

Zespół niedoboru testosteronu u mężczyzn *Testosterone deficiency syndrome in men*

Michał Rabijewski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Streszczenie

Starzenie się związane jest ze zmniejszeniem produkcji androgenów u mężczyzn. Stężenie testosteronu całkowitego obniża się średnio o 1% rocznie. Proces ten powoduje specyficzne objawy dotyczące sfery seksualnej, a także obniżenie gęstości mineralnej kości, zmiany składu ciała, większe ryzyko zaburzeń metabolicznych (zespołu metabolicznego i cukrzycy) oraz chorób układu krążenia. Zespół niedoboru testosteronu (TDS) rozpoznajemy na podstawie niskich stężeń testosteronu całkowitego oraz objawów klinicznych hipogonadyzmu. Występuje on u około 6-12% mężczyzn po 45 roku życia. Leczenie zastępcze testosteronem jest powszechnie stosowaną, bezpieczną i skuteczną metodą leczenia zespołu TDS. Wyrównanie niedoboru testosteronu powoduje poprawę jakości życia, sprawności seksualnej i ma korzystny wpływ na wiele aspektów metabolicznych. Obecnie w terapii najszerzej stosuje się domięśniowe estry testosteronu oraz preparaty testosteronu w żelu. *Geriatrics 2009; 3: 17-26.*

Słowa kluczowe: mężczyźni, niedobór testosteronu, leczenie

Summary

The decline of androgen production in association with increasing age has been recognized and documented. Total testosterone levels decline with aging about 1%/year. This is associated with symptoms of testosterone deficiency, not only of sexual functioning but also decreasing of bone density, muscle mass and higher risk of metabolic disorders (metabolic syndrome and diabetes) and cardiovascular diseases. The both clinical signs and symptoms and low testosterone levels are known as Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) and exist in about 6-12% men over 45 years old. Treatment with testosterone is acceptably safe provided established guidelines are adhered to. The re-establishment of normal testosterone levels in men with TDS has been shown to result in improved libido, erectile quality and mood and to have positive effects on body composition, bone mineral density and other metabolic parameters. Several treatment options exist for TDS patients; the most commonly used include injectable intramuscular testosterone esters and testosterone gel. *Geriatrics 2009; 3: 17-26.*

Keywords: men, testosterone deficiency, treatment

Wstęp

Postęp medycyny i poprawa warunków socjalnych spowodowały istotny wzrost populacji osób w starszym wieku. W chwili obecnej przewidywana długość życia mężczyzn wynosi ponad 70 lat. Obecnie osoby powyżej 65 roku życia stanowią ponad 14,5% populacji mieszkańców Europy. Ocenia się, że w 2020 roku w Europie będzie mieszkać około 50 milionów mężczyzn po

65. roku życia [1]. Najczęstszymi chorobami wieku podeszłego są choroby układu krążenia i choroby nowotworowe. Natomiast choroby metaboliczne (cukrzyca i zespół metaboliczny) oraz osteoporoza są najszybciej narastającymi przyczynami pogorszenia jakości życia w starszym wieku [2]. Od lat badacze próbują określić czynniki ryzyka chorób towarzyszących starzeniu oraz ustalić, czy zaburzenia metaboliczne i psychiczne, a w konsekwencji gorsza jakość życia są

wynikiem procesu starzenia *per se*, czy też mają jakieś inne, być może odwracalne podłoże. Proces starzenia ma charakter złożony, wieloczynnikowy, długoletni i indywidualny a istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne oraz styl życia. Nie ulega jednak wątpliwości, że niezwykle istotne są związane z wiekiem zmiany w czynności narządów wydzielania wewnętrznego a u mężczyzn zwłaszcza zmniejszenie syntezy androgenów gonadowych, czyli zespół niedoboru testosteronu (*Testosterone Deficiency Syndrome* - TDS) [2].

Definicja

Zespół niedoboru testosteronu jest to zespół kliniczny i biochemiczny związany ze starzeniem się, charakteryzujący się typowymi objawami oraz obniżonym stężeniem testosteronu w surowicy krwi. Może on powodować znaczne pogorszenie jakości życia i negatywnie wpływać na czynność wielu narządów i układów [3].

