

Andropauza – przemilczany problem?

Andropause – an unspoken problem?

Radosław Karaś, Konrad Barszczewski, Tomasz Lepich, Grzegorz Bajor

Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Andropauza może prowadzić do szeregu objawów behawioralnych, fizycznych oraz zaburzeń sfery seksualnej (obniżenie libido, zaburzenia erekcji). W Polsce zaburzenia erekcji dotyczą około 1,5 miliona mężczyzn po 35. roku życia, jednak tylko około 15% z nich decyduje się skorzystać z pomocy medycznej. Problemy sfery seksualnej są złożone i nowoczesne podejście sugeruje rozwiązywanie ich jako problemów w związku, czyli zgodnie z paradygmatem couplepause. Andropauza zwiększa ryzyko rozwoju choroby Alzheimera (testosteron hamuje odkładanie w mózgu β -amyloidu), depresji (androstendiol oddziałuje na receptory GABA_A), zaburzeń snu, może mieć negatywny wpływ na metabolizm tkanki kostnej oraz zwiększać ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Diagnostyka andropauzy jest złożona i nie ma ujednoczonych kryteriów. Terapia andropauzy obejmuje stosowanie preparatów testosteronu, zmianę stylu życia oraz w przypadku zaburzeń erekcji stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy 5. (*Gerontol Pol* 2023; 31; 103-110) doi: 10.53139/GP.20233113

Słowa kluczowe: andropauza, testosteron, androgeny, seksuologia

Abstract

Andropause is a condition that can lead to a number of behavioral and physical symptoms as well as sexual dysfunction (low libido, erectile dysfunction). In Poland, erection problems affect about 1.5 million men over 35, but only about 15% of them decide to seek medical help. Problems with sexuality are complex and the modern approach suggests solving them as relationship problems, i.e. according to the couplepause paradigm. Andropause increases the risk of developing Alzheimer's disease (testosterone inhibits the deposition of β -amyloid in the brain), depression (androstenediol affects GABA_A receptors), sleep disorders, may also have a negative impact on bone tissue metabolism and increase the risk of severe COVID-19 disease. The diagnosis of andropause is complex and there are no clear unified criteria. Andropause therapy includes testosterone supplementation, lifestyle changes and phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction. (*Gerontol Pol* 2023; 31; 103-110) doi: 10.53139/GP.20233113

Keywords: andropause, testosterone, androgens, sexology

Wstęp

Andropauza (gr. *andras* – mężczyzna, *pause* – ustanie) [1] to okres w życiu mężczyzny, kiedy dochodzi do nasilonych zmian fizycznych, psychicznych i emocjonalnych, będących konsekwencją obniżającej się wraz z wiekiem syntezy testosteronu. Zazwyczaj dotyka ona mężczyzn w piątej dekadzie życia [2]. Mężczyźni często negują przemijający czas i starzenie się organizmu czego wyrazem może być często brak akceptacji samego siebie. Może to prowadzić do zaburzeń, w tym anhedonii, czyli braku zdolności odczuwania przyjemności [3].

Na problem pogorszenia kondycji fizycznej i seksualnej u starzejących się mężczyzn po raz pierwszy już w roku 1944 zwrócili uwagę Hellers i Meyers. Wtedy też po raz pierwszy użyto pojęcia „męska menopauza” [4]. Późniejsze określenie „andropauza” jest jednak fizjologicznie niepoprawne, ponieważ w przeciwieństwie do kobiet mężczyźni nie doświadczają bezwzględnej niewydolności gonad. Z tego też powodu część badaczy sugeruje używanie terminu częściowy niedobór androgenów u starzejących się mężczyzn (*partial androgen deficiency in the aging male*, PADAM) [5].

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Radosław Karaś; Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-762 Katowice ☎ (+48 32) 208 83 26 📧 s82860@365.sum.edu.pl
ORCID: Radosław Karaś: 0009-0006-2243-8099, Konrad Barszczewski: 0009-0007-4729-1908, Tomasz Lepich: 0000-0001-8443-4014, Grzegorz Bajor: 0000-0002-7195-8422

Androgeny

Podstawowym androgenem organizmu mężczyzny jest testosteron. Odgrywa on rolę w rozwoju męskiego układu rozrodczego oraz w regulacji ośrodkowego układu nerwowego [6] i jest wydzielany głównie w jądrach przez komórki Leydiga [5]. Oprócz testosteronu wyróżnia się także inne androgeny takie jak: androstendion, dihydrotestosteron (DHT) – najbardziej aktywny biologicznie, a także metabolit DHT glukuronian 3 α -androstanediolu [7].

Norma stężenia testosteronu w surowicy krwi wynosi 300-800 ng/dl. Obniżone stężenie może być spowodowane urazami jąder, rakiem jądra, zaburzeniami hormonalnymi, infekcjami np. wirusem HIV, przewlekłą chorobą wątroby i/lub nerek, cukrzycą typu 2 lub otyłością [8]. Główną przyczyną jest jednak starzenie się organizmu. Wraz z wiekiem w jądrach dochodzi do zmian histomorfologicznych takich jak: zmniejszenie liczby komórek Leydiga i Sertoliego czy wzrost grubości błony podstawnej kanalików nasiennych [5].

Jednym z receptorów wiążących testosteron jest receptor androgenowy NR3C4. Jest to homodimer wiążący się ze specyficznymi sekwencjami DNA zwanymi elementami odpowiedzi na androgeny (ARE). Są one zlokalizowane w promotorze docelowych genów. Wyróżnia się dwa typy ARE: klasyczny oraz selektywny [9].

Receptorem dla testosteronu jest także kanał jonowy TRPM8 (receptor zimna i mentolu). Związanie hormonu z tym receptorem powoduje napływ jonów Ca²⁺ do wnętrza komórki. Ten szlak sygnalizacyjny odpowiada za szybką reakcję wywołaną działaniem hormonu w pierwotnych ludzkich komórkach prostaty, komórkach raka prostaty PC3, neuronach zwoju korzenia grzbietowego i neuronach hipokampa. Co więcej, podanie testosteronu na skórę wywołuje uczucie chłodu [6].

Testosteron w surowicy transportowany jest w 44% przez SHBG (*sexual hormone binding globulin*), białko powstające w komórkach wątroby. 50% hormonu związane jest z albuminami a 4% z globuliną wiążącą kortyzol. Należy podkreślić, że powinowactwo albuminy do testosteronu jest 1000 razy mniejsze niż powinowactwo SHBG. Pozostałe 2% testosteronu stanowi postać wolną tego hormonu [7]. SHBG ma także zdolność wiązania i transportowania DHT [10].

Wiadomo, że stężenie testosteronu zmniejsza się u mężczyzn wraz z wiekiem. Szacuje się, że jego ubytek wynosi ok. 1% rocznie począwszy od trzydziestego roku życia [1,3] Ponadto jego stężenie w surowicy krwi zmniejsza się w sytuacjach stresowych [8]. Obniżony poziom testosteronu w surowicy (<300 ng/dl) zwiększa ryzyko wystąpienia objawów andropauzy, jednak

nie zawsze do nich prowadzi. Araujo i wsp. wykazali, że u 47,6% mężczyzn w wieku powyżej 50 lat z obniżonym stężeniem testosteronu objawy nie rozwinęły się [11].

Wzrost stężenia SHBG następuje z powodu zwiększonego wydzielania estradiolu przez komórki Sertoliego, co powoduje względnie mniejsze obniżenie całkowitego stężenia testosteronu niż jego wolnej frakcji.

Prawidłowy rytm dobowy u młodszych mężczyzn, w którym stężenia testosteronu są największe rano u starszych ulega spłaszczeniu. Wykazano też związek między porannym stężeniem testosteronu a długością snu u starszych mężczyzn [12].

Wpływ na stężenie androgenów w surowicy ma wiele czynników środowiskowych i styl życia mężczyzn. Jednym z takich czynników jest wskaźnik masy ciała (BMI). Obserwowana jest tendencja: im wyższy BMI, tym niższe stężenie SHBG [7]. Stężenie tej globuliny jest o 63% niższe u mężczyzn z otyłością i 25% niższe z umiarkowaną otyłością [1]. Przyczyną takiego stanu zdaje się być często towarzysząca hiperinsulinemia, która hamuje syntezę tego białka przez hepatocyty. Zmniejszone wytwarzanie SHBG hamuje uwalnianie testosteronu, w celu zachowania stałego stężenia frakcji wolnej tego hormonu. Czynnikiem, który prowadzi do zwiększenia stężenia testosteronu jest palenie tytoniu. Prowadzi ono do wzrostu stężenia testosteronu w surowicy poprzez pobudzenie uwalniania lutropiny z przysadki mózgowej (u palaczy częściej obserwuje się także niższą zawartość tkanki tłuszczowej). Z kolei wpływ alkoholu na uwalnianie testosteronu jest zależny od ilości jego spożywania. Spożycie umiarkowane (do 6 drinków na tydzień) wiąże się ze wzrostem syntezy testosteronu, zaś większe ilości alkoholu prowadzą do obniżenia jego syntezy. Dzieje się to prawdopodobnie w wyniku uszkodzenia komórek Leydiga oraz zaburzenia osi HPG [7].

Wraz z wiekiem u mężczyzn może rozwinąć się późny hipogonadyzm. Jest on definiowany jako stężenie testosteronu całkowitego w surowicy poniżej 11 nmol/l (320 ng/dl), testosteronu wolnego poniżej 220 pmol/l (640 pg/dl) oraz konieczne do jego rozpoznania jest występowanie co najmniej trzech objawów ze sfery seksualnej. Częstość występowania tego schorzenia u mężczyzn w wieku między 40 a 79 rokiem życia wynosi 2,1% [13].

Objawy andropauzy

Testosteron ma wpływ na regulację wielu cech behawioralnych takich jak popęd seksualny, agresja i strach [6]. Dlatego też andropauza niesie ze sobą wiele skutków w zachowaniu i fizyczności mężczyzn. Wu i wsp.

opisali objawy wraz z częstością ich występowania. Stwierdzili oni u mężczyzn z andropauzą spadek libido (91%), brak energii (89%), problemy z erekcją (79%), zasypianie w porze obiadowej po posiłku (77%), zaburzenia pamięci (77%), utratę owłosienia łonowego (70%), zmiany nastroju pod postacią smutku lub zrzędlowości (68%), spadek wydolności organizmu (66%), utrata owłosienia pachowego (55%) i pogorszenie wydajności pracy (51%). Należy jednak podkreślić, że badanie to obejmowało małą grupę badawczą [14]. Stopień nasilenia występujących objawów andropauzy ma negatywny wpływ na jakość życia mężczyzn [15]. Oprócz wieku, zjawiskiem predykcijnym do rozwoju andropauzy jest brak zatrudnienia oraz brak żony [16].

Badanie przeprowadzone przez Walaszek K. i wsp. na grupie 50 mężczyzn po 50 r.ż. wykazało, że 72% badanych nie wie czym jest andropauza ani jakie ma ona objawy. Równocześnie 82% badanych mężczyzn wskazało, że w ich opinii ilość dostępnych informacji na temat andropauzy jest niewystarczająca, co nierzadko uniemożliwia im zwiększenie swojej wiedzy w tym zakresie [17].

Andropauza a zaburzenia poznawcze

Choroba Alzheimera (AD) to najczęstsza postępująca choroba neurodegeneracyjna mózgu, która wiąże się z odkładaniem w mózgu β -amyloidu oraz z hiperfosforylacją białka tau. Choroba objawia się zaburzeniami pamięci i funkcji poznawczych. W patofizjologii tej choroby mogą brać udział zaburzenia endokrynologiczne. Obok osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, w sygnalizacji insulinowej, bierze także udział oś podwzgórze-przysadka-gonady (oś HPG). Hormony osi HPG: GnRH, FSH i steroidy płciowe posiadają swoje receptory w układzie limbicznym, a szczególnie w neuronach piramidowych. GnRH i gonadotropiny wywierają niekorzystny wpływ na układ limbiczny. Proces ten nasila się wraz z wiekiem, gdy dochodzi do stopniowego zmniejszania stężenia androgenów u mężczyzn, czego efektem jest osłabienie ujemnego sprzężenia zwrotnego i obniżonego hamowania uwalniania tych hormonów z podwzgórza i przysadki mózgowej [18]. Korzystne działanie androgenów obejmuje opóźnianie apoptozy neuronów, pobudzanie wzrostu neuronów oraz modulowanie uszkodzeń neuronalnych spowodowanych stresem oksydacyjnym [19]. Carcaillon i wsp. badając grupę 3650 mężczyzn wykazali, że osoby chore na AD mają niższy poziom testosteronu od mężczyzn w tym samym wieku nie cierpiących na AD [20].

Podłoże patofizjologiczne tego procesu polega na obniżeniu przez testosteron stężenia β -sekreazy, która

z kolei hamuje odkładanie β -amyloidu w mózgu [21]. Ponadto dihydrotestosteron pobudza ekspresję neprylizyny, która zmniejsza gromadzenie się zarówno rozpuszczalnego, jak i fibrylarnego β -amyloidu w mózgu [22].

Testosteron a neurosteroidy i depresja

Hormony steroidowe służą jako prekursorzy neurosteroidów w mózgu. Te z kolei oddziałują na receptory GABA_A. Dzięki temu neurosteroidy wpływają na zachowania lękowe, depresyjne i stresowe. Testosteron może ulegać konwersji do estradiolu i androstanodiolu (5-androstan-3,17-diol). Androstendiol powstaje przy udziale 5 α -reduktazy w komórkach glijowych i neuronach hipokampa. Syntetyzowany na obwodzie androstendiol pokonuje barierę krew-mózg, z łatwością przedostając się do mózgu. Hormon ten łączy się allosterycznie z domeną transbłonową receptora GABA_A wzmacniając jego funkcje poprzez wzmożony napływ jonów chlorkowych do wnętrza komórki nerwowej, co prowadzi do hamowania jej czynności. Działa więc w sposób analogiczny do allopregnanolonu [23]. O skuteczności allopregnanolonu świadczy fakt, że FDA dopuściła ten związek do leczenia depresji poporodowej [24].

Wpływ andropauzy na zdrowie seksualne i płodność mężczyzn

Zmniejszone stężenie testosteronu w przebiegu andropauzy może mieć wpływ na zdrowie seksualne mężczyzn i ich relacje intymne. Obserwuje się zaburzenia erekcji, obniżone libido, zaburzenia orgazmu i ejakulacji. W Polsce zaburzenia erekcji dotyczą około 1,5 miliona mężczyzn po 35. roku życia, jednak tylko około 15% z nich decyduje się skorzystać z pomocy medycznej. Stężenie testosteronu poniżej 200 ng/dl odpowiada za upośledzenie aktywności seksualnej, a poniżej 140 ng/dl prowadzi do upośledzenia nocnych i pobudzanych psychicznie wzwodów [25]. Częstość występowania zaburzeń erekcji koreluje z wiekiem. U mężczyzn w wieku 40-49 lat jest to 6-15%, 50-59 lat – 19-22%, 60-69 lat – 30-44%, a u mężczyzn w wieku co najmniej 70 lat częstość ta wynosi 37-70% [26]. Ching-Yen Chen i wsp. potwierdzili, że przyczyną zaburzeń erekcji w większym stopniu stanowiło starzenie się niż problemy emocjonalne często towarzyszące andropauzie jak depresja czy lęk [27].

W procesie erekcji znaczącą rolę odgrywa testosteron, który kontroluje ekspresję genu dla fosfodiesterazy typu 5 (PDE5). Gen ten jest zlokalizowany na ramieniu

długim chromosomu 4 (4q26). U ludzi występują trzy izoformy tego enzymu: PDE5A1, PDE5A2, PDE5A3. Stymulacja seksualna pobudza uwalnianie tlenku azotu (NO) z grupy neuronów NANC (niecholinergicznymi i nieadrenergicznymi) występujących w prąciu oraz z komórek śródbłonna. NO dyfunduje następnie do wnętrza komórek i aktywuje cyklazę guanylanową, która przekształca GTP w cGMP. Ten cykliczny nukleotyd następnie stymuluje kinazę białkową G, która inicjuje kaskadę fosforylacji białek. W wyniku tego dochodzi do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia czego efektem końcowym jest rozkurcz tętnic doprowadzających krew do prącia i erekcja. Rolą PDE5 jest hamowanie aktywności biorącego udział w wywołaniu erekcji cGMP i przekształcanie go do 5'GMP [28]. W przebiegu andropauzy przebiegającej z obniżeniem stężenia testosteronu często dochodzi do spadku syntezy PDE5. Poznanie tego mechanizmu umożliwiło wprowadzenie do powszechnego stosowania inhibitorów tego enzymu.

Starzenie się może mieć także wpływ na parametry nasienia. Dane są jednak sprzeczne. Niektórzy badacze wskazują na możliwość zmniejszenia objętości wydzielanego nasienia oraz liczby plemników. Możliwe są także zmiany jakościowe plemników (zmiany morfologiczne i ich ruchliwość). Starzenie się nie ma jednak wpływu na ich potencjał zapłodnienia. Ponadto zaawansowany wiek ojca nie wpływał niekorzystnie na wyniki ciąży (tj. wskaźnik implantacji, utratę ciąży lub wskaźnik żywych urodzeń). Należy zaznaczyć, że przewlekłe podawanie testosteronu w dawkach fizjologicznych hamuje produkcję plemników w wyniku hamowania wydzielania gonadotropin. 6-miesięczna cotygodniowa terapia w 65% przypadków prowadzi do azospermii. Efekty te są odwracalne po przerwaniu leczenia [5].

Z wiekiem obserwuje się też spadek częstości tzw. nocnego obrzmienia prącia, zwykle ograniczonego do fazy REM, który zależy od stężenia testosteronu. Ponadto tłumaczy się to zachodzącą z wiekiem zmniejszoną reaktywnością receptorów na testosteron a także utratą receptorów androgenowych w OUN [12].

Wraz z wiekiem oraz u chorych na cukrzycę mięśniówka gładka w ciałach jamistych prącia staje się bardziej podatna na hamowanie noradrenaliną (spadek reaktywności układu noradrenergicznego niezależny od spadku stężenia testosteronu) [12].

Utrata neuronów z wiekiem zachodzi w niektórych określonych rejonach mózgu jak kora czołowa, hipokamp, ciało migdałowate, wzgórze, miejsce sinawe oraz istota czarna. Należy zaznaczyć, że nie ma wyraźnych dowodów na to, że ma ona bezpośredni wpływ na spadek sprawności seksualnej natomiast wszystkie te ob-

szary mogą w pośredni sposób wpływać na sprawność seksualną [12].

Obecnie sugeruje się, aby lekarze mający do czynienia z pacjentem z andropauzą lub pacjentką z menopauzą, postrzegali problemy ich sfery seksualnej jako całość określaną mianem *couplepause*. To nowoczesne podejście uwzględnia wpływ problemów jednego z partnerów na zdrowie seksualne i relacje intymne w całym związku. Zaburzenia erekcji mogą powodować u partnera kwestionowanie własnej atrakcyjności, wierności partnera, frustrację oraz obwinianie siebie [26]. Zaangażowanie i otwartość na potrzeby partnera mają w tym okresie życia większe znaczenie dla pobudzenia seksualnego niż atrakcyjność fizyczna [25].

Wpływ androgenów na metabolizm tkanki kostnej

Androgeny posiadają zdolność regulacji tempa wzrostu i przebudowy tkanki kostnej. Funkcja ta jest związana z bezpośrednim oddziaływaniem androgenów na swoiste receptory zlokalizowane w obrębie komórek układu kostnego, a także procesem przekształcania androgenów do estrogenów, które wykazują działanie anaboliczne i protekcyjne względem omawianej tkanki. Występowanie aromatazy P450 w komórkach układu kostnego wskazuje, że jest to jedno z istotnych miejsc zachodzenia procesu aromatyzacji androgenów do estrogenów. Androgeny stymulują proliferację osteoblastów, a zarazem spowalniają ich apoptozę. Regulują także długość życia osteoblastów przez wpływ na układ RANK-RANKL-OPG. Ponadto hamują proliferację prekursorów osteoklastów a także pośrednio działają anabolicznie na osteocyty. W związku z tym androgeny nie tylko hamują resorpcję tkanki kostnej, ale również zwiększają tworzenie warstwy korowej, utrzymując odpowiednią gęstość kości. Hormony te regulują metabolizm tkanki kostnej wpływając na stężenia parakrynych cytokin oraz czynników wzrostu [29,30,31].

Zaobserwowano, że obniżenie poziomu androgenów (a w konsekwencji również spowolnienie ich konwersji do estrogenów) prowadzi do wzrostu poziomu reaktywnych form tlenu (RFT) w komórkach kostnych. Stres oksydacyjny powoduje wzmożoną ekspresję czynnika transkrypcyjnego FoxOs, który w warunkach fizjologicznych odpowiada za kompensacyjną regulację procesów namnażania i przeżycia komórek kości. W warunkach wzmożonej produkcji RFT, powyższy czynnik transkrypcyjny odpowiada za proces osteoporozy inwolucyjnej, prowadząc do przyspieszenia procesów apoptozy osteoblastów [31].

Obniżenie stężenia androgenów doprowadza do wzrostu liczby limfocytów B w szpiku kostnym. Mimo, że limfocyty B nie są konieczne do nasilenia resorpcji kostnej, to ze względu na występowanie na ich powierzchni ligandu aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (RANKL), komórki te mają zdolność zwiększenia szybkości dojrzewania osteoklastów. Uważa się, że limfocyty B mogą produkować cytokiny promujące funkcję osteoklastów [31].

Steroidowe męskie hormony płciowe mogą regulować masę kostną również w sposób pośredni oddziałując na szlaki neuronalne. Jest to związane z szeroko rozpowszechnioną ekspresją receptorów dla androgenów (AR) w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Usunięcie AR na progenitorowych komórkach neuronalnych prowadzi do obniżenia spontanicznej aktywności fizycznej, co może tłumaczyć wpływ obniżonego poziomu androgenów na budowę szkieletu [31]. Osteoporoza u mężczyzn zwykle jednak nie przybiera zaawansowanej formy, gdyż rozpoczyna się około 10 lat później, a spodziewana długość życia jest o 5–8 lat krótsza w porównaniu z kobietami [29].

