

Michał Rabijewski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

# Zespół niedoboru testosteronu u mężczyzn w starszym wieku

## *Testosterone deficiency syndrome in elderly men*

### Abstract

The decline, with aging, in serum concentrations of biologically active forms of testosterone in men is a fact and some men will develop symptoms of testosterone deficiency syndrome (TDS) with its clinical consequences. TDS, which exists in about 6–12% men over 45 years old, reduces quality of life and may pose important risk factors for changes in body composition, cardiovascular disease, metabolic syndrome and diabetes, sexual dysfunction and osteoporosis. Treatment with testosterone is acceptably safe provided established guidelines are adhered to. Testosterone supplementation in cases of TDS will restore serum testosterone levels into the physiologic range; will restore metabolic parameters to the eugonadal state, increase muscle mass and strength, improve BMD; will improve psychological function (cognition and mood); libido and sexual functioning; and enhance quality of life. Several treatment options exist for TDS patients; the most commonly used include injectable intramuscular testosterone esters and testosterone gel.

*Gerontol. Pol.* 2010; 18, 1: 1–9

**key words:** testosterone deficiency syndrome, aging, testosterone therapy

### Wstęp

Stały postęp w medycynie oraz poprawa warunków socjalnych powodują przedłużenie spodziewanej długości życia. Aktualnie wynosi ona dla mężczyzn prawie 80 lat i stale wzrasta, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych. Obecnie osoby po 65. roku życia stanowią ponad 15% populacji mieszkańców Europy, natomiast w 2020 roku w Europie będzie mieszkać około 50 milionów mężczyzn w wieku powyżej 65 lat [1]. A zatem zapewnienie komfortu starzenia się będzie ogromnym wyzwaniem dla medycyny. Osoby w starszym wieku najczęściej cierpią na choroby układu sercowo-naczyniowego i nowotwory, jednak najszybciej narastającymi problemami zdrowotnymi w tej grupie wiekowej są schorzenia meta-

boliczne, w tym cukrzyca typu 2 i zespół metaboliczny [2]. Jest kwestią dyskusyjną, czy zaburzenia metaboliczne i psychiczne, a w konsekwencji — gorsza jakość życia, są wynikiem jedynie postępującego starzenia się organizmu, czy też mają jakieś inne, być może odwracalne podłoże. Starzenie to proces złożony, wieloczynnikowy i długotrwały, a istotną rolę odgrywają w nim aspekty genetyczne oraz styl życia. W ostatnich latach podkreśla się także istotne znaczenie związanych z wiekiem zmian w czynności narządów wydzielania wewnętrznego [menopauza u kobiet oraz zmniejszenie syntezy androgenów gonadowych u mężczyzn — zespół niedoboru testosteronu (TDS, *testosterone deficiency syndrome*)] [2].

### Definicja

Zespół TDS jest to zespół kliniczny i biochemiczny związany ze starzeniem się, charakteryzujący się typowymi objawami oraz obniżonym stężeniem testosteronu w surowicy krwi. Może on powodować

Adres do korespondencji:  
dr n. med. Michał Rabijewski  
Klinika Endokrynologii CMKP  
ul. Ceglowska 80, 01–809 Warszawa  
e-mail: mirab@cmkp.edu.pl

znaczące pogorszenie jakości życia i negatywnie wpływać na czynność wielu narządów i układów [3].

### Patogeneza

Zespół TDS jest hipogonadyzmem mieszanym powstającym na tle zmian zachodzących w gonadach (komponenta hipogonadyzmu pierwotnego), jak i na poziomie ośrodkowych regulatorów czynności jąder, czyli podwzgórza i przysadki (komponenta hipogonadyzmu wtórnego).

Czynność komórek Leydiga w jądrach, w których jest syntetyzowany testosteron, jest regulowana na poziomie podwzgórza i przysadki. Wydzielana w podwzgórzu gonadoliberyna (GnRH) pobudza przysadkę do produkcji gonadotropin: lutropiny (LH) i folitropiny (FSH). Gonadotropina LH stymuluje syntezę testosteronu w jądrze. Wraz z wiekiem dochodzi do zaburzeń pulsacyjnego wydzielania GnRH (tzw. dysregulacja podwzgórzowego generatora pulsów) oraz LH (pulsy mają mniejszą częstotliwość i amplitudę). Przyczyny zaburzeń pulsacyjnego wydzielania GnRH i LH są związane z naturalnym procesem starzenia, czynnikami genetycznymi oraz zmianami wstecznymi w komórkach gonadotropowych i krążeniu wrotnym podwzgórzowo-przysadkowym [4].

W patogenezie TDS istotną rolę odgrywają także zmiany wsteczne zachodzące w jądrach. Zmniejsza się liczba komórek Leydiga oraz pogarsza ich czynność, upośledzeniu ulega także mikrokrążenie i ukrwienie tych komórek oraz dochodzi do zmian wstecznych w obrębie podścieliska jąder [5, 6]. Proces ten jest spowodowany czynnikami genetycznymi, trybem życia, nałogami, lekami i toksynami, w dużej mierze jednak wynika z postępujących zmian miażdżycowych. Zmiany te stają się istotne (zmniejszenie syntezy testosteronu) około 35.–40. roku życia i są bardzo zmienne osobniczo.

