

OVLIVŇUJE SUBSTITUČNÍ TERAPIE TESTOSTERONEM ZÁVAŽNOST BHP?

Does testosterone substitution therapy influence the seriousness of BHP?

Aleš Horák

ANDROPHARM medical, s. r. o.

Došlo: 7. 11. 2017

Přijato: 31. 1. 2018

Kontaktní adresa:

MUDr. Aleš Horák

ANDROPHARM medical, s. r. o.

Opavská 6192, 708 00 Ostrava-Poruba

e-mail: andropharm@seznam.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Horák A. Ovlivňuje substituční terapie testosteronem závažnost BHP?

Vznik symptomů dolních močových cest (LUTS) a benigní hyperplazie prostaty (BHP) je multifaktoriální s výrazným podílem tkáňové ischemie. Je prokázána souvislost mezi LUTS, BHP a metabolickým syndromem (METS). Substituční terapie testosteronem (TRT) vede úpravou tkáňové trofiky ke zlepšení středně významných LUTS a symptomů chronické prostatitidy.

KLÍČOVÁ SLOVA

LUTS, BHP, METS, TRT.

SUMMARY

Horak A. Does testosterone substitution therapy influence the seriousness of BHP?

The development of lower-urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) is multifactorial with a significant contribution by tissue ischemia. There is a proven connection between LUTS, BPH and metabolic syndrome (METS). Testosterone replacement therapy (TRT) leads to improvement in tissue ischemia by decreasing moderately significant LUTS and symptoms of chronic prostatitis.

KEYWORDS

LUTS, BPH, METS, TRT.

.....

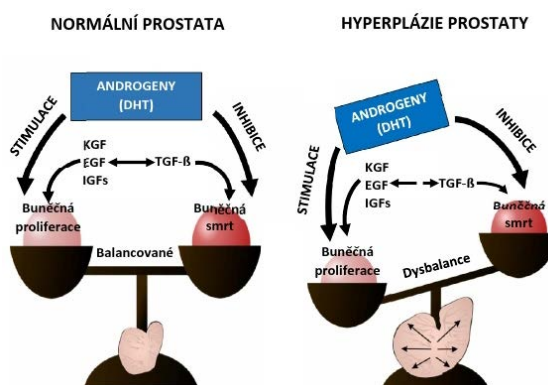
V současné době, kdy narůstá počet pacientů vyžadujících substituční terapii testosteronem (TRT) nejčastěji v souvislosti pro symptomy pozdně nastupujícího hypogonadizmu (LOH), je aktuální otázka, jak může ovlivnit TRT symptomy dolních močových cest (LUTS) u konkrétního pacienta. Jedná se většinou o pacienty středního a vyššího věku, u kterých lze právě výskyt LUTS očekávat. Samostatnou problematikou je vztah TRT a karcinomu prostaty (CaP), ale to není předmětem tohoto sdělení. Bohužel se zejména u urologů, ale i jiných lékařů, setkáváme s obavou zahájit TRT, kdy je testosteron považován za něco neslu-

čitelného u pacientů s onemocněním prostaty. Nicméně dle aktuálních poznatků zakotvených v guidelines EAU, doporučeníh ISSAM (The International Society for the Study of the Aging Male) a dalších odborných společností, tomu tak není (1, 2, 3).

TESTOSTERON A TKÁŇ PROSTATY (PT)

Testosteron a zejména jeho metabolit dihydrotestosteron se váže na receptory prostatické tkáně, ovlivňuje adrenoreceptory epiteliálních buněk močového měchýře a uretry a také reflexní aktivitu pelvického autonomního nervového systému. Na

prostatickou tkáň působí celá řada mediátorů, které musí být za optimálních podmínek v rovnováze. Na jedné straně dihydrotestosteron (DHT) vede k buněčné proliferaci spolu s epiteliálním růstovým faktorem (EGF), keratinocytovým růstovým faktorem (KGF) a inzulin-like růstovými faktory (IGFs). Na druhé straně estrogeny proliferaci inhibují a navozují apoptózu prostřednictvím stimulace estrogenního receptoru beta (Erβ), stejně tak jako transformující růstový faktor beta (TGFβ). Při narušení této rovnováhy dochází k růstu nebo redukci prostatické tkáně (obr. 1). Vliv testosteronu na prostatickou tkáň není nekonečný a uplatňuje se zde fenomén saturace, kdy dochází k nasycení vazební kapacity PT pro testosteron a jeho další zvýšení plazmatické hladiny nemá na PT vliv (4, 5, 6).