Patogeneza

Zespół TDS jest hipogonadyzmem mieszanym uwarunkowanym zmianami zachodzącymi zarówno w gonadach (hipogonadyzm pierwotny), jak i na poziomie ośrodkowych regulatorów czynności jąder: podwzgórza i przysadki (hipogonadyzm wtórny).

Podwzgórze i przysadka regulują czynność komórek Leydiga w jądrach. Wydzielana w podwzgórzku gonadoliberyna (GnRH) pobudza przysadkę do produkcji gonadotropin: lutropiny (LH) i folitropiny (FSH). Gonadotropina LH stymuluje syntezę testosteronu przez komórki Leydiga w jądrze. Wraz z wiekiem pulsacyjne wydzielanie LH zostaje zaburzone: pulsy mają mniejszą częstotliwość i amplitudę, przedłuża się natomiast czas ich trwania. Wydzielanie GnRH ulega zmniejszeniu, a zjawisko to nazywamy dysregulacją podwzgórzowego generatora pulsów. Przyczyny zaburzeń pulsacyjnego wydzielania GnRH i LH związane są z naturalnym procesem starzenia, czynnikami genetycznymi oraz zmianami wstecznymi w komórkach gonadotropowych i mikrokrążeniu zwrotnym na osi podwzgórze-przysadka [4].

W etiopatogenezie zespołu niedoboru testosteronu istotną rolę odgrywają zmiany wsteczne zachodzące w jądrach. Proces zmniejszania się syntezy testosteronu rozpoczyna się około 35-40. roku życia i jest zmienny osobniczo. W jądrach zmniejsza się liczby komórek

Leydiga oraz pogorsza ich czynności, upośledzeniu ulega mikrokrążenie i ukrwienie tych komórek oraz dochodzi do zmian wstecznych w obrębie podścieliska [5,6]. Przyczyny tych procesów są również złożone (czynniki genetyczne, tryb życia, nałogi, przyjmowane leki i toksyny).

Testosteron syntetyzowany jest w ilości około 6 mg dziennie w rytmie dobowym, z najwyższym wydzielaniem w godzinach porannych i najmniejszym 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 niewielka pula zsyntetyzowanego testosteronu krąży w krwioobiegu w postaci wolnej (fT) – około 2%. Pozostała pula jest związana z transkortyną (CBG) – około 2%, albuminami osocza (40%) oraz globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) – około 58%. Postacią aktywną biologicznie jest tylko wolny testosteron, natomiast słabe połączenie z albuminami osocza stanowi pulę testosteronu gotową do wykorzystania w miarę potrzeb organizmu.

Badania epidemiologiczne wskazują, że stężenie SHBG wzrasta wraz z wiekiem o około 1-1,2% rocznie. Postępujący wzrost stężenia SHBG zmniejsza aktywną biologicznie frakcję testosteronu, pogłębiając hipogonadyzm.

Wyniki pochodzące z wieloletniego badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych – *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) wskazują, że średnie stężenie całkowitego testosteronu obniża się o około 0,8-1% rocznie, a łączne stężenie testosteronu wolnego i związanego z albuminami (testosteronu biodostępnego) o 2% rocznie [7]. Współistnienie otyłości, nadużywania alkoholu, cukrzycy, nadciśnienia, chorób serca, chorób nowotworowych i choroby wrzodowej nasila ten proces [8]. Uwzględniając wzrost stężenia SHBG istotnie obniżone stężenie testosteronu obserwujemy u około 8% mężczyzn w wieku 40-60 lat i 20% w wieku 60-80 lat [9].

Częstość występowania zespołu TDS

Należy podkreślić, że zespół TDS rozpoznajemy, gdy współwystępują niskie stężenia testosteronu i objawy kliniczne hipogonadyzmu. Według badań przeprowadzonych u 2162 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, częstość biochemicznych wyznaczników niedoboru testosteronu u mężczyzn powyżej 45 roku życia wynosiła 38,7% [10]. W badaniu z 2001

roku przeprowadzonym u 890 mężczyzn wykazano, 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 [8]. Badania Hulligana i Harmana pokazują częste występowanie niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn, jeżeli posługujemy się tylko wskaźnikami biochemicznymi.

