Όψιμος υπογοναδισμός (σύνδρομο LOH) & θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη

Θ. ΚΑΡΑΟΛΙΔΗΣ, Δ. ΜΟΣΧΟΝΑΣ, Γ. ΛΟΥΚΑΣ
Ουρολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Κορίνθου

Όψιμος υπογοναδισμός ονομάζεται το σύνδρομο το οποίο παρατηρείται σε προχωρημένη ηλικία και χαρακτηρίζεται από ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης του πλάσματος και συμπτώματα όπως μείωση της μυϊκής μάζας και της οστικής πυκνότητας, οστεοπόρωση και αύξηση του σωματικού λίπους, μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας, πτώση των νοητικών λειτουργιών κ.ά. Η θεραπεία με ανδρογονική υποκατάσταση έχει συνέπειες τόσο στο ουροποιογεννητικό σύστημα, όσο και στον υπόλοιπο οργανισμό. Ιδιαίτερη ανησυχία υπάρχει για τη δράση της χορηγούμενης τεστοστερόνης στον προστάτη. Παρουσιάζονται τα τελευταία δεδομένα για τη σχέση της τεστοστερόνης με την καλοήθη υπερπλασία και τον καρκίνο του προστάτη, όπως επίσης και για τη δράση της στα υπόλοιπα συστήματα.

Εισαγωγή

Η ελάττωση των ανδρογόνων στους ηλικιωμένους άνδρες αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και διαμάχης παγκοσμίως. Τα δημογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι τόσο ο απόλυτος αριθμός όσο και η αναλογία των ανδρών πάνω από τα 60 θα αυξηθεί στις επόμενες δεκαετίες. Το ενδιαφέρον, λοιπόν, για ποικίλες ιατρικές παρεμβάσεις, οι οποίες θα βελτιώνουν την ποιότητα ζωής του ολοένα και αυξανόμενου αυτού πληθυσμού ανθρώπων, τα τελευταία χρόνια πολλαπλασιάζεται.

Μόλις στα 1930 η τεστοστερόνη ταυτοποιήθηκε βιοχημικά, αναγνωρίστηκε ως το κυρίαρχο ανδρογόνο, υπεύθυνο για τη φυσιολογία και το «φαινότυπο» των ανδρών και άρχισε να παρασκευάζεται στα εργαστήρια. Ήδη στα 1940 εμφανίζονται οι πρώτες αναφορές στη βιβλιογραφία για τη χρήση της ορμόνης ως φαρμάκου κατά της «κλιμακτηρίου», η οποία παρουσιάζεται σε άνδρες μέσης ηλικίας. Από τότε, ποικίλες μελέτες έδειξαν την προοδευτική μείωση της συγκέντρωσης της κυκλοφορούσας, βιολογικά δραστικής τεστοστερόνης με την πρόοδο της ηλικίας. Οι ηλικιωμένοι αυτοί άνδρες, με τη χορήγηση εξωγενώς τεστοστερόνης, παρουσίασαν βελτίωση σε πλήθος κλινικών, ψυχολογικών και σεξουαλικών παραμέτρων. Αναγνωρίστηκε, έτσι, ως σύνδρομο, ο καθυστερημένης έναρξης υπογοναδισμός -όψιμος υπογοναδισμός (Ο.Υ.)- χαρακτηριζόμενο από κλινικά και βιοχημικά κριτήρια.

Ορισμός

Καθυστερημένης έναρξης -όψιμος υπογοναδισμός- ονομάζεται το σύνδρομο, το οποίο παρατηρείται σε προχωρημένη ηλικία και χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα και ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης του πλάσματος. Έχει σαν συνέπεια σημαντική επιβάρυνση στην ποιότητα της ζωής και αρνητική επίδραση στη λειτουργία πολλών οργάνων και συστημάτων.

Τα πλέον αναγνωρίσιμα σημεία της σχετικής ανδρογονικής ανεπάρκειας σε ηλικιωμένους άνδρες είναι η μείωση της μυϊκής μάζας και της ισχύος, η ελάττωση της οστικής πυκνότητας και η οστεοπόρωση και η αύξηση του σωματικού λίπους με κεντρική κατανομή στον κορμό. Ωστόσο, συμπτώματα όπως η μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας (libido), η αμνησία, η δυσκολία στη συγκέντρωση είναι πολύ δυσκολότερο να μετρηθούν αντικειμενικά και να διαφοροποιηθούν από τις συνέπειες «ορμονο-ανεξάρτητου» γήρατος.

Παθοφυσιολογία

Καθώς η ηλικία των ανδρών αυξάνει, επέρχεται ελάττωση της λειτουργίας πολλών ενδοκρινικών συστημάτων, με συνέπεια τη μείωση της σύνθεσης όχι μόνο της τεστοστερόνης αλλά και πρόδρομων ουσιών των ανδρογόνων, όπως της δεϋδροεπανδροστερόνης, των θυρεοειδικών ορμονών και της αυξητικής ορμόνης, καθώς και της ρενίνης και της αγγειοτενσίνης. Σε αντίθεση, όμως, με την απότομη και «θορυβώδη» ελάττωση της οιστραδιόλης σε γυναίκες που εισέρχονται στην εμμηνόπαυση, η πτώση των επιπέδων της τεστοστερόνης συμβαίνει σταδιακά και ομαλά στη διάρκεια αρκετών δεκαετιών.

