

# Czy istnieją przesłanki, by stosować testosteron u mężczyzn z przewlekłą niewydolnością serca?

Are there premises to supplement testosterone in men with chronic heart failure?

Jolanta Maj<sup>1</sup>, Ewa A. Jankowska<sup>1,2</sup>, Waldemar Banasiak<sup>1</sup>, Piotr Ponikowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

<sup>2</sup> Zakład Antropologii, Polska Akademia Nauk, Wrocław

Kardiologia Pol 2008; 66: 86–90

W ostatnich latach istotnie zmieniło się rozumienie patofizjologii przewlekłej niewydolności serca (ang. *chronic heart failure*, CHF) [1]. Jest to choroba postępująca, w patogenezie której istotną rolę odgrywiają tzw. mechanizmy obwodowe (narządy i układy poza układem krążenia, m.in.: autonomiczny, immunologiczny, struktury endokrynne) będące odpowiedzią organizmu na upośledzoną funkcję mięśnia sercowego jako pompy [2–6]. Mechanizmy te z jednej strony tworzą kliniczny obraz choroby ogólnoustrojowej, ale przede wszystkim są odpowiedzialne za progresję i fatalne rokowanie w tym zespole [7].

Istotną rolę w patogenezie CHF odgrywają zaburzenia hormonalne związane z zachwianiem równowagi pomiędzy procesami anabolizmu i katabolizmu na korzyść tych ostatnich [8].

Klinicznym odzwierciedleniem nasilonego katabolizmu, czyli przewagi procesów rozpadu, jest wyniszczenie organizmu, tj. kacheksja. Obecnie nie ma precyzyjnej definicji kacheksji. Istotą tego procesu jest niezamierzona utrata tzw. suchej masy ciała, która nie jest wynikiem zmian w przestrzeniach wodnych (w zależności od autora przyjmuje się różne punkty odjęcia dla odsetka masy ciała: 6,0 [9], 7,5 [10], 15 [5], 20% [11]) w okresie >6 mies. [10]. Dodatkowo do szczegółowej oceny procesu wyniszczenia stosuje się pomiary antropometryczne (w tym BMI) oraz parametry densytometryczne odzwierciedlające ilość tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała [10, 12]. Kacheksja występuje u chorych w zaawansowanych stadiach chorób przewlekłych, takich jak: nowotwory [13, 14], przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) [15], choroby infekcyjne (AIDS [16]), choroby autoimmunologiczne (reumatoidalne zapalenie stawów [17]). Stanowi także element fizjologicznego procesu starzenia się organizmu [18].

Wystąpienie kacheksji pogarsza jakość życia oraz rokowanie w tych zespołach.

W populacji chorych z CHF częstość występowania kacheksji szacuje się na ok. 9–36% [10], a różnice częstości wynikają z odmiennych definicji wyniszczenia oraz odmienności w badanych populacjach chorych.

W przebiegu wyniszczenia sercowego dochodzi do utraty masy tkanki mięśniowej, tłuszczowej i kostnej [10]. Obecność kacheksji koreluje z ciężkością choroby, wiąże się z większą śmiertelnością i zwiększoną częstością hospitalizacji [19–21]. Stanowi ona czynnik gorszego rokowania niezależnie od wieku, przebiegu klinicznego, frakcji wyrzutowej lewej komory i szczytowego zużycia tlenu [10]. Śmiertelność 18-miesięczna u chorych z CHF i kacheksją wynosi ok. 50% [10, 20] w porównaniu z 7% u chorych bez wyniszczenia sercowego i ze szczytowym zużyciem tlenu >14 ml/kg/min [20].

Obecnie nie jest znany patomechanizm wyniszczenia w przebiegu CHF. Rozwojowi wyniszczenia sercowego może sprzyjać nadmierna aktywacja układu neurohormonalnego i immunologicznego [5, 22], a ostatnio podkreśla się nadrzędną rolę centralnego układu nerwowego [23]. Kachektyczni chorzy z CHF charakteryzują się zwiększoną aktywacją układu neurohormonalnego, w szczególności podwyższonym poziomem we krwi norepinefryny, adrenaliny, kortyzolu. Ponadto wskaźnik opisujący równowagę pomiędzy procesami katabolizmu/anabolizmu, czyli stosunek stężeń w surowicy kortyzolu do dehydroepiandrosteronu (DHEA), jest u nich podwyższony i koreluje z nadmierną aktywacją układu immunologicznego [10]. Powyższe odchylenia przekładają się na upośledzenie odruchów odpowiedzialnych za zintegrowanie funkcjonowania układu sercowo-oddechowego, co samo w sobie stanowi istotny czynnik złego rokowania [24].