Natomiast częstość występowania zespołu TDS, a więc uwzględniając już objawy kliniczne, różni się znacznie w zależności od stosowanych metod. Wynika to z faktu, że nie ma patognomicznych objawów tego zespołu u starszych mężczyzn. Araujo i wsp. [11] na podstawie populacji uczestników badania MMAS i opierając się na definicji roboczej zespołu TDS: obecność przynajmniej 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 stężenie całkowitego testosteronu (TT) <6,94 nmol/L (<2 ng/mL) lub stężenie TT pomiędzy 6,94 a 1,88 nmol/L (2-4 ng/mL) oraz wolnego testosteronu (FT) <0,31 nmol/L (89 pg/mL) wykazali, że średnia częstość zespołu TDS wynosiła 6% na początku i wzrosła do 12,3 % w czasie 10 letniej obserwacji tej grupy mężczyzn. Należy podkreślić, że według obowiązujących zaleceń wskazania do leczenia zespołu TDS występują już przy stężeniach testosteronu całkowitego poniżej 3,5 ng/ml [3].

Rozpoznawanie zespołu TDS – diagnostyka biochemiczna

Istotnym problemem w rozpoznawaniu zespołu TDS stanowi brak powszechnie akceptowanej 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 wahają między 2,3 ng/mL a 3,5 ng/mL (między 8 a 12 nmol/L) [3,12,13]. Związane jest to z faktem przeprowadzenia badań na różnych populacjach i stosując różne metody laboratoryjnej oceny stężeń testosteronu. Nie ma prostej, liniowej korelacji między objawami klinicznymi hipogonadyzmu a stężeniami testosteronu całkowitego.

Najnowsze zalecenia [3], podające wartości stężeń

testosteronu całkowitego i wolnego celem zastosowania w codziennej praktyce ujęto w tabeli 1.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia zespołu niedoboru testosteronu w oparciu o wartości oznaczeń stężeń testosteronu całkowitego i wolnego [3]

Stężenie całkowitego testosteronu w surowicy (TT) <8 nmol/L (2,31 ng/mL) lub wolnego testosteronu (FT) <180 pmol/L (52 pg/mL) wymaga leczenia zastępczego testosteronem
Stężenie 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 pomiędzy 8 a 12 nmol/L (2,31 – 3,46 ng/mL).

Zalecenia ujęte w Standardach Endokrynologii wprowadzają pojęcie „wskaźnika niedoboru testosteronu” [14]. Został on wprowadzony przez Zgliczyńskiego i wsp. w 2003 roku [15]. Jest on pomocny przy diagnostyce pacjentów z niskimi/prawidłowymi (granicznymi) stężeniami testosteronu. Gdy objawom klinicznym zespołu TDS towarzyszą stężenia testosteronu całkowitego między 2,5 a 3,5 ng/mL pomocnym jest stosowanie wskaźnika T(ng/mL) / LH(IU/mL). odzwierciedlającego złożoną, podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową etiopatogenezę tego zespołu. Przy wartościach T/LH ≤ 1 należy zastosować leczenie zastępcze testosteronem przez okres 3-6 miesięcy, ocenić jego rezultaty i ponownie zweryfikować wskazania do leczenia.

Objawy zespołu TDS

Nie ma patognomicznych objawów zespołu TDS. Co więcej, objawy zespołu TDS występują nie tylko przy stężeniach TT poniżej 8 nmol/L, ale mogą także pojawić się przy stężeniach TT 8-12 nmol/L (2,31-3,46 ng/mL), w zależności od rodzaju objawu oraz od osobniczej (genetycznej) wrażliwości na działanie testosteronu [3,16]. Tym niemniej rozwinięty zespół TDS oznacza 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 testoste-

Tabela 2. Objawy charakterystyczne dla zespołu TDS, w tym objawy specyficzne, niespecyficzne oraz schorzenia, które często współwystępują z zespołem TDS [3,12,13,16]

Zmniejszenie aktywności seksualnej i pożądania	Obniżenie energii, motywacji, pewności siebie	Cukrzyca typu 2
Zmniejszenie spontanicznych porannych i nocnych wzdrowów	Obniżony nastrój, rozdrażnienie	Zespół metaboliczny
Ginekomastia, uczucie dyskomfortu w obrębie gruczołów piersiowych	Gorsza pamięć i koncentracja	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Zmniejszenie owłosienia ciała, zmniejszona 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 BMI	
Zmniejszenie masy i siły mięśniowej	Obniżenie sprawności psychicznej i fizycznej	
Uderzenia gorąca, poty		

ronu pojawiającymi się po zaprzestaniu leczenia są obniżenie energii i libido [13]. Co prawda specyficzne objawy przedmiotowe, takie jak: zmniejszenie owłosienia na ciele i twarzy, małe i miękkie jądra oraz ginekomastia są oznaką niedoboru testosteronu, to jednakże nie występują u każdego pacjenta z zespołem TDS. W tabeli 1 przedstawiono najbardziej specyficzne i swoiste objawy zespołu TDS oraz objawy niespecyficzne.

Związek pomiędzy zespołem TDS a innymi stanami chorobowymi

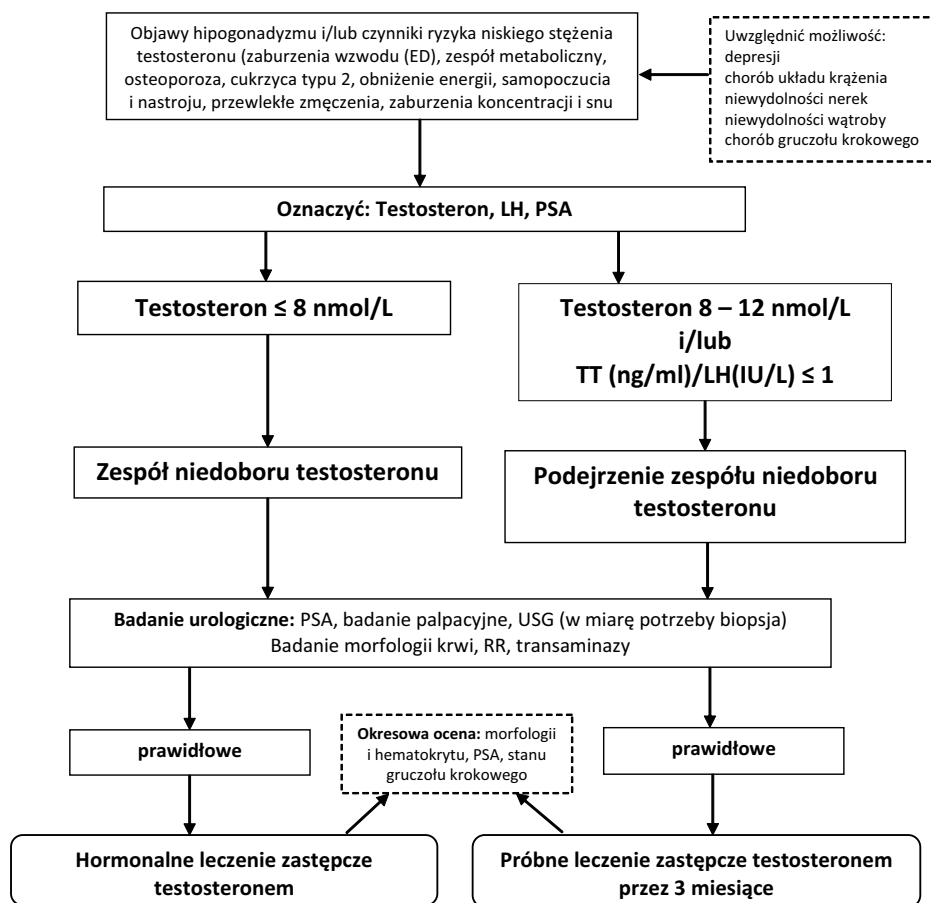
Zespół TDS często rozpoznajemy u chorych z cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym, chorobami układu krążenia i zaburzeniami wzdrowu [21]. Badania kliniczne wykazały, że częstość występowania niskich stężeń testosteronu u chorych na cukrzycę wynosi od 20% do 64% [17]. W dużym badaniu populacyjnym mężczyzn w wieku powyżej 20 roku życia, mężczyźni ze stężeniami testosteronu w najniższym kwartylu mieli 4-krotnie wyższą częstość występowania cukrzycy w porównaniu z mężczyznami ze stężeniami testosteronu w najwyższym kwartylu [18].

