

Zespół niedoboru testosteronu – rozpoznanie i leczenie

Testosterone deficiency syndrom – diagnosis and treatment

Ryszard Hanecki

Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Borkowski

Przeгляд Menopauzalny 2008; 3: 138–143

Streszczenie

Ostatnie lata przyniosły wyraźny wzrost zainteresowania zagadnieniem deficytu męskich hormonów płciowych, głównie testosteronu, u mężczyzn w wieku podeszłym. Dane demograficzne wykazują, że wraz z dużym wzrostem populacji starzejących się mężczyzn, zwiększa się liczba chorych dotkniętych tą patologią, określaną obecnie najczęściej mianem zespołu niedoboru testosteronu (ang. *testosterone deficiency syndrom* – TDS). Te same dane potwierdzają pogląd, że stężenie testosteronu spada stopniowo wraz z wiekiem i że u znamienego odsetka mężczyzn po 60. roku życia stężenie testosteronu w surowicy jest niższe niż dolna granica normy u mężczyzn 20-letnich [1]. Pomimo znanych niekorzystnych następstw deficytu androgenów, stan ten często wymyka się rozpoznaniu, wiedza na temat istoty zjawiska nadal jest niepełna, a liczne kontrowersje i niejasności dotyczące terapii utrudniają właściwe postępowanie [2]. W ostatniej dekadzie zgromadzono dowody na korzystne działanie terapii androgenowej zastosowanej u mężczyzn z niedoborem testosteronu.

Słowa kluczowe: zespół niedoboru testosteronu

Summary

Androgen deficiency in the ageing male has become a topic of increasing interest and debate throughout the world. Demographic data demonstrates the increasing percentage of the population that is found in the older age groups. The data also support the concept that testosterone falls progressively with age and that a significant percentage of men over the age of 60 years have serum testosterone levels that are below the lower limits of young adult men (age 20-30 years). The past decade has brought evidence of benefit of androgen treatment of hypogonadal men on multiple target organs and recent studies show short-term beneficial effects of testosterone in older men that are similar to those in younger men.

Key words: testosterone deficiency syndrom

Testosteron

Testosteron jest syntetyzowany w 95% w jądrach i w dużo mniejszym zakresie w korze nadnerczy, w ilości ok. 6 mg dziennie w rytmie dobowym, z najwyższym wydzielaniem do krwi w godzinach porannych i najmniejszym w godzinach popołudniowych.

Synteza testosteronu podlega kontroli hormonalnej (oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowa). W mózgu, w obrębie podwzgórza produkowany jest hormon uwalniający gonadotropiny – gonadoliberyna (GnRH). Wy-

dzielana jest ona do krwiobiegu i kontroluje uwalnianie hormonu luteinizującego (LH) z przedniego płata przysadki. Hormon luteinizujący wpływa na komórki Leydiga w jądrach i indukuje wydzielanie testosteronu do krwiobiegu. Testosteron w mechanizmie sprzężenia zwrotnego hamuje wydzielanie GnRH i LH [3, 4].

W postaci wolnej krąży we krwi jedynie ok. 2% zsyntetyzowanego testosteronu – jest to postać aktywna biologicznie. Pozostała pula związana jest z albuminami osocza (40%) oraz globuliną wiążącą hormony płciowe

Adres do korespondencji:

dr med. **Ryszard Hanecki**, Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus, ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa

(SHBG). Połączenie z albuminami osocza stanowi pulę testosteronu gotową do wykorzystania w miarę potrzeb organizmu. Pojęcie *testosteronu biodostępnego* oznaczać zatem będzie sumę stężeń testosteronu wolnego i związanego z albuminami.

Stężenie krążącego SHBG, a zatem pula białek mogących wiązać testosteron, zależy od wpływu hormonów (zwiększana jest przez estrogeny i nadmiar hormonów tarczycowych, natomiast zmniejszana przez egzogenne androgeny, glukokortykoidy albo hormon wzrostu), a także stanów chorobowych, takich jak niedoczynność tarczycy, akromegalia lub otyłość [5]. Wraz z wiekiem stężenie SHBG wzrasta, powodując spadek stężenia wolnego testosteronu wpływającego na tkanki docelowe [6]. Wolny testosteron wpływa na tkanki docelowe po połączeniu z receptorami wewnątrzkomórkowymi, które aktywują specyficzne geny. W konsekwencji powoduje on wzrost syntezy odpowiednich białek w tkankach docelowych (działanie anaboliczne). W wielu tkankach testosteron jest metabolizowany do innych aktywnych hormonów steroidowych – dihydrotestosteronu (skóra, wątroba, gruczoł krokowy) albo estradiolu (jądra, mózg, tkanka tłuszczowa) [3, 7].

Rola androgenów w ustroju

Androgeny endogenne odgrywają bardzo istotną rolę w kolejnych etapach życia mężczyzny.

W życiu płodowym powodują różnicowanie męskich narządów płciowych, m.in. gruczołu krokowego, pęcherzyków nasiennych, prącia i moszny [8–10]. Sugeruje się, że wpływają na rozwój i dojrzewanie mózgu [11]. Podczas okresu pokwitania odpowiadają za indukcję procesu dojrzewania. Testosteron jest konieczny do zapoczątkowania produkcji nasienia, inicjacji wytrysków i rozwoju męskich drugorzędowych cech płciowych, w tym męskiego rozmieszczenia owłosienia (na twarzy, okolicach łonowych, na klatce piersiowej i pod pachami), powiększenia krtani i pogrubienia strun głosowych. Androgeny odpowiadają również w okresie pokwitania za potencjalne zakończenie wzrostu na długość, będące wynikiem zarostania chrząstek nasadowych kości długich [8–10].

W wieku dorosłym androgeny są niezbędne do utrzymania prawidłowej funkcji tkanek układu płciowego i męskich drugorzędowych cech płciowych [8–10]. Testosteron nieswoiście nasila ogólny metabolizm, wpływa na masę i siłę mięśniową, dystrybucję tłuszczu, masę tkanki kostnej i erytropoezę. Jest on podstawowym czynnikiem wpływającym na popęd płciowy (*libido*) oraz specyficzne zachowania i czynności seksualne. Odgrywa rolę w rozwoju funkcji poznawczych, jak również wpływa na nastrój i samopoczucie (odczuwanie dobrostanu psychicznego). Związane z wiekiem wahania stężeń testosteronu korespondują z poziomem aktywności seksualnej mężczyzn od okresu dojrzewania do starości [11].

Jak widać, androgeny nie tylko odgrywają kluczową rolę we wzroście i rozwoju mężczyzn, ale także przyczyniają się do utrzymania prawidłowych drugorzędowych cech płciowych i niektórych funkcji fizycznych w całym okresie dorosłego życia.

Zespół niedoboru testosteronu – podstawowe informacje

Obserwuje się bezprecedensowy wzrost populacji osób w starszym wieku. Wiąże się on z poprawą warunków socjalnych i opieki medycznej. W 2000 r. prawie 20% populacji stanowiły osoby w wieku powyżej 60 lat. Do roku 2050 odsetek ten wzrośnie do 33% [12]. W roku 2050 grupa osób powyżej 80. roku życia osiągnie na świecie nawet 379 mln, jest to prawie 5,5 razy więcej niż w roku 2000 [13]. W ciągu ostatnich 50 lat (1950–2000) przewidywana długość życia wzrosła u mężczyzn z 45,1 do 63,7 roku. Niezwykle szybki przyrost wykazuje populacja osób powyżej 65. roku życia. W Europie stanowi ona obecnie 14,5% populacji ogólnej. Odsetek ten osiągnie w 2020 r. 24,4%, co stanowi ok. 50 mln mężczyzn po 65. roku życia. Polska ma ok. 38 mln mieszkańców. Należy się spodziewać, że w 2010 r. populacja mężczyzn powyżej 65. roku życia wyniesie w Polsce ok. 2,5–2,6 mln osób [14].

Starzenie się to długoletni, złożony, wieloczynnikowy proces, angażujący wszystkie narządy i układy ludzkiego organizmu. Konsekwencją zmian wstecznych, dotyczących zarówno ośrodków neuroendokrynych, kierujących pracą obwodowych narządów wydzielania wewnętrznego, jak również samych gruczołów dokrewnych, są niedobory hormonalne typowe dla tego okresu życia mężczyzny. Wynikiem naturalnego procesu starzenia się organizmu męskiego jest zmniejszająca się wraz z wiekiem produkcja androgenów. Ocenia się, że u mężczyzn po 50. roku życia spadek stężenia całkowitego testosteronu wynosi ok. 0,8–1% rocznie [15].

Zasadniczą rolę w procesie starzenia odgrywają zmiany w czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego. U mężczyzn ich szczególnym wykładnikiem jest zmniejszenie z wiekiem produkcji androgenów gonadowych, czyli **zespół niedoboru testosteronu (TDS)**.

Zespół ten, będący jedną z form męskiego hipogonadyzmu, z punktu widzenia patofizjologii rozpatrywać należy jako hipogonadyzm mieszany – spowodowany zmianami zachodzącymi zarówno w gonadach (hipogonadyzm pierwotny), jak i na poziomie ośrodkowych regulatorów czynności jąder podwzgórza i przysadki (hipogonadyzm wtórny). W etiopatogenezie zespołu rolę odgrywa dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowa (zaburzenia pulsacyjnego wydzielania LH i GnRH przez przysadkę), jak również zmiany wsteczne, do których dochodzi w gonadach (zmniejszenie liczby i upośledzenie funkcji komórek Leydiga, komórek Sertoliego, degeneracja elementów pod-

ścieliska). Prócz tego, wskutek wzrostu stężenia SHBG w surowicy (od 40. roku życia o 1–1,2% rocznie), zmniejsza się pula aktywnej biologicznie frakcji testosteronu, co jeszcze bardziej nasila stopień hipogonadyzmu.

Często stwierdza się obniżenie stężenia testosteronu we krwi w przebiegu chorób układowych, takich jak niewydolność nerek, marskość wątroby i cukrzyca. Do dziś nie można definitywnie określić, czy zmiany w stężeniu androgenów, do których dochodzi z wiekiem, związane są jedynie z procesem starzenia, czy też są wynikiem częstych w wieku podeszłym chorób przewlekłych. Faktem jest, że współistniejąca otyłość, cukrzyca, choroby serca, nadciśnienie, choroba wrzodowa, nowotwory, wreszcie nadużywanie alkoholu powodują spadek stężenia testosteronu całkowitego o 12%, testosteronu wolnego o 8,7% i DHEA o 15,7% w stosunku do średniej dla mężczyzn zdrowych [14].

Terminologia

Zgodnie z definicją skonstruowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo ds. Badań nad Starzeniem się Mężczyzn (*International Society for the Study of the Aging Male – ISSAM*), Międzynarodowe Towarzystwo Andrologiczne (*International Society of Andrology – ISA*) i Europejskie Towarzystwo Urologiczne (*European Association of Urology – EAU*) zespół niedoboru testosteronu jest to *zespół kliniczny i biochemiczny związany ze starzeniem się, charakteryzujący się typowymi objawami oraz obniżonym stężeniem testosteronu w surowicy. Może on powodować znaczne pogorszenie jakości życia i negatywnie wpływać na czynność wielu narządów i układów*. Wydaje się, że równie trafnie oddaje istotę zagadnienia definicja zamieszczona w *Standardach endokrynologii*, która określa TDS jako *zespół niedoboru testosteronu objawiający się zmniejszeniem libido i potencji, stałym zmęczeniem, pogorszeniem samopoczucia i jakości snu, nerwowością, uderzeniami gorąca, obniżeniem poziomu testosteronu i wzrostem stężenia gonadotropin w surowicy*.

Epidemiologia zespołu niedoboru testosteronu

Nie jest znana dokładna częstość występowania TDS. Ze względu na zmienne i często subtelne cechy kliniczne, hipogonadyzm u mężczyzn często wymyka się rozpoznaniu [16, 17]. Należy podkreślić, że do rozpoznania zespołu TDS upoważnia jednoczesne występowanie niskiego stężenia testosteronu i objawów klinicznych hipogonadyzmu. Stwierdzenie jedynie niedoboru testosteronu nie pozwala na rozpoznanie tego zespołu [14].

Na podstawie badania przeprowadzonego wśród 2162 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, odsetek występowania biochemicznych parametrów niedoboru testosteronu u mężczyzn powyżej 45. roku życia oceniono

na 38,7%. W tej grupie objawy kliniczne niedoboru testosteronu prezentowało 66% badanych. Tak więc u 25,5% mężczyzn współistniały objawy kliniczne i wykładniki biochemiczne [14].

Opublikowane w 2001 r. badanie *Baltimore Longitudinal Study of Aging* dotyczące wpływu starzenia się na stężenie testosteronu u 890 zdrowych mężczyzn wykazało, że zarówno stężenie testosteronu całkowitego, jak i wskaźnik wolnego testosteronu (T/SHBG) zmniejszały się stopniowo od 3. do 9. dekady życia. Częstość występowania deficytu testosteronu całkowitego w kolejnych dekadach, poczynsz od 50. roku życia, wynosiła odpowiednio 12, 19, 28 i 49%. Na podstawie wskaźnika testosteronu wolnego, hipogonadyzm rozpoznano u odpowiednio 9, 34, 68 i 91% mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych [18].

W odróżnieniu od zjawiska niedoboru hormonalnego (hipogonadyzmu) ocena częstości występowania zespołu TDS (obniżenie stężenia testosteronu + jego objawy kliniczne), różni się znacznie w zależności od zastosowanych metod i kryteriów [19].

W roku 2005 opublikowano wyniki badania *Massachusetts Male Aging Study* [20], oceniającego populacyjną częstość występowania TDS na podstawie występowania zarówno objawów klinicznych podmiotowych i przedmiotowych (spadek libido i/lub zaburzenia erekcji, pogorszenie jakości życia, zaburzenia snu, rozdrażnienie lub stany depresyjne, uczucie przewlekłego zmęczenia, otyłość brzuszna, zmniejszenie masy i siły mięśniowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości), jak i stężenia testosteronu w surowicy. TDS zdefiniowano jako występowanie co najmniej 3 spośród powyższych objawów oraz stężenia testosteronu całkowitego <200 ng/dl (6,94 nmol/l) lub stężenia testosteronu całkowitego w przedziale 200–400 ng/dl (6,94–13,88 nmol/l) oraz stężenia wolnego testosteronu <8,91 ng/dl (0,3092 nmol/l). W latach 1987–1989 oceniono wstępnie 1709 mężczyzn. Drugiej ocenie, w latach 1995–1997, poddano łącznie 1156 mężczyzn z pierwotnej kohorty. Na początku badania stwierdzono 102 przypadki TDS, co odpowiadało podstawowej częstości występowania zespołu na poziomie 6%. W ciągu 10-letniej obserwacji pod koniec badania wskaźnik ten uległ podwojeniu do 12,3%.

Reasumując, można określić częstość występowania TDS u mężczyzn w wieku 40–69 lat na 6–12%.

Objawy zespołu niedoboru testosteronu

Według EAU, ISSAM oraz ISA zespół niedoboru testosteronu powoduje wystąpienie następujących objawów:

- łatwo rozpoznawalne objawy spadku libido oraz jakości i częstości wzvodów, zwłaszcza erekcji nocnych,
- zmiany nastroju z towarzyszącym spadkiem aktywności intelektualnej, obniżeniem funkcji poznawczych, zaburzeniami orientacji przestrzennej, męczliwością, stanami depresji oraz irytacji,

- zaburzenia snu,
- spadek beztłuszczowej masy ciała z towarzyszącym spadkiem masy mięśni i ich siły,
- wzrost objętości tłuszczu trzewnego,
- ubytek owłosienia oraz zmiany skórne,
- spadek gęstości mineralnej kości z następową osteopenią, osteoporozą i wzrostem ryzyka złamań kości [1].

Jak wykazują obserwacje kliniczne, na plan pierwszy wysuwają się spadek energii i libido. To właśnie one są najbardziej czułymi markerami TDS i zwykle są powodem zgłaszania się dotkniętych tym zespołem mężczyzn do lekarza.

Znany jest fakt współwystępowania z TDS innych schorzeń, takich jak cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny, choroby układu krążenia, wreszcie zaburzenia erekcji [21].

Niskie stężenie testosteronu stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz zespołu metabolicznego [22, 23]. U mężczyzn dotkniętych tymi zaburzeniami występuje jednocześnie niedobór testosteronu. Być może zjawiska te leżą u podstaw opisywanego od niedawna zespołu hipoandrogenometabolicznego (*HypoAndrogeno-Metabolic Syndrome* – HAM) [14].

W połowie z analizowanych 32 badań stwierdzono istotnie częstsze występowanie choroby wieńcowej u mężczyzn z niskimi stężeniami testosteronu [24]. U prawie 20% mężczyzn z zaburzeniami erekcji również zaobserwowano niskie stężenia testosteronu [25]. Wynosiły one <3,0 ng/ml u 14,7% spośród 4342 mężczyzn powyżej 50. roku życia [26].

Niskie stężenia testosteronu są też często związane z osteoporozą. Wykazano, że stężenia <2 ng/ml występowały 2-krotnie częściej u mężczyzn z osteoporozą niż u mężczyzn z prawidłową masą mineralną tkanki kostnej (BMD). Cechy osteopenii u mężczyzn powyżej 65. roku życia występowały także znamienne częściej w przypadku niedoboru testosteronu.

Trwają dyskusje, czy niedobór testosteronu jest czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności ogólnej. W niektórych publikacjach wykazano taką istotną zależność [27, 28].

Rozpoznawanie zespołu niedoboru testosteronu

Diagnostyka zespołu niedoboru testosteronu wymaga oceny zarówno parametrów biochemicznych, jak i klinicznych. Nie wszystkie objawy muszą być obecne u pacjenta z TDS, ich nasilenie może się istotnie różnić, a pojawiać mogą się wraz z upływem czasu [29]. Obraz kliniczny może więc być wywołany niedoborem testosteronu lub innymi przyczynami. Dlatego też rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych musi być poparte testami biochemicznymi [15].

Najszerzej stosowane parametry używane do rozpoznania TDS to stężenie testosteronu całkowitego oraz wolnego (obliczone ze stężenia T całkowitego i SHBG)

lub wiarygodny pomiar T wolnego. Określenia stężenia całkowitego testosteronu i SHBG w surowicy dokonuje się z próbki pobranej pomiędzy godziną 7.00 a 11.00.

Chociaż nie istnieją ogólnie przyjęte dolne granice prawidłowego stężenia testosteronu [30, 31], zalecenia EAU, ISSAM oraz ISA stanowią, że:

- stężenia T całkowitego powyżej 12 nmol/l (346 ng/dl) lub T wolnego powyżej 250 pmol/l (72 pg/ml) nie wymagają substytucji testosteronowej,
- stężenia T całkowitego poniżej 8 nmol/l (231 ng/dl) lub T wolnego poniżej 180 pmol/l (52 pg/ml) wymagają takiej substytucji,
- można rozważyć próbę terapii zastępczej przy stężeniach 8–12 nmol/l (2,31–3,46 ng/ml) u chorych z objawami, u których wyklucza się inne przyczyny tych objawów [1].

Gdy objawom klinicznym TDS towarzyszą stężenia testosteronu całkowitego między 2,5 a 3,5 ng/ml, pomocne jest stosowanie tzw. *wskaźnika niedoboru testosteronu*, będącego ilorazem stężenia T (ng/ml) i LH (IU/ml). Przy wartościach T/LH ≤1 należy wdrożyć 3–6-miesięczne leczenie zastępcze testosteronem, ocenić jego wyniki i ponownie zweryfikować wskazania do leczenia [32].

Algorytm rozpoznawczo-terapeutyczny TDS wg [32] przedstawiono na ryc. 1.

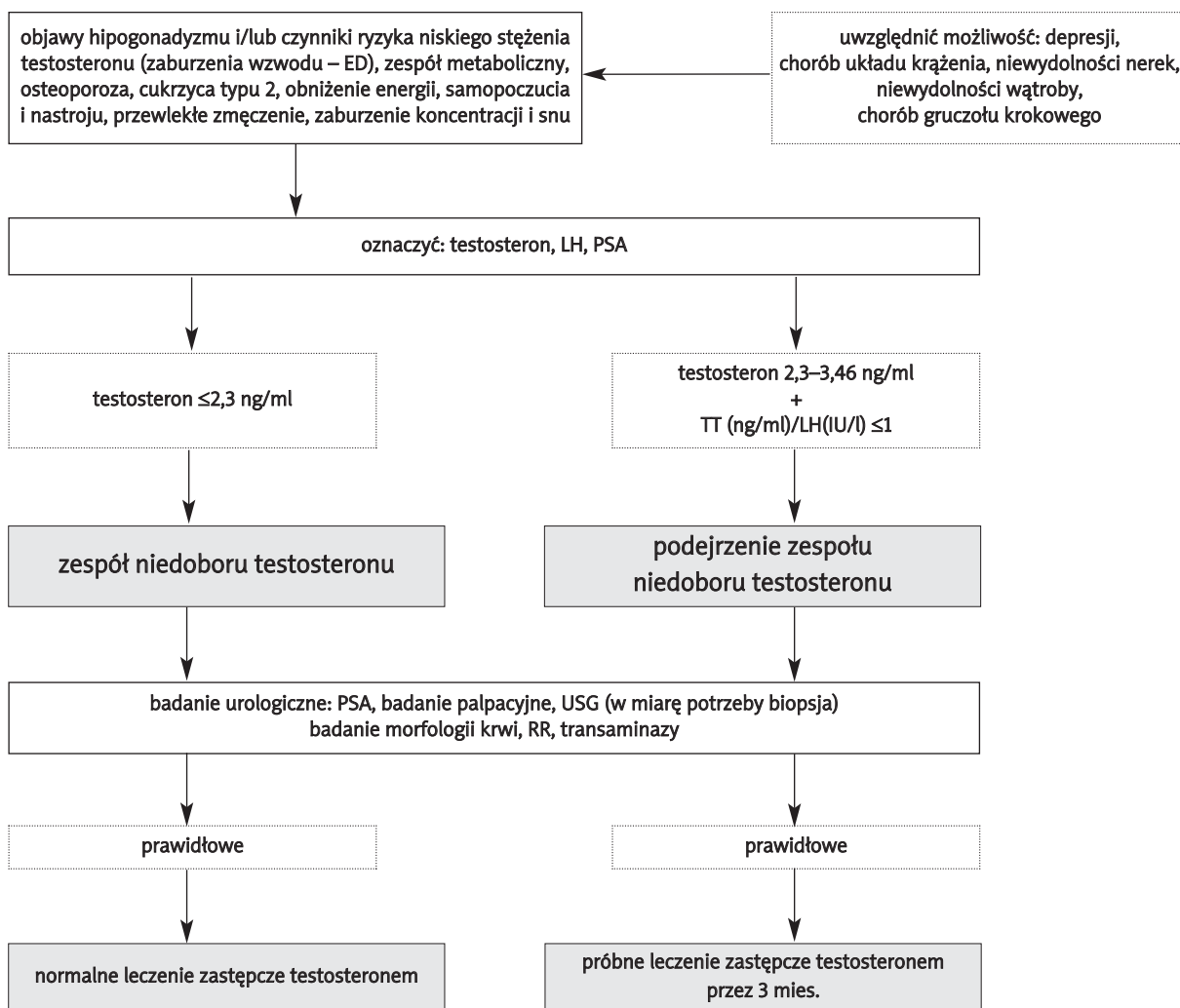
Leczenie zespołu niedoboru testosteronu – terapia zastępcza testosteronem

Wykazano, że egzogeny testosteron podawany w dawkach zastępczych mężczyznom z TDS poprawia popęd płciowy i aktywność seksualną, nastroj i samopoczucie oraz zwiększa beztłuszczową masę ciała i obniża masę tłuszczu [16, 33], prowadzi do zwiększenia gęstości mineralnej kości [10, 34], stymuluje produkcję krwinek czerwonych i poprawia bilans azotowy poprzez wzrost anabolizmu i spadek katabolizmu białek [9, 10].

Warunkiem podjęcia substytucji testosteronem są jasno określone, wyraźne wskazania oparte na obrazie klinicznym w zestawieniu z wykazaniem niedoborem testosteronu [1].

Głównym celem terapii zastępczej testosteronem jest odtworzenie oraz utrzymanie fizjologicznego, stabilnego stężenia tego hormonu w surowicy. Optymalne dla skutecznego i bezpiecznego leczenia jest osiągnięcie stężenia właściwego dla populacji młodych mężczyzn, zawartego pomiędzy dolną granicą normy a wartością średnią. Nie ma dowodów na potrzebę uzyskania fizjologicznego rytmu dobowego stężenia testosteronu. Powinna być to terapia bezpieczna i prosta w użyciu [1].

W trakcie egzogennej podawania androgenów może dochodzić do zahamowania uwalniania testosteronu endogennej. Stosowanie egzogennej androgenów w wysokich dawkach może również doprowadzić do zahamowania spermatogenezy [10].



Okresowa ocena: morfologii i hematokrytu, PSA, stanu gruczołu krokowego w badaniu urologicznym/USG
 Skróty: LH – lutropina, PSA – specyficzny antygen sterczowy

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny TDS, wg [32]

Podawanie testosteronu jest bezwzględnie przeciwwskazane u mężczyzn chorujących lub podejrzanych o raka gruczołu krokowego lub sutka. U mężczyzn ponad 45-letnich, w celu wyjściowej oceny stanu prostaty, przed rozpoczęciem terapii testosteronem należy dokonać badania *per rectum* (DRE) oraz określić stężenie PSA w surowicy. Badania te należy powtarzać co kwartał przez pierwszych 12 mies., a następnie co rok. Jedynie w przypadku stwierdzenia odchylenia od normy w badaniu DRE i/lub PSA, należy wykonać biopsję stercza z pomiarem TRUS [1].

Nie powinni być leczeni mężczyźni ze znaczną polycystemią, nieleczonym bezdechem sennym, poważnym uszkodzeniem serca, nasilonymi objawami przeszkodowymi ze strony dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym rozrostem stercza. Skuteczne leczenie przeszkody znosi przeciwwskazania do terapii testosteronowej [1].

Terapia substytucyjna powinna być prowadzona preparatami zawierającymi testosteron naturalny. Aktualnie dostępne preparaty testosteronu – domięśniowe, podskórne, przezskórne, doustne i podjęzykowe – są bezpieczne i skuteczne. Nie powinno się stosować przestarzałych preparatów alkilowanych testosteronu, takich jak 17 α -metylotestosteron, głównie z uwagi na ich potencjalną hepatotoksyczność. Lekarz leczący powinien wykazywać się dostateczną wiedzą oraz odpowiednim zrozumieniem zarówno farmakokinetyki, jak i zaletami i wadami każdego z preparatów. Decyzja co do wyboru leku powinna być podjęta wspólnie – przez pacjenta i lekarza [1].

