

Suplementácia testosterómom – novinky, indikácie a bezpečnosť

doc. MUDr. Juraj Fillo, PhD., MPH¹, MUDr. Michaela Levčíková²

¹Univerzitná nemocnica Bratislava Staré Mesto

²Univerzitná nemocnica Bratislava, Urologické oddelenie Petržalka

Testosterón je dobre známy ako dôležitý mužský pohlavný hormón. Má dôležité funkcie v celom tele. Vekom jeho hladina klesá asi o 1,2 % ročne, niekedy však klesne významnejšie a vtedy sa prejaví ťažkosť z jeho nedostatku. Obezita pôsobí proti testosterónu a v populácii pribúda počet obéznych mužov s jeho nedostatočnou hladinou. Mnohí lekári sa však obávajú testosterónu suplementovať pre možné riziko rakoviny prostaty vo vyššom veku. Názory na jeho účinkovanie v mužskom tele sa za posledných 40 rokov významne zmenili. V práci rozoberáme súčasné názory na vplyv testosterónu na mužské zdravie a význam jeho suplementácie.

Kľúčové slová: nedostatok testosterónu a jeho klinické prejavy, význam suplementácie.

Testosterone replacement therapy – news, indications and safety of treatment

Testosterone is well known as an important male sex hormone. It has important functions in the body. During ageing drops testosterone approximately 1.2 % yearly, sometimes it drops significantly and becomes testosterone deficiency. Obesity acts against testosterone and more men with abdominal obesity has insufficient level of testosterone. Many doctors have problems with testosterone supplementation because they are afraid of the potential risks of prostate cancer. Opinions on his actions in the male body in last 40 years were changed. In the article are current opinions on the influence of testosterone on male health and results of supplementation.

Key words: testosterone, testosterone deficiency syndrome, clinical manifestations and importance of supplementation.

Úvod

Definícia

Hypogonadismus dospelého veku je definovaný ako nedostatok testosterónu, zvyčajne spojený s klinickými symptómami alebo prejavmi u mužov, ktorí mali normálny pubertálny vývoj a majú normálne mužské sekundárne pohlavné znaky (EAU odporúčania 2016). Syndróm nedostatku testosterónu (testosterone deficiency syndrome – TDS) je klinický a biochemický syndróm, ktorý má za následok významné zhoršenie kvality života a nepriaznivo ovplyvňuje funkcie mnohých orgánových systémov. TDS je charakterizovaný poklesom testosterónu (TST) a ďalších hormónov a spája sa so zmenami v body

mass indexe, s obezitou, s osteoporózou, s poruchami spánku, správania (1), pozri tabuľku 1 (2).

Väčšina z týchto prejavov má multifaktoriálnu etiológiu, ktorá súvisí s normálnym starnutím, a môžu sa zistiť aj u mužov s úplne normálnymi hladinami testosterónu. Prejavy TDS sú nešpecifické a potvrdenie klinického podozrenia na TDS sa musí potvrdiť nedostatočnou hladinou TST.

Obezita

Je veľkým problémom verejného zdravia na celom svete. Medzi nepriaznivé zdravotné dôsledky obezity patrí diabetes, cievne ochorenia, ateroskleróza, erektilná dysfunkcia (ED) a syndróm nedostatku testosterónu. Viscerálny tuk má dôležitú úlohu pri rozvoji metabolického

syndrómu. Pôsobí ako zdroj zápalových, protiinzulínových a aterogénne pôsobiacich cytokínov, ako sú TNF-alfa a IL-6. Tukové tkanivo tiež funguje ako endokrinný orgán. Leptín je hormón produkovaný tukovými bunkami. Vysoká hladina leptínu brzdí sekréciu testosterónu. Vysoká sekrécia leptínu adipocytmi hrá prvotnú úlohu v obezite. Počet mužov s abdominálnou obezitou (AO), ktorá predstavuje vážne zdravotné riziko, plynule rastie. Ukazuje sa, že meranie AO má rovnaký alebo dokonca väčší význam, ako počítať body mass index – BMI (3). Toto sa potvrdilo v práci Fillo a spol. (4) (graf 1). Autori rozdelili mužov podľa obvodu pásu a zistili významné rozdiely v hladine TST. TST má mnoho dôležitých funkcií – nielen reprodukčných (sexuálnych), ale



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Juraj Fillo, PhD., MPH, juraj.fillo@gmail.com

Univerzitná nemocnica Bratislava Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