Testosteron jest syntetyzowany w ilości około 6 mg dziennie w rytmie dobowym (najwyższe wydzielanie rano i najmniejsze w godzinach popołudniowych). Wraz z wiekiem dochodzi do spłaszczenia rytmu dobowego wydzielania testosteronu (tzn. stężenia poranne i wieczorne nie różnią się istotnie od siebie). Tylko około 2% zsyntetyzowanego testosteronu krąży w krwiobiegu w postaci wolnej (FT, *free testosterone*), pozostała pula jest związana z albuminami osocza (40%) oraz globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*; około 58%). Postacią aktywną biologicznie jest tylko FT, natomiast pula związana z albuminami osocza stanowi rezerwę testosteronu gotową do wykorzystania w miarę potrzeb organizmu. Stężenie SHBG

wzrasta wraz z wiekiem o około 1–1,2% rocznie, co powoduje zmniejszenie aktywnej biologicznie frakcji testosteronu, pogłębiając hipogonadyzm.

Wyniki pochodzące z wieloletniego badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych — *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) — wskazują, że średnie stężenie testosteronu całkowitego (TT, *total testosterone*) obniża się o około 0,8–1% rocznie, a łączne stężenia FT i związanego z albuminami (testosteronu biodostępnego) — o 2% rocznie [7]. Zjawisko to jest potęgowane przez współistniejącą otyłość, nadużywanie alkoholu, cukrzycę, nadciśnienie, choroby serca i nowotwory [8]. Uwzględniając wzrost stężenia SHBG, istotnie obniżone stężenie testosteronu obserwuje się u około 8% mężczyzn w wieku 40–60 lat i 20% w przedziale wiekowym 60–80 lat [9].

### Częstość występowania TDS

Zespół TDS rozpoznaje się, gdy współwystępują niskie stężenia testosteronu w surowicy oraz objawy kliniczne hipogonadyzmu. Według badań przeprowadzonych u ponad 2 tysięcy mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, częstość biochemicznych wyznaczników niedoboru testosteronu u mężczyzn powyżej 45. roku życia wynosiła prawie 39% [10]. Natomiast w innym badaniu, przeprowadzonym u 890 mężczyzn, wykazano, że niedobór testosteronu występował u 20% osób w wieku 60–89 lat i wzrastał do 30% w wieku 70–79 oraz 50% u badanych powyżej 80. roku życia [8]. Badania te wskazują na bardzo częste występowanie niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn, jeżeli uwzględnia się wskaźniki biochemiczne.

Natomiast częstość występowania TDS, uwzględniając już objawy kliniczne, znacznie się różni, w zależności od stosowanych metod. Wynika to z faktu, że nie ma patognomicznych objawów tego zespołu. W badaniu MMAS, opierając się na definicji roboczej TDS — obecność 3 spośród 8 objawów hipogonadyzmu (zaburzenia wzdrodu i zmniejszenie libido, pogorszenie jakości życia, zaburzenia snu, rozdrażnienie lub stany depresyjne, uczucie przewlekłego zmęczenia, otyłość brzuszna, zmniejszenie masy i siły mięśniowej, redukcja gęstości mineralnej kości) oraz stężenie TT < 2 ng/ml w zakresie 2–4 ng/ml oraz FT < 89 pg/ml — wykazano, że średnia częstość tego schorzenia wynosiła 6% na początku i wzrosła do 12% w czasie 10-letniej obserwacji [11]. Należy podkreślić, że według obowiązujących zaleceń wskazania do leczenia TDS występują już przy stężeniach testosteronu całkowitego poniżej 3,5 ng/ml [3].

**Tabela 1.** Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia zespołu niedoboru testosteronu na podstawie wartości oznaczeń stężeń testosteronu całkowitego i wolnego [3]

**Table 1.** Recommendations for the evaluation and treatment of testosterone deficiency syndrome in males based on total and free testosterone levels [3]

Zalecenia ISSAM, ISA i EAU
Stężenia TT w surowicy < 8 nmol/l (2,31 ng/ml) lub FT < 180 pmol/l (52 pg/ml) wymagają leczenia zastępczego testosteronem
Stężenia TT > 12 nmol/l (3,46 ng/ml) lub FT > 250 pmol/l (72 pg/ml) nie wymagają leczenia zastępczego testosteronem
Można rozważyć próbę leczenia zastępczego testosteronem u mężczyzn z objawami klinicznymi TDS i stężeniami TT 8–12 nmol/l (2,31–3,46 ng/ml)

ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male) — Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Starzeniem się Mężczyzn; ISA (International Society of Andrology) — Międzynarodowe Towarzystwo Andrologiczne; EAU (European Association of Urology) — Europejskie Towarzystwo Urologiczne; TT (total testosterone) — testosteron całkowity; FT (free testosterone) — wolny testosteron; TDS (testosterone deficiency syndrome) — zespół niedoboru testosteronu

