



סיי חפוש

## חסר טסטוסטרון בגברים הסובלים מהשמנה

ד"ר רענן טל<sup>1,2</sup>, ד"ר אסנת רזיאל<sup>3</sup>

<sup>1</sup>מנהל מרפאת התפקוד המיני ופוריות הגבר, בית חולים אסותא

<sup>2</sup>מרפאת אורומדיק, בית חולים אסותא

<sup>3</sup>מנהלת רפואית מלב"י - המרכז לטיפול בהשמנת יתר, קבוצת אסיא מדיקל, בית חולים אסותא

### המלצות לאבחנה מעבדתית של חסר טסטוסטרון

הקווים המנחים שפורסמו ב-2009 מפרטים את ההערכה המעבדתית הנדרשת לאיבחון חסר טסטוסטרון. שאינה שונה בעיקרה באוכלוסיית הגברים הסובלים מהשמנת יתר. ההמלצות לאבחנה מעבדתית כוללות, בין השאר<sup>1</sup>:

1. מחלה חדה או כרונית עלולה לגרום לירידה בטסטוסטרון. במקרה של מחלה כרונית יש לאבחן ולטפל במחלה הבסיסית ככל שניתן. במקרה של מחלה חדה, יש להמתין עד חלוף המצב החד לפני בדיקת הטסטוסטרון או לחזור על הבדיקה לאחר ההחלמה מהמחלה.
2. דגימת הדם לרמת טסטוסטרון צריכה להלקח בן השעות 7:00-11:00 בבוקר. מקובל כי לצורך אבחנה של היפוגונאדיזם המדידה החשובה ביותר היא של רמת הטסטוסטרון הכולל. למרות שאין הגדרה חד משמעית של הגבול התחתון של רמת הטסטוסטרון, קיימת הסכמה כי אם רמת הטסטוסטרון הכולל היא מעל 12 ננומול/ליטר, לא נדרש טיפול תחליפי. גברים עם רמת טסטוסטרון כולל הנמוכה מ-8 ננוגרם/ליטר יהנו לרוב מטיפול תחליפי.
3. מדידה של LH עשויה לסייע באבחנה האם מדובר בהיפוגונאדיזם ראשוני, בשל ירידת היצור באשך, או בשניוני, בשל בעיה ברמת ההיפותלמוס או ההיפופיזה. יש למדוד רמת פרולקטין במקרה של חשד להיפוגונאדיזם שניוני או אם רמת הטסטוסטרון הכולל נמוכה מ-5.2 ננוגרם/ליטר.
4. קיימים הבדלים בין שיטות שונות למדידת טסטוסטרון, לכן חשוב כי הרופא יכיר את ערכי היחוס של המעבדה שבה בוצעה הבדיקה.
5. בשמנים, רמת הטסטוסטרון הכולל עלולה להיות לא אבחנתית. רמת טסטוסטרון חופשי עשויה להיות לסייע באבחנה, ואם נמוכה מ-225 פיקומול/ליטר יכולה לתמוך במתן טיפול משלים בטסטוסטרון.
6. למרות שבמצבים של היפוגונאדיזם בכלל ובשמנים בפרט עלולים להיות שינויים הרמונליים נוספים, לדוגמה ברמות אסטרדיול או DHEA, משמעותם של השינויים האלה אינה ידועה ומדידה רוטינית של הורמונים אלה אינה מומלצת.

לאור האמור, אין די באנמנזה או בבדיקה הגופנית כדי לאבחן מצב של חסר טסטוסטרון. גברים הלוקים בהשמנת יתר נמצאים בסיכון מוגבר לחסר טסטוסטרון ולכן בנוכחות תסמינים העלולים להיות משוייכים או היפוגונאדיזם, יש צורך לבצע ברוור הורמונלי מתאים.

### הטיפול בחסר טסטוסטרון בשמנים ירידה במשקל

ירידה במשקל ושמירה על משקל תקין לאורך זמן היא הטיפול המועדף בהשמנה. ניסוקאן ח'ב' בחנו את ההשפעה של ירידה במשקל על רמות הורמוני המין בגברים שמנים. הירידה במשקל בעבודתם הושגה באופן חד על-ידי דיאטה דלת קלוריות, 16.3 ק"ג בממוצע במשך 9 שבועות והמשקל נשמר לאורך 12 חודשים. עם הירידה החדה במשקל נצפתה בתחילה עליה ברמת SHBG ובהמשך חלה נסיגה מסויימת, רמת טסטוסטרון חופשי עלתה בתקופת הירידה החדה במשקל ונשארה יציבה לאורך זמן ורמת טסטוסטרון כולל עלתה בתחילה ונסוגה בהמשך אך במעט<sup>26</sup>. תוצאות מחקר זה מדגימות כי ירידה במשקל הנשמרת לאורך זמן היא בעלת השפעה מיטיבה על רמות הטסטוסטרון הכולל והטסטוסטרון החופשי לאורך זמן.

### מבוא השמנה

שכיחות ההשמנה עלתה באופן חד בעשורים האחרונים ועימה גם התחלואה והתמותה ממחלות הקשורות בהשמנה. העליה בשכיחות ההשמנה נכרת לא רק במבוגרים, אלא גם בקרב ילדים ונוער, כך שגברים ונשים ברחבי העולם חשופים להשלכות ההשמנה כבר מגיל צעיר. לעליה בשכיחות השמנת היתר נלווית גם עליה בסיבוכיה כגון סוכרת, עודף שומנים בדם, יתר לחץ דם, תשניק נשימה בשינה, מחלות לב, ארוע מוחי, אסתמה, כאבי גב תחתון, מחלות ניווניות במיפרקים נושאי מישקל, סוגי סרטן מסויימים, דיכאון, בעיות פיריון וסיבוכים נוספים.

במשך מאות שנים הידע הרפואי היה מצומצם והרופאים טיפלו במגוון רחב של מחלות ומצבים רפואיים. בעשור האחרון אנו עדים למגמה של התמקצעות: המומחים המובילים בכל תחום מקדישים את זמנם להתמקקות בתחומים יחסית מצומצמים של הרפואה. כך למשל, אם בעבר היה הכירורג מבצע את כל סוגי הניתוחים, הרי שבעשורים האחרונים הכירורג הכללי מבצע את סוגי הניתוחים הקשורים לכירורגיה כללית, כגון ניתוחי מערכת העיכול והשד, וכירורג עם ההתמקצעות יחודית מבצע, למשל, רק ניתוחים בריאטריים. ההתמקצעות הרפואית מסייעת להעלות רמת הטיפול הרפואי, אולם, לעיתים מזומנות אנו זקוקים לסייע רופאים מתחומים נוספים.

דוגמה לצורך בשיתוף פעולה בין רופאים בעלי התמקצעות יחודית בתחומים שונים היא הטיפול בגברים הסובלים מהשמנת יתר. גברים עם עודף משקל סובלים בשכיחות יתר מהפרעות בהורמוני המין, הפרעות בתפקוד המיני ובעיות פוריות. מתוך ראיית הצורך בשיתוף פעולה לטובת המטופלים יזמנו לראשונה בבית חולים אסותא רמת החייל שיתוף פעולה בין המרפאה לטיפול בהשמנת יתר והמרפאה לרפואת התפקוד המיני על מנת לענות על צרכים אלה. במאמר שלפנינו, נסקור בהרחבה את הקשר בין השמנת יתר והפרעות בהורמוני המין ובתפקוד המיני ונסכם את ההמלצות לטיפול מתוך ראייה כוללת של המטופל וצרכיו.

### חסר טסטוסטרון

טסטוסטרון, הורמון המין הגברי העיקרי, קיים בפלסמה בצורה חופשית או קשור לחלבונים נושאים, אלבומין ( Sex Hormone Binding Globulin (SHBG או חלבונים אחרים. הטסטוסטרון החופשי (כ-2%) והטסטוסטרון הקשור לאלבומין (כ-50%) הם זמינים לרקמות ונחשבים לפעילים מבחינה ביולוגית. היפוגונאדיזם (חסר טסטוסטרון) בגברים מתבטא בתסמינים שאינם ספציפים הכוללים: ירידה בחשק המיני, הפרעה בקפקה, ירידה במסת השריר (סרקופניה) ובכח השרירים, עליה בשיעור השומן בגוף, ירידה בצפיפות המינרלים בעצם (אוסטאופניה, אוסטאופורוזיס). ירידה באנרגיה ובחיוניות ושינויים במצב הרוח<sup>1</sup>.

אם בעבר נחשב חסר טסטוסטרון כפגיעה בעיקר בתפקוד המיני, הרי שכיום ברור כי חסר טסטוסטרון טומן בחובו תחלואה משמעותית ואף תמותה. גברים הלוקים בחסר טסטוסטרון נמצאים בסיכון מוגבר ללקות במחלות לב וכלי דם, בתסמונת המטבולית, בסוכרת ותנגודת לאינסולין, בהשמנת יתר<sup>25</sup>.

