozorňují však, že ani v tomto inovovaném znění nemá většina doporučení velkou oporu ve smyslu medicíny důkazů.

Směrnice doporučují stanovit diagnózu LOH jen u těch mužů, u nichž jsou klinické příznaky androgenní nedostatečnosti spojeny se subnormální hladinou testosteronu. Ta má být měřena ukazatelem celkového nebo biologicky dostupného testosteronu v plazmě nebo séru z krve, odebírané v ranních hodinách. Výsledky by měly být potvrzeny v opakovaných měřeních, nikoli však při akutním nebo subakutním onemocnění. Doporučuje se také stanovení LH a FSH k rozlišení primárního nebo sekundárního hypogonadizmu, stanovení prolaktinu a určení kostní denzity. Směrnice neurčují přesně hranici referenčních hladin celkového testosteronu, které se mohou v různých laboratořích lišit, ale jako subnormální lze považovat hladiny pod 11 nmol/l. Někteří autoři přistupují k léčbě až při hladinách celkového testosteronu pod 7 nmol/l, rozmezí 7–11 nmol/l považují za šedou zónu, kde je třeba zvážit všechny okolnosti a přistupovat velice individuálně k zahájení léčby.

Ke screeningu hormonálních hladin v širší populaci starších mužů se směrnice staví negativně. K ekonomicky nenáročnému vyhledávání hypoandrogenních stavů bylo sice navrženo několik dotazníků (ADAM, AMS), korelace skóre jejich výsledků s hormonální hladinou však potvrzena nebyla (13, 14) a k vyhledávání hypogonadizmu mohou pomoci nejvýše orientačně. Léčba by měla být doporučována výhradně mužům, jejichž příznaky hypogonadizmu jsou spojeny se subnormálními hladinami testosteronu. U mužů s normotestosteronemií podávání testosteronu nemá smysl. Také pouhé snížení hladiny testosteronu u mužů bez výraznějších potíží by nemělo být důvodem k substituci androgeny.

Léčba se doporučuje pro udržení sekundárních mužských pohlavních znaků, zlepšení sexuálních funkcí, udržení k zachování pocitu životní pohody a kvality kostí. K zabránění ztráty kostní hmoty se také doporučuje podání testosteronu hypogonádním mužům na terapii vyššími dávkami kortikoidů. Léčba je kontraindikována u mužů s karcinomem mammy nebo prostaty a s ohledem na riziko vzniku karcinomu prostaty je třeba zvažovat léčbu u mužů se zvý-

šeným rizikem tohoto onemocnění nebo u mužů s hraniční nebo vyšší hladinou prostatického specifického antigenu (PSA). Nedoporučuje se také u mužů s hematokritem nad 50 % s ohledem na účinek testosteronu na erytropoézu, u mužů se závažnější spánkovou apnoe, těžšími příznaky dolních močových cest (při skóre IPSS nad 19), u nedostatečně kontrolovaného srdečního selhání nebo tam, kde si pacient přeje zachování fertility. K léčbě je u nás k dispozici testosteron v perorální (Undestor, Organon) nebo injekční formě (Sustanon, Organon; Nebido, Bayer Schering Pharma), většina transdermálních forem (náplasti, gel, bioadhezivní bukání tablety) nebo implantované tablety u nás dostupné nejsou.

Před léčbou by měl být zkontrolován stav prostaty, nejlépe při urologické konzultaci, změřeny PSA, hematokrit a výchozí hladiny testosteronu. Ty by měly být terapií udržovány ve středním pásmu referenčního rozmezí a kontrolovány vždy po třech měsících podobně jako hematokrit a PSA a po 1–2 letech by měla být kontrolována kostní denzita. Současný konsenzus uvádí, že přístup musí být přísně individuální, testosteron by měl být podáván jen při laboratorně prokázaném hypogonadizmu s klinickými známkami a rizika by měla být důkladně zvážena. Na nejistém terénu se pohybujeme tam, kde je přítomna benigní hyperplazie prostaty, a ta je u starších mužů běžnou potíží (15, 16).

Hypotestosteronemie a civilizační onemocnění

V poslední době se objevila řada prací, které upozorňují na asociaci nízkých hladin androgenů s řadou onemocnění, zejména s těmi, která někdy označujeme jako civilizační onemocnění, jako obezita, zvláště viscerální, inzulinová rezistence, dyslipidemie, hypertenze, metabolický syndrom, diabetes mellitus nebo kardiovaskulární onemocnění (17–19). Nízký testosteron je asociován s vyšší morbiditou, ale také mortalitou (20). Epidemiologické studie prokazují, že muži s nízkým testosteronem se dožívají nižšího věku a mají vyšší úmrtnost na všechny příčiny, na kardiovaskulární onemocnění, na onkologická a na respirační onemocnění. Pro pacienta častým prvním nápadným příznakem kardiovaskulárního onemocnění nebo diabetu je erektilní dysfunkce, ke které kromě cévních faktorů přispívá i subnormální hladina testosteronu. Nízký

testosteron zhoršuje aterosklerózu a substituce testosteronem u hypogonadizmu má příznivý vliv na některé rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, potlačuje známky zánětu, zlepšuje symptomy hypogonadizmu a zvyšuje pocit dobré životní pohody. Testosteron příznivě ovlivňuje řadu rizikových faktorů pro poruchu funkce koronárních arterií a má příznivý vliv na vaskulární tonus, cévní dilataci a krevní průtok (18) a koagulační pochody (19). O souvislosti nízkých hladin testosteronu a civilizačních onemocnění se objevuje celá řada publikací (viz 10).