Η μείωση της βιολογικά δραστικής ορμόνης οφείλεται πρακτικά σε τρεις διαφορετικούς μηχανισμούς, που σχετίζονται με την πρόοδο της ηλικίας. Η μείωση της ορχικής λειτουργίας είτε λόγω της μειωμένης αγγείωσης των όρχεων ή λόγω του μειωμένου αριθμού των κυττάρων του Leydig ή ακόμα και εξαιτίας της μειωμένης ευαισθησίας των όρχεων στη δράση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (L.H.) είναι ο κυριότερος εξ αυτών. Παράλληλα, ο περιορισμός της λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου - υποφύσεως με την πάροδο των ετών, τόσο με τη μείωση της συχνότητας όσο και με την άμβλυνση των κυμάτων έκκρισης των γοναδοτροπινών, συνεπάγεται μείωση των ερεθισμάτων στους όρχεις για να συνθέσουν τεστοστερόνη. Εξάλλου, η αύξηση των επιπέδων της σφαιρίνης που δεσμεύει τα στεροειδή (S.H.B.G.), συνέπεια του γήρατος, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της ελεύθερης, μη δεσμευμένης στις πρωτεΐνες του πλάσματος ορμόνης, η οποία είναι διαθέσιμη για βιολογική δράση.

Επίπτωση του Ο.Υ.

Οι μελέτες για τη συχνότητα του Ο.Υ. οδηγούν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα λόγω των διαφορετικών ηλικιακών ομάδων στις οποίες βασίστηκαν και λόγω διαφορετικών κριτηρίων στα οποία στηρίχτηκε η διάγνωση. Υπολογίζεται πως περίπου 20% των ανδρών πάνω από τα 60 πληρούν τα κριτήρια του συνδρόμου ενώ, αν για τη διάγνωση του Ο.Υ. ληφθούν υπόψη τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης, τότε περισσότεροι από 70% των ανδρών άνω των 60 θα μπορούσαν να θεωρηθούν υπογοναδικοί. Ήδη από την ηλικία των 30 ετών παρατηρείται μία μείωση της τάξεως περίπου του 1% στη συγκέντρωση της τεστοστερόνης του πλάσματος ενώ αξιοσημείωτη πτώση συμβαίνει συνήθως μετά την ηλικία των 50 ετών.

Διάγνωση του Ο.Υ.

Αρκετές περιπτώσεις Ο.Υ. δε διαγιγνώσκονται, καθώς τα συμπτώματα της ανδρογονικής ανεπάρκειας εμφανίζονται σταδιακά χωρίς ιδιαίτερη βαρύτητα και θεωρούνται τόσο από τους γιατρούς όσο και από τους ασθενείς ως φυσιολογική συνέπεια του γήρατος. Είναι, ωστόσο, αναπάντητο ακόμα το ερώτημα κατά πόσο η ελάττωση της τεστοστερόνης με την πάροδο των ετών είναι φυσιολογικό επακόλουθο και πιθανώς προστατευτικός μηχανισμός ή είναι βλαπτική.

Η τεστοστερόνη έχει ποικίλες δράσεις σε διάφορα όργανα και ιστούς στόχους. Οι δράσεις αυτές εξηγούνται από την ικανότητα να συνδέεται με τον ανδρογονικό υποδοχέα, είτε η ίδια ή αφού μετατραπεί σε D.H.E.A. καθώς και με τον οιστρογονικό αφού μετατραπεί σε οιστραδιόλη. Η μείωση, συνεπώς, της τεστοστερόνης επηρεάζει ποικίλους ιστούς και όργανα.

Ο Ο.Υ. χαρακτηρίζεται κυρίως από τα εξής συμπτώματα:

1. Εύκολα αναγνωρίσιμη ελάττωση της σεξουαλικής επιθυμίας και της ποιότητας και της συχνότητας των στύσεων, ιδιαίτερα των νυχτερινών.
2. Αλλαγές στη διάθεση, με συνέπεια μείωση στη διανοητική ικανότητα, την προσήλωση στο αντικείμενο εργασίας και τη γνωσιακή λειτουργία, οξύθυμο χαρακτήρα και κατάθλιψη.
3. Διαταραχές ύπνου.
4. Μείωση της σωματικής μάζας με ελάττωση της μυϊκής μάζας και ισχύος.
5. Αύξηση του λίπους.
6. Ελάττωση της τριχοφυΐας και αλλαγές στο δέρμα.
7. Ελάττωση της οστικής πυκνότητας με συνέπεια οστεοπόρωση και οστεοπενία, που οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα καταγμάτων.

Πολλά από τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στην παθολογική λειτουργία του ήπατος, των νεφρών ή του θυρεοειδούς, σε αναιμία ή και σε κατάθλιψη. Σημαντικό, επίσης, για τον κλινικό γιατρό είναι να θυμάται ότι υπογοναδισμό μπορούν να προκαλέσουν και ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, η παχυσαρκία, η κακή διατροφή, ο αλκοολισμός και τα χρόνια νοσήματα. Αυτός που εξετάζει έναν ασθενή, επομένως, θα πρέπει να πάρει ένα λεπτομερές ιστορικό, να τον εκτιμήσει κλινικά, να ελέγξει τη διανοητική του κατάσταση και να ζητήσει τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο.