---

## Adres do korespondencji:

lek. med. Jolanta Maj, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, tel: +48 601 345 826, +48 71 766 06 61, +48 71 766 02 50, e-mail: jpyszczek@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 21.06.2007. Zaakceptowana do druku: 04.07.2007.

Większość danych zgromadzonych dotychczas dotyczy procesów katabolicznych w CHF i ich znaczenia. Mechanizmy procesów anabolicznych pozostają enigmatyczne, choć istnieją przesłanki wskazujące, że również hormony anaboliczne odgrywają istotną rolę w złożonym mechanizmie patogenetycznym CHF [25].

Istotą działania anabolicznego jest dodatni bilans syntezy białek we wszystkich tkankach zdolnych do wzrostu. Właściwościami anabolicznymi charakteryzują się zarówno trening fizyczny, zwłaszcza oporowy i w połączeniu z dietą bogatobiałkową [26], jak i leczenie czynnikami wzrostu (erytropoetyna) [27–29] oraz hormonami sterydowymi (testosteron, DHEA) [30–32].

U mężczyzn istnieją trzy główne hormonalne osie anaboliczne: 1) somatotropowa, której efektozem jest insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1) oraz 2) nadnerczowa i 3) gonadalna, które są związane z produkcją androgenów anabolicznych, odpowiednio: nadnerczowego (siarczan dehydroepiandrosteronu – DHEAS) oraz gonadalnego (testosteron). Hormony anaboliczne są czynnikami troficznymi niezbędnymi do prawidłowego rozwoju i dojrzewania osobników w procesie ontogenezy [33, 34], ponadto, jak wykazano na przykładzie populacji starzejących się mężczyzn, zmniejszona z wiekiem sekrecja androgenów i innych związków anabolicznych sprzyja rozwojowi niekorzystnych zmian m.in. w zakresie budowy i składu ciała [35–37]. Mężczyźni ci charakteryzują się zmniejszoną masą i siłą mięśniową, zmniejszoną gęstością tkanki kostnej, otyłością brzuszną oraz gorszą jakością życia [38, 39]. Niedobór hormonów anabolicznych występuje częściej u mężczyzn z CHF niż w zdrowej populacji w analogicznych grupach wiekowych. Najwyraźniej zaznaczony jest on u młodszych mężczyzn (<45. roku życia) [25].

Niedobór hormonów anabolicznych wykazuje istotny związek z rokowaniem. Wśród chorych, u których występuje niedobór w zakresie wszystkich trzech osi, śmiertelność 3-letnia wynosi ok. 70% w porównaniu z 20% u mężczyzn, u których nie stwierdzano niedoborów hormonalnych [25].

Niedobór testosteronu występuje zarówno u chorych z CHF wtórną do choroby niedokrwiennej serca, jak i z kardiomiopatią o etiologii innej niż niedokrwienność [25].

Chorzy, u których stwierdza się niedobór testosteronu, mają obniżoną tolerancję wysiłku określaną szczytowym zużyciem tlenu [40].

Niedobór testosteronu przekłada się również na skład masy ciała chorych z CHF. Osteopenia lub osteoporoza obecne są u ok. 25% chorych z CHF i współistnieją z obniżonymi poziomami testosteronu we krwi [41]. Wiadomo również, iż istnieje ścisła zależność pomiędzy hormonami płciowymi a masą kostną zdrowych mężczyzn [42]. Można więc przypuszczać, że obniżony poziom hormonów anabolicznych jest odpowiedzialny za zaburzenia w układzie kostnym, co z kolei stanowi je-

den z elementów progresji wyniszczenia pogarszającego rokowanie.

Niedobór hormonów anabolicznych to niezależny czynnik determinujący wystąpienie objawów depresji u chorych z CHF [43], co jest kolejnym czynnikiem złego rokowania w tej grupie chorych [44]. Istotny wydaje się również niespecyficzny immunosupresyjny i przeciwzapalny efekt działania androgenów [45–47].

Często stwierdzany niedobór związków o działaniu anabolicznym, w szczególności testosteronu, u mężczyzn z CHF oraz związek tego faktu z niekorzystnymi zmianami w zakresie składu masy ciała, tolerancji wysiłku oraz rokowania stanowią przesłanki do podjęcia prób hormonalnego leczenia substytucyjnego w tej grupie chorych.

Terapia preparatami testosteronu stosowana jest z powodzeniem w takich jednostkach chorobowych, jak: niedokrwistość [48–51], zaburzenia wzrostu i pokwitania [52, 53], a także w schorzeniach przebiegających z wyniszczeniem, jak: AIDS [54, 55], COPD [56, 57], oparzenia [58] czy alkoholowe uszkodzenie wątroby [59]. Ostatnio coraz większą uwagę poświęca się również złożonym deficytom hormonów anabolicznych i ich uzupełnianiu w kontekście tzw. andropauzy [60–63]. We wszystkich powyższych jednostkach chorobowych wykorzystuje się anaboliczne działanie testosteronu, przejawiające się m.in. pobudzeniem erytropoezy, zwiększeniem siły i masy mięśniowej. W kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego dodatkowo podkreśla się również rolę wazodylatacyjną testosteronu [64] w stosunku do łożyska zarówno wieńcowego, co wydaje się mieć znaczenie w kontekście zwiększenia prognozy niedokrwienia u tych chorych [48], jak i płucnego [65]. Testosteron oddziałuje na tkanki docelowe przede wszystkim poprzez receptory androgenowe, ale dodatkowo w ostatnich latach zwraca się uwagę na rolę estrogenów (pochodzących głównie z aromatyzacji obwodowej androgenów) u mężczyzn. Według Arnlöwa i wsp. niedobór estradiolu u mężczyzn wiąże się z podwyższonym ryzykiem chorób układu naczyniowo-sercowego w obserwacji 10-letniej [66]. Mechanizm korzystnego działania estrogenów u mężczyzn jest nieznan. W modelu eksperymentalnym wykazano, że estrogeny hamują progresję CHF w wyniku działania antyoksydacyjnego oraz hamowania apoptozy kardiomiocytów [67].

Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące stosowania testosteronu u mężczyzn z CHF. Pugh i wsp. [68] u 12 mężczyzn z CHF podawali testosteron (preparat w postaci tabletek dopoliczkowych) w dawce 60 mg i wykazali wzrost rzutu serca oraz redukcję obwodowego oporu naczyniowego. Potwierdzono działanie wazodylatacyjne testosteronu obserwowane uprzednio na zwierzęcych modelach eksperymentalnych [69–72]. Zaobserwowano również zależność odpowiedzi na terapię od wyjściowego poziomu testosteronu (im niższy poziom testosteronu wyjściowo, tym lepsza odpowiedź na zastosowaną terapię).

**Tabela I.** Substytucja testosteronu u mężczyzn z przewlekłą niewydolnością serca

Autor	Liczba pacjentów	Czas terapii [miesiące]	Stosowany preparat	Badane parametry
Malkin et al. [73]	10 (testosteron) vs 10 (placebo)	3	mieszanka estrów testosteronu 100 mg/2 tygodnie, <i>i.m.</i>	QTd ↓
Malkin et al. [74]	19 (testosteron) vs 23 (placebo)	12	testosteron – 5 mg/24 godz., plastry	dystans marszu ↑ siła mięśniowa ↑ NYHA ↓ hematokryt ↑
Malkin et al. [75]	14 ( <i>cross-over</i> )	1	mieszanka estrów testosteronu 250 mg/2 tygodnie, <i>i.m.</i>	insulinowrażliwość ↑ masa ciała ↑ masa tłuszczowa ↓

Malkin i wsp. oceniali wpływ testosteronu na dyspersję QT u mężczyzn z CHF [73]. Przez 12 tygodni 10 mężczyzn było leczonych preparatem estrów testosteronu (Sustanon 100) podawanym *i.m.* co 2 tygodnie w dawce 100 mg. Zaobserwowano redukcję QTd, co wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka proarytmii. Nie opisano istotnych działań ubocznych leku (Tabela I).

W kolejnej pracy Malkin i wsp. oceniali wpływ testosteronu na wydolność fizyczną [74]. W badaniu tym stosowano przez 12 mies. preparat przezskórny (Androderm) w dawce 5 mg/dobę. Z powodu złej tolerancji preparatu, głównie ze względu na odczyny skórne, badanie ukończyło 19 spośród 37 chorych randomizowanych do grupy otrzymującej aktywny lek. U chorych leczonych testosteronem uzyskano wydłużenie dystansu marszu o 25±15 m, poprawę klasy wg NYHA ( $p=0,01$ ). Poza uciążliwymi odczynami skórnymi nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. Obserwowano natomiast niewielki, ale istotny statystycznie ( $p=0,03$ ) wzrost wartości hematokrytu, co u chorych z CHF w kontekście stwierdzanej u nich niedokrwistości jest działaniem korzystnym. Nie zaobserwowano istotnych zmian wartości antygeny gruczołu krokowego (PSA) (Tabela I).

W kolejnej pracy autorzy oceniali wpływ preparatu testosteronu na insulinowrażliwość u mężczyzn z CHF [75]. Przez 4 tygodnie, w odstępie 2 tygodni, 13 mężczyznom podawano preparat estrów testosteronu (Sustanon 250) w dawce 250 mg. Wykazano poprawę insulinowrażliwości w grupie otrzymującej testosteron w stosunku do grupy leczonej placebo. Obserwowano również zwiększenie całkowitej masy ciała oraz redukcję masy tkanki tłuszczowej. W trakcie badania nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych leku (Tabela I).

Wszystkie powyższe badania wskazują, że terapia testosteronem jest bezpieczna i przynosi korzyści w zakresie patomechanizmów obwodowych. Należy jednak podkreślić, iż testosteron stosowano u wszystkich mężczyzn z CHF, niezależnie od jego wyjściowego poziomu w surowicy. Wydaje się, iż większą korzyść odniosą chorzy, u których stwierdza się wyjściowo niedobór testosteronu. Brakuje także danych dotyczących wpływu terapii testosteronem na szczytowe zużycie tlenu oraz rokowanie (hospitalizacje, zgony).

## Piśmiennictwo

1. Anker SD, Jankowska EA, Okonko DO. Therapeutic patents for chronic heart failure: a review of patent applications from 1996 to 2002. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2004; 14: 639-54.
2. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1092-102.
3. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
4. Anker SD, Coats AJ. Metabolic, functional, and haemodynamic staging for CHF? *Lancet* 1996; 348: 1530-1.
5. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
6. Anker SD, Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 127-31.
7. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-22.
8. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526-34.
9. Anker S, Negassa A, Coats A, et al. Weight loss in chronic heart failure (CHF) and the impact of treatment with ACE inhibitors – results from the SOLVD treatment trial. American Heart Association 72nd Scientific Session. November 7-10, 1999. Atlanta (GA). *Circulation* 1999; 100: 1-781.
10. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 51-66.
11. Otaki M. Surgical treatment of patients with cardiac cachexia. An analysis of factors affecting operative mortality. *Chest* 1994; 105: 1347-51.
12. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004; 36: 518-29.
13. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91.
14. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, et al. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 427-34.
15. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2007; 8: 25.
16. Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (Suppl 2): S69-78.

17. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* (Oxford) 2004; 43: 1219-23.
18. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 183-97.
19. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation* 2006; 114: 126-34.
20. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-3.
21. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2324-30.
22. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 683-93.
23. Jankowska EA, Ponikowski P, Piepoli MF, et al. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure – pathophysiological links. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 434-45.
24. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103: 967-72.
25. Jankowska EA, Biel B, Majda J, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2006; 114: 1829-37.
26. Aagaard P. Making muscles 'stronger': exercise, nutrition, drugs. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4: 165-74.
27. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005; 293: 90-5.
28. Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions. *Stem Cells* 2002; 20: 485-92.
29. Jelkmann W, Wagner K. Beneficial and ominous aspects of the pleiotropic action of erythropoietin. *Ann Hematol* 2004; 83: 673-86.
30. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 407-13.
31. Ellegala DB, Alden TD, Couture DE, et al. Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men. *J Neurosurg* 2003; 98: 974-7.
32. Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Casperson SL, et al. Androgen therapy induces muscle protein anabolism in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3844-9.
33. Mauras N, Rini A, Welch S, et al. Synergistic effects of testosterone and growth hormone on protein metabolism and body composition in prepubertal boys. *Metabolism* 2003; 52: 964-9.
34. Delemarre-van de Waal HA, van Coeverden SC, Rotteveel J. Hormonal determinants of pubertal growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 6: 1521-6.
35. Marin P. Testosterone, aging and body composition. In: Lunenfeld B, Gooren L (eds.). *Textbook of men's health*. Parthenon Publishing Group, London 2002; 227-34.
36. Sheffield-Moore M, Urban RJ. Androgens and lean body mass in the aging male. In: Lunenfeld B, Gooren L (eds.). *Textbook of men's health*. Parthenon Publishing Group, London 2002; 241-6.
37. Jankowska EA, Medras M, Rogucka E. Body mass index, waist/hip ratio and androgen-estrogen activity in younger versus older Polish men. *Aging Male* 2000; 3: 177-84.
38. Griggs R, Kingston W, Jozefowicz R, et al. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* 1989; 66: 498-503.
39. Mędraś M, Bablok L (eds.). *Andropauza*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
40. Jankowska EA, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, et al. Reduction in circulating testosterone deteriorates exercise capacity in men with chronic heart failure. *Am J Cardiol* (submitted).
41. Jankowska EA, Jakubaszko J, Cwynar A, et al. Bone Mineral Status and Bone Loss over Time in Men with Chronic Heart Failure, and their Clinical and Hormonal. Unpublished data.
42. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, et al. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 766-71.
43. Jankowska EA, Grzesło A, Drohomirecka A, et al. Depression is common in men with chronic heart failure and is related to deficiencies in circulating gonadal and adrenal androgens (abstract).
44. Jankowska EA, Drohomirecka A, Grzesło A, et al. Depression: an ominous co-morbidity in men with chronic heart failure (abstract).
45. Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, et al. Heart failure as an inflammatory condition: potential role for androgens as immune modulators. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 673-80.
46. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3313-8.
47. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004; 90: 871-6.
48. Shahidi NT. Androgens and erythropoiesis. *N Engl J Med* 1973; 289: 72-80.
49. Gardner FH, Nathan DG, Piomelli S, et al. The erythrocythaemic effects of androgen. *Br J Haematol* 1968; 14: 611-5.
50. Ammus SS. The role of androgens in the treatment of hematologic disorders. *Adv Intern Med* 1989; 34: 191-208.
51. French Cooperative Group for Study of Aplastic Anemia and Refractory Anemias: A comparative study of high and low dose and four different androgens. *Scand J Haematol* 1986; 36: 346-352.
52. Rosenfeld RG, Northcraft GB, Hintz RL. A prospective, randomized study of testosterone treatment of constitutional delay of growth and development in male adolescents. *Pediatrics* 1982; 69: 681-7.
53. Arrigo T, Cisternino M, Luca De F, et al. Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 511-7.
54. Coodley GO, Coodley MK. A trial of testosterone therapy for HIV-associated weight loss. *AIDS* 1997; 11: 1347-52.
55. Fairfield WP, Treat M, Rosenthal DI, et al. Effects of testosterone and exercise on muscle leanness in eugonadal men with AIDS wasting. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2166-71.
56. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, et al. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003; 124: 1733-42.
57. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 870-8.
58. Wolf SE, Thomas SJ, Dasu MR, et al. Improved net protein balance, lean mass, and gene expression changes with oxandrolone treatment in the severely burned. *Ann Surg* 2003; 237: 801-10.

59. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 311: 1464-70.
60. Jankowska EA. Występowanie zespołu andropauzalnego a stan hormonalny mężczyzn, mieszkańców Wrocławia. Rozprawa doktorska. Biblioteka Zakładu Antropologii PAN, Wrocław 2002.
61. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3681-5.
62. Morley JE. Testosterone, depression and cognitive function. In: Lunenfeld B, Gooren L (eds.). *Textbook of men's health. Parthenon Publishing Group, London* 2002; 401-7.
63. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, et al. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360-7.
64. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004; 90: 871-6.
65. Smith AM, Jones RD, Channer KS. The influence of sex hormones on pulmonary vascular reactivity: possible vasodilator therapies for the treatment of pulmonary hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 9-15.
66. Arnlöv J, Pencina MJ, Amin S, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med* 2006; 145: 176-84.
67. Satoh M, Matter CM, Ogita H, et al. Inhibition of apoptosis-regulated signaling kinase-1 and prevention of congestive heart failure by estrogen. *Circulation* 2007; 115: 3197-204.
68. Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 909-15.
69. Tep-areenan P, Kendall DA, Randall MD. Testosterone-induced vasorelaxation in the rat mesenteric arterial bed is mediated predominantly via potassium channels. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 735-40.
70. English KM, Jones RD, Jones TH, et al. Aging reduces the responsiveness of coronary arteries from male Wistar rats to the vasodilatory action of testosterone. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 77-82.
71. English KM, Jones RD, Jones TH et al. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium antagonistic action. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 455-8.
72. Jones RD, English KM, Pugh PJ, et al. Pulmonary vasodilatory action of testosterone: evidence of a calcium antagonistic action. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 814-23.
73. Malkin CJ, Morris PD, Pugh PJ, et al. Effect of testosterone therapy on QT dispersion in men with heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1241-3.
74. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 57-64.
75. Malkin CJ, Jones TH, Channer KS. The effect of testosterone on insulin sensitivity in men with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 44-50.