



Niedobór androgenów wśród mężczyzn w średnim i starszym wieku: wyniki badań Massachusetts Male Aging Study

Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study

A. Araujo, A. O'Donnell, D. Brambilla, W. Simpson, Ch. Longcope, A. Matsumoto, and J. McKinlay.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004; 98(12): 5920-5926

Hipogonadyzm zależny od wieku charakteryzuje się występowaniem zespołu określonych objawów podmiotowych i przedmiotowych z towarzyszącym obniżeniem stężenia testosteronu w surowicy krwi. Jak dotąd, wśród badaczy nie było zgody co do zdefiniowania tego zespołu dla celów badań klinicznych i epidemiologicznych. Można było wyróżnić dwa główne podejścia. Jedno – czysto statystyczne – definiowało niedobór androgenów w oparciu o obniżone stężenie testosteronu, najczęściej z punktem odcięcia 2,5 odchylenia standardowego poniżej normy określonej dla młodych mężczyzn. Okazuje się jednak, że część mężczyzn z niskim stężeniem testosteronu nie ma klinicznych objawów jego niedoboru. Drugie podejście opierało się jedynie na kryteriach klinicznych zawartych w określonych kwestionariuszach. Te z kolei mają niską specyficzność (ok. 50-60%). Tak więc obie metody wykorzystywane w badaniach mogą mieć duży margines błędu. Nie było natomiast badań populacyjnych oceniających rozpowszechnienie niedoboru androgenów w oparciu o objawy kliniczne, w połączeniu z kryteriami biochemicznymi.

Zatem celem tej pracy było oszacowanie chorobowości (rozpowszechnienia) i zapadalności na niedobór androgenów w grupie mężczyzn w średnim i starszym wieku w oparciu o „roboczą definicję” uwzględniającą zespół objawów klinicznych i określenie stężenia testosteronu, na podstawie wyników badań Massachusetts Male Aging Study.

Badanie Massachusetts Male Aging Study jest badaniem populacyjnym i obserwacyjnym. Rozpoczęło się ono w latach 1987-1989. Wzięła w nim udział grupa 1709 mężczyzn wybranych losowo spośród mieszkańców Bostonu w wieku od 40 do 70 roku życia, u których dwukrotnie pobierano w godzinach porannych próbki krwi do oznaczenia stężeń 17 hormonów i ich metabolitów. Przeprowadzono również obszerny wywiad dotyczący statusu socjo-ekonomicznego i stanu zdrowia: występowania schorzeń przewlekłych, spożywania alkoholu, stosowania leków (wykluczono mężczyzn stosujących androgeny, estrogeny i bromokryptynę). Zebrano dane dotyczące wieku, rasy, masy ciała i wzrostu. W latach 1995-1997 przeprowadzono II fazę badania, w której badanych poddano tej samej procedurze. Oznaczenia hormonów przeprowadzono w tym samym laboratorium, tymi samymi metodami. Obecnie toczy się III faza badania.

Podczas konstruowania „definicji roboczej” niedoboru androgenów dla celów tej pracy autorzy wykorzystali ustalenia „The Second Annual Adropause Consensus Meeting” z 2001 roku, gdzie zaproponowano rozpoznanie andropauzy w oparciu o parametry biochemiczne (stężenie testosteronu całkowitego i wolnego lub biodostępne) w połączeniu z objawami klinicznymi (zmniejszenie

libido, zaburzenia erekcji, depresję, senność, pogorszenie koncentracji, zaburzenia snu, drażliwość, pogorszenie nastroju, osteoporozę, zmniejszenie masy mięśniowej, utratę drugorzędowych cech płciowych, zmniejszenie aktywności fizycznej). Spośród tych dwunastu objawów autorzy pracy dysponowali pierwszymi ośmioma. Ustalono, że dla celów tej pracy za mężczyzn z hipogonadyzmem będzie się uważać tych, którzy mają co najmniej 3 objawy kliniczne spośród ośmiu wyżej wymienionych i stężenie testosteronu całkowitego mniejsze od 200 ng/dL (tj. 2 µg/L). Jeśli zaś stężenie testosteronu całkowitego jest ≥ 200 ng/dL i ≤ 400 ng/dL to decydujące jest stężenie testosteronu wolnego skalkulowanego (wyliczonego): niższe od 8,91 ng/dL kwalifikuje badanego do grupy z niedoborem androgenów, zaś $\geq 8,91$ ng/dL do grupy bez niedoboru.

Rozpowszechnienie niedoboru androgenów obliczono dzieląc liczbę mężczyzn z hipogonadyzmem przez całkowitą liczbę mężczyzn uczestniczących w badaniu. Wskaźniki zapadalności oszacowano dzieląc liczbę nowych przypadków hipogonadyzmu (czyli takich, którzy mieli rozpoznawany hipogonadyzm w II fazie badania, a nie mieli go w I fazie) przez liczbę osobo-lat mężczyzn zagrożonych wystąpieniem niedoboru androgenów (czyli tych, którzy nie mieli hipogonadyzmu w I fazie badania). Następnie liczbę istniejących przypadków hipogonadyzmu (chorobowość) i spodziewanych co roku nowych zachorowań (zapadalność) odniesiono do całkowitej liczby mieszkańców USA.

W badaniu wzięła udział w I fazie zbliżona liczba mężczyzn w poszczególnych podgrupach wiekowych: 40-49 lat, 50-59 lat i 60-70 lat. Zwraca uwagę fakt, że wśród badanych było 95% mężczyzn rasy białej, 77% żonaty, 78% pracujących zawodowo, 88% z co najmniej wyższym wykształceniem i 62% z wysokimi dochodami. W drugiej fazie badania odsetki te były jeszcze wyższe. W I fazie badania 2% mężczyzn miało stężenie testosteronu całkowitego mniejsze od 200 ng/dL, a 74,9% badanych większe od 400 ng/dL. Stężenie testosteronu wolnego było niższe od 8,91 ng/dL u 19,4% badanych. W II fazie 3,1% mężczyzn miało stężenie testosteronu całkowitego mniejsze od 200 ng/dL, a 60,8% większe od 400 ng/dL. U 37,1% badanych stężenie testosteronu wolnego było niższe od 8,92 ng/dL. Analizowano również zależność pomiędzy wystąpieniem 3 lub więcej objawów hipogonadyzmu a obniżeniem stężenia testosteronu całkowitego i wolnego. Okazało się, że w I fazie badania ani obniżenie stężenia testosteronu wolnego, ani całkowitego nie korelowało z wystąpieniem 3 lub więcej objawów klinicznych. Taką zależność udało się wykazać w II fazie badania: $p = 0,04$ dla testosteronu całkowitego i $p = 0,01$ dla wolnego. W II fazie zidentyfikowano łącznie 102 przypadki hipogona-

dyzmu, czyli rozpowszechnienie dotyczyło 6% mężczyzn w wieku od 40 do 70 roku życia i było istotnie większe w starszych podgrupach wiekowych. W II fazie 134 mężczyzn miało niedobór androgenów, co szacuje chorobowość na poziomie 12,3%. Odnosząc obliczone rozpowszechnienie niedoboru androgenów do populacji mężczyzn w USA wykazano, że około 2,4 miliona mężczyzn w wieku 40-69 lat ma hipogonadyzm. W całym okresie badania wystąpiło łącznie 111 nowych przypadków hipogonadyzmu, co odniesione do liczby 9030 osobo-lat obserwacji pozwoliło na wyliczenie wskaźnika zapadalności na niedobór androgenów = 12,3. Oznacza to, że w każdym roku wystąpi 12,3 zachorowań na tysiąc mężczyzn w wieku 40-69 lat. Wskaźniki te istotnie rosły w poszczególnych podgrupach wiekowych. Przekładając te obliczenia na całą populację mężczyzn w USA oceniono, że w grupie mężczyzn w wieku od 40 do 69 lat wystąpi ok. 481 tysięcy nowych przypadków hipogonadyzmu w każdym roku.

W podsumowaniu autorzy podkreślają, że rozpowszechnienie hipogonadyzmu w USA wynosi ok. 2,4 miliona mężczyzn w wieku od 40 do 69 roku życia oraz, że po raz pierwszy określono wskaźnik zapadalności na niedobór androgenów, na podstawie którego można spodziewać się 481 tysięcy nowych zachorowań na rok w tej grupie wiekowej.