Σε ασθενείς με ισχυρή υποψία υπογοναδισμού ακολουθεί μέτρηση της τεστοστερόνης. Η συγκέντρωση, όμως, της ορμόνης δίνει μόνο μια ένδειξη της γοναδικής λειτουργίας καθώς η βιο-διαθέσιμη ορμόνη είναι η ελεύθερη, αυτή δηλαδή που δε συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Φυσιολογικά, 98% της τεστοστερόνης του πλάσματος είναι συζευγμένη (40% με την S.H.B.G., το υπόλοιπο 58% με την αλβουμίνη). Επίσης, σημασία έχει και ο χρόνος λήψης του δείγματος καθώς υπάρχει φυσιολογική διακύμανση της συγκέντρωσης της ορμόνης στη διάρκεια της ημέρας στα πλαίσια του φυσιολογικού κιρκάδιου ρυθμού.

Συνεπώς, μεταξύ 7.00 και 11.00 π.μ. λαμβάνεται ένα δείγμα αίματος από το εξεταζόμενο άτομο για τη μέτρηση τόσο της ορμόνης όσο και της S.H.B.G. Έτσι, μπορεί να προσδιοριστεί είτε άμεσα με κάποια αξιόπιστη μέθοδο ή και έμμεσα μέσω της S.H.B.G. η συγκέντρωση της ελεύθερης τεστοστερόνης.

Δεν υπάρχουν ως σήμερα, ωστόσο, γενικά αποδεκτά φυσιολογικά όρια διακύμανσης της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης. Επίπεδα ολικής τεστοστερόνης πάνω από 12nmol/L (346 ng/dL) ή ελεύθερης τεστοστερόνης πάνω από 250 pmol/L (72pg/mL) δεν επιβάλλουν υποκατάσταση. Αντίθετα, κρίνοντας και από τα δεδομένα μετρήσεων σε νεότερους άνδρες, συγκέντρωση τεστοστερόνης κάτω από 8nmol/L (231ng/dL) ή ελεύθερης ορμόνης κάτω από 180pmol/L (52pg/mL) απαιτούν υποκατάσταση.

Η τεστοστερόνη σε δείγμα σιέλου συνιστά έναν αξιόπιστο δείκτη της ελεύθερης τεστοστερόνης, αλλά αποφεύγεται ακόμα η χρήση της λόγω μη τυποποίησης της μεθοδολογίας. Εάν τα συμπτώματα υποδεικνύουν υπογοναδισμό και οι μετρήσεις είναι κοντά ή κάτω από τα όρια που αναφέρθηκαν, τότε συνιστάται δεύτερη μέτρηση σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό της F.S.H., της L.H. και της προλακτίνης.

Θεραπεία

Σκευάσματα τεστοστερόνης χρησιμοποιούνται ευρέως ως θεραπεία υποκατάστασης. Διατίθενται σε μορφή για ενδομυϊκή, διαδερμική, per os και buccal χρήση με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Καθώς, όμως, η πιθανή ανάπτυξη επιπλοκής από τη θεραπεία (ιδιαίτερα του καρκίνου του προστάτη) επιβάλλουν άμεση διακοπή της ορμονικής υποκατάστασης, συνήθως μικρής διάρκειας δράσης σκευάσματα (διαδερ- ⇨

μικά, per os ή buccal) χρησιμοποιούνται αντί των μακράς διάρκειας δράσης.

Παρά την εκτεταμένη χρήση των σκευασμάτων αυτών, ωστόσο, δεν έχουν καθοριστεί τα επίπεδα της ορμόνης στα οποία στοχεύει η θεραπεία. Με τα ως τώρα δεδομένα, η επίτευξη συγκεντρώσεων όμοιων με τις κατώτερες στο αίμα νεαρών ανδρών είναι επιθυμητή. Μεγαλύτερες τιμές θα πρέπει να αποφεύγονται ενώ αμφίβολο είναι ακόμα κατά πόσο θα πρέπει να διατηρείται ο κιρκάδιος ρυθμός της ορμόνης στο αίμα, προσομοιάζοντας προς τη φυσιολογική ημερήσια διακύμανση.

Ελλιπή δεδομένα για τη χρήση DHT ή ανδρογονικών σκευασμάτων που περιέχουν DHEA, DHEA-S ή ανδροστενεδιόνη δεν επιτρέπουν τη χορήγησή τους για ανδρογονική υποκατάσταση. Εξάλλου, η ηπατική τοξικότητα αλκυλιωμένων ανδρογονικών παραγώγων, όπως η 17α-μεθυλτεστοστερόνη, καθιστούν απαγορευτική τη χρησιμοποίησή τους.

Καθώς, όμως, η τεστοστερόνη έχει ποικίλες δράσεις σε διάφορα όργανα και συστήματα, η ανδρογονική υποκατάσταση θα έχει συνέπειες τόσο στο ουροποιογεννητικό σύστημα όσο και στον υπόλοιπο οργανισμό.

Δράση στον προστάτη

Η σημασία του προστάτη και η ακριβής λειτουργία του δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Συγκεντρώνει, όμως, τεράστιο ενδιαφέρον η κατανόηση της φυσιολογίας του, καθώς αποτελεί την πιο συχνή εστία νεοπλασματικής εξαλλαγής στον άνδρα, με τον καρκίνο του προστάτη να επηρεάζει 1 στους 6 άνδρες στο σύγχρονο δυτικό κόσμο[6].

