

Nedostatek testosteronu v dospělosti, diagnostika a možnosti terapeutické substituce

doc. MUDr. Taťána Šrámková, CSc.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně

Urologická klinika 1. LF a VFN v Praze

Klinika traumatologie LF MU v Brně

Hypogonadismus s pozdním začátkem v dospělosti představuje významný zdravotní problém, protože na základě vztahu nízkých hladin testosteronu a diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a osteoporózy vede ke snížení délky i kvality života. Hypogonadální muži umírají dříve než muži dostatečně zásobení androgeny a na této skutečnosti se výrazně podílejí kardiovaskulární onemocnění a diabetes. Diagnostika deficitu testosteronu vyžaduje laboratorní potvrzení abnormální hladiny a přítomnost klinických projevů. Je-li diagnóza potvrzena, je doporučena úprava životního stylu a testosteronová substituce injekční, orální nebo transdermální. Volba formy androgenní terapie by měla být provedena na základě preference pacienta, farmakokinetiky, nákladů na léčbu s dosažením hladiny testosteronu v terapeutickém rozmezí (obvykle > 12 až < 18 mmol/l) v souladu s doporučeními Evropské urologické společnosti. Pacient musí být pravidelně monitorován provedením fyzikálního vyšetření včetně vyšetření prostaty a komplexní analýzou séra. Benefitem léčby pro pacienta je dosažení fyziologických hladin testosteronu, zlepšení sexuálních funkcí, svalové síly a hmoty, zvýšení energie, kostní denzity, pocitu životní pohody a zlepšení kardiovaskulární morbidity.

Klíčová slova: testosteron, hypogonadismus s pozdním začátkem v dospělosti, androgenní substituční léčba, transdermální testosteron.

Testosterone deficiency in adulthood, diagnosis and possibilities of therapeutic substitution

Late-onset hypogonadism in adulthood represents a significant health problem because, based on the association of low testosterone levels with diabetes, cardiovascular disease and osteoporosis, it leads to reduced length and quality of life. Hypogonadal men die earlier than men with a sufficient supply of androgens, and cardiovascular disease and diabetes contribute significantly to this. The diagnosis of testosterone deficiency requires the presence of clinical manifestations and laboratory confirmation of its abnormal level. If the diagnosis is confirmed, lifestyle modification and injectable, oral or transdermal substitutions are recommended. The choice of the form of androgen therapy should be made on the basis of patient preference, pharmacokinetics, cost of treatment with achieving a testosterone level at half the normal level according to the recommendations of European Association of Urology. The patient must be regularly checked up by performing a physical examination including prostate examination and comprehensive serum analysis. The benefit of the treatment for the patient is the achievement of physiological levels of testosterone, improvement of sexual functions, muscle strength and mass, increase of energy, bone density, feeling of well-being and improvement of cardiovascular morbidity.

Key words: testosterone, late-onset adult hypogonadism, androgen therapy, transdermal testosterone.

Úvod

Mužský karyotyp s genetickou výbavou 46XY je předpoklad přirozené kaskády dějů:

GnRH (gonadotropiny uvolňující hormon, gonadoliberin) je odpovědný za sekreci hypofyzárních hormonů FSH (folikuly stimulující hor-

mon) a LH (luteinizační hormon). LH působí na Leydigovy buňky varlat produkující testosteron. FSH je odpovědný za spermatogenezi.



doc. MUDr. Taťána Šrámková, CSc., Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně, Urologická klinika 1. LF a VFN v Praze, Klinika traumatologie LF MU v Brně
tatana.sramkova@mou.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(2):72-79

Článek přijat redakcí: 7. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2023

Testosteron principem negativní zpětné vazby tlumí sekreci LH i FSH. Narušení fyziologických poměrů na kterémkoli stupni této kaskády dějů vede ke změnám, které se manifestují jako hypogonadismus. Nález vysokých hladin FSH a LH predikuje příčinu poruchy na úrovni testes. Nález nízkých hladin FSH a LH vyžaduje diagnostické odlišení hypofyzárního (sekundárního) od hypotalamického (terciárního) hypogonadismu (1).

Testosteron je nejdůležitějším zástupcem androgenů, jejichž produkce je řízena hypotalamo-hypofyzárním systémem. Testosteron je produkován u mužů ze dvou třetin v Leydigových buňkách varlete, které obsahují receptory pro hypofyzární LH. V normálních varlatech je přítomno asi 25 mg testosteronu, denně se v průměru vylučuje 5–10 mg, jednu třetinu produkce obstarávají nadledviny. Varlata také produkují menší množství jiných androgenů. Androgeny hrají klíčovou roli v mužské reprodukci a sexualitě. Testosteron má nepostradatelnou funkci v embryonálním období, kdy určuje vývoj mužského fenotypu, a na konci embryonálního vývoje iniciuje sestup varlat do šourku. Je rozhodující pro vývoj a růst mužských pohlavních orgánů a nepostradatelný pro pubertu, mužskou fertilitu, mužskou sexualitu, tvorbu svalů, typicky mužskou stavbu těla, mineralizaci kostí, metabolismus tuků a kognitivní funkce (1, 2). Stimuluje spermatogenezi. Testosteron má anabolickou a androgenní účinnost, zvyšuje objem kostní hmoty a ukládání kalcia, stimuluje růst svalů, potlačuje známky zánětu, má imunomodulační aktivitu, potlačuje expresi TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor), cytokinů IL-1beta, IL-6 a zvyšuje tvorbu anti-aterogenního cytokinu IL-10. Má protektivní vliv na některé rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou obvod pasu či růst HDL-cholesterolu. Stimuluje lipolýzu, inhibuje aktivitu lipoprotein-lipázy. Testosteron řídí strukturální integritu penisu nezbytnou pro regulaci funkce penisu stejně jako enzymatickou aktivitu v corpora cavernosa včetně pozitivního působení na tvorbu oxidu dusnatého (NO). Testosteron zvyšuje aktivitu NOS (syntáza oxidu dusnatého), produkci NO, ovlivňuje vaskulární tonus, cévní dilataci a cévní průtok, a tím erekci (2).