### Rozpoznawanie TDS — diagnostyka biochemiczna

Obecnie trwają dyskusje dotyczące dolnej granicy normy testosteronu. Przyjęto, że nie należy wyznaczać norm wiekowych, a opracowane zalecenia odnoszą się do stężeń obserwowanych u zdrowych, młodych mężczyzn. Normy te różnią się w zależności od odpowiednich rekomendacji i wynoszą 2,3–3,5 ng/ml (8–12 nmol/l) [3, 12, 13]. Wynika to z przeprowadzenia badań w różnych populacjach i stosując odmienne metody laboratoryjnej oceny stężeń testosteronu. Trudno jest także ustalić dolną granicę prawidłowego stężenia testosteronu na podstawie objawów klinicznych, ponieważ nie ma prostej, liniowej korelacji między klinicznymi symptomami hipogonadyzmu a stężeniami TT.

Obowiązujące zalecenia [3], podające wartości stężeń TT i TF w celu zastosowania w codziennej praktyce, przedstawiono w tabeli 1.

Zalecenia ujęte w Standardach Endokrynologii wprowadzają pojęcie „wskaźnika niedoboru testosteronu” [14]. Zostało ono wprowadzone przez Zgliczyńskiego i wsp. w 2003 roku [15] i jest pomocne w diagnostyce pacjentów z niskimi granicznymi stężeniami testosteronu. Gdy u pacjentów z objawami klinicznym TDS stwierdza się wartość wskaźnika  $T/LH \leq 1$ , należy zastosować leczenie zastępcze testosteronem przez okres 3–6 miesięcy, ocenić jego rezultaty i ponownie zweryfikować wskazania do terapii.

### Objawy TDS

Jak już wspomniano, nie ma patognomonicznych objawów TDS. Co więcej, symptomy tego zespołu występują nie tylko przy stężeniach TT poniżej 8 nmol/l, ale mogą także pojawić się przy stężeniach TT wynoszących 8–12 nmol/l (2,31–3,46 ng/ml), w zależności od rodzaju objawu oraz od osobniczej (genetycz-

nej) wrażliwości na działanie testosteronu na poziomie receptorów [3, 16]. Ustalono, że najbardziej charakterystycznymi oznakami TDS jest występowanie takich objawów, jak: zmniejszenie masy i siły mięśniowej, obniżenie energii, pogorszenie koncentracji, obniżenie pożądania seksualnego, zaburzenia wzdru i zaburzenia metaboliczne [3, 13, 16].

U pacjentów stosujących leczenie zastępcze testosteronem pierwszymi objawami niedoboru tego hormonu, pojawiającymi się po zaprzestaniu leczenia, są obniżenie energii i libido [13]. Inne specyficzne objawy przedmiotowe hipogonadyzmu, takie jak zmniejszenie owłosienia na ciele i twarzy, małe i miękkie jądra oraz ginekomastia, są oznaką niedoboru testosteronu, ale nie występują u każdego pacjenta z TDS. W tabeli 2 przedstawiono najbardziej charakterystyczne symptomy tego zespołu, w tym objawy metaboliczne.

### Zespół TDS a inne choroby wieku podeszłego

Zespół TDS często rozpoznaje się u chorych na cukrzycę typu 2, z zespołem metabolicznym, schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i z zaburzeniami wzdru [21]. Częstość niedoboru testosteronu u chorych na cukrzycę wynosi 20–64% [17]. Wykazano, że u mężczyzn ze stężeniami testosteronu całkowitego w najniższym kwartyle (> 2,3 ng/ml) 4-krotnie częściej występowała cukrzyca, w porównaniu z badanymi ze stężeniami testosteronu w najwyższym kwartyle [18]. U mężczyzn z zespołem metabolicznym, definiowanym jako insulinooporność, otyłość brzuszna, zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze, także występuje zwiększone ryzyko wystąpienia TDS [17]. W badaniu obejmującym ponad 802 mężczyzn z zaburzeniami seksualnymi, w średnim wieku 54 lat, stężenia testosteronu wynosiły < 2,31 ng/ml u 11,9% osób z zespołem metabolicznym, w porów-

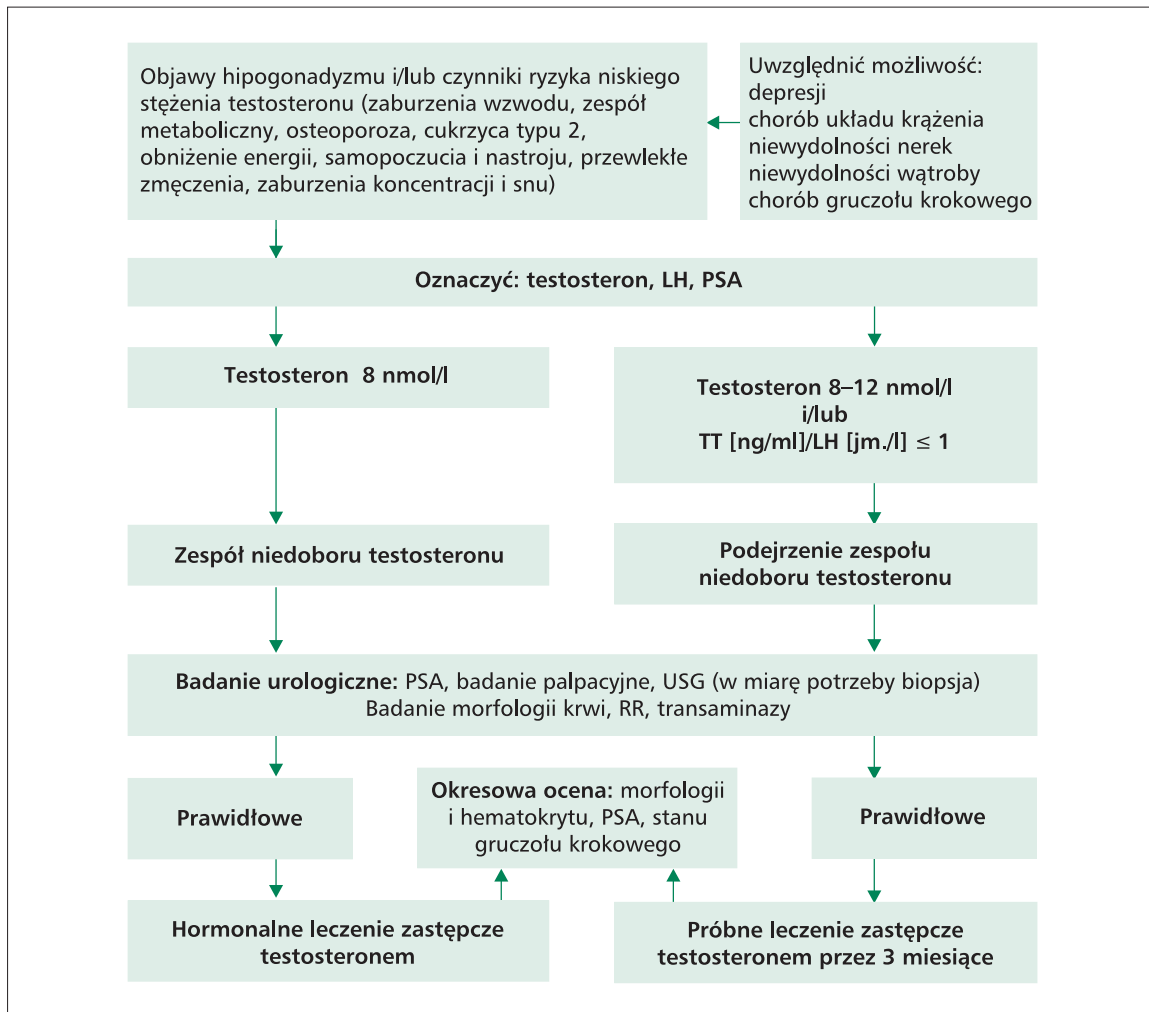
**Tabela 2.** Charakterystyczne symptomy TDS, w tym objawy specyficzne, niespecyficzne oraz schorzenia, które często współwystępują z tym zespołem [3, 12, 13, 16]**Table 2.** Specific and non-specific signs and symptoms of testosterone deficiency syndrome in males including coexisting diseases [3, 12, 13, 16]

Objaw specyficzny	Objaw niespecyficzny	Stany chorobowe związane z zespołem TDS
Zmniejszenie aktywności seksualnej i pożądania	Obniżenie energii, motywacji, pewności siebie	Cukrzyca typu 2
Zmniejszenie spontanicznych porannych i nocnych wzwodów	Obniżony nastrój, rozdrażnienie	Zespół metaboliczny
Ginekomastia, uczucie dyskomfortu w obrębie gruczołów piersiowych	Gorsza pamięć i koncentracja	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Zmniejszenie owłosienia ciała, mniejsza potrzeba golenia	Zaburzenia snu, bezsenność	Osteoporoza
Zmniejszenie objętości jąder	Niewielka niedokrwistość (normocytarna, normochromiczna)	Niepłodność
Zmniejszenie wzrostu, złamania patologiczne, obniżona gęstość mineralna kości	Zwiększenie masy tkanki tłuszczowej, wzrost wskaźnika masy ciała	
Zmniejszenie masy i siły mięśniowej	Obniżenie sprawności psychicznej i fizycznej	
Uderzenia gorąca, poty		

naniu z 3,8% w pozostałej grupie badanych, a stężenie testosteronu zmniejszało się istotnie wraz ze wzrostem liczby parametrów definiujących zespół metaboliczny [19]. Wykazano także ujemną korelację stężeń testosteronu z czynnikami ryzyka zespołu metabolicznego u mężczyzn w wieku 40–80 lat [20]. A zatem, jak się wydaje, niedobór testosteronu jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz zespołu metabolicznego. W badaniach *Rancho Bernardo Study* i *MMAS* stwierdzono istotną ujemną korelację między niskim stężeniem testosteronu a ryzykiem rozwoju cukrzycy, odpowiednio: po 8 i 9 latach obserwacji (OR = 2,7 dla mężczyzn ze stężeniami testosteronu całkowitego w najniższym kwartyle w badaniu *Rancho Bernardo Study*) [21, 22]. W metaanalizie badań klinicznych, przeprowadzonej w 2003 roku, wykazano, że choroba wieńcowa występuje istotnie częściej u mężczyzn z niskimi stężeniami testosteronu [23]. W badaniu *Hypogonadism In Males* (HIM) ryzyko stwierdzenia stężenia testosteronu < 10,4 nmol/l (< 3,0 ng/ml) było istotnie wyższe u mężczyzn z czynnikami ryzyka choroby na-