Ο προστάτης, επίσης, είναι και η πιο συχνή εστία καλοήθους νεοπλασίας με πάνω από 50% των ανδρών >50 ετών να παρουσιάζουν καλοήθη υπερπλασία του προστάτη[7].

Δράση των ανδρογόνων στον προστάτη

Είναι επιβεβαιωμένη η πρωταρχική σημασία της ενδογενούς τεστοστερόνης στην ανάπτυξη και ρύθμιση της λειτουργίας του προστάτη. Η αύξηση της τεστοστερόνης στην ηλικία 10-20 ετών στον άνδρα έχει σαν αποτέλεσμα την απότομη ανάπτυξη του προστάτη. Τα ανδρογόνα προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του προστάτη και αναστέλλουν τον κυτταρικό θάνατο. Μετά τα 20, η συνεχής παρουσία της τεστοστερόνης εξασφαλίζει την ανανέωση και διατήρηση του προστάτη μέσα από τη ρύθμιση των διαδικασιών της κυτταρικής διαίρεσης και της απόπτωσης.

Μέσα στον προστάτη, η τεστοστερόνη μετατρέπεται σε ένα ενεργό μεταβολίτη, την 5α-διυδροτεστοστερόνη (DHT), μέσω του ενζύμου 5α ρεδουκτάση. Η DHT συνδέεται με τους υποδοχείς ανδρογόνων και προάγει την ανάπτυξη και λειτουργία του προστάτη. Η DHT, επίσης, μεταβολίζεται σε διάφορα άλλα παράγωγα, συμπεριλαμβανομένου κι ενός ενδογενούς οιστρογόνου (3β diol) το οποίο έχει, μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων, ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη του προστάτη.

Η DHT παραμένει σε σταθερή συγκέντρωση στον προστάτη άσχετα με τις πιθανές διακυμάνσεις της τεστοστερόνης στο πλάσμα. Προάγει την παραγωγή του PSA κι άλλων ειδικών για τον προστάτη δεικτών αλλά και αυξητικών παραγόντων που δρουν τοπικά. Οι παράγοντες αυτοί (andromedins) έχουν ως αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό κάποιων κυττάρων του προστάτη (transit amplifying cells ή TA cells) και σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των κυττάρων αυτών καθώς και διάμεσων κι εκκριτικών κυττάρων του προστάτη.

Η δράση της τεστοστερόνης και της DHT, πέρα από τη φυσιολογική λειτουργικότητα του προστάτη, ενέχεται και στην εμφάνιση και ανάπτυξη νεοπλασίας στον προστάτη[8].

Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη και ανδρογόνα

Είναι γνωστό ότι η ανάπτυξη της ΚΥΠ προϋποθέτει την παρουσία ανδρογόνων και ειδικότερα της τεστοστερόνης και της DHT. Η σημασία, όμως, της δράσης τους στην παθογένεση της ΚΥΠ δεν έχει πλήρως διαπιστωθεί.

Το μέγεθος του προστάτη δε συσχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα. Απόδειξη αποτελεί το ότι το 20% ηλικιωμένων με συμπτωματολογία LUTS βρέθηκαν να παρουσιάζουν υπογοναδισμό[9]. Μάλιστα, η χορήγηση τεστοστερόνης σε υπογοναδικούς άνδρες δε φαίνεται να αύξησε σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης ΚΥΠ σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό[10,11]. Αυτό που είναι πιθανό να σχετίζεται με την ανάπτυξη της ΚΥΠ είναι ο λόγος οιστραδιόλης/τεστοστερόνης[9,12].

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στον προστάτη κατά την ΚΥΠ έχουν σχέση με τις λειτουργίες της DHT στη φυσιολογική λειτουργία του προστάτη. Συγκεκριμένα, κατά την ΚΥΠ παρατηρούνται (1) υπερπαραγωγή αυξητικών παραγόντων andromedins, (2) μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων των ανδρογόνων που ελέγχουν την υπερπλασία των κυττάρων και (3) αύξηση των TA cells.

Είναι ξεκάθαρη η τρέχουσα άποψη ότι πρέπει να αποκλείεται η ύπαρξη καρκίνου πριν από την έναρξη αγωγής με τεστοστερόνη. Έτσι, σε κάθε ασθενή άνω των 40 ετών που χρειάζεται χορήγηση τεστοστερόνης, πρέπει να γίνεται δακτυλική εξέταση και να ελέγχεται το PSA και να λαμβάνεται μια τιμή που θεωρείται ως βάση για τη μετέπειτα παρακολούθηση. Αν το PSA είναι αυξημένο ή υπάρχει εύρημα από τη δακτυλική πρέπει να γίνεται βιοψία προστάτη. Επίσης, θα πρέπει να μετρώνται ο αιματοκρίτης, τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη, καθώς και να ελέγχεται η ύπαρξη αποφρακτικών συμπτωμάτων της ούρησης και υπνικής άπνοιας.

