

A TESZTOSZTERONPÓTLÁS DILEMMÁI

Rurik Imre dr.

*DEOEC, Családorvosi és
Foglalkozás-egészségügyi Tanszék,
Debrecen*

Férfiakban az életkor előrehaladtával eltérő időben és mértékben kialakuló tesztoszteronhiányos állapotnak (TDS, LOH, ADAM vagy csak egyszerűen: hipogonadizmus) általában nincsenek jellegzetes tünetei. Ugyanakkor, mint önállóan tartott rizikótényező, jelen van több, a háziorvosi gyakorlatban fontos krónikus betegségben és tünetegyüttesben: elhízás, diabétesz, metabolikus szindróma, erektilis diszfunkció. A háziorvos képet alkothat erről a szérumban tesztoszteronszintjének vizsgálatával és a szubjektív tünetek minél objektívebb felméréssel. Figyelembe véve a kezelés ellenjavallatait, gyakorlati szempontjait és költségeit, a tesztoszteronpótló terápia (TRT) lehetőségéről és hatásairól szükséges a beteggel konzultálni. Ha a kezelés megkezdéséről döntenek, úgy a most következő rövid összefoglaló segít azon eredmények megismertetésében, amelyek az utóbbi évtizedben a férfi tesztoszteronpótlás területén születtek.

Az orvostudomány napjainkra elért kutatási eredményei reményteljes ígéretet adnak sok, korábban befolyásolhatatlannak tartott élet-tani változás kezelésére, vagy lassítására. Gondoljunk csak a menopauzával járó genitális, és az egész szervezetre vonatkozó változásokat befolyásoló hormonpótló kezelés széleskörű elterjedésére, és ennek tapasztalataira (1).

A természet rendjébe való ilyen beavatkozás reális igény a populáció egy részének (a betegeknek) irányából, és ennek a gyakorló orvostudomány igyekszik is eleget tenni. Ehhez azonban szükség van az elméleti (alap)kutatások kontrollált eredményeire, epidemiológiai vizsgálatokra. Az öregedés és az ezzel járó – a férfiak és a nők esetében, valamint az egyének között is jelentősen eltérő – élet-tani változások jelentik az egyik legnagyobb kutatási kihívást.

A férfiak öregedésének néhány, a későbbiekben felsorolt tünetét, a csökkenő endogén tesztoszteronképződéssel magyarázzák (hipogonadizmus) (2, 3, 4). Egyértelmű jelek gyakran csak előrehaladott állapotban észlelhetők.

A leginkább jellemző tünetek:

- csökkenő libidó és szexuális aktivitás,

- ritkább és erőtlenebb spontán (hajnali) erekciók,
- gynaecomastia, emlő-diszkomfort érzés,
- a szőrzet csökkenése, bőrráncosodás,
- a here méretének csökkenése,
- az izomerő és -tömeg csökkenése,
- a testalkat nőiesebbé válása, testmagasság és a csontsűrűség csökkenése, gyakoribb traumás törések.

Kevésbé jellemző tünetek:

- csökkenő energia, motiváció, kezdeményező-készség és önbizalom,
- hangulatváltozások, ingerlékenység, depressziós hajlam,
- a memória és a koncentrációképesség csökkenése, a kognitív funkciók romlása,
- alvászavarok, aluszékonyság,
- hőhullámok, izzadás,
- enyhe anémia (normokrómi, normociter),
- gyakrabban kialakuló hipotireózis,
- a száraz testtömeg (lean body mass) csökkenése, a testzsír felszaporodása, lerakódása az izomzatban és zsigerek között, nagyobb testtömegindex (BMI),
- általában csökkenő fizikai munkaképesség, terhelhetőség.

A tünetek észlelését követően a hipogonadizmus oka feltétlenül tisztázandó.

A HIPOGONADIZMUS FORMÁI

Az ok lehet primer (tesztikuláris) vagy szekunder (hipotalamikus vagy agyalapi mirigy) eredetű.

PRIMER OKOK

Az elsődleges (primer) ok leggyakrabban kongenitális szindrómákra és genetikai defektokra vezethető vissza: *Klinefelter-szindróma* (47 XXY), *Noonan-szindróma* (férfi *Turner-szindróma* 45XO) stb.

SZERZETT OKOK

Lehet traumás roncsolódás, hereeltávolítás, heretorzió, orchitis (mumpsz, bakteriális eredetű), varicokele, irradiáció, kemoterápia (sokszor reverzibilis), tartós alkoholabúzus, hemokromatózis, májcirrózis, HIV-fertőzés.