Andropauza a COVID-19

Obserwacje związane z wyższą śmiertelnością z powodu COVID-19, a także częstszym zaostrzeniem ciężkich objawów wśród mężczyzn stały się podstawą do poszukiwania korelacji między poziomem androgenów, a podatnością i przebiegiem zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Hormony płciowe odpowiadają za regulację odpowiedzi immunologicznej, mając wpływ na mechanizmy wrodzonej i nabytej odporności. Wydaje się, że androgeny poprzez swoiste receptory są w stanie regulować aktywność neutrofilów oraz makrofagów, a także poziom interleukin (IL-1b, IL-10, IL-2) oraz transformującego czynnika wzrostu (TGF- β). Powyższe oddziaływania mają znaczenie w występowaniu zjawiska zespołu burzy cytokinowej, który stanowi stan zagrożenia życia. Dowiedzono, że produkt ekspresji genu transbłonowej proteazy serynowej 2 (TMPRSS2) zlokalizowany m. in. na powierzchni pneumocytów typu II w ludzkiej tkance płucnej jest potrzebny do wnikięcia, a następnie replikacji wirusa w zainfekowanych komórkach gospodarza. Ponadto stwierdzono, że TMPRSS2 ma zdolność rozszczepiania enzymu konwertującego angiotensynę (ACE2), który funkcjonuje jako "receptor" wiążący wirusa. Ekspresja TMPRSS2 i ACE2 jest w bezpośredni sposób regulowana przez androgeny na co wskazuje obecność receptorów androgenowych, na komórkach wytwarzających opisane białka. Oprócz tego znaczenie mogą mieć polimorfizmy długości powtórzeń CAG

w pierwszym eksonie genu receptora androgenowego, o czym świadczy większa śmiertelność wśród afroamerykańskich pacjentów, którzy jako grupa etniczna wykazują skłonność do częstszego występowania powyższego polimorfizmu [32,33].

Ponadto zaobserwowano, że przebiecie koronawirusa prowadzi do spadku testosteronu oraz wzrostu hormonu luteinizującego i prolaktyny. Badania wskazują, że poziom testosteronu wydaje się spadać w przypadku ostrej infekcji COVID-19, w sposób szczególnie u pacjentów z wirusowym zapaleniem płuc. Istnieje bezpośrednia korelacja między niskim poziomem testosteronu, a nasileniem objawów związanych z przebiegiem choroby. Spadek całkowitego i wolnego testosteronu u starzejących się mężczyzn skutkuje występowaniem poważnych powikłań płucnych i częstszą koniecznością leczenia na OIT. Andropauza prowadząc do spadku poziomu testosteronu pośrednio zmniejsza stan zapalny i zwiększa podatność na COVID-19 [34-36].

Diagnostyka andropauzy

Wczesne zdiagnozowanie andropauzy ma istotne znaczenie, ponieważ umożliwia nie tylko poprawę jakości życia poprzez wdrożenie leczenia, ale także może mieć wpływ na długość życia pacjenta. Badanie w tym zakresie przeprowadził Laughlin i wsp. na grupie 794 mężczyzn. Miało ono na celu określenie śmiertelności zależnej od wieku, otyłości i stylu życia a niskim całkowitym i biodostępnym testosteronem. Wyniki wykazały, że obniżone stężenie testosteronu jest istotnie związane z podwyższonym 20-letnim ryzykiem zgonu z powodu chorób układu oddechowego i chorób układu sercowo-naczyniowego, ale nie ze zgonem z powodu raka lub zgonu z powodu innych chorób [37].

W diagnostyce andropauzy uwzględnia się 5 czynników:

- wywiad lekarski
- badanie fizykalne
- badanie krwi (oznaczanie testosteronu w surowicy krwi)
- badanie ogólne moczu
- diagnostyka obrazowa (w niektórych przypadkach) [1].

W celu dokonania oceny stopnia nasilenia objawów andropauzy wykorzystuje się powszechnie dostępne dwa kwestionariusze. Claudii Moore i wsp. opracowali skalę Ageing Males' Symptoms (AMS), która opiera się na ocenie samopoczucia w zakresie trzech sfer: psychologicznej, somatycznej i seksualnej. Druga skala została opracowana przez Morleya i wsp. i skupia się głównie na sferze seksualnej badanego mężczyzny [3].

Pomiar stężenia testosteronu i interpretacja wyniku nie jest prosta, ponieważ wydzielanie tego hormonu podlega cyklicznym dobowym wahaniom. Większość wyników laboratoriów polega na badaniu testosteronu całkowitego, wolnego oraz biodostępnego (związanego z albuminami). Na wynik pomiaru może mieć wpływ stężenie w surowicy albumin i SHBG [8].

Zaleca się, aby u mężczyzn w wieku poniżej 50 lat mających problemy z erekcją oznaczać poziom testosteronu tylko w przypadku stwierdzenia utraty zainteresowań seksualnych, natomiast u mężczyzn w wieku ponad 50 lat oznaczanie poziomu testosteronu z zaburzeniami erekcji powinno się oznaczać we wszystkich przypadkach [12].

W literaturze przedmiotu trwa dyskusja nad wprowadzeniem bardziej precyzyjnych kryteriów rozpoznawania andropauzy. Poza obniżonym poziomem testosteronu potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych, wymagana jest obecność minimum trzech z ośmiu objawów hipogonadyzmu, do których zalicza się: zaburzenia wzdowu 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 [25].