Ένα άλλο στοιχείο που δείχνει πως η DHT έχει μεγάλη σημασία για την εκδήλωση της ΚΥΠ είναι το γεγονός ότι με την πρόοδο της ηλικίας στον άνδρα, τα επίπεδα της τεστοστερόνης μειώνονται αλλά τα επίπεδα της DHT παραμένουν σταθερά και μάλιστα στην ΚΥΠ ελαφρώς αυξημένα[13]. Η χρήση αναστολέα της 5α ρεδουκτάσης μείωσε τα επίπεδα της DHT στον προστάτη και είχε σημαντική δράση στον όγκο του προστάτη κι έμμεσα βελτίωσε τη συμπτωματολογία LUTS που παρουσιάζεται στην ΚΥΠ[14,15,16]. Τα φάρμακα αυτά, όπως η φιναστερίδη ή η ντουταστερίδη, μειώνουν τα επίπεδα της DHT χωρίς να επηρεάζουν τα επίπεδα της τεστοστερόνης ορού.

Θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη και ΚΥΠ

Παρά τη συσχέτιση της ανάπτυξης της ΚΥΠ με τα ανδρογόνα, οι υπογοναδικοί άνδρες (δηλαδή με τεστοστερόνη <300 ng/dL ή < 10,4 nmol/L) δεν προστατεύονται από την ΚΥΠ. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι 20% ασθενών με συμπτώματα LUTS είχαν υπογοναδισμό[9].

Ποια, όμως, είναι η επίδραση της τεστοστερόνης που χορηγείται στον Ο.Υ. και σε ποιο βαθμό αυτή προάγει τη διόγκωση του προστάτη και την ανάδειξη της ΚΥΠ;

Οι πρώτες έρευνες έδειξαν αύξηση στο μέγεθος του προστάτη και στα επίπεδα του PSA που παρουσιάστηκαν μετά από θεραπευτική χορήγηση τεστοστερόνης. Τόσο το μέγεθος, όμως, όσο και τα επίπεδα του PSA παρέμειναν στα φυσιολογικά όρια[14]. Το μέγεθος του προστάτη αυξάνεται κυρίως τους πρώτους έξι μήνες της θεραπείας, όμως αυτό δεν προκαλεί ανάλογα συμπτώματα απόφραξης της ουρήθρας. Επίσης και τα επίπεδα του PSA αυξάνονται με τη χορήγηση τεστοστερόνης, φτάνοντας σε επίπεδα των ανδρών με φυσιολογική τεστοστερόνη.

Πιο πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι διαφορές στον όγκο του προστάτη, τα επίπεδα του PSA και τα συμπτώματα LUTS μεταξύ ασθενών που έπαιρναν τεστοστερόνη κι αυτών που έπαιρναν placebo ήταν στατιστικά μη σημαντικές[14,15,17].

Ακόμη, σε μια άλλη έρευνα που συνέκρινε τον όγκο του προστάτη σε ασθενείς με νεο-διαγνωσθέντα υπογοναδισμό, σε ασθενείς με υπογοναδισμό που λάμβαναν 6 μήνες θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη και σε ομάδα ελέγχου, έδειξε ότι η εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης δεν έχει σημαντική κι ανεπιθύμητη δράση στον όγκο του προστάτη[17]. Η έρευνα αυτή έδειξε ακόμη ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις τιμές της ουροροομετρίας μεταξύ των 3 ομάδων, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη δεν επιτείνει τα συμπτώματα LUTS.

Τέλος, ενδιαφέροντα είναι τα συμπεράσματα μιας αναδρομικής μελέτης υπογοναδικών ανδρών που λάμβαναν τεστοστερόνη για 2 χρόνια σε σύγκριση με υπογοναδικούς που δεν έπαιρναν θεραπεία σε σχέση με τη μελέτη των τιμών του PSA και την εμφάνιση ΚΥΠ. Συγκεκριμένα, δεν υπήρξε σημαντική αύξηση στα επίπεδα του PSA μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν τη θεραπεία και αυτών που δε λάμβαναν και δε βρέθηκε σημαντική αύξηση στη συχνότητα της ΚΥΠ[18].

Σύμφωνα με τα ως τώρα δεδομένα, λοιπόν, δεν υπάρχει απόδειξη ότι η χορήγηση τεστοστερόνης οδηγεί σε ΚΥΠ. Μερικοί, όμως, ασθενείς με Ο.Υ. που παίρνουν τεστοστερόνη εμφανίζουν LUTS. Η χορήγηση, όμως, τεστοστερόνης σε ασθενείς με σοβαρής μορφής απόφραξη και διόγκωση του προστάτη αντενδείκνυται.

Καρκίνος του προστάτη

Τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του προστάτη έχουν ανέβει τα τελευταία 50 χρόνια, λόγω αύξησης του μέσου όρου ζωής αλλά και της αύξησης των διαγνωστικών εξετάσεων που γίνονται. Έτσι, ο λανθάνων καρκίνος είναι σήμερα πολύ συχνός με ποσοστό εμφάνισης 30% σε άνδρες άνω των 50 ετών και 70% σε άνδρες άνω των 80 ετών. Ο λανθάνων καρκίνος του προστάτη θεωρείται βέβαιο ότι θα εμφανιστεί τελικά σε κάποια ηλικία σε κάθε άνδρα, αλλά θα εξελιχθεί σε κλινικά σημαντικό καρκίνο μόνο στο 10%. Είναι άγνωστο πότε και με ποιο τρόπο γίνεται αυτή η μετατροπή. Μήπως η χορήγηση τεστοστερόνης επιδρά στην εξέλιξη αυτών των μικροσκοπικών εστιών καρκίνου σε κλινικό καρκίνο;

Παθοφυσιολογία του καρκίνου του προστάτη. Ρόλος των ανδρογόνων

Η σημερινή αντίληψη για την παθοφυσιολογία του καρκίνου του προστάτη είναι ότι οφείλεται σε ένα συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης και επίδρασης εξωγενών παραγόντων. Τέτοιοι μπορούν να θεωρηθούν το περιβάλλον, η δίαιτα, οι φλεγμονές και ο τρόπος ζωής και προκαλούν καταστροφή των κυττάρων του προστάτη.