czyniowej (OR — otyłość: 2,38; cukrzyca: 2,09; hiperlipidemia: 1,47; nadciśnienie: 1,84) w porównaniu z grupą kontrolną [10]. Natomiast w badaniu retrospektywnym, obejmującym 858 mężczyzn obserwowanych 8 lat, wykazano, że osoby ze stężeniem testosteronu < 2,5 ng/ml cechowały się wyższą śmiertelnością o 68% [24].

U 10–20% mężczyzn z zaburzeniami wzwodu obserwuje się niedobór testosteronu [25]. W metaanalizie 9 badań oceniających stężenia testosteronu u mężczyzn z zaburzeniami wzwodu wykazano, że stężenia testosteronu wynosiły średnio < 3,0 ng/ml u 14,7% spośród 4342 osób powyżej 50. roku życia [26]. Niskie stężenia testosteronu są też często związane także z niską masą tkanki kostnej. U mężczyzn po 65. roku życia stężenia testosteronu < 2 ng/ml obserwuje się 2-krotnie częściej u badanych z osteoporozą, a cechy osteopenii w obrębie bliższej nasady kości udowej były także znamienne wyższe u pacjentów z niedoborem testosteronu, w porównaniu ze zdrowymi osobami (odpowiednio: 22,5% i 8,6%) [27].



Rycina 1. Algorytm rozpoznawania i leczenia zespołu niedoboru testosteronu  
 Figure 1. Algorithm of evaluation and treatment of testosterone deficiency syndrome

### Leczenie TDS

Leczenie należy podjąć tylko u mężczyzn z objawami klinicznymi, którzy spełniają kryteria hormonalne. Algorytm rozpoznawania i terapii TDS przedstawiono na rycinie 1.

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie TT, LH, obliczyć wskaźnik niedoboru testosteronu, przeprowadzić badanie urologiczne (palpacyjne, w razie konieczności ultrasonografia transrektalna — TRUS), oznaczyć stężenie specyficznego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*) u wszystkich mężczyzn powyżej 45. roku życia, a także: oznaczyć morfologię krwi, stężenie lipidów, glikemię, ocenić funkcję wątroby i, w miarę konieczności, wykonać badanie densytometryczne kości. W wybranych przypadkach jest konieczne wykonanie biopsji gruczołu krokowego po konsultacji urologicznej.

### Próbné leczenie testosteronem

Należy podjąć leczenie mężczyzn ze stężeniami testosteronu < 8 nmol/l (2,3 ng/ml). U mężczyzn z klinicznymi objawami niedoboru testosteronu oraz stężeniami tego hormonu w granicach 8–12 nmol/l (2,3–3,46 ng/ml) należy rozważyć tzw. próbné leczenie testosteronem [3, 14]. Nie zawsze występuje korelacja między niskimi/prawidłowymi stężeniami testosteronu a objawami klinicznymi. Jednak w randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że wiele objawów ulega poprawie w trakcie leczenia testosteronem u tych pacjentów (zwłaszcza skład ciała i funkcje seksualne). Te wyniki wskazują na celowość próbnego leczenia testosteronem. Po około 3 miesiącach terapia jest kontynuowana tylko w przypadku istotnej poprawy ocenianych objawów klinicznych. Jeżeli pozytywne efekty nie pojawią się po 3 miesiącach leczenia, jak to ma miejsce najczęściej

w przypadku zaburzeń wzrodu, dopuszcza się możliwość przedłużenia próbnej terapii testosteronem do 6 miesięcy.

Aby prawidłowo zinterpretować okres próbnego leczenia testosteronem, należy uzyskać u pacjenta stężenia testosteronu w surowicy w połowie normy dla zdrowych mężczyzn. Po upływie 2–4 tygodni po rozpoczęciu terapii należy ponownie oznaczyć stężenia testosteronu i zweryfikować dawkę leku, jeżeli uzyskane wyniki oznaczeń nie spełniają założeń. Objawy hipogonadyzmu mogą być oceniane przy użyciu odpowiednich kwestionariuszy, na przykład AMS (*Aging Male Symptoms*), IIEF (*International Index of Erectile Function*), ale metody te są mało czułe w odniesieniu do oceny skuteczności leczenia testosteronem.

### Przeciwwskazania do leczenia

Bezwzględными przeciwwskazaniami do leczenia preparatami testosteronu są rak gruczołu krokowego i rak piersi, istotna policytomia (HCT > 54%), zaawansowane objawy z dolnych dróg moczowych (LUTS, *lower urinary tract symptoms*) oraz objawowa podpęcherzowa przeszkoda w odpływie moczu na tle gruczolaka stercza, do czasu jej zlikwidowania.

Względными przeciwwskazaniami są ciężkie choroby organiczne i schorzenia 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.

Zespół TDS u chorych na raka stercza po prostatektomii radykalnej nie jest przeciwwskazaniem do wdrożenia substytucji androgenowej, po zastosowaniu się do następujących wymogów [3, 12]:

- stwierdzenie klinicznych i biochemicznych dowodów braku wznowy raka (PSA < 0,04 ng/ml);
- co najmniej roczny odstęp czasowy od prostatektomii radykalnej;
- konieczność ścisłego monitorowania leczenia pod kątem wznowy nowotworu;
- radioterapia raka stercza jest przeciwwskazaniem do substytucji testosteronu;
- przerzuty raka gruczołu krokowego są przeciwwskazaniem do leczenia testosteronem, bez względu na zastosowaną metodę terapii.

### Działania niepożądane w leczeniu testosteronem

Leczenie preparatami testosteronu jest bezpieczne, pod warunkiem zastosowania prawidłowych dawek. W czasie leczenia można spodziewać się jednak mierne nasilonej tkliwości gruczołów piersiowych oraz

wzrostu wartości hematokrytu i liczby erytrocytów, co jest wyrazem anabolicznego działania testosteronu na szpik kostny [28]. Nie jest to działanie niepożądane, jeżeli odsetek hematokrytu nie przekracza 54%. W przypadku wyższych wartości jest konieczna weryfikacja dawki leku [3, 12]. Również niewielkie powiększanie się gruczołu krokowego jest tylko odzwierciedleniem androgenizacji [29]. Inne, typowe działania niepożądane były związane ze stosowaniem metylotestosteronu oraz zbyt wysokich dawek testosteronu i obecnie występują niezmiernie rzadko, jeżeli leczenie jest prowadzone prawidłowo.

### Monitorowanie leczenia

W czasie leczenia należy monitorować zarówno wyniki fizjologicznego działania testosteronu, jak i osiągnięte stężenia tego hormonu w surowicy. Pierwsze efekty wyrównywania niedoboru testosteronu, odnoszące się do jakości życia, pojawiają się po 2–4 tygodniach leczenia, ale funkcje seksualne ulegają zwykle istotnej poprawie dopiero po 3–6 miesiącach terapii, a nawet po roku — w przypadku spontanicznych nocnych wzrodów u mężczyzn nieleczonych wcześniej testosteronem. Efekty metaboliczne ulegają poprawie zwykle po co najmniej rocznej terapii.

Ocena bezpieczeństwa terapii opiera się na analizie klinicznej (masa ciała, ciśnienie tętnicze, badanie palpacyjne gruczołu krokowego) oraz powtarzanych badaniach stężenia PSA i hematokrytu. Konieczna jest konsultacja urologiczna w przypadkach [12]:

- wzrostu stężenia PSA > 4 ng/ml;
- zwiększenia stężenia PSA > 1,4 ng/ml w ciągu dowolnego 12-miesięcznego okresu leczenia;
- wzrostu stężenia PSA > 0,4 ng/ml w czasie 12 miesięcy, uważając stężenie PSA po 6 miesiącach leczenia testosteronem za wyjściowe;
- stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym gruczołu krokowego (*per rectum*);
- odnotowania > 19 punktów według *American Urological Association* lub *International Prostate Symptom Score* (IPSS).

W przypadku wartości hematokrytu powyżej 54% należy wstrzymać leczenie testosteronem, poczekać do czasu normalizacji tego parametru i ponownie podjąć terapię, ale stosując zmniejszoną dawkę testosteronu.

### Cele i sposoby leczenia

Zaleca się stosowanie preparatów naturalnego testosteronu. Dostępne są preparaty domięśniowe, przezskórne i doustne. Preferowane są leki krótko działające (przezskórne i doustne). U starszych męż-

czyn 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 [3].

Celem leczenia powinno być uzyskanie w surowicy stężeń testosteronu w zakresie wartości niskich i średnich dla młodych mężczyzn. Należy unikać poziomów suprafizjologicznych [3].

U mężczyzn z zaburzeniami wzdrodu, którzy nie zareagują pozytywnie na leczenie testosteronem, dodaje się inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i). Może zachodzić sytuacja odwrotna — wobec braku pozytywnej odpowiedzi na monoterapię PDE-5i [25].

### Preparaty testosteronu

Obecnie w Polsce są dostępne preparaty do stosowania doustnego, przezskórnego oraz parenteralnego.

**Preparaty do podawania domięśniowego** są estrami testosteronu w zawieszynie olejowej (cypionian, propionian, enantan) lub mieszaniną estrów o różnym profilu farmakokinetycznym. Zwykle stosuje się je w dawce 200–250 mg domięśniowo, co 2–3 tygodnie (Testosteron prolongatum, Testosteronum propionicum, Omnadren 250). Dawkę konieczną do uzyskania fizjologicznych stężeń w surowicy (6–7 ng/ml) należy ustalić na podstawie oznaczeń hormonalnych wykonanych w połowie cyklu terapeutycznego (tj. w 7. lub 10. dobie po iniekcji). Wadą tych preparatów jest uzyskiwanie niestabilnych (zbyt wysokich po iniekcji i za niskich przed kolejną iniekcją) stężeń testosteronu w surowicy [30].