Mężczyźni z zespołem metabolicznym, definiowanym jako oporność insulinowa, otyłość brzuszna, zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze, także mają zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu TDS [17]. W badaniu obejmującym 802 mężczyzn z zaburzeniami seksualnymi w średnim wieku 53,6 lat, stężenia

testosteronu wynosiły <8 nmol/L (2,31 ng/mL) u 11,9% mężczyzn z zespołem metabolicznym w porównaniu z 3,8% u pozostałej grupy mężczyzn i stężenie testosteronu zmniejszało się wraz ze wzrostem liczby parametrów definiujących zespół metaboliczny [19]. W innym badaniu przeprowadzonym u 400 mężczyzn w wieku 40-80 lat, stężenia testosteronu korelowały ujemnie z czynnikami ryzyka zespołu metabolicznego [20]

Niskie stężenie testosteronu jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz zespołu metabolicznego. W badaniach *Rancho Bernardo Study* i *MMAS* stwierdzono, że istotną ujemną korelację pomiędzy niskim stężeniem testosteronu a ryzykiem rozwinięcia cukrzycy odpowiednio po 8 i 9 latach obserwacji (OR=2,7 dla mężczyzn z TT w najniższym kwartylu w badaniu *Rancho Bernardo Study*) [21,22].

W metaanalizie badań klinicznych przeprowadzonej w 2003 roku przez Wu i Eckardsteina wykazano, że choroba wieńcowa występuje istotnie częściej u mężczyzn z niskimi stężeniami testosteronu w 16 z 32 analizowanych badań [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 naczyniowej (OR: otyłość 2,38, cukrzyca 2,09, hiperlipidemia 1,47, nadciśnienie 1,84) w porównaniu z mężczyznami bez tych czynników ryzyka [10]. W niedawno opublikowanym badaniu retrospektywnym obejmującym 858 mężczyzn obserwowanych do 8 lat, mężczyźni z niskim



Rycina 1. Algorytm rozpoznawania i leczenia zespołu niedoboru testosteronu

stężeniem testosteronu (<2,5 ng/mL) mieli o 68% wyższą śmiertelność [24].

U 10-20% mężczyzn z zaburzeniami wzwodu obserwuje się niskie stężenia testosteronu [25]. Metaanaliza 9 dużych badań, oceniających stężenia testosteronu u mężczyzn z zaburzeniami erekcji wykazała, że stężenia testosteronu wynosiły <3,0 ng/mL u 14,7% spośród 4342 mężczyzn powyżej 50 roku życia [26].

Niskie stężenia testosteronu są też często związane z osteoporozą. Ocena stężeń testosteronu u mężczyzn powyżej 65 roku życia wykazała, że stężenia <2 ng/mL obserwowano dwukrotnie częściej u mężczyzn z osteoporozą w porównaniu z pacjentami z prawidłową masą tkanki kostnej (BMD) a cechy osteopenii w obrębie bliższej nasady kości udowej były także znamienne wyższe u mężczyzn z niedoborem testosteronu w porównaniu z pacjentami z prawidłowymi stężeniami (odpowiednio 22,5% i 8,6%) [27].

Leczenie zespołu TDS

Leczenie należy podjąć u mężczyzn z objawami klinicznymi, którzy spełniają kryteria hormonalne. Wdrożenie leczenia tylko na podstawie nieprawidłowych badań hormonalnych uważa się obecnie za niewskazane. Algorytm rozpoznawania i leczenia zespołu TDS przedstawiono na rycinie 1.

Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy oznaczyć stężenie testosteronu całkowitego, LH, obliczyć wskaźnik niedoboru testosteronu, jeżeli jest potrzeba, przeprowadzić badanie urologiczne (*per rectum* - DRE, ultrasonografia transrektalna - TRUS), oznaczyć stężenie specyficznego antygenu sterczowego (PSA) 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 konieczne

jest wykonanie biopsji gruczołu krokowego po konsultacji urologicznej.

➤ **Próbné leczenie testosteronem**

Istnieje zgoda, że należy leczyć mężczyzn ze stężeniami testosteronu <8 nmol/L (2,5 ng/mL). W tych przypadkach od początku można zaplanować terapię długoterminową. W przypadkach mężczyzn z klinicznymi objawami niedoboru testosteronu oraz stężeniami testosteronu w granicach 8-12 nmol/L (2,5-3,46 ng/mL) należy rozważyć tzw. próbné leczenie testosteronem [3,14]. Nie zawsze występuje korelacja pomiędzy niskimi/prawidłowymi stężeniami testosteronu a objawami klinicznymi. Jednakże w wielu randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że wiele objawów ulega istotnej poprawie w trakcie leczenia testosteronem u tych pacjentów (zwłaszcza skład ciała i funkcje seksualne). Te wyniki potwierdzają wskazania do próbnego leczenia testosteronem w ograniczonym czasie. Po tym czasie leczenie jest kontynuowane tylko w przypadku zaobserwowania istotnej poprawy ocenianych objawów klinicznych. W przypadku, jeżeli pozytywne efekty leczenia nie pojawią się przed upływem 3 miesięcy, jak to ma miejsce najczęściej w przypadku zaburzeń wzdrodu, należy zachęcać pacjenta do zakończenia całego 3 miesięcznego okresu próbnego leczenia testosteronem. W przypadkach leczenia testosteronem u mężczyzn z zaburzeniami wzdrodu, istnieje możliwość przedłużenia próbnego leczenia 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 leczenia należy ponownie oznaczyć stężenia testosteronu i zweryfikować dawkę leku, jeżeli uzyskane wyniki oznaczeń nie spełniają założeń. Objawy hipogonadyzmu muszą być oceniane tak dokładnie jak to możliwe, najlepiej przy użyciu odpowiednich kwestionariuszy, np. AMS (dobrze odzwierciedla efekty leczenia testosteronem) lub IIEF (*International Index of Erectile Function*) oceniając wpływ leczenia na potencję.

➤ **Przeciwwskazania do leczenia**

Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia preparatami testosteronu są rak gruczołu krokowego i rak sutka, istotna policytomia (HCT $>54\%$) oraz zaawansowane objawy z dolnych dróg moczowych

LUTS, 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.

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]:

1. klinicznych i biochemicznych dowodów braku wznowy raka (PSA $<0,04$ ng/mL)
2. co najmniej jednorocznego odstępu czasu od prostatektomii radykalnej
3. konieczne jest ściśle monitorowanie leczenia pod kątem wznowy nowotworu.
4. radioterapia raka stercza jest przeciwwskazaniem do substytucji testosteronu
5. przerzuty raka gruczołu krokowego są przeciwwskazaniem do leczenia testosteronem bez względu na zastosowaną metodę leczenia

➤ **Objawy uboczne**

Leczenie preparatami testosteronu jest bezpieczne pod warunkiem zastosowania prawidłowych dawek leku. W czasie leczenia można spodziewać się jednak miernie nasilonej tkliwości gruczołów piersiowych (szczególnie na początku leczenia) oraz wzrostu hematokrytu i liczby erytrocytów, co jest wyrazem anabolicznego działania testosteronu na szpik kostny [28]. Nie jest to objaw niepożądany, jeżeli wartość hematokrytu nie przekracza 54 %. W przypadku wartości wyższych konieczna jest weryfikacja dawki leku [3,12]. Również niewielkie powiększanie się gruczołu krokowego jest tylko odzwierciedleniem androgenizacji [29]. Inne „klasyczne” objawy uboczne związane były ze stosowaniem metylotestosteronu oraz zbyt wysokich dawek testosteronu i obecnie zdarzają się niezmiernie rzadko, jeżeli leczenie prowadzone jest prawidłowo.

➤ **Monitorowanie leczenia**

W czasie leczenia należy monitorować zarówno efekty fizjologicznego działania testosteronu jak i osiągnięte stężenia testosteronu 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 leczenia a nawet po 12 miesiącach w przypadku spontanicznych nocnych wzwodów u mężczyzn wcześniej nieleczonych testosteronem. Efekty metaboliczne ulegają poprawie zwykle po upływie minimum 1 roku leczenia.

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]:

1. wzrostu stężenia PSA >4 ng/ml
2. wzrostu stężenia PSA >1,4 ng/mL w ciągu dowolnego 12-miesięcznego okresu leczenia oraz
3. wzrostu stężenia PSA >0,4 ng/mL w ciągu 12 miesięcy, uważając stężenie PSA po 6 miesiącach leczenia testosteronem za stężenie wyjściowe
4. stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym gruczołu krokowego (DRE)
5. stwierdzenia powyżej 19 punktów według *American Urological Association* lub *International Prostate Symptom Score (IPSS)*.

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

➤ Cele i sposoby leczenia

Zaleca się stosowanie preparatów naturalnego testosteronu. Dostępne są preparaty domięśniowe, przez skórne i doustne. Preferowane są leki krótko działające (przezskórne i doustne). U starszych mężczyzn z zespołem TDS nie zaleca się stosowania preparatów typu depo ze względu na brak możliwości natychmiastowego odstawienia leczenia w razie pojawienia się przeciwwskazań do jego kontynuacji [3].