Ο αυξημένος ρυθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού για να αντιρροπηθεί αυτή η καταστροφή είναι πιθανό να προκαλεί γενετική αστάθεια και βλάβη του γενετικού υλικού. Έτσι, σε περιπτώσεις με υπάρχουσα γενετική προδιάθεση, οι βλάβες αυτές οδηγούν πιθανά σε εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη.

Ποιος, όμως, είναι ο ρόλος των ανδρογόνων; Φυσιολογικά τα ανδρογόνα και ουσιαστικά η DHT ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των κυττάρων του προστάτη. Στα αρχικά στάδια του καρκίνου, ο έλεγχος του πολλαπλασιασμού των κυττάρων από τα ανδρογόνα ισχύει και για τα καρκινικά κύτταρα. Έτσι, θεωρείται ότι κατά τα πρώτα στάδια του καρκίνου η τεστοστερόνη ή μάλλον καλύτερα η ενδοπροστατική DHT, προάγει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Είναι γνωστό, από τους Huggins et al εδώ κι 60 χρόνια ότι η καταστολή της τεστοστερόνης προκαλεί αρχικά υποχώρηση του καρκίνου του προστάτη. Ισχύει όμως το αντίστροφο; Μήπως η αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης προκαλεί την επιτάχυνση στην ανάπτυξη ενός λανθάνοντος καρκίνου του προστάτη;

Επίπεδα ανδρογόνων και καρκίνος του προστάτη

Σε μελέτες σε ζώα βρέθηκε ότι αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης ευνοούν την εμφάνιση του καρκίνου του προστάτη. Υπάρχουν, επίσης, αναφερόμενα περιστατικά εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε ασθενείς που τέθηκαν σε αγωγή με χορήγηση τεστοστερόνης αλλά χωρίς να μπορεί να απο-

ΠΟΛΥΚΛΙΝΙΚΗ ΛΑΜΙΑΣ
ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΝΕΟΪΔΡΥΘΕΝ,
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ, ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ,
ΚΕΝΤΡΟ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΑΠΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΛΑΜΙΑ

Ζητεί για επάνδρωση **Γιατρούς** όλων των ειδικοτήτων
(Διευθυντές Τμημάτων, Επιμελητές Α & Β).

Τηλέφωνο επικοινωνίας & αποστολή CV, Τηλ.: 210 777 4949 - Fax: 210 777 4989
E-mail: info@polyclinic.gr - Website: www.polyclinic.gr

δοθεί στη χορήγηση τεστοστερόνης το αίτιο της εκδήλωσης του καρκίνου[19]. Ουσιαστικά δεν έχει αποδειχθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ επιπέδων τεστοστερόνης και κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου.

Μελετώντας μάλιστα τα επίπεδα τεστοστερόνης σε νεο-διαγνωσθέντες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, δεν έχει βρεθεί καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων τεστοστερόνης στο αίμα και τα επίπεδα του PSA ή του κλινικού ή παθολογοανατομικού σταδίου του καρκίνου[9]. Το ίδιο ήταν το αποτέλεσμα και σε άλλες έρευνες που μελέτησαν κατεψυγμένο πλάσμα από ασθενείς που αργότερα εμφάνισαν καρκίνο του προστάτη. Ούτε σε αυτές τις έρευνες βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ τεστοστερόνης και εμφάνισης καρκίνου του προστάτη[20-22].

Όλες σχεδόν οι έρευνες που έγιναν σχετικά με τα επίπεδα τεστοστερόνης και τον καρκίνο του προστάτη δεν έδειξαν καμία συσχέτιση. Πιθανό, όμως, είναι να υπάρχει συσχέτιση με τα επίπεδα της SHBG, της πρωτεΐνης που δεσμεύει την τεστοστερόνη στο αίμα. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης είναι πιο συχνή η ανεύρεση λανθάνοντος καρκίνου του προστάτη. Έτσι, σε άνδρες με χαμηλότερα από τα φυσιολογικά επίπεδα ολικής ή ελεύθερης τεστοστερόνης που είχαν φυσιολογικό PSA και κανένα εύρημα από τη δακτυλική εξέταση και στους οποίους έγιναν τυχαίες βιοψίες βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη εμφάνιση υποκλινικού καρκίνου.

Ένα άλλο δεδομένο που παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι σε καρκίνους με υψηλό grade είναι πιο συχνή η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης στο πλάσμα. Αυτό, βέβαια, μπορεί να είναι αποτέλεσμα του καρκίνου κι όχι αίτιό του. Είναι, άλλωστε, γνωστό ότι μετά από ριζική προστατεκτομή τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο πλάσμα ανεβαίνουν, πράγμα που σημαίνει ότι ο καρκίνος, αλλά ίσως κι ο ίδιος ο φυσιολογικός προστάτης, να έχει ανασταλτική δράση στα επίπεδα των ανδρογόνων.