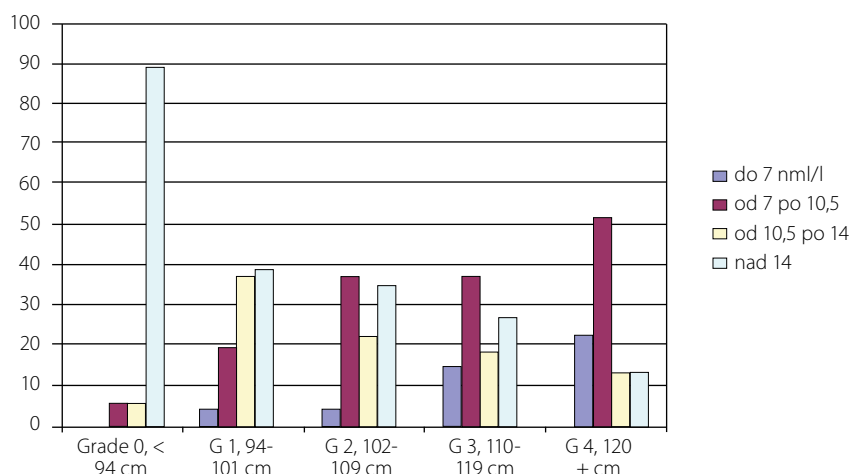
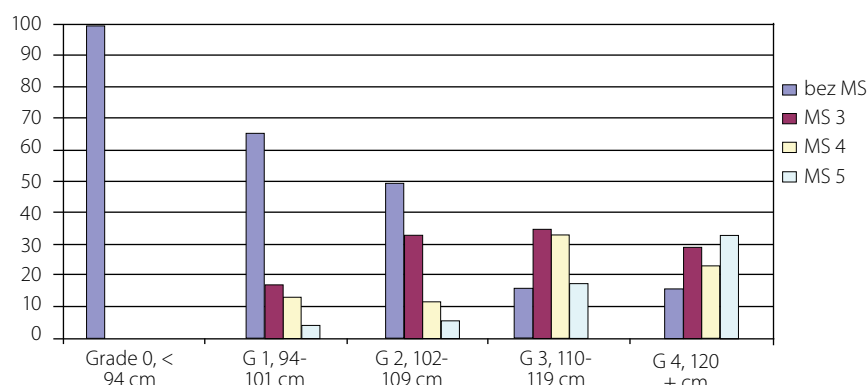
Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(5): 230–235

Článok prijatý redakciou: 22. 8. 2019

Článok prijatý k publikácii: 12. 9. 2019

Tab. 1. Typické klinické prejavy u starších mužov (2)

Osteoporóza	Bolesti chrbta, zlomeniny, pokles výšky
Zloženie tela	Nárast tukového tkaniva, gynekomastia
Svaly	Atrofia svalov, zníženie sily, neurastenická slabosť
Koža	Suchá koža, zníženie mazovej produkcie, zníženie sekundárneho ochlpenia
Sexuálne funkcie	Strata libida, erektilná dysfunkcia
Anémia	Chronická únava
Vegetatívne a subjektívne prejavy	Nadmerné potenie, návaly tepla, letargia, strata entuziazmu, apatia, strata sebadôvery, ustráchanosť, depresia, strata perspektívy, spánkové poruchy

Graf 1. Hladina testosterónu v závislosti od obvodu pásu (4)**Graf 2.** Vplyv AO na MetS (4)

aj nereprodukčných účinkov: chráni kosti a svaly, účinkuje na nesexuálne mozgové funkcie, podporuje tvorbu červených krviniek.

Erektilná dysfunkcia (ED)

Je jedno z najrozšírenejších chronických ochorení u mužov (5). Je všeobecne známe, že ateroskleróza ciev penisu je vo väčšine prípadov zodpovedná za organickú ED (6). Dôkazom je, že rizikové faktory aterosklerózy, ako je hypertenzia, cukrovka (DM), dyslipidémia, sedavý spôsob života, obezita a fajčenie, sú bežné u mužov s organickou ED (5, 7). Navyše, závažnosť ED koreluje s počtom a závažnosťou spomínaných porúch, zatiaľ čo kombinácia týchto faktorov zvyšuje ri-

ziko rozvoja ED (8). Metabolický syndróm (MetS) je definovaný prítomnosťou aspoň 3 porúch z nasledujúcich: abdominálna obezita, arteriálna hypertenzia, znížená hladina HDL (high density lipoprotein), zvýšené triglyceridy, DM alebo porucha glukózovej tolerancie. Abdominálna obezita je definovaná podľa WHO (World Health Organisation 1999) a IDF (International Diabetes Federation 2005) pre európskych mužov: obvod pásu viac ako 94 cm a podľa NCEP (National Cholesterol Education Program 2001) – viac ako 102 cm (9). Nedávne dôkazy poukazujú na to, že TDS je pravdepodobne dôležitým komponentom MetS (3, 9, 10). Existuje nepriamy vzťah medzi hladinou TST a závažnosťou týchto

prejavov (11). Muži s MetS majú dvojnásobne zvýšené relatívne riziko srdcovocievnych ochorení a 5-krát zvýšené relatívne riziko diabetes mellitus 2. typu v porovnaní s tými bez MetS (12). V grafe 2 je znázornený vplyv abdominálnej obezity na MetS (4). Ďalšou veľmi dôležitou príčinou ED je nízka hladina TST. Vedci predložili presvedčivé dôkazy, že TST má významný účinok na tkanivo penisu, ktoré zahŕňa mechanizmus erekcie, a nedostatok TST zhoršuje anatomické a fyziologické substráty erektilnej kapacity (11, 13). TST klesá s vekom približne o 1,2 % ročne (14). V nedávnej štúdii vedci z Univerzity v Santa Barbara v Kalifornii pri štúdiu domorodých mužov v Bolívii v oblasti Tsimané urobili šokujúci objav. Zistili, že muži z Tsimané vo veku 60, 70 aj 80 rokov mali podobné, dokonca identické hladiny testosterónu ako mladí – 20-roční muži. Záver bol, že „na rozdiel od mužov v USA, nemajú muži v Tsimané pokles testosterónu s vekom“. Hladina testosterónu u mužov pravdepodobne neklesá s vekom. Napriek tomu sa to niekedy stáva. Väčšina expertov súhlasí s tým, že TST u mužov klesá od veku 30 rokov asi o 1 % ročne. To znamená, že v najlepšom prípade majú 60-roční muži o 30 % nižšiu hladinu TST. Preto majú znížené libido, strácajú „drive“ (životnú energiu) a začínajú u nich problémy v spálni. Štúdia na 94. výročnej konferencii Endokrinnej spoločnosti v Houston USA odhalila, že: „Pokles hladiny testosterónu nie je neodvratnou súčasťou procesu starnutia.“ Vedci na univerzite v Sydney potvrdzujú: „Samotný vek nespôsobuje nižšiu hladinu testosterónu u zdravých mužov (15).“

Mužské pohlavné hormóny zohrávajú významnú úlohu pri ED a pri rôznych prejavoch TDS a môžu vplyvať na rozvoj MetS. Počet mužov s AO, ktorá predstavuje vážne zdravotné riziko, plynule rastie.

Srdcovocievne ochorenia a mortalita

Názory na vplyv TST na srdcovocievny systém mužov boli rozporuplné. Pôvodne sa myslelo, že TST má nepriaznivý účinok na kardiovaskulárny systém, keďže muži mali viac koronárnych príhod. Vysoké hladiny exogénneho TST alebo iných anabolických hormónov sa spájali s vedľajšími účinkami vrátane náhleho kardiálneho smrti a s ochoreniami pečene. Na druhej strane sa potvrdilo, že znížená hladina TST má tiež nepriaznivé účinky na zdravie. Užívanie malých

Tab. 2. TDS – klinické prejavy

■ Vek nad 40
■ Znížené libido, alebo ED
■ Z ďalších prejavov aspoň 3:
■ Strata energie
■ Zníženie svalovej masy a sily
■ Strata koncentrácie a pamäti, podráždenosť, depresia, strata entuziazmu a sebadôvery
■ Zhoršenie kognitívnych funkcií
■ Chronická únava
■ Zníženie výšky

Tab. 3. Diagnostika TDS – ako a koho vyšetrovať (EAU odporúčania 2016)

■ Obmedziť diagnózu TDS len na mužov s pretrvávajúcimi prejavmi poukazujúcimi na TDS
■ Merať TST ráno pred 11 hodinou nalačno
■ Opakovať celkový TST najmenej 2x certifikovanou metódou; ak je TST v rozmedzí 8–12 nmol/l, vyšetriť voľný TST
■ Ak je predpokladaná alebo známa abnormálna hladina sex hormone-binding globulin (SHBG)
■ Vyšetriť TST u mužov s chorobami alebo liečbou, pri ktorých je TDS bežná a pri ktorých môže byť liečba indikovaná – pomôcť. Ide o mužov s:
■ Diabetes mellitus 2. typu
■ Metabolickým syndrómom
■ Obezitou
■ Ochorením obličiek na hemodialýze
■ Ochoreniami hypofýzy
■ Liečením liekmi, ktoré znižujú hladinu TST, napríklad: kortikosteroidy a opiáty
■ Miernou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc
■ Osteoporozou alebo fraktúrami aj pri malých úrazoch

Tab. 4. Kontraindikácie liečby s TST (EAU odporúčania 2016)