Hypogonadismus v dospělosti, Late-onset hypogonadism

Hypogonadismus u dospělých, hypogonadismus s pozdním začátkem v dospělosti (LOH – Late-onset Hypogonadism, synonymum Testosterone Deficiency Syndrome – TDS) je definován jako nedostatek testosteronu, obvykle spojený s klinickými příznaky nebo subjektivně prožívanými příznaky u muže, který měl normální pubertální vývoj.

Mužský hypogonadismus může nepříznivě ovlivnit mnohočetné funkce orgánů a kvalitu života (QoL). Je nejčastější formou hypogonadismu. Na rozdíl od ženského přechodu nevede stárnutí u mužů k plné ztrátě fertility. Stejně tak útlum sekrece testosteronu nepostihuje všechny muže stejně (3).

Klasifikace

V roce 2017 Grossmann a Matsumoto navrhli novou klasifikaci hypogonadismu dospělých mužů, rozlišování funkčního hypogonadismu od organického. Muži středního a staršího věku (≥ 50 let), kteří jsou obézní a trpí komorbiditami, mají sníženou hladinu testosteronu a klinické příznaky odpovídající nedostatku androgenů. Obvykle nevykazují anatomickou patologii osy hypotalamus-hypofýza-varlata, ale mají funkční hypogonadismus, který je potenciálně reverzibilní a může reagovat na změnu životního stylu (úbytek váhy, pohyb) a kompenzaci komorbidit. Funkční hypogonadismus je důsledkem komorbidit/současné podávaných léků. Léčba základních příčin funkčního hypogonadismu a symptomů by proto měla doprovázet substituční terapii testosteronem (4).

Epidemiologie

Prevalence hypogonadismu se zvyšuje s věkem. Hlavními příčinami jsou centrální obezita a další přidružená onemocnění (např. diabetes) a celkově špatný zdravotní stav (5). U zdravých stárnoucích mužů dochází pouze k pozvolnému, malému poklesu testosteronu. U „zdravých“ mužů ve věku 40–79 let se vyskyt hypogonadismus pohybuje mezi 2,1 a 5,7% (3).

Fyziologický pokles hladiny testosteronu začíná od 35. roku věku, roční pokles je o 0,4% celkového testosteronu. Vysoká prevalence tzv. symptomatického hypogonadismu je ve specifických populacích pacientů

s diabetem 2. typu (DM2T), metabolickým syndromem (MetS), obezitou, kardiovaskulárním onemocněním (KVO), s chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální (CHOPN), onemocněním ledvin a onkologickým onemocněním (3, 5). Nedostatek testosteronu je běžný u obézních mužů a je spojen se zmnožením viscerálního tuku, ale také vede k ukládání lipidů v játrech, svaích, cévách, vede k ateroskleróze. Ateroskleróza je chronické zánětlivé onemocnění, při kterém jsou uvolňovány do oběhu prozánětlivé cytokiny, které potlačují uvolnění testosteronu z osy hypotalamus-hypofýza-gonády (5). Je přímá vazba mezi DM2T a LOH: 42% mužů s DM2T má hypogonadismus. Třicet procent mužů s erektilní dysfunkcí (ED) má koexistující hypogonadismus (3). Muži s obezitou, metabolickým syndromem a DM2T mají nízký celkový a volný testosteron a nízký globulin vázající pohlavní hormony (SHBG). A nález nízké hladiny testosteronu a/nebo SHBG predikuje rozvoj metabolického syndromu a DM2T (5). Viscerální obezita u mužů s nízkou hladinou testosteronu, metabolickým syndromem a/nebo diabetem 2. typu působí prostřednictvím prozánětlivých faktorů, které přispívají k vaskulární endoteliální dysfunkci s nepříznivými následky, jako je zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a erektilní dysfunkce (3).

Etiologie symptomatického hypogonadismu, komorbidit

Nedostatkem testosteronu jsou ohroženi polymorbidní muži, obézní, s DM2T, nemající pohyb, muži s viscerální obezitou, aterosklerózou, osteoporózou, renální insuficiencí, hemodialyzovaní i s onemocněním jater. Diabetici, zejména ti s diabetickými komplikacemi jako retinopatie, nefropatie a polyneuropatie, mají vyšší prevalenci andropauzálních symptomů, jako jsou ED, poruchy spánku či deprese (6, 7).

Velmi pravděpodobně budou mít nízkou hladinu testosteronu muži s diagnostikovanou infertilitou, onemocněním, ozářením či po úrazu hypofýzy i ti, kteří zneužívají drogy. Některé druhy chemoterapie vedou k poškození Leydigových buněk varlete, což vede k vyvolání symptomatologie charakteristické pro hypogonadismus (1, 3).