Πάντως, σε τοπικά προχωρημένους καρκίνους του προστάτη, η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης πριν από τη χορήγηση θεραπείας αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα και δείχνει πιο επιθετικό και μεγαλύτερου grade καρκίνο.

Θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη και καρκίνος του προστάτη

Προοπτικές έρευνες έδειξαν χαμηλή συχνότητα καρκίνου του προστάτη κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χορήγησης θεραπείας με τεστοστερόνη. Σε 461 ασθενείς που μελετήθηκαν για διάστημα μέχρι 36 μηνών ενώ λάμβαναν τεστοστερόνη, βρέθηκε συχνότητα εμφάνισης καρκίνου παρόμοια με τον υπόλοιπο πληθυσμό[18,23-26]. Επίσης, σε μια άλλη έρευνα με 75 υπογοναδικούς ασθενείς που λάμβαναν τεστοστερόνη για 12 μήνες, δε βρέθηκε αυξημένη εμφάνιση καρκίνου, ούτε και σημαντική αύξηση του PSA ακόμη και σε αυτούς με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία. Βέβαια, άλλες έρευνες έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση στα επίπεδα του PSA κατά τη χορήγηση τεστοστερόνης, αλλά αυτά παρέμεναν στα φυσιολογικά όρια[27].

Άλλες δράσεις της τεστοστερόνης

Στεφανιαία νόσος

Το γεγονός ότι στους άνδρες παρατηρούνται πιο πολλά καρδιαγγειακά συμβάντα παρά στις γυναίκες έθεσε την υποψία ότι γι' αυτά αποτελεί παράγοντα κινδύνου η τεστοστερόνη. Εντούτοις, οι μέχρι σήμερα έρευνες απέτυχαν να δείξουν συσχέτιση μεταξύ αυξημένης τεστοστερόνης στο αίμα και καρδιοπαθειών και μάλιστα ορισμένες εισηγούνται το αντίθετο, ότι δηλαδή τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα έχουν προστατευτική δράση στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα συμπεράσματα αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν, όμως, από μεγάλες προοπτικές μελέτες με χρήση placebo.

Λιπιδαιμικό προφίλ

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την επίδραση της τεστοστερόνης που χορηγείται εξωγενώς στο λιπιδαιμικό προφίλ. Φαίνεται, όμως, ότι η χορήγηση τεστοστερόνης με επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων στο αίμα έχει σαν αποτέλεσμα μια ελάχιστη ή και καθόλου μείωση της HDL, που συχνά συνοδεύεται από ελάττωση της ολικής χοληστερόλης. Μόνο η χορήγηση τεστοστερόνης σε επίπεδα σημαντικά ανώτερα του φυσιολογικού είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της HDL.

Ερυθροποίηση

Η αύξηση της τεστοστερόνης προάγει την ερυθροποίηση. Ο αιματοκρίτης στα αγόρια που μπαίνουν στην εφηβεία αυξάνει κατά 15-20%. Οι άνδρες έχουν μεγαλύτερο αιματοκρίτη από τις γυναίκες. Οι υπογοναδικοί άνδρες παρουσιάζουν χαμηλότερο αιματοκρίτη από τους φυσιολογικούς άνδρες της ίδιας ηλικίας και η χορήγηση τεστοστερόνης αποκαθιστά τις φυσιολογικές τιμές. Η αύξηση αυτή είναι πιο έντονη με την ενέσιμη τεστοστερόνη και έχει άμεση συσχέτιση με τη δόση της χορηγούμενης τεστοστερόνης.

Η αύξηση του αιματοκρίτη είναι γενικά ωφέλιμη στους περισσότερους ασθενείς, όμως η υπέρβαση των φυσιολογικών τιμών δεν είναι επιθυμητή λόγω αυξημένου κινδύνου αγγειακών παθήσεων. Γι' αυτό, κατά τη χορήγηση τεστοστερόνης, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης πρέπει να ελέγχονται τακτικά.

Δράση στο ήπαρ

Μόνο η χορήγηση της από του στόματος μορφής τεστοστερόνης έχει ενοχοποιηθεί για πιθανή ηπατοτοξικότητα. Οι ενδομυϊκές ενέσεις και η διαδερμική χορήγηση είναι ασφαλείς.

Υπνική άπνοια

Η χορήγηση τεστοστερόνης οδηγεί σε πιθανή επιδείνωση ή εμφάνιση υπνικής άπνοιας κυρίως σε άνδρες στους οποίους χορηγούνται ενέσιμα υψηλές δόσεις τεστοστερόνης και που παρουσιάζουν άλλους παράγοντες κίνδυνου για υπνική άπνοια. Η δράση αυτή δεν αποδίδεται σε υπερτροφία των μαλακών μορίων της ανώτερης αναπνευστικής οδού αλλά σε κεντρικούς μηχανισμούς.

Δράσεις σε άλλα συστήματα

Μικρός αριθμός ανδρών που λαμβάνουν τεστοστερόνη αναφέρουν ευαισθησία και πρήξιμο στο στήθος. Το μέγεθος των όρχεων συχνά μειώνεται και η γονιμότητα επίσης.

