

G.R. Dohle, S. Arver, C. Bettocchi, S. Kliesch, M. Punab, W. de Ronde

Uvod

Muški hipogonadizam je klinički sindrom uzrokovan androgenom deficijencijom. Može negativno uticati na funkciju mnogih organa i kvaliteta života. Androgeni imaju ključnu ulogu u razvoju i održavanju muške reproduktivne i seksualne funkcije. Nizak nivo androgena u cirkulaciji može dovesti do smetnji u muškom seksualnom razvoju što može rezultirati u nastanku kongenitalnih abnormalnosti muškog reproduktivnog sistema. Kasnije tokom života to može prouzrokovati smanjenje fertiliteta, seksualnu disfunkciju, smanjenje mišićne mase i mineralizacije kostiju, poremećaje metabolizma masti kao i kognitivne disfunkcije. Nivo testostereona se smanjuje tokom starenja: simptomi i znaci nastali ovim padom testostereona se smatraju normalnim za tu starosnu dob. Međutim, niži nivoi testostereona se mogu naći kod nekih hroničnih bolesti, tako da pacijenti sa izraženim simptomima mogu imati benefit od terapije testosteronom.

Smanjenje nivoa androgena se povećava sa godinama starosti, godišnji pad iznosi od 0.4–2.0%. U sredovečnih muškaraca incidencija iznosi 6%. Više je izražen kod starijih muškaraca, kod gojaznih, kod onih sa komorbiditetom i kod muškaraca lošeg zdravstvenog stanja.

Etiologija i tipovi

Muški hipogonadizam se može klasifikovati u 4 forme:

- Primarni oblik izazvan testikularnom insuficijencijom
- Sekundarni oblik izazvan hipotalamus-pituitarnom disfunkcijom
- Kasni početak hipogonadizma
- Muški hipogonadizam zbog androgene receptorne neosetljivosti

Glavni uzroci ovih različitih oblika hipogonadizma dati su u tabeli 1.

Potrebno je utvrditi tip hipogonadizma jer to implicira dalju evaluaciju pacijenta kao i tretman.

Tabela 1. Različite forme muškog hipogonadizma, glavni uzroci	
Primarne forme (testikularna insuficijencija)	Glavni uzroci
Kongenitalna forma	Klinefelterov sindrom
	Testikularna disgenezija
	Kongenitalna anorhija
Stečena forma	Testikularni malignitet
	Orhitis
	Medikamenti (hemioterapija)
	Sistemske bolesti
	Stečena anorhija

Sekundarni oblik izazvan hipotalamus-pituitarnom disfunkcijom	Glavni uzroci
Kongenitalna forma	Kallmann-ov sindrom
	Idiopatski hipogonadotropni hipogonadizam (IHH)
Stečena forma	Tumori hipofize (prolaktinom)
	Lekovi
	Sistemske bolesti (bubrežna insuficijencija, hipotireoidizam, trauma, infekcije)
	Zloupotreba anaboličkih steroida
	Morbidna gojaznost
	Radioterapija
Kasni početak hipogonadizma	Starenje
Kombinovana testikularna i hipotalamus-pituitarna insuficijencija	Gojaznost
	Hronične bolesti
	Loše zdravstveno stanje
Neosetljivost androgenih receptora	Sindrom parcijalne androgene neosetljivosti PAIS

Dijagnoza

Dijagnoza muškog hipogonadizma se zasniva na kliničkim znacima i simptomima nedostatka androgena (tabela 2, 3), zajedno sa konstantno niskim serumskim nivoom testosterona.

Tabela 2. Simptomi i znaci koji ukazuju na hipogonadizam pre puberteta

Mali testis
Kriptorhizam
Ginekomastija
Visok glas
Nezatvorene epifize
Linearan rast u odraslom dobu
Evnuhoidni habitus
„Sparse body“/kosmatost lica
Infertilitet
Mala koštana masa
Sarcopenia
Smanjena seksualna želja i aktivnost

Tabela 3. Simtomi i znaci koji ukazuju na kasni hipogonadizam
Gubitak libido
Eretilna disfunkcija
Sacropenia
Mala koštana masa
Depresija
Promene raspoloženja, umor
Poremećaji sna
Gubitak maljavosti
Osećaj toplote
Gubitak energije
Insulinska rezistencija
Metabolički sindrom
Viscelarna gojaznost
Ginekomastija
Smanjene kognitivne funkcije

Rutinski skrining za nedostatak testostosterone nije indikovano. Međutim, procena testostosterone se treba uraditi kod muškaraca sa:

- Pituitarnom masom, nakon zračenja selarne regije I drugih oboljenja hipotalamusa I selarne regije
- Krajnji stadijum bubrežne bolesti, kod pacijenata na hemodijalizi
- Lečenje medikamentima koji dovode do supresije nivoa testostosterone: kortikosteroidi, opijati
- Umerena do teška hronična opstruktivna bolest pluća
- Neplodnost
- Osteoporoza ili prelomi izazvanim malom traumom
- Virus humane imunodeficijencije HIV
- DM tip II

Stečeni hipogonadotropni hipogonadizam (sekundarni oblik) može biti izazvan nekim lekovima, hormonima, anaboličkim steroidima I tumorima hipofize. Snimanja (CT ili MRI) selarne regije I kompletan endokrinološki pregled su neophodni kod sumnje na tumor hipofize.

Preporuke za skrining	GR
Skrining za testikularnu deficijenciju se preporučuje samo kod odraslih muškaraca sa konstantnim simptomima i znacima navedenim u Tabelama 2,3	C
Odrasli muškarci sa utvrđenim ozbiljnim hipogonadizmom treba da budu pregledani kako bi se isključila konkomitantna osteoporoza	B

Procenu totalnog testosterona trebalo bi učiniti bar dva puta relevantnom metodom. – Kod muškaraca sa vrednošću totalnog testosterona blizu donje granice (8–12 nmol/l), treba proceniti nivo slobodnog testosterone. – Kod muškaraca sa sumnjom ili kod onih sa abnormalnim nivoima sex-hormon-vezujućeg globina (SHBG), treba proceniti nivo slobodnog testosterona	A
---	---

Lečenje

Cilj lečenja je da se vrati nivo testosterone u fiziološki opseg i time poboljša kvalitet života pacijenta. Indikacije i kontraindikacije su navedene u tabelama 4 i 5.

Tabela 4. Indikacije za primenu testosterona
Odrasli muškarci sa konstantnim simptomima i znacima navedenim u Tabelama 2,3 i niskim vrednostima testosterone
Odloženi pubertet (idiopatski, Kallmann-ov sindrom)
Klinefelterov sindrom sa hipogonadizmom
Seksualna disfunkcija i nizak nivo testosterone
Smanjena mišićna masa i koštana masa u hipogonadizmu
Hipopituitarizam
Testikularna insuficijencija i simptomatski hipogonadizam

Tabela 5. Kontraindikacije za primenu testosterona
Karcinom prostate
Vrednosti PSA > 4 ng/ml
Karcinom dojke kod muškaraca
Ozbilja apnea pri spavanju
Muški infertilitet
Hematokrit > 50%
Ozbiljni simptomi donjeg urinarnog trakta udruženi sa BPE

Izbor terapije

Testosteron supstituciona terapija (TRT) je sigurna i efikasna, može se primenjivati u obliku oralnih preparata, intramuskularnih injekcija, transdermalni gel, tabela 6.