Klinický obraz

Symptomy spojené s nedostatkem testosteronu jsou často nespecifické, patří k nim únava, neschopnost zvládat intenzivní činnost, ztráta energie či slabost. K sexuologovi/andrologovi nemocného často přivede nízké libido, snížení frekvence sexuální aktivity, ztráta spontánních erekcí, ale i ED. Někdy si muži stěžují na méně intenzivní ejakulaci a snížený objem ejakulátu. Popisují úbytek svalové síly i hmoty, přírůstek na váze, abdominální obezitu (obvod pasu ≥ 102 cm), poruchy spánku, noční pocení a návaly horka, muži i jejich partnerky si stěžují na podrážděnost, zvýšenou afektivní dráždivost, sníženou spokojenost a změnu nálady, smutek, popisují symptomy deprese, problémy s krátkodobou pamětí, sníženou schopnost soustředit se, ztrátu sebevědomí. Významný nedostatek testosteronu vede k neplodnosti (1, 2, 3). Prevalence psychosomatických symptomů a metabolických rizikových faktorů byla ve studii stárnoucích mužů spojena s klesajícími hladinami androgenů, př. ztráta libida byla signifikantně asociována s hladinou testosteronu < 15 nmol/l, diabetes a deprese u mužů s testosteronem < 10 nmol/l a ED korelovala s hladinami testosteronu < 8 nmol/l, avšak žádný důkaz pro koncentraci testosteronu a odpovídající symptomy deficitu neexistuje (8).

Hypogonadální muži mají zvýšené riziko KVO. TDS je spojen s přítomností aterosklerózy a rizikovými faktory KVO, jako jsou viscerální obezita, inzulinová rezistence a hyperglykemie, dyslipidemie, hypertenze. Hypotestosteronemie se tak stává prediktorem iktu a ischemických atak a predikuje kardiovaskulární a celkovou mortalitu (9).

Erektilní dysfunkce spojená s nálezem nízké hladiny testosteronu představuje první nápadný příznak KVO či DM2T. Epidemiologické studie prokazují, že muži mající nízkou hladinu testosteronu, se dožívají nižšího věku a mají vyšší úmrtnost na kardiologická, onkologická, ale i respirační onemocnění (10). Ačkoli deficit androgenů hraje při mužském stárnutí klíčovou roli, dochází také k jiným endokrinním změnám. Negativní změny se týkají somatotropinu, melatoninu, funkce štítné žlázy, endokrinní funkce pankreatu, leptinu, vlivem hormonů dochází ke změnám v energetickém metabolismu, ale i ve vodním a minerálním hospodaření včetně vápníku (2).

Diagnostika

Diagnóza mužského hypogonadismu s pozdním začátkem v dospělosti musí zahrnovat perzistentní klinické symptomy a biochemické důkazy nedostatku testosteronu (Obr. 1).

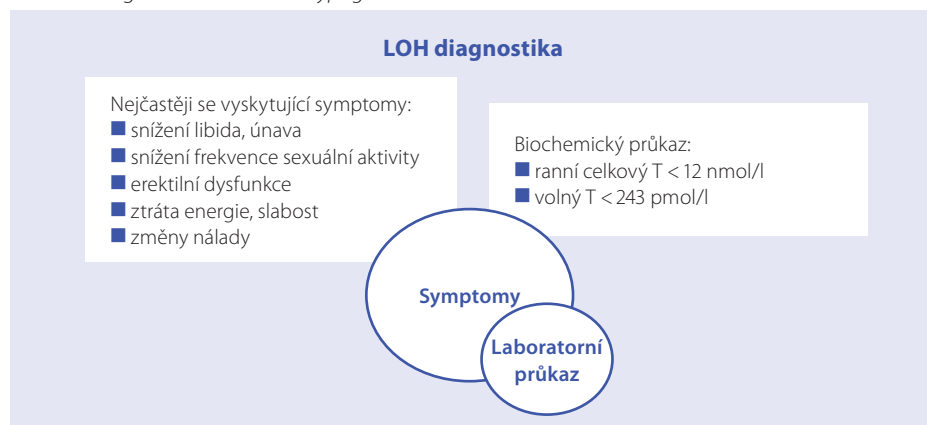
U muže s podezřením na LOH je doporučeno komplexní vyšetření somatické, laboratorní a dotazníkové. Při somatickém vyšetření je třeba se zaměřit na gynekomastii, ochlupení, stanovení BMI (Body Mass Index), měření obvodu pasu, vyšetření varlat a penisu, provedení digitálního rektálního vyšetření prostaty a zhodnotit kardiovaskulární status nemocného (Tab. 1). Kromě stanovení hladiny celkového testosteronu (total T, tT) je třeba vyšetřit krevní obraz, hladinu prolaktinu (PRL), LH a FSH, s výhodou v rámci diferenciální diagnostiky je vyšetření tyreoidu stimulujícího hormonu (TSH) (1, 2, 3). U dvojnásobné hladiny PRL je doporučeno provést MRI (magnetická rezonance) hypotalamo-hypofyzární oblasti, stejně jako u mužů s hladinou testosteronu < 6 nmol/l (3). Obezita značně snižuje koncentraci SHBG, je třeba u obézních neposuzovat deficit testosteronu jen na základě celkového testosteronu, ale ověřit snížení volného testosteronu, fT (5). Vyšetření hladiny testosteronu se provádí biochemickými testy, odběr krve je vhodné

realizovat nalačno mezi 7. a 11. hodinou, protože hladina testosteronu vykazuje cirkadiální variaci, která přetrvává i u stárnoucích mužů, a hladiny testosteronu jsou potenciálně ovlivněny příjmem potravy (1, 2, 3). Dle Guidelines EAU (Doporučení Evropské urologické společnosti) diagnóza mužského hypogonadismu musí splňovat nález nízké hladiny testosteronu < 12 nmol/l (dolní rozmezí tT = 8–12 nmol/l), volný testosteron fT < 243 pmol/l a klinické symptomy verifikované např. Dotazníkem stárnutí muže (Obr. 2); výsledek testu je pozitivní, pokud je skóre > 26 bodů (3, 11, 12). I když výsledné skóre sebeposuzovacího dotazníku nemusí korelovat s naměřenou hladinou testosteronu, je užitečné tuto škálu pacientovi prezentovat pro analýzu dílčích symptomů hypogonadismu s cílem jasně potvrzené diagnózy TDS.