Η χρήση διαδερμικών μορφών μπορεί να οδηγήσει σε διαφόρων ειδών δερματικές αντιδράσεις, ενώ οι ενδομυϊκές ενέσεις μπορεί να συνοδεύονται από τοπικό πόνο, οίδημα, ερυθρότητα, σκληρία κ.λπ. Σπάνια παρατηρείται ήπια κατακράτηση υγρών αλλά είναι καλό να λαμβάνεται υπόψη η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας ή μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Σπάνια αναφέρεται υπέρταση[28].

Παρακολούθηση κατά τη χορήγηση τεστοστερόνης

Είναι ξεκάθαρη η τρέχουσα άποψη ότι πρέπει να αποκλείεται η ύπαρξη καρκίνου πριν από την έναρξη αγωγής με τεστοστερόνη. Έτσι, σε κάθε ασθενή άνω των 40 ετών που χρειάζεται χορήγηση τεστοστερόνης, πρέπει να γίνεται δακτυλική εξέταση και να ελέγχεται το PSA και να λαμβάνεται μια τιμή που θεωρείται ως βάση για τη μετέπειτα παρακολούθηση. Αν το PSA είναι αυξημένο ή υπάρχει εύρημα από τη δακτυλική πρέπει να γίνεται βιοψία προστάτη. Επίσης, θα πρέπει να μετρώνται ο αιματοκρίτης, τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη, καθώς και να ελέγχεται η ύπαρξη αποφρακτικών συμπτωμάτων της ούρησης και υπνικής άπνοιας.

Κατά τον πρώτο χρόνο της χορήγησης θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά η ανταπόκριση στη θεραπεία και τα επίπεδα τεστοστερόνης. Αυτό σημαίνει ότι ο ασθενής που αρχίζει θεραπεία με τεστοστερόνη πρέπει να παρακολουθείται αρχικά κάθε μήνα. Επίσης, κάθε 3 έως 6 μήνες να ελέγχεται το PSA αλλά και ο αιματοκρίτης, τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη και η εμφάνιση συμπτωμάτων LUTS ή υπνικής άπνοιας. Μετά τον πρώτο χρόνο, οι εξετάσεις μπορούν να γίνονται μια φορά το χρόνο.

Η απότομη αύξηση του PSA και η εμφάνιση ύποπτων ψηλαφητών όζων θα πρέπει να ελέγχονται με βιοψία. Θεωρείται μάλιστα πιο φρόνιμο να ορίζεται πιο χαμηλά το όριο όσον αφορά στην αύξηση του PSA μέσα σε ένα χρόνο. Συγκεκριμένα, αύξηση κατά 1,0 ng/ml σε ένα χρόνο στο PSA σε ασθενείς που λαμβάνουν τεστοστερόνη θα πρέπει να διερευνάται με βιοψία ενώ για τους υπόλοιπους άνδρες η τιμή αυτή είναι 1,5 ng/ml.

Βιβλιογραφία

1. Bettocchi C. Late Onset Hypogonadism (LOH): Incidence, Diagnosis And Short-Term Effects. Eur Urol 2005; Suppl 4:4-9.
2. Behre HM. Long-term morbidity of Late-Onset Hypogonadism. Eur Urol 2005; Suppl 4:10-15.
3. Wald M. Testosterone replacement therapy for older men. J of Androl 2006; 27:126-131.
4. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. European Association of Urology 2006.
5. Snyder PJ. Hypogonadism in elderly men- What to do until the evidence comes. N Engl J Med (350)5:440-442.
6. Jemal A, Murray T. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2003; 53:5-26.
7. Berry SJ, Coffey DS. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132:474-9.
8. Isaacs JT. Testosterone and the prostate. Cambridge university press. 2004; p.347-74.
9. Schatzl G. Endocrine patterns in patients with benign and malignant prostatic diseases. Prostate 2000; 44:219-24.
10. Behre HM. Prostate volume in testosterone treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40:341-9.
11. Bhasin S. Emerging issues in androgen replacement therapy. J Clin Endocrinol Metabol 1997; 82:3-8.
12. Schatzl G. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status and lower urinary tract function. Urology 2000; 55:397-402.
13. Gray A. Age, disease and changing sex hormone levels in middle age men. Results of the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:1016-254.
14. Morrales A. Androgen replacement therapy and prostate safety. Eur Urol 2002; 41:113-20.
15. Basaria S, Dobes AS. Risks vs benefits of testosterone therapy in elderly men. Drugs and aging 1999; 15:131-42.
16. Gormley GJ. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 1992; 327:1851-91.
17. Behre HM. Prostate volume in testosterone treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40:341-9.
18. Hajjar RR. Outcomes of long term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. Department of Internal Medicine, St. Louis University Health Sciences Center, USA.
19. Loughlin KR. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment of impotence. J Urol 1997; 157:1845.
20. Carter HB. Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. Prostate 1995; 27:25-31.
21. Heikilla. Serum testosterone and SHBG concentrations and the risk of prostate carcinoma. A longitudinal study. Cancer 1999; 86:312-15.
22. Hsing AW. Hormones and prostate cancer. What' s next? Epidimiol Rev 2001; 23:42-58.
23. Sih R. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metabol 1997; 82:1661-7.
24. Snyder PJ. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85:2670-7.
25. Wang C. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood muscle strength and body compositon parameters in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85:2839-53.
26. Keny AM. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56:M266-62.
27. Gerstenbluth RE. Prostate –specific antigen changes in hypogoandal men treated with testosterone replacement. J Androl 2002; 23:922-6.
28. Roeden El. Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med 2004; 350:482-92.

IU