

# Trötthet, testosteronbrist, kortisolbrist

Panagiota Lazarido

## Orsaker till trötthet

- Hematologiska sjukdomar
- Hjärtsjukdomar
- Lungsjukdomar
- Psykiatriska sjukdomar
- Gastroenterologiska sjukdomar
- Reumatiska sjukdomar
- Malignitet
- Läkemedel
- Sömnstörning
- Missbruk
- Åldrandet
- Elektolytrubbningar

Vilka endokrina sjukdomar har trötthet som en av sina eller t o m sin huvudsakliga symptom?

- **ALLA!**
- Diabetes
- Thyroidea sjukdomar
- Addison
- Cushing
- Hypofysrubbingar med brister eller överproduktion av hypofyshormoner
- Hypogonadism
- Hyperkalcemi

# Testosteronbrist som orsak till trötthet?

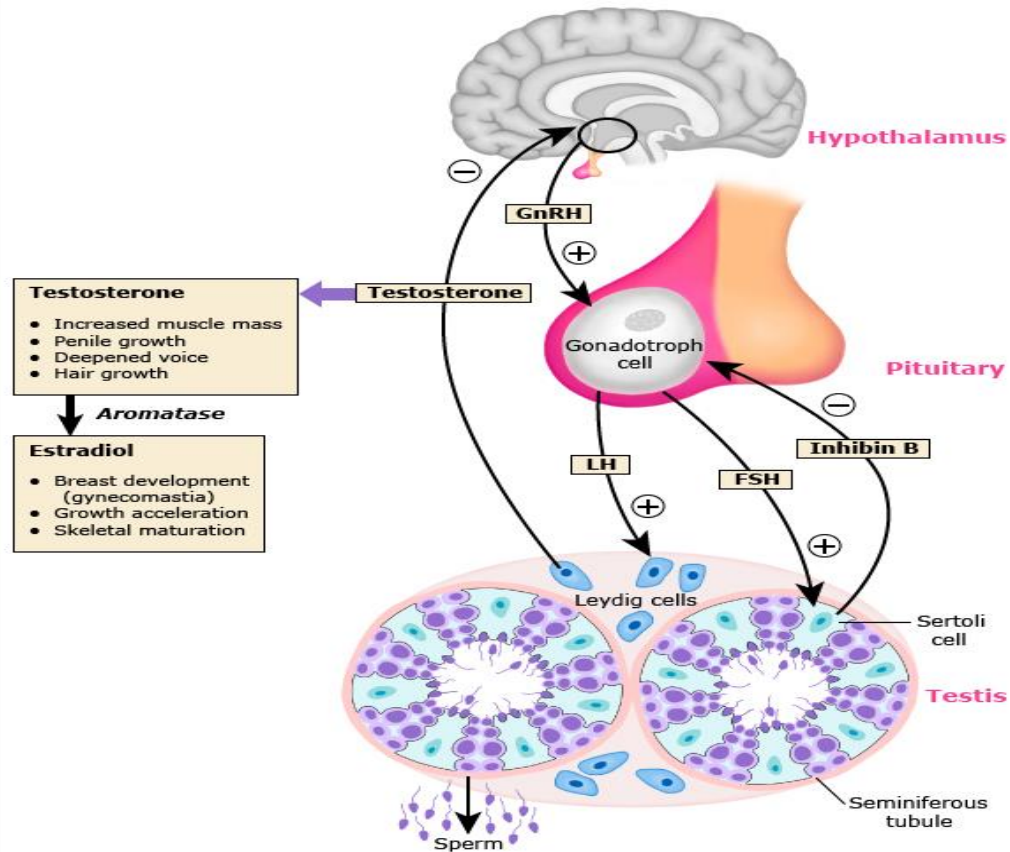


# Testosteron-fysiologi hos män

- Bildas i testiklarna (en liten del även i binjurar).
- Testosteron är ca 98% bundet till proteiner, ff a SHBG. Enbart 2% fritt (bioaktivt).
- SHBG bildas i levern. Dess koncentration påverkas av östrogen, levercirros, sköldskörtelhormonnivå, fetma, kortison, androgener.
- Testosteronets halveringstid är 4 min och koncentrationen varierar kraftigt under dygnet, med högsta värdet på morgonen.
- Nedbrytningen sker ff. a i levern men 20% i hud och prostata.
- En del av testosteron omvandlas till östrogen i fettvävnad.