Diferenciální diagnostika

Subjektivně prožívané příznaky nejsou specifické (únava, ztráta energie, snížení svalové síly, poruchy paměti), proto je nezbytná diferenciální diagnostika LOH a spolu s tím odhalení dosud nediagnostikovaných komorbidit. Je třeba vyloučit depresi, demenci, hypothyreózu či hemochromatózu, chronickou renální insuficienci, onkologické onemocnění, cystickou fibrózu, infekci HIV, CHOPN, DM,

Obr. 1. Diagnostika Late-onset hypogonadismu



Tab. 1. Diagnostika LOH

1	Vytipování vhodného pacienta, kterým je každý muž > 40 let stěžující si na únavu, ztrátu libida, erektilní dysfunkci, poruchu nálady, predikci může být obezita a/nebo diabetes, metabolický syndrom.
2	Provedení odběru krve ráno nalačno mezi 7. a 11. hodinou, doporučuje se opakovat měření 1–2x s měsíčním odstupem. Měříme hladinu celkového testosteronu, tT, PRL (prolaktin), FSH (folikulostimulační hormon), LH (luteinizační hormon), doplnění MRI hypofýzy při dvojnásobné hladině prolaktinu nebo tT < 6 nmol/l.
3	Komplexní somatické vyšetření: prsní žlázy (gynekomastie), charakter ochlupení, BMI (body mass index), obvod pasu, velikost a konzistence varlat i penisu, digitální rektální vyšetření prostaty.
4	Vyplnění Dotazníku stárnutí muže nebo výčet symptomů LOH udávaných pacientem.

metabolický syndrom, ale i alkoholismus, prodělané kraniotrauma či aktinoterapii v oblasti hypotalamo-hypofyzární.

Pozornost je třeba věnovat lékům, které zvyšují hladinu PRL a/nebo snižují libido a mohou vést k nedostatku testosteronu: jde o blokátory dopaminových receptorů, jako jsou neuroleptika, antiemetika, léky interferující s alfa-adrenergickým systémem, metyldopa, estrogeny, opiáty, antagonisté histaminových H2 receptorů, antiandrogeny, betablokátory, anxiolytika, antidepressiva či kortikosteroidy (1, 2, 3).

Léčba, substituční terapie testosteronem, testosterone replacement therapy, TRT

Léčba by měla být doporučena výhradně mužům, kteří mají klinické příznaky hypogonadismu, jež jsou spojeny s opakovaně verifikovanou subnormální hladinou testosteronu. Použití TRT u eugonadálních mužů není indikováno. Substituční terapie testosteronem je neúčinná, pokud výchozí hladiny testosteronu jsou $> 12 \text{ nmol/l}$, terapeutické odezvy je dosaženo u nemocných s testosteronem $< 12 \text{ nmol/l}$, lepších výsledků je dosaženo u nemocných s klinickými symptomy hypogonadismu a testosteronemií $< 8 \text{ nmol/l}$ (3). Jako metoda první volby by TRT v monoterapii měla být použita u mužů se symptomatickým hypogonadismem a mírnou ED. U těžších forem ED je doporučena kombinace PDE5i a testosteronové léčby, protože vede k lepším výsledkům (3). Hypogonadismus při obezitě má být léčen nejen testosteronovou substitucí, ale i redukcí váhy, nejúčinnější metoda je bariatrická chirurgie (4). Substituční terapie testosteronem by měla být dlouhodobá. Jejím cílem je dosažení fyziologických hladin testosteronu > 12 a $< 18 \text{ nmol/l}$, zlepšení sexuálních funkcí, svalové síly, zvýšení energie, kostní denzity, zvýšení pocitu životní pohody a zlepšení kardiovaskulárních rizikových faktorů a kardiovaskulární morbidity. Substituční léčbu však podstupuje $< 10\%$ postižených mužů (3). Prvním krokem po potvrzení diagnózy LOH je doporučení úpravy životního stylu, zejména úbytek hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity, přestože je tímto dosaženo pouze malé zvýšení hladiny T. Před započatím

Obr. 2. Dotazník Aging Male Score (AMS)

Test pro muže – dotazník AMS

Které z následujících příznaků na sobě v současné době pozorujete?

Prosím, zakroužkujte u každé otázky jedno okénko.

Dole sečtěte body ve všech sloupcích a pak celkové skóre.

		trůbec ne	málo	občas	často	velmi často
		1	2	3	4	5
1	Ztrácíte pocit celkové pohody					
2	Bolesti kloubů a svalů					
3	Silné pocení					
4	Problémy se spánkem					
5	Zvýšená potřeba spánku, častý pocit únavy					
6	Podrážděnost					
7	Nervozita					
8	Úzkost					
9	Fyzická vyčerpanost/nedostatek sil					
10	Snížení svalové síly					
11	Depresivní stavy					
12	Pocit, že to nejlepší již máte za sebou					
13	Pocit vyhoření, pocit, že jste na dně					
14	Zmenšení růstu ochlupení					
15	Snížení schopnosti/frekvence sexuálního styku					
16	Pokles počtu ranních erekcí					
17	Snížení sexuální potřeby/libida					
	Máte nějaké další problémy?	ANO	NE			

Pokud ano, prosím, popište je:

CELKEM

Pokud jste dosáhl skóre 26 a více, může se ve Vašem případě jednat o nedostatek testosteronu.

