

Klinický význam testosterónu u starnúceho muža z pohľadu urológa

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Androgénna nedostatočnosť u starších mužov (TDS – testosterone deficiency syndrome alebo LOH – late onset hypogonadism) je skutočná klinická entita. TDS nie je len „nepohodlná situácia“, ale je to potenciálne vážny stav spojený s kardiovaskulárnymi chorobami, diabetes mellitus, metabolickým syndrómom a podobne. Preto je potrebné vyšetriť sérový testosterón nielen u mužov s príznakmi TDS, ale aj u tých s abdominálnou obezitou, diabetes mellitus, metabolickým syndrómom, nízkou fyzickou aktivitou atď. Testosterón by mal byť skontrolovaný u všetkých mužov s erektilnou dysfunkciou, ako aj u tých s normálnou erektilnou funkciou, ale s nízkym libidom. TDS sa lieči substitučnou terapiou testosterónom (TRT – testosterone replacement therapy), ktorá je indikovaná u mužov s príznakmi hypogonadizmu, ktorý je biochemicky potvrdený. Liečebné prípravky testosterónu sú bezpečné a účinné. Kontraindikácie TRT sú dobre definované. Karcinóm prostaty a karcinóm prsníka sú absolútnymi kontraindikáciami TRT. Testosterón samotný nemôže byť dostatočne „genotoxický“ na to, aby vyvolal karcinogézu *de novo*. Ošetrojúci lekár by mal mať dostatočné vedomosti o výhodách či nevýhodách každého preparátu a pacient by mal mať možnosť aktívne spolupracovať pri výbere spôsobu terapie.

Kľúčové slová: TDS (LOH) u starších mužov, diagnostika, liečba, sledovanie pacientov

Clinical importance of testosterone in the aging male from urological viewpoint

Androgen deficiency in older men (TDS – testosterone deficiency syndrome, or LOH – late onset hypogonadism) is a real clinical entity. TDS is not only the „uncomfortable health situation“, but it is a potentially serious condition associated with cardiovascular disease, diabetes, metabolic syndrome and etc. It is therefore necessary to investigate not only the serum level of testosterone in men with TDS symptoms, but also in those with abdominal obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, low physical activity, and etc. Testosterone should be checked in all men with erectile dysfunction, and in those with normal erectile function, but with a low sexual desire. TDS is treated with testosterone replacement therapy (TRT), which is indicated in men with symptoms of hypogonadism, which is biochemically confirmed. Currently available formulations of testosterone are safe and effective. TRT contraindications are well defined. Prostate cancer and breast cancer are absolute contraindications of TRT. Testosterone itself has not be sufficiently „genotoxic“ to induced carcinogenesis *de novo*. The treating physician should have sufficient knowledge about the advantages and disadvantages of each testosterone products and the patient should have opportunity to actively cooperate in the choice of therapy.

Key words: TDS (LOH) in older men, diagnosis, therapy, monitoring of patients

Via pract., 2017, 14(2): 80–86

Úvod

Androgény hrajú podstatnú úlohu vo vývoji a zachovaní mužských reprodukčných a sexuálnych funkcií. Receptory pre androgény sú temer vo všetkých tkanivách ľudského tela. Testosterón (T) sa za normálnych okolností tvorí v semenníkoch (90 – 95 % celkového množstva) a v retikulárnej zóne nadobličiek (5 – 10 %). Hlavnými cieľovými orgánmi T sú: mozog, kardiovaskulárny aparát, svaly, kosti, pečeň, obličky, semenníky, prostata, penis. Od fyziologickej koncentrácie T závisia: supraspinálne a spinálne nervové pochody, udržiavanie funkčných synaptických spojení, kognitívne funkcie, syntéza viacerých neurotransmitterov (vrátane kyslíčnika dusnatého – NO – dôležitého pre erekciu), centrálna i periférna nervová excitabilita, libido, erekcie (najmä nočné) a podobne. T má priamy vazodilatačný účinok na koronárne artérie. V ľudskom organizme sa

testosterón (T) vyskytuje v troch formách: ako voľný (free T – tvorí približne 2 % z celkového množstva T), ďalej viazaný slabou väzbou na albumín (asi 68 %) a nakoniec (približne 30 %) pevne viazaný na sexuálny hormón viažuci globulín (SHBG – sexual hormone binding globulin). Prvé dve formy T (voľný a voľne viazaný na albumín) tvoria tzv. biologicky dostupný T (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Testosterón a starnúci muž

V priebehu starnutia mužského organizmu dochádza k zmenám plazmatických hladín hormónov a ďalších metabolicky aktívnych látok, a to najmä v dôsledku progresívneho znižovania funkcie hypotalamo-hypofýzo-gonadálnej osi (1, 2, 3, 4, 5, 6). Viacerí autori prirovnávajú hypotalamus k tzv. „pacemakeru“ starnutia. Začiatok poklesu hladín T je individuálny, zrýchľuje sa v piatej dekáde života v dôsledku zníženia počtu

Leydigových buniek v semenníkoch, ale tiež následkom zníženia amplitúd pulzov luteinizačného hormónu (LH) v centrálnom nervovom systéme (CNS). Na rozdiel od prudkých hormonálnych zmien u starnúcich žien (menopauza) je zníženie hladín mužského pohlavného hormónu testosterónu (T) u starších mužov pozvoľné. Bolo dokázané, že sérové hladiny testosterónu (T) klesajú o 0,4 – 2,0 % ročne od 30. až 40. roku života, ale pritom časť (15 až 20 %) mužskej populácie si uchováva hodnoty T v sére na výške referenčných hodnôt mužov mladšieho a stredného veku (1, 2, 3, 4, 5, 6). Napriek tomu existuje asi 15 – 20 % mužov starších ako 75 rokov, ktorí majú hladiny T pri hornej hranici normy mladých mužov. Tento stav je zrejme podmienený geneticky a zrejme vytvára predpoklady pre dlhovekosť. Známy je aj cirkadiálny rytmus hladín T, ktorý je výraznejší u mladých mužov a so zvyšujúcim vekom sa jeho dynamika „stráca“. V dospelosti

sa hodnoty celkového T pohybujú v rozmedzí 9 – 35 nmol/l. Najvyššie hodnoty T v krvi bývajú v ranných hodinách pred prebudením, a to najmä u mladších jedincov (1, 2, 3, 4). T má však značný vplyv na vývoj a proliferáciu buniek predstojnej žľazy. V experimente, ale aj v humánnej medicíne bolo dokázané, že výrazné zníženie sérového T vedie k zmenšeniu prostatickej žľazy. V prípade substitúcie T dochádza k pomerne rýchlemu zvýšeniu objemu prostaty, a to už v priebehu prvých 6 týždňov od začiatku liečby. Karcinóm prostaty (KP) je výsledkom zložitých a zatiaľ stále nie celkom jasných interakcií medzi starnutím, genetickými a rastovými faktormi, hormónmi a životným prostredím. Nebola dokázaná ani úvaha, že zvýšená hladina T je spojená so zvýšeným rizikom KP. Mnohé práce poukazujú na to, že práve nízka hladina sérového T priamo súvisí s horším patologickým i klinickým štádiom KP (1, 2, 3, 4). Hypogonadizmus je skôr spojený s nižším výskytom KP, ale v prípade, že sa KP vyskytne u hypogonadálneho muža, tak je predpoklad, že nádor bude agresívnejší (histologicky aj klinicky). Odhaduje sa, že 2,1 – 23 % mužov s erektilnou dysfunkciou (ED) má hypogonadálne hladiny T (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Definícia a klasifikácia mužského hypogonadizmu

Mužský hypogonadizmus je všeobecne definovaný ako nedostatočná funkcia semenníkov, ktorá môže byť primárna, sekundárna alebo zmiešaná. Klasifikáciu mužského hypogonadizmu ukazuje tabuľka 1 (1, 2, 3). Syndróm nedostatku testosterónu (TDS – testosterone deficiency syndrome) u starších mužov, známy aj pod menom „neskoro vzniknutý“ hypogonadizmus (LOH – late onset hypogonadism), je definovaný ako klinický a biochemický syndróm, často spojený s pokročilým vekom a charakterizovaný nízkou hladinou sérových androgénov s alebo bez zníženej vrodenej citlivosti receptorov na androgény (najmä T), čo môže ovplyvniť funkciu viacerých orgánových systémov s následným významným znížením kvality života vrátane zmien v sexuálnej funkcii postihnutých mužov, ktorí mali normálny pubertálny vývoj s normálnym mužským sexuálnym vývojom (1, 2, 3). TDS (LOH) patrí do skupiny zmiešaného (kombinácie primárneho a sekundárneho) mužského hypogonadizmu (tabuľka 1) (1, 2, 3).

Epidemiológia syndrómu nedostatku testosterónu u starších mužov

Presné údaje o celkovej prevalencii TDS (LOH) u starších mužov nie sú známe. Incidencia

Tabuľka 1. Klasifikácia mužského hypogonadizmu a jeho možné príčiny (1, 2, 3)

PRIMÁRNÝ (tzv. hypergonadotropný: porucha na úrovni semenníkov)	SEKUNDÁRNÝ (tzv. hypogonadotropný: porucha hypotalamo-hypofyzárna)	ZMIEŠANÝ (kombinácia primárneho + sekundárneho hypogonadizmu)	REZISTENCIA („NECITLIVOSŤ“) NA ANDROGÉNY
<ul style="list-style-type: none"> ■ kryptorchizmus ■ orchitída ■ varikokéla ■ anorchia (kongenitálna, získaná: trauma, po operácii pre tumor, torziu, zápal...) ■ exogénne škodliviny (chemoterapia, rádiácia) ■ lieky (spironolaktón, cytokíny...) ■ drogy, alkohol ■ celkové ochorenia (obličkové zlyhanie, cirhóza pečene, diabetes mellitus...) ■ Klinefelterov syndróm ■ ďalšie vrodené syndrómy a kongenitálne enzýmové defekty (gonadálna dysgenéza...) ■ idiopatická testikulárna atrofia ■ ďalšie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ nádory (prolaktinómy, kraniofaryngeómy...) ■ hyperprolaktinémia ■ infiltratívne ochorenia (histiocytóza, sarkoidóza, hemochromatóza...) ■ operácie/traumy lebky ■ rádioterapia najmä v oblasti hlavy ■ lieky (anabolické steroidy, glukokortikoidy, opiáty, kokaín...) ■ akútne ochorenia (infarkt myokardu, sepsa...) ■ chronické choroby (Crohnova choroba, celiakia, cystická fibróza...) ■ Kallmannov syndróm ■ hypotyroidizmus ■ Cushingova choroba ■ obezita ■ nedostatokná výživa až hladovanie ■ idiopatický (kongenitálny) ■ ďalšie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ tzv. LOH (TDS) syndróm = klinický a biochemický syndróm často spojený s vyšším (pokročilým) vekom a charakterizovaný nedostatkom (deficitom) androgénov v sére s alebo bez zmien v citlivosti receptorov na androgény; to môže ovplyvniť funkciu viacerých orgánových systémov a vyústiť do významného ovplyvnenia (zníženia) kvality života postihnutého jedinca ■ významné percento mužov starších ako 60 rokov má sérové hladiny testosterónu (T) nižšie, ako sú referenčné hladiny T u mladých dospelých mužov 	<ul style="list-style-type: none"> defekty („vady“) androgénových receptorov v cieľových orgánoch: <ul style="list-style-type: none"> ■ kompletne/častočné/minimálne ■ Reifensteinov syndróm ■ Kennedyho choroba (bulbospinálna muskulárna atrofia) ■ nedostatok (deficit) enzýmu 5 α-reduktázy ■ ďalšie

LOH – late onset hypogonadism („neskoro začatý“ hypogonadizmus), TDS – testosterone deficiency syndrome (syndróm nedostatku testosterónu), T – testosterón

TDS v USA sa odhaduje na 12,3/1 000 mužov/1 rok – z čoho sa predpokladá prevalencia 481 000 nových prípadov za rok u amerických mužov vo veku 40 – 69 rokov (1, 2, 3). V súčasnosti žije v USA približne 8 miliónov a v krajinách Európy 16 miliónov hypogonadálnych mužov, z ktorých (okrem USA) je len malé percento adekvátne liečených pre ťažkosti spojené s TDS (1, 2, 3). TDS je oveľa častejší u starších mužov (viac ako 65 rokov), u obéznych jedincov a tiež u mužov so sprievodnými chorobami alebo u tých v celkovo zhoršenom zdravotnom stave (1, 2, 3).

Klinické príznaky a diagnostika syndrómu nedostatku testosterónu u starších mužov

TDS je diagnostikovaný na základe príznakov a znakov, ktoré súvisia s nedostatkom androgénov, a na základe trvale nízkej hladiny testosterónu v krvi (najmenej dvakrát potvrdený výsledok) (tabuľka 2) (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Klinické prejavy dospelého hypogonadizmu nie sú špecifické a nie všetky príznaky TDS musia byť súčasne prítomné. Starostlivé odobranie anamnézy je mimoriadne dôležité, pretože pohľad špecialistu býva častokrát zúžený len na problematiku jeho odboru a ostatné ťažkosti pacienta mu uniknú. Napríklad urológ sa sústreďuje na problematiku

erektilnej dysfunkcie (ED), internista na poruchu metabolizmu glukózy a psychiater zase na zmeny nálady atď. Veľakrát sa na nedostatok androgénov ani nepomyslí. Najčastejšími príznakmi TDS u starších mužov sú: znížené libido a pokles sexuálnej aktivity, erektilná dysfunkcia a návaly tepla („hot flushes“) (1, 2, 3, 9). Všeobecne, TDS je charakterizovaný sexuálnou dysfunkciou, obezitou a stratou vitality (1, 2, 3, 4, 10). V anamnéze nesmú chýbať údaje o závažných ochoreniach (najmä kardiovaskulárneho systému, obličiek, pečene, karcinómu prostaty, abúzu alkoholu, nikotínu a pod.). Podrobná lieková anamnéza je nevyhnutná, pretože mnohé farmaká (najmä pri dlhodobom užívaní – napríklad niektoré antiarytmiká, antikoaguláta, chemoterapeutiká, steroidy, estrogény, opiáty a mnohé iné) znižujú hladiny testosterónu (1, 2, 3). Na vyslovenie podozrenia prítomnosti syndrómu starnúceho muža slúžia viaceré dotazníky (dotazník Univerzity v St. Louis alebo tzv. AMS („Aging Males Symptoms“) dotazník...) (tabuľka 3) (1, 2, 3). Existujú aj ďalšie dotazníky s rôznou mierou spoľahlivosti (1, 2). Pri klinickom a fyzikálnom vyšetrení je potrebné zhodnotiť stav kardiovaskulárneho systému, prítomnosť príznakov periférnej vaskulopatie, zhodnotiť distribúciu telesného tuku, ochlpenia, vyšetriť genitálie,

Tabuľka 2. Klinické príznaky syndrómu nedostatku testosterónu u starších mužov (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)

HLAVNÉ PRÍZNAKY	MENEJ ŠPECIFICKÉ ZNAKY
Znížené libido, erektilná dysfunkcia, znížená sexuálna aktivita	Znížená: životná energia, motivácia, iniciatíva, agresivita, sebadôvera
Zníženie spontánnych (nočných, ranných) erekcií	Pocit smútku, depresívna nálada
Gynekomastia (alebo tlak v prsnej žľaze)	Zlá koncentrácia, poruchy pamäti
„Preriednutie“ telesného ochlpenia	Poruchy spánku, zvýšená ospalosť
Zhoršenie parametrov spermogramu	Mierna anémia (normochrómna, normocytová)
Znížená kostná denzita, fraktúry pri malom úraze	Zvýšený obsah telesného tuku, vyšší BMI
Znížená svalová hmota a sila	Znížená fyzická, alebo pracovná výkonnosť
Návaly horúčavy, potenie	
BMI – body mass index	

Tabuľka 3. Dotazníky najčastejšie používané pri skríningu a sledovaní efektu liečby u starších mužov so syndrómom nedostatku testosterónu (1, 2, 3)

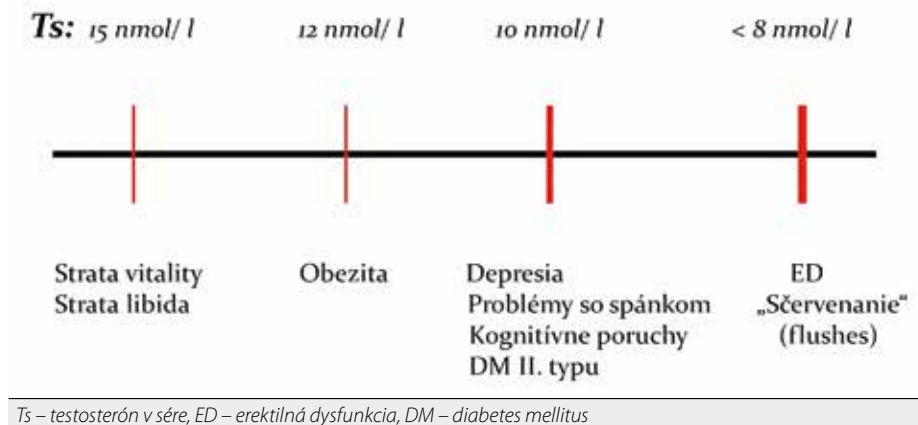
I. Dotazník podľa Univerzity v St. Louis (ADAM – Androgen Deficiency in Aging Males)
<p>– Pozorujete pokles libida (pohlavnej túžby)?</p> <ul style="list-style-type: none"> – Máte pocit poklesu energie? – Pozorujete pokles sily alebo vytrvalosti? – Zmenšila sa Vaša telesná výška? – Máte pocit, že poklesol Váš pocit životnej pohody? – Ste smutný, často sa sťažujete alebo plačete? <p>– Pozorujete slabšiu erekciu?</p> <ul style="list-style-type: none"> – Máte menšiu športovú výkonnosť a uspokojenie zo športu? – Ste po obede ospalý? – Pozorujete zníženie pracovnej výkonnosti
10 otázok; odpovede na otázky: áno/nie
<i>Pozitívna v prípade kladnej odpovede pacienta na prvú alebo siedmu otázku; prípadne kladná odpoveď na tri iné otázky.</i>
II. Dotazník AMS (Aging Males Symptoms)
<ul style="list-style-type: none"> – Máte znížený pocit zdravia? – Máte bolesti kĺbov a svalov? – Potíte sa nadmerne? – Máte problémy so spánkom? – Máte častý pocit únavy a zvýšenú túžbu po spánku? – Ste podráždený? – Ste nervózný? – Trpíte úzkosťou? – Máte pocit telesného vyčerpania? – Pozorujete pokles telesnej sily? – Máte depresívnu náladu? – Máte pocit, že ste za „vrcholom“? – Máte pocit „vyhorenia“? – Pozorujete spomalený rast fúzov? – Pozorujete pokles schopnosti uskutočniť pohlavný styk? – Pozorujete pokles počtu ranných erekcií? – Pozorujete pokles libida (pohlavnej túžby)?
17 otázok; závažnosť ťažkostí hodnotená bodovaním každej otázky (žiadne ťažkosti – 1 bod; mierne ťažkosti – 2 body; stredné ťažkosti – 3 body; veľké ťažkosti – 4 body; veľmi veľké ťažkosti – 5 bodov)
<i>Podľa výsledného skóre stupeň ťažkostí: 17 – 26 (žiadne ťažkosti); 27 – 36 (malé ťažkosti); 37 – 49 (stredné ťažkosti); > 50 (výrazné ťažkosti)</i>

prsníky (prítomnosť gynekomastie) a tiež zhodnotiť prostatickú žľazu digitálnym rektálnym vyšetrením (DRV). U viacerých mužov s TDS je možné zistiť zmeny v objeme a konzistencii semenníkov (veľkosťou menšie a „mäkšie“ testes), v distribúcii vlasov a ochlpenia (strata mužského typu ochlpenia), svalovej hmoty (úbytok svalstva), v celkovej telesnej konzistencii atď.

Okrem palpačného vyšetrenia semenníkov sa odporúča stanoviť ich veľkosť buď orchidometrom, alebo ultrasonograficky (USG). Prírastok hmotnosti (najmä intraabdominálneho tuku) možno objektívne stanoviť indexom telesnej hmotnosti (BMI – body mass index = hmotnosť/výška²) alebo porovnaním obvodu pásu a obvodu sedacej časti muža.

Základným laboratórnym vyšetrením je stanovenie hladiny testosterónu v sére. V súčasnosti sa diskutuje otázka normálnych hodnôt sérového T a jeho plazmatických frakcií. Výsledky sú udávané v rôznych hodnotách (ng/dl, nmol/l, ng/ml, ng/dl, pmol/l, pg/ml a pod.), závisia od použitej metodiky stanovenia (je rôzna v rôznych laboratóriách) a aj normálne rozpätie hodnôt T a jeho frakcií je v rôznych krajinách vnímané rôzne. Hmotnostná spektrometria alebo imunologické merania poskytujú dostatočne hodnoverné výsledky (1, 2). Konsenzuálne boli stanovené normálne hodnoty: 12,0 nmol/l (= 346 ng/dl) pre tzv. celkový T (tT – total testosterone) a 180 – 220 pmol/l (52 pg/ml) pre tzv. vypočítaný (kalkulovaný) voľný T (cfT – calculated free testosterone). Diagnostika TDS je teda založená na prítomnosti troch sexuálnych príznakov (zníženie libida, oslabenie až neprítomnosť ranných erekcií a erektilná dysfunkcia) v kombinácii s potvrdenými hladinami celkového T (tT) v sére < 8 nmol/l alebo v rozmedzí 8 – 12 nmol/l pre vybraných pacientov so závažnými príznakmi TDS a pre voľný T (fT) menej ako 220 pmol/l. Hodnoty sérového T v rozmedzí medzi 8,0 až 12,0 nmol/l vyžadujú opakované merania a stanovenia tT, fT, prípadne cfT (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11). Bolo dokázané, že niektoré príznaky TDS sa vyskytujú pri určitej hladine sérového T (diagram 1) (1, 2). Pri podozrení na hypogonadizmus (najmä u starnúcich mužov so sexuálnou dysfunkciou) je potrebné stanoviť hladinu sérového T zo vzorky krvi odobratej medzi 7 až 11 hodinou dopoludnia (pretože v tomto časovom intervale sú hladiny T najvyššie a najlepšie reprodukovateľné). Z praktického hľadiska sa iniciálne stanovuje hladina celkového T (čo je ekonomicky výhodnejšie) a v prípade subnormálnych alebo hraničných (na dolnej hranici normálnych) hodnôt celkového T je potrebné potvrdiť výsledky druhým (opakovaným) vyšetrením celkového T, prípadne už priamo zistiť biologicky dostupný alebo voľný T (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Pokiaľ hladiny T klesajú pod 8 nmol/l, tak sa odporúča opakované stanovenie hladiny luteinizačného hormónu (1, 2, 3, 6, 7). S ohľadom na anamnézu je možné hodnotiť aj hladinu cholesterolémie, glykémie, lipidový profil, krvný obraz, hepatálne testy a podobne (1, 2, 3). Stanovenie hladín hormónov štítnej žľazy, kortizolu, melatonínu, progesterónu, estradiolu, DHEA, DHEA-S, rastového hormónu, ILGF (insulin like growth factor), DHT a iných nie je potrebné pri nekomplikovanom TDS (1, 2, 3). Kompletnú diagnostiku TDS ukazuje prehľadne tabuľka 4 (1, 2, 3).

Diagram 1. Sérové hodnoty testosterónu a výskyt niektorých príznakov syndrómu nedostatku testosterónu u starších mužov (1, 2)



Diferenciálna diagnostika syndrómu nedostatku testosterónu u starších mužov

U starších mužov s príznakmi TDS je potrebné vylúčiť aj iné chorobné stavy, ktoré môžu spôsobovať podobnú symptomatológiu (ochorenia a poškodenia hypofýzy, psychické choroby, ochorenia endokrinného systému, anémia, chronické ochorenia, exogénne toxíny, polymorbídne stavy, nežiaduce účinky súbežnej farmakologickej liečby, akútne ochorenia a iné) (tabuľka 1) (1, 2, 3). Mnohé zo zložiek metabolického syndrómu (obezita, hypertenzia, dyslipidémia, porušená regulácia glukózy a inzulínovej rezistencie a ďalšie) sú u hypogonadálnych starších mužov tiež často prítomné (1, 2, 3, 12). Diferenciálne diagnostická rozvaha je u starších mužov s TDS mimoriadne dôležitá a môže častokrát rozhodnúť o prognóze postihnutých jedincov. Nemenej významná je spolupráca urológa s ďalšími odborníkmi – endokrinológom, internistom, rádiológom, onkológom atď.

Liečba syndrómu nedostatku testosterónu u starších mužov

Veľká väčšina príznakov TDS môže byť odstránená (prípadne aspoň zmiernená) obnovením normálnej hladiny testosterónu v sére. Všeobecne je akceptované, že podmienkou začatia substitučnej liečby dospelého hypogonadizmu je prítomnosť klinických príznakov TDS spolu s biochemickým potvrdením (dvakrát po sebe) nízkej hladiny T v sére. Indikácie na testosterónovú substitučnú liečbu (TRT – testosterone replacement therapy) ukazuje schéma 1 (1, 2, 3). Cieľom liečby TDS je zlepšenie príznakov nedostatku testosterónu s minimom nežiaducich účinkov a nastavenie a udržanie stabilných hladín biologicky dostupného T a jeho metabolitov. Všeobecne možno po-

vedať, že sérové hodnoty celkového T vyššie ako 12 nmol/l nevyžadujú substitúciu, zatiaľ čo hodnoty T-u nižšie ako 8 nmol/l vyžadujú TRT. V prípade prítomnosti klinického TDS u mužov s hraničnými hodnotami (medzi 8 – 12 nmol/l) celkového T sa väčšina autorov domnieva, že je potrebné začať TRT a po troch mesiacoch skontrolovať jej efektívnosť (schéma 1) (1, 2, 3). Podľa rôznych odborných prác je najvhodnejšie začať s androgénnou substitúciou u staršieho muža pri: zníženom záujme o sex, zníženej schopnosti vykonávať zvýšenú fyzickú námahu a znášať zvýšenú psychickú záťaž, pri zvýšenej unaviteľnosti alebo pri postupnej strate záujmu o život okolo seba (1, 2, 3, 4, 5, 6, 13). Pri iniciácii substitučnej liečby majú prednosť krátkodobé pôsobiace preparáty pred depotnými, pretože je možné rýchlejšie prerušiť takúto terapiu v prípade výskytu nežiaducich účinkov (1, 2, 3, 4, 5, 6, 13, 14). Ciele aj riziká hormonálnej substitučnej terapie (ART) ukazuje tabuľka 5 (1, 2, 3, 15). TRT má pozitívne účinky na lipidový profil, zlepšenie kostnej denzity (najmä v oblasti lumbálnej chrbtice), zníženie hmotnosti (najmä tzv. viscerálnej adipozity), zlepšenie glykemicko-kontroly a následne zníženie kardiovaskulárneho rizika už po troch mesiacoch liečby (1, 2, 3, 4, 15, 16, 17). V nedávnej multicentrickej štúdií bolo preukázané signifikantné zlepšenie sexuálnych funkcií (spokojnosť s pohlavným stykom, zvýšenie libida a zlepšenie celkovej sexuálnej aktivity a životnej spokojnosti) už po 6 týždňoch od začatia substitučnej terapie (18). Začínajú sa objavovať dôkazy synergického účinku kombinovaného použitia T a inhibítorov fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5: sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil a ďalšie) u hypogonadálnych alebo „hraničných“ eugonadálnych mužov (1, 2, 3). Kombinovaná liečba môže byť zväžená u mužov, u ktorých zlyhala primeraná monoterapia s pomocou I-PDE5. Na substitučnú

Tabuľka 4. Diagnostika androgénnej nedostatočnosti u starších mužov (1, 2, 3)

- 1. Anamnéza (+ dotazníky)**
- 2. Klinické a fyzikálne vyšetrenie** (celkový stav, ochlpenie, pomer svalovej a tukovej hmoty – BMI, DRV, vyšetrenie vonkajších genitálií, prsníkov a pod.)
- 3. Laboratórne vyšetrenie** (testosterón/celkový, voľný...), PSA, KO, kreatinín, pečeneňové testy, lipidový profil, glykémia; niekedy: LH, FSH, prolaktín; špeciálne indikácie: estradiol, DHEA, melatonin, GH, IGF-1...)
- 4. Iné** (uroflowmetria, USG (postmikčné rezidu-um)...))

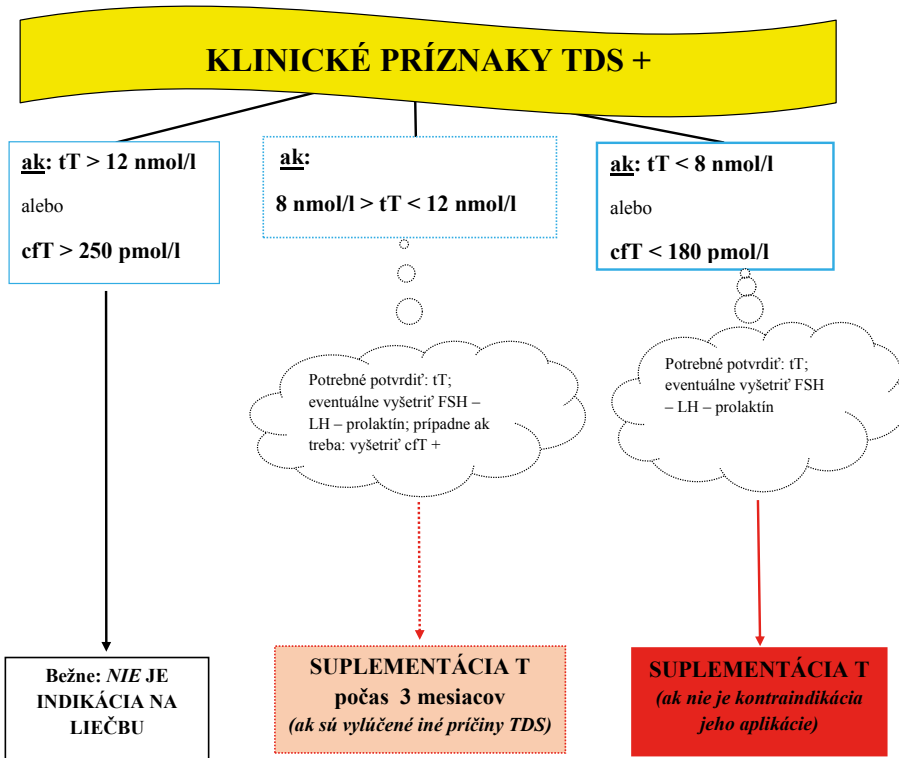
BMI – index telesnej hmotnosti (body mass index), DHEA – dehydroepiandrosterón, DRV – digitálne rektálne vyšetrenie, FSH – folikuly stimulujúci hormón, GH – rastový hormón (growth hormone), IGF-1 – inzulín podobný rastový faktor 1 (insulin like growth factor 1), KO – krvný obraz, LH – luteinizačný hormón, PSA – prostatický špecifický antigén, USG – ultrasonografia

terapiu mužov s TDS sú dnes k dispozícii bezpečné a účinné preparáty T (perorálne, parenetrálne, transdermálne, bukálné, nazálne) (tabuľka 6) (1, 2, 3, 17). Perorálna (tbl.) a najmä transdermálna (masť, krém, náplast, gél...) forma aplikácie ukázali vo viacerých štúdiách u staršieho muža optimálny farmakokinetický profil (s možnosťou rýchleho ukončenia podávania pri prípadnom neželanom účinku substitučnej liečby) (1, 2, 3, 17). Výhodou „superdepotných“ injekčných preparátov je tiež dlhodobá stabilná sérová koncentrácia T v normálnych rozmedziach a najmä pre pacienta prijateľný až trojmesačný interval medzi jednotlivými aplikáciami (1, 2, 3, 16, 17). Liečba TDS je väčšinou dlhodobá so snahou dosiahnuť a udržať sérové hladiny T vo fyziologických hraniciach.

Možné nežiaduce účinky substitučnej liečby testosterónom sú: 1. indukcia erytropoézy (polycytémia a zhoršenie prekrvenia mozgu), 2. retencia sodíka (najmä u pacientov so srdcovou alebo obličkovou nedostatočnosťou), 3. oligospermia až azoospermia, zníženie množstva ejakulátu, 4. zmeny v hladinách sérových lipidov, 5. vplyv na vývoj prostatickej žľazy je otázný a zrejme nie až tak negatívny, ako sa predpokladalo (tabuľka 5) (1, 2, 3, 15). Prejavy „predávkovania“ (agresivita, hypersexualita) pacientov po TRT sú extrémne vzácné.

Kontraindikácie ART ukazuje tabuľka 7 (1, 2, 3). T u hypogonadálnych mužov zvyšuje objem prostaty zo subnormálnej na normálnu hodnotu, ale zvýšenie objemu predstojnej žľazy nie je klinicky významné (1, 2, 3). Zrejme existuje určitá maximálna hranica vplyvu (saturácie) testosterónu, po prekročení ktorej už nie je možná ďalšia stimulácia prostatického tkaniva mužským pohlavným hormónom (1, 2, 3, 19).

Schéma 1. Indikácie pre androgénne substituálnu liečbu u mužov so syndrómom nedostatku testosterónu (1, 2, 3)



TDS – syndróm nedostatku testosterónu (testosterone deficiency syndrome), tT – celkový testosterón (total testosterone), cfT – kalkulovaný (vypočítaný) voľný testosterón (calculated free testosterone), FSH – folikuly stimulujúci hormón, LH – luteinizačný hormón

Tabuľka 5. Ciele a riziká androgénnej substituálnej terapie u starnúceho hypogonádneho muža (1, 2, 3, 15)

+ (prospech)	- (riziká)
↑ sexuálneho záujmu	„riziko“ KP
↑ erektilnej funkcie	BPH (zhoršenie)
↑ svalovej hmoty/sily	polycytémia
↓ objemu viscerálneho tuku	spánková apnoe
↑ hustoty (denzity) kostí	retencia tekutín
↑ pamäti, nálady, celkového psychického stavu	gynekomastia
↑ celkového fyzického stavu/aktivity	akné
↑ kvality života, prežívania	choroba koronárnych tepien (?)
↓ zlomenín (fraktúr) (?)	priapizmus

KP – karcinóm prostaty, BPH – benígna prostatická hyperplázia, ↑ zvýšenie, ↓ zníženie

Úloha T pri iniciácii rakoviny prostaty nie je známa. Je málo pravdepodobné, že pravidelné podávanie T môže vyvolať karcinogézu *de novo* (1, 2, 3, 4, 5, 6, 16, 17, 19). T však pravdepodobne urýchľuje rast a progresiu nepoznaného KP. Podanie androgénu je tak absolútne kontraindikované u mužov so suspektným alebo dokázaným karcinómom prostaty!! Dnes sa však začína diskutovať aj možnosti liečebného použitia prípravkov T u symptomatických hypogonádnych mužov po úspešnej kuratívnej liečbe KP. Aj keď počet takto liečených mužov je zatiaľ nedostatočný, recidíva KP (vyjadrená rekurenciou prostatického špecifického antigé-

nu – PSA) po TRT nebola doteraz zaznamenaná ani u jedného pacienta (1, 2, 3, 19). Podávanie androgénov je potrebné zvážiť aj u mužov so závažnou obštrukciou hrdla močového mechúra v dôsledku benígnej prostatickej hyperplázie (BPH). Odstránenie obštrukcie hrdla mechúra je podmienkou začatia TRT (1, 2, 3, 4, 5, 6). Bolo dokázané, že liečba testosterónom nezvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení *de novo*. Práve naopak, viacerí autori poukázali na fakt, že nízke hladiny sérového T sú spojené so zvýšenou mortalitou na kardiovaskulárne choroby (KVCH) a že TRT štatisticky významne zlepšuje lipidový profil, glykémiu, BMI, kostnú