**ניתוחים בריאטרים – המקום שלהם בטיפול בהשמנה**

למרות היעילות המוכחת של טיפול ניתוחי בהשמנה, לא קיימת ספרות רפואית המדגימה באופן ישיר את יעילות הניתוחים הבריאטרים כטיפול בחסר טסטוסטרון בשמנים או מפרטת את השינויים בהורמוני המין הגבריים לאורך זמן לאחר ניתוחים לטיפול בהשמנה.

הניתוחים הבריאטריים השונים, כדוגמת טבעת מתכונת, שרול קיבה או מעקף קיבה, מיועדים לסובלים מהשמנה קיצונית ומביאים לירידה של 50-70% מעודף המשקל תוך שנה ובמקביל לשיפור ניכר ואף הבראה ממחלות נלוות להשמנה כדוגמת סוכרת, עודף שומנים בדם, תשניק נשימה בשינה ויתר לחץ דם.

הניתוחים הבריאטריים גורמים לירידה משמעותית במשקל ויכולים לשפר את פרופיל הורמוני המין הגבריים ובוודאי לסייע להתמודד עם התחלואה המשותפת לחסר טסטוסטרון והשמנה – תחלואה קרדיו וסקולרית, יצור הזרע, תפקוד מיני, ואוסטאופורוזיס. יש צורך במחקרים להוכיח יעילותם בנושא פוריות הגבר.

**מתן טיפול תחליפי בטסטוסטרון בשמנים**

במידה והירידה במשקל אינה מביאה לעליית רמת הטסטוסטרון או שהאמצעים להשגת ירידה משמעותית במשקל לא צלחו, יש מקום לשקול טיפול חילופי בטסטוסטרון.

קיימים בארץ מספר תכשירים יעילים לטיפול תחליפי בטסטוסטרון ושיטות מתן שונות. הדיון לגבי בחירת התכשיר המתאים ביותר, משמעותיות הטיפול מבחינת השלכותיו על מצבים או מחלות אחרות מהן סובל החולה, ניטור הטיפול ואספקטים נוספים הקשורים לטיפול משלים בטסטוסטרון, הם מעבר

למוקד הדיון במאמר זה.

טיפול חילופי בטסטוסטרון בשמנים עשוי לא רק להקל על התסמינים של חסר טסטוסטרון ולשפר את איכות החיים, אלא גם לסייע לירידה במשקל. השגת רמת טסטוסטרון תקינה יכולה להגביר את האנרגיה והחינויות ולהקל על גברים שמנים לבצע פעילות גופנית שסתייע לירידה במשקל. עליה במסת השריר כאשר מבצעים פעילות גופנית ובסיוע טסטוסטרון מעלה את הצריכה הקלורית הכוללת בזמן מנוחה ועשויה לסייע לירידה במשקל.

נתוני בטיחות הטיפול המשלים בטסטוסטרון בגברים שמנים בספרות הרפואית הם מועטים. למרות שמצויין בקווים המנחים שהוזכרו קודם לכן כי גברים שמנים נמצאים בסיכון מוגבר לתופעות לוואי של הטיפול, הקביעה הזו אינה מבוססת היטב ונשענת בעיקר על מאמר אחד, מאת זיצמן וחב' 27. במאמר זה נכללו 16 גברים שמנים, BMI >30, 2מ/ק"ג, ואלה הושו ל-50 גברים שאינם שמנים.

בגברים השמנים נמצא שיעור גבוה יותר של עליית המטוקריט מעל 50 והמוגלובין מעל 18 גרם/דציילטר, שכיחות גבוהה יותר של יתר לחץ דם ודופק מהיר מעל 95 פעימות לדקה ושכיחות גבוהה יותר של פרופיל שומנים שאינו תקין. תחת טיפול בטסטוסטרון בגברים שאינם שמנים, נצפה שיפור של לחץ הדם, הדופק במנוחה ומדדי פרופיל השומנים שלא נצפה במידה דומה בגברים השמנים. הכותבים מציינים בדיון כי יתכן והשוני בתגובה לטיפול נובע משוני בגורמי הסיכון הקרדיו-וסקולריים בגברים השמנים ולא מהשלכות שליליות של הטיפול המשלים עצמו.

**לסיכום:**

גברים שמנים נמצאים בסיכון מוגבר לחסר טסטוסטרון. הביטויים הקליניים הם משמעותיים. הסימנים והתסמינים אינם סגוליים. אבחנת חסר הטסטוסטרון נשענת בעיקר על אבחנה מעבדתית. הטיפול העיקרי הוא ירידה במשקל על ידי שינוי של הרגלי התזונה ופעילות גופנית ובמצבים קיצוניים על ידי ניתוחים בריאטריים. מתן טסטוסטרון עשוי לשפר את הסימפטומים ואף לסייע בטיפול בהשמנה.

