

Zespół niedoboru testosteronu — rozpoznawanie i leczenie na podstawie norm stężenia testosteronu należnych dla wieku

Testosterone deficiency syndrome — diagnosis
 and treatment — based on age-related
 testosterone referent levels

Andrzej Gomuła^{1, 2}, Michał Rabijewski³

¹Institut Andropauzy Fundacji MEDAN

²Centrum Medyczne MAG

³Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Streszczenie

Wstęp. Wraz z wiekiem zmniejsza się u mężczyzn produkcja androgenów, co jest wynikiem naturalnego procesu starzenia. Stężenie testosteronu całkowitego obniża się średnio 1% rocznie. Proces ten powoduje specyficzne objawy, nie tylko ze strony sfery seksualnej, ale także obniżenie gęstości mineralnej kości, zmiany składu ciała, większe prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu metabolicznego, cukrzycy i chorób układu krążenia. Jeżeli niskim stężeniom testosteronu towarzyszą objawy kliniczne hipogonadyzmu — rozpoznaje się wówczas zespół niedoboru testosteronu (TDS). Według dotychczasowych poglądów występuje on u około 6–12% mężczyzn po 45. roku życia. Diagnoza TDS opiera się na oznaczeniach hormonalnych i ocenie objawów klinicznych. Terapia zastępcza testosteronem jest powszechną, bezpieczną i skuteczną metodą leczenia 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 1- i 2-procentowe preparaty testosteronu w żelu. Inną metodą, znaną od ponad 50 lat, przeżywającą obecnie swój renesans, jest indukowanie endosyntezy T poprzez podawanie gonadotropiny kosmówkowej. Jednak bez względu na sposób leczenia, najważniejszą rzeczą jest ustalenie wskazań — norm określających deficyt T oraz norm T należnych dla wieku, stanowiących podstawę w czasie terapii. Praca jest pierwszą w skali światowej próbą ustalenia norm stężenia T w różnych grupach wiekowych.

Materiał i metody. Podstawą do określenia normy stężenia testosteronu w różnych przedziałach wