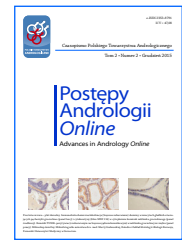




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

# POSTĘPY BADAŃ NAD HIPOGONADYZMEM U STARSZYCH MĘŻCZYŹN

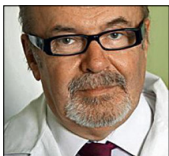
## RESEARCH PROGRESS ON HYPOGONADISM IN OLDER MEN

Krzysztof Kula<sup>1</sup>, Renata Walczak-Jędrzejowska<sup>1</sup>, Piotr Kula<sup>2</sup>, Katarzyna Marchlewska<sup>1</sup>,  
Elżbieta Oszukowska<sup>3</sup>, Jolanta Słowikowska-Hilczer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, <sup>2</sup>Klinika Kardiologii i Kardiochirurgii, Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, <sup>3</sup>II Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Krzysztof Kula, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Centrum Kształcenia Klinicznego Europejskiej Akademii Andrologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05 (krzysztof.kula@umed.lodz.pl).

Otrzymano/received: 10.11.2015 r. • Zaakceptowano/accepted: 07.12.2015 r.



Krzysztof Kula – prof. dr hab. n. med., absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi (1970 r.), kierownik Katedry Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (2002 r.) i dyrektor Polskiego Centrum Kształcenia Klinicznego przy Europejskiej Akademii Andrologii (EAA, ang. European Academy of Andrology) (1995 r.). Założyciel i pierwszy przewodniczący Polskiego Towarzystwa Andrologicznego (1993 r.). Wykłada przedmiot Medycyna Rozrodu z Seksuologią. Dwukrotnie (1980 r., 1995 r.) przebywał na stażach naukowo-badawczych w *Department of Reproductive Medicine and Biology* przy Uniwersytecie Teksańskim w Houston. W 1981 r. od podstaw stworzył jedyną w kraju Katedrę Andrologii i Endokrynologii Płodności.

### Streszczenie

Hipogonadyzm jest endokrynopatią spowodowaną obniżeniem wydzielania i działania testosteronu (T) u mężczyzn. Hipogonadyzm późny (LOH, ang. *late onset hypogonadism*) spodziewany jest u starzejących się mężczyzn. Do niedawna nie znano ani jego patogenezę, ani częstości występowania. Tymczasem, najobszerniejsze jak dotychczas prospektywne badania kliniczne EMAS (ang. *European Male Ageing Study*) przeprowadzone na 3369 ochotnikach wykazały, że związane z wiekiem obniżanie się T jest mniejsze, niż podejrzewano. W przedziale 40.–79. r.ż. poziom T całkowitego zmniejsza się 0,4%, a T wolnego 1,3% na rok. Uważane dotychczas za typowe dla LOH objawy fizyczne i psychiczne nie wykazują związku z obniżeniem poziomu T. Za obniżenie poziomu T u starszych mężczyzn odpowiada obniżone wydzielanie hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) przy otyłości (hipogonadyzm wtórny) i niedoczynność jąder (hipogonadyzm pierwotny), które z kolei mogą występować także przy chorobach ogólnoustrojowych. Współczesna definicja LOH to występowanie 3 objawów seksualnych (brak myśli seksualnych, brak porannych erekcji i zanik erekcji) wraz z obniżeniem poziomu T we krwi <11 nmol/L (3,2 ng/mL lub 320 ng/dL). Mężczyźni z LOH mają 5-krotnie wyższą ogólną śmiertelność. Natomiast sam poziom T <8 nmol/L (nie uwzględniając objawów seksualnych) jest związany z 2-krotnie, a obecność 3 objawów seksualnych (bez uwzględnienia T) z 3-krotnie wyższą ogólną śmiertelnością i śmiertelnością zależną od chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów. W innych badaniach stwierdzono, że niski poziom T poprawia przewidywalność ryzyka zmian kardio-metabolicznych i śmierci, ale nie jest ich przyczyną. Wprowadzenie terapii zastępczej wymaga udokumentowania ujemnego działania T na układ sercowo-naczyniowy z zastosowaniem randomizacji Mendla, co nie zostało dotychczas wykonane. Mimo braku tych danych substytucja T jest powszechnie stosowana w USA. Dopiero od niedawna postulowane jest jej ograniczenie.

**słowa kluczowe:** mężczyźni, starzenie się, testosteron

## Abstract

Hypogonadism is endocrinopathy caused by the reduced secretion and action of testosterone (T) in men. Late hypogonadism (LOH, Late Onset Hypogonadism) is expected in aging men. Until recently, nor its pathogenesis, or frequency are known. Meanwhile, the most comprehensive to date prospective clinical studies EMAS (European Male Ageing Study) conducted on 3369 subjects showed that age-related decline in T is smaller than suspected. In the range of 40 to 79 years of age the total T level decreases of 0.4% and free T 1.3% per year. Mental and physical symptoms, regarded as typical for LOH, have no connection with the lower level of T. Reduction of the level of T in older men corresponds to the reduced luteinizing hormone (LH) secretion in obesity (secondary hypogonadism) and testicular deficiency (primary hypogonadism), which can also be present at the systemic diseases. The modern definition of LOH is the presence of three sexual symptoms (lack of sexual thoughts, no morning erections and loss of erection) and the level of blood T <11 nmol/L (3.2 ng/mL or 320 ng/dL). Men with LOH have 5-times higher overall mortality. In contrast, the level of T <8 nmol/L only (not including sexual symptoms) have 2-times, while the presence of three sexual symptoms (excluding T) have 3-times higher overall mortality and mortality dependent cardiovascular diseases and neoplasia. Other studies have found that low levels of T improves the predictability of the risk of cardio-metabolic changes and death, but it is not their cause. The introduction of replacement therapy requires proof of a negative T influence on the cardiovascular system using Mendelian randomization, which has not yet been made. Despite the absence of these data T substitution is widely used in the United States. Only recently postulated is its limitation.

**Key words:** men, aging, testosterone

## Skróty / Abbreviations

ADAM – obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn (ang. *androgen decline in the aging male*), DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*), EMAS – Europejskie Badania nad Starzeniem się Mężczyzn (ang. *European Male Aging Study*), FTI – wskaźnik wolnego testosteronu (ang. *free testosterone index*), GnRH – gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (ang. *gonadotropin-releasing hormone*), LOH – hipogonadyzm późny (ang. *late onset hypogonadism*), IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), MMAS – badania z Massachusetts nad starzeniem się mężczyzn (ang. *Massachusetts Male Aging Study*), PDE5-I – inhibitor fosfodiesterazy 5 (ang. *phosphodiesterase 5 inhibitor*), PADAM – częściowe obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn (ang. *partial androgen decline in the aging male*), SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), T – testosteron (ang. *testosterone*), TDS – zespół niedoboru testosteronu (ang. *testosterone deficiency syndrome*)

Męski hipogonadyzm znany jest od dawna jako choroba endokrynologiczna, poddająca się leczeniu substytucyjnym testosteronem (T, ang. *testosterone*). Zwany jest też hipogonadyzmem patologicznym. Jest to zespół objawów klinicznych spowodowanych obniżonym wydzielaniem lub działaniem androgenów, zwykle u młodych mężczyzn. Przyczyną mogą być zaburzenia czynności podwzgórza, przysadki lub jąder, a także choroby tarczycy. Największy wpływ na obraz kliniczny ma wiek pojawienia się niedoboru androgenów (Kula i Słowikowska-Hilczer, 2015). Jeśli czynnik powodujący niedobór androgenów zadziała przed okresem dojrzewania płciowego, to głównymi objawami są brak rozwoju wtórnych cech płciowych, eunuchoidalne proporcje ciała, brak popędu płciowego oraz zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Hipogonadyzm powstały po okresie dojrzewania płciowego powoduje zanik popędu płciowego, zaburzenia erekcji i niepłodność lub obniżony potencjał płodności na skutek braku lub zmniejszenia wytwarzania plemników. Może wystąpić pogorszenie nastroju, zmniejszenie owłosienia na ciele, zaniki mięśniowe, osłabienie, niedokrwistość, osteopenia lub osteoporoza i ginekomastia.

Niedobór androgenów może pojawić się już w okresie płodowym. Występują wtedy zaburzenia różnicowania narządów płciowych w kierunku męskim (małe prącie lub obojnacze narządy płciowe), zstępowania jąder

(wnętrostwo), a także zaburzenia determinacji męskiej płci psychicznej (Kula i Słowikowska-Hilczer, 2015). Zakres tych zaburzeń jest niejednorodny, może być niekompletny i dlatego zalicza się je do zaburzeń rozwoju płciowego, dawniej zwanych zaburzeniami cielesno-płciowymi (Pawlikowski, 1974), a nie hipogonadyzmu.

Niedawno wprowadzono pojęcie hipogonadyzmu późnego u mężczyzn (LOH, ang. *late onset hypogonadism*) (Nieschlag i wsp., 2006). Inne terminy dla tego stanu w piśmiennictwie anglojęzycznym to: *androgen decline in the aging male* (ADAM), *partial androgen decline in the aging male* (PADAM), *testosterone deficiency syndrome* (TDS), *androgen deficiency in adult men*, *male climacterium*, *andropause* (Morales i wsp., 2006). Definicja LOH obejmuje kliniczne i biochemiczne objawy hipogonadyzmu pojawiające się u starszych mężczyzn (powyżej 40. r.ż.) (Nieschlag i wsp., 2006; Wang i wsp., 2009).

W latach 2001–2012 rozpoznawanie i leczenie niedoboru T (a nie LOH) w USA przybrało rozmiary epidemii, co może być związane z bezpośrednim adresowaniem reklamy preparatów T do potencjalnego odbiorcy (Walsh i wsp., 2015). Tymczasem zarówno precyzyjna ocena objawów LOH, ich swoistość dla LOH oraz dla poziomu T, jak i częstość występowania objawów LOH doczekały się wnikliwej analizy dopiero niedawno (Wu i wsp., 2010).

## Objawy kliniczne LOH

Najbardziej charakterystycznymi dla LOH miały być takie objawy, jak: utrata energii życiowej, uczucie zmęczenia, ospałość, obniżenie libido, pogorszenie sprawności seksualnej, nastroju i koncentracji, drażliwość, a także zwiększenie masy tłuszczowej (głównie otyłość centralna), utrata masy mięśniowej i kostnej, czasem ginekomastia. Powyższe objawy nie są jednak specyficzne dla hipogonadyzmu. Podobne symptomy mogą występować przy miażdżycy tętnic, zespole metabolicznym, cukrzycy, depresji, które często występują u osób starszych. Trudności w różnicowaniu tych zaburzeń może powodować fakt, że w przebiegu niektórych chorób stwierdza się obniżenie stężenia T we krwi, np. w depresji, otyłości i przy chorobie niedokrwiennej serca (*Amore i wsp., 2009; Derby i wsp., 2006; Jastrzębska i wsp., 2014*). Wiele leków stosowanych powszechnie u starszych osób może mieć działanie antyandrogenne (np. leki zmniejszające stężenie lipidów, niektóre moczopędne, antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub>), przez co mogą wywoływać objawy hipogonadyzmu.

Również styl życia może znamienne wpływać na poziom T we krwi. Stwierdzono, że nadmierne spożycie alkoholu i mała aktywność fizyczna obniżają, a picie kawy i palenie papierosów podwyższają stężenie T we krwi (*Wu i wsp., 2008*).

Europejskie Badania nad Starzeniem się Mężczyzn (EMAS, ang. *European Male Aging Study*) prowadzone były w latach 2002–2009 na największej jak dotychczas grupie mężczyzn w wieku 40–79 lat (3369 badanych) z 8 krajów, wśród nich z Polski. Stwierdzono, że spośród wielu objawów, przypuszczalnie typowych dla LOH, tylko 3 związane z funkcjami seksualnymi (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji i mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) wykazują znamienny związek ze stężeniem T we krwi (*Wu i wsp., 2010*).

## Objawy biochemiczne i diagnostyka laboratoryjna

Do rozpoznania LOH konieczne jest stwierdzenie, oprócz objawów klinicznych, obniżenia stężenia T we krwi. Krew do oznaczeń należy pobierać w godzinach porannych (7.00–11.00). W godzinach popołudniowych stężenie T jest ok. 20% niższe. Taka fluktuacja stężenia T w ciągu dnia obserwowana jest aż do siódmej dekady życia (*Diver i wsp., 2003*). Obecnie stosowane do oznaczania tego hormonu metody immunometryczne są wystarczająco precyzyjne dla rozpoznania hipogonadyzmu. Jednak metody oparte na spektrometrii masowej są dokładniejsze i polecane, choć nadal drogie i mało dostępne (*Wang i wsp., 2004; Bergier i Słowikowska-Hilczler, 2007*).

Według konsensusu z 2009 r. (*Wang i wsp., 2009*) nie ma ostatecznie ustalonej dolnej granicy normy dla stężenia T całkowitego u mężczyzn. Przyjęto, że stężenie

powyżej 12 nmol/L (3,5 ng/mL) nie wymaga leczenia. U pacjentów ze stężeniem testosteronu całkowitego poniżej 8 nmol/L (2,5 ng/mL) można stosować substytucję T z dobrym skutkiem klinicznym. Przy stężeniach pomiędzy 8 a 12 nmol/L (2,5–3,5 ng/mL) powinno się powtórzyć oznaczenie i zdecydować o leczeniu androgenami po ocenie nasilenia objawów klinicznych. Należy podkreślić, że konsensus z 2009 r. nie został zmodyfikowany po ustaleniu nowej definicji LOH na podstawie badań EMAS.

W surowicy krwi oznacza się T całkowity. Składa się on z frakcji wolnej (2–3%) i związanej z białkami: ok. 45% z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) i 50% z albuminami (*Weinbauer i wsp., 2010*). Testosteron wolny to T niezwiązany z białkami krwi, a T aktywny biologicznie (biodostępny) to T wolny i T luźno związany z albuminami. Stwierdzono, że stężenie T wolnego i biodostępnego lepiej koreluje z objawami klinicznymi, np. gęstością mineralną kości i siłą mięśni, niż T całkowitego (*Roy i wsp., 2002*). Oznaczenie wolnego i bioaktywnego testosteronu wykonuje się w przypadkach wątpliwych, np. przy stężeniu T całkowitego w granicach 8–12 nmol/L, lub u mężczyzn otyłych. Nie ma także ustalonej dolnej granicy normy dla T wolnego, ale przyjęto umownie, że stężenie poniżej 225 pmol/L (65 pg/mL) zwykle wymaga substytucji T. Należy tutaj podkreślić techniczne niedoskonałości laboratoryjnych oznaczeń T, stąd konieczność badań wielokrotnych, kontroli jakości badań itp.

W diagnostyce endokrynologicznej do oznaczeń T wolnego polecana jest jedynie metoda dializy ekwilibracyjnej, a inne powszechnie stosowane metody uważane są za mało precyzyjne (*Bergier i Słowikowska-Hilczler, 2007; Nieschlag i wsp., 2006*). Alternatywą dla oznaczenia T wolnego we krwi jest wyliczenie wskaźnika wolnego T (FTI, ang. *free testosterone index*), który dobrze koreluje z wartościami uzyskanymi metodą dializy ekwilibracyjnej. Wskaźnik wolnego T jest ilorazem stężenia T całkowitego i stężenia SHBG (w tych samych jednostkach)  $\times 100$  (norma 15–300).

Oznaczenie stężenia hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) we krwi pomaga w różnicowaniu hipogonadyzmu pierwotnego (jądrowego) i wtórnego (podwzgórzowo-przysadkowego). Jeśli stężenie T całkowitego wynosi poniżej 5,2 nmol/L (150 ng/dL), a LH poniżej 1 IU/L, podejrzewa się hipogonadyzm wtórny (hipogonadotropowy, przysadkowy) i powinno się oznaczyć także stężenie prolaktyny (*Nieschlag i wsp., 2006*). Jeśli stężenie T całkowitego jest niskie, a LH  $>10$  IU/L, podejrzewa się hipogonadyzm pierwotny (hipergonadotropowy, jądrowy). Przy prawidłowych stężeniach T całkowitego i objawach hipogonadyzmu należy wykluczyć nadczynność tarczycy, ponieważ hormony tarczycy stymulują produkcję SHBG w wątrobie, a przez to powodują obniżenie stężenia T wolnego. Oznaczanie stężenia innych hormonów, np. estradiolu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS, ang. *dehydroepiandrosterone*



sulfate), hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor 1*) jest uzasadnione tylko przy podejrzeniu innych zaburzeń endokrynologicznych.

## Patofizjologia

W badaniach na populacji starzejących się mężczyzn wielokrotnie wykazano, że stężenie T we krwi statystycznie znacząco obniża się wraz z wiekiem (Feldman i wsp., 2002; Liu i wsp., 2007; Wu i wsp., 2008). Proces ten zaczyna się od ok. 30. r.ż. Badania EMAS wykazały, że stężenie T całkowitego we krwi zmniejsza się tylko 0,4%, podczas gdy T wolnego 1,3% na rok. Wartości te są niższe niż wykazywane we wcześniejszych amerykańskich badaniach nad starzeniem się mężczyzn (MMAS, ang. *Massachusetts Male Aging Study*), przeprowadzonych na grupie 1000 mężczyzn, ochotników w wieku 40–80 lat, gdzie stwierdzono zmniejszenie się stężenia T całkowitego 1,6%, a wolnego 2–3% na rok (Feldman i wsp., 2002).

Wiele badań poświęcono również mechanizmom, które prowadzą do zmniejszenia wytwarzania T w LOH. Stwierdzono wzrost stężenia gonadotropin (Feldman i wsp., 2002; Wu i wsp., 2008), a także gorszą odpowiedź w teście stymulacyjnym z rekombinowanym LH (Mulligan i wsp., 2001), co może wskazywać na zaburzenie czynności wydzielniczej komórek Leydiga u starzejących się mężczyzn. Inny możliwy mechanizm LOH to zmniejszenie częstości pulsacji i amplitudy wydzielania LH, chociaż rezerwa wydzielnicza badana w teście z gonadoliberyną (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*) jest zachowana (Veldhuis i wsp., 2005). Wydaje się więc prawdopodobne, że pojawiają się zmiany w endogennej produkcji GnRH, których konsekwencją są zmiany w wydzielaniu LH przez przysadkę i T przez jądra. Z wiekiem zmniejsza się również gęstość receptorów androgenowych w tkankach obwodowych, co może również wpływać na ujawnienie się klinicznych objawów LOH (Wu i Gore, 2010). Badania EMAS zweryfikowały również ten obszar. Tajar i wsp. (2010) podzielili 3369 mężczyzn w wieku 40–79 lat na eugonadalnych (wykazujących względny trend do normy: T  $\geq$ 10,5 nmol/L i LH  $\leq$ 9,4 IU/L), z hipogonadyzmem wtórnym (wykazujących względny trend do hipogonadyzmu przysadkowego: T  $<$ 10,5 nmol/L i LH  $\leq$ 9,4 IU/L), hipogonadyzmem pierwotnym (wykazujących względny trend do hipogonadyzmu jądrowego: T  $<$ 10,5 nmol/L i LH  $\geq$ 9,4 U/L) oraz hipogonadyzmem skompensowanym (wykazujących względny trend do kompensacji niedoboru T przez wzmożone wydzielanie LH: T  $\geq$ 10,5 nmol/L i LH  $\geq$ 9,4 U/L), który może być stanem przejściowym w rozwoju hipogonadyzmu pierwotnego. Należy zaznaczyć, że wyżej wymienione kryteria hormonalne zastosowane do tworzenia grup różnych typów hipogonadyzmu nie stanowią konkretnych norm dla rozpoznania klinicznego. Są one

umowne i reprezentują trendy umożliwiające ocenę statystyczną.

Wśród mężczyzn badanych w programie EMAS hipogonadyzm wtórny, pierwotny i skompensowany występowały odpowiednio z częstością 11,8%, 2% i 9,5%. Starsi mężczyźni wykazywali najczęściej hipogonadyzm wtórny i skompensowany. Otyłość była związana najczęściej z wtórnym hipogonadyzmem, a choroby współistniejące z hipogonadyzmem zarówno pierwotnym, jak i wtórnym. Z tymi ostatnimi rodzajami hipogonadyzmu związane były objawy seksualne, a z hipogonadyzmem skompensowanym tylko objawy fizyczne. Autorzy konkludują, że wtórny hipogonadyzm jest wynikiem głównie otyłości, a pierwotny głównie wieku. Związek otyłości z niskim stężeniem testosteronu przy prawidłowych lub obniżonych stężeniach LH wykazano także w innych pracach (Jastrzębska i wsp., 2014; Wu i wsp., 2010)

## Epidemiologia

Dane na temat częstości występowania LOH są rozbieżne w zależności od tego, jakie przyjmie się kryteria rozpoznawania tego zaburzenia. W badaniach MMAS LOH diagnozowano u mężczyzn w wieku 40–70 lat, których następnie poddano obserwacji przez 7–10 lat (Araujo i wsp., 2007). Jeśli nie brano pod uwagę objawów klinicznych, a jedynie samo stężenie T, to na początku badania stwierdzono, że 25,3% mężczyzn wykazuje stężenie T całkowitego we krwi niższe niż 400 ng/dL, a na końcu badania częstość ta wzrosła do 39,3% mężczyzn. Jeśli brano pod uwagę obecność co najmniej 3 objawów klinicznych oprócz niskiego stężenia T we krwi, wtedy częstość występowania LOH wynosiła 6% na początku badania i 12% przy zakończeniu. Częstość LOH zwiększała się z wiekiem (3,1–7% w wieku 40–69 lat i 18,4%  $\geq$ 70 lat) i nie była zależna od rasy ani grupy etnicznej.

Wstępne wyniki badań EMAS wskazywały na częstość występowania LOH u 1–7,8% mężczyzn, jeśli wzięto pod uwagę stężenie T całkowitego  $<$ 8 nmol/L lub T wolnego  $<$ 0,2 nmol/L oraz obecność 3 lub więcej objawów klinicznych (Wu i wsp., 2010). Jednak po przeanalizowaniu wszystkich objawów klinicznych podawanych jako typowe dla LOH oraz ich korelacji ze stężeniem T uznano, że obiektywne kryteria rozpoznania LOH to występowanie co najmniej 3 objawów z kategorii zaburzeń seksualnych (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji, mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) równocześnie ze stężeniem T całkowitego we krwi  $<$ 11 nmol/L. Przy takich kryteriach częstość występowania LOH u mężczyzn między 40. a 79. r.ż. wynosiła 2,1%, przy czym obserwowano jej wzrost wraz z wiekiem: 40–49: 0,1%, 50–59: 0,6%, 60–69: 3,2%, 70–79: 5,1%. Wykazano przy tym, że uważane dotychczas jako gwarantowane objawy fizyczne i psychiczne nie wykazują związku z zależnymi od wieku zmianami stężenia T we krwi (Wu i wsp., 2010).

Najnowsza publikacja EMAS dotyczy badań prospektywnych nad patofizjologią hipogonadyzmu wtórnego u starszych mężczyzn, obserwowanych przez 4,3 lata (*Rastrelli i wsp.*, 2015). Ten rodzaj hipogonadyzmu występował z częstością 155,9/10 000/rok i aż u 43% mężczyzn ustąpił w czasie obserwacji po zmniejszeniu ciężaru ciała i obwodu pasa. Zjawisko to występowało częściej u mężczyzn młodszych (<60. r.ż.) i z wyższym wykształceniem. Jednak objawy seksualne nie uległy znaczącemu poprawieniu, ponieważ prawdopodobnie zależą one od szeregu czynników niehormonalnych, np. od stanu psychicznego.

*Andersson i wsp.* (2007) przeprowadzili metaanalizę wyników badań stężenia T całkowitego i SHBG wykonanych w latach 1982–2001. Autorzy stwierdzili, że niezależnie od wieku obserwuje się sekularny trend polegający na obniżaniu się stężenia T całkowitego oraz SHBG, ale nie T wolnego. Zjawisko to tłumaczy się obserwowanym w tym samym czasie trendem sekularnym wzrostu częstości występowania otyłości i zespołu metabolicznego. Autorzy przypuszczają także, że cywilizacyjna zmiana stylu życia i naturalnego środowiska jest przyczyną mniejszego wytwarzania T u współczesnego pokolenia mężczyzn. Najnowsza publikacja EMAS (*Antonio i wsp.*, 2015) wskazuje, że w prospektywnych badaniach po upływie 4 lat od badań wstępnych zespół metaboliczny rozwinął się u 8,5% mężczyzn w wieku 40–80 lat z niższym początkowym stężeniem T we krwi. Niższy stosunek estradiol/T łączył się z niższym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego, niezależne od masy ciała, stężenia SHBG i wrażliwości na insulinę.

