

# POZNO NASTALI HIPOGONADIZEM

## LATE-ONSET HYPOGONADISM

AVTORICI / AUTHORS:

asist. dr. Kristina Groti Antonić, dr. med.<sup>1,2</sup>  
izr. prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za endokrinologijo,  
diabetes in bolezni presnove  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Katedra za interno medicino,  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani  
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mojca.jensterlesever@kclj.si

## 1 UVOD

Pozno nastali hipogonadizem (ang. *late-onset hypogonadism*; LOH) je funkcionalna motnja testikularne osi in predstavlja najpogostejši vzrok pomanjkanja testosterona. Etiološko je bolj kot s staranjem povezan z debelostjo in kroničnimi vnetnimi boleznimi. Pri moških s temi stanji je hipogonadizem pogost. Pri diagnostičnih postopkih se je pri interpretaciji laboratorijskih vrednosti potrebno zavedati vseh metodoloških izzivov določanja testosterona, pri interpretaciji klinične slike pa zaradi manjše specifičnosti večine simptomov in znakov možnih vplivov pridruženih stanj. Največji učinek nadomestnega zdravljenja pri pozno nastalem hipogonadizmu je moč pričakovati, kadar je diagnoza sindroma pravilno postavljena. Vedno moramo sočasno zdraviti tudi bolezni in stanja, ki so s funkcionalnim hipogonadizmom etiološko povezana.

## POVZETEK

Testosteron je pomemben za ohranjanje fizičnega in psihičnega zdravja moških ne glede na njihovo starost. Pomanjkanje testosterona povzroči motnje spolnih funkcij, poslabša presnovno urejenost in fizično zmogljivost, povzroča osteopenijo/osteoporozo ter anemijo. Pozno nastali hipogonadizem je funkcionalna motnja, ki je posledica debelosti ali kroničnih bolezni. Pri diagnostiki, zdravljenju ter spremljanju učinkovitosti zdravljenja hipogonadizma sledimo mednarodnim smernicam. Nadomestno zdravljenje s testosteronskimi preparati dokazano izboljša omenjene simptome, kadar se izvaja v skladu s smernicami.

## KLJUČNE BESEDE:

testosteron, pozno nastali hipogonadizem, funkcionalni hipogonadizem

## ABSTRACT

Testosterone is important for maintaining physical and emotional wellbeing in men, regardless of age. Testosterone deficiency causes symptoms of a sexual nature, fosters metabolic dysfunction and impairs physical abilities as well as can cause osteopenia/osteoporosis and anemia. Late onset hypogonadism has a functional origin as the result of obesity or chronic illness. Diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism treatment are clearly regulated by international guidelines and replacement therapy is proven to be effective in ameliorating the above-mentioned symptoms when performed according to the guidelines.

## KEY WORDS:

testosterone, late-onset hypogonadism, functional hypogonadism

## 2 DEFINICIJA

Pozno nastali ali funkcionalni hipogonadizem je klinično in biokemično stanje, za katero so značilni motene spolne funkcije (zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, odsotnost ali zmanjšana pogostost jutranjih erekcij) in znižana raven celokupnega testosterona pod 11 nmol/l in/ali prostega testosterona pod

220 pmol/l (1–3). Gre za funkcionalno motnjo delovanja hipotalamo-hipofizno-testikularne (HHT) osi, ki je za razliko od organskega (klasičnega) hipogonadizma, ki je posledica prirojene ali pridobljene okvare organov HHT osi, potencialno reverzibilna (4). Zaradi funkcionalne motnje testikularne osi je posledično zmanjšana amplituda izločanja luteinizirajočega hormona (LH), zato je zmanjšan njegov učinek na Leydigove celice in s tem tudi sinteza testosterona (5).

## 3 TERMINOLOGIJA

Najprimernejša izraza sta pozno nastali hipogonadizem ali funkcionalni hipogonadizem (2). Funkcionalni hipogonadizem pokriva nekoliko širši pojem kot pozno nastali hipogonadizem. Poudarja predvsem funkcionalno motnjo testikularne osi, ki nima organskega vzroka v hipotalamusu, hipofizi ali testisih. Pozno nastali hipogonadizem hkrati opredeljuje funkcionalno etiologijo in kasnejši čas nastanka (npr. za razliko od prirojenega hipogonadizma), zanj se uporabljajo še nekatere sopomenke, kot so: sindrom pomanjkanja testosterona pri odraslih, andropavza ali climacterium virile ter okrajšavi ADAM (ang. *Androgen Deficiency in the Aging Male*) in PADAM (ang. *Partial Androgen Deficiency in the Aging Male*). Vse našteje sopomenke so zaradi analogije z menopavzo pri ženskah manj primerne, saj se pozno nastali hipogonadizem pri moških in menopavza razlikujeta po nastanku in drugih merilih (preglednica 1).

## 4 PREVALENCA

Multicentrična evropska raziskava EMAS (*European Male Ageing Study*) je ugotovila relativno nizko pojavnost pozno

nastalega hipogonadizma: med moškimi starimi 40–80 let 2,1 %, med moškimi starimi od 70–80 let pa 5,1 % (6, 7). Poudariti je potrebno, da je EMAS zajela pretežno zdrave moške. Bolj kot starost na pojavnost pozno nastalega hipogonadizma vpliva debelost in pridružene kronične bolezni (7). Pri bolnikih z debelostjo in sladkorno boleznijo se pozno nastali hipogonadizem pojavlja že v 4. in 5. dekadi in je navzoč pri 50 % moških. Pri bolnikih enake starostne skupine s hipertenzijo, revmatoidnim artritidom, hiperlipidemijo, osteoporozo, astmo ali KOPB je prisoten pri 40–50 %, pri bolnikih s kronično bolečino pa pri 38 % (8).

## 5 ETIOPATOGENEZA

### 5.1 VPLIV STARANJA IN KRONIČNIH BOLEZNI

Pri moških po 40. letu starosti povprečna raven celokupnega testosterona v plazmi postopoma upada za 1,6 % na leto, raven prostega in biorazpoložljivega testosterona pa za 2–3 % na leto (9). Patofiziologijo pozno nastalega hipogonadizma zapletejo pridružene bolezni, povezane s staranjem, kot so: sladkorna bolezen, debelost, srčno-žilne bolezni, ki privedejo do pospešene hitrosti upadanja ravnih testosterona. Začnejo se pojavljati s tem povezani znaki in simptomi, ki so nespecifični in težko ločljivi od drugih znakov staranja, zato pozno nastali hipogonadizem pogosto ostaja neprepoznan (2).

### 5.2 VPLIV DEBELOSTI

Med debelostjo in hipogonadizmom obstaja dvosmerna medsebojna povezava. Debelost je najpogostejši etiološki

**Preglednica 1:** Razlike med menopavzo in pozno nastalim hipogonadizmom.

**Table 1:** Differences between menopause and late-onset hypogonadism.

	Menopavza	Pozno nastali hipogonadizem
ČAS NASTANKA	1–2 leti	Več desetletij
RAZŠIRJENOST	Pri vseh ženskah	Pri 2–5 % moških
STOPNJA POMANJKANJA HORMONOV	Popolno pomanjkanje estradiola	Delno pomanjkane testosterona
VZROK	Primarna odpoved jajčnikov	Motnja v delovanju celotne testikularne osi
PLODNOST	Končana	Kljub temu možna v poznih letih



dejavnik, ki je povezan z razvojem funkcionalnega hipogonadizma (10); in obratno, pomanjkanje testosterona močno stimulira adipogenezo in kopičenje visceralne maščobe, kar privede do debelosti (11). Pri moških z indeksom telesne mase (ITM)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  je tveganje za nastanek pozno nastalega hipogonadizma kar 13-krat večje v primerjavi s tistimi z ITM  $< 25 \text{ kg/m}^2$  (7).

Patofiziološki mehanizmi, odgovorni za nastanek hipogonadizma zaradi debelosti, so zelo kompleksni. Debelost močno zavira HHT os. Normalen homeostatski odgovor testikularne osi na znižan testosteron je povečano izločanje gonadotropinov in stimulacija testisov (12). Pri moških z debelostjo je ta odgovor zavrt zaradi neposrednega zaviranja izločanja LH preko zapletenega ciklusa hipogonadizem-debelost-adipocitokini, delovanja encima aromataza ter vpliva leptinske rezistence v hipotalamusu (13).

### 5.3 OSTALA STANJA, KI POVZROČAJO FUNKCIONALNI HIPOGONADIZEM

Funkcionalni hipogonadizem lahko povzročajo tudi stanja, ki 1.) prehodno zavrejo izločanje testosterona (dolgotrajen napor, prebolevanje akutne bolezni), 2.) zloraba alkohola in drog, 3.) zdravljenje z opiodi, glukokortikoidi ter 4.) zgolj zgoraj naštetih kroničnih bolezni, neodvisno od staranja in debelosti (2).

### 5.4 ANDROGENI RECEPTOR

Na serumsko raven testosterona in njegovo učinkovitost vpliva tudi občutljivost androgenega receptorja. Ko testosteron vstopi v tarčno celico, se pretvori v potentnejši dihidrotestosteron. Obe obliki androgena se vežeta na androgeni receptor. Sprožijo se konformacijske spremembe nastalih dimerov ter prenos v jedro, kjer se aktivira transkripcijska aktivnost. Na transkripcijsko aktivnost pomembno vpliva število ponovitev zaporedja CAG v genu za androgeni receptor (14). Opredelitev polimorfizmov v številu zaporedij CAG v prihodnosti predstavlja možnost za individualni pristop v prepoznavi in zdravljenju hipogonadizma. V zgodnjih fazah raziskovanja so tudi selektivni modulatorji androgenih receptorjev, ki zaradi tkivne selektivnosti veliko obetajo predvsem v zdravljenju katabolnih stanj, ki so posledica kroničnih bolezni.

## 6 DIAGNOSTIKA

### 6.1 ANAMNEZA

Simptome, ki so najpogosteje povezani z nizko vrednostjo testosterona, lahko v grobem razdelimo na tri skupine (15):

- V prvo skupino simptomov spadajo motnje spolnih funkcij. Najpomembnejša triada simptomov, ki jo pri obravnavi bolnika s sumom na pozno nastali hipogonadizem vedno opredelimo, so 1.) zmanjšan libido, 2.) slabše ali odsotne spontane erekcije ter 3.) zmanjšano število erekcij, povezanih s spolnim odnosom (7).
- V drugo skupino spadajo fizični simptomi in znaki: izguba vitalnosti, mišična nemoč, težave pri hoji, daljši od enega kilometra, nezmožnost upogniti se, zmanjšana mišična masa, manjša telesna poraščenost, ginekomastija, povečano kopičenje maščevja v trebušni votlini, znižana mineralna kostna gostota, slabokrvnost, stanjšana in suha koža in navali potenja ter vročine. Zmanjšana mišična moč pri starejših poveča tveganje za padce in – če je hkrati prisotna tudi znižana kostna gostota (osteopenija ali osteoporoza) – lahko privede do zloma kosti (15).
- Tretja skupina so psihični simptomi: izguba energije, nihajoče razpoloženje, depresivno razpoloženje in razdražljivosti, utrujenost, nespečnost ter motnje spomina in koncentracije (7, 15).

Ker so motnje spolnih funkcij od vseh skupin simptomov najbolj specifične, predstavljajo ključne klinične diagnostične kriterije pozno nastalega hipogonadizma. Simptome lahko semikvantitativno opredelimo z vprašalnikom AMS (ang. *Aging Male Symptoms*), ki služi predvsem kot izhodišče za oceno učinkov nadomestnega zdravljenja. Zaradi nizke specifičnosti ga ne uporabljamo za postavitve diagnoze.

### 6.2 KLINIČNI PREGLED

Klinični pregled mora vključevati antropometrične meritve z opredelitvijo ITM in obsega pasu, oceno poraščenosti, pregled dojk, pregled spolovila z oceno velikosti testisov in penisa ter pregled hrbtenice (povečana izbočena ukrivljenost hrbtenice). Digitalni rektalni pregled je smiseln, če ga izvaja izkušen specialist, ponavadi urolog. Objektivne posledice hipogonadizma lahko vključujejo debelost, ginekomastijo, zmanjšano poraščenost, znižano kostno gostoto z zlomi vretenc ter posledično kifozo in anemijo (1–3).

## 6.3 LABORATORIJSKE PREISKAVE

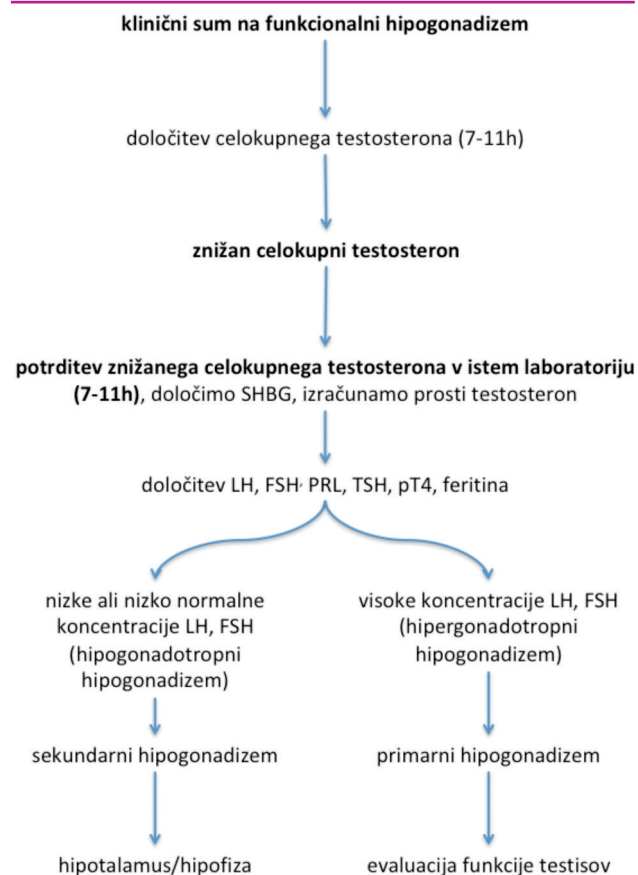
Za postavitev diagnoze pozno nastali hipogonadizem upoštevamo prisotnost treh simptomov s spektra motenj v spolnih funkcijah (zmanjšan libido, erektilna disfunkcija, odsotnost ali zmanjšana pogostost jutranjih erekcij) ter znižano serumsko koncentracijo celokupnega testosterona pod 11 nmol/l in/ali prostega testosterona pod 220 pmol/l (1–3, 7). Določamo celokupni testosteron v serumu. Prosti testosteron v serumu izmerimo, kadar imamo na voljo masno spektrometrijo, ki omogoča natančne meritve prostega testosterona. V stanjih, kjer so prisotna pridružena stanja, ki vplivajo na nivo vezalne beljakovine za spolne hormone (ang. *sex hormone-binding globulin*; SHBG) – metabolični sindrom, sladkorna bolezen tipa 2, hipotiroza, HIV, ciroza jeter, zdravljenje z atorvastatinom, glukokortikoidi ali androgeni – določamo tudi SHBG (2, 3).

V primerih mejno nizkega celokupnega testosterona smernice priporočajo izračun ravni biorazpoložljivega in prostega testosterona, ki natančneje odražata raven bioaktivnega testosterona kakor meritev celokupnega testosterona v serumu. V serumu je namreč približno 98 % testosterona vezanega, od tega 50–60 % na SHBG in 40–50 % na albumin, le 2–3 % testosterona pa je prostega in aktivnega (16). Frakcija testosterona, vezana na SHBG, je zaradi visoke afinitete vezave biološko neaktivna (17). Zanesljiva metoda za oceno ravni prostega testosterona temelji na Vermeulenovi enačbi, ki vključuje raven celokupnega testosterona, SHBG in albuminov (1, 18). Kalkulator za izračun po omenjeni enačbi je dosegljiv na spletni strani (19).

Biokemični kriteriji za pozno nastali hipogonadizem se razlikujejo med smernicami različnih mednarodnih združenj (preglednica 2).

Za postavitev diagnoze pozno nastalega hipogonadizma moramo najprej izključiti druge oblike hipogonadizma – primarni (hipergonadotropni) in sekundarni (hipogonadotropni) hipogonadizem, torej tudi odpoved delovanja hi-

pofize (hipopituitarizem), zato določimo tudi serumske koncentracije foliklestimulirajočega hormona (FSH) in LH. Testosteron se sprošča v značilnem dnevno-nočnem ritmu in je pod vplivom presnovnih hormonov, zato kri za določitev koncentracije testosterona v serumu jemljemo med 7. in 11. uro zjutraj na tešče (slika 1) (3, 20).



LH: luteinizirajoči hormon; FSH: foliklestimulirajoči hormon; PRL: prolaktin; TSH: tirostimulirajoči hormon; pT4: prosti tiroksin

Slika 1: Algoritem za postavitev diagnoze hipogonadizma.  
Figure 1: Diagnosing hypogonadism.

Preglednica 2: Biokemične definicije hipogonadizma (1, 3, 7).

Table 2: Biochemical definitions of hypogonadism (1, 3, 7).

Smernice	Celokupni testosteron (nmol/l)	Prosti testosteron (pmol/l)
ISSM, EUA, BSSM, ASA	Blag <12; Hud <8	<225; <180
EMAS	<11	<220
Endocrine Society	<10,4	/
AACE	<7	/

## 7 ZDRAVLJENJE POZNO NASTALEGA HIPOGONADIZMA

Indikacija za zdravljenje s testosteronom je potrjeni hipogonadizem. Zdravimo tiste moške, pri katerih so hkrati prisotni specifični klinični simptomi in znaki pozno nastalega hipogonadizma (s spolnega področja), in imajo znižano serumsko koncentracijo testosterona (2, 3). Moškim z normalnimi koncentracijami testosterona tudi ob prisotni klinični sliki ne uvajamo zdravljenja, pri izolirani erektilni disfunkciji pa je nadomeščanje testosterona pridruženo specifični terapiji erektilne disfunkcije.

### 7.1 PRIPRAVKI TESTOSTERONA

V Sloveniji sta registrirana dva testosteronska pripravka – prvi v obliki injekcij in drugi v obliki gela.

Pripravek za parenteralno (*i. m.*) dajanje, ki je na voljo pri nas, je dolgodelujoči testosteron undekanoat v obliki depo

injekcij v odmerku 1000 mg (21). Zdravilo se zelo počasi aplicira globoko v mišico vsakih 10-14 tednov. Med vzdrževanjem zdravljenja je potrebno skrbno spremljanje koncentracije testosterona v serumu. Meritve je potrebno opraviti pred aplikacijo naslednjega odmerka, ponavadi prvič pred 4. zaporedno injekcijo, kasneje pa glede na klinične znake. Glede na raven testosterona v serumu in klinične znake ter varnostni profil se lahko za vzdrževanje koncentracije presledek med dvema injekcijama skrajša oz. podaljša.

Transdermalno nadomeščanje testosterona v obliki testosteronskega gela je bolj fiziološko, saj posnema dnevni ritem spreminjanja ravni testosterona in omogoča doseganje stabilnih koncentracij testosterona v serumu (22). Zdravilo si bolnik aplicira sam, in sicer na čisto, suho, zdravo kožo na nadlahti in ramena. Možnost samoaplikacije zaradi manjšega obremenjevanja zdravstvenega sistema predstavlja prednost tudi v trenutnih epidemioloških razmerah. Priporočeni odmerek sta dva pritiska črpalke za gel (20,25 mg/pritisk = 40,50 mg testosterona) enkrat na dan, približno ob istem času zjutraj. Dnevni odmerek se prilagodi glede na klinični in laboratorijski odziv posameznega bol-

*Preglednica 3: Kontraindikacije za zdravljenje s testosteronom (2).*

*Table 3: Contraindications for testosterone treatment (2).*

Relativne kontraindikacije	Absolutne kontraindikacije
PSA > 4 ng/ml	Nezdravljen karcinom prostate ali zdravljen karcinom prostate z visokim tveganjem za ponovitev
PSA > 3 ng/ml in povečano tveganje za karcinom prostate	karcinom dojke
Neopredeljen nodus prostate	Miokardni infarkt v zadnjih 6 mesecih
Uspešno zdravljen karcinom prostate*	Sindrom angine pektoris v zadnjih 6 mesecih
IPSS >19	Revaskularizacija koronark v zadnjih 6 mesecih
Ht >50	Ht >54
Pomembna hipervolemija (srce, jetra, ledvica)	trombofilija
Srčno popuščanje NYHA III-IV	
Ishemična bolezen srca pri moških >65 let*	
Nezdravljen sindrom prekinitve dihanja v spanju	

\*individualni pristop

PSA: za prostato specifični antigen (angl. prostate-specific antigen); Ht: hematokrit; IPSS: mednarodni vprašalnik za točkovno vrednotenje simptomov benigne hiperplazije prostate (angl. international prostate symptom score); NYHA: združenje za srce New Yorka (angl. New York Heart Association)

nika. Za prilagoditev odmerka testosterona je potrebno koncentracijo testosterona v serumu izmeriti zjutraj, pred uporabo zdravila, ponavadi prvič po 3 mesecih zdravljenja, nato pa v presledkih med zdravljenjem.

## 7.2 ABSOLUTNE IN RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE

Pred uvedbo nadomestnega zdravljenja s testosteronom je potrebno izključiti morebitne kontraindikacije za zdravljenje s testosteronom. Kontraindikacije, povzete po smernicah *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* (2) ter po nekaterih ekspertnih mnenjih, so povzete v preglednici 3.

## 7.3 CILJI ZDRAVLJENJA

Cilj zdravljenja s testosteronom je nadomeščanje in vzdrževanje serumske koncentracije androgenov in sistemsko delovanje testosterona. Pri zdravljenju upoštevamo veljavna priporočila mednarodnih endokrinoloških in uroloških združenj (1–3). Želeni učinki testosterona so: povečanje libida, spolne funkcije, mišične moči, izboljšanje počutja, korekcija anemije ter povečanje mineralne kostne gostote (2, 22). Pri funkcionalnem hipogonadizmu je obvezno tudi zdravljenje osnovnega stanja/pridruženih stanj.

## 7.4 SPREMLJANJE BOLNIKOV, KI PREJEMAJO TESTOSTERON

Prvo leto zdravljenja je potrebno kontrolirati vrednosti za prostato-specifičnega antigena (PSA; *prostate-specific antigen*) in hematokrit vsake tri mesece, nato pa enkrat na leto. V primeru, da se vrednost PSA kadarkoli zviša nad 4,0 ng/ml, ali če ugotovimo porast PSA za več kot 1,4 ng/ml od vrednosti pri prejšnjem letnem pregledu, je potrebno opraviti biopsijo prostate oziroma pregled pri urologu. V primeru, da ob nadomestnem zdravljenju s testosteronom vrednost hematokrita poraste nad 0,54, prekinemo nadomestnem zdravljenju s testosteronom ali zmanjšamo odmere testosterona; potrebno je opraviti diagnostiko za opredelitev morebitnega drugega vzroka eritrocitoze (primarna policitemija, kronična obstruktivna pljučna bolezen, prekinitev dihanja med spanjem) (2, 3). Če je potrebno, bolnika napotimo na venepunkcijo, da mu s tem znižamo vrednost hematokrita, ali pa svetujemo prehodno antiagregacijsko zdravljenje.

Pred uvedbo nadomestnega zdravljenja s testosteronom je zelo pomembno paciente seznaniti s pojavom neplod-

nosti zaradi samega zdravljenja in reverzibilno disfunkcijo spermatogeneze (23).

## 7.5 NEŽELENI UČINKI

**Prostata.** Nadomeščanje testosterona ne povzroča raka prostate, spodbuja pa njegovo rast. Pred uvedbo zdravljenja je potrebno zato z gotovostjo izključiti skrite oblike raka prostate.

**Hiperviskoznost.** Povišan hematokrit (Ht) je najpogostejši neželeni učinek nadomestnega hormonskega zdravljenja. Mehanizem ni povsem pojasnjen. Poveča koncentracijo eritropoetina (24) in stimulira razvoj eritroidne kolonije v kostnem mozgu v linijo, ki je bolj občutljiva na eritropoetin brez povečanja koncentracije eritropoetina. Ko hematokrit poraste nad 54, se poveča viskoznost krvi, kar vodi v povečanje žilne rezistence in posledično zmanjšanje oksigenacije (25). Poveča se tudi tveganje za nastanek krvnih strdkov. Takrat prilagodimo ali prekinemo zdravljenje s testosteronom.

**Prekinitve dihanja v spanju.** Prekinitve dihanja v spanju se lahko v času zdravljenja s testosteronom poslabšajo. Na ta neželeni učinek moramo biti pozorni zlasti pri moških s prekomerno telesno maso in debelostjo, pri katerih je priporočljivo, da se že pred uvedbo nadomestnega zdravljenja s testosteronom izpelje ustrezno diagnostiko in uvede zdravljenje, kadar je potrjen kateri od sindromov prekinitve dihanja v spanju.

**Neploidnost.** Nadomeščanje testosterona zmanjšuje nastajanje spremijev in plodnost, zato ga je potrebno v času načrtovanja družine in zdravljenja neplodnosti ukiniti.

Določeni neželeni učinki nadomestnega zdravljenja s testosteronom so vezani na **farmacevtsko obliko zdravila**. Pri zdravljenju s **testosteron undekanoatom**, ki se aplicira v mišico, zaradi nihanj v koncentraciji testosterona lahko pride do nihanj v razpoloženju in libidu in redko do kašljanja po aplikaciji zaradi manjših maščobnih embolizmov. Pri nadomeščanju **testosterona v obliki gela** se redko pojavijo preobčutljivostne kožne reakcije, ki ne zahtevajo nujne prekinitve zdravljenja. Z direktnim kožnim kontaktom je možen prenos na ženske in otroke. Previdnostni ukrepi so umivanje rok po nanosu, pokritje mesta nanosa z oblačili in umitje kože nanosa neposredno pred stikom z drugo osebo. Konstantne koncentracije testosterona v krvi so prisotne, če se koža ne umije vsaj štiri do šest ur po aplikaciji gela.

Manj klinično pomembni in redki možni neželeni učinki nadomestnega zdravljenja so prehodne akne, mastna koža in povečanje prsi (ginekomastija).



# 8 DILEME PRI NADOMESTNEM ZDRAVLJENJU POZNO NASTALEGA HIPOGONADIZMA S TESTOSTERONOM

## 8.1 NEOPREDELJENA TVEGANJA POVEZANA S SRČNO-ŽILNIMI DOGODKI

V zadnjih letih so posamezne opazovalne raziskave in ena randomizirana raziskava (26–28) v nasprotju z številnejšimi dokazi o ugodnih učinkih nadomeščanja testosterona na srčno-žilna obolenja opozorile na morebitna povečana tveganja za srčno-žilno obolevnost in umrljivost pri določenih skupinah moških, ki prejemajo nadomestno zdravljenje s testosteronom. Vse omenjene raziskave so bile metodološko precej pomanjkljive in zato ne omogočajo dokončnih in trdnih zaključkov.

Finkle s sodelavci je poročal, da je pri moških, ki so imeli bolezen srca in so prejeli nadomestno zdravljenje s testosteronom, povečano tveganje za miokardni infarkt. Pregledali so dokumentacijo 55593 moških na nadomestni terapiji s testosteronom. Devetdeset dni po pričetku zdravljenja s testosteronom je bilo pri moških z **znano boleznijo srca** tveganje za srčni infarkt 2x večje kot v letu pred pričetkom jemanja testosterona. Ugotovili so tudi, da je tveganje za miokardni infarkt pri **moških, starejših od 65 let**, ki prejmejo testosteron, večje kot pri moških na nadomestnem zdravljenju in so mlajši od 65 let (26). Poročilo je bilo skladno z raziskavo Vigena s sodelavci (27), ki je prav tako opisovala večjo umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni pri moških z znano koronarno srčno boleznijo, če so prejeli testosteron. Randomizirana s placebom kontrolirana raziskava pri moških, starejših od 65 let (povprečna starost 74 let) z omejenimi gibalnimi sposobnostmi, je bila leta 2010 predčasno prekinjena, ker je bila pojavnost srčno-žilnih dogodkov v skupini, ki je prejela testosteron, večja kot v kontrolni skupini (28). Nasprotno pa novejša retrospektivna študija (29) in manjša prospektivna raziskava pri moških, ki so prejeli testosteron, poročata o zmanjšanem tveganju za srčno-žilno umrljivost, v primerjavi z moškimi, ki nadomestnega zdravljenja s testosteronom niso prejeli (30). Prav tako 3-letna prospektivna raziskava, ki je vključevala približno 300 moških z subkliničnimi oblikami ateroskleroze in dejavniki tveganj za srčno-žilne bolezni, povprečne starosti skoraj 68 let, ni dokazala škodljivih učinkov na srčno-žilni sistem (31).

Za dokončni odgovor bi vsekakor potrebovali velike dolgotrajne randomizirane raziskave, ki so težko izvedljive in

povezane z visokimi stroški. Pri odločanju o nadomeščanju testosterona pri starejših moških z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni in pozno nastalim hipogonadizmom so zato ključni dobra klinična presoja zdravnika, skrbno spremljanje in prioritete bolnika.

## 8.2 KARCINOM PROSTATE

Uporaba testosterona pri moških z anamnezo zdravljenega karcinoma prostate je kontroverzna zaradi ugotovitve, da eksogeni testosteron spodbuja rast latentnega karcinoma prostate (32). Retrospektivne študije pri moških, ki so bili po opravljeni radikalni prostatektomiji zdravljeni s testosteronom zaradi hipogonadizma, niso dokazale biokemične ali klinične ponovitve karcinoma po 12 letih spremljanja (33). Številne novejša raziskave so pokazale, da je uporaba testosterona varna pri pacientih, ki so bili v preteklosti zdravljeni zaradi karcinoma prostate in imajo nizko tveganje za ponovitev bolezni (34). Zato se pri obravnavi bolnikov z zdravljenim karcinomom prostate z nizkim tveganjem za ponovitev (radikalna prostatektomija in nemerljiv PSA) priporoča individualni pristop in se pri bolnikih, pri katerih koristi zdravljenja s testosteronom odtehtajo tveganja, priporoča uvedba zdravljenja s testosteronom (2, 3).

# 9 ZAKLJUČEK

Testosteron je pomemben hormon za ohranjanje fizičnega in psihičnega zdravja moških, ne glede na njihovo starost. Sindrom pomanjkanja testosterona je pogosto neprepoznan pri moških z debelostjo in kroničnimi boleznimi, s čimer te skupine moških prikrajšamo za fizične in psihosocialne dobrobiti nadomestnega zdravljenja. Kadar je nadomestno zdravljenje s testosteronom pravilno indicirano in nadzorovano, je nadomeščanje varno.

# 10 LITERATURA

1. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male*. 2009 Jan 1;12(1):5–12.



2. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Mar 17;103(5):1–30.
3. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2020 Jun 14];n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/andr.12770>
4. Dwyer AA, Chavan NR, Lewkowicz-Shpunoff H, Plummer L, Hayes FJ, Seminara SB, et al. Functional Hypogonadotropic Hypogonadism in Men: Underlying Neuroendocrine Mechanisms and Natural History. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Mar 11;104(8):3403–14.
5. J Svartberg, T Jenssen, J Sundsfjord, R Jorde. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Tromsø Study. *Diabetes Metab.* 2004 Feb;30(1)(1):29–34.
6. Michaud JE, Billups KL, Partin AW. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Ther Adv Urol.* 2015 Dec;7(6):378–87.
7. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010 Jun 16;363(2):123–35.
8. Mulligan T, Frick M, Zuraw Q, Sternhagen A, Mcwrighter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006 Jul 1;60(7)(7):762–9.
9. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb 1;86(2)(2):724–31.
10. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, et al. Characteristics of Secondary, Primary, and Compensated Hypogonadism in Aging Men: Evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr 1;95(4):1810–8.
11. Lee H, Lee J, Cho B. The role of androgen in the adipose tissue of males. *World J Mens Health.* 2013 Aug;31(2):136–40.
12. Jones TH. Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome. *Eur Urol Suppl.* 2007;6(16)(16):847–57.
13. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999 Apr 20;130(8)(8):671–80.
14. Tirabassi G, Corona G, Biagioli A, Buldreghini E, delli Muti N, Maggi M, et al. Influence of androgen receptor CAG polymorphism on sexual function recovery after testosterone therapy in late-onset hypogonadism. *J Sex Med.* 2015 Feb;12(2):381–8.
15. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci.* 1992 Jul 1;304(1):4–8.
16. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Jul 1;53(1):58–68.
17. de Ronde W, van der Schouw YT, Pols HAP, Gooren LJJ, Muller M, Grobbee DE, et al. Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. *Clin Chem.* 2006 Sep 1;52(9):1777.
18. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3666–72.
19. Free & bioavailable testosterone calculator [Internet]. [cited 2018 May 20]. Available from: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>
20. Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Jun 2;58(6):710–7.
21. Morgentaler A, Dobs AS, Kaufman JM, Miner MM, Shabsigh R, Swerdloff RS, et al. Long acting testosterone undecanoate therapy in men with hypogonadism: results of a pharmacokinetic clinical study. *J Urol.* 180(6):2307–13.
22. Pfeifer M, Košnik M, Mrevlje F, Štajer D. Modo. In: *Interna medicina.* 4th ed. Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo; 2011. p. 938–47.
23. Jan Z, Pfeifer M, Zorn B. Reversible testosterone-induced azoospermia in a 45-year-old man attending an infertility outpatient clinic. *Andrologia.* 2011 Jul 18;44(s1):823–5.
24. Bachman E, Travison TG, Basaria S, Davda MN, Guo W, Li M, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun;69(6):725–35.
25. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar 1;93(3):914–9.
26. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *Gong Y, editor. PLoS ONE.* 2014;9(1):e85805.
27. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013 Nov 6;310(17):1829–36.
28. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):109–22.
29. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun 1;97(6):2050–8.
30. Muralledharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013 Dec 1;169(6):725–33.
31. Basaria S, Harman S, Travison TG, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Aug 11;314(6):570–81.
32. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):9–12.
33. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):920–2.
34. Nguyen TM, Pastuszak AW. Testosterone Therapy Among Prostate Cancer Survivors. *Sex Med Rev.* 2016/07/27 ed. 2016 Oct;4(4):376–88.