Leczenie andropauzy

Podstawą leczenia andropauzy jest suplementacja egzogennym testosteronem. Przed wdrożeniem terapii u pacjentów należy udzielić pacjentowi pełnego i satysfakcjonującego wyjaśnienia korzyści, ograniczeń i zastrzeżeń związanych z terapią. Należy mieć też na uwadze potencjalnie szkodliwy wpływ testosteronu na szpik kostny mogący prowadzić do czerwienicy. Jednocześnie należy podkreślić, że leczenie to nie wiąże się z ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. Przeciwwskazaniem do wdrożenia leczenia testosteronem mogą być: czynny rak gruczołu krokowego, ostre zespoły wieńcowe w ciągu ostatnich 3–6 miesięcy oraz ciężka niewydolność serca (IV klasy NYHA) [38].

Istnieje kilka rodzajów preparatów testosteronu z różną drogą podania. W Polsce dominuje postać roztworu

do wstrzyknięć. W Wielkiej Brytanii dostępne są także preparaty doustne oraz żele do stosowania na skórę. W przypadku dostępności różnych postaci podania, ważne jest żeby wybrać tę opcję, która będzie indywidualnie korzystna do stosowania przez pacjenta [14]. Kalara i wsp. zwracają uwagę na duże znaczenie poradnictwa, edukacji i poprawnej więzi na linii lekarz-pacjent w leczeniu andropauzy [38].

Terapia testosteronem skutecznie prowadzi do osiągnięcia normy stężenia tego hormonu w surowicy krwi. Międzynarodowe Towarzystwo Medycyny Seksualnej (The International Society for Sexual Medicine) zaleca terapię zastępczą testosteronem dla mężczyzn, jeśli całkowity testosteron wynosi <8 nmol/l lub jeśli całkowity testosteron wynosi <12 nmol/l, a pacjent ma objawy [26]. Terapia może korzystnie wpływać na siłę fizyczną, erekcję, libido oraz nastrój [39,40]. W dłuższej perspektywie może zwiększać gęstość mineralną kości, a także poprawiać czynność śródbłonna, efektem czego jest poprawa odpowiedzi naczyniorozszerzającej. Jeśli po upływie kilku miesięcy od rozpoczęcia stosowania terapii nie są widoczne efekty, należy przerwać leczenie i szukać innej przyczyny występujących objawów.

W leczeniu zaburzeń erekcji skuteczne jest także stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (inhibitory IPDE5): awanafil, sildenafil, wardenafil, tadalafil. Należy jednak mieć na uwadze, że terapia z ich wykorzystaniem nie wpływa na pozostałe objawy niedoboru androgenów [26].

Podsumowanie

Andropauza dotyka znacznej części starzejących się mężczyzn. Objawy, które prezentuje są niespecyficzne. Należy jednak diagnozować ten stan oraz wdrażać terapię w postaci zmiany trybu życia oraz leczenia farmakologicznego. W terapii kluczowe znaczenie ma holistyczne podejście do problemu andropauzy, które pozwala na poprawę jakości życia mężczyzny a także niejednokrotnie jego partnerki i ich relacji.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Piśmiennictwo/ References

1. Effiom BE, Ebuara MO, Ekwok ML, et al. Exploring the Treatment, Symptoms and Management of Male Andropause: The Analysis of Guidance and Counselling Imperative as Sub-Normality in Men. *IJHP*. 2022;7(2):39-45.