מחבר מכתוב: ד"ר רענן טל

מרפאת התפקוד המיני ופוריות הגבר, בית חולים אסותא | רח' הרצל 20, רמת החי"ל, תל אביב 69710

[talr@assuta.co.il](mailto:talr@assuta.co.il)

**ביבליוגרפיה:**

1. 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 Urol 2009; 55:121-30.  
2. Yeap BB, Chubb SA, Hyde Z, et al. Lower serum testosterone is independently associated with insulin

לאחרונה התפרסמו מחקרים רחבי היקף המצביעים על קשר בין חסר טסטוסטרון ותמותה בגברים, בעיקר ממחלות לב וכלי דם ומסרטן<sup>7,6</sup>. שכיחות ההמצאות של חסר טסטוסטרון תלויה באוכלוסייה הנבדקת. בקרב הפונים לטיפול רפואי מרפאתי בארה"ב נמצאה כי שכיחות חסר הטסטוסטרון היתה 39% ובאירופה נמצאה שכיחות של 19%, כך שהיפוגונאדיזם אינו מצב נדיר<sup>9,8</sup>.

מחקרים רבים הראו כי קיימת ירידה הדרגתית של רמת הטסטוסטרון עם העליה בגיל ושכיחות ההיפוגונאדיזם מגיעה ל-18-30% בגברים מעל גיל 70<sup>10-13</sup>. מלבד גיל, גורמי סיכון אחרים להיפוגונאדיזם כוללים מחלות כרוניות, התסמונת המטבולית, סוכרת, מחלות ממאירות, אלכוהוליזם והשמנה<sup>9,8,12-14</sup>.

מטרת מאמר סקירה זה להציג את נתוני הספרות הרפואית העדכנית לגבי הקשר בין השמנה בגברים והסיכון להיפוגונאדיזם, לבחון את ההשלכות הבריאותיות של חוסר טסטוסטרון בגברים שמנים, להציע קווים מנחים לביטור הורמונלי של גברים הסובלים מהשמנה ולהציג אפשרויות טיפול.

**הקשר בין השמנה וחסר טסטוסטרון**

קיים קשר בין השמנה בגברים ובין שינויים הורמונליים בגברים: ממחקרים אפידימיולוגיים עולה כי קיים קשר בין BMI גבוה ורמות טסטוסטרון נמוכות, רמות SHBG נמוכות ורמות טסטוסטרון חופשי נמוכות<sup>15-17</sup>. בגברים שמנים עם BMI >30 ק"ג/מ<sup>2</sup> רמות הטסטוסטרון הכולל נמוכות ב-30%, רמות SHBG נמוכות ב-45% ורמות הטסטוסטרון החופשי נמוכות ב-5% בהשוואה לגברים רזים<sup>15</sup>. הירידה ברמת SHBG אינה מפצה על הירידה בטסטוסטרון הכולל, כך שרמות הורמונון החופשי עדיין נמוכות.

מלבד גיל ומצב בריאותי כללי, נמצא כי היקף מותניים קשור גם הוא לרמות טסטוסטרון נמוכות בגברים<sup>18</sup>. קשר חזק אף יותר קיים בין השמנה ויסוצרליה ובין רמות נמוכות של טסטוסטרון כולל וחופשי<sup>19</sup>. לאור העובדה כי הירידה בטסטוסטרון בשמנים אינה מפוצה על-ידי לעליה מתאימה של LH בניסיון להעלות את רמות הטסטוסטרון, כך שנראה כי מדובר בכשל מרכזי ברמת ההיפותלמוס ויותרת המח (ההיפופיזה)<sup>18</sup>. רמות LH בשמנים הולקים בחסר טסטוסטרון הן ללא שינוי או אף נמוכות בכ-20% בהשוואה לגברים רזים<sup>15</sup>. במצב תקין, הפרשת LH היא הפרשה פעימתית. בקשישים עם היפוגונאדיזם, קיימת ירידה בפעימות של הפרשת ה-LH, אך בשמנים אין שינוי בפעימות אלא באמפליטודה של הפרשת ה-LH. הירידה באמפליטודה של הפרשת ה-LH וכתוצאה מכך הירידה ברמות LH בפלסמה קשורים לדרגת ההשמנה ומופיעים בעיקר בלוקים בהשמנה קיצונית (BMI >40) ק"ג/מ<sup>2</sup><sup>18</sup>. השינויים ההורמונליים בשמנים אינם מוגבלים לשינויים ברמת הטסטוסטרון בלבד. בשמנים קיימות רמות גבוהות של אסטרוגן, שמקורו בעיקר מארומטיזציה של טסטוסטרון ברקמות השומן על-ידי האנזים ארומטאז, הנמצא ברמה גבוהה ברקמת שומן בהשוואה לרקמות אחרות<sup>18</sup>. קצב הארומטיזציה של טסטוסטרון לאסטרוגן עולה הן עם הגיל והן עם העליה במסת השומן. הירידה ברמת טסטוסטרון והעליה ברמת האסטרוגן גורמת לירידה היחס הטסטוסטרון לאסטרוגן ולצבירת שומן מוגברת ולהחמרת חסר הטסטוסטרון. אסטרוגן מוריד את יצור הטסטוסטרון גם במנגנון של משב שילי על ההיפותלמוס ויותרת המח וגורם לירידה בהפרשת LH ו-GnRH ו-LH18.