W badaniach EMAS stwierdzono również (*Pye i wsp.*, 2014), że mężczyźni z LOH mają 5-krotnie wyższą ogólną śmiertelność w porównaniu z mężczyznami eugonadnymi. Natomiast sam poziom T <8 nmol/L, nie uwzględniając objawów, jest związany z 2-krotnie, a obecność 3 objawów seksualnych, bez uwzględnienia poziomu T, z 3-krotnie wyższą ogólną śmiertelnością i śmiertelnością zależną od chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów. Przyczyna większej śmiertelności mężczyzn z LOH z powodu chorób ogólnoustrojowych nie jest wyjaśniona. Zagadnienie to pomaga zrozumieć zastosowanie tzw. randomizacji Mendla. Dzięki tej metodzie statystycznej można usunąć wpływ choroby i doraźnych wahań T na poziom T we krwi. W badaniu *Haring i wsp.* (2013) poziom T badano równocześnie z polimorfizmem genów dla SHBG i aktywnością genów chromosomu X odpowiedzialnych za biosyntezę T. Stwierdzono, że niski poziom T poprawia przewidywalność ryzyka zmian kardio-metabolicznych i śmierci, ale nie jest ich przyczyną. Autorzy sugerują, że wprowadzenie leczenia substytucyjnego preparatami T dla przedłużenia życia wymaga wykazania bezpośredniego działania T na zmiany kardio-metaboliczne z zastosowaniem randomizacji Mendla.

W ostatnich latach w USA rozpoznawanie niedoboru T u mężczyzn przyjmuje rozmiar epidemii. W związku z informacjami o zagrożeniu zdrowia i życia powszechność oznaczania poziomu T we krwi wśród weteranów

stanu Washington wzrosła z 3,2% w 2002 r. do 5,5% w 2011 r. Może to być związane również z bezpośrednim adresowaniem reklamy preparatów T do potencjalnego odbiorcy. W latach 2001–2012 częstość występowania niedoboru T (przy dolnej granicy normy dla T całkowitego – 280 ng/dL tj. 10 nmol/L) w wieku od 40. do 89. r.ż. wzrosła z 35% do 47,3%. Niemniej jednak, odsetek mężczyzn z obniżonym T, u których podjęto substytucję T, zmniejszył się z 31% do 28%. Może to mieć związek ze wzrostem zachorowalności badanych mężczyzn na choroby ogólnoustrojowe oraz restrykcjami dotyczącymi dostępu do preparatów T (*Walsh i wsp.*, 2015).

## ■ Postępowanie terapeutyczne

Rozpoczęcie terapii T musi być poprzedzone dokładną oceną występowania i nasilenia objawów klinicznych LOH oraz stwierdzeniem obniżenia stężenia T we krwi (*Dohle i wsp.*, 2015; *Nieschlag*, 2015; *Nieschlag i wsp.*, 2006). Powinno się uwzględnić choroby współistniejące, stosowane dotychczas leki, a także styl życia pacjenta. Leczenie choroby współistniejącej, zmiana stosowanych leków lub zmiana stylu życia mogą prowadzić do znaczącej poprawy klinicznej. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii T należy omówić z pacjentem korzyści z niej płynące, ale także przedstawić możliwość potencjalnych działań ubocznych preparatów o działaniu androgennym.

Obecnie do terapii substytucyjnej T w Polsce dostępne są następujące preparaty: 1) enantan T podawany domięśniowo zwykle w dawce 100–200 mg co 2 tygodnie; 2) undecylenian T podawany doustnie zwykle w dawce 40–80 mg 2–3 razy dziennie lub 3) domięśniowo w dawce 1000 mg co 3 miesiące; 4) mieszanina estrów T (propionian, fenylopropionian, izoheksanian, dekanian) podawana domięśniowo zwykle w dawce 200 mg co 3 tygodnie; 5) T podawany przezskórnie w postaci żelu w dawce 5–10 mg/dzień (*Dohle i wsp.*, 2015; *Kula i Słowikowska-Hilczner*, 2015; *Nieschlag i wsp.*, 2006). Dawkowanie dostosowuje się indywidualnie, aby utrzymać stężenie T w dolnych lub średnich granicach normy dla młodych mężczyzn i zapewnić ustąpienie objawów związanych z hipogonadyzmem (*Zitzmann i wsp.*, 2006). Należy unikać stężeń ponadfizjologicznych ze względu na możliwość wystąpienia działań ubocznych, np. zwiększenia stężenia hematokrytu i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po 3, 6 i 12 miesiącach w pierwszym roku leczenia i później przynajmniej raz w roku należy kontrolować stężenie T, morfologię krwi (hemoglobina, hematokryt), stężenie enzymów wątrobowych i lipidogram.

Wykazano, że terapia T powoduje wzrost prostaty u mężczyzn z LOH, ale tylko do rozmiarów typowych dla zdrowych mężczyzn, a także powoduje wzrost stężenia antygeny specyficznego dla prostaty (PSA, ang. *prostate specific antigen*), ale w granicach normy (*Rhoden i wsp.*, 2006). Stwierdzono także, że podawanie testosteronu nie

powoduje wzrostu częstości występowania raka prostaty (*Pastuszak i wsp., 2013*). Ponieważ nie jest to do końca potwierdzone oraz częstość raka prostaty u starzejących się mężczyzn jest wysoka, wymagana jest zatem kontrola prostaty *per rectum* i oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie raz w roku (*Nieschlag, 2015; Nieschlag i wsp., 2006; Wang i wsp., 2009*). Pacjenci z nieprawidłowym wynikiem badania *per rectum* sugerującym raka prostaty, ze stężeniem PSA powyżej normy lub ze wzrostem stężenia PSA więcej niż 0,75 ng/mL/rok powinni mieć wykonaną biopsję prostaty i badanie histopatologiczne.

