Zespół niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn – aktualne poglądy

Testosterone deficiency syndrome in elderly men: current views

Michał Rabijewski

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stefan Zgliczyński

Przegląd Menopauzalny 2013; 1: 34–39

Streszczenie

Niedobór androgenów stał się ważnym problemem klinicznym z powodu postępujących zmian demograficznych i wzrostu populacji mężczyzn w starszym wieku. Zespół niedoboru testosteronu (*testosterone deficiency syndrome* – TDS) to kompleks objawów klinicznych i biochemicznych spowodowanych zmniejszonym wydzielaniem i/lub działaniem testosteronu u mężczyzn w starszym wieku. Stężenie testosteronu zmniejsza się stopniowo wraz z wiekiem, co powoduje, że u znacznego odsetka mężczyzn po 60. roku życia stwierdza się stężenia poniżej normy charakterystycznej dla młodych zdrowych mężczyzn. Jednakże etiopatogeneza i częstość tego zjawiska nadal pozostają nie do końca poznane, co związane jest m.in. z brakiem jasnych kryteriów diagnostycznych, a zwłaszcza brakiem powszechnie akceptowanej dolnej normy stężenia testosteronu. Ostatnie lata przyniosły wiele dowodów na korzystny wpływ leczenia zastępczego testosteronem u mężczyzn z hipogonadyzmem, jednak w dalszym ciągu nie przeprowadzono długofalowych badań interwencyjnych oceniających ryzyko chorób układu krążenia i ogólną śmiertelność. Brakuje również wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa terapii i optymalnych, docelowych stężeń testosteronu w trakcie leczenia.

Słowa kluczowe: mężczyźni, starzenie się, testosteron.

Summary

Androgen deficiency of the ageing males has become a topic of increasing interest because demographic data demonstrate the increasing percentage of the population of older men. Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) is a clinical and biochemical syndrome associated with the advancing age and characterized by symptoms and a deficiency in serum testosterone levels and/or action. Testosterone concentration falls progressively with age and a significant percentage of men over the age of 60 years have serum testosterone levels below the lower limits of young adult men. However, pathogenesis and incidence of this phenomenon are still not clearly known, what is associated with a lack of clear diagnostic criteria, especially with not established lower reference limit of normal testosterone serum levels. Recent years have brought evidence of benefits of testosterone replacement therapy of hypogonadal men but long-term interventional studies on the effects of testosterone treatment in the older men on the cardiovascular risk and mortality are still limited. Available data are inadequate to determine the safety of testosterone replacement therapy and optimal serum testosterone levels.

Key words: men, aging, testosterone.

Postępujące starzenie się populacji związane z rozwojem nauk medycznych oraz poprawą warunków socjalnych sprawia, że rośnie populacja mężczyzn w starszym wieku. Tym samym zwiększa się liczba mężczyzn z zaburzeniami układu endokrynnego związanymi z wiekiem. Stopniowo zmniejsza się stężenie androgenów nadnerczowych [dehydroepiandrosteronu (DHEA)],

melatoniny, a także pogorszenia funkcji tarczycy [1]. Jednak najważniejszy wpływ na jakość życia, stan psychiczny i procesy metaboliczne ma postępujący z wiekiem niedobór testosteronu.

Zespół niedoboru testosteronu (*testosterone deficiency syndrome* – TDS) to „zespół kliniczny i biochemiczny związany ze starzeniem, charakteryzujący się

Adres do korespondencji:

Michał Rabijewski, Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa,
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl

typowymi objawami oraz zmniejszonym stężeniem testosteronu w surowicy. Może on powodować znaczne pogorszenie jakości życia i negatywnie wpływać na czynność wielu narządów i układów” [2].

Ta definicja jest mało praktyczna, nie określa bowiem jednoznacznie, co oznacza pojęcie „zmniejszonego stężenia testosteronu” oraz nie precyzuje, jakie objawy kliniczne umożliwiają rozpoznanie TDS. Mówi także o „typowych objawach”, podczas gdy TDS nie ma objawów patognomicznych i jego rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych jest trudne.

Polskie standardy opublikowane w „Medycynie po Dyplomie” (2008 r.) charakteryzują TDS jako „zespół objawiający się zaburzeniami wzdru i zmniejszeniem libido, stałym zmęceniem, pogorszeniem samopoczucia i jakości snu, nerwowością, uderzeniami gorąca, zmniejszeniem masy mięśniowej oraz zmniejszeniem stężenia testosteronu i zwiększeniem stężenia gonadotropin (lub tylko LH) w surowicy” [3]. Zawarte w tej definicji objawy wydawały się do niedawna najbardziej charakterystyczne dla TDS, jednak wyniki ostatnich badań wskazują, że jedyne specyficzne objawy TDS dotyczą wyłącznie sfery seksualnej [4]. Należy pamiętać, że rozpoznanie TDS opiera się na jednoczesnym występowaniu objawów klinicznych i zmniejszonego stężenia testosteronu w surowicy.

Etiopatogeneza zespołu niedoboru testosteronu

Etiopatogeneza TDS jest złożona i zawiera komponenty hipogonadyzmu pierwotnego (zmiany w gonadach) jak również wtórnego (na poziomie podwzgórza i przysadki).

Wraz z wiekiem dochodzi do zaburzeń pulsacyjnego wydzielania gonadoliberyny (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH; tzw. dysregulacja podwzgórzowego generatora pulsów) oraz luteiny (*luteinizing hormone* – LH; pulsy mają mniejszą częstotliwość i amplitudę) i wtórnie do zmniejszenia syntezy testosteronu i zaniku rytmu dobowego. Procesy te spowodowane są naturalnym przebiegiem starzenia, czynnikami genetycznymi oraz zmianami wstecznymi w komórkach gonadotropowych i krążeniu wrotnym podwzgórzowo-przysadkowym [5].

Dochodzi także do zmian wstecznych w jądrach. Zmniejsza się liczba komórek Leydiga oraz pogarsza ich czynność i ukrwienie oraz dochodzi do zmian wstecznych w obrębie podścieliska jąder [6, 7]. Proces ten spowodowany jest czynnikami genetycznymi, trybem życia, nałogami, lekami i toksynami, w dużej mierze jednak wynika z postępujących zmian miażdżycowych.

Tylko ok. 2% zsyntetyzowanego testosteronu krąży w krwiobiegu w postaci wolnej, pozostała pula związana jest z albuminami osocza (40%) oraz globuliną wiążącą hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG; ok. 58%). Stężenie SHBG wzrasta wraz z wiekiem o ok. 1–1,2% rocznie, co powoduje zmniejszenie

aktywnej biologicznie frakcji testosteronu, pogłębiając hipogonadyzm.

Wyniki pochodzące z badania *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) wskazywały, że średnie stężenie całkowitego testosteronu zmniejsza się o ok. 0,8–1% rocznie od ok. 30. roku życia, a łączne stężenie testosteronu wolnego i związanego z albuminami (testosteronu biodostępnego) o 2% rocznie [8]. Zjawisko to jest pogęgowane przez współistniejącą otyłość, nadużywanie alkoholu, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, choroby serca i nowotwory [9]. Uwzględniając zwiększenie stężenia SHBG, istotnie zmniejszone stężenie testosteronu oceniano do niedawna na ok. 8% mężczyzn w wieku 40–60 lat i 20% w wieku 60–80 lat [10].

Jednak najnowsze badania *European Male Aging Study* (EMAS) wskazują, że stężenie testosteronu całkowitego we krwi zmniejsza się tylko o 0,4% rocznie, natomiast testosteronu wolnego o 1,3% w ciągu roku, tak więc tempo zmniejszania się stężenia testosteronu jest ponad dwukrotnie wolniejsze niż dotychczas sądzono [11].

Zespół niedoboru testosteronu – częstość występowania i objawy

Zespół niedoboru testosteronu rozpoznaje się na podstawie małych stężeń testosteronu oraz objawów klinicznych hipogonadyzmu. Według badań przeprowadzonych u ponad 2000 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, częstość biochemicznych wyznaczników niedoboru testosteronu u mężczyzn powyżej 45. roku życia wynosiła prawie 39% [12]. Natomiast w innym badaniu przeprowadzonym u 890 mężczyzn wykazano, że niedobór testosteronu występował u 20% mężczyzn w wieku 60–89 lat i wzrastał do 30% w wieku 70–79 oraz 50% u mężczyzn powyżej 80. roku życia [9].

Natomiast częstość występowania TDS (a więc z uwzględnieniem objawów klinicznych) różni się znacznie w zależności od przyjętych objawów klinicznych. W badaniu MMAS, opierając się na definicji roboczej TDS: obecność 3 z 8 objawów hipogonadyzmu (zaburzenia wzdru i zmniejszenie libido, pogorszenie jakości życia, zaburzenia snu, rozdrażnienie lub stany depresyjne, uczucie przewlekłego zmęczenia, otyłość brzuszna, zmniejszenie masy i siły mięśniowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości) oraz stężenia testosteronu całkowitego poniżej 2 ng/ml, wykazano, że średnia częstość TDS wynosiła 6% na początku i wzrosła do 12% w czasie 10-letniej obserwacji [13].

Jednakże wspomniane już badanie EMAS przyniosło odmienne wyniki. Wskazują one na częstość występowania TDS wynoszącą 1–7,8%, wzięwszy pod uwagę stężenie testosteronu całkowitego poniżej 8 nmol/l i obecność 3 lub więcej objawów klinicznych [14]. Jednak po uwzględnieniu korelacji objawów klinicznych ze stężeniami testosteronu okazało się, że najlepiej charak-

teryzują TDS objawy z kategorii zaburzeń seksualnych (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji, mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) przy jednocześnie stwierdzanych stężeniach testosteronu całkowitego poniżej 11 nmol/l. Przy zastosowaniu tych kryteriów częstość występowania TDS u mężczyzn między 40. a 79. rokiem życia wynosiła 2,1%, przy czym w poszczególnych przedziałach wiekowych wynosiła odpowiednio: w wieku 40–49 lat – 0,1%, w wieku 50–59 lat – 0,6%, w wieku 60–69 lat – 3,2% oraz w wieku 70–79 lat – 5,1% [4].

Poza wspomnianymi objawami ze sfery seksualnej (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji oraz mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) u mężczyzn z niedoborem testosteronu stwierdza się także zmniejszenie masy i siły mięśniowej, obniżenie energii, pogorszenie koncentracji i liczne zaburzenia metaboliczne (tab. I).

Rozpoznawanie zespołu niedoboru testosteronu – diagnostyka biochemiczna

Mimo wielu lat badań nie opracowano powszechnie akceptowanej dolnej granicy prawidłowego stężenia testosteronu. Co więcej, wyniki uzyskiwane w poszczególnych laboratoriach różnią się istotnie między sobą, co utrudnia diagnostykę.

W 2009 r. opublikowano zalecenia *International Society of Andrology* (ISA), *International Society for the Study of the Aging Male* (ISSAM), *European Association of Urology* (EAU), *European Academy of Andrology* (EAA) i *American Society of Andrology* (ASA), które stanowią, że u mężczyzn ze stężeniem testosteronu całkowitego powyżej 12 nmol/l nie należy stosować testosteronu.

Tab. I. Objawy zespołu niedoboru testosteronu, w tym objawy specyficzne, niespecyficzne oraz schorzenia, które często współwystępują z tym zespołem

Objaw specyficzny	Objaw niespecyficzny	Stany chorobowe związane z TDS
zmniejszenie libido	obniżenie energii, motywacji	cukrzyca typu 2
zmniejszenie częstości nocnych wzdów	obniżony nastrój, rozdrażnienie	zespół metaboliczny
ginekomastia	gorsza pamięć i koncentracja	przewlekła obturacyjna choroba płuc
zmniejszenie owłosienia	zaburzenia snu, bezsenność	osteoporoza
zmniejszenie objętości jąder	niedokrwiistość (normocytarna)	niepłodność
obniżona gęstość mineralna kości	zwiększenie masy tkanki tłuszczowej	choroba niedokrwienna serca
zmniejszenie masy i siły mięśniowej	obniżenie sprawności psychofizycznej	udary i TIA

TDS – zespół niedoboru testosteronu (testosterone deficiency syndrome); TIA – przemijający atak niedokrwienny (transient ischemic attack).

Substytucję testosteronem można stosować przy wartościach stężenia testosteronu całkowitego poniżej 8 nmol/l (2,5 ng/ml). Przy stężeniach między 8 a 12 nmol/l (2,5–3,5 ng/ml) należy powtórzyć badanie, a decyzję o leczeniu podjąć po uwzględnieniu objawów klinicznych [2].

Należy podkreślić, że przedstawione zalecenia nie uwzględniają wyników badania EMAS, a objawy kliniczne mogą być związane z chorobami przewlekłymi. Przy wątpliwościach dotyczących rozpoznania można oznaczać także frakcję wolnego testosteronu, zwłaszcza przy stężeniach całkowitego testosteronu w granicach 8–12 nmol/l lub u mężczyzn z nadwagą i otyłością. Stężenie wolnego testosteronu poniżej 225 pmol/l (65 pg/ml) uznano za wymagające leczenia.

Ponieważ powszechnie stosowane zestawy do oznaczeń stężeń wolnego testosteronu są mało precyzyjne, można posilkować się tzw. wskaźnikiem wolnego testosteronu (*free testosterone index* – FTI). Jest to iloraz stężenia testosteronu całkowitego i SHBG (w tych samych jednostkach) $\times 100$ (norma 15–300).

W diagnostyce TDS zawsze należy wykluczyć hipogonadyzm pierwotny i wtórny, hiperprolaktynemię i nadczynność tarczycy (hormony tarczycy stymulują syntezę SHBG w wątrobie i zmniejszają stężenia wolnego testosteronu).

W razie wątpliwości dotyczących rozpoznawania TDS pomocne może być wykluczenie tzw. wskaźnika niedoboru testosteronu. Określa się go na podstawie obowiązującej w endokrynologii zasady ujemnego sprzężenia zwrotnego. Założenia teoretyczne leżące u podstaw opracowania wskaźnika niedoboru testosteronu zostały opublikowane w 2003 r. [15]. Wykazano również jego użyteczność w kwalifikowaniu chorych do leczenia zastępczego testosteronem [16]. Gdy u pacjentów z objawami klinicznymi TDS stwierdza się wartość wskaźnika $T/LH \leq 1$, należy zastosować leczenie zastępcze testosteronem przez 3–6 miesięcy, ocenić jego rezultaty i ponownie zweryfikować wskazania do leczenia.

Obowiązujące zalecenia [2, 3], podające wartości stężeń testosteronu całkowitego i wolnego w celu zastosowania w codziennej praktyce ujęto w tabeli II.

Istnieje duża grupa pacjentów z klinicznymi objawami niedoboru testosteronu, u których jego stężenia

Tab. II. Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia zespołu niedoboru testosteronu [1, 2]

Zalecenia
stężenie TT < 8 nmol/l (2,5 ng/ml) lub FT < 180 pmol/l (52 pg/ml) wymaga leczenia testosteronem
stężenie TT > 12 nmol/l (3,5 ng/ml) lub FT > 250 pmol/l (72 pg/ml) nie wymaga leczenia testosteronem
rozważyć leczenie testosteronem u mężczyzn z objawami TDS i stężeniami TT 8–12 nmol/l (2,5–3,5 ng/ml) lub wartościami wskaźnika niedoboru testosteronu $T/LH \leq 1$

TT – całkowity testosteron (total testosterone); FT – wolny testosteron (free testosterone); TDS – zespół niedoboru testosteronu (testosterone deficiency syndrome).

znajdują się jeszcze w dolnych granicach normy, ale stężenia LH są już zwiększone. Ci chorzy są kandydatami do próbnego leczenia testosteronem przez 3–6 miesięcy [3]. Wydaje się to o tyle istotne, że wykazano, iż istnieje wyraźna ujemna korelacja pomiędzy stężeniami testosteronu a ryzykiem zaburzeń metabolicznych już dla wartości poniżej 4,5–6 ng/ml [18], a więc dla stężeń niebędących wskazaniem do leczenia testosteronem.

Leczenie zespołu niedoboru testosteronu

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenia hormonów (testosteron i LH), swoistego antygenu sterczowego (*prostate-specific antigen* – PSA) i morfologię krwi oraz stan kliniczny gruczołu krokowego. Należy również uwzględnić choroby współistniejące, stosowane leki i styl życia, ponieważ leczenie tych chorób, zmiana stosowanych leków lub zmiana stylu życia mogą prowadzić do poprawy klinicznej.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia preparatami testosteronu są rak gruczołu krokowego i rak piersi, istotna polycytemia (HCT > 54%), zaawansowane objawy z dolnych dróg moczowych (*lower urinary tract symptoms* – LUTS) oraz objawowa podpęcherzowa przeszkoda w odpływie moczu na tle gruczolaka stercza do czasu zlikwidowania przeszkody. Względny przeciwwskazaniem są ciężkie choroby organiczne, choroby przebiegające z predyspozycją do poliglobulii (przewlekła obturacyjna choroba płuc, zespół bezdechu sennego). Łagodny rozrost gruczołu krokowego bez nasilonych objawów utrudnienia odpływu moczu nie jest przeciwwskazaniem do leczenia [2].

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 6 miesięcy w pierwszym jego roku i raz w roku w kolejnych latach należy kontrolować morfologię krwi (możliwość poliglobulii), stężenie enzymów wątrobowych i lipidogram. Leczenie zastępcze testosteronem powoduje zwiększenie objętości gruczołu krokowego, ale tylko do rozmiarów typowych dla zdrowych mężczyzn. Obserwuje się także niewielkie zwiększenie stężenia PSA, co jest wyrazem anabolicznego wpływu testosteronu na nabłonek gruczolowy stercza. U pacjentów, u których stężenie PSA przekracza 4 ng/ml lub zwiększa się o więcej niż 0,75 ng/ml/rok, a także w razie nieprawidłowości w badaniu *per rectum* zaleca się biopsję prostaty. Nie wykazano, aby leczenie zastępcze testosteronem zwiększało ryzyko raka stercza [2, 3].

Zaleca się stosowanie preparatów naturalnego testosteronu. Dostępne są preparaty domięśniowe i przezskórne. U starszych mężczyzn z TDS nie zaleca się stosowania preparatów o przedłużonym działaniu ze względu na brak możliwości natychmiastowego odstawienia leczenia w razie pojawienia się przeciwwskazań do jego kontynuacji. Obecnie w Polsce dostępne są następujące preparaty domięśniowe:

- enantan testosteronu podawany w dawce 100–200 mg na 2 tygodnie,

- mieszanina estrów testosteronu (propionian, fenylpropionian, izohexanian, dekanian) podawana w dawce 250 mg na 3 tygodnie,
- undecylenian testosteronu podawany w dawce 1000 mg co 3 miesiące (ograniczone zastosowanie w TDS).

Dostępny jest także preparat doustny – undecylenian testosteronu podawany w dawce 40–80 mg 2–3 razy na dobę oraz testosteron w żelu podawany przezskórnie w postaci żelu w dawce 5–10 mg na dobę.

Celem leczenia powinno być uzyskanie w surowicy stężeń testosteronu w zakresie wartości małych i średnich dla młodych mężczyzn. Należy unikać stężeń suprafizjologicznych. Dawkowanie dobiera się indywidualnie.

Stosowanie testosteronu może być korzystne także u chorych z osteoporozą jako leczenie uzupełniające oraz u pacjentów z zaburzeniami wzdrodu. Niedobór testosteronu zmniejsza syntezę tlenu azotu (NO) i w konsekwencji powoduje zaburzenia wzdrodu, a także zmniejsza skuteczność inhibitorów fosfodiesterazy 5 [18]. Najnowsze zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego nakazują oznaczać stężenie testosteronu u każdego chorego z zaburzeniami wzdrodu, a w przypadku stwierdzenia hipogonadyzmu lekiem pierwszego rzutu u tych pacjentów jest testosteron [19].

Następstwa niedoboru testosteronu

Od kilkunastu lat coraz więcej uwagi przywiązuje się do roli androgenów w etiopatogenezie chorób układu krążenia u mężczyzn, a także ich wpływu na śmiertelność.

W badaniu *Kuopio Ischaemic Heart Study* po 11 latach obserwacji zdrowych mężczyzn ze stężeniami testosteronu całkowitego poniżej 15,6 nmol/l aż u 36% wystąpił zespół metaboliczny a u 34% cukrzyca typu 2 [20]. Także analiza badania MMAS wykazała, że objawy kliniczne i biochemiczne hipogonadyzmu są czynnikiem predykcyjnym zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 podczas 15-letniej obserwacji. Autorzy tego doniesienia sugerują, że hipogonadyzm może być wczesnym objawem chorób układu krążenia i wskazywać na potrzebę wcześniejszej interwencji u nieotyłych mężczyzn [21].

Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach wskazują, że pacjenci z małymi stężeniami testosteronu mają 2,7 razy wyższe ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 [22], natomiast wyniki badania NHANES III wykazały, że ryzyko cukrzycy typu 2 u mężczyzn ze stężeniami testosteronu całkowitego w najniższym kwartyle zwiększają się nawet ponad czterokrotnie [23]. Metaanaliza 21 badań obserwacyjnych opublikowana na łamach „JAMA” w 2008 r. wykazała, że mężczyźni już z relatywnie małymi stężeniami testosteronu całkowitego (4,5–6 ng/ml), nieupoważniającymi do rozpoznania TDS, mieli aż o 42% wyższe ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 [17].

W 2003 r. opublikowano natomiast metaanalizę, w której wykazano, że androgeny mają dobroczynny wpływ na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego [24].

Niezwykle interesujących danych dostarczają badania oceniające związek stężeń testosteronu z ogólną śmiertelnością, w tym z powodu chorób układu krążenia. W badaniu Shores i wsp. (2006 r.) wykazano, że u mężczyzn po 40. roku życia z małymi stężeniami testosteronu ($< 2,5$ ng/ml) ryzyko śmierci wzrasta aż o 68% [25]. W badaniu Khaw i wsp. (2007 r.) przeprowadzonym u ponad 11 000 mężczyzn po 40. roku życia, w trakcie 10-letniej obserwacji wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniami testosteronu a śmiertelnością ogólną, a także z powodu chorób serca i nowotworów. Stężenie testosteronu większe o 6 nmol/l związane było z 18-procentowym zmniejszeniem ryzyka śmierci [26]. W badaniu Araujo i wsp. (2007 r.) wykazano, że podczas 15-letniej obserwacji prawie 1700 mężczyzn ryzyko śmierci z powodu chorób układu oddechowego oraz choroby niedokrwiennej serca korelowało ujemnie ze stężeniem wolnego testosteronu [27]. Natomiast prospektywna, ponad 20-letnia obserwacja 794 pacjentów w badaniu *Rancho Bernardo Study* (RBS; 2008 r.) wykazała, że ryzyko śmierci wśród mężczyzn ze stężeniami testosteronu w najniższym kwartyle było o 44% większe w porównaniu z najwyższym kwartylem, a powodem śmierci były głównie choroby układu krążenia [28].

Efekty i bezpieczeństwo leczenia zespołu niedoboru testosteronu

Wyrównywanie niedoboru testosteronu u mężczyzn w starszym wieku wywiera korzystny wpływ na wiele objawów hipogonadyzmu. Obserwuje się poprawę jakości życia, zwiększenie pewności siebie, mniejszą drażliwość, poprawę nastroju [29, 30]. U ok. 60–70% mężczyzn obserwuje się wzrost libido, a poprawę funkcji erekcyjnej u ok. 30–40% leczonych [31]. Poprawia się jakość snu, powracają marzenia sennie, zmniejsza się potliwość i uderzenia gorąca. Efekty te w ogromnym stopniu wpływają na jakość życia i stan emocjonalny pacjentów.

Stosowanie hormonalnego leczenia zastępczego testosteronem istotnie wpływa na metabolizm: wzrasta masa i siła mięśniowa, masa tkanki kostnej, poprawia się profil lipidowy, zmniejsza insulinemia i insulinoporność oraz masa tkanki tłuszczowej, a zwiększa beztłuszczowa masa ciała [32–35]. W wielu aspektach leczenie zastępcze testosteronem wywiera podobne korzystne efekty do obserwowanych u kobiet po menopauzie stosujących leczenie hormonalne [36].