Není však jasno, zda nízký testosteron je v kauzální souvislosti s uvedenými onemocněními, nebo je jen jejich důsledkem.

Vliv náhradní androgenní terapie na průběh civilizačních onemocnění

Většina studií o vlivu podávání testosteronu na zlepšení kardiovaskulárních funkcí byly studie poměrně krátkodobé. Je třeba zdůraznit, že podávání testosteronu mužům (21) snižuje obvod pasu (nemění však BMI) a hladinu leptinu a zlepšuje inzulinovou rezistenci, ale pouze tam, kde výchozí hladiny androgenů byly nedostatečné. U diabetiků 2. typu zlepšuje glykemickou kontrolu. Testosteron také vede k malému poklesu celkového cholesterolu a někdy i LDL-cholesterolu, ale nemění triglyceridy. O vlivu na HDL-cholesterol jsou údaje v literatuře rozporné. Vliv na HDL-cholesterol se popisuje různě. Testosteronová suplementace příznivě ovlivňuje koagulační pochody, může však vést k polycytemii svým pozitivním vlivem na erytropoézu. Nadměrné zvýšení hematokritu je signálem ke snížení terapeutické dávky nebo jejímu vynechání.

Dokončení článku v příštím čísle

Poděkování: práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR S-NT 11277–6.

Literatura

1. Stárka L. Endokrinologie stárnutí. Interní Med. 2002; 4: 280–289.
2. Bhasin S, Cunnigham GR, Gates FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndrome: An Endocrine Society Clinical Practical Guide. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 1995–2010.
3. Bhasin S, Cunnigham GR, Gates FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndrome: An Endocrine Society Clinical Practical Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(6): 2536–2559.

4. Kubiček V. Racionální substituční terapie androgeny pro muže. Andrologie 2000; 1: 1–10.
5. Elmlinger MW, Dengler T, Weinstock C, Kuehnel W. Endocrine alterations in the aging male. Clin Chem Lab Med. 2003; 41(7): 934–941.
6. Stárka L, Pospíšilová H, Hill M. Free dihydrotestosterone and free testosterone throughout the life span. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009; 116: 118–120.
7. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 1(11): 335–343.
8. Slotter E, Schmid TE, Marchetti F, et al. Quantitative effects of male age on sperm motion. Hum Reprod. 2006; 21(11): 2868–2875.
9. Ng KK, Donat R, Chan L, Lalak A, et al. Sperm output of older men. Hum Reprod. 2004; 19(8): 1811–1815.
10. Stárka L. Mužský hypogonadismus a civilizační onemocnění. Čas Lék Čes. 2012; 151(2): 69–72.
11. Khara M, Bhattacharya RK, Blick G, et al. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRIUS). Aging Male 2012; 15(1): 14–21.
12. Holland J, Bandelow S, Hogervorst E. Testosterone levels and cognition in elderly men: a review. Maturitas 2011; 69(4): 322–337.
13. Hanuš M, Matoušková M, Hill M, Stárka L. Hormonal homeostasis in a group of 216 ageing Czech males and correlation with responses to a questionnaire of the University of St. Louis. Aging Male 2006; 9(2): 103–110.
14. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai-Pour HR, et al. Low testosterone concentrations and the symptoms of testosterone deficiency according to the Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) and Ageing Males' Symptoms rating scale (AMS) questionnaires. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 74(4): 488–494.
15. Drewa T, Chłosta P. Testosterone supplementation and prostate cancer, controversies still exist. Acta Pol Pharm. 2010; 67(5): 543–546.
16. Jannini EA, Gravina GL, Morgentaler A, et al. Is testosterone a friend or a foe of the prostate? J Sex Med. 2011; 8(4): 946–955.
17. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? Trends Endocrinol Metab. 2010; 21: 496–503.
18. Webb CM, Collins P. Testosterone and coronary artery disease in men. Maturitas 2010; 67: 15–19.
19. Brodin E, Vikari T, Hansen JB, Svartberg J. Testosterone, hemostasis, and cardiovascular diseases in men. Semin Thromb Hemost. 2011; 37(1): 87–94.
20. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Endogenous testosterone and mortality in men: A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 3007–3019.
21. Miner M, Canty DJ, Shabsigh R. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men: assessing benefits, risks, and best practices. Postgrad Med. 2008; 120: 130–153.

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 11. 4. 2012

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.
Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
lstarka@endo.cz