■ Rakovina prostaty
■ Rakovina prsníka u mužov
■ Závažné spánkové apnoe
■ Mužská infertility (aktívna požiadavka mať deti)
■ Hematokrit > 0,54 %
■ Závažné prejavy dolných močových ciest (LUTS) pre benignú prostatickú hyperpláziu
■ Závažné chronické srdcové zlyhávanie (New York Heart Association Class IV)

dávok exogénneho TST sa rozšírilo pre významné priaznivé účinky na celkový zdravotný stav. Vzťah medzi nízkou hladinou TST a vývojom srdcovocievnych ochorení u mužov potvrdilo viacero veľkých prospektívnych štúdií. Laughlin a spol. 20 rokov sledovali 794 mužov vo veku 50–91 rokov (medián 73,6), z ktorých 538 umrelo. Zistili, že pri znížení hladiny celkového TST pod 8,5 nmol/l stúpne pravdepodobné riziko úmrtia na srdcovocievne choroby o 40 % a na choroby respiračného systému o 30 %. Výsledky boli podobné aj pre voľný TST. Tieto údaje neboli závislé od veku, nadváhy a životného štýlu ani od ďalších rizikových faktorov (16). Autori Shores a spol. zistili u veteránov nad 40 rokov, u ktorých vylúčili

rakovinu prostaty a sledovali ich priemerne 4,3 roka, že muži s nízkou hladinou a kolísavými hladinami (nízke a normálne) testosterónu mali zvýšenú úmrtnosť na všetky príčiny a kratšie prežitie ako muži s normálnymi hladinami TST. Vo vypočítanom modeli boli nízke hladiny TST spojené so zvýšeným rizikom mortality o 88 % ako u mužov s normálnou hladinou TST (17). V štúdií EPIC (Khaw et al., 2007) autori zisťovali vzťah TST a celkovej úmrtnosti, úmrtia na kardiovaskulárne choroby a rakovinu. Od roku 1993 do 2003 bolo sledovaných 11 606 mužov vo veku od 40–79 rokov. Z nich 825 zomrelo. Autori porovnali týchto 825 mužov, ktorí nemali ochorenie srdca ani rakovinu počas sledovania, s 1 489 mužmi, ktorí prežili. Hladina TST bola nepriamo úmerná k všetkým príčinám smrti (369 umrelo na kardiovaskulárne príčiny a 304 na rakovinu). Tento ochranný účinok TST stúpala so zvyšujúcou sa hladinou. Zistili, že hladina TST je v nepriamej súvislosti s úmrtím na srdcovocievne ochorenia. Muži s hladinou TST nad 19,6 nmol/l mali o 41 % nižšie relatívne riziko úmrtia na všetky príčiny ako tí, ktorí mali TST hladinu pod 12,5 nmol/l. Multivariantná analýza s TST ukázala, že zvýšenie hladiny TST o 6 nmol/l zníži mortalitu zo všetkých príčin o 14 % ($p < 0,001$) a toto zníženie nebolo závislé od nižšieho alebo vyššieho veku ako 65 rokov (18).

Periférne cievy a vplyv testosterónu

Autori Tivesten a spol. (2007) študovali účinky TST a vyššej hladiny estradiolu na periférne cievy u 3 014 starších mužov s priemerným vekom 75,04 roka. Táto štúdia po prvýkrát dokázala, že nízka hladina TST a vysoká hladina estradiolu sa spája s cievnym ochorením na dolných končatinách u starších mužov (19).

Diabetes mellitus (DM) a inzulínová rezistencia

Prierezové epidemiologické štúdie ukázali priamu súvislosť medzi hladinou TST a inzulínovou senzitivitou. Nízka hladina TST sa spája so zvýšeným rizikom cukrovky 2. typu u mužov (20). Fillo a spol. (21) zistili v skupine mužov s hladinou TST pod 10 nmol/l zvýšený počet mužov s DM ($p = 0,025$). Tsai a spol. (22) zistili, že všetky tieto faktory: obezita, inzulínová rezistencia alebo hypogonadizmus, môžu byť vyvolávajúcou príčinou MetS.

Dostatočná hladina TST

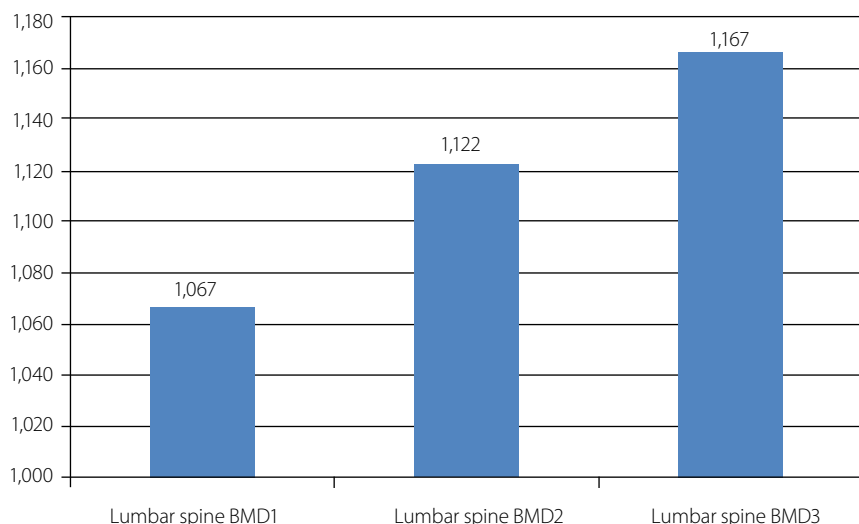
Stále nedošlo k zhode, aká hladina TST je dostatočná pre správny metabolismus. Fillo a spol. (22) zistili, že muži s TST nad 14 nmol/l mali najnižší výskyt DM, hypertenzie a najlepšie výsledky HDL a triglyceridov. Zistili aj významné rozdiely medzi mužmi s TST pod 10 nmol/l a nad 14 nmol/l pri DM, vysokom tlaku, hladine HDL a TG. Zistili rozdiely tiež medzi skupinami mužov TST medzi 10–14 a nad 14 nmol/l v hladine HDL a triglyceridov. Tieto zistenia poukazujú, že dostatočná hladina TST by mala byť najmenej 10 nmol/l, ale lepšie nad 14 nmol/l (18).

