TỔNG QUAN

SUY TUYẾN SINH DỤC KHỞI PHÁT MUỘN Ở NAM GIỚI LỚN TUỔI

Cao Ngọc Thành*

* *Phó Chủ tịch Hội Phụ Sản khoa và SĐCKH Việt Nam*

ĐẠI CƯƠNG

Suy tuyến sinh dục khởi phát muộn là thuật ngữ để mô tả tình trạng giảm chức năng sinh dục ở nam giới lớn tuổi. Thuật ngữ này được Morales và Lunenfeld sử dụng lần đầu tiên vào năm 2002 và được Hội Nam khoa Thế giới, Hiệp hội Niệu khoa Châu Âu chính thức chấp nhận vào năm 2005[1]. Ngoài ra, có nhiều tên gọi khác cho tình trạng này như suy giảm androgen ở nam giới lớn tuổi (ADAM-androgen deficiency in the aging male), suy giảm một phần androgen (PADAM-partial ADAM), hội chứng thiếu hụt testosteron và mãn dục nam[2].

Hội Nam khoa thế giới, Hiệp hội nghiên cứu nam giới lớn tuổi thế giới và Hiệp hội Niệu khoa Châu Âu đã định nghĩa suy tuyến sinh dục khởi phát muộn là một hội chứng lâm sàng và sinh hóa xảy ra ở nam giới lớn tuổi, có đặc trưng là suy giảm nồng độ testosterone trong máu (dưới giá trị của nam giới trưởng thành bình thường). Tình trạng này làm giảm đáng kể chất lượng cuộc sống và tác động bất lợi đến nhiều cơ quan[3].

Mặc dù hiện nay đã có hướng dẫn của các tổ chức quốc tế nhưng việc chẩn đoán vẫn còn gặp nhiều khó khăn ở một số bệnh nhân do các triệu chứng suy tuyến sinh dục ở nam giới lớn tuổi không đặc hiệu[4]. Cần phải thăm khám và tư vấn cẩn thận trước khi bắt đầu liệu pháp thay thế androgen[5].

TỈ LỆ CỦA SUY TUYẾN SINH DỤC KHỞI PHÁT MUỘN Ở NAM GIỚI LỚN TUỔI

Do dân số thế giới và tuổi thọ ngày càng tăng nên số người lớn tuổi cũng tăng. Vì vậy, các bệnh lý liên quan đến tuổi già cũng tăng theo. Do suy tuyến sinh dục khởi phát muộn là hậu quả của quá trình lão hóa nên có sự gia tăng của tỉ lệ suy tuyến sinh dục khởi phát muộn. Không xác định được tỉ lệ thật sự của suy tuyến sinh dục khởi phát muộn do thiếu tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng. Có nhiều trở ngại trong việc đánh giá tỉ lệ của suy tuyến sinh dục khởi phát muộn do không có sự thống nhất trong việc sử dụng testosterone toàn phần, testosterone có hoạt tính sinh học (không gắn với globulin liên kết hormone sinh dục) hay testosterone tự do (không gắn với globulin liên kết hormone sinh dục hay albumin) để xác định suy tuyến sinh dục[1].

Tuy nhiên, có nhiều nghiên cứu cho thấy có sự thay đổi nồng độ testosterone ở nam

giới lớn tuổi. Người ta nhận thấy rằng, có sự giảm dần và liên tục nồng độ testosterone khi bước sang tuổi 30 - 40 với tỉ lệ khoảng 1% mỗi năm. Khoảng 50% testosterone trong tuần hoàn gắn với globulin liên kết hormone sinh dục và 50% gắn với albumin. Chỉ có khoảng 0,5 - 3,0% tự do, là dạng có hoạt tính sinh học. Nồng độ globulin liên kết hormone sinh dục tăng dần theo tuổi, có nghĩa là tỉ lệ testosterone giảm. Vì vậy, mặc dù nồng độ testosterone trung bình vẫn còn trong giới hạn bình thường ở hầu hết năm giới nhưng nồng độ testosterone tự do giảm khoảng 2 - 3% mỗi năm[2]. 20% nam giới trên 60 tuổi, 50% nam giới trên 80 tuổi có nồng độ testosterone thấp hơn nồng độ testosterone bình thường trong nhóm tuổi của họ. Tuy nhiên, tỉ lệ suy tuyến sinh dục cao hơn ở nhóm nam giới có bệnh lý kèm theo như hội chứng chuyển hóa, đái đường típ 2, bệnh tim mạch. Tỉ lệ suy tuyến sinh dục khởi phát muộn có triệu chứng thấp hơn so với các tỉ lệ nêu trên[1].

Tỉ lệ suy tuyến sinh dục khởi phát muộn thay đổi tuỳ theo tiêu chuẩn chẩn đoán. Nghiên cứu của Wu và cộng sự sử dụng tiêu chuẩn nghiêm ngặt (có 3 triệu chứng liên quan đến tình dục gồm giảm ý nghĩ đến tình dục, giảm cương vào buổi sáng và rối loạn chức năng cương và nồng độ testosterone toàn phần <8nmol/l hay nồng độ testosterone toàn phần từ 8 - 12nmol/l và testosterone tự do <220 pmol/l) cho thấy tỉ lệ suy tuyến sinh dục khởi phát muộn (2,1%) thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây (5,6 - 12,0%)[6]. Tỉ lệ này tăng dần từ 0,1% ở tuổi 40 - 49 đến 5,1% ở tuổi 70 - 79.

Nồng độ testosterone giảm dần do nhiều yếu tố như (i) giảm chức năng tế bào Leydig và trục tuyến yên - dưới đồi, (ii) tăng nồng độ globulin liên kết hormon sinh dục ở nam giới lớn tuổi, vì vậy làm giảm nồng độ testosterone tự do, (iii) Sự hiện diện của mỡ ở các tạng. Mô mỡ là mô có hoạt động chuyển hóa cao nhất trong cơ thể và các chất được vận chuyển đến gan thông qua tĩnh mạch cửa. Hậu quả là tăng insulin máu ngoại vi và đề kháng insulin toàn thân. Người ta vẫn chưa biết rõ cơ chế gây giảm nồng độ testosteron ở nam giới béo phì. Các cơ chế được đưa ra là suy tuyến sinh dục do suy trung tâm (hypogonadotropic hypogonadism), giảm estrogen máu do chuyển đổi testosteron ở ngoại vi. Điều này càng gây giảm nồng độ testosteron trong máu và mô, làm tăng lắng đọng mỡ ở bụng và gây suy tuyến sinh dục tiến triển. Các mô cũng tiết ra các cytokin viêm và thúc đẩy rối loạn chức năng nội mô và bệnh lý mạch máu (iv) việc giảm nhạy cảm của thụ thể testosteron (đặc biệt là các thụ thể ở hệ thần kinh trung ương) có thể lý giải cho tình trạng giảm ham muốn tình dục và cần liều cao testosteron khi điều trị suy tuyến sinh dục ở nam giới lớn tuổi[1].

TRIỆU CHỨNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

Triệu chứng điển hình của suy tuyến sinh dục khởi phát muộn chủ yếu do giảm nồng độ testosterone hay do hậu quả của việc giảm nồng độ testosterone. Các triệu chứng bao gồm[1],[7]:

(1) Giảm ham muốn tình dục, giảm chất lượng và tần suất cương dương vật, đặc biệt là vào buổi sáng.

(2) Thay đổi tính tình, giảm hoạt động, giảm khả năng định hướng, trầm cảm hoặc kích thích.

(3) Rối loạn giấc ngủ.

(4) Giảm chỉ số khối cơ thể, giảm khối cơ, mệt mỏi.

(5) Tăng lắng đọng mỡ ở các tạng.

(6) Rụng tóc và thay đổi ở da

(7) Giảm mật độ xương gây loãng xương, tăng nguy cơ gãy xương.

Có nhiều nguyên nhân gây giảm testosterone. Các nguyên nhân bẩm sinh như hội chứng Klinefelter và loạn dưỡng trương lực cơ sẽ biểu hiện lúc tuổi trẻ. Tuy nhiên, cần loại trừ các hậu quả của tinh hoàn ẩn, các nguyên nhân gây suy tuyến sinh dục

mắc phải như viêm tinh hoàn (thường do quai bị), sử dụng hóa liệu pháp, tia xạ, rượu, xoắn tinh hoàn, các bệnh lý mãn tính. Ngoài ra, trước khi điều trị tình trạng thiếu hụt androgen, cần phải chẩn đoán loại trừ các bệnh lý như suy giáp, trầm cảm, hút thuốc lá nhiều (làm tăng globulin gắn hormone sinh dục), lạm dụng chất gây nghiện, các steroid, sử dụng glucocorticosteroid kéo dài, đái đường, bệnh lý vùng dưới đồi tuyến yên, tăng prolactin máu, bệnh nhiễm sắc tố sắc mô (Hemochromatosis) và các bệnh thâm nhiễm khác[1].

Chẩn đoán phân biệt dựa vào hỏi bệnh sử và khám lâm sàng cẩn thận. Trong trường hợp nồng độ testosterone rất thấp (<5nmol/l), khám thực thể có thể phát hiện lông ở vùng trán, không có lông ở mặt, đặc biệt không có lông ở nách và vùng mu. Có thể có vú to và phân bố mỡ ở vùng háng như nữ giới. Cơ quan sinh dục kém phát triển với dương vật và tinh hoàn nhỏ (<12ml). Da bìu nhăn nheo. Cần chú ý các nguyên nhân gây giảm testosterone thứ phát. Các đặc điểm cổ điển của thiếu testosterone sau dậy thì bao gồm vùng da mặt quanh miệng và mắt nhăn lại, còn lông ở vùng trán. Có thể gặp béo phì với teo cơ và giảm sức mạnh, giảm chiều cao và loãng xương. Các dấu hiệu liên quan đến các nguyên nhân gây suy tuyến sinh dục gồm gan to trong bệnh nhiễm sắc tố sắc mô (Hemochromatosis) và lách to trong u bạch huyết. Cả hai triệu chứng này có thể liên quan đến suy vùng dưới đồi. Bắt buộc khám trực tràng ở những bệnh nhân trên 45 tuổi trước khi bắt đầu liệu pháp testosterone[1].

Có nhiều bảng câu hỏi được sử dụng tại phòng khám để tầm soát tình trạng suy giảm testosterone như bảng câu hỏi tầm soát suy giảm androgen ở nam giới lớn tuổi (androgen deficiency in aging males questionnaire) chia suy tuyến sinh dục thành 4 mức độ (i) 17 - 26 điểm: Bình thường, không triệu chứng, (ii) 27 - 36 điểm: Có triệu chứng, mức độ nhẹ, (iii) 37 - 49 điểm: Có triệu chứng, mức độ trung bình, (iv) 50 điểm trở lên: Có triệu chứng, mức độ nặng (bảng 1). Mặc dù bảng câu hỏi này có giá trị trong việc phát hiện suy tuyến sinh dục nhưng nó có độ đặc hiệu thấp và chủ yếu được dùng để theo dõi trong quá trình điều trị. Điểm số triệu chứng nam giới lớn tuổi cũng được sử dụng thường xuyên. Giống như bảng câu hỏi tầm soát suy giảm androgen ở nam giới lớn tuổi, bảng điểm số này có độ đặc hiệu thấp nhưng độ nhạy cao trong việc phát hiện giảm nồng độ testosterone[1].

Bảng 1. Bảng câu hỏi tầm soát suy giảm androgen ở nam giới lớn tuổi

Ông (anh) hiện có các triệu chứng nào sau đây? Xin đánh dấu mô tả mức độ của từng triệu chứng. Những triệu chứng không có, xin đánh vào ô 'không' (1)	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
	1	2	3	4	5
1. Cảm thấy sức khỏe giảm sút (Tình trạng sức khỏe chung, cảm nhận)					
2. Đau khớp, đau cơ (Đau thắt lưng, đau khớp, đau tay chân, đau lưng)					
3. Đổ mồ hôi nhiều (những đợt đổ mồ hôi, nóng bừng đột xuất)					
4.Bất thường giấc ngủ (khó ngủ, không ngon giấc, dậy sớm và cảm thấy mệt mỏi, mất ngủ)					

5. Nhu cầu ngủ tăng, thường cảm thấy mệt					
6. Tinh thần kích thích (quá khích, dễ bực bội vì những chuyện nhỏ)					
7. Căng thẳng (hay cảm thấy căng thẳng, không thanh thản)					
8. Mệt mỏi về thể chất/ giảm sinh khí (sút giảm về hoạt động thể chất nói chung, không ham thích các hoạt động giải trí, cảm thấy làm việc được ít hơn, ít hiệu quả hơn, cảm thấy phải tự ép buộc làm việc)					
10. Giảm sức lực cơ (cảm giác sức lực cơ bắp yếu đi)					
11. Trầm cảm (cảm thấy chán nản, buồn, dễ mủi lòng, tính khí thay đổi, cảm thấy mọi việc không còn ý nghĩa)					
12. Cảm thấy đã qua thời sung sức					
13. Cảm thấy đã kiệt sức, hết thời					
14. Râu mọc giảm					
15. Giảm khả năng và số lần sinh hoạt tình dục					
16. Giảm hiện tượng cương vào buổi sáng					
17. Giảm ham muốn sinh hoạt tình dục (không cảm thấy hứng thú, không thích giao hợp)					
Ông (anh) còn cảm thấy những triệu chứng bất thường gì khác không? Nếu có, xin ghi rõ:	C K				
	Tổng điểm:				

Chẩn đoán giảm androgen dựa vào xét nghiệm nội tiết cho thấy nồng độ testosterone thấp. Nếu nồng độ testosterone của mẫu máu lấy ngẫu nhiên dưới 12nmol/l, cần phải lấy máu vào thời điểm 7 - 10 giờ sáng để xét nghiệm lại nồng độ testosterone cũng như định lượng globulin liên kết hormone sinh dục, albumin, LH, FSH, prolactin. Nếu có

chỉ định sử dụng liệu pháp testosterone, cần định lượng PSA và hematocrit[1].

Theo khuyến cáo gần đây nhất của Wang và cộng sự (2009), vẫn chưa có sự đồng thuận về giá trị thấp hơn bình thường của nồng độ testosterone. Và người ta vẫn chưa xác định rõ ràng nồng độ ngưỡng khác nhau giữa các vùng phụ thuộc vào sự khác nhau về chủng tộc hay vào quan điểm của thầy thuốc. Thông số được chấp nhận rộng rãi nhất để chẩn đoán suy tuyến sinh dục là định lượng testosterone toàn phần trong máu. Và các tác giả cũng chưa thống nhất về giới hạn thấp hơn bình thường[3].

Nghiên cứu của Kelleher và cộng sự cho thấy mỗi người có một nồng độ ngưỡng để chẩn đoán thiếu hụt androgen và nồng độ ngưỡng này khác nhau đáng kể giữa các nghiên cứu. Các triệu chứng thường gặp nhất do giảm androgen là giảm năng lượng, giảm hoạt động và giảm tình dục. Nồng độ testosterone toàn phần và tự do (9.7+0.5 nmol/l và 146+10 pmol/l) ở nam giới suy tuyến sinh dục thứ phát thấp hơn đáng kể so với nam giới bị suy sinh dục nguyên phát (11.7+0.4 nmol/l và 165+6 pmol/l, p = 0,006) hay hỗn hợp (10.2+0.3 nmol/l và 211+18 pmol/l, p = 0,002). Nồng độ này không bị ảnh hưởng bởi nguyên nhân hay mức độ các triệu chứng. Mặc dù nồng độ ngưỡng để chẩn đoán thiếu hụt androgen giữa các cá nhân có biên độ rộng nhưng nồng độ ngưỡng testosterone trung bình tương đương với giá trị dưới của nồng độ testosterone ở nam giới trẻ bình thường[8].

Cần phải chụp cộng hưởng từ tuyến yên nếu nghi ngờ bệnh lý tuyến yên (nhức đầu, thay đổi thị lực, giảm testosterone, LH bình thường hoặc thấp - suy tuyến sinh dục do suy trung tâm, tăng prolactin máu), hoặc giảm nồng độ các hormone của thùy trước tuyến yên như suy giáp.

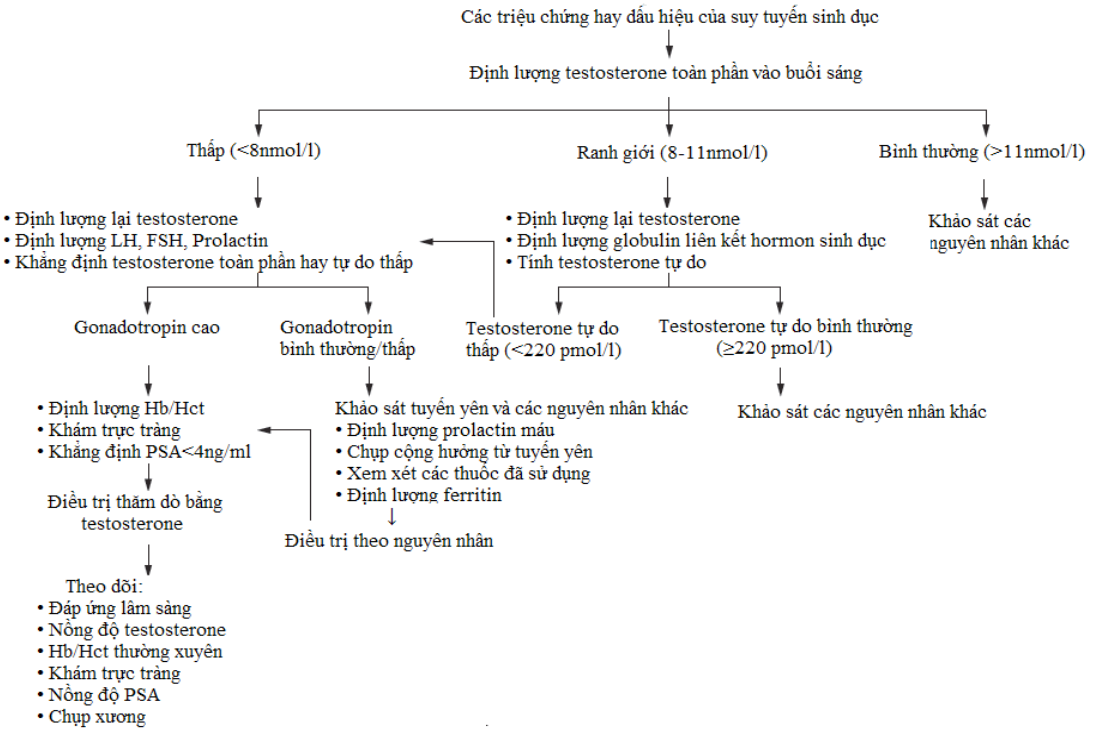
Hầu hết các phòng xét nghiệm chỉ định lượng được testosterone toàn phần mà không thể định lượng testosterone tự do. Nếu định lượng được globulin liên kết hormone sinh dục, có thể tính được chỉ số testosterone tự do dựa vào công thức: Chỉ số testosterone tụ do (free testosterone index) = testosterone toàn phần/globulin liên kết hormone sinh dụcx100[9].

Tiêu chuẩn nghiêm ngặt chẩn đoán suy tuyến sinh dục khởi phát muộn là có 3 triệu chứng liên quan đến tình dục gồm giảm ham muốn tình dục, giảm tần suất cương vào buổi sáng, rối loạn chức năng cương và giảm nồng độ testosterone trong máu (nồng độ testosterone toàn phần <8nmol/l hay nồng độ testosterone toàn phần từ 8 - 12nmol/l và testosterone tự do <220 pmol/l). Dựa vào tiêu chuẩn này, một số tác giả đã đưa ra lưu đồ đánh giá những bệnh nhân nghi ngờ bị suy tuyến sinh dục khởi phát muộn (lưu đồ 1). Khi đánh giá bệnh nhân theo lưu đồ này, điều quan trọng là phải chú ý đến trường hợp nồng độ testosterone thấp phối hợp với nồng độ gonadotropin cao. Đây là các trường hợp nghi ngờ suy tuyến sinh dục nguyên phát và suy tinh hoàn phụ thuộc tuổi. Các trường hợp suy sinh dục liên quan đến béo phì không có tăng nồng độ gonadotropin[2].

ĐIỀU TRỊ

Chỉ định điều trị

Liệu pháp thay thế testosterone là một biện pháp điều trị hữu hiệu đối với các dạng cổ điển của suy tuyến sinh dục nam như suy tuyến sinh dục do suy trung tâm bẩm sinh (congenital hypogonadotropic hypogonadism), hội chứng Klinefelter và không tinh hoàn. Vẫn còn nhiều bàn cãi về việc sử dụng liệu pháp này ở các bệnh nhân suy tuyến sinh dục khởi phát muộn vì các triệu chứng thường không đặc hiệu, nhẹ và nồng độ testosterone ở mức ranh giới[2].



Lưu đồ 1. Chẩn đoán và xử trí suy tuyến sinh dục khởi phát muộn[2]

Bảng 2. Liệu pháp thay thế testosterone[5]

Đường dùng	Liều	Ưu điểm	Nhược điểm
Testosterone undecanoate - uống (Andriol™, Andriol Testocaps™)	120 - 160mg/ngày trong 2 - 3 tuần, sau đó 40 - 120mg/ngày chia hai lần, uống với thức ăn	Đường uống	Nồng độ testosterone dao động
Miếng dán Testosterone (Androderm™)	5mg/24 giờ, liều thay đổi từ 2,5 - 7,5mg/24 giờ	Dễ sử dụng	Kích ứng da
Testosterone enanthate - depot (Testosterone enanthate™) tiêm bắp	Tiêm bắp 250mg mỗi 2 - 3 tuần	Liều linh hoạt	- Nồng độ testosterone dao động đáng kể - Đau chỗ tiêm
Testosterone propionate (30 mg) Testosterone phenylpropionate (60 mg) Testosterone isocaproate (60 mg) Testosterone decanoate (100 mg) (Sustanon™)	Tiêm bắp 100mg mỗi 2 tuần hoặc 250mg mỗi 3 tuần	Liều linh hoạt	-Nồng độ testosterone dao động đáng kể - Đau chỗ tiêm

Testosterone gel (Testogel™)	50mg/ngày	Dễ sử dụng	
Viên nén Testosterone	Cấy dưới da, 1 - 6 viên (100mg/1 viên)	Khoảng cách sử dụng dài	- Rơi viên nén - Nhiễm trùng
Testosterone undecanoate tiêm có tác dụng kéo dài (Reandron 1000™)	1000mg trong tuần đầu tiên và tuần thứ 6, sau đó mỗi 12 tuần	Khoảng cách sử dụng dài	- Lượng thuốc tiêm vào nhiều - Không thể loại bỏ nếu có biến chứng

Mặc dù chưa có sự đồng thuận về nồng độ ngưỡng testosterone để chẩn đoán suy tuyến sinh dục khởi phát muộn nhưng các Hiệp hội quốc tế đều thống nhất rằng nên điều trị bổ sung testosterone nếu nồng độ testosterone toàn phần <8nmol/l (231ng/dl) và không cần điều trị nếu nồng độ testosterone toàn phần <12nmol/l (346ng/dl hay 346ng/ml). Trong trường hợp nồng độ testerone từ 8nmol/l - 12nmol/l và có các triệu chứng suy sinh dục điển hình nên xem xét điều trị thăm dò bằng testosterone (Corona và cộng sự, 2011)[10].

Cần phải chẩn đoán xác định suy tuyến sinh dục trước khi bắt đầu điều trị. Không cần điều trị nếu nồng độ testosterone ở mức ranh giới (lưu đồ 1). Cần phối hợp các dấu hiệu, triệu chứng như đã nêu trên và đánh giá các tác động của việc giảm androgen lên chất lượng cuộc sống. Có nhiều cách sử dụng testosterone và mỗi một phương pháp có các lợi ích và nguy cơ riêng (bảng 2). Nên thảo luận với bệnh nhân các biện pháp sẵn có và lựa chọn cách dùng tốt nhất cho mỗi trường hợp[1].

Đường dùng

Tiêm bắp

Tiêm bắp là đường dùng để điều trị suy tuyến sinh dục từ lâu. Testosterone enanthate đã được sử dụng trên lâm sàng trong 50 năm và cho thấy có hiệu quả. Sau khi tiêm 200mg, nồng độ testosterone tăng nhanh và sau đó giảm dần đến nồng độ trước điều trị sau 2 tuần. Vì vậy, cần phải tiêm 2 lần/tháng để duy trì nồng độ mặc dù nồng độ testosterone cao và thấp được tạo ra có thể gây nên những thay đổi tính tình, ham muốn/hoạt động tình dục và sức sống của bệnh nhân. Ở một số nước, liều 250mg được tiêm mỗi 2 - 3 tuần. Có thể hướng dẫn bệnh nhân tự tiêm để tránh việc đến cơ sở y tế thường xuyên. Gần đây, loại testosterone undecanoate được sử dụng phổ biến hơn trên lâm sàng. Loại này có tác dụng kéo dài hơn, tiêm bắp chậm vào cơ mông mỗi 10 - 14 tuần. Để duy trì được nồng độ hằng định trong máu, cần tiêm liều thứ hai sau liều đầu 6 tuần[1]. Chống chỉ định tiêm bắp ở những bệnh nhân có rối loạn đông máu bao gồm những trường hợp đang sử dụng thuốc chống đông[11].

Gel và thuốc dán ở da

Sự ra đời của loại gel và miếng dán ở da có tác động đáng kể đến việc kê toa trong điều trị suy tuyến sinh dục ở nam[11].

Một lựa chọn rất phổ biến là testosterone gel 1% thoa ở bụng, vai và cánh tay. Sử dụng 5 - 10g/ngày làm tăng nồng độ testosterone đến mức bình thường sau 1 ngày và duy trì nồng độ ổn định trong 5 ngày. Đây là biện pháp đơn giản và được dung nạp tốt. Các kích ứng ở da là không đáng kể. Khi cần điều chỉnh liều một cách chính xác để duy trì nồng độ hằng định trong máu, có thể sử dụng loại testosterone gel 2%, với liều 40 - 80mg thoa 1 lần mỗi ngày sẽ duy trì testoterone ở nồng độ sinh lý. Hiện nay, loại gel chiếm 50% các đơn thuốc điều trị suy sinh dục tại Mỹ[11].

Miếng dán ở da có cùng cơ chế tác động như loại gel. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy mặc dù hiệu quả như nhau nhưng loại dán gây kích ứng và viêm da nhiều hơn so với loại gel và ít được bệnh nhân hài lòng hơn. Miếng dán ở má và bìu cũng đã từng được sử dụng nhưng hiện nay không còn sản xuất nữa[1]. Khoảng 10% bệnh nhân ngưng sử dụng thuốc dán do kích ứng ở da và 50% bị kích ứng da thoáng qua trong 12 tháng. Có thể làm giảm các phản ứng này bằng cách

sử dụng cortisodteroid (kem triamcinolone 0.05%)[11].

Đường uống

Khả năng hấp thụ qua đường uống có thể thay đổi, sinh khả dụng thường kém và cần phải dùng thường xuyên. Ngoài ra, các dẫn xuất của 17α - alkylated có thể gây độc cho gan. Mặc dù vậy, có một vài nghiên cứu cho thấy hiệu quả của các dạng testosterone undecanoate uống[1]. Testosterone undecanoate (Andriol, Organon) là dạng testosterone tự nhiên, được hấp thu tối đa khi sử dụng với thức ăn. Liều ban đầu thường là 40mg, hai lần/ngày và liều duy trì 160 - 240mg/ngày chia 2 - 4 lần. Đây không phải là sự lựa chọn đầu tiên trong điều trị do phải dùng nhiều lần và không dung nạp qua đường tiêu hóa[11].

Cấy dưới da

Có thể cấy Testosterone pellets (Organon) dưới da bụng hoặc mông tại phòng khám ngoại trú với gây tê tại chỗ. Liều tiêu chuẩn là 600 - 800mg mỗi 4 - 6 tháng. Tác dụng phụ hay gặp nhất là thuốc bị thoát ra ngoài (5 - 10%), ít gặp hơn là nhiễm trùng và chảy máu. Trước khi cấy, phải xác định sự dung nạp của bệnh nhân đối với testerone ngoại sinh. Chống chỉ định là rối loạn đông chảy máu[11].

Chống chỉ định của liệu pháp thay thế testosterone

Chống chỉ định tuyệt đối là ung thư tiền liệt tuyến và ung thư vú. Chống chỉ định tương đối là nồng độ kháng nguyên đạc hiệu của tiền liệt tuyến (PSA) >4ng/ml hoặc >3ng/ml ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị ung thư tiền liệt tuyến. Các chống chỉ định tương đối khác là Hct >50%, tắc nghẽn đường niệu dưới mức độ nặng do tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, suy tim xung huyết, chứng ngưng thở lúc ngủ, chứng tăng hồng cầu[1], [2].

Các nguy cơ và lợi ích của liệu pháp thay thế testosterone

Mục đích của liệu pháp thay thế testosterone là tái thiết lập nồng độ testosterone gần mức sinh lý và cải thiện các triệu chứng như khôi phục sự ham muốn tình dục và chức năng cương. Ở các bệnh nhân rối loạn chức năng cương và suy tuyến sinh dục khởi phát muộn, sự đáp ứng với các thuốc ức chế phosphodiesterase như sildenafil được cải thiện đáng kể khi nồng độ testosterone được duy trì ở mức bình thường. Liệu pháp thay thế testosterone khôi phục mật độ xương và cải thiện các triệu chứng khác của suy tuyến sinh dục. Các lợi ích của liệu pháp này là cải thiện (i) mật độ xương, tăng sức mạnh của cơ, giảm thành phần mỡ, (ii) chức năng tình dục bao gồm chức năng cương, (iii) chức năng nhận thức và cảm giác chủ quan (việc làm, trí nhớ, cảm giác không gian), (iv) các triệu chứng của bệnh mạch vành[1].

Một phân tích gộp của Isidori AM và cộng sự gồm 17 thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng là giả dược cho thấy liệu pháp thay thế testosterone ở bệnh nhân có nồng độ testosterone cơ bản<12nmol/l cho thấy có sự cải thiện ham muốn tình dục, tần suất cương ban đêm, điểm số chức năng cương, mức độ hài lòng chung về tình dục so với nhóm chứng[12].

Liệu pháp thay thế testosterone có tác động quan trọng đến kết cấu cơ thể (body composition), làm tăng khối lượng cơ thể không mỡ (lean body mass) lên 2,7kg ($p<0,05$) và giảm đáng kể khối mỡ (2,0kg, $p<0,05$) mà không làm thay đổi trọng lượng cơ thể[2].

Mặc dù có nhiều lợi ích nhưng liệu pháp thay thế testosterone cũng có nhiều nguy cơ và tác dụng phụ. Tăng nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú ở các bệnh nhân sử dụng liệu pháp thay thế testosterone[1].

Tăng hồng cầu thứ phát (tăng Hct >50%) là nguy cơ quan trọng nhất liên quan đến liệu pháp điều trị này. Tỉ suất chênh bị tăng hồng cầu thứ phát ở các bệnh nhân >45 tuổi được điều trị bằng testosterone là 3,7 so với nhóm điều trị giả dược[2].

Theo dõi khi sử dụng liệu pháp thay thế testosterone

Trước khi điều trị, cần phải khám cẩn thận trực tràng và định lượng kháng nguyên đặc hiệu của tiền liệt tuyến (prostate specific antigen - PSA). Vẫn còn nhiều bàn cãi về việc tầm soát ung thư tiền liệt tuyến bằng định lượng kháng nguyên đặc hiệu của tiền liệt tuyến do nguy cơ chẩn đoán quá mức cũng như không thể phát hiện tất cả các trường hợp ung thư tiền liệt tuyến.

Nên đánh giá sự cải thiện của triệu chứng sau một vài tháng điều trị. Nếu không có sự cải thiện, nên ngưng điều trị và khảo sát các nguyên nhân khác. Nếu có sự cải thiện,

theo dõi đều đặn mỗi 3 - 6 tháng trong năm đầu tiên và mỗi năm sau đó. Bắt buộc khám trực tràng, định lượng Hct, Hb, kháng nguyên đặc hiệu của tiền liệt tuyến trong mỗi lần theo dõi. Nên sinh thiết tiền liệt tuyến nếu có các dấu hiệu nghi ngờ trên lâm sàng (sờ thấy các nốt khi khám trực tràng), định lượng kháng nguyên đặc hiệu của tiền liệt tuyến >4ng/ml hoặc nồng độ kháng nguyên đặc hiệu của tiền liệt tuyến tăng trên 1,4ng/ml trong 12 tháng điều trị[11].

Ngoài ra, cần phải xét nghiệm huyết học để phát hiện chứng tăng hồng cầu và định lượng testosterone để điều chỉnh liều nếu cần thiết[1].

SUY TUYẾN SINH DỤC KHỞI PHÁT MUỘN VÀ TÌNH DỤC

Khi nam giới lớn tuổi, có những thay đổi sinh lý trong chức năng tình dục. Các nghiên cứu cho thấy rằng có sự liên quan nghịch giữa tuổi với ham muốn, khoái cảm, và hoạt động tình dục. Ngoài ra, tăng tỉ lệ rối loạn tình dục ở nam giới lớn tuổi. Tuy nhiên, không có sự khác nhau đáng kể về sự hưởng thụ và hài lòng tình dục theo tuổi.

Testosterone và chất chuyển hóa của nó - dihydrotestosterone, cần cho sự phát triển và duy trì ham muốn tình dục. Ngoài ra, các chất này có thể có tác động lên chức năng cương dương vật. Tác động của androgen lên ham muốn tình dục đã được xác định và người ta nhận thấy rằng sau khi ngưng sử dụng androgen trong 3 - 4 tuần:

(i) Giảm ham muốn tình dục.

(ii) Giảm hoạt động tình dục (do giảm ham muốn tình dục). Tuy nhiên, khó đánh giá điều này vì có các yếu tố nhiễu từ người bạn tình.

(iii) Không có khả năng xuất tinh.

Giảm nồng độ testosterone trong suy tuyến sinh dục khởi phát muộn có thể gây ra một số rối loạn tình dục. Androgen tác động đến một số rối loạn chức năng tình dục ở nam giới. Cương dương vật ban đêm phụ thuộc vào nồng độ androgen, trong khi đó sự đáp ứng của dương vật đối với các kích thích tình dục phụ thuộc một phần vào androgen. Đã từ lâu người ta cho rằng có hai ngưỡng nồng độ testosterone: Một ngưỡng mà dưới giá trị đó thì giảm hành vi tình dục trong khi chức năng cương dương vật ban đêm bình thường và một ngưỡng thấp hơn mà dưới giá trị đó chức năng cương dương vật ban đêm bị suy giảm. Tác động này lên chức năng tình dục đã được xác định trong nhiều nghiên cứu.

Khi điều trị bằng testosterone, sẽ có sự cải thiện về ham muốn tình dục, chức năng cương, tăng năng lượng và tần suất hoạt động tình dục. Những thay đổi này sẽ xảy ra trong 7 - 10 ngày sau liệu pháp thay thế testosterone và người ta nhận thấy rằng tần suất cương cũng như giao hợp phụ thuộc vào liều testosterone.

Tuy nhiên, cần phải chú ý rằng nam giới lớn tuổi có các bệnh lý mạch máu và thần kinh làm giảm ham muốn tình dục và cương dương vật như đái đường, bệnh lý tiền liệt tuyến, bệnh Peyronie và các nguyên nhân tâm lý. Vì vậy, sự thiếu hụt androgen hiếm khi là nguyên nhân duy nhất của rối loạn tình dục ở nam giới lớn tuổi và cần xem xét các bệnh lý kèm theo[1].

SUY TUYẾN SINH DỤC KHỞI PHÁT MUỘN VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Có nhiều nghiên cứu về khả năng sinh sản ở nam giới lớn tuổi. Người ta nhận thấy rằng giảm nồng độ testosterone do suy tuyến sinh dục và giảm tiết hormone giải phóng hormone hướng sinh dục (gonadotrophin - releasing hormone, GnRH) dẫn đến giảm tiết LH, là một hormone kích thích tế bào Leydig tiết tistosterone. Ngoài testosterone, khi lớn tuổi cũng có sự giảm đồng thời các hormon khác như melatonin, hormone tăng trưởng, dehydroepiandrosterone (DHEA), và yếu tố tăng trưởng insulin 1 (IGF - 1). Bên cạnh đó, chức năng hệ thống ống sinh tinh xoắn của tinh hoàn cũng giảm ở nam giới lớn tuổi.

Để quá trình sinh tinh xảy ra bình thường, cần phải có cả FSH (kích thích chức năng tế bào Sertoli và tăng sản tế bào mầm) và LH (kích thích tế bào Leydig tổng hợp, tiết testosterone và biệt hóa tế bào mầm). Nên tư vấn di truyền cho các cặp vợ chồng trong thực hành lâm sàng hàng ngày.

Trong trường hợp mong muốn có con, ngưng điều trị bằng testosterone và hướng dẫn bệnh nhân tự tiêm hCG (2000IU, hai lần/tuần, có thể tăng lên 5000IU, hai lần tuần nếu cần thiết) nhằm mục đích tạo ra nồng độ testosterone toàn phần, testosterone tự do

và estradiol ở mức bình thường. Nếu không có hiệu quả sau 6 tháng, tiêm FSH dưới da (150IU, 3 lần/tuần). Đáp ứng hoàn toàn có thể xảy ra trong vòng 18 tháng. Việc phối hợp FSH và hCG có thể khôi phục khả năng sinh sản ở phần lớn các trường hợp suy tuyến sinh dục do suy trung tâm. Đối với các bệnh nhân có số lượng tinh trùng ít, nên chỉ định tiêm tinh trùng vào bào tương trứng hay thụ tinh nhân tạo bằng tinh trùng người cho[1].

Mặc dù có rất nhiều bằng chứng cho thấy suy giảm chức năng hệ thống sinh sản ở nam giới lớn tuổi nhưng người ta vẫn chấp nhận rằng khả năng sinh sản vẫn được duy trì tốt và y văn cho thấy nam giới vẫn có thể có con ở tuổi 94. Khả năng sinh sản giảm theo tuổi là một điều không bàn cãi. Điều này có thể do giảm hoạt động tình dục vì giảm ham muốn. Ngoài ra, việc đánh giá các thông số tinh trùng chuẩn và/hoặc nội tiết trong các nhóm tuổi là không chính xác vì chúng không phản ánh khả năng sinh sản. Không nên tin cậy tuyệt đối vào kết quả các nghiên cứu khảo sát tác động của tuổi lên khả năng sinh sản vì chúng không xem xét đến các yếu tố nhiễu như tuổi người vợ, tần suất giao hợp.

Nhìn chung, tác động của tuổi lên khả năng sinh sản ở nam giới không nổi trội như ở nữ giới. Tuy nhiên, nam giới bắt đầu suy giảm khả năng sinh sản ở đầu lứa tuổi 40[1].

KẾT LUẬN

Suy tuyến sinh dục khởi phát muộn ở nam giới có thể đi kèm với các bệnh lý khác liên quan đến hội chứng chuyển hóa. Cần đánh giá suy tuyến sinh dục khởi phát muộn ở các bệnh nhân vô sinh, các trường hợp có các triệu chứng toàn thân (như giảm năng lượng và hoạt động) và tình dục (đặc biệt là rối loạn chức năng cương dương và giảm ham muốn tình dục). Đánh giá chi tiết tiền sử tình dục, nội khoa, khám lâm sàng cẩn thận và xét nghiệm máu sẽ giúp chỉ định liệu pháp thay thế testosterone phù hợp. Có nhiều cách dùng để khôi phục nhanh chóng nồng độ testosterone. Chức năng tình dục có thể được phục hồi nhanh chóng mặc dù chưa cải thiện được khả năng sinh sản. Việc phối hợp hCG và FSH hoặc các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản sẽ mang lại niềm hy vọng cho các bệnh nhân có các triệu chứng thực thể, tâm lý và tình dục liên quan đến suy tuyến sinh dục khởi phát muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wylie K, Froggatt N (2010), Late onset hypogonadism, sexuality and fertility, *Human Fertility*, 13(3), pp.126 - 133.
2. Huhtaniemi I, Forti G (2011), Male late - onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment, Nat Rev Urol, [Epub ahead of print]
3. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al (2009), ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. Investigation, treatment and monitoring of late - onset hypogonadism in males, *European Urology*, 55, pp.121 - 130.
4. Jones TH (2010), Identifying late - onset hypogonadism in older men, *Nature reviews urology*, 7(13), pp.599 - 601.
5. Arianayagam M, McGrath S, Rashid P (2010), Androgen deficiency in the aging man, *Australian Family Physician*, 39(10), pp.752 - 755.
6. Wu, F. C. et al (2010), Identification of late - onset hypogonadism in middle - aged and elderly men, *N. Engl. J. Med,* 363, pp.123 - 135.
7. Mahmoud A, Comhaire FH (2006), Mechanisms of Disease: Late - onset hypogonadism, *Nature Clinical Practice Urology*, 3(8), pp.430-438.
8. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ (2004), Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, pp.3813 - 3817.
9. Roy TA, Blackman MR, Harman SM et al (2002), Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283(2), pp.E284 - 94.
10. Allan CA, McLachlan RI (2003), Testosterone deficiency in men, *Australian Family Physician*, 32(6), pp.422 - 427.
11. Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M (2011), Update in testosterone therapy for men, *J Sex Med*, 8, pp.639 - 654.
12. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D et al (2005), Effects of testosterone on sexual function in men: Results of a meta-analysis, *Clin. Endocrinol,* 63, pp.381 - 394.