denzitu, celkové prežívanie a znižuje výskyt akútnych srdcových príhod (1, 2, 3, 4, 5, 6, 17, 19, 20, 21). V prípade už prítomnej srdcovo-cievnej choroby je potrebné myslieť na nebezpečenstvo vzniku polycytémie a je potrebné pravidelne kontrolovať krvný obraz. Indukcia erytropoézy s následným zvýšením krvnej viskozity a znížením cerebrálnej perfúzie môže zvyšovať riziko cievnej mozgovej príhody, a to najmä u starších pacientov s arteriosklerózou mozgových ciev (1, 2, 3). Veľké epidemiologické štúdie však nezaznamenali signifikantné rozdiely pri porovnaní substitúcie T a placebo u takýchto mužov (1, 2, 3). Karcinóm prsníka u mužov je vzácne ochorenie predstavujúce menej než 1 % zo všetkých zhubných nádorov v mužskej populácii. Doterajšie štúdie zatiaľ nepotvrdzujú významnú súvislosť medzi TRT a vznikom karcinómu prsníka, ale počty pacientov sú veľmi malé (1, 2, 3). V súčasnosti je u mužov s karcinómom prsníka substitúcia T kontraindikovaná (1, 2, 3). Pri substituálnej terapii testosterónom dochádza k supresii hypotalamo-hypofýzo-gonádálnej osy, k potlačeniu tvorby T a k supresii spermiogenézy. V dôsledku týchto mechanizmov môže dôjsť k problémom pri plánovanom otcovstve, ktoré v dnešnej modernej dobe nie je až také výnimočné aj u starších vekových skupín mužov. Chybná aplikácia príliš vysokých substituálnych dávok T pri poruchách spermiogenézy a znížených sérových hladinách T je určite kontraproduktívna a môže viesť u takýchto jedincov až k azoospermii (1, 2, 3).

Sledovanie pacientov liečených testosterónovou substituálnou terapiou

U pacientov liečených substituálnym podávaním T je nevyhnutné pravidelné sledovanie (klinické kontroly, laboratórne vyšetrenia, efekt liečby a iné) (tabuľka 8) (1, 2, 3). Vymiznutie, prípadne zlepšenie príznakov TDS sú známkami dobrého efektu substituálnej terapie, naopak, chýbanie klinického účinku by malo byť dôvodom prerušenia liečby (1, 2, 3). Pozitívny účinok TRT na libido sa môže prejavovať už po troch týždňoch od iniciácie liečby a po 6 týždňoch sa dosiahne stabilný efekt. Zlepšenie erektilnej funkcie a prípadne aj ejakulácie vyžaduje väčšinou dlhšiu, v priemere 6-mesačnú TRT. Optimálna sérová hladina T, ktorú je potrebné dosiahnuť substituálnou liečbou, zatiaľ nie je presne definovaná (1, 2, 3, 4, 17, 19). Väčšina autorov sa prikláňa k názoru, že minimálnym terapeutickým cieľom by malo byť dosiahnutie stabilnej hladiny T aspoň na strednej hranici

Tabuľka 6. Preparáty testosterónu používané na androgénnu substitučnú terapiu (1, 2, 3, 17)

PREPARÁTY	APLIKÁCIA	VÝHODY	NEVÝHODY
T undekanoát (UNDESTOR® cps. 40 mg) (ANDRIOL®, TESTOCAPS®)	per os (120 – 160 mg/deň/ prvých 2 – 3 týždne; následne 40 – 120 mg/deň)	absorpcia cez lymfatický systém => ↓ zataženie pečene	kolísanie hladín T; viac dávok/deň; potreba príjmu mastných jedál
Mesterolón (PROVIRON® 25 mg tbl.)	per os (3 x 25 mg/deň)	nebolestivá aplikácia	veľké výkyvy hladín T; možnosť zvýšenia dávky pri neefektívite
Zmes esterov T (SUSTANON® 250 mg inj.)	i. m. (1 inj. každé 3 týždne)	vynechanie lieku v prípade vedľajších účinkov	možné kolísanie sérových hladín T
T enantát (TESTOVIRON® 250 mg inj.) (DELATESTRYL® 200 – 400 mg inj.)	i. m. (1 inj. každé 3 týždne) (1 inj. každé 2 týždne)	vynechanie lieku v prípade vedľajších účinkov	možné kolísanie sérových hladín T
T undekanoát (NEBIDO® 1 000 mg inj.)	i. m. (1 inj. každých 10 – 14 týždňov)	ustálené sérové hladiny T bez fluktuácií	nemožnosť vynechania lieku v prípade vedľajších účinkov
T transdermálny (gel: ANDROGEL®/TESTIM® 5 – 10 g/deň; TOSTRAN®, TESTOGEL®, ANDROTOP®, TESTODERM® 25 – 50 mg/deň AXIRON® 30 – 90 mg/deň do podpazušia FORTESTA® 40 mg/deň na stehno skrotálna náplast: TESTODERM® 10 – 15 mg/deň neskrotálna náplast: ANDRODERM®... 2,5 mg 2x denne)	gel/kožné náplasti (aplikácia denne)	ustálené sérové hladiny T bez fluktuácií; napodobňuje cirkadiálny rytmus T; rôzne miesta aplikácie	riziko interpersonálneho prenosu; iritácia kože v mieste aplikácie
T sublinguálny (rozpuštná tbl.)	sublinguálna (aplikácia denne)	rýchla absorpcia a dosiahnutie fyziologických hladín T v sére	lokálna iritácia
T bukálny (STRIANT® tbl. 30 mg 2x denne)	bukálne tbl. (2 dávky denne)	rýchla absorpcia a dosiahnutie fyziologických hladín T v sére	iritácia a bolesť v mieste aplikácie
T subdermálny (depotné pelety)	subdermálna implantácia (každých 5 – 7 mesiacov)	dlhodobá stálosť; konštantné hladiny sérového T	riziko infekcie a vysunutia implantátu
T nazálny (spray: 33 mg/deň)	1 vstreknutie do každej nosnej dierky 3x denne	neinvazívna; neprenosná na iné osoby	výtok/krvácenie z nosa; nosový diskomfort

T – testosterón, cps. – kapsule, inj. – injekcie, tbl. – tablety, i. m. – intramuskulárna
Červenou farbou sú znázornené preparáty dostupné na Slovensku v roku 2016.

Tabuľka 7. Kontraindikácie androgénnej substitučnej terapie (1, 2, 3)

- Karcinóm prostaty (suspektný, dokázaný)
- Karcinóm prsnej žľazy
- Polycytémia (hematokrit > 0,54 %)
- Závažná chronická kardiálna insuficiencia (IV. stupeň)*
- Závažné spánkové apnoe
- Závažné LUTS/BPH (IPSS > 20)
- Mužská infertility – aktívne želanie mať deti
- Iné: závažná hepatopatia, hyperlipidémia, neuspokojivá liečba prolaktinémie...