Diagnostika

Diagnostika mužského hypogonadizmu dospelého veku (alebo syndrómu nedostatku testosterónu) sa zakladá na príznakoch a prejavoch androgénnej deficiencie spolu s dôsledne potvrdenou nízkou hladinou TST (tabuľka 2, tabuľka 3). Základom je kompletne urologické vyšetrenie vrátane hormonálneho vyšetrenia, ako aj interné vyšetrenie. Subjektívne prejavy TDS sa hodnotia dotazníkom starnúceho muža (Aging Males' Symptoms Scale – AMS). Sexuálne zdravie môžeme hodnotiť dotazníkom sexuálneho zdravia (International Index of Erectile Function – IIEF 5): 0–10 bodov závažná ED, 11–15 stredná, 16–20 mierna ED. Diagnostické kritéria sa stanovili na konsenzuálnej konferencii Americkej endokrinologickej spoločnosti 2001 (2). Treba vylúčiť kontraindikácie – tabuľka 4 – v podstate len prítomnosť karcinómu prostaty, ostatné sú relatívne.

Prínos – význam liečby

U mužov s TDS substitučná liečba (testosterone replacement therapy – TRT) môže zmierniť prejavy nedostatku, ale mnohí muži sú obézni a polymorbídni a potrebujú aj zmenu životného štýlu, schudnúť a liečbu komorbidít, ktorá môže byť dôležitejšia ako len TRT. TRT má viacero benefitov ohľadne zloženia tela, zlepšenia metabolismu, psychologických a sexuálnych faktorov. Randomizované štúdie zistili vzťah medzi obnovenou fyziologickou hladinou TST, svalovým objemom a meranou svalovou silou m. quadriceps (9). Jedným z najvážnejších dôsledkov nedostatku TST je osteoporóza. Densitometria je objektívne hodnotenie kvality skeletu. Liečba s testosterónom dokázala zmeniť tento stav (graf 3). Napriek starnutiu sa stav kostnej hmoty vekom nezhoršoval, ale naopak zlepšoval. Ani

Graf 3. BMD hustota kostnej drene vstup, po 2 rokoch a 5 rokoch (23)**Tab. 5.** Preparáty pre TRT (EAU odporúčania 2018) (40)

Látka	Aplikácia	Výhody	Nevýhody
Testosteron undecanoate (Undestor cps 40 mg, Andriol, Testocaps)	Per os 2–6 cps každých 6 hodín	Absorbuje sa cez lymfatický systém, znížené zaťaženie pečene	Kolísanie hladín TST Potreba podávania niekoľkokrát cez deň, potreba príjmu mastných jedál
Testosterone undecanoate (Nebido 1 000 mg)	Intramuskulárne; injekcia každých 10–14 týždňov	Stabilné sérové hladiny	Nemožnosť vysadenia pri vedľajších účinkoch
Testosterone cypionate	Intramuskulárne; injekcia každé 2–3 týždne	Krátkodobo účinkujúci preparát umožňuje vynechanie v prípade vedľajších účinkov	Možné kolísanie hladín testosterónu
Testosterone enanthate	Intramuskulárne; injekcia každé 2–3 týždne	Krátkodobo účinkujúci preparát umožňuje vynechanie v prípade vedľajších účinkov	Možné kolísanie hladín testosterónu
Transdermálny TST	Gél alebo kožné náplasti (aplikácia denne)	Ustálené sérové hladiny, napodobňuje denné kolísanie	Iritácia kože v mieste aplikácie a možnosť interpersonálneho prenosu
Subdermálny TST (depotné pelety)	Subdermálna implantácia (každých 5–7 mesiacov)	Dlhodobá stálosť Konštantné hladiny sérového TST	Riziko infekcie a vysunutia implantátu

jeden muž nemal počas sledovaného obdobia žiadnu fraktúru. Liečba s TST má významne pozitívny účinok aj na hustotu kostí (23).