Uwzględniając obecny stan wiedzy, 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 wzwodu, którzy nie zareagują pozytywnie na leczenie testosteronem dodaje się inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i). Może zachodzić sytuacja odwrotna – przy braku pozytywnej odpowiedzi na monoterapię PDE-5i [25].

➤ Preparaty testosteronu

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

Preparaty domięśniowe

Preparaty do podawania domięśniowego są estrami testosteronu w zawiesinie olejowej (cypionian, propionian, enantan) lub mieszaniną estrów o różnym profilu farmakokinetycznym. Preparaty te stosujemy zwykle 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 poza niewygodnym sposobem podawania jest uzyskiwanie niestabilnych (za wysokich po iniekcji i za niskich przed kolejną iniekcją) stężeń testosteronu w surowicy w czasie 2-3 tygodniowego cyklu leczniczego [30].

Dostępny jest także preparat undekanianu testosteronu w dawce 1000 mg do podawania domięśniowego raz na 3 miesiące (Nebido). Pozwala na znaczne wydłużenie odstępów pomiędzy iniekcjami oraz uzyskanie stabilnych stężeń testosteronu w surowicy w dłuższym okresie czasu. Jego zastosowanie u starszych mężczyzn z zespołem TDS budzi jednak kontrowersje, jest natomiast bardzo użyteczny do leczenia wszelkich postaci hipogonadyzmu u młodych mężczyzn [31].

Preparaty doustne

Preparaty doustne dostępne w Polsce to undekanian testosteronu (Undestor) i mesterolol (Proviron). Undekanian testosteronu jest wchłaniany przez układ limfatyczny, omija zatem wątrobę (brak efektu 1-go 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 75-100 mg dziennie (3-4 tabl.). Leki doustne niestety wykazują się małą skutecznością w leczeniu zespołu TDS u starszych mężczyzn.

Preparaty przezskórne

Przezskórne preparaty testosteronu zapewniają wygodny sposób leczenia zastępczego testosteronem i są skuteczne oraz dobrze tolerowane. Preparaty te

Tabela 3. Porównanie dawkowania 1% (Androtop) i 2% (Tostran) testosteronu w żelu

Preparat	Dzienna dawka żelu (g)	Dzienna dawka testosteronu (mg)
Androtop (1% żel)	5-10 g	50-100 mg
Tostran (2% żel)	2-4 g	40-80 mg

stosowane są codziennie w niskich dawkach, tak więc ryzyko uzyskania stężeń suprafizjologicznych jest niewielkie. Zminimalizowane jest także ryzyko objawów ubocznych.

Obecnie powoli „złotym standardem” leczenia zespołu TDS stają się żele z testosteronem. Stosuje się je już u ponad 75% pacjentów w Europie Zachodniej. Dostępny w chwili obecnej dostępne są preparaty 1% (Androtop) i 2% (Tostran), co oznacza, że w 1g 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 pomiędzy podaniem kolejnych dawek. Stan bliski równowagi uzyskuje się już pod koniec pierwszych 24 godzin, natomiast stan pełnej równowagi - w drugim lub trzecim dniu stosowania leku. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki 50-60 mg na dobę (3-5g w zależności od preparatu). Zastosowanie 1% lub 2% testosteronu w żelu w początkowej dawce 3-5 g/dobę powoduje zwiększenie stężenia testosteronu całkowitego 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. Dawki można modyfikować o 0,5 - 2,5 g/dobę, tj. 5-25 mg/dobę w zależności od preparatu – tabela 3.

Podrażnienia skóry stwierdza się u około 10% pacjentów, ale po około 4 tygodniach leczenia objawy te zazwyczaj ustępują. Po przerwaniu leczenia 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 zespołu TDS

Wyrównywanie niedoboru testosteronu związanego z wiekiem ma pozytywny wpływ na wiele czynników. Obserwujemy poprawę jakości życia, zmniejszenie lub ustąpienie objawów ze sfery psychiki (zwiększenie pewności siebie, mniejszą drażliwość, poprawę nastroju) [34,35]. U około 60-70% mężczyzn obserwujemy wzrost libido a poprawę funkcji erekcyjnej u około 30-40% badanych [36]. Poprawia się jakość snu, powracają marzenia sennie, zmniejsza się potliwość i uderzenia gorąca. Poprawa ta, choć często subiektywna, w ogromnym stopniu wpływa na jakość życia i stan emocjonalny pacjentów.