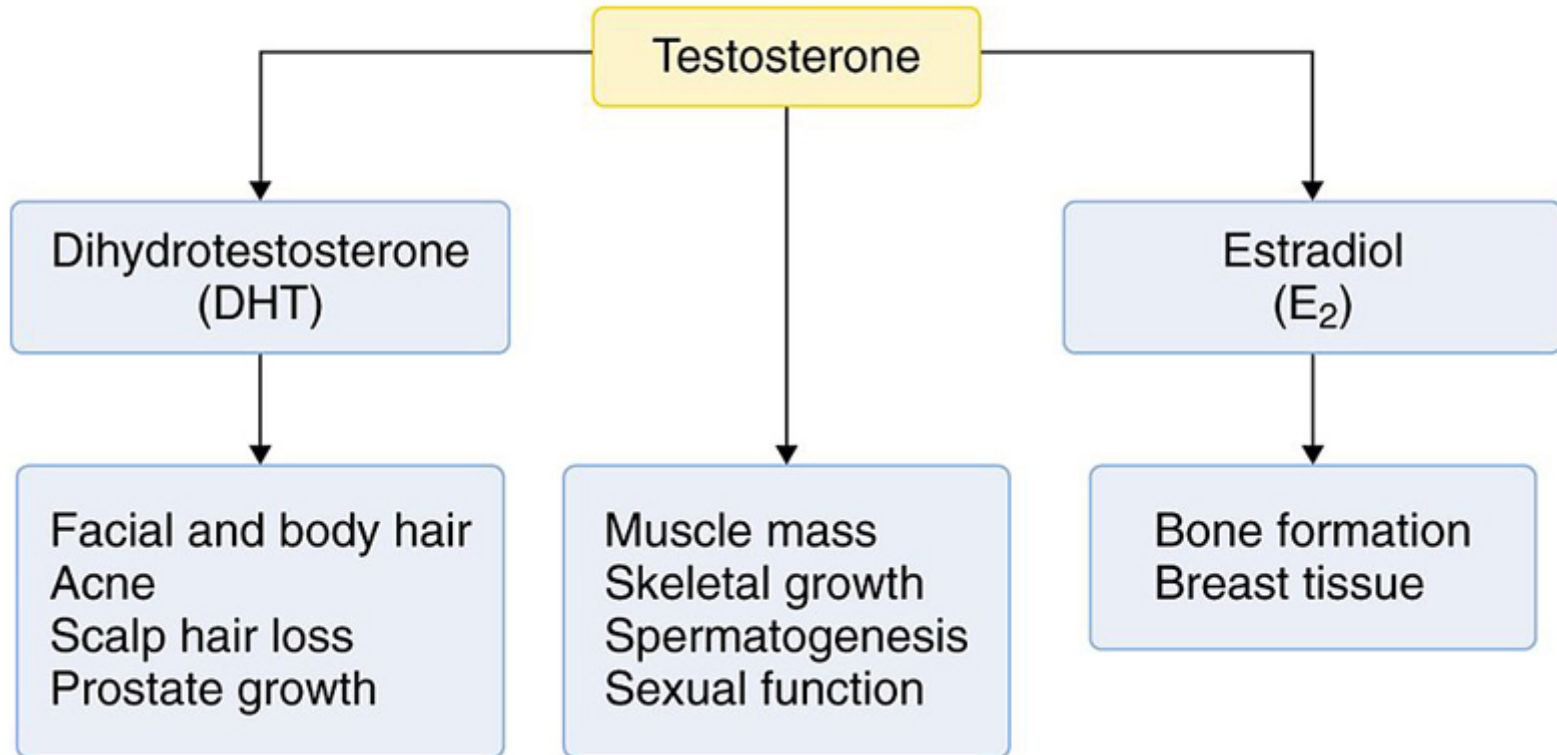
## Hypothalamic-pituitary-testicular axis and puberty



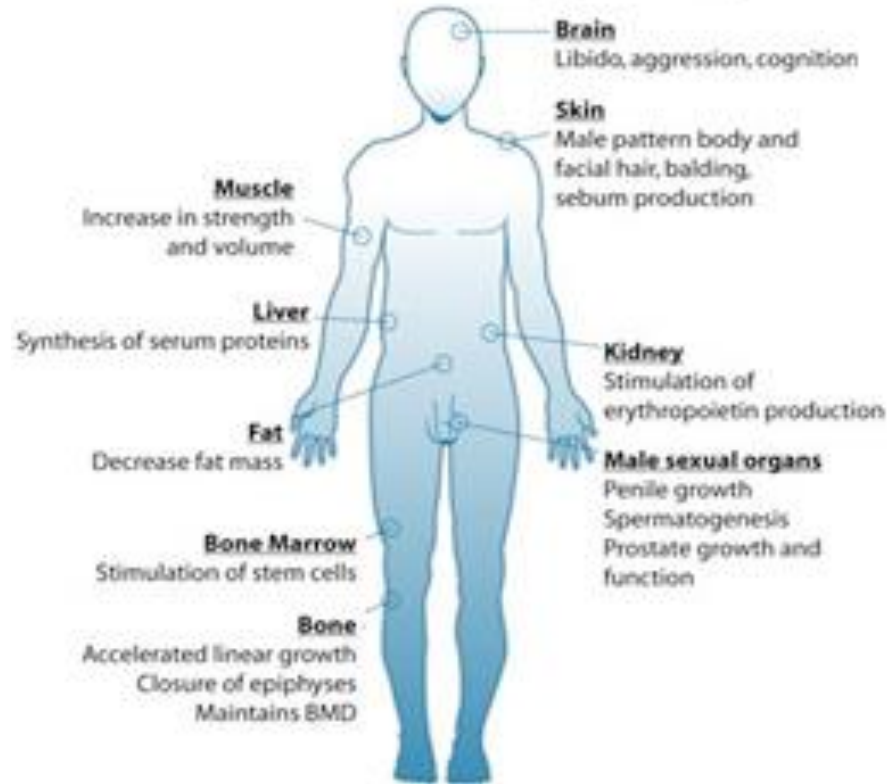
Puberty is marked by an increase in the pulsatile secretion of GnRH from the hypothalamus. GnRH stimulates the secretion of FSH and LH from the gonadotroph cells of the anterior pituitary gland. In boys, FSH stimulates growth of seminiferous tubules, leading to an increase in testicular volume. FSH also stimulates the Sertoli cells of the testes to produce inhibin B, which inhibits secretion of FSH. LH stimulates the Leydig cells of the testes to produce testosterone, which induces growth of the penis, deepening of the voice, growth of facial and body hair, and increases in muscularity. The high local concentration of testosterone in the testes further stimulates growth of the seminiferous tubules. Some testosterone is converted to estradiol, which stimulates growth and skeletal maturation and frequently leads to some breast development (gynecomastia).

GnRH: gonadotropin-releasing hormone; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone.

## Effects of Testosterone and its Metabolites in Men



## Testosterone: Target Organs





# Hypogonadism primär

- Kongenital: Klinefelter syndrom eller andra kromosomavvikelser, mutation i LH/FSH receptorerna avvikelse i adrogensyntes mm.
- Förvärvat: trauma i testiklarna, testistorsion, infektioner, cancer, läkemedel, strålning mm.
- Låg testosteron och höga LH/FSH nivåer.
- Spermatogenespåverkan som går oftast inte att återställa med testosteronbehandling.
- **Primär - tänk på att påverkan ligger i testiklarna alt att man har en frisk hypofys.**

# Hypogonadism sekundär

- Kongenital: GnRH insuficiens pga genetiska tillstånd (Kallmans syndrom, Prader –Willi)
- Förvärvat: tumörer i hypofysen eller dess närhet, critical illness, svåra kroniska sjukdomar, malnutrition, anorexi, fetma, droger, anabola steroider, granulomatösa sjukdomar, hemokromatos
- Låg testosteron och normala eller låga LH/FSH nivåer. Spermatogenes inte lika påverkad som vid primär hypogonadism och det kan återställas/förbättras av testosteronbehandling.
- **Sekundär - tänk på att påverkan ligger i hypofysen allt att man har friska testiklar.**

## Signs and symptoms of adult male hypogonadism

	Prepubertal onset		Postpubertal onset	
	Primary	Secondary	Primary	Secondary
<b>Symptoms</b>				
Low energy	+	+	+	+
Low libido	+	+	+	+
<b>Physical findings</b>				
Small testes	+	+	+	±
Small phallus	+	+	-	-
Decreased body/facial hair	+	+	±	±
Decreased muscle mass	+	+	±	±
Eunuchoid proportions	+	+	-	-
Gynecomastia	+	±	+	-

Symptoms and physical findings in adults who have untreated hypogonadism grouped by whether the hypogonadism is of prepubertal or postpubertal onset and whether it is primary or secondary.

## *Symtom med stark koppling till hypogonadism*

- Utebliven pubertetsutveckling
- Minskad eller avsaknad av sexuell lust
- Minskad förekomst av spontana erektioner
- Bröstillväxt (gynekomasti)
- Minskad sekundär behåring och minskat behov av rakning
- Mycket små och krympande testiklar (volym < 5mL)
- Nedsatt fertilitet
- Minskad kroppslängd och frakturer vid mindre trauma (osteoporos)
- Minskad muskelmassa och muskelstyrka
- Blodvallningar och svettningar

## *Symtom som kan vara relaterade till hypogonadism*

- Minskad energi, motivation, initiativförmåga, ökad aggressivitet (irritabilitet)
- Nedstämdhet, depression
- Försämrade koncentrationsförmåga och sämre minne
- Sömnstörningar, ökat sömnbehov
- Mild normokrom, normocytär anemi
- Ökad uppbyggnad av subkutan och intraabdominellt fett
- Minskad arbetskapacitet psykiskt och fysiskt

## Vilka ska man provta?

- Sjukdomar kring cella turcica område (ex tumörer)
- Läkemedelsbehandling som påverkar testosteronproduktion som långtidsbehandling med glukokortikoider, opioider, ketoconazol.
- Infertilitet
- HIV-infektion
- Moderat-svår KOL
- Osteoporos/lågenergifrakturer
- Avancerad njursjukdom
- Typ 2-diabetes

## Vilka ska distriktsläkaren provta?

- Läkemedelsbehandling som påverkar testosteronproduktion som långtidsbehandling med glukokortikoider och opioider.
- Moderat-svår KOL (?)
- Osteoporos/lågenergifrakturer
- Avancerad njursjukdom (?)
- Typ 2-diabetes (?)
- Övervikt ? (för att behandla eller motivera patienten till viktnedgång???)
- **+ symptom**
- **+ man tycker att behandling är aktuell dvs att patienten skulle ha nytta av den!**

## Men nu uppstår en del frågor!



- Vilka symptom? Trötthet och sänkt libido? Ska jag då minska opioiderna?
- Motivera istället? Se till att patienten får bättre metabolkontroll? Viktnedgång??
- Beror tröttheten på testosteronbristen eller på det kroniska sjukdomen (se KOL eller njursvikt). Hur mkt bättre kommer patienten att bli av testosteronbehandling?
- Om njursviktspatienten ska ha testosteron vem ska sätta in det?
- Ska den överviktiga behandlas med testosteron eller träffa dietist?
- Finns det nackdelar med testosteronbehandling?



## Hur ska vi tolka svaret?

- **Total testosteron.** Ska helst tas på morgonen kl 8-10 (max konc kl 8 och min konc, ca 70% av max kl 20)
- **SHBG:** Har mycket hög affinitet för testosteron. Dess nivåer kan påverkas av olika faktorer. Ökning av SHBG ses vid naturlig åldrandet, hypertyreos, höga öströgen koncentrationer, leversjukdom, vissa läkemedel.  
Sänkning av SHBG ses vid obesitas, insulinresistens, typ 2 diabetes, hypotyreos, anabola steroider, glukokortikoider.
- **Fri testosteron.** Är av värde när man misstänker avvikelser i testosteron bindningen till SHBG. Ska analyseras på lab med specifika metoder. Det beräknas från total testosteron, SHBG och albumin koncentration.

## Primär- eller specialiserad vård?

- Vem ska sätta in behandling?
- Vems ska följa upp?
- Kontroller prover (hematologi, lever, PSA)
- Hur ofta ska man följa upp?
- När ska det sättas ut?
- Om man väljer att behandla själv ha en plan som besvarar de ovanstående frågor och behandla enbart till normala nivåer!

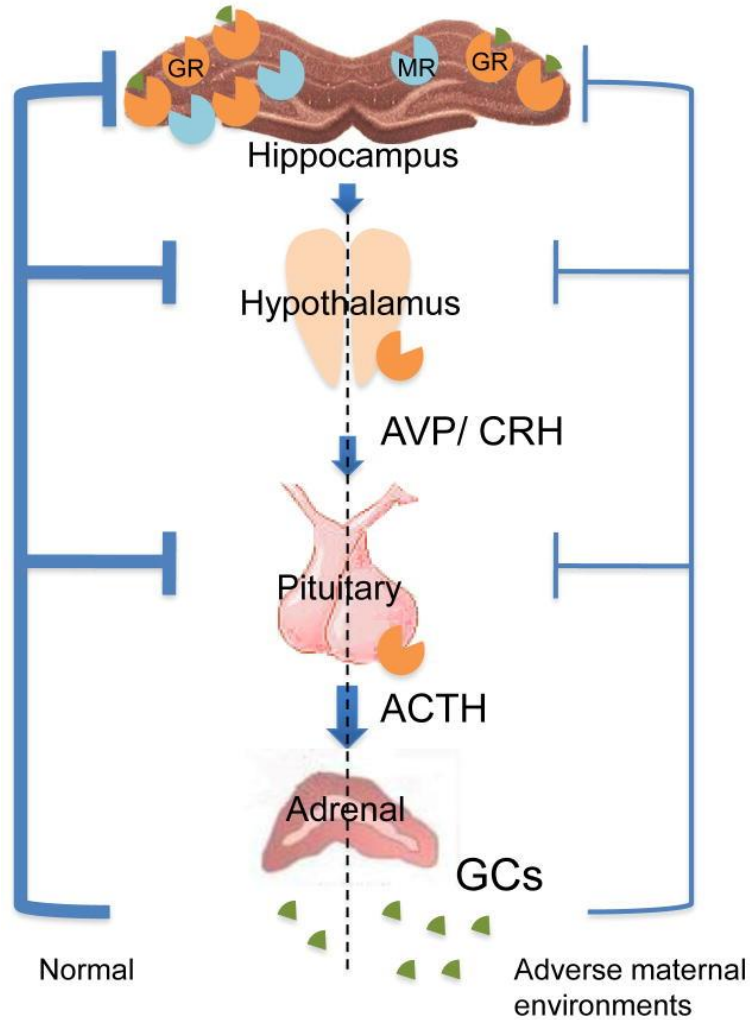
# Äldre

- Fri testosteron nivåer sjunker vid stigande åldern (en 74 årig har ca 30% lägre total testosteron än en 45 årig)
- SHBG stiger vid stigande åldern.
- FSH-nivåer stiger mer än LH-nivåer vid stigande åldern. Denna stegringen är inte tillräckligt stor så att man kan säga att det kommer från sjunkande testosteron vilket betyder att sjuknande testosteron vid hög åldern är en effekt av både primär och sekundär hypogonadism.

# Kortisolbrist



# HPA- axel



# Anatomi / fysiologi

- **Binjurebarken - Steroidproduktion**
- Tre skikt
- **Zona glomerulosa** tillverkar mineralkortikoider, varav den viktigaste är aldosteron, som reglerar blodets natrium/kalium-balans och medverkar i renin-angiotensinsystemet.
- **Zona fasciculata** producerar glukokortikoider, som kortisol.
- **Zona reticularis** producerar androgener, framför allt dehydroepiandrosteron (DHEA) och androstendion.
  
- **Binjuremärgen – Katekolanin produktion**
- Modifierade nervceller.
- Producerar katekolaminerna adrenalin och noradrenalin.

# Kortisolbrist

- Primär – Binjure
- Sekundär – Hypofys
- Tertiär - Hypotalamus

# Symptom

- Trötthet 100%
- Matleda 100%
- GI symptom 92% (illamående, kräkningar, buksmärta, diarré)
- Saltsug 16%
- Postural hypotension 12%
- Muskel/ledsmärta 6-13%



## Kliniska fynd

- Viktnedgång 100%
- Hyperpigmentering 94% (enbart vid primär)
- Lågt blodtryck 90%
- Vitiligo 10-20% (autoimmunitet)
- Labfynd : rubbningar i elektrolyter : låg Na och högt K

# Vem ska man testa?

- Patienter som uppvisar symptom på binjurebarksvikt. Symptomen kan vara subtila och svåra att tolka.
- **Addisonkris** – ska misstänkas vid cirkulatorisk kollaps oavsett om patienten har känd Addison eller inte. Behandla först, utreda sedan!!
- **Kronisk binjurebarksvikt** – Patienter med trötthet, matleda och viktnedgång, muskel och ledsmärta. Hyponatremi kan förekomma samt lägre blodtryck och postural hypotension. Hyperpigmentering vid primär svikt.

# Vem ska man testa?

- **Isolerad ACTH-brist** – Ovanligt! Hyponatrami och hypoglykemi.
- **Patienter med glykokortikoidbehandling (Glucocorticoid withdrawal)**
- **Preoperativa bedömningar**

## Vem ska distriktsläkaren testa?

- Trötthet
- Matleda
- Viktnedgång
- Myalgi
- Artralgi

Finns det andra, ev vanligare differentialdiagnoser för dessa symptom?

- Hyponatremi
- Postural hypotension

# Diagnos

- **S-kortisol.** Tas alltid och oberoende av tid på dygnet men om möjligt morgonvärde kl 8.00
  - > 350 nmol/L talar emot kortisolbrist.
- Morgon värde < 100nmol/L ger misstanke om kortisol brist
- 100 - 350nmol/L svårvärderat. Ta om eller beställ synachten-test
- **Synacthen (tetrakosaktid)-test** med 250 µg testsubstans  
Normalt svar S-kortisol > 450 nmol/L efter 30 eller 60 minuter. Kan **enbart bevisa** primär binjurebarksdefekt. Vid hypofysvikt blir Synacthten test normal.
- Kontrollera elektrolyter, glukos, TSH
- Se över patientens läkemedel.
- Övriga sjukdomar (autoimmunitet?)
- Vid tveksamhet kontakta endokrinolog.

- Beställ inte prover eller utredningar du inte kan tolka!
- Tänk på att sekundär kortisolbrist är väldigt sällan isolerad!  
Kontrollera andra hypofys hormoner ex TSH.

Tack !