Telesná postava u mužov s TDS je ovplyvnená liečbou: znižuje sa objem tuku a narastá objem svalov (24). Viaceré ďalšie štúdie potvrdili zmenšenie obvodu pásu, zníženie váhy a zlepšenie lipidového profilu. TRT má priaznivý účinok na kontrolu glykémie a tukov, zníženie inzulínovej rezistencie, objem viscerálneho tuku u mužov s poruchou glukózovej tolerancie a lipidového profilu s následným znížením úmrtnosti (25, 26). Zistil sa silný vzťah medzi nízkou hladinou TST a zvýšenou kardiovaskulárnou mortalitou. Metaanalýzy a retrospektívne štúdie dokázali, že normálna hladina celkového a voľného TST znižujú celkovú úmrtnosť. Zlepšené je aj libido

a ED (24). Významné zlepšenie sa zistilo u mužov prejavmi depresie a tiež kognitívnych funkcií (27, 28).

Možnosti liečby suplementácie s TST (TRT)

Cieľom je obnoviť fyziologickú hladinu TST u mužov s nedostatočnou hladinou. V súčasnosti máme k dispozícii viacero preparátov. Líšia sa spôsobom podávania, farmakokinetikou a vedľajšími účinkami. Všetky možnosti sú v tabuľke 5. K dispozícii sú tabletky per os, intramuskulárne injekcie, transdermálny gél a náplasti. Krátkodobé preparáty sú preferované v úvodnej fáze, ak by boli vedľajšie účinky, aby sa dali rýchlo vysadiť. Najlepšie výsledky sa dosahujú s 3-mesačnými depotnými injekciami

Tab. 6. Odporúčania EAU 2019 pre sledovanie (40)

- Zhodnotiť odpoveď na liečbu po 3, 6 a 12 mesiacoch po začatí liečby a potom 1x ročne.
- Sledovať hladinu testosterónu, hematokrit po 3 a 6 mesiacoch, potom 1x ročne.
- Znížiť dávku TST alebo zmeniť preparát z intramuskulárneho na topický, alebo venesekcia, ak je hematokrit nad 0,54 %. Ak ostáva hematokrit zvýšený, zastaviť podávanie a obnoviť v nižšej dávke, keď sa hematokrit zníži.
- Vyšetriť prostatu DRE a PSA pred začatím liečby (TRT). Opakovať PSA po 3, 6 a 12 mesiacoch a potom 1x ročne.
- Vyšetriť mužov s ischemickou chorobou srdca pred TRT a pravidelné sledovanie počas liečby (EAU odporúčania 2018)

testosterón undecanoátu, muži dostanú 4 injekcie za rok, nemetabolizuje sa v pečeni, a tak sa nemusia kontrovať hepatálne parametre.

Komplikácie TRT

Lekári sa často zdráhajú ponúknuť TRT pre potenciálne riziko tejto liečby najmä starším mužom. Medzi najčastejšie pochybnosti patria možné dôsledky na prostatu, vznik rakoviny, kardiovaskulárne ochorenia, spánkové apnoe a polyglobúlia. Početné randomizované štúdie však tieto obavy vyvrátili.

Riziko rakoviny prostaty (KP)

V osemdesiatych rokoch minulého storočia sa verilo, že vyššia hladina TST spôsobuje KP. V deväťdesiatych rokoch prišlo k poznaniu, že zvýšený TST stimuluje len existujúci KP. Po roku 2000 sa predpokladalo, že zvýšený TST má vplyv na riziko KP len v perióde niekoľkých rokov. V 2010 veľké longitudinálne štúdie (Roddam a spol., 2008) odmietli možnosť časovej expozície. Z 18 prospektívnych štúdií, v ktorých sa vyšetrilo 3 886 mužov, sa zistilo, že nie je žiadna súvislosť medzi rakovinou prostaty a koncentráciou TST, voľného TST, dihydrotestosterónu. Sérové hodnoty SHBG boli mierne inverzne spojené s KP (29). Prívrženci androgénnej hypotézy argumentovali, že by boli potrebné systematické biopsie, ktoré by vylúčili, že zvýšený TST môže zvyšovať riziko KP. Muller a spol. ich realizovali v roku 2012. Vyšetřili 8 122 mužov, ktorí boli 4 roky sledovaní, a zistili, že KP nemá vzťah k sérovej koncentrácii androgénov. Zvýšený TST nie je predispozíciou KP a znížený TST nie je ochranný (30). Pravda je, že nikdy nebol daný žiadny dôkaz, ktorý by podporil všeobecnú teóriu, že vysoký TST je nebezpečný a nízky ochranný. Dôkazy proti androgénnej teórii boli vždy zrejme

každému, kto to chcel vidieť. KP sa vyskytuje u mužov vo vyššom veku, keď TST klesá. KP sa nikdy nevyskytuje u mladých mužov s najvyššou hladinou TST (31).