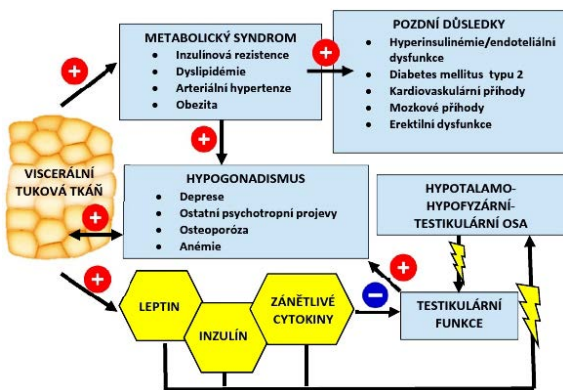
Obr. 1. Vliv hormonů na tkáň prostaty (5)

Fig. 1. Effect of hormones on prostatic tissue (5)

LUTS-BHP

LUTS se projevují obstrukčními a iritativními symptomy. Obstrukce je tvořena statickou komponentou způsobenou nárůstem objemu prostatické tkáně. Neméně významná je dynamická komponenta na základě zvýšené adrenergní aktivity v PT i celého pelvického autonomního nervového systému včetně oblastí uretry a močového měchýře. Zvýšená adrenergní aktivita má také vliv na iritativní symptomy LUTS (7, 8).

METABOLICKÝ SYNDROM (METS)



Obr. 2 Souvislost mezi metabolickým syndromem a hypogonadizmem (8)

Fig. 2. Link between metabolic syndrome and hypogonadism (8)

Metabolický syndrom je definován kombinací několika rizikových faktorů – abdominální obezitou, hypertenzí, hyperglykemií, hyperlipidemií. METS je jednoznačně spojen se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a tkáňovou ischemií. Touto ischemií je také postižena pánevní oblast včetně urogenitálního traktu, co má ve svém důsledku negativní dopad na LUTS. METS bývá také doprovázen nižšími hladinami testosteronu. Je zde popisován „circulus vitiosus“ mezi METS a hypogonadizmem. Přítomnost abdominální viscerální tukové tkáně aktivně ovlivňuje endokrinní profil pacienta (obrázek 2) (7, 8).

METS, HYPOGONADIZMUS A LUTS-BHP

Z výše uvedeného lze vyvodit souvislost mezi METS, LUTS-BHP a hypogonadizmem. METS doprovázený hypogonadizmem a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem je spojen s tkáňovou ischemií, což vede především ke zhoršení dynamické složky obstrukce a zhoršení iritativní mikční symptomatologie. To, že právě pánevní ischemie se významně podílí na LUTS, potvrzuje příznivý účinek tadalafilu podávaného v této indikaci. Tkáňová ischemie vede ke zvýšení aktivity RhoA kinázy doprovázející aktivaci zánětlivé reakce tkáně a patrně se podílí i na vzniku syndromu chronické prostatitidy a „pelvic pain“ syndromu (obrázek 3) (7, 8, 9, 10).

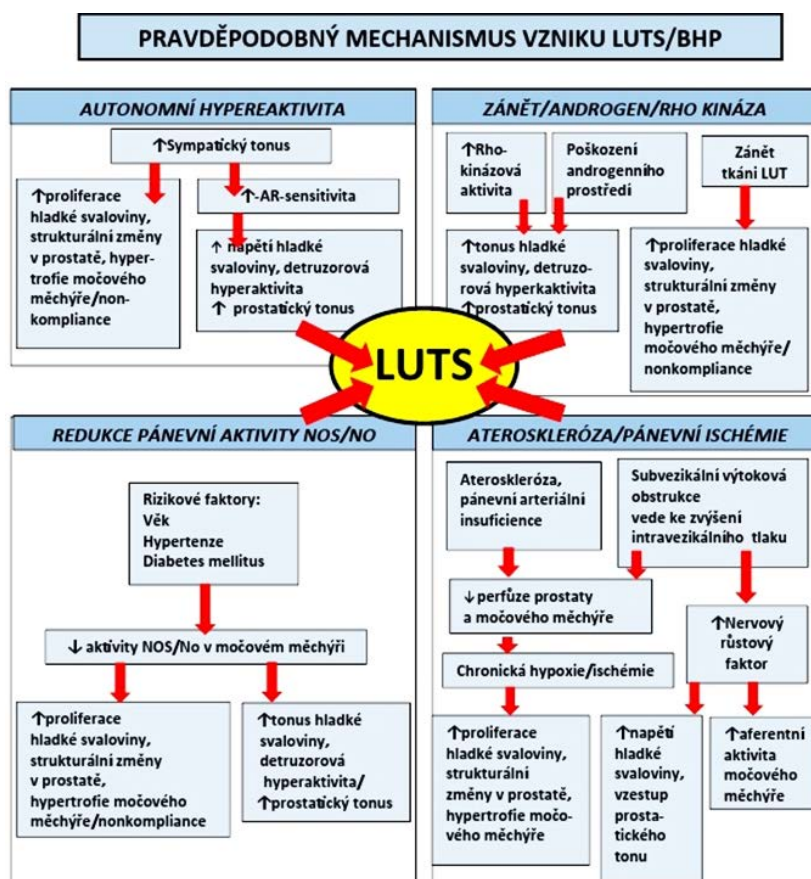
vé trofiky. Následkem toho dochází ke snížení adrenergního tonu tkání dolních močových cest a zlepšení LUTS. Samozřejmě se zde nabízí otázka, jestli TRT nepovede k nárůstu objemu prostaty s následným zhoršením statické komponenty obstrukce u LUTS. Zde je třeba si uvědomit, že TRT je jednak indikována pouze u hypogonadických pacientů a dle saturační teorie je prostatická tkáň schopna využít jen určité množství testosteronu a také je doporučena pouze u pacientů s nízkými až středně významnými LUTS. U pacientů s IPSS nad 19 se TRT pro nedostatek klinických dat nedoporučuje (1, 2). Při TRT dochází ke zlepšení sledovaných parametrů jako IPSS, PVR, Q_{max} (11, 12, 13, 14). U PSA a objemu prostaty dochází k nárůstu, ale jen na úroveň eugonadálních mužů (4, 15).

TRT A LUTS-BHP

TRT spolu s dalšími režimovými opatřeními vede ke snížení kardiovaskulárního rizika a zlepšení tkáňo-

ZÁVĚR

V současné době na základě aktuálních poznatků a výsledků klinických studií lze konstatovat, že



Obr. 3 Mechanismus vzniku LUTS/BHP (9)

Fig. 3. Mechanism of origin of LUTS/BPH (9)

na vzniku a závažnosti LUTS-BHP se významně podílí tkáňová hypoxie a dysbalance androgenního prostředí. S těmito etiopatogenetickými faktory se setkáváme častěji s rostoucím věkem a u pacientů s přítomným METS. Z toho vyplývá, že i léčba LUTS-BHP by měla z těchto poznatků vycházet. Je nezbytné se oprostit od historických dogmat o negativním působení testosteronu na prostatickou tkáň se zhoršením LUTS-BHP, natož rizika vzniku CaP (4). Naopak je vhodné

u symptomatických hypogonadických pacientů léčených pro středně závažné LUTS-BHP zahájit TRT. U těchto pacientů nedochází ke zhoršení symptomů LUTS, ale také je možné jejich zlepšení. Zároveň lze očekávat pozitivní přínos na METS (11, 12, 13, 14). Z tohoto pohledu lze konstatovat, že TRT patří do komplexní péče o stárnoucího muže, a společně s úpravou dalších etiopatogenetických faktorů METS vede ke zvýšení kvality života a prodloužení jeho délky.

