

VPLIV SARS-COV-2 NA REPRODUKTIVNO ZDRAVJE PRI MOŠKIH

EFFECTS OF SARS-COV-2 ON MALE REPRODUCTIVE HEALTH

AVTORICA / AUTHOR:

asist. dr. Kristina Groti Antonić, dr. med.^{1,2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni,

Zaloška cesta 7, 1252 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,

Katedra za interno medicino,

Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: kristina.groti@kclj.si

1 UVOD

Koronavirusna bolezen 2019 (*coronavirus disease 2019*, covid-19) je virusna bolezen dihal, ki jo povzroča virus sin-

POVZETEK

Covid-19 je pandemična bolezen, ki jo povzroča virus sindroma akutnega oteženega dihanja 2 (SARS-CoV-2). Moški imajo hujši potek bolezni z višjo stopnjo umrljivosti kot ženske. Raven testosterona lahko vpliva na okužbo s SARS-CoV-2 in potek covid-19. Testosteron modulira imunski odziv, zmanjšuje oksidativni stres in endotelijsko disfunkcijo, a tudi poveča izražanje transmembranske serinske proteaze tipa 2, ki je ključna za cepitev in aktiviranje koničastega proteina SARS-CoV-2. Rezultati raziskav kažejo, da so nizke ravni testosterona povezane s hujšim potekom covid-19. Nizka raven testosterona pri moških s covid-19 je predvsem posledica poškodbe mod. Delce SARS-CoV-2 so po covid-19 našli v tkivu penisa in testisov pri moških, ki so covid-19 preboleli, in tistih, ki so bolezni podlegli; kljub temu je spolni prenos SARS-CoV-2 malo verjeten. Hujši potek covid-19 lahko povzroči izčrpanost Leydigovih in zarodnih celic, kar povzroča funkcionalni hipogonadizem, zmanjšano spermatogenezo in neplodnost. Ostajajo dileme o specifičnih mehanizmih vpliva covid-19 na moške reproduktivne organe in dolgoročnih posledicah na reproduktivno zdravje moških.

KLJUČNE BESEDE:

covid-19, hipogonadizem, SARS-CoV-2, testisi, testosteron

ABSTRACT

Covid-19 is a pandemic disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Men have a more severe outcome and higher mortality rate than women. Testosterone levels affect SARS-CoV-2 infection and covid-19 severity. Testosterone modulates the immune response, reduces oxidative stress and endothelial dysfunction; however, it also increases expression of transmembrane serine protease 2, required for cleavage and activation of SARS-CoV-2 spike protein. Studies show that low testosterone levels are associated with high covid-19 severity. Low testosterone in men with covid-19 is primarily due to damage to the testicles. SARS-CoV-2 particles have been identified in penile and testicular tissue of convalescents and those succumbing to co-

vid-19; however, it is unlikely that SARS-CoV-2 is sexually transmitted. More severe covid-19 outcome can cause germline depletion in Leydig cells, resulting in functional hypogonadism, reduced spermatogenesis and infertility. Dilemmas about specific underlying mechanisms of covid-19 affecting male reproductive organs and the long-term consequences on male reproductive health remain.

KEY WORDS:

covid-19, hypogonadism, SARS-CoV-2, testes, testosterone

droma akutnega oteženega dihanja 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2. Gre za zelo nalezljivo bolezen, ki se primarno prenaša preko dihalnih izločkov, čeprav drugih poti okužbe ni mogoče izključiti. Okužba večinoma poteka kot blaga okužba zgornjih dihal, pri nekaterih bolnikih pa se razvije zmerna ali huda oblika s prizadetostjo spodnjih dihal – pljučnica, sindrom akutne dihalne stiske (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Možen je tudi nastanek sistemskih zunajpljučnih manifestacij kot kritična oblika bolezni s šokom in večorgansko odpovedjo, poškodbo trebušne slinavke ali poškodbo testisov (1).

Moški imajo hujši potek covid-19 in višjo stopnjo smrtnosti pri covid-19 kot ženske (1). Testosteron ima pomembne učinke na imunski sistem in znižan testosteron v serumu je kazalec splošno slabega zdravja pri moških, nizka raven testosterona v serumu pri moških pa je tudi povezana z resnostjo covid-19 pri kritično bolnih bolnikih zaradi zmanjšanih imunomodulacijskih protivirusnih učinkov (2). Androgeni regulirajo izražanje genov za angiotenzinske konvertaze 2 (*angiotensin converting enzyme 2*, ACE2) in transmembranske serinske proteaze tipa 2 (*transmembrane protease serine 2*, TMPRSS2) (3), zato se je pojavila hipoteza, da lahko višje koncentracije testosterona povzročajo težji potek covid-19 in hitrejše napredovanje te bolezni pri moških preko povečanega izražanja TMPRSS2, ki je ključnega pomena za cepitev in aktivacijo koničastega proteina SARS-CoV-2 (4).

To odpira vprašanje, kako različne koncentracije testosterona vplivajo na potek covid-19 pri moških. Ta pregledni članek predstavlja dognanja o vplivu SARS-CoV-2 na reproduktivno zdravje moških in potencialno vlogo testosterona pri nastanku razlik med spoloma pri dovzetnosti na okužbo s SARS-CoV-2 in prebolevanju covid-19.

2 PATOGENEZA OKUŽBE S SARS-COV-2

SARS-CoV-2 vstopi v celice preko vezave na funkcionalni receptor ACE2, ki je prisoten na površini membrane gostiteljske celice. ACE2 je ključni regulator sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). SARS-CoV-2 povzroča motnje v ravnovesju angiotenzinske konvertaze 1 in 2 (ACE1/ACE2) ter aktivacijo RAAS, kar na koncu privede do hitrejšega napredovanja covid-19, zlasti pri bolnikih s spremljajočimi boleznimi, kot so hipertenzija, sladkorna bolezen in srčno-žilne bolezni (5). Sistemski učinek covid-19 je posledica visoke stopnje razširjenosti ACE2, funkcionalnega receptorja in vstopne točke za SARS-CoV-2. ACE2 se močno izraža v različnih človeških celicah, in sicer v zgornjih dihalnih poteh, v alveolarnih epitelnih celicah tipa 2, epitelnih celicah požiralnika, celicah proksimalnih tubulov ledvic, enterocitih ileuma in debelega črevesa, miokardnih celicah in celicah mehurja, prav tako tudi v Leydigovih in Sertolijevih celicah (6). Za vstop v celico je potrebno delovanje TMPRSS2 na isti celici kot ACE2.

ACE2 omogoča pretvorbo angiotenzina (ANG) I in II v ANG-(1–7) in ANG-(1–9); slednja sta vazodilatatorja in imata vlogo pri imunskem odzivu. Pri okužbi z virusom SARS-CoV-2 igra pomembno vlogo v pljučih, kjer deluje protivnetno in antioksidativno ter varuje pljuča pred razvojem sindroma akutne dihalne stiske ARDS. ACE1 je encim, ki omogoča pretvorbo ANG I v ANG II, ki povzroča vazokonstrikcijo in vnetje. Virus SARS-CoV-2 z vezavo na ACE2 zmanjša delež ACE2 na celicah, zviša raven vazokonstriktorja ANG II in zmanjša ravni ANG-(1–7) in ANG-(1–9) ter spodbuja sproščanje vnetnih citokinov. Z vstopom v celice izzove njihovo okvaro in pospeši vnetni odgovor. Vstop SARS-CoV-2 v pnevmocite preko ACE2 povzroči znižanje ravni ACE2. Posledično nižje ravni ACE2 in višje ravni imunološko bolj aktivnega ANG II povzročijo okrepljeno vnetno stanje v pljučih. Pri bolnikih z dihalno odpovedjo so opazili povečano razmerje ACE1/ACE2 v pljučih. Spremenjeno razmerje ANG II in ANG-(1–7) vodi v poškodbo pljuč (7).

3 RAZLIKE MED SPOLOMA PRI IZIDU COVID-19

Metaanaliza podatkov več kot 3 milijonov primerov okužb (zbranih iz 92 raziskav), ki so vsebovale informacije o skup-



nem številu okužb po spolu, številu sprejemov v enoto intenzivne terapije in številu smrti, je pokazala, da imajo moški večjo verjetnost za potrebo po intenzivnem zdravljenju in za smrtni izid v primerjavi z ženskami, medtem ko v deležu primerov covid-19 ni razlik med spoloma (8). Testosteron in estrogen, ki sta ključna za nastanek fizioloških razlik med moškimi in ženskami, vplivata na patogenozo in imunski odziv na SARS-CoV-2. Pri ženskah estrogen uravnava izražanje ACE2 v diferenciranih epitelijskih celicah dihalnih poti, prav tako tudi poveča imunski odziv, kar lahko delno pojasni, zakaj imajo ženske nižjo stopnjo smrtnosti zaradi covid-19 ne glede na starost (9).

4 PATOFIZIOLOŠKA POVEZAVA MED TESTOSTERONOM IN OKUŽBO S SARS-COV-2

Patofiziološka povezava med testosteronom in potekom covid-19 je večstranska. Testosteron lahko neposredno vpliva na vstop SARS-CoV-2 v človeške celice, po drugi strani ima pomemben vpliv tudi pri aktivaciji imunskega sistema gostitelja. Izražanje in aktivnost TMPRSS2 v alveolnih epitelnih celicah tipov 1 in 2 sta večja pri moških kot pri ženskah. TMPRSS2 se izraža tudi v številnih celicah različnih organov, vključno s pljuči, črevesjem, želodcem in prostato, ter v celičnih skupkih v testisih, kot so spermatogoniji in spermatide (10).

Virus SARS-CoV-2 se na receptor ACE2 na ciljnih celicah veže preko koničastega proteina, vstop virusa pa olajša proteazna aktivnost TMPRSS2, ki omogoča fuzijo virusne in celične membrane. Raziskava, v kateri so za identifikacijo molekul, ki znižujejo ravni ACE2 v človeških celicah, opravili pregled skoraj 1500 učinkovin, je pokazala, da je androgena signalizacija ključni modulator izražanja ACE2 in da antiandrogene učinkovine lahko zmanjšajo izražanje ACE2 v človeških embrionalnih matičnih celicah in ščitijo pred okužbo s SARS-CoV-2 (11).

Ker je za vstop SARS-CoV-2 v celico pomembno izražanje ACE2 in TMPRSS2 in ker celice hormonsko odvisnega raka prostate kažejo visoko izražanje TMPRSS2 kot odziv na androgene, so domnevali, da terapija z odtegnitvijo androgenov (*androgen deprivation therapy*, ADT) pri teh bolnikih deluje zaščitno pri covid-19. Raziskava, v katero so vključili 4532 bolnikov z rakom prostate, je pokazala, da so imeli bolniki, ki so prejeli odtegnitvijo androgenov, manjše tveganje za okužbo s SARS-CoV-2 (12). Več raziskav je identificiralo to terapijo in antiandrogene kot po-

tencialne terapevtske možnosti za zaščito pred okužbo s SARS-CoV-2 ali zmanjšanje razmnoževanja virusa (12). Rezultati švedske epidemiološke raziskave, v katero so vključili 7894 bolnikov z rakom prostate na dolgotrajni terapiji z odtegnitvijo androgenov, ni pokazala nobenih koristnih ali škodljivih učinkov te terapije na stopnjo ali resnost okužbe s SARS-CoV-2 (13).

5 VPLIV TESTOSTERONA NA RESNOST POTEKA COVID-19

Kljub temu, da je več raziskav (14, 15) opisalo povezavo znižane ravni testosterona s slabšimi kliničnimi izidi, še vedno ostaja nejasno, ali je znižan testosteron posledica ali vzrok hujšega poteka covid-19. Kritična bolezen lahko povzroči supresijo hipotalamo-hipofizno-testikularne (HHT) osi, kar povzroči znižanje LH, FSH in serumskega testosterona in posledično privede do funkcionalnega hipogonadizma. Medtem ko je pomanjkanje testosterona povezano s povečanim sproščanjem provnetnih citokinov, se je pokazalo tudi to, da vnetni mediatorji znižujejo raven testosterona med akutno fazo bolezni. Posmrtni proteomske analize organov bolnikov s covid-19 so pokazale znake poškodb testisov, posebej Leydigovih celic, ki proizvajajo testosteron (16). Koničasti protein SARS-CoV-2 so *post mortem* našli v jedrih in citoplazmi Leydigovih celic skupaj z infiltracijo limfocitov in makrofagov v modih po sepsi, povzročeni s SARS-CoV-2 (17). Rezultati raziskave pri 81 moških s covid-19 in znižanim testosteronom so pokazali visok LH in znižano razmerje testosteron/LH, kar prej kaže na neposredni učinek SARS-CoV-2 na celice testisov kot na učinek preko osi HHT (18).

6 IMUNOLOŠKI UČINKI TESTOSTERONA PRI COVID-19

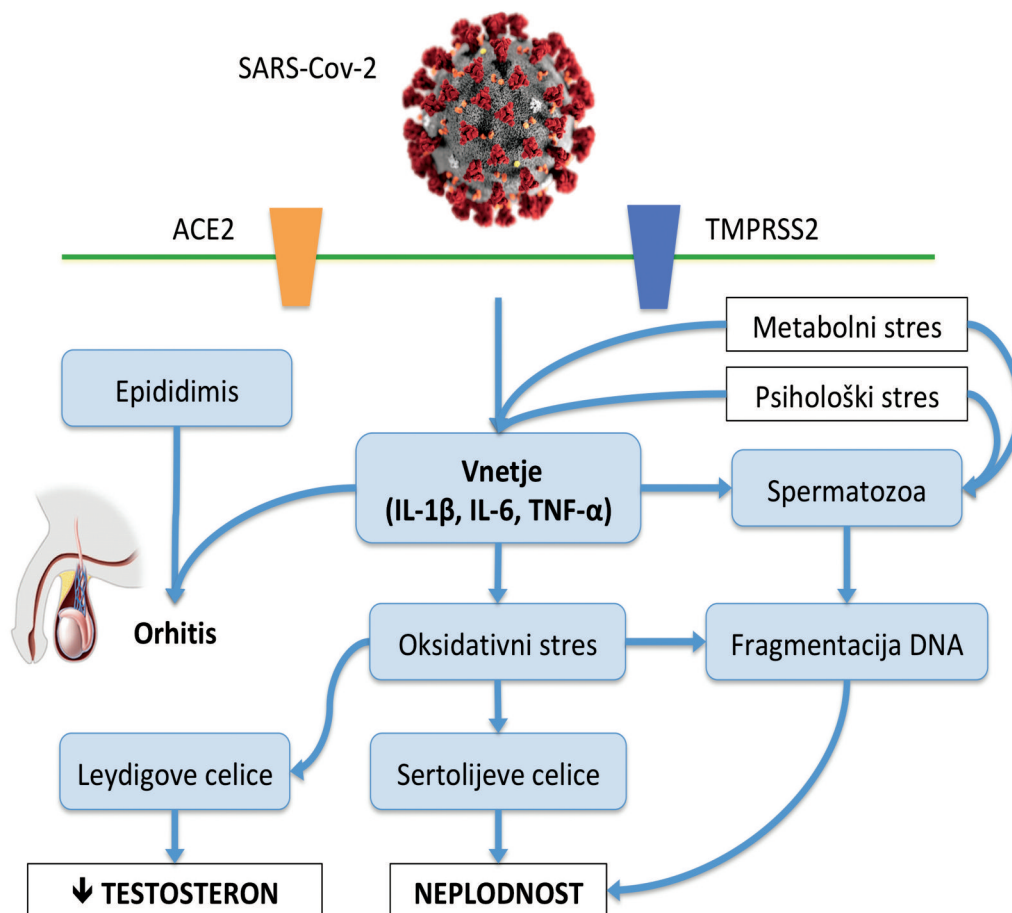
Okužba z virusom SARS-CoV-2 lahko sproži čezmerni imunski odziv oz. citokinsko nevihto, ki je pogost vzrok smrti in je povezana s povišanim sproščanjem vnetnih citokinov, zlasti interleukinov (IL) 1 β in IL-6 in dejavnika tumorske nekroze α (*tumor necrosis factor α* , TNF- α). Isti vnetni citokini so povezani z napredovanjem erektilne dis-

funkcije. Vnetni citokini so tudi tesno povezani z ravnmi testosterona: hipogonadni bolniki imajo višje koncentracije IL-1 β , IL-6 in TNF- α , kar poslabša endotelijsko disfunkcijo in še dodatno poslabša erektilno funkcijo (19).

Testosteron deluje kot modulator endotelijske funkcije. Raziskave so pokazale, da zavira signalizacijo IL-1 β , IL-6 in TNF- α z zaviranjem proteinskega kompleksa NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), ki je bistvenega pomena za proizvodnjo citokinov (20). Testosteron prav tako poveča protivnetni odziv prek signalizacije androgenih receptorjev s povečanjem izražanja IL-10 in transformirajočega rastnega dejavnika β (*transforming growth factor β* , TGF β) (21). Glede na vlogo testosterona pri imunski regulaciji lahko sklepamo, da hipogonadizem prispeva k nagnjenosti k prekomernemu imunskemu odzivu.

7 VPLIV SARS-CoV-2 NA REPRODUKTIVNO ZDRAVJE PRI MOŠKIH

Neplodnost in funkcionalni hipogonadizem pri moških sta povezana z oksidativnim in psihološkim stresom ter presnovnimi motnjami (presnovni stres; slika 1). Kakovost semena se takoj po okužbi s SARS-CoV-2 poslabša, bodisi zaradi neposrednega učinka virusa ali posredno preko citokinske nevihte, ki jo povzročita okužba in povečan oksidativni stres. Tako lahko sklepamo, da okužba s SARS-CoV-2 poslabša plodnost pri moških s povečanjem oksidativnega, presnovnega in psihološkega stresa (22).



Slika 1: Možni mehanizmi okvare reproduktivnih funkcij moških zaradi okužbe s SARS-CoV-2. Povzeto po (22).

Figure 1: Possible mechanisms of SARS-CoV-2 infection induced impairment in male reproductive functions. Adapted from (22).



Patofiziologija okužb z respiratornimi virusi (vključno s SARS-CoV-2) vključuje vnetje, proizvodnjo citokinov in celično smrt, ki je povezana s prekomerno proizvodnjo reaktivnih kisikovih vrst (*reactive oxygen species*, ROS) in povečanim oksidativnim stresom. Obstajajo tudi dokazi, da ANG II povečuje proizvodnjo ROS, kar vodi do nastanka vnetnega fenotipa v endotelijskih in vaskularnih gladkih mišičnih celicah s povečano regulacijo adhezijskih molekul, kemokinov in citokinov. Prekomerna proizvodnja ROS pri okužbi s SARS-CoV-2 sproži signalno pot NF- κ B, ki dodatno poveča sproščanje citokinov, kar povzroči pretiran vnetni odziv, ki lahko negativno vpliva na moško plodnost (22). Poleg tega sta citokina IL-1 β in TNF- α povezana z zmanjšano kakovostjo semena in nastankom neplodnosti (23).

Pri hudi obliki covid-19 do hipogonadizma pride zaradi okvare testisov. SARS-CoV-2 preko neposredne vezave na ACE2 v Sertolijevih in Leydigovih celicah zavira proizvodnjo testosterona in lahko povzroča neplodnost pri moških (slika 1) (24).

Zmanjšanje števila Leydigovih celic so opisali pri posmrtni patološki oceni testisov pri moških, ki so umrli zaradi covid-19 (5). Obdukcijski rezultati druge raziskave so pokazali, da je okužba s SARS-CoV-2 povezana s povečanim oksidativnim stresom, ki vodi v apoptozo celic testisov; huda oblika covid-19 je bila povezana z zmanjšanim volumnom intersticijskega tkiva in dolžino seminifernih tubulov (25).

Okužba s SARS-CoV-2 lahko privede do povečanega presnovnega stresa in obratno, presnovni stres je povezan s povečano dovzetnostjo za okužbo s SARS-CoV-2. Okužba s SARS-CoV-2 povzroči zgodnejši nastanek ali poslabšanje sladkorne bolezni tipa 2 (26). Citokinska nevihta lahko povzroči okvaro in apoptozo celic β , hipoksijo in nenormalno preoblikovanje celic trebušne slinavke (27). Po drugi strani pa lahko sladkorna bolezen tipa 2 pri moških povzroči neplodnost in funkcionalni hipogonadizem skupaj s spolno disfunkcijo, kot sta erektilna in ejakulacijska disfunkcija. Tudi debelost poveča tveganje za različne motnje in bolezni, vključno s sladkorno boleznijo tipa 2, apnejo v spanju, tveganje za srčno-žilne bolezni in trombozo, kar prispeva k povečanemu presnovnemu stresu (28).

Okužbo s SARS-CoV-2 spremlja tudi hud psihološki stres, ki lahko povzroči citokinsko nevihto in oksidativni stres. Pri mišjih modelih kronični stres povzroči motnje krvno-testisne pregrade, kar lahko povzroči reproduktivne motnje, kot sta slaba kakovost semena in neplodnost (29).

Zaradi prisotnosti ACE2 in TMPRSS2 v urogenitalnih organih so moški bolj dovzetni za okvare zaradi okužbe s SARS-CoV-2. Vpliv testosterona in prisotnost androgenih receptorjev v teh organih lahko preko spodbujanja TMPRSS2 dodatno

pojasnijo privzem virusa (10), hematogeno širjenje virusa pri moških s hujšim potekom covid-19 pa je odgovorno za neposredne učinke virusa na moške reproduktivne organe. Izražanje ACE2 v celicah testisov je povezano s starostjo, in sicer je največje pri moških v starosti 30 let, najmanjše pa pri starosti 60 let (30), kar lahko nakazuje, da pri mlajših moških SARS-CoV-2 lažje povzroči poškodbo testisov.

Endotelijska disfunkcija je podlaga za hud potek covid-19 in predstavlja patofiziološko osnovo za nastanek erektilne disfunkcije po preboleli bolezni. ACE2 in TMPRSS2, tarči za privzem SARS-CoV-2, se nahajata v endotelijskih celicah. SARS-CoV-2 neposredno poškoduje celice – povzroči vaskulopatijo, ki privede do mikrovaskularne poškodbe. Poleg endotelijske disfunkcije lahko na erektilno disfunkcijo vplivajo tudi drugi z okrevanjem po covid-19 povezani vzroki, vključno s subkliničnim hipogonadizmom, psihološko stisko in oslabljeno pljučno hemodinamiko. Patofiziologija erektilne disfunkcije je sicer večfaktorska, vendar so prisotnost SARS-CoV-2 dokazali v tkivu penisa sedem mesecev po okužbi, kar pomeni da SARS-CoV-2 lahko neposredno poškoduje kavernozi endotelij, kar povzroči endotelijsko disfunkcijo in erektilno disfunkcijo po hudi obliki covid-19 (31).

Kljub temu, da se v njih izražata tako ACE2 kot TMPRSS2, so prostata in semenski mešički moški reproduktivni organi, za katere niso ugotovili, da bi jih SARS-CoV-2 prizadel. To je mogoče pripisati zelo nizkemu izražanju ACE2, nasprotno pa je izražanje TMPRSS2 v prostati nekoliko večje. V Leydigovih in Sertolijevih celicah se izraža ACE2, medtem ko je TMPRSS2 bolj izražen v spermatogonijih in spermatidih (10). Ker trenutni modeli kažejo, da sta za vstop SARS-CoV-2 potrebna oba receptorja, morda obstaja drug mehanizem, s katerim virus okuži tkivo testisov. V dveh raziskavah, ki sta proučevali prisotnost SARS-CoV-2 v semenski tekočini, je 18 % moških poročalo o neugodju v skrotumu (32). Podobno je bilo pri ocenjevanju vnetja z ultrazvokom skrotuma – pri 22 % moških z akutnim covid-19 so potrdili akutni orhitis z ali brez epididimitisa (33).

Po ocenah 10–22 % moških z akutno okužbo s SARS-CoV-2 razvije orhitis ali epididimo-orhitis, verjetno zaradi neposredne okužbe testisov (33). Vnetje testisov ob covid-19 je možno pripisati neposredni virusni invaziji. V posmrtnih biopsijah testisov so različne raziskave odkrile virus v 17 % vzorcev (5). Tudi spremembe transkriptoma v testisih s SARS-CoV-2 kažejo na disfunkcijo genov, ki uravnavajo spermatogenezo, in spremembe, povezane z vnetjem (34). Prisotnost SARS-CoV-2 v testisih, poškodba krvno-testisne pregrade in izčrpanje zarodnih celic privedejo do vprašanja, kakšni so vplivi SARS-CoV-2 na moško reprodukcijo. Na začetku pandemije so identificirali virusne delce SARS-

CoV-2 pri šestih od 38 moških, ki so oddali vzorec semena. Ta ugotovitev je sprožila vprašanje, ali je virus prisoten v dovolj visokih koncentracijah, da bi se lahko prenašal s spolnim kontaktom (35). V nedavni metaanalizi 19 raziskav so ocenjevali razpoložljive podatke o prisotnosti SARS-CoV-2 v semenski tekočini. Glede na nizke stopnje SARS-CoV-2 v semenski tekočini androloški tehniki med izvajanjem analize semena ob upoštevanju splošnih previdnostnih ukrepov najverjetneje niso izpostavljeni tveganju okužbe s SARS-CoV-2. Trenutni podatki kažejo, da je tveganje za možnost spolnega prenosa od moških, ki so preboleli okužbo, zanemarljivo (36).

Moški z zmerno obliko covid-19 so imeli statistično značilno poslabšanje spermioograma v primerjavi s tistimi z blago okužbo ali s tistimi iz kontrolne skupine. Čeprav dolgoročni učinki okužbe s SARS-CoV-2 na kakovost semena še niso znani, je po okužbi in normalizaciji parametrov semena, kar lahko traja do dva do tri mesece za obnovitev spermatogeneze, sperma verjetno dovolj varna za kriokonzervacijo in/ali uporabo za tehniko asistirane reprodukcije, kot je oploditev *in vitro* (36–38).

8 VLOGA ZDRAVLJENJA S TESTOSTERONOM PRI COVID-19

Vloga testosterona pri zmanjšanju vnetnega odziva je spodbudila zanimanje za zdravljenje s testosteronom pri okužbah s SARS-CoV-2. Rezultati raziskav kažejo, da je vnetno stanje, ki nastane zaradi znižanega testosterona, mogoče ustaviti z nadomestnim zdravljenjem s testosteronom. Nadomestno zdravljenje s testosteronom zavira vnetne dejavnike, kot so IL-1 β , IL-6 in TNF- α (39). V primerjavi s kortikosteroidnim zdravljenjem ima določene prednosti, saj ublaži vnetni odziv na SARS-CoV-2 brez zavore celičnega imunskega odziva na virus (40). Nizke ravni testosterona zmanjšajo aktivnost dihalnih mišic in vadbeno zmogljivost, medtem ko imajo normalne ravni testosterona zaščitni učinek na različne dihalne parametre, kot sta ekspiracijski volumen in vitalna kapaciteta (41). Glede na te ugotovitve so izvedli randomizirano kontrolirano raziskavo in ugotovili, da nadomestno zdravljenje s testosteronom izboljša največjo porabo kisika in dihalno funkcijo, kar kaže na potencialno vlogo pri zaščiti pljučne funkcije pri moških s SARS-CoV-2 (42). Potrebne so nadaljnje raziskave o specifični uporabi tega zdravljenja pri bolnikih z okužbo z virusom SARS-CoV-2, da bi lahko natančno ocenili njegovo učinkovitost v tem kontekstu.

Obsežna raziskava, v kateri so proučevali, ali je nadomestno zdravljenje s testosteronom povezano z zmanjšanim napredovanjem bolezni, je pokazala, da pri tistih, ki so prejeli testosteron 120 dni ali manj, ni bilo zmanjšane tveganja za hujši potek covid-19. V raziskavo je bilo vključenih 33.380 moških, ki so bili starejši od 50 let in so bili hospitalizirani 30 dni po potrjeni diagnozi covid-19, ter 10.273 moških s hujšim potekom covid-19, ki so potrebovali sprejem v enoto intenzivne terapije ali mehansko ventilacijo po hospitalizaciji (43).

9 ZAKLJUČEK

Na videz nasprotujoče si vloge testosterona v patogenezi covid-19 zahtevajo nadaljnje preiskave. Testosteron lahko olajša okužbo celic s SARS-CoV-2, a hkrati tudi ščiti pred slabšimi kliničnimi izidi med aktivnimi okužbami in zmanjša verjetnost za pojav komorbinih stanj pred okužbo.

Višje ravni androgenov pri moških so potencialni mehanizem za vstop virusa v celice. Sposobnost androgenih receptorjev, da uravnavajo gena ACE2 in TMPRSS2, je lahko osnovni razlog za hujši potek bolezni. Poleg tega so kljub izredno nizkim ravnam tako ACE2 kot TMPRSS2 v reproduktivnih organih, kot so testisi, med moškimi z zmerno do hudo boleznijo covid-19 opazili višje stopnje orhitisa in motenj spermatogeneze od pričakovanih, kar kaže, da morda obstaja še drug mehanizem, po katerem SARS-CoV-2 vpliva na reproduktivno zdravje pri moških. Prospektivne raziskave, ki vključujejo longitudinalne hormonske meritve in oceno hormonskega statusa pred okužbo, bi omogočile globlji vpogled v vlogo testosterona pri okužbi s SARS-CoV-2. Prihodnje raziskave so potrebne tudi za pojasnitev posledic okužbe, razvoj metod za zmanjšanje vpliva SARS-CoV-2 na reproduktivno zdravje pri moških in obravnavanje dolgoročnih posledic hude bolezni. Ker dolgoročni učinki okužbe pri moških še niso na voljo, je pomembno, da moški, ki so preboleli covid-19 in jih skrbiti morebitne posledice bolezni, poiščejo zdravniško pomoč.

10 LITERATURA

1. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2021 Jun;44:220–9.



2. Liva SM, Voskuhl RR. Testosterone acts directly on CD4+ T lymphocytes to increase IL-10 production. *J Immunol.* 2001 Aug 15;167(4):2060–7.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271–280.e8.
4. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020 Nov;81(7):771–6.
5. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus.* 2020 Sep 15;6(5):1124–9.
6. Navarra A, Albani E, Castellano S, Arruzzolo L, Levi-Setti PE. Coronavirus Disease-19 Infection: Implications on Male Fertility and Reproduction. *Front Physiol.* 2020;11:574761.
7. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108132.
8. Peckham H, de Grijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun.* 2020 Dec 9;11(1):6317.
9. Fernández-Atucha A, Izagirre A, Fraile-Bermúdez AB, Kortajarena M, Larrinaga G, Martínez-Lage P, et al. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *Biol Sex Differ.* 2017;8:5.
10. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020 Apr 9;9(4).
11. Samuel RM, Majd H, Richter MN, Ghazizadeh Z, Zekavat SM, Navickas A, et al. Androgen Signaling Regulates SARS-CoV-2 Receptor Levels and Is Associated with Severe COVID-19 Symptoms in Men. *Cell Stem Cell.* 2020 Dec 3;27(6):876–889.e12.
12. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020 Aug;31(8):1040–5.
13. Welén K, Rosendal E, Gisslén M, Lenman A, Freyhult E, Fonseca-Rodríguez O, et al. A Phase 2 Trial of the Effect of Antiandrogen Therapy on COVID-19 Outcome: No Evidence of Benefit, Supported by Epidemiology and In Vitro Data. *Eur Urol.* 2022 Mar;81(3):285–93.
14. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2020/06/03 ed. 2021 Jan;9(1):88–98.
15. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e2111398.
16. Nie X, Qian L, Sun R, Huang B, Dong X, Xiao Q, et al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. *Cell.* 2021 Feb 4;184(3):775–791.e14.
17. Enikeev D, Taratkin M, Morozov A, Petov V, Korolev D, Shpikina A, et al. Prospective two-arm study of the testicular function in patients with COVID-19. *Andrology.* 2022 Sep;10(6):1047–56.
18. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *medRxiv.* 2020 Jan 1;2020.03.21.20037267.
19. Sansone A, Mollaoli D, Ciocca G, Colonnello E, Limoncin E, Balercia G, et al. “Mask up to keep it up”: Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID-19. *Andrology.* 2021 Jul;9(4):1053–9.
20. Traish A, Bolanos J, Nair S, Saad F, Morgentaler A. Do Androgens Modulate the Pathophysiological Pathways of Inflammation? Appraising the Contemporary Evidence. *J Clin Med.* 2018 Dec 14;7(12):549.
21. D’Agostino P, Milano S, Barbera C, Di Bella G, La Rosa M, Ferlazzo V, et al. Sex hormones modulate inflammatory mediators produced by macrophages. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Jun 22;876:426–9.
22. Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* 2021 Jan;28(1):23–6.
23. Morselli S, Sebastianelli A, Liaci A, Zaccaro C, Pecoraro A, Nicoletti R, et al. Male reproductive system inflammation after healing from coronavirus disease 2019. *Andrology.* 2022 Sep;10(6):1030–7.
24. Abobaker A, Raba AA. Does COVID-19 affect male fertility? *World J Urol.* 2021 Mar;39(3):975–6.
25. Moghimi N, Eslami Farsani B, Ghadipasha M, Mahmoudiasl GR, Piryaei A, Aliaghaei A, et al. COVID-19 disrupts spermatogenesis through the oxidative stress pathway following induction of apoptosis. *Apoptosis Int J Program Cell Death.* 2021 Aug;26(7–8):415–30.
26. Silva N de J, Ribeiro-Silva R de C, Ferreira AJF, Teixeira CSS, Rocha AS, Alves FJO, et al. Combined association of obesity and other cardiometabolic diseases with severe COVID-19 outcomes: a nationwide cross-sectional study of 21 773 Brazilian adult and elderly inpatients. *BMJ Open.* 2021 Aug 9;11(8):e050739.
27. Hayden MR. An Immediate and Long-Term Complication of COVID-19 May Be Type 2 Diabetes Mellitus: The Central Role of β -Cell Dysfunction, Apoptosis and Exploration of Possible Mechanisms. *Cells.* 2020 Nov 13;9(11).
28. Kahn BE, Brannigan RE. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol.* 2017 Sep;27(5):441–5.
29. Kolbasi B, Bulbul MV, Karabulut S, Altun CE, Cakici C, Ulfer G, et al. Chronic unpredictable stress disturbs the blood-testis barrier affecting sperm parameters in mice. *Reprod Biomed Online.* 2021 May;42(5):983–95.
30. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020 Aug;24(16):9472–7.
31. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, et al. COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis. *World J Mens Health.* 2021 Jul;39(3):466–9.
32. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020 Jun;113(6):1135–9.
33. Chen L, Huang X, Yi Z, Deng Q, Jiang N, Feng C, et al. Ultrasound Imaging Findings of Acute Testicular Infection in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Single-Center-Based Study in Wuhan, China. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2021 Sep;40(9):1787–94.
34. Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2021 Feb;18(2):487–9.

35. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. *Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019*. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e208292.
36. Yassin A, Sabsigh R, Al-Zoubi RM, Aboumarzouk OM, Alwani M, Nettleship J, et al. *Testosterone and Covid-19: An update*. *Rev Med Virol*. 2022 Sep 3;e2395.
37. Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, Wang TR, Willis MD, Yland J, et al. *A Prospective Cohort Study of COVID-19 Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, and Fertility*. *Am J Epidemiol*. 2022 Jul 23;191(8):1383–95.
38. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. *Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study*. *Fertil Steril*. 2020 Aug;114(2):233–8.
39. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, et al. *The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men*. *Aging Male*. 2019 Jun;22(2):129–40.
40. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. *Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1824–36.
41. Mohan SS, Knuiman MW, Divitini ML, James AL, Musk AW, Handelsman DJ, et al. *Higher serum testosterone and dihydrotestosterone, but not oestradiol, are independently associated with favourable indices of lung function in community-dwelling men*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Aug;83(2):268–76.
42. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. *Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study*. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 1;54(10):919–27.
43. Baillargeon J, Kuo YF, Westra J, Lopez DS, Urban RJ, Williams SB, et al. *Association of testosterone therapy with disease progression in older males with COVID-19*. *Andrology*. 2022 Sep;10(6):1057–66.