LUTS/ BPH – príznaky dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms) spôsobené benignou prostatickou hyperpláziou, IPSS – Medzinárodná stupnica prostatických symptómov (International Prostate Symptom Score)

*podľa New York Heart Association

normy. Časová schéma kontroly sérového T závisí samozrejme aj od použitej aplikačnej formy TRT (1, 2, 3, 16, 17). Priebežné kontroly hladiny T sú vhodné a potrebné na lepšiu objektivizáciu účinku dlhodobej substitučnej androgénnej liečby u mužov s TDS (1, 2, 3). Hustota kostných minerálov (BMD – bone mineral density) by mala byť sledovaná (každé dva roky) len u tých mužov,

Tabuľka 8. Kontroly muža so syndrómom nedostatku testosterónu liečeného androgénnou substitučnou terapiou (1, 2, 3)**Sledované parametre:**

- efekt liečby a prípadné nežiaduce účinky aplikovanej terapie
- klinické vyšetrenie pacienta
- DRV a PSA
- KO
- pečeneové testy
- vyšetrenie hladín hormónov
- lipidový profil
- iné

Frekvencia kontrol: 1-krát/3 mesiace (1. rok); potom 1-krát/6 až 12 mesiacov

DRV – digitálne rektálne vyšetrenie, PSA – prostatický špecifický antigén, KO – krvný obraz

ktorí mali abnormálne hodnoty BMD už pred začatím TRT. Zvýšenie denzity v oblasti bedrovej chrbtice je badateľné už po 6 mesiacoch TRT a priaznivý efekt môže pretrvávajúť až tri roky (1, 2, 3). Pri stanovení hodnoty hematokritu (Htk) je dôležité zamedziť dlhšej oklúzii odberovej vény. Zvýšený hematokrit patrí medzi najčastejšie vedľajšie účinky TRT. Klinický význam vysokej

hladiny Htk nie je jasný, ale môže byť spojený s hyperviskozitou a cievnou trombózou (1, 2, 3, 20, 21). Pravidelný monitoring prostaty (digitálne rektálne vyšetrenie, stanovenie sérovej hladiny PSA atď.) patrí k rutinnému sledovaniu mužov liečených TRT. A to napriek tomu, že substitúcia T má za následok len mierne zvýšenie PSA a objemu prostaty s maximom po 12 mesiacoch TRT a že viaceré metaanalýzy jednoducho vylúčili zvýšenú incidenciu karcinómu prostaty po takejto liečbe (1, 2, 3, 4, 5, 6). U mužov s podstatným alebo trvalým zvýšením hladiny PSA však musí byť vylúčený karcinóm prostaty! Kardiovaskulárne sledovanie je nutné zabezpečiť u jedincov s už prítomnou kardiovaskulárnou chorobou (KVCH). TRT u mužov s chronickým srdcovým zlyhaním môže spôsobiť zhoršenie stavu v dôsledku zvýšenej retencie tekutín v organizme (1, 2, 3, 19, 20, 21).

Literatúra

1. Dohle G, Arver S, Bettocchi C, et al. EAU guidelines on male hypogonadism. Arnhem, Netherlands: European Association of Urology; 2016: 1–24.

2. Morales A, Morley J, Heaton J, et al. Androgen deficiency in the aging male. In: Campbell, Walsh. *Urology*. 10th ed. Saunders Elsevier; 2010: 810–822.
3. Marenčák J, Breza J st. Syndróm nedostatku testosterónu u starnúcich mužov. In: Breza J, et al. *Princípy chirurgie IV. SAP*; 2015: 430–454.
4. Hassan J, Barkin J. Testosterone deficiency syndrome: benefits, risks, and realities associated with testosterone replacement therapy. *Can J of Urol*. 2016; 23: 20–30.
5. Morales A, Bebb R, Manjoo P, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guidelines. *CMAJ*. 2015; 18: 1369–1377.
6. Lim H. *Men's health*. London: Springer Verlag; 2013: 1–204.
7. Zámečník L. Hormonální prostředí muže, aging male – syndrom mužského stárnutí a hormonální terapie. In: Zámečník L, et al. *Praktická andrologie dospělých*. Mladá Fronta; 2010: 40–57.
8. Marenčák J. Substituční terapie testosteronem u stárnoucího muže. *Postgraduální medicína*. 2008; 10: 455–459.
9. Wu F. Identification of late – onset hypogonadism in middle aged and elderly men. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 123–135.
10. Marenčák J, Moro R, Maskalyk M. Diagnostika a liečba mužov v andropauze. *Urológia*. 2003; 9: 20–26.
11. Marenčák J. Syndróm nedostatku testosterónu a súčasné možnosti terapie. *Revue medicíny v praxi*. 2012;10:10–13.
12. Štanc O. Substituční léčba testosteronem u hypogonadálních mužů. *Urologie pro praxi*. 2015; 16: 12–15.
13. Hackett G. An update on the role of testosterone replacement therapy in the management of hypogonadism. *Ther Adv Urol*. 2016; 8: 147–160.
14. DiGiorgio L, Nejad H. Off label therapies for testosterone replacement. *Transl Androl Urol*. 2016; 5: 844–849.
15. Marenčák J. Testosterone deficiency syndrome and aging male. *European Andrology*. 2008; suppl 1: 33.
16. Khera M. Testosterone therapies. *Urol Clin N Am*. 2016; 43: 185–193.
17. Shoskes J, Wilson M, Spinner M. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Transl Androl Urol*. 2016; 5: 834–843.
18. Moon G, Park M, Lee S. et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido®) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *J. Sex. Med*. 2010; 7: 2253–2260.
19. Morgentaler A. Controversies and advances with testosterone therapy: a 40-year perspective. *Urology*. 2016; 89: 27–32.
20. Wang W, Jiang T, Li Ch. et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *J Thorac Dis*. 2016; 8: 269–277.
21. Hackett G. Testosterone replacement therapy and mortality in older men. *Drug Saf*. 2016; 39: 117–130.



Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
 Zadunajská cesta 6/A, 851 01 Bratislava
jozef.marencak@gmail.com