Stosowanie hormonalnego leczenia zastępczego u mężczyzn związane jest również z poprawą wskaźników metabolicznych: wzrostem masy i siły mięśniowej [37,38], wzrostem masy tkanki kostnej [39,40,42], poprawą profilu lipidowego osocza [41,42], zmniejszeniem insulinemii i insulinooporności [42] oraz zmniejszeniem masy tkanki tłuszczowej i wzrostem beztłuszczowej masy ciała [40,42]

Wydaje się, że leczenie testosteronem może mieć korzystny wpływ na ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, zespołu metabolicznego i cukrzycy.

Adres do korespondencji:

Michał Rabijewski

Klinika Endokrynologii CMKP

ul. Cegłowska 80

01-809 Warszawa

Tel.: (+48 22) 627 39 86; E-mail: mirab@cmkp.edu.pl

Piśmiennictwo

1. United Nations Department for Economic and Social Information and Policy Analysis, Population Division. World Population Prospects: The 1994 revision. New York United Nations; 1995.
2. Morales A, Schulman CC, Tostain J i wsp. Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology. *Eur Urol* 2006; 50: 407-49.
3. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM 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 i First Article.
4. Vermulen A, Kaufman JM. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43: 25.
5. Deslypere JP, Vermulen A. Leydig cell function in normal men: effects of aging, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 95.
6. Snyder P. Effects of Age on Testicular Function and Consequences of Testosterone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2369-72.
7. Feldman HA, 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: 589-98.
8. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD 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: 724-31.
9. Kaufmann JM, Vermeulen A. The decline of androgens levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Review* 2005; 26: 833-76.
10. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC i wsp. Prevalence of hypogonadism in males aged at 45 years; the HIM Study. *Int J Clin Prac* 2006; 60: 762-9.
11. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ 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: 5920-6.
12. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ 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.
13. Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone substitution: current modalities and perspectives. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2006; 3(2): 109-16.
14. Rabijewski M, Jakiel G, Zgliczyński W. Zespół niedoboru testosteronu. *Medycyna po Dyplomie* 2008; 7: 77-9.
15. Zgliczyński S, Rabijewski M, Wiktorowicz-Dudek A. Wskaźnik andropauzy w rozpoznawaniu i leczeniu ujawniającego się z wiekiem hipogonadyzmu. *Endokrynologia Polska* 2003; 2(54): 148-54.
16. 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: 4335-43.
17. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes and metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Obes* 2007; 14: 226-34.
18. 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: 234-38.
19. Corona G, Manucci E, Schulman C i wsp. Patchobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol* 2006; 50: 595-604.
20. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I i wsp. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2618-23.
21. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedic NM 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.
22. Stellato RK, Feldman HA, 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: 490-4.
23. Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 183-217.
24. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL i wsp. Low testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1660-5.
25. 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: 657-67.
27. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE i wsp. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3908-15.
28. Drinka PJ, Hoehnm AL, Cuissnier M i wsp. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 899-901.
29. Behre HM, 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: 341-9.
30. Behre HM, Wang C, Handelsman DJ i wsp. Pharmacology of testosterone preparations. W: Nieschlag E, Behre HM, red. Testosterone - action, deficiency, substitution. Cambridge University Press, United Kingdom; 2004: 405-44.

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: 5429-934.
32. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G i wsp. Long term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4500-10.
33. Wang C, Swerdloff RS, 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: 2839-53.
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: 212-21.
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: 3578-83.
36. Yassin AA, Saad F. Improvement of sexual functions in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med* 2007; 4: 20-8.
37. Bhasin S, Storer TW, Berman N i wsp. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 407-13.
38. Snyder PJ, Peachey TW, 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: 2647-53.
39. Snyder PJ, Peachey TW, 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: 1966-72.
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: 4358-65.
41. Zgliczyński S, Ossowski M, Słowińska-Srzednicka i wsp. *Effect* of testosterone therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121: 35-43.
42. Rabijewski M, Kubuj M, Zgliczyński S. Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem. *Endokrynologia Polska* 2003; 3(54): 293-300.