Měl byste se obrátit na svého lékaře (urologa/praktického lékaře), který Vám vyšetří množství testosteronu (z krve) a doporučí řešení.

androgenní substituce musí být provedena komplexní krevní analýza zahrnující vyšetření hematokritu (hodnota by měla být 48–50 %, aby se zabránilo jeho patologickému zvýšení během léčby, zvláště u rizikových mužů, jako jsou pacienti s CHOPN a obstrukčním syndromem spánkové apnoe), lipidového profilu, glykemie, PSA. Zhodnocení kardiovaskulárního statusu je doporučeno před započatím léčby a pravidelně během léčby (3) (Tab. 2). Dnes je testosteron používán nejen v rámci hormonální substituce při jeho deficitu, ale na druhé straně je zneužíván jako doping pro své anabolické působení.

Formy testosteronové substituce

Testosteron jako léčivý přípravek je dostupný ve formě tablet, injekcí a transdermální ve formě gelů. Výběr formy substituce závisí na dohodě lékaře a plně informovaného pacienta. Podle Guidelines EAU by v terapii měly být preferovány krátkodobě působící transdermální gely, protože nejlépe napodobují denní rytmus sekrece testosteronu.

Efekt perorální TRT (testosteron undekanoát) je limitovaný. Hlavní nevýhodou je interakce s tučným jídlem, nepravidelná střevní absorpce perorálních léků, která ztěžuje dosažení individuální optimální terapeutické dávky, a nutnost užívání léku několikrát denně k dosažení stabilních plazmatických hladin testosteronu. Depotní intramuskulární injekce (testosteron undekanoát a směs esterů testosteronu ve formě depotních injekcí) s frekvencí aplikace jedenkrát za tři týdny nebo jedenkrát za 10–14 týdnů jsou pro pacienty pohodlné, ovšem s riziky, které s sebou nese dlouhodobé působení depotního preparátu včetně rizika návratu symptomů TDS před koncem aplikačního období, což řada pacientů špatně toleruje. Nevýhodou je kromě bolestivé aplikace (olejový roztok) nevyrovnaná plazmatická hladina testosteronu (Tab. 3). Krátce působící gely by měly být upřednostněny při zahajování léčby i z důvodu jejího snadného přerušení při možných nežádoucích účincích (3). V ČR jsou dostupné dva přípravky transdermálního gelu (13).

Gel je rychle absorbován stratum corneum a vytváří rezervoár v podkoží, odkud

Tab. 2. Zásady substituční androgenní léčby

Je-li diagnóza LOH potvrzena, je doporučena modifikace životního stylu, zejména úbytek hmotnosti, zvýšení fyzické aktivity, kompenzace komorbidit a substituce T, testosterone replacement therapy, TRT.
Před započítím TRT by mělo být provedeno vyšetření hematologické, kardiovaskulární, prsních žláz a prostaty. Vyhodnotit výsledky laboratorních a klinických vyšetření, respektovat kontraindikace: flolidní karcinom prostaty a mammy, srdeční selhání dle NYHA stupeň 3 a 4, infertilita s aktivní touhou dosažení koncepce, hematokrit > 0,50, těžký stupeň benigní hyperplazie prostaty.
První linie TRT je dle Guidelines EAU použití transdermálního gelu.
Podrobná edukace o použití transdermálního gelu a realizaci bezpečnostních opatření by měla doprovázet předpis TRT: definované množství gelu musí být naneseno na kůži nejčastěji v oblasti ramene. Gel musí být jemně rozetřen na kůži v tenké vrstvě. Není nutné ho do kůže vmasírovat, nechá se 3–5 minut zaschnout. Pacient si po aplikaci umyje ruce mýdlem a vodou. Nejméně 2 hodiny, lépe 6 hodin by se pacient neměl sprchovat či koupat a neměl by mít sexuální styk. Gel se nesmí aplikovat na oblasti genitálií, protože vysoký obsah alkoholu může způsobit místní podráždění.
Ustálené hladiny transdermálního testosteronu v plazmě jsou dosaženy přibližně druhý den léčby. Aby mohlo být upraveno dávkování testosteronu, musí být měřeny hladiny testosteronu v séru ráno, nejméně 2 hodiny po aplikaci transdermálního gelu. Doporučeno je hladinu T zkontrolovat po týdnu aplikace gelu s testosteronem.
Pravidelné sledování by mělo být v intervalech nejprve po 3, 6 a 12 měsících a poté každoročně: hematokrit (do 0,54), hemoglobin, lipidový profil, minerály, aktivita transamináz, glykemie, PSA, T, provedení DRE a zhodnocení kardiovaskulárního statusu nemocného. Pokud při TRT je hematokrit > 0,54, je doporučeno snížit dávku T a změnit aplikační formu z intramuskulární na topickou, pokud hematokrit stále zůstává zvýšený, je třeba přerušit TRT a obnovit po normalizaci hematokritu, ale v nižší terapeutické dávce.
Androgenní substituce může být použita v monoterapii v léčbě lehké ED u mužů s LOH.
U mužů s ED užívajících PDE5i androgenní substituce zvyšuje jejich terapeutický efekt.
Monitorace hladiny T při TRT: u transdermálního gelu > 2 hodiny po aplikaci, u tříměsíční depotní injekce (testosteron undekanoát) před další aplikací injekce, u třítydenní depotní testosteronu (směs esterů testosteronu) se krev odebírá uprostřed cyklu.