Tabela 6. Preparati testosterone			
Formula	Administra-cija	Prednosti	Nedostaci
Testosteron undecanoate	Oralno, 2–6 kaps. na 6 h	Absorbuju se kroz limfni sistem, pošteđena jetra	Varijacije nivoa testosterone iznad i ispod dozvoljenog opsega. Potreba za više doza dnevno uz jaku hranu

Testosteron cypionate	Intramuskularna injekcija na 2–3 nedelje	Sporo delujući preparat kojeg je moguće ukinuti u slučaju neželjenih efekata	Moguće variranje nivoa testosterona
Testosteron enanthate	Intramuskularna injekcija na 2–3 nedelje	Sporo delujući preparat kojeg je moguće ukinuti u slučaju neželjenih efekata	Moguće variranje nivoa testosterona
Testosteron undecanoate	Intramuskularna injekcija na 10–14 nedelja	Bez variranja vrednosti testosterona	Dugo delujući preparat kojeg nije moguće ukinuti u slučaju neželjenih efekata
Transdermalni testosteron	Gel ili pakovanja za kožu, dnevna aplikacija	Bez variranja vrednosti testosterona	Iritacije na koži na mestu aplikacije, moguća interpersonalni transfer

Sublingvalni testosteron	Sublingvalno, dnevna aplikacija	Brza absorpcija i dostizanje fizioloških vrednosti testosterona	Lokalna iritacija
Bukalni testosteron	Bukalna tableta, dva puta dnevno	Brza absorpcija i dostizanje fizioloških vrednosti testosterona	Iritacija i bol na mestu aplikacije
Subdermalni depo	Subdermalni implant svakih 5–7 meseci	Konstantan nivo testosterone u serumu	Rizik od infekcije

Kod pacijenata sa sekundarnim hipogonadizmom, anti-estrogena ili hormonska stimulacija sa hCG ili FSH ili alternative GnRH može vratiti proizvodnju testosterone.

Preporuke	GR
Pacijenti treba da budu upoznati sa svim neželjenim efektima i dobrim stranama svih terapijskih opcija. Odluku o preparatu treba da donesu lekar i pacijent zajedno	A
Kratkodelujući preparati se mogu primeni pre primene depo preparata, ukoliko izostanu neželjena dejstva	B

hCG tretman se preporučuje samo kod hipogonadalnih pacijenata koji primaju stimulativni tretman za fertilitet	B
---	---

Faktori rizika kod lečenja primenom testostosterone

- Prikazi slučaja i male kohortne studije ukazuju na moguću koleraciju između TRT i pojave raka dojke
- Randomizovane kontrolisane studije podržavaju hipotezu da TRT ne dovodi do promena u histologiji prostate, međutim ne postoje studije koje pokayuju dugoročne rezultate
- Terapija testosteronom nije povezana sa razvojem de novo kardiovaskularnih događaja. Međutim pacijenti sa ozbiljnim KVS oboljenjima treba da budu pregledani od strane kardiologa pre nego otpočnu terapiju testosteronom.

Preporuke za početak tretmana	GR
Treba učiniti hematološki, kardiovaskularni pregled kao i pregled grudni i prostate pre otpočinjanja terapije	A
Muškarce sa ozbiljnim KVS komorbiditetima treba pre započinjanja terapije TRT pregledati kardiolog, i tokom terapije moraju biti pod KVS monitoringom	C
Pregled prostate, DRE i PSA treba uraditi pre započinjanja terapije TRT	A
Kod pacijenata koji su lečeni zbog lokalizovanog carcinoma prostate a nemaju recidiv bolesti, sa otpočinjanjem TRT terapije se mora sačekati maker godinu dana nakon terapije	C

Preporuke za monitoring	GR
Odgovor na terapiju treba proveriti nakon 3, 6 i 12 meseci od započinjanja terapije, nakon toga na godišnjem nivou	C
Kod muškaraca sa abnormalnim mineralnim denzitetom kostiju BMD, nakon 6 i 12 meseci od početka terapije TRT treba proveravati BMD, nakon toga na godišnjem nivou	C
Hematokrit treba proveravati na 3, 6, 12 meseci od početka tretmana TRT. Doze testostosterone se smanjuju ili se ukida primena leka ukoliko vrednost hematokrita padne ispod referentnih vrednosti	C
Treba učiniti proveru PSA na 3, 6, 12 meseci od početka tretmana, nakon toga na godišnjem nivou	C
Rutinski skrining na potencijalne KVS neželjene efekte kod pacijenata kojima se ordinira TRT nije indikovano	A