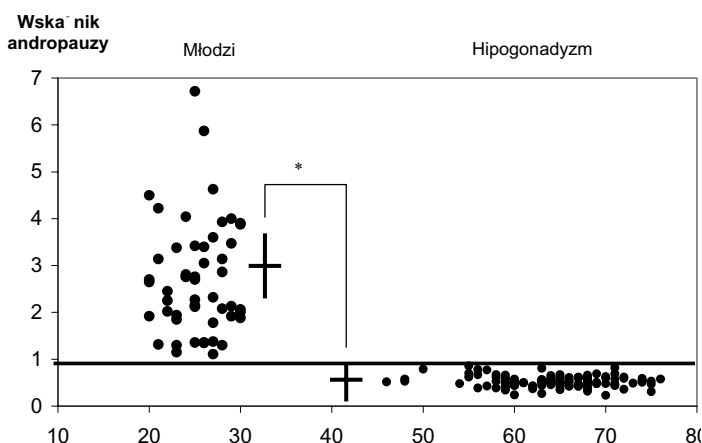
Komentarz

Prezentowana praca po raz pierwszy próbuje oszacować zapadalność na związaną z wiekiem niedobór androgenów. Ocena ta była możliwa z uwagi na prospektywny charakter badania. Jest także pierwszą próbą oceny rozpowszechnienia hipogonadyzmu u mężczyzn w średnim i starszym wieku z uwzględnieniem kryteriów zarówno klinicznych jak i biochemicznych. Dotychczasowe badania szacowały, że około 20% mężczyzn po 50 roku życia ma cechy hipogonadyzmu, ale żadna z dotychczasowych prac populacyjnych nie łączyła objawów klinicznych ze stężeniami testosteronu. Metody badawcze budzą jednak szereg wątpliwości. Nasuwa się na przykład pytanie dlaczego autorzy arbitralnie wybrali dla zdefiniowania hipogonadyzmu konieczność wystąpienia co najmniej 3 objawów klinicznych, a nie 2 lub 4, co na pewno zmieniłoby wyniki badania. Poza tym autorzy pracy dysponowali tylko ośmioma objawami niedoboru androgenów ze zidentyfikowanych dwunastu. Wydaje się także, że przenoszenie wyników badania na populację amerykańską może być nieco zafalszowane z uwagi na dobór badanych. Choć praca z założenia jest randomizowana, to jednak, jak wynika z charakterystyki demograficznej badana grupa nie była reprezentatywna dla całego społeczeństwa. Należała w przeważającej części do tak zwanej „klasy wyższej średniej”, czyli z wyższym wykształceniem, wyższymi dochodami, a co za tym idzie z lepszą świadomością prozdrowotną i lepszym dostępem do opieki medycznej, niż większość społeczeństwa.

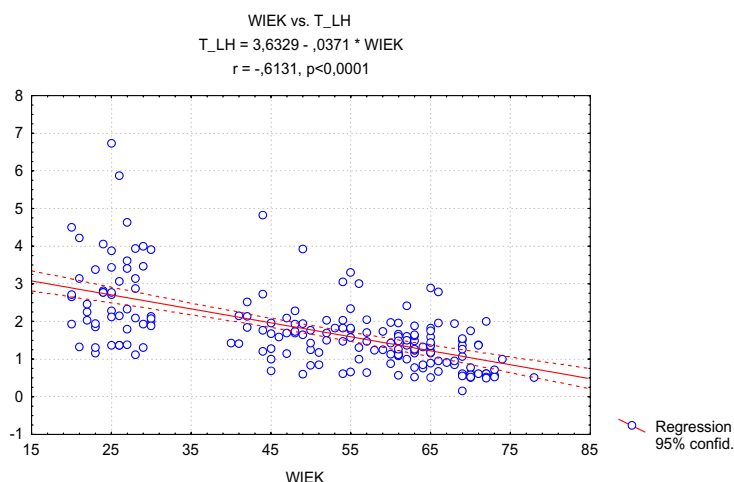
Badanie to wypukla również fakt, że brak jest prostego markera biologicznego andropauzy, jakim u kobiet z menopauzą jest wystąpienie ostatniej miesiączki. Istnieją także liczne trudności w ocenie laboratoryjnej stężeń testo-

steronu. Szczególną i najliczniejszą grupę stanowią pacjenci, którzy mają objawy kliniczne hipogonadyzmu, a stężenie testosteronu w surowicy krwi pozostaje w dolnej granicy normy – według autorów tej pracy – pomiędzy 2 a 4 $\mu\text{g/L}$. Dla rozgraniczenia osób z hipogonadyzmem od zdrowych autorzy posiłkują się tu stężeniem testosteronu wolnego wyliczanego ze skomplikowanego wzoru uwzględniającego stężenie testosteronu całkowitego, SHBG i albumin, co jest obciążone prawdopodobieństwem błędu laboratoryjnego i mało przydatne w praktyce klinicznej. Wydaje się natomiast, że bardzo przydatne w tej grupie jest stężenie LH nie uwzględnione przez badaczy w analizie. Zmniejszenie produkcji testosteronu przez komórki jąder wyzwała odpowiedź komórek przysadki i powoduje pewien wzrost stężenia LH. Ten niewielki wzrost LH połączono ze spadkiem stężenia testosteronu we wskaźnik andropauzy (T/LH). Wprowadzony po raz pierwszy przez Zgliczyńskiego (Endokrynol Pol 2003; (54) 2: 158-154) wskaźnik andropauzy: T($\mu\text{g/L}$) / LH(IU/L) bardzo dobrze rozgranicza osoby z hipogonadyzmem od zdrowych, odzwierciedlając zmiany w funkcjonowaniu osi przysadka-jądra (ryc. 1) i silnie koreluje z wiekiem zbliżając się w procesie starzenia do wartości 1 (ryc. 2).

Lek. Agnieszka Wiktorowicz-Dudek
Klinika Endokrynologii CMKP



Rys.1. Wskaźnik andropauzy u młodych zdrowych mężczyzn ($n=52$) oraz u badanych z hipogonadyzmem ($n=124$); Różnice pomiędzy średnimi arytmetycznymi w obu badanych grupach były statystycznie wysoce istotne (* $p<0,001$) (Endokrynol.Pol.2003;54;2:151)



Rys.2 Korelacja między wskaźnikiem andropauzy a wiekiem badanych. (Endokrynol Pol 2003;54; 1; 52)