Podczas substytucji T zaleca się badania densytometryczne kości wykonywane co 2 lata. Terapia ta poprawia gęstość mineralną kości, ale w przypadku osteoporozy może być niewystarczająca i w takim przypadku konieczne jest zastosowanie dodatkowego leczenia preparatami antyosteoporotycznymi (*Saad i wsp., 2011*).

W przypadku zaburzeń erekcji i współistniejącego hipogonadyzmu obserwuje się synergistyczne działanie T i inhibitorów fosfodiesterazy 5 (PDE5-I, ang. *phosphodiesterase 5 inhibitor*) (*Shabsigh i wsp., 2008*). Obniżenie działania T powoduje m.in. zmniejszenie aktywności syntazy tlenu azotu w śródbłonku ciał jamistych, a w związku z tym zaburzenie erekcji (*Kula i wsp., 2005*), dlatego wskazane jest oznaczanie stężenia T u wszystkich mężczyzn z zaburzeniami wzdrodu i obniżonym libido, a w przypadku niskiego poziomu T substytucja hormonalna przed zastosowaniem PDE5-I.

Dotychczas nie są znane oparte na dowodach odległe wyniki substytucji T u mężczyzn z LOH. Najnowsze perspektywne badania kliniczne nad rocznym stosowaniem T (105 mężczyzn w średnio w wieku 65 lat z zaburzeniami narządu ruchu, T całkowity: 1,0–3,5 ng/mL) zostały przerwane w połowie trwania projektu ze względów etycznych, z powodu gwałtownego wzrostu powikłań sercowo-naczyniowych i skórnych (*Basaria i wsp., 2010*).

W podsumowaniu należy podkreślić, że substytucję T u mężczyzn w każdym wieku powinno się stosować jedynie w przypadku stwierdzenia objawów klinicznych i biochemicznych hipogonadyzmu. Stosowanie preparatów T nie może być stosowane u mężczyzn z prawidłowym stężeniem T we krwi jedynie w celu poprawy samopoczucia, jakości życia lub jako środek przedłużający życie. Jak na obecny stan wiedzy nie ma dla takiego postępowania wystarczającego uzasadnienia.

Praca finansowana z funduszy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/1-1089-03/503-01

## ■ Piśmiennictwo

Amore M., Scarlatti F., Quarta A.L., Tagariello P.: Partial androgen deficiency, depression and testosterone treatment in aging men. *Aging Clin Exp Res.* 2009, 21 (1), 1–8. PMID: 19225262.

Andersson A.M., Jensen T.K., Juul A., Petersen J.H., Jorgensen T., Skakkebaek N.E.: Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin

serum levels in Danish population surveys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92 (12), 4696–4705. PMID: 17895324.

Antonio L., Wu F.C., O'Neill T.W., Pye S.R., Carter E.L., Finn J.D. i wsp.: Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100 (4), 1396–1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184. PMID: 25636052.

Araujo A.B., Esche G.R., Kupelian V., O'Donnell A.B., Travison T.G., Williams R.E. i wsp.: Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92 (11), 4241–4247. PMID: 17698901.

Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G., Storer T.W., Farwell W.R., Jette A.M. i wsp.: Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010, 363 (2), 109–122. doi: 10.1056/NEJMoa1000485. PMID: 20592293

Bergier L., Słowikowska-Hilczler J.: Hipogonadyzm męski – diagnostyka laboratoryjna. *Bliżej Diagnostyki.* 2007, 14, 19–24.

Derby C.A., Zilber S., Brambilla D., Morales K.H., McKinlay J.B.: Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Aging Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006, 65 (1), 125–131. PMID: 16817831.

Diver M.J., Intiaz K.E., Ahmad A.M., Vora J.P., Fraser W.D.: 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, 58, 710–717. PMID: 12780747.

Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C., Jones T.H., Kliesch S., Punab M.: EAU guidelines on male hypogonadism. EAU, 2015, [www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/](http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/)

Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A., Johannes C.B., Araujo A.B., Coviello A.D. i wsp.: 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, 589–598. PMID: 11836290

Haring R., Teumer A., Völker U., Dörr M., Nauck M., Biffar R. i wsp.: Mendelian randomization suggests non-causal associations of testosterone with cardiometabolic risk factors and mortality. *Andrology.* 2013, 1 (1), 17–23. doi: 10.1111/j.2047-2927.2012.00002.x. PMID: 23258625

Jastrzebska S., Kramek E., Walczak-Jedrzejska R., Marchlewska K., Oszkowska E., Filipiak E. i wsp.: The relationship between the sexual function and the body mass index and levels of sex steroid hormones in young men. *Endokrynol Pol.* 2014, 65 (3), 203–209. doi: 10.5603/EP.2014.0028. PMID: 24971921.