LITERATURA

1. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. Guidelines on male hypogonadism. Dostupný z <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf>.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 159(5): 507–514, *Int J Impot Res.* 2009; 21(1): 1–8, *Int J Androl.* 2009; 32(1): 1–10, *Int J Androl.* 2009; 32(1): 1–10, *Aging Male.* 2008: 1–8.
3. Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2005; 47(6): 824–837.
4. Khera M, Crawford D, Morales A, et al. Testosterone and prostate cancer – a paradigm shift „Bye-bye Androgen Hypothesis, Welcome Saturation Model“. *Eur Urol.* 2014; 65(1): 115–123, dostupné také z [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(13\)00843-9/pdf](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(13)00843-9/pdf).
5. Alonso-Magdalena P, Brössner C, Reiner A, et al. A role for epithelial-mesenchymal transition in the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106(8): 2859–2863.
6. Bravo G, Massa H, Rose-Meyer R, et al. Effect of shortterm androgen deficiency on bladder contractility and urothelial mediator release. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2017; 11. Dostupné také z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28190243>.
7. Hammarsten J, Pecker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol.* 2011; 8(9): 483–494. Dostupný také z http://www.medscape.com/viewarticle/750517_print.
8. Wang CH, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1669–1675.
9. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn.* 2011; 30: 292–301.
10. Schmidt LJ, Duncan K, Yadav N, et al. RhoA as a mediator of clinically relevant androgen action in prostate cancer cells. *Mol Endocrinol.* 2012; 26(5): 716–735. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456196>.
11. Kathrins M, Doersch K, Nimeh T, et al. The relationship between testosterone replacement therapy and lower urinary tract symptoms: a systematic review. *Urology* 2016; 88: 22–32, (ISSN 1527–9995), dostupný také z <http://reference.medscape.com/medline/abstract/26616095?prt=true>
12. Crawford ED, Poage W, Nyhuis A, Price DA, Dowsett SA, Muram D. Effects of Testosterone Level on Lower Urinary Tract Symptoms. *Am J Mens Health.* 2016; 10(5): 440–442. Dostupný také z <http://reference.medscape.com/medline/abstract/26077271?prt=true>.

13. **Francomano D, Ilacqua A, Bruzziches R, Lenzi A, Aversa A.** Effects of 5 year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrom. *Urology*. 2014; 83(1): 167–173. Dostupný také z <http://reference.medscape.com/medline/abstract/24139347?prt=true>.

14. **Shim JS, Kim JH, Yoon YS, et al.** Serum testosterone levels are negatively correlated with international prostate symptom score and transitional prostate volume. Dostupný z <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/luts.12150/full>.

15. **Meikle AW, Arver S, Dobs AS, et al.** Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system. *Urology*. 1997; 49(2): 191–196.

Využijte redakčního systému ACTAVIA pro zasílání Vašich rukopisů k publikaci

The screenshot displays the ACTAVIA editorial system interface for the journal 'Česká Urologie' (Czech Urology). The header includes the journal title, logo, and navigation links: Administrace, Články k úpravě, Články před tiskem, Archiv, Hledání, and Odhlásit. Below the header, there are filters for 'Stav' (all), 'Řadit dle' (by submission date), and 'Filtr' (none). The main content area shows a list of articles with their titles, authors, and submission dates. On the right side, there are links for 'Časopis' (Journal), 'Režim typografů' (Typesetters mode), and 'Můj účet' (My account). The footer includes the ACTAVIA logo and copyright information: © 2013 Česká lékařská společnost J. E. Purkyně. Powered by review management and editorial system Actavia.