השמנה קשורה גם עם רמות מוגברות של לפטין, הורמון המיוצר על-ידי תאי רקמת שומן. נמצא כי קיים קשר הדוק בין רמות לפטין ורמות טסטוסטרון כולל וחופשי, אפילו לאחר תיקון לפי רמות SHBG ו-LH estradiol וכי רמת הלפטין חוזה בצורה הטובה ביותר רמות אנדרוגנים נמוכות בגברים שמנים. רצפטורים לפטין נמצאים ברקמת האשך ויתכן כי הם מעורבים ביצור הטסטוסטרון באשך<sup>18</sup>. מלבד לפטין, קיימים הורמונים נוספים המשפיעים על המטבוליזם ועל ויסות פעילות ציר ההיפותלמוס-יותרת המח-האשך, ביניהם אדיפונקטין, רסיסטין, גרלין ואנדוקאבינואידים. להורמונים אלה קיימים קולטנים באשך ויתכן כי מעורבים בויסות יצור הטסטוסטרון בגברים שמנים<sup>18</sup>.

הקשר בין השמנה ובין היפוגונאדיזם עשוי להיות לא רק במישור: השמנה מהווה גורם סיכון לדום נשימה בשינה. בגברים הסובלים מדום נשימה בשינה נמצא כי רמות ה-LH, הטסטוסטרון הכולל, ה-SHBG והטסטוסטרון החופשי הן נמוכות, גם לאחר תיקון לפי גיל והשמנה<sup>18</sup>.

resistance in non-diabetic older men: The Health in Men Study. Eur J Endocrinol 2009; 161:591-8.

3. Dandona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, Bhatia V, Topiwala S, Mohanty P. Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. Curr Mol Med 2008; 8:816-28.

4. Makhsida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. J Urol 2005; 174:827-34.

5. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. J Androl 2009; 30:477-94.

6. Menke A, Guallar E, Rohrmann S, et al. Sex Steroid Hormone Concentrations and Risk of Death in US Men. Am J Epidemiol 2010; 171:583-592.

7. Haring R, Volzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. Eur Heart J 2010.

8. Schneider HJ, Sievers C, Klotsche J, et al. Prevalence of low male testosterone levels in primary care in Germany: cross-sectional results from the DETECT study. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70:446-54.

9. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, and McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract 2006; 60:762-9.

10. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:4241-7.

11. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:724-31.

12. Allan CA, McLachlan RI. Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60:653-70.

13. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:589-98.

14. Kaplan SA, Meehan AG, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? J Urol 2006; 176:1524-7; discussion 7-8.

15. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. Cancer Causes Control 2002; 13:353-63.

16. Gapstur SM, Gann PH, Kopp P, Colangelo L, Longcope C, Liu K. Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11:1041-7.

17. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. Fertil Steril 2004; 82:863-70.

18. Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. Mol Cell Endocrinol 2010; 316:180-6.

19. Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24 Suppl 2:S56-8.

20. Martins FG, Abdo CH. Erectile Dysfunction and Correlated Factors in Brazilian Men Aged 18-40 years. J Sex Med 2009.

במחקרים שבהם בחנו האם טיפול ב-CPAP מעלה ערכי טסטוסטרון בגברים עם דום נשימה בשינה התקבלו תוצאות לא חד משמעיות.