W sytuacji możliwości ujawnienia się w trakcie leczenia przeciwwskazań (głównie raka stercza) wymagających nagłego przerwania substytucji testosteronowej, preparaty krótko działające (przezskórne, doustne, policzkowe) będą miały przewagę nad preparatami o dłuższym działaniu (domięśniowymi, podskórnymi, d \acute{e} p \acute{o} t) [35].

Piśmiennictwo

1. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. EAU Guidelines 2008.
2. Gomula A. Deficyt androgenów a starzenie się mężczyzn. *Urol Pol* 2002; 55: 13-22.
3. Human Anatomy and Physiology – Chapter 9 Muscles and Muscle Tissue. Marieb E (ed). 5th ed. Benjamin Cummings, San Francisco 2001; 276-321.
4. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men – uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334: 707-14.
5. Nussey SS, Whitehead SA (eds). *Endocrinology. An Integrated Approach*. BIOS Scientific Publishers 2001 (Transport, metabolism and actions of androgens). Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=endocrin.section.1180. Date accessed: 20 June 2005,
6. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Ranch Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 573-7.
7. Rang H, Dale M, Ritter J, et al. (eds). *Pharmacology – Chapter 29 The Reproductive System*. 5th ed., Churchill Livingstone, Edinburgh 2003; 429-45.
8. Griffin JE, Wilson ID. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds.). *Williams Text-book of Endocrinology* 10th ed., PA. WB Saunders; Philadelphia 2003; 709-69.
9. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev* 1987; 8: 1-28.
10. Bagatell CJ, Bremner WJ. Drug therapy: androgens in men – uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334: 707-14.
11. Christiansen K. Behavioral effects of androgen in men and women. *J Endocrinol* 2001; 170: 39-48.
12. United Nations: Department of Economic and Social Affairs. *World Population Ageing 1950–2050: Executive Summary*. Available at: www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/62executivesummary_english.pdf. Date accessed: 21 June 2005.
13. United Nations: Department of Economic and Social Affairs. *World Population Ageing 1950–2050: IV Demographic Profile of the Older Generation*. Available at: www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/90chapteriv.pdf. Date accessed: 21 June 2005,
14. Rabijewski M. Patogeneza i objawy zespołu niedoboru testosteronu. *Przegl Urol* 2008; 9: 20-6.
15. Morales A, Lunenfeld B; International Society for the Study of the Aging Male. Standards, guidelines and recommendations of the International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2002; 5: 74-86.
16. Tenover JL. Male hormone replacement therapy including “andropause”. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 969-87.
17. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh R. The current status of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. *Eur Urol* 2005; 47: 137-46.
18. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-31.
19. Buvat J. Patient profiling – who should we be testing for low testosterone levels? *The International Monitor. Male hypogonadism*. Medicom Group 2007; 2: 7-14.
20. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5920-6.
21. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes and the metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 226-34.
22. Oh JY, Barret-Connor E, Wedic NM, Wingard DL; Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women, the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 55-60.
23. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 490-4.
24. Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 183-217.
25. Roumequere T. Rationale for androgens and erectile dysfunction in 2006. *Eur Urol* 2006; 50: 898-900.
26. Buvat J, Bou Jaoudé G. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction. *World J Urol* 2006; 24: 657-67.
27. Shores MM, Moceri VM, Gruenewald DA, et al. Low testosterone is associated with decreased function and increased mortality risk: a preliminary study of men in a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 2077-81.
28. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3830-4.
29. Heaton JP. Hormone treatments and preventive strategies in the aging male: whom and when to treat? *Rev Urol* 2003; 5 (suppl 1): 16-21.
30. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
31. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM and EAU recommendations. *Int J Andrology* 2005; 28: 125-7.
32. Rabijewski M. Rozpoznawanie i leczenie zespołu niedoboru testosteronu u mężczyzn. *Przegl Urol* 2008; 9: 29-35.
33. Gooren U, Bunck MC. Androgen replacement therapy: present and future. *Drugs* 2004; 64: 1861-191.
34. Francis RM. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 411-4.
35. Winters SJ. Current status of testosterone replacement therapy in men. *Arch Fam Med* 1999; 8: 257-63.