Nedávne štúdie (Nguyen a spol., 2016) poukazujú, že nie je zvýšené riziko vzniku nových prípadov rakoviny prostaty ani progresie ochorenia alebo biochemickej recidívy u hypogonádnych mužov s anamnézou nízkorizikového karcinómu prostaty (KP), ktorí sú liečení s TST (32). Hoci je jasné, že KP je citlivý na zmeny sérového TST pri nízkych koncentráciách, sú zrejme dôkazy, že rast KP sa stáva indiferentný pri vyšších koncentráciách. Najpravdepodobnejším mechanizmom pre stratu androgénovej citlivosti pri vyšších hladinách TST je konečná kapacita androgénneho receptora viazať androgén. Tento saturačný model vysvetľuje, prečo hladina sérového TST nemá vzťah ku KP v populácii a prečo podávanie TST u mužov s metastatickým KP zapríčiňuje rýchlu progresiu, ak boli predtým kastrovaní, ale nie u mužov hormonálne intaktných (31). Obávané prejavy KP, ako je vysoké Gleason Score, extrakapsulárne rozšírenie a biochemická recidíva po radikálnej prostatektómii, boli referované v spojení s nízkou, ale nie s vysokou hladinou testosterónu (31). V štúdiu bezpečnosti liečby Feneley a Carruthers našli 14 nových prípadov KP, ktoré sa vyskytli v jednom prípade na 212 rokov liečby, čo predstavuje priemerne po 2 966 rokov na muža. Čas do diagnózy bol od 1 do 12 rokov (priemerne 6,3 roka). Všetky nádory boli lokalizované a vhodné na kuratívnu liečbu. Podávanie TST nemalo žiadny významný účinok na hladinu celkového PSA, voľného ani pomer

F/T a žiadne úvodné PSA nemalo prediktívny vzťah k následnej diagnóze KP (33).

Ako reaguje tkanivo prostaty so sérovým TST? Androgénne hormóny uplatňujú svoje účinky na periférii po väzbe na androgénne receptory. Saturácia TST v prostatickom tkanive je extrémne nízka. Štúdie prostaty u ľudí, potkanov a psov preukázali, že TST hladina potrebná pre maximálnu väzbu androgénov je nízka 2–4 nM (60,120 ng/dL) (34, 35). Je jasné, že sérová hladina TST je približne polovičná, ako je hladina pri diagnóze hypogonadizmu (36). Tieto zistenia poukazujú, že tkanivo prostaty je saturované s TST, aj keď sú sérové hladiny extrémne nízke, toto sa vysvetľuje saturačným modelom. Podľa tohto vyššie hladiny TST nad touto hladinou nemajú významný účinok na prostatické tkanivo. Tieto nálezy sú podporené randomizovanou, placebom kontrolovanou štúdiou. Táto štúdia ukázala, že intraprostatické hladiny TST, dihydrotestosterónu a markery bunkovej proliferácie sa nezmenili, hoci hladina TST v sére stúpla po liečbe s TST v porovnaní s placebom kontrolovanou skupinou. Tieto dáta ukázali, že nie je priama súvislosť medzi sérovými hladinami TST a intraprostatickým hormonálnym stavom (37). Rozvoj KP je nezávislý od endogénnej hladiny TST. TRT pre symptomatický TDS nezvyšuje riziko rozvoja KP (37).

Obštrukčné spánkové apnoe (OSA)

Pôvodne sa myslelo, že TRT zhoršuje OSA a liečba u pacientov s OSA bola kontraindikovaná. Početné štúdie však nezistili žiadny dôkaz zhoršenia OSA na liečbe (38).

Rakovina prsníka u mužov

Ide o zriedkavé ochorenie s incidenciou menej ako 1 % všetkých rakovín. U mužov s anamnézou karcinómu prsníka je liečba kontraindikovaná.

Polyglobúlia

Nejde o skutočný vedľajší účinok, je to vlastne pozitívny anabolický účinok na kostnú dreň. U časti pacientov prichádza neskoro k spätnej regulácii a hladina hematokritu sa zvyšuje nad 0,54, zvyšuje sa aj hemoglobín a u časti mužov aj počet červených krviniek. V prípade prekročenia hornej hranice týchto hodnôt jednoducho predĺžime interval podávania (39).

Sledovanie

Muži, ktorí sú na TRT, by mali byť pravidelne sledovaní (klinické kontroly, laboratórne vyšetrenia, efekt liečby) (tabuľka 6).

Záver

Dostatočná hladina TST je veľmi dôležitá pre funkciu mnohých orgánových systémov a celkový dobrý zdravotný stav. Muži nad 40 rokov s ED a prejavmi nedostatku TST by mali byť tiež vyšetrení na TDS a MetS. Je dôležité neľiečiť len ED, ak súčasne zistíme TDS. Vhodnou liečbou môžeme významne zlepšiť kvalitu života postihnutých mužov. Liečba môže súčasne zabrániť možným spomínaným komplikáciám, spomaliť proces starnutia a predĺžiť kvalitný aktívny život.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATÚRA

1. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM and EAU recommendations. Eur Urol. 2005; 48: 1–4.
2. The Endocrine Society: 2nd annual consensus meeting on andropause. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 118–123.
3. Makhssida N, Shah J, Yan G, Fish H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: Implications for testosterone therapy. J Urol. 2005; 174: 827–834.
4. Fillo J, Levčikova M, Ondrušová M, Breza J, Labaš P. Importance of different Grades of abdominal Obesity on testosterone level, erectile dysfunction and clinical coincidence. Am J Men's Health. 2016; May: 1–6.
5. Nicolsi A, Moreira Jr. ED, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: crossnational study of prevalence and correlates of erectile dysfunction. Urology 2003; 61(1): 201–206.
6. Melman A, Gingel JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J. Urol. 1999; 161(1): 5–11.

7. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinley JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994; 151(1): 54–61.
8. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabro A, Chatenoud L, Colli E, et al. Frequency and determinant of erectile dysfunction in Italy. Eur. Urol. 2003; 37(1): 43–49.
9. Corona G, Mannucci E, Schulman C, et al. Psychologic correlates of metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. Eur Urol. 2006; 50: 595–604.
10. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone binding globulin, total testosterone and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 843–950.
11. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications Endocrinol Rev. 2005; 26(6): 833–876.
12. Khan R, Buse J, Ferranni E, Stern M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Asso-

- ciation for the study of Diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2289–2304.
13. Gooren LJ, Saad F. Recent insight into androgen action on the anatomical and physiological substrate of penile erection. Asian J. Androl. 2006; 8(1): 3–9.
14. Feldman HA. Age trends in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 589–591.
15. Man up: Is testosterone an elixir of youth? [online]. Dostupné z: <https://labiomed.org/news/man-up-testosterone-an-elixir-of-youth>.
16. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(1): 68–75.
17. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. Arch intern med. 2006; 166: 1660–1665.
18. Khaw K, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N. Endogenous Testosterone and Mortality Due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer

- in Men European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC – Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007; 116: 2694–2701.
19. Tivesten A, Mellstrom D, Jutberger H, et al. Low Serum testosterone and High Serum Estradiol Associate with Lower Extremity Peripheral Arterial Disease in Elderly Men. *J of the Am. College of Cardiology* 50. 2007; 11: 1070–1076
 20. Laaksonen DE, Niskanen I, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036–1041.
 21. Fillo J, Breza J, Levčíková M, Luha J, Vachulova A, Durdík Š, Labaš P. Occurrence of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome in patients with abdominal obesity. Where is a sufficient level of testosterone? *Int Urol Nephrol.* 2012; 44: 1113–1120.
 22. Tsai E, Boyko EG, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int. J. Obes. Relat. Metab disord.* 2000; 24: 485.
 23. Fillo J, Levčíková M, Luha J, Ondruš D. The effect of long-term testosterone replacement therapy on bone mineral density. *Bratislava Medical Journal* 2019; 120(4): 295–298.
 24. Saad F, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165: 675.
 25. Kapoor D, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 899.
 26. Muraleedharan V, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169: 725.
 27. Giltay EJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2010; 7: 2572.
 28. Zitzmann M, et al. Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109: 302.
 29. Roddam AV, Allen NE, Appeley P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 6; 100(3): 170–183.
 30. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, Andriole G, Castro-Santamaria R, Freedland SJ. Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer risk in the placebo arm of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events trial. *Eur Urol.* 2012; 62(5): 757–764. in EAU guidelines 2017.
 31. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol.* 2013; 189(1 Suppl): S26–S33.
 32. Nguyen TM, Pastuszak AW. Testosterone Therapy Among Prostate Cancer Survivors. *Sex Med Rev.* 2016; 4(4): 376–388.
 33. Feneley MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *J Sex Med.* 2012; 9(8): 2138–2149.
 34. Traish AM, Williams DF, Hoffman ND, Wotiz H. Validation of the exchange assay for the measurement of androgen receptors in human and dog prostates. *Prog Clin Biol Res.* 1988; (262): 145–160.
 35. 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. *International Society of Andrology, International Society for the Study of Aging Male, European Association of Urology, European Academy of Andrology, American Society of Andrology.* *Eur Urol.* 2009; 55(1): 121–130.
 36. Morgentaler A. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2007 Nov; 34(4): 555–563.
 37. Atan A, Tuncel A, Yesil S, Balbay D. Serum Testosterone Level, Testosterone Replacement Treatment, and Prostate Cancer. *Adv Urol.* 2013; 2013: 275945. Published online 2013 Sep 18.
 38. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med.* 2007; 4: 1241.
 39. Levčíková M, Dubravický J, Breza J, Luha J, Labaš P, Fillo J. Testosterone replacement therapy (TRT) and its effect on bone marrow. How serious is it and is there a true polyglobulia? *Bratisl Med J.* 2017; 118(11): 654–657.
 40. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. EAU guidelines on Male hypogonadism. EAU 2018 Copenhagen.