## חסר טסטוסטרון והשמנה: היבטים משותפים

### תחלואה קרדיו-וסקולרית

השמנה מהווה גורם סיכון לתחלואה קרדיו וסקולרית. בעוד שהשמנה היא גורם סיכון ידוע למחלות לב וכלי דם, לא תמיד נעשה מאמץ על מנת לאבחן חסר טסטוסטרון או לטפל בו כבגורמי סיכון אחרים. טרייש וח'ב סקרו לאחרונה את הספרות העוסקת בקשר שבין חסר טסטוסטרון ובין תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם והעלו ממצאים חשובים הקושרים בין שני המצבים. מסקירתם עולה כי גברים עם ערכי טסטוסטרון נמוכים נמצאים בסיכון לתמותה כללית ולתמותה סגולית ממחלות לב וכלי דם, גם לאחר תיקון לגורמי סיכון אחרים כמו גיל, BMI, רמות ליפידים, סוכרת, עישון וגורמי סיכון אחרים<sup>5</sup>.

המנגנון הקושר חסר טסטוסטרון ותחלואת לב וכלי דם עדיין לא ברור עד תומו. מחקרים בבלי חיים ובבני אדם קושרים בין חסר טסטוסטרון ותפקוד אנדותלי כלי הדם, כנראה בגלל שינוי בתגובה האוטומוטורית של כלי הדם. מנגנון אחר העשוי לקשר חסר טסטוסטרון ומחלות לב וכלי דם מבוסס על תאי האב האנדויתליאלים circulating endothelial progenitor cells. בגברים עם חסר טסטוסטרון נמצא כי קיימת רמה נמוכה של תאי האב האנדויתליאלים, בהשוואה לגברים בריאים.

טיפול משלים בטסטוסטרון יכול להעלות את מספר תאי האב האנדויתליאלים וטיפול בתכשירים חוסמי הקולטן לטסטוסטרון מונעים את העליה במספרם<sup>5</sup>. בחינה של מבנה האנדויתל במקרוסקופ אלקטרוני במצבים של חסר טסטוסטרון מגלה נזק מבני לתאי האנדויתל, הניתן לשיקום חלקי על-ידי טיפול משלים בטסטוסטרון. מתן טסטוסטרון נמצא כגורם לשיחור NO-nitric oxide מתאי האנדויתל והפעלת תעלות אשלגן בתאי שריר חלק המשפיעים על טונוס תאי השריר החלק<sup>5</sup>. הקשר בין השמנה לתחלואה במחלות לב וכלי דם גם היא קשורה לנזק אנדויתליאלי, בין השאר בשל דחק חימוצני (oxidative stress) ועידוד תהליכים דלקתיים.

### יצור זרע

קיימות ראיות מחקריות הקושרות השמנה ושינויים באיכות הזרע. בזוגות עם קשיי פוריות על רקע גורם הקשור ליצור הזרע נמצא כי השמנה של הגבר שכיחה פי 3 בהשוואה לשכיחות ההשמנה של הגבר בזוגות שסבלו מקשיי פוריות על רקע אחר<sup>18</sup>. מחקר מדנמרק שכלל 1558 גברים מצא כי הן בגברים רזים מאוד (BMI < 20 ק"ג/מ<sup>2</sup>) והן בגברים שמנים (BMI > 30 ק"ג/מ<sup>2</sup>) קיימת ירידה בריכוז הזרע ובספירה הכוללת, אם כי לא היה שינוי משמעותי בתנועתיות ובמורפולוגיה<sup>17</sup>.



המנגנון בו השמנה עלולה לגרום לשינויים באיכות הזרע אינו ברור לחלוטין. קיימת סברה כי השינויים באיכות הזרע קשורים לשינויים ההורמונליים שתוארו: ירידה ברמת הטסטוסטרון הכולל, ה-SHBG והטסטוסטרון החופשי או עליות אסטרוידל. יתכן כי המערכת האנדוקרינאית שהיא כנראה נמצאת בפעילות יתר בשמנים גם היא קשורה לירידה באיכות הזרע. קולטנים לקנבינואידים מסוג 1 (type-1 cannabinoid receptor – CB1) נמצאו בתאי זרע מתפתחים, בתאי זרע בשלים וביותרת האשך ויתכן כי האנדוקנבינואידים קשורים ליצור הזרע, תנועתיות ותפקודו<sup>18</sup>. נטילת מריחואנה גורמת לירידה בריכוז הזרע, פגיעה במורפולוגיה של תאי הזרע ופגיעה בתפקודם. עם זאת, המחלוקת באשר להשפעת השמנה על איכות הזרע לא הוכרעה סופית: במטה-אנליזה של המאמרים הדנים בהשלכות ההשמנה

21. Esposito K, Giugliano F, Ciotola M, De Sio M, D'Armiendo M, Giugliano D. Obesity and sexual dysfunction, male and female. *Int J Impot Res* 2008; 20:358-65.

22. Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2008;23:1552-60.