Kula K., Słowikowska-Hilczler J.: Zaburzenia determinacji i różnicowania płci. W: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.* Red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, 1381–1386.

Kula K., Słowikowska-Hilczler J., Kula W.: Pathophysiology of erectile dysfunction – an organization/activation concept. *J Reprod Med Endocrinol.* 2005, 4, 246–250.

Kula K., Słowikowska-Hilczler J.: Choroby jąder. W: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.* Red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, 1371–1380.

Liu P.Y., Beilin J., Meier C., Nguyen T.V., Center J.R., Leedman P.J. i wsp.: Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian Men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92 (9), 3599–3603. PMID: 17595245.

Morales A., Schulman C.C., Tostain J., Wu F.C.W.: Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology. *Eur Urol.* 2006, 50 (3), 407–409. PMID: 16854520.

Mulligan T., Iranmanesh A., Veldhuis J.D.: Pulsatile iv infusion of recombinant human LH in leuproide-suppressed men unmasks impoverished Leydig-cell secretory responsiveness to midphysiological LH drive in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 5547–5553. PMID: 11701734.

- Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J. *i wsp.*: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in male: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl.* 2006, 27, 135–137. PMID: 16474020
- Nieschlag E.: Current topics in testosterone replacement of hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015, 29 (1), 77–90. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.008. PMID: 25617174
- Pastuszak A.W., Pearlman A.M., Lai W.S., Godoy G., Sathyamoorthy K., Liu J.S. *i wsp.*: Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol.* 2013, 190 (2), 639–644. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.002. PMID: 23395803.
- Pawlikowski T.: Zaburzenia cielesno-płciowe. W: *Endokrynologia kliniczna wieku rozwojowego*. Red. B. Górnicki, T. Pawlikowski. PZWL, Warszawa 1974, 301–318.
- Pye S.R., Huhtaniemi I.T., Finn J.D., Lee D.M., O'Neill T.W., Tajar A. *i wsp.*: Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99 (4), 1357–1366. doi: 10.1210/jc.2013-2052. PMID: 24423283.
- Rastrelli G., Carter E.L., Ahern T., Finn J.D., Antonio L., O'Neill T.W. *i wsp.*: Development of and recovery from secondary hypogonadism in aging men: prospective results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100 (8), 3172–3182. doi: 10.1210/jc.2015-1571. PMID: 26000545.
- Rhoden E.L., Morgentaler A.: Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res.* 2006, 18 (2), 201–205. PMID: 16177827.
- Roy T.A., Blackman M.R., Harman S.M., Tobin J.D., Schrager M., Metter E.J.: Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002, 283 (2), 284–294. PMID: 12110533.
- Saad F., Aversa A., Isidori A.M., Zafalon L., Zitzmann M., Gooren L.: Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol.* 2011, 165 (5), 675–685. doi: 10.1530/EJE-11-0221. PMID: 21753068
- Shabsigh R., Kaufman J.M., Steidle C., Padma-Nathan H.: Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol.* 2008, 179 (5 Suppl), S97–S102. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.145. PMID: 18405769.
- Tajar A., Forti G., O'Neill T.W., Lee D.M., Silman A.J., Finn J.D. *i wsp.*: Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95 (4), 1810–1818. doi: 10.1210/jc.2009-1796. PMID: 20173018.
- Veldhuis J.D., Keenan D.M., Iranmanesh A.: Mechanisms of ensemble failure of the male gonadal axis in aging. *J Clin Invest.* 2005, 28 (3), 8–13. PMID: 16044581.
- Walsh T.J., Shores M.M., Fox A.E., Moore K.P., Forsberg C.W., Kinsey C.E. *i wsp.*: Recent trends in testosterone testing, low testosterone levels, and testosterone treatment among Veterans. *Andrology.* 2015, 3 (2), 287–292. doi: 10.1111/andr.12014; PMID: 25684636.
- Wang C., Catlin D.H., Demers L.M., Starcevic B., Swerdloff R.S.: Measurement of total testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 534–543. PMID: 14764758.
- Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Hellstrom W.J., Gooren L.J. *i wsp.*: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl.* 2009, 30 (1), 1–9. doi: 10.2164/jandrol.108.006486. PMID: 18772485.
- Weinbauer G.F., Luetjens C.M., Simoni M., Nieschlag E.: Physiology of testicular function. In: *Andrology. Male reproductive health and function*. Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 11–59.
- Wu D., Gore A.C.: Changes in androgen receptor, estrogen receptor alpha, and sexual behavior with aging and testosterone in male rats. *Horm Behav.* 2010, 58 (2), 306–316. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.03.001. PMID: 20223236.
- Wu F.C., Tajar A., Beynon J., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D. *i wsp.*: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010, 363 (2), 123–135. doi: 10.1056/NEJMoa0911101. PMID: 20554979.
- Wu F.C., Tajar A., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D., O'Neil T.W. *i wsp.*: Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: The European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93 (7), 2737–2745. doi: 10.1210/jc.2007-1972. PMID: 18270261.
- Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E.: Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91 (11), 4335–4343. PMID: 16926258.