2. Seidman SN. Normative hypogonadism and depression: does ‘andropause’ exist? *Int J Impot Res.* 2006;18:415-22.
3. Jakiel G, Makara-Studzińska M, Ciebiera M et al. Andropause – state of the art 2015 and review of selected aspects. *Prz Menopauzalny.* 2015;14(1):1-6.
4. Heller CG, Myers GB. The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. *JAMA* 1944;126:472-7.
5. Stas SN, Anastasiadis AG, Fisch H, et al. Urologic aspects of andropause. *Urology.* 2003;61(2):261-6.
6. Asuthkar S, Demirkhanyan L, Sun X, et al. The TRPM8 protein is a testosterone receptor: II. Functional evidence for an ionotropic effect of testosterone on TRPM8. *J Biol Chem.* 2015;290(5):2670-88.
7. Samaras N, Frangos E, Forster A, et al. Andropause: A review of the definition and treatment. *Eur Geriatr Med.* 2012;3:68–373.
8. Sushmita P, Jagawat T, Rathore NS, et al. A Study on Andropause Symptoms and Psychological Health of Low Testosterone in Males. *UGC Approved Journal.* 2022;13:29-34.
9. Martin LJ, Tremblay JJ. Nuclear receptors in Leydig cell gene expression and function. *Biol Reprod.* 2010;83(1):3-14.
10. Rosner W, Hryb DJ, Khan MS. Sex hormone-binding globulin: anatomy and physiology of a new regulatory system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;40(4-6):813-20.
11. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4241-7.
12. Lew-Starowicz Z, Robacha A. Seksualność a proces starzenia. W: Bancroft J, Lew-Starowicz Z, Robacha A. (red.) *Seksualność człowieka*, Wrocław: Elsevier Urban&Partner; 2011. ss. 249-64.
13. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363:123–35.
14. Wu CY, Yu TJ, Chen MJ. Age related testosterone level changes and male andropause syndrome. *Chang Gung Med J.* 2000;23:348-53.
15. Rezaei N, Azadi A, Pakzad R. Prevalence of andropause among Iranian men and its relationship with quality of life. *Aging Male.* 2020;23(5):369-376.
16. Hakimi S, Ghasemi L, Mirghafourvand M et al. The Prevalence of Andropause Symptoms and the Role of Social Determinants of Health on its Severity in Healthy Men: A Community-based Study in Northwest Iran. *CJMB.* 2019;6(3):341–345.
17. Walaszek K, Tomala B, Kowalska I. Andropauza i proces starzenia się a jakość życia mężczyzn po 50. roku życia. In *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2017;11(5):209-215.
18. Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Role of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Insulin Signaling in the Pathophysiology of Alzheimer’s Disease. *Neuropsychobiology.* 2019;77(4):197-205.
19. Sadowska A, Grzesiak M. Rola steroidów płciowych w chorobach neurodegeneracyjnych. *Postępy Biochemii.* 2022;68(4):387-398.
20. Carcaillon L, Brailly-Tabard S, Ancelin ML, et al. Low testosterone and the risk of dementia in elderly men: impact of age and education. *Alzheimers Dement.* 2014;10(5 Suppl): S306-14.
21. Chen CY, Lee CP, Chen Y, et al. The correlation between emotional distress and aging males’ symptoms at a psychiatric outpatient clinic: sexual dysfunction as a distinguishing characteristic between andropause and anxiety/depression in aging men. *Clin Interv Aging.* 2013;8:635-40.
22. Yao M, Nguyen TV, Rosario ER, et al. Androgens regulate neprilysin expression: role in reducing β -amyloid levels. *J Neurochem.* 2008;105(6):2477-88.
23. Reddy DS, Jian K. The testosterone-derived neurosteroid androstanediol is a positive allosteric modulator of GABAA receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(3):1031-41.
24. Fogaça MV, Duman RS. Cortical GABAergic Dysfunction in Stress and Depression: New Insights for Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:87.
25. Jarecka K, Bielawska-Batorowicz E. Andropauza – efekt zmian w drugiej połowie życia. W: Dzieciatkowska U, Otocka B (red.). *Andropauza czy kryzys wieku średniego. Jakość życia mężczyzn 50+.* Łódź: Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego; 2021. ss. 11-30.

26. Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sex Med Rev.* 2018;6(3):384-95.
27. Chen CY, Lee CP, Chen Y, et al. The correlation between emotional distress and aging males' symptoms at a psychiatric outpatient clinic: sexual dysfunction as a distinguishing characteristic between andropause and anxiety/depression in aging men. *Clin Interv Aging.* 2013;8:635-40.
28. Samidurai A, Xi L, Das A, et al. Beyond Erectile Dysfunction: cGMP-Specific Phosphodiesterase 5 Inhibitors for Other Clinical Disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2023;63:585-615.
29. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1317-24.
30. Vanderschueren D, Vandendput L. Androgens and osteoporosis. *Andrologia.* 2000;32(3):125-30.
31. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017;97(1):135-87.
32. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020;81(7):771-6.
33. Moradi F, Enjezab B, Ghadiri-Anari A. The role of androgens in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2003-2006.
34. Ghare Naz MS, Banaei M, Dashti S, et al. An overview of sex hormones in relation to SARS-CoV-2 infection. *Future Virol.* 2021;10.2217/fvl-2021-0058.
35. Tandon A, Tandon VR, Sharma S, et al. Does Coronavirus Disease 2019 Kill More Elderly Men than Women Due to Different Hormonal Milieu. *J Midlife Health.* 2022;13(2):96-9.
36. Schilling, Ray. "Hormones Play an Important Role in Survival from Covid-19." *Hormones* (2020).
37. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:68-75.
38. Kalra S, Joshi A, Dhingra A, et al. Counselling for Testosterone Therapy in Mid Life Men. *J Midlife Health.* 2022;13(2):185-9.
39. Jarecka K, Bielawska-Batorowicz E. Andropauza – efekt zmian w drugiej połowie życia. W: Dzieciatkowska U, Otocka B (red.). *Andropauza czy kryzys wieku średniego. Jakość życia mężczyzn 50+.* Łódź: Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego; 2021. ss. 11-30.
40. Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sex Med Rev.* 2018;6(3):384-95.