W 2010 r. w „The New England Journal of Medicine” ukazała się praca prospektywna oceniająca wyniki rocznego stosowania testosteronu u 105 starszych mężczyzn w wieku 75 lat z zaburzeniami ruchu i stężeniem testosteronu całkowitego 1,0–3,5 ng/ml. Badanie to zostało przerwane ze względów etycznych, z powodu wzrostu

liczby powikłań sercowo-naczyniowych [37]. Należy podkreślić, że wyniki tego badania są krytykowane z powodu stosowania u pacjentów wysokich dawek testosteronu, co spowodowało, że w grupie chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi średnie stężenie testosteronu w surowicy było prawie dwukrotnie większe niż zalecane w wytycznych. Ponadto pacjenci byli w podeszłym wieku, a większość z nich cierpiała na istotne choroby metaboliczne i chorobę niedokrwienną serca.

Natomiast w 2012 r. ukazało się pierwsze badanie kliniczne retrospektywne, w którym wykazano, że stosowanie testosteronu istotnie (ponad dwukrotnie) zmniejsza ryzyko ogólnej śmiertelności w grupie leczonej testosteronem. Mimo licznych zastrzeżeń metodologicznych jest to pierwsze badanie interwencyjne, w którym wykazano korzystny wpływ leczenia testosteronem na ryzyko śmierci [38].

Piśmiennictwo

1. Rabijewski M, Zgliczyński M. Endokryne aspekty starzenia się mężczyzny. *Przegl Menopauz* 2010; 3: 184-9.
2. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009; 12: 5-12.
3. Rabijewski M, Jakiel G, Zgliczyński W. Zespół niedoboru testosteronu. *Med Dopl* 2008; 7: 77-9.
4. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123-35.
5. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43: 25-8.
6. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 955-62.
7. Snyder P. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2369-72.
8. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589-98.
9. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-31.
10. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833-76.
11. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2737-45.
12. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762-9.
13. 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.
14. Wu FC, Arnott JM, Finn JD, et al. What is the real prevalence of androgen deficiency of the aging male in Europe? Estimates from the European Male Aging Study (EMAS). *Endo Endo* 2006: 88th Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston 2006.
15. Wiktorowicz-Dudek A, Rabijewski M, Zgliczyński S. Wpływ starzenia się na wskaźnik andropauzy i stężenia testosteronu, LH, FSH, S-DHEA i SHBG. *Endokrynol Pol* 2003; 54: 49-56.
16. Zgliczyński S, Rabijewski M, Wiktorowicz-Dudek A. Wskaźnik andropauzy w rozpoznawaniu i leczeniu ujawniającego się wraz z wiekiem hipogonadyzmu. *Endokrynol Pol* 2003; 54: 148-54.

17. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 295: 1288-99.
18. Traish A, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sex Med* 2005; 2: 759-70.
19. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010; 57: 804-14.
20. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036-41.
21. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 843-50.
22. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al. 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. Selvin E, Feinleib M, Zhang L, et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007; 30: 234-8.
24. Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JH, Grobbee DE. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5076-86.
25. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1660-5.
26. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007; 116: 2694-701.
27. Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1252-60.
28. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 68-75.
29. Rabijewski M, Adamkiewicz M, Zgliczyński S. Wpływ wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, gęstość mineralną kości i lipidy osocza u starszych mężczyzn. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 212-21.
30. Wang C, Alexander G, Berman N, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3578-83.
31. Yassin AA, Saad F. Improvement of sexual function in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med* 2007; 4: 20-8.
32. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 407-413.
33. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966-72.
34. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4358-65.
35. Rabijewski M, Kubuj M, Zgliczyński S. Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem. *Endokrynol Pol* 2003; 3: 293-300.
36. Mędraś M. Andropauza i menopauza – dwie strony tego samego problemu. *Przegl Menopauz* 2002; 4: 54-8.
37. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109-22.
38. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2050-58.