je nepřetržitě dodáván po 24 hodin po jedné denní aplikaci. Pacient musí být poučen o aplikaci gelu na kůži (nejčastěji v oblasti ramene) a opatřeních vedoucích k eliminaci rizika přenosu testosteronu na jinou osobu. Účinek gelových forem nastupuje velmi rychle do 24 hodin a trvá přibližně 48 hodin, což umožňuje rychle posoudit dosažený klinický efekt a individuálně přizpůsobit dávku. První měření s možnou úpravou dávky je po týdnu aplikace. Vždy při kontrolních odběrech by pacient měl být lačný. Odběr se provádí 2–4 hodiny po aplikaci gelu. Měření je někdy třeba opakovat, protože hladiny testosteronu se mohou lišit. Může se stát, že kůže nad místem vpichu do žíly je kontaminována gelem, což výrazně zkresluje výsledky (3). Při denní aplikaci testosteronového gelu je dosaženo fyziologické hladiny bez jejího kolísání a v případě potřeby může být terapie kdykoli ukončena, to jsou hlavní důvody, proč preferovat v TRT transdermální gely. Nutnost každodenní aplikace a dodržení techniky však u některých nemocných zhoršuje compliance. Sublinguální (sublinguální) a bukalní testosteron (denní podání, efektivní, dobře tolerovaná léčba), subdermální depotní testosteron (testosteronové pelety, implantace každých 5–7 měsíců, riziko infekce a odloučení implantátu) či transnazální přípravky testosteronu nejsou v ČR registrovány. Léčba gonadotropiny se u mužů s LOH nepoužívá, její indikaci představuje infertilita mužů s organickým hypogonadismem (3).

Tab. 3. Substituční androgenní léčba dostupná v ČR

Generický název	Způsob podání	Dávkování
Testosteron propionas, decanoas, phenylpropionas, isocaproas	intramuskulární	250 mg/ml 1 × 3 týdny
Testosteron undecanoas	intramuskulární	1 000 mg/4 ml 1 × 10–14 týdnů
Testosteron undecanoas	perorální	40 mg/tob., úvodní dávka 120–160 mg/den (3–4 tob.), pak 40–120 mg tj. 1–3 tob. pro die
Testosteron gely	transdermální	Normální hladiny T je dosaženo 4 hodiny po aplikaci, po vysazení se hladina T vrací k hodnotám před léčbou během 4 dnů, 1 × denně

Bezpečnost testosteronové substituční léčby

Absolutní kontraindikace TRT jsou neléčený karcinom prsu a prostaty, akutní kardiovaskulární příhoda stejně jako nekontrolované srdeční selhání, hematokrit $\geq 54\%$ a u mužů s aktivní touhou po dítěti; TRT potlačuje endogenní sekreci testosteronu i spermatogenezi (1, 2, 3).

Relativní kontraindikace představují závažné symptomy dolních močových cest (LUTS, IPSS > 19), základní hematokrit 48–50 % a familiární anamnéza žilního tromboembolismu, který byl zachycen u mužů se základní diagnózou trombofilie, jako jsou Leydenská mutace, protrombinové mutace a homocysteinurie (3).

Terapie testosteronem není spojena s rizikem vzniku nové kardiovaskulární příhody.

Prohlášení Evropské lékové agentury (European Medicines Agency, EMA) z 21. 11. 2014 potvrzuje, že neexistují konzistentní důkazy zvýšeného rizika srdečních problémů v souvislosti s užíváním léčivých přípravků s testosteronem u mužů s hypogonadismem.

To však nevylučuje nutnost zhodnocení kardiovaskulárních rizikových faktorů před zahájením léčby a jejich pravidelné sledování během léčby. Muže s hypogonadismem, existujícím KVO, anamnézou TEN (tromboembolická nemoc) nebo chronického srdečního selhání je třeba léčit opatrně, po konzultaci s kardiologem, za pečlivého klinického sledování a pravidelného měření hladin testosteronu a hematokritu. Randomizované kontrolované studie podporují hypotézu, že substituční terapie nevede k histologickým změnám prostaty. Symptomatictí hypogonadální muži po operaci lokalizovaného karcinomu prostaty, kteří jsou bez evidentních známek aktivní nemoci (PSA, abnormální DRE (digital rectal examination), kostní/viscerální metastázy, mohou podstoupit TRT. Použití testosteronové terapie u mužů dříve léčených pro karcinom prostaty by mělo být plně prodiskutováno s pacienty a mělo by být omezeno na jedince s nízkým rizikem recidivy (Gleason < 8, stadium cT1–2a, předoperační PSA < 10 ng/ml) a nesmí být zahájeno dříve než za rok po operaci. Stejně tak u indikovaných pacientů s nízkorizikovým karcinomem prostaty

INZERCE

lécených radioterapií je možno dle EAU doporučit testosteronovou substituci. Dlouhodobé účinky léčby testosteronem v tomto nastavení jsou však stále neznámé a vyžadují další zkoumání, v tomto ohledu by měl být pacient edukován (3).

Není žádný důkaz pro vztah mezi substituční terapií testosteronem a obstrukční spánkovou apnoí.

Pacient musí být pravidelně monitorován provedením fyzikálního vyšetření, vyhodnocením rizikových faktorů KVO, komplexní analýzy séra a DRE, a to v intervalech 1, 3 a 6 měsíců po zahájení léčby, pak každých 12 měsíců (Guidelines EAU). Starší nemocné s ohledem na kardiovaskulární morbiditu sledujeme v půlročních intervalech.