Dostępny jest preparat undekanianu testosteronu w dawce 1000 mg do podawania domięśniowego raz na 3 miesiące (Nebido). Pozwala on na znaczne wydłużenie odstępów między iniekcjami oraz uzyskanie stabilnych stężeń testosteronu w surowicy w dłuższym czasie. Jego zastosowanie u starszych mężczyzn z TDS budzi jednak kontrowersje, natomiast jest użyteczny w leczeniu hipogonadyzmu u młodych mężczyzn [31].

**Preparaty doustne** dostępne w Polsce to undekanian testosteronu (Undestor) i mesterolol (Proviron). Undekanian testosteronu jest wchłaniany przez układ limfatyczny, omija zatem wątrobę (brak efektu I przejścia). Średnia dawka dobową wynosi 80–120 mg. Mesterolol jest pochodną dihydrotestosteronu (DHT). Nie ulega on aromatyzacji do estradiolu, nie wykazuje zatem działania na tkanki estrogenozależne u mężczyzn (ośrodkowy układ nerwowy, tkanka kostna). Dawkowanie to 75–100 mg dziennie (3–4 tabl.). Leki doustne, niestety, wykazują się małą skutecznością w leczeniu TDS u starszych mężczyzn.

**Przezsłone preparaty testosteronu** zapewniają wygodny sposób leczenia zastępczego testosteronem i są skuteczne oraz dobrze tolerowane. Preparaty te są stosowane codziennie w niskich dawkach, tak więc zagrożenie uzyskania stężeń suprafizjologicznych jest niewielkie. Zminimalizowane jest także ryzyko działań niepożądanych.

Obecnie coraz powszechniej są stosowane żele z testosteronem. Dostępne są preparaty 1% (Androtop) i 2% (Tostran), co oznacza, że w 1 g żelu znajduje się odpowiednio 10 lub 20 mg testosteronu. Podaje się je raz na dobę, na skórę barków, ramion lub brzucha, unikając okolicy narządów płciowych. Do krążenia ustrojowego dostaje się około 9–14% testosteronu. Wzrost stężenia testosteronu stwierdza się już po 30 minutach, a po około 4 godzinach od pierwszej aplikacji u 80% pacjentów jego stężenia uzyskują zakres fizjologicznej normy. Wchłanianie testosteronu do krwi odbywa się w ciągu całego 24-godzinnego okresu między podaniem kolejnych dawek. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki 50–60 mg na dobę (3–5 g w zależności od preparatu). Zastosowanie 1- lub 2-procentowego testosteronu w żelu, w początkowej dawce 3–5 g/d. powoduje zwiększenie stężenia TT w surowicy o około 2,5 ng/ml. Po 14 dniach leczenia w 2 godziny po podaniu należy oznaczyć stężenie testosteronu i w miarę potrzeby zweryfikować dawkę. Stosowane dawki wynoszą 2–10 g dziennie (tj. 40–100 mg testosteronu); można je modyfikować o 0,5–2,5 g/d. (tj. 5–25 mg/d., w zależności od preparatu).

Podrażnienia skóry stwierdza się u około 10% pacjentów, ale po około 2–4 tygodniach leczenia objawy te zwykle ustępują. Po przerwaniu terapii stężenie testosteronu w surowicy powraca do wartości wyjściowych po 2–3 dniach. Żele z testosteronem są skuteczną, dobrze tolerowaną i wygodną formą leczenia [32, 33].

### Efekty leczenia TDS

Wyrównywanie niedoboru testosteronu u mężczyzn w starszym wieku korzystnie wpływa na wiele objawów hipogonadyzmu. Obserwuje się poprawę jakości życia, zwiększenie pewności siebie, mniejszą drażliwość, poprawę nastroju [34, 35]. U około 60–70% mężczyzn stwierdza się wzrost libido, a poprawę funkcji erekcyjnej — u około 30–40% leczonych [36]. 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: wzra-

stają masa i siła mięśniowa [37, 38], zwiększa się masa tkanki kostnej [39–41], poprawia się profil lipidowy [41, 42], zmniejsza insulinemia i insulinooopność [41] oraz masa tkanki tłuszczowej, a wzrasta beztłuszczowa masa ciała [40, 41].

Na podstawie dostępnych badań klinicznych wydaje się także, że leczenie testosteronem może mieć korzystny wpływ na ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2.

### Streszczenie

Wraz z wiekiem zmniejsza się synteza aktywnych androgenów, głównie testosteronu, co u części mężczyzn powoduje specyficzne objawy zespołu niedoboru testosteronu (TDS) z jego istotnymi następstwami. Zespół TDS, występujący u 6–12% mężczyzn po 45. roku życia, powoduje pogorszenie jakości życia, zaburzenia seksualne, a także jest czynnikiem ryzyka niekorzystnych zmian składu ciała, chorób układu sercowo-naczyniowego, zespołu metabolicznego, cukrzycy oraz osteoporozy. Leczenie zastępcze testosteronem jest powszechnie stosowaną, bezpieczną i skuteczną metodą terapii TDS. Wyrównanie niedoboru testosteronu powoduje poprawę jakości życia, sprawności seksualnej (libido i potencji), ma korzystny wpływ na wiele aspektów metabolicznych (zwiększa gęstość mineralną kości oraz masę i siłę mięśni) oraz stan psychiczny (poprawia funkcje poznawcze i nastrój). Obecnie w terapii najpowszechniej stosuje się domięśniowe estry testosteronu oraz preparaty testosteronu w żelu.