SZEKUNDER OKOK

A szekunder vagy hipogonadotrop hipogonadizmus oka is leggyakrabban veleszületett vagy öröklött.

SZERZETT OKOK

Lehet a hipopituitarizmus bármely formája: hipofízistumor vagy a hipofízis gyulladása, hiperprolaktinémia, *Cushing-szindróma*, intrakraniális térfoglaló folyamat, granulomatózus kórképek, drogabúzus, vaszkulitisz, radioaktív besugárzás. Gyakran észlelhető szív- és érrendszeri megbetegedésekben, a metabolikus szindróma komponensei esetén, máj- és veseelégtelenség, alultápláltság esetén (4). Elhízásban és az öregedésben a gonadotropinszint gyakran normális (normogonadotrop vagy kevert hipogonadizmus). Ezen esetekben (Late onset hypogonadismus: LOH), a tesztoszteronszint csökkenésének oka az öregedés.

A HIPOGONADIZMUS LABORATÓRIUMI JELEI

A plazmában lévő összes tesztoszteronnak (total testosterone: TT) csupán kb. 2-3%-a van szabadon (free testosterone: FT), 20-40%-a albuminhoz kötött lazább, könnyebben disszociál. Ennek szöveti és biológiai aktivitása magasabb. A maradék kb. 60-80% globulinhoz (sexual hormon binding: SHBG) kötődik, és biológiailag inaktív.

A vérben mért tesztoszteronszint diurnális változást mutat, a cirkadián ritmusban a csúcspont reggel 6-8 óra között, a mélypontot (nadir) 18-20 óra között éri el. Ennek a ritmusnak az ismerete fontos a meghatározás értékelése miatt. A diurnális változás amplitúdója az életkorral csökken. A TT csökken interkurrens fertőzéskor, de még magasabb az esti közösülés utáni reggeleken.

AZ ALACSONY TESZTOSZTERON-SZINTTEL ÖSSZEFÜGGŐ PATOLÓGIÁS ÁLLAPOTOK

Több epidemiológiai vizsgálat bizonyította, hogy a diabétesz 2-es típusa, obesitas és a metabolikus szindróma esetén a férfiak tesztoszteronszintje általában alacsonyabb, gyakrabban találni hipogonadizmusra jellemző szexuális és szomatikus panaszokat (5, 6). Mivel a plazma inzulin- és SHBG-szintjei negatív korrelációban vannak, inzulinrezisztencia esetén az SHBG-szint alacsonyabb, a máj éppúgy kevesebbet szintetizál, mint öregeدéskor (4).

Nem egyértelmű, hogy az alacsony tesztoszteronszint oka-e, vagy következménye az obesitasnak. A tesztoszteron csökkenése reverzibilis; testsúlycsökkenés esetén értéke emelkedhet. Több longitudinális populációs vizsgálat bizonyította, hogy az alacsony (szabad vagy biológiailag aktív) tesztoszteron független rizikófaktora a metabolikus szindrómának, és a 2-es típusú diabétesznek (7). Egy nagy tanulmányban, a prosztatatarák miatt szükséges androgénblokkád alkalmazása mellett szignifikánsan emelkedett rizikót találtak a diabétesz, szívizominfarktus és érrendszeri megbetegedések vonatkozásában (8).

Normálisan a herék napi 5-6 mg tesztoszteront termelnek, a mellékvesék lényegesen kevesebbet. A zsírszövetben magas aromataz aktivitás van, ami a tesztoszteront ösztadiollá bontja. A tesztoszteron gátolja a lipoproteinlipáz aktivitását, ami az adipociták triglicerid felvételét szabályozza. Csökkent tesztoszteronszint esetén a nagyobb lipoproteinlipáz aktivitás fokozza a triglicerid tárolását. Normális körülmények között: az adipociták termelte leptin szoros összefüggésben van a zsírszövet mennyiségével. Obesitasban a hypothalamus rezisztenssé válik a leptinnel szemben. Egészséges viszonyok között a

tesztoszteronszint csökkenésekor az LH termelése növekszik. Ezt a tengelyt az adipocitokinek blokkolják. A komplex regulációs zavar mellett, normogonadotrop hipogonadizmus van jelen obesitasban és metabolikus szindrómában. Alacsonyabb tesztoszteronszint esetén az ateroszklerózis felgyorsul. Pangásos szívelégtelenség esetén is jellemző a hipogonadizmus, a tünetek javulását a szubsztitúció is segíti (9).

A tesztoszteronszint jellemzően alacsonyabb májbetegségek, enyhe vagy súlyosabb idült obstruktív tüdőmegbetegedés, művesekezelés, osteoporózis, malnutrició vagy HIV-fertőzés miatti nagyfokú testsúlycsökkenés, tartós glükokortikoid, opiát vagy ketoconazol kezelés esetén (10). Nem meglepő, hogy erektilis diszfunkció esetén magas a hipogonadizmus prevalenciája, ilyenkor nem a TT, hanem a bioaktív és szabad tesztoszteron alacsonyabb. A merevedés kérdőíves felmérési pontszáma pozitívan korrelál a biológiailag aktív vagy FT szintjével (10). Azon férfiaknál, akik az 5-foszfodiészteráz-gátlókra nem reagálnak eléggé, szintén alacsonyabb tesztoszteronszint mérhető (4). A tüneteket azonban az ateroszklerózis, az autonóm neuropátia és pszichológiai tényezők is befolyásolhatják.

A TARTÓS TESZTOSZTERON-PÓTLÁST IGÉNYLŐ BETEGEK KIVÁLASZTÁSA

Sajnos nincs olyan jel vagy tünet, ami specifikus lenne a tesztoszteronhiányos állapotra (testosterone deficiency syndrome: TDS). A felsorolt kórképek esetén, minden esetben gondolni kell rá, mérlegelve – és természetesen az érintett beteggel megbeszélve – várható előnyeit, kockázatát. Emellett persze szükséges a megfelelő célirányos kezelés is, azon betegeknél, akiknél a TRT-t csak kiegészítésnek szánjuk. A hematológiai és metabolikus markerek vizsgálata mellett elvégzendő a szérum tesztoszteronszint meghatározása, elsősorban a TT és SHBG, mert az FT mérésére nem mindegyik laboratórium képes, de az formulával kiszámolható (4).

Nem egyértelmű eredménynél, főleg a szubnormális tartományban ismételt meghatározás szükséges, kivéve, ha a primer hipogonadizmus nyilvánvaló. Elhízottaknál a TT soha sem elég, náluk törekedni kell az FT megha-

tározásra is. Mindenképpen indokolt a meghatározás diabetészeknél, sőt osteopeniások esetében is (3). Szükség lehet az LH, az FSH esetleg a prolaktinszint meghatározásra is, a primer vagy szekunder hipogonadizmus elkülönítésére.

Bár fenti állapotokban a tesztoszteronszint vizsgálata fontos, de nincs még teljes egyértelműség az alacsony tesztoszteronszint küszöbértékeire, amely indikálná a feltétlenül szükséges tesztoszteronpótló kezelést (testoszteron replacement therapy: TRT). Több társaság állásfoglalása szerint ez a TT-nél 8 nmol/l és/vagy 180 pmol/l alatti FT-értékek. Biztosan nem kell pótlás, ha a TT > 12 nmol/l, illetve az FT > 250 pmol/l. Egyéb tünetek esetén lehet próbálkozni, a 8-12 nmol/l-es TT tartományban (11, 12).

Az amerikai endokrin társaság ajánlása alapján a hipogonadizmus határértéke 10,4 nmol/l, ez alatti értékeknél a TRT-t indokoltan tartják (2). A jelenlegi, vonatkozó hazai (OEP) felírási szabály „dokumentáltan alacsony, nem a természetes életkori változásokból adódó” alacsony tesztoszteronszint esetén, kiemelt támogatást ad a terápiához.

A TERÁPIÁS TESZTOSZTERONPÓTLÁS (TRT) LEHETSÉGES EREDMÉNYEI

A TRT klinikai eredményességét vizsgáló 60 vizsgálat metaanalízise, eredményeinek áttekintése nagyjából egyértelmű eredményeket hozott (4, 10). A közérzet, szellemi képességek terén a placebóval összevetve nem szignifikáns mértékű különbséget találtak a memóriában, emlékezésben és a folyékony beszédképességben (12).

A zsírmentes testtömeg és az izomtömeg növekedett, míg a zsírmennyiség (főleg a hasi és viscerális zsír) csökkent, mindegyik szignifikáns mértékben, akárcsak a derék-csípő arány (13). A csontsűrűség vizsgált paramétereinél, vélhetőleg a vizsgálat elején mért nagy kiindulási szórások miatt, a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (14).

Diabetészes betegeknél az éhomi, az étkezés utáni vércukor és a glikált hemoglobin-értékek javulását találták (14). Néhány vizsgálat a terheléses EKG előtti tesztoszteron adagolás és a rövid távon javult terhelési eredmények között talált pozitív kapcsolatot (15).

A legszembetűnőbb eredményeket a szexuá-

lis funkciók terén találták, valamennyi vonatkozásban: motiváció, gondolkodás, erektilis funkció, aktivitás, libidó (3, 12). Ezt az tapasztalat is alátámasztotta, hogy a szubkután implantátumokat kapó betegeknél az implantátum kimerülése után visszatérő első tünetek a libidó és az energia (vitalitás) csökkenése voltak.

Különösen látványos volt a javulás azokban a csoportokban, ahol az alacsonyabb kiindulási tesztoszteronszint még a normális alsó tartományban volt, és azoknál, ahol a korábbi 5-foszfodiészteráz-gátlók monoterápiás alkalmazásai eredménytelenek voltak és kombinált kezelésre volt szükség (13).

Egyértelmű javulást észleltek a szisztémás megbetegedések miatt leromlottak testi állapotában, beleértve a HIV-fertőzötteket is. A COPD-s betegek közül főleg azok reagáltak jól, akiknél a tartós glükokortikoid kezelés miatt csonttrikulás alakult ki, vagy nagyon lesoványodtak, javult a hangulatuk és az életminőségük is. Biztató próbálkozásokról írnak daganatos kachexiában, reumatoid artritiszben szenvedő, és nagy testfelületen megégett betegeknél is (12).

Egyelőre még nem világos az összefüggés a TRT és a vérnyomás között.

A TRT egyértelműen csökkenti a totál-, és LDL-koleszterint, a HDL-koleszterinszintre gyakorolt hatás nem egyértelmű. Hatás mutatható ki a gyulladáshoz vezető faktorokra is, eszerint a tesztoszteron immunszuppresszív hatású, direkt hatása van a limfociták citokinin termelésére. A vér alvadékonysága fokozódik alacsony tesztoszteronszint esetén (4).

A TERÁPIA ELKEZDÉSE ÉS MONITOROZÁSA

Konszenzus van abban, hogy az alacsony tesztoszteronszint (TT < 8 nmol/l) indikációja lehet a kezelésnek. A valódi ellenjavallatok köre viszonylag szűk: a (férfi) emlő- és a prosztatatarákja. Ha a kontraindikáció (prosztatatarák) a kezelés során merülne fel, szükséges lehet a kezelés megszakítása, ezért inkább a rövid hatású (transzdermális vagy orális) készítmények javasoltak. Bár nincs direkt bizonyíték arra, hogy a prosztatatarák kialakulását elősegítene, elfogadott, hogy a lokálisan előrehaladott és metasztatizáló rák növekedését felgyorsítja, és elfedi tüneteit. A nagyon agresszív prosztatatarák 45 év fölötti

hipogonad férfiakban gyakoribb, ezért is fontos már a kezelés előtt kizárni (3). A kezelés előtt elvégzendő a PSA (proszтата specifikus antigén) meghatározása. Urológiai konzultáció szükséges, ha az induló PSA 4 ng/ml fölött van, vagy a kezelés alatt 1,4 ng/ml-rel növekszik egy éven belül. Nem szabad elkezdni a TRT-t kórosan emelkedett PSA-érték (>10,4 nmol/l) esetén. A rektális digitális tapintás a terápia indításától negyedévente elvégzendő. Bár a TRT bizonyítottan nem befolyásolja a jóindulatú prosztata-megnagyobbodás progresszióját, a súlyos vizeleti, elfolyási zavart okozó tünetek (lower urinary tract syndrome: LUTS) esetén nem szabad elkezdni (4, 10).

Szintén ellenjavallatot képez a polycytaemia, különösen, ha légzési betegséggel társul (4). A hematokrit monitorozása egyébként is fontos. Ha értéke az 54%-ot eléri, a kezelés megszakítása szükséges, és a normalizálódást követően alacsonyabb dózissal lehet újraindítani. Enyhébb emelkedés esetén a dóziscsökkentés elegendő (10).

Óvatosan kezelendők a pangásos szívelégtelenségben, az alvási apnoe szindrómás (OSAS) és magas prolaktinszinttel rendelkező betegek. Májkárosító hatás miatt nem szabad 17-alfa alkilált androgén származékot használni (4, 11).

A TESZTOSZTERONPÓTLÓ KEZELÉS LEHETSÉGES FORMÁI

A legegyszerűbb orális kezelés nem tud állandó és tartós plazmaszintet biztosítani, mivel a kívülről bevitt tesztoszteron a májban gyorsan metabolizálódik.

A máj elkerülésére implantátumok, muszkuláris vagy szubkután depó-injekciók, a bőrön át, vagy a száj nyálkahártyáján felszívódó készítmények alkalmasabbak. Az implantátumok, és a depó-készítmények tesztoszteron-észter injekcióinál kezdetben szuprafiziológias, majd az általában 3 hónap múlva esedékes következő adag beadása előtt már csak szubnormális értékek mérhetők. Az implan-

tátumoknál a lokális infekció és a kilökődési reakció nem ritka.

Transzbuccalis tabletta irritálhatja a szájjal nyálkahártyáját, zavarja az ízérzést.

A naponta alkalmazható transzdermális tapasztoknál lehetnek bőrreakciók, de gyakran csak szubfiziológiás plazma-tesztoszteronszint érhető el.

A bőrre kenhető gél formátum megbízható, kényelmes, de alkalmazásának helyén, néhány óráig kerülendő a partner testkontaktusa.

A hosszú hatású depó-tesztoszteron injekció inkább fiatalabbaknak, míg a transzdermális gél középkorú vagy idősebb férfiaknak ajánlott a kezelés esetleges gyorsabb megszűnésének igénye miatt.

TESZTOSZTERON TERÁPIA TESZT

Az alsó normális, vagy a határérték csoportú férfiaknál (TT=8-12 nmol/l), célszerű egy rövidebb időtartamú tesztkezelést indítani,

legalább 3 hónapig, tekintettel arra, hogy a remélt hatások kialakulásához legalább ennyi időre van szükség. A szexuális funkciók javulása 3-6 hónap, az éjjeli merevedések helyreállása 1 év, a csontsűrűségi paramétereké 1-2 év után várható. A kezelés eredményességét és hatásait a laboratóriumi paraméterekre már a kezelés indítása után 2-4 héttel ellenőrizni szükséges.

A szubjektív tünetek megítélésére az objektivitáshoz való közelítésre van szükség megfelelően validált kérdőívvel (ADAM-Aging male, International Index of Erectile Dysfunction, International Prostate Symptom Score) (3, 10).

A kezelésbe bevonni kívánt, 45 év fölötti férfiakkal konzultálni kell a kezelés előnyeiről, vélhető mellékhatásairól. A megfelelő indikáció alapján elkezdett és korrekten végzett TRT segíthet több tünet vagy betegség eredményesebb kezelésében. Ugyanakkor a nem mérhető, de érezhető hatásaival jelentősen javítható az életminőség, nemcsak életeket, hanem állásokat, házasságokat is megmenthet.

IRODALOM

1. Szabolcs I. Az endokrin rendszer sajátosságai az időskorban. (in: Leővey A. (szerk.) A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve) Medicina; Budapest: 2001. 724-744.
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Androgen deficiency syndromes in men Guideline Task Force. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrin Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab* 2006; 91: 1995-2010.
3. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al. & ISA, ISSAM, EAU, ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009; 10: 5-12.
4. Jones TH. Hypogonadism in men with Type 2 diabetes. *Pract Diab Int* 2007; 24: 269-277.
5. Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes. Correlation with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diab Care* 2007; 30: 911-917.
6. Dhindsa S, Prabhakar S, Sehti M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89: 5462-5468.
7. Stellato RK, Feldmann HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone binding globulin and the development of Type 2 diabetes in middle aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Diab Care* 2000; 23: 490-494.
8. Keating NL, O'Malley J, Smith MR, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4448-4456.
9. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, et al. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 239-250.
10. Buvat J. Who would benefit from testosterone therapy? Review & Updates. *Newsbulletin* 28 of ISSM. 2009; 4: 12-18.
11. Kapoor D, Clarke S, Channer KS, et al. Erectile dysfunction is associated with low testosterone levels and visceral adiposity in men with Type 2 diabetes. *Int J Androl* 2007; 30: 500-507.
12. Buvat J, Boujaoudé G. Testosterone replacement therapy in the aging man. *J Men's Health Gender* 2005; 2: 396-9.
13. Isidori AM, Gianetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 280-293.
14. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003; 6: 1-7.
15. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *Am J Geriatr Soc* 2003; 51: 101-115.