Benefit testosteronové substituce

Benefitem léčby testosteronem je dosažení normální hladiny testosteronu, zvýšení libida a sexuální spokojenosti, obnovení kvality erekce u mužů s lehkou ED. Benefitem podávání testosteronu u pacientů s ED je zvýšení účinnosti inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i). Testosteronová terapie vede ke zlepšení sexuálních symptomů hypogonadismu již za 3 měsíce. TRT vede ke zmírnění lehčích symptomů deprese, ke zvýšení energie, pocitu životní pohody, zvýšení svalové síly a hmoty, snížení tukové hmoty, zvýšení kostní minerální denzity a zlepšení kardiovaskulární morbidity. TRT po 12 měsících vede ke zlepšení některých důležitých modifikovatelných rizikových faktorů KVO: snížení LDL-cholesterolu a triglyceridů, růst HDL-cholesterolu, zmenšení obvodu pasu, snížení BMI, zlepšení kontroly glykemie, snížení glykemie a inzulínové rezistence (Obr. 3). U mužů s MetS a DM2T byl prokázán přínos TRT v KV riziku včetně snížení centrální obezity, inzulínové rezistence, celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu a suprese cirkulujících cytokinů. Přesvědčivý efekt TRT (dle výsledků randomizovaných kontrolovaných studií, RCT) nebyl prokázán na kognitivní funkci stejně jako na QoL. Testosteron v kombinaci s inhibitorem 5-alfa-reduktázy dutasteridem vede ke zvýšení dostupnosti testosteronu, redukci objemu prostaty a snížení koncentrace PSA (1, 2, 3).

Rizika testosteronové substituce

Komplikací TRT může být polycytemie. Zvýšený hematokrit je nejčastějším nežádoucím účinkem léčby testosteronem, obvykle se projeví mezi 3. a 12. měsícem léčby. Polycytemie se může objevit po zvýšení dávky testosteronu nebo po změně aplikační formy, zvláště po přechodu z transdermální substituce na injekční depotní, a rozvoji komorbidit, která může souviset se zvýšením hematokritu (respirační či hematologická onemocnění). Léčba testosteronem není spojena se zvýšeným rizikem TEN. Přesto u pacientů s rodinnou anamnézou TEN by mělo být provedeno vyšetření s vyloučením trombofilie, stejně tak se musí vzít v úvahu možné rizikové faktory polycytemie jako kouření a chronické respirační onemocnění (3). K dalším možným komplikacím TRT patří alergické reakce u pacientů alergických na sóju a burské oříšky při aplikaci depotních esterů testosteronu (obsahují podzemnicový, arašídový olej), hyperkalcemie u onkologicky nemocných s metastázami do kostí, progresse subklinického karcinomu prostaty, porucha spermatogeneze u mužů plánujících koncepci. Byla popsána tuková embolie jako důsledek chybné aplikace depotních injekcí (13). U pacientů se závažnou srdeční, hepatální nebo renální insuficiencí či s ischemickou chorobou srdeční může léčba testosteronem způsobit komplikace charakterizované edémem se srdečním selháním nebo bez něj, TRT musí být okamžitě ukončena. V případě podrážděnosti, nervozity, agresivity, vzestupu na váze, prolongovaných nebo častých

erekcí je doporučena úprava dávkování či změna aplikační formy.

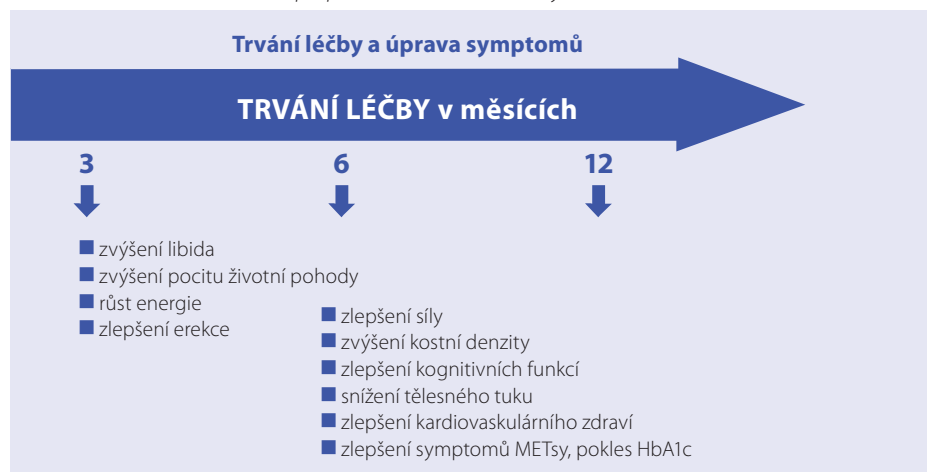
Pokud se u pacienta vyskytne závažná reakce v místě aplikace, měla by být provedena změna aplikační formy (injekční × transdermální). Sportovci by měli být upozorněni, že TRT může vyvolat pozitivní antidopingový test (1, 3).

Covid-19 a testosteron

Pandemie koronaviru 2019 (covid-19), způsobená těžkým akutním respiračním syndromem SARS-CoV-2, vedla celosvětově ke stovkám milionů infekcí a milionům úmrtí.

Muži ve srovnání se ženami mají závažnější průběh onemocnění a vyšší úmrtnost, ačkoli potvrzené infekce jsou stejně distribuovány mezi muži a ženami. Hypogonadismus byl popsán u vysokého počtu mužů s infekcí SARS-CoV-2 s těžkým akutním respiračním syndromem. Výsledky sledování ukázaly, že nízké hladiny testosteronu byly spojeny s nepříznivým průběhem covidu-19 (12). Více než 50 % mužů s těžkým průběhem covidu-19, kteří se uzdravili, mělo ještě po sedmiměsíčním sledování hypotestosteronemii. Platí úměra, že čím je závažnější průběh, tím nižší je pravděpodobnost obnovení hladiny testosteronu v čase (13). Nedostatek testosteronu byl signifikantně spojen se zvýšeným CRP a IL-6 (interleukin 6), nižšími hladinami cholesterolu a vyšší úmrtností. U hospitalizovaných mužů s covidem-19 byla nízká hladina testosteronu spojena se závažnými klinickými projevy se zvýšeným rizikem hospitalizace na JIP, ARO nebo s úmrtím. Základní mechanismus není zcela zřejmý, ale může zahrnovat