Gerontol. Pol. 2010; 18, 1: 1–9

**słowa kluczowe:** zespół niedoboru testosteronu, starzenie, leczenie testosteronem

### PIŚMIENNICTWO

- United Nations Department for Economic and Social Information and Policy Analysis, Population Division. World Population Prospects: the 1994 revision. New York United Nations, 1995.
- Morales A., Schulman C.C., Tostain J. i wsp. Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately — the importance of accurate terminology. *Eur. Urol.* 2006; 50: 407–409.
- Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. i wsp. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *The Aging Male* 2008; 1–8 (first article).
- Vermulen A., Kaufman J.M. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm. Res.* 1995; 43: 25.
- Deslypere J.P., Vermulen A. Leydig cell function in normal men: effects of aging, life-style, residence, diet, and activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 59: 95.
- Snyder P. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2369–2372.
- Feldman H.A., Longcope C., Derby C. i wsp. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 589–598.
- Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. i wsp. 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: 724–731.
- Kaufmann J.M., Vermeulen A. The decline of androgens levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr. Review* 2005; 26: 833–876.
- Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. i wsp. Prevalence of hypogonadism in males aged at 45 years; the HIM Study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 762–769.
- Araujo A.B., O'Donnell A.B., Brambilla D.J. i wsp. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older man: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 5920–5926.
- Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. i wsp. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1995–2010.
- Zitzmann M., Nieschlag E. Testosterone substitution: current modalities and perspectives. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.* 2006; 3: 109–116.
- Rabijewski M., Jakiel G., Zgliczyński W. Zespół niedoboru testosteronu. *Medycyna Po Dyplomie* 2008; 7: 77–79.
- Zgliczyński S., Rabijewski M., Wiktorowicz-Dudek A. Wskaźnik andropauzy w rozpoznawaniu i leczeniu ujawniającego się z wiekiem hipogonadyzmu. *Endokrynologia Polska* 2003; 54: 148–154.
- 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: 4335–4343.
- Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes and metabolic syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Obes.* 2007; 14: 226–234.
- Kelvin E., Feinleb M., Hang L. i wsp. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007; 30: 234–238.
- Corona G., Manucci E., Schulman C. i wsp. Patchobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur. Urol.* 2006; 50: 595–604.
- Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I. i wsp. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2618–2623.
- Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wiedic N.M. i wsp. 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.
- Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. i wsp. 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: 490–494.
- Wu F.C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr. Rev.* 2003; 24: 183–217.
- Shores M.M., Matsumoto A.M., Sloan K.L. i wsp. Low testosterone and mortality in male veterans. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1660–1665.
- Roumequere T. Rationale for androgens and erectile dysfunction in 2006. *Eur. Urol.* 2006; 50: 898–900.



26. Buvat J., Bou Jaoude G. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction. *World J. Urol.* 2006; 24: 657–667.
27. Fink H.A., Ewing S.K., Ensrud K.E. i wsp. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3908–3915.
28. Drinka P.J., Hoehnm A.L., Cuissnir M. i wsp. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995; 43: 899–894.
29. Behre H.M., Bohmeyer J., Nieschlag E. i wsp. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1994; 40: 341–349.
30. Behre H.M., Wang C., Handelsman D.J. i wsp. Pharmacology of testosterone preparations. W: Nieschlag E., Behre H.M. red. *Testosterone — action, deficiency, substitution.* Cambridge University Press, United Kingdom 2004; 405–444.
31. Schubert M., Minemann T., Hubler D. i wsp. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 5429–5934.
32. Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G. i wsp. Long term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 4500–4510.
33. Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A. i wsp. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men (Testosterone Gel Study Group). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2839–2853.
34. 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: 212–221.
35. Wang C., Alexander G., Berman N. i wsp. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men — a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3578–3583.
36. Yassin A.A., Saad F. Improvement of sexual functions in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J. Sex Med.* 2007; 4: 20–28.
37. Bhasin S., Storer T.W., Berman N. i wsp. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 407–413.
38. Snyder P.J., Peachey T.W., Hannoush P. i wsp. Effects of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65-years old. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 2647–2653.
39. Snyder P.J., Peachey T.W., Hannoush P. i wsp. Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1966–1972.
40. Katznelson L., Finkelstein J., Schoenfeld D. i wsp. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4358–4365.
41. Rabijewski M., Kubuj M., Zgliczyński S. Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem. *Endokrynologia Polska* 2003; 54: 293–300.
42. Zgliczyński S., Ossowski M., Słowińska-Szrednicka J. i wsp. Effect of testosterone therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121: 35–43.