23. Yarrow JF, Conover CF, Purandare AV, et al. Supraphysiological testosterone enanthate administration prevents bone loss and augments bone strength in gonadectomized male and female rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:E1213-22.

24. Patsch JM, Kiefer FW, Varga P, et al. Increased bone resorption and impaired bone microarchitecture in short-term and extended high-fat diet-induced obesity. *Metabolism* 2010.

25. Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122:409-14.

26. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6:208-15.

27. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3844-53.

על איכות הזרע, לא נמצא קשר ברור בין השמנה וירידה באיכות הזרע, אם כי אושר שוב קשר ברור בין השמנה ושינויים בהורמוני המין. מקדונלד וחב'י, כותבי המאמר, מציינים כי נמצאו רק 31 מאמרים בנושא שפורסמו עד 2009, ורק מ-5 מהם ניתן היה להפיק נתונים לצורך המטה-אנליזה.

### תפקוד מיני

קיימים גורמי סיכון רבים להפרעות התפקוד המיני, הכוללים בין השאר, סוכרת, עישון, מחלות קרדיו-וסקולריות, הפרעות הורמונליות, מחלות ממאירות והטיפול בהן, מחלות מערכת העצבים, מצבים פסיכיאטרים ואחרים. חסר טסטוסטרון הוא גורם מוכר להפרעות בתפקוד המיני, בעיקר ירידה בחשק המיני, ירידה בכמות השפיכה וירידה בזקפה. סרוס כימי לאורך זמן או כירורגי גורם לאטרופיה של הפין, אובדן אורך הפין והפרעה קשה בזקפה.

השמנה מהווה גורם סיכון להפרעות בתפקוד המיני, בפני עצמה, ללא קשר לתחלואה נלווית. במחקר שפורסם לאחרונה נמצא כי גם בצעירים בגיל 18-40, השמנה מהווה גורם סיכון להפרעה בזקפה<sup>20</sup>. אספוסטו וחב'י סקרו את הספרות הדנה בהשמנה בהפרעות בתפקוד המיני ומצאו כי גברים שמנים נמצאים בסיכון הגבוה ב-30-90% ללקות בהפרעה בזקפה בהשוואה לגברים שאינם שמנים<sup>21</sup>. הקשר בין השמנה להפרעה בזקפה יתכן ונובע מהעובדה כי השמנה מרכזית היא בעלת תפקיד מרכזי בבקרת התפקוד האנדוקרין.

הן בשמנים והן בגברים הסובלים מהפרעה בזקפה נמצאו רמות מוגברות של ציטוקינים המעורבים בתהליכי דלקת, בין השאר אינטרלאוקין 6, אינטרלאוקין 18, CRP ואחרים<sup>21</sup>. לצערנו הרב לא קיים מידע רב בספרות על הפרעות אחרות בתפקוד המיני הקשורות להשמנה. הנסיון הקליני מראה כי שמנים סובלים מהפרעות נוספות בתפקוד המיני כגון ירידה באורך הפין הפונקציונלי בשל השומן המקיף את הפין, קושי למצוא תנוחות מתאימות למשגל בשל מבנה הגוף, בעיקר במקרים בהם שני בני הזוג סובלים מהשמנה משמעותית, קושי לעמוד במאמץ של פעילות מינית בשל סיבולת גופנית נמוכה, הפרעה פסיכוגנית בתפקוד המיני על רקע דימוי גוף נמוך ותחושה של העדר אטרקטיביות מינית והפרעות אחרות.

### אוסטאופורוזיס ושרירים

אוסטאופורוזיס היא בעיה מוכרת הזוכה לתשומת לב רבה בנשים בגיל הבלות, משנית לשינויים ההורמונליים הכרוכים בהפסקת מחזורי הביוץ. נשים בגיל הבלות עוברות בדיקת צפיפות עצם ומטופלות בהתאם לממצאים. בגברים זוכה בחירת העצם לתשומת לב פחותה. גברים עם חסר טסטוסטרון נמצאים בסיכון מוגבר לשרירים. לא רק רמות נמוכות של טסטוסטרון מהוות גורם סיכון לשרירים, אלא גם ואולי בעיקר רמות גבוהות של SHBG, רמות נמוכות של אסטרוידיל כולל או אסטרוידיל חופשי<sup>22</sup>.

בגברים, המקור לאסטרוידיל הוא טסטוסטרון העובר ארומטיזציה לאסטרוידיל על ידי האנזים ארומטאזה. לפיכך, חסר טסטוסטרון עלול להביא לרמות נמוכות של אסטרוידיל ולאוסטאופורוזיס. בניסויים בחיות, סרוס גורם לירידה במסת העצם (אוסטאופניה) ומתן תחליפי של טסטוסטרון מונע אובדן המינרלים בעצם ותורם לחיזוק העצמות<sup>23</sup>. למרות שהשרירים בשלד מופיעים לרוב בגיל המבוגר, מעל גיל 75 שנים, לאחר אובדן משמעותי של מסת העצם, הרי שההתליך מתחיל כבר קודם לכן וזהו העיתוי המתאים לאבחן את חסר הטסטוסטרון ולטפל בו.

השמנה אינה מוכרת כגורם סיכון עיקרי לאוסטאופורוזיס בגברים, אך לא ניתן להתעלם משינויים במטבוליזם של העצם בשמנים. בחיות שהואכלו בדיאטה עתירת שומן הודגמו כגורמים לעליה בספיגת העצם ולשינויים מבניים בעצם טרבקולרית<sup>24</sup>. אם בוחנים את הקשר בין השמנה ומבוגרים והסיכון הכולל לשרירים בשלד, הרי שהשמנה היא גורם מגן דוקא מפני שברים בעוד שנת משקל הוא גורם סיכון לשרירים<sup>25</sup>.

הסברים אפשריים להשפעה המגנה של השמנה בפני שברים בגיל המבוגר היא הגנה מכנית על השלד על ידי שכבת השומן או יצור יתר של אסטרוידיל ברקמות שומן, המסייע לבניית העצם<sup>25</sup>. עם זאת, נראה כי התמונה מורכבת מעט יותר, שכן קיים קשר בין השמנה למסת עצם נמוכה יותר. בעשור האחרון חלה עליה מרשימה בשכיחות השרירים בעצם הרדיוס בצעירים דווקא, וגורם הסיכון העיקרי לשרירים מסוג זה הוא עודף משקל<sup>25</sup>.

### הקושי באבחון חסר טסטוסטרון בשמנים

בקווים המנחים לברור, טיפול ומעקב חסר טסטוסטרון שפורסמו על-ידי האגודות העוסקות בנושא (ISA, ISSAM, EAU, EAA, ASA), נקבע כי האבחנה של היפוגונאדיזם דורשת המצאות סימנים ותסמינים הקשורים לחסר טסטוסטרון, כשהתסמין השכיח ביותר הוא ירידה בחשק המיני<sup>1</sup>.

ביטויים אחרים כוללים הפרעה בזיקפה, ירידה במסת השריר, עליית שומן הגוף, ירידת צפיפות העצם ואוסטאופורוזיס, ירידה בחיוניות ומצב רוח ירוד. ביטויים אלה אינם סגוליים למצב של חסר בטסטוסטרון, אך יכולים להעלות את החשד לחסר כזה.

גברים הלוקים בהשמנת יתר עלולים לפתח תלונות הדומות לאלה שתוארו בשכיחות גבוהה, גם ללא חסר בטסטוסטרון, לפיכך קשה אף יותר להשען על התמונה הקלינית בקביעת האבחנה של חסר טסטוסטרון בשמנים. גברים שמנים עלולים להתלונן על שינויים במצב הרוח, חסר אנרגיה וחיוניות או אף ירידה בחשק המיני מסיבה שאינה הורמונלית, אלה פסיכוגנית, למשל בשל דימוי עצמי ודימוי גוף נמוכים, תחושה של חוסר עניין או אף דחיה מצד שותפים מיניים אפשריים או קשיים פיזיים ממשיים בפעילות המינית עצמה בגלל קושי למצוא תנוחה מתאימה, במיוחד אם שני בני הזוג שמנים.

חסר פעילות גופנית בשמנים עלול להאיץ את התהליכים של אובדן מסת השריר ואף הירידה בצפיפות העצם, כך שגם אלה אינם ביטויים סגוליים לחסר טסטוסטרון בשמנים.

שאלונים כגון: AMS (Aging Male Symptom Score) או (ADAM (Androgen Deficiency in Aging Men, אף הם אינם מומלצים ככלי לקביעת האבחנה, בשל הסגוליות הנמוכה שלהם, באוכלוסיית הגברים הכללית ולא מן הנמנע שגם בשמנים<sup>1</sup>.



**היחידה לאבחון וביור מהיר**  
אבחון הבעיה הרפואית תוך 72 שעות  
טל: 03-7643130

העתיד כבר כאן:  
**ניתוח רובוטי באסותא**



כל הזכויות שמורות לאסותא מרכזים רפואיים בע"מ

לאסותא ASSUTA

עיצוב אתרים: מאי סטודיו