Obr. 3. Benefit substituční terapie po 3, 6 a 12 měsících léčby



hypogonadismus vyvolaný infekcí a zánětem zprostředkovanou redukcí cholesterolu způsobující supresi gonadotropinů a narušenou tvorbu androgenů (16). Testosteron může modulovat/zvyšovat tkáňovou expresi angiotenzin-konvertujícího enzymu 2 (ACE2). ACE2 se podílí na procesu internalizace viru do buňky, je exprimován ve tkáních včetně varlat a bylo prokázáno, že receptor ACE2 je přítomen na buňkách semenotvorných kanálků, stejně jako na spermatogonii a na Leydigových a Sertoliho buňkách, čímž SARS-CoV-2 potenciálně přispívá ke zhoršené produkci testosteronu a spermií. Kromě toho virus může vyvolat lokální zánětlivou reakci ve varlatech, což podporuje rozvoj virové orchitidy, případně může dojít k rozvoji vaskulitidy nebo autoimunitní reakce, která může přispět k poškození varlat a zhoršené produkci testosteronu (17). Je proto nutné sledovat testosteronemii u pacientů po prodělaném covidu-19 (18).

Závěr

Prevalence hypogonadismu s pozdním začátkem v dospělosti je významná u mužů

> 40 let věku, zvláště obézních, polymorbidních a ve špatném celkovém zdravotním stavu.

Hypogonadismus s pozdním začátkem v dospělosti je významný zdravotní problém, protože na základě vztahu nízkých hladin testosteronu a diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a osteoporózy vede ke snížení délky a kvality života. Hypogonadální muži s ED umírají dříve než muži dostatečně zásobení androgeny a KVO a DM2T se na tomto výrazně podílejí. Sexuální/erektilní dysfunkce a deficit testosteronu jsou s těmito onemocněními asociované a mohou být prvním klinickým projevem těchto onemocnění.

Diagnostika vyžaduje přítomnost klinických projevů a laboratorní potvrzení abnormálních hladin testosteronu. Je-li diagnóza TDS potvrzena, je doporučena úprava životního stylu a substituce T injekční, orální nebo transdermální. Volba formy androgenní terapie by měla být provedena na základě preference pacienta, farmakokinetiky, nákladů na léčbu s dosažením hladiny testosteronu v terapeutickém rozmezí (obvykle > 12 až < 18 mmol/l) v souladu s doporuče-

ními. Podle guidelines EAU by v terapii měly být preferovány krátkodobě působící transdermální gely, protože nejlépe napodobují denní rytmus sekrece testosteronu. Pacient musí být během TRT pravidelně monitorován provedením fyzikálního vyšetření, komplexní analýzy séra a vyšetření prostaty. Benefitem testosteronové substituce je dosažení fyziologických hladin testosteronu, zlepšení sexuálních funkcí, svalové síly a hmoty, zvýšení energie, kostní denzity, pocitu životní pohody a zlepšení kardiovaskulární morbidity. Vzhledem k tomu, že úmrtí na kardiovaskulární onemocnění jsou stále na prvním místě pomyslného žebříčku, je diagnostika late-onset hypogonadismu důležitá z hlediska snížení morbidit i mortality na KVO i zlepšení kvality života mužů s LOH.

Je nanejvýš důležité sledovat testosteronemii pacientů po prodělaném covidu-19, u pacientů se závažnějším průběhem covidu-19 byla zjištěna nízká hladina testosteronu, která predikovala těžší průběh a/nebo úmrtí.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Fryšák Z, Karásek D, Halenka M. Hypogonadismus mužů – příčiny, diagnostika, léčba. Urol praxi. 2010;11(2):75-77.
2. Stárka L. Mužský hypogonadismus a civilizační onemocnění. Čas Lék Čes. 2012;151(2):69-72.
3. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health [online]. Available from: https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAUGuidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2022_2022-03-29-084141_megw.pdf; <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/summary-of-changes/2022>. EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf (d56bochluxqz.cloudfront.net).
4. Stárka L, Dušková M, Hill M. Hypogonadismus obézních mužů. EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf (d56bochluxqz.cloudfront.net). Vnitř Lék. 2020;66(8):e24-e27.
5. Wang CH, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men

- with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1669-1675.
6. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):1067-1075.
7. Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. Andropausal symptoms in men with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2012;29(8):1036-1042.
8. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolite risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91,1(11):4335-4343.
9. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):3007-3019.
10. Haring R, Volzke H, Steveling A, et al. Low serum testosterone level are associated with increased risk of mortality in a population based cohort of men aged 20–79. Eur Heart J. 2010;31(12):1494-1501.
11. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, et al. A New 'Aging Male's Symptoms'(AMS) Rating Scale. Aging

- Male. 1999;2:105-114.
12. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, et al. The Aging Males Symptom Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. Eur Urol. 2004;46(1):80-87.
13. <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
14. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, et al. Testosterone deficiency is a risk factor for severe COVID-19. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:694083.
15. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, et al. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. Andrology. 2022;10(1):34-41.
16. Vena W, Pizzocaro A, Maida G, et al. Low testosterone predicts hypoxemic respiratory insufficiency and mortality in patients with COVID-19 disease: another piece in the COVID puzzle. J Endocrinol Invest. 2022;45(4):753-762.
17. Nassau DE, Best JC, Kresch E, et al. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. BJU Int. 2022;129(2):143-150.
18. Šrámková T. Mužské stárnutí z pohledu sexuologa. Praha: Grada-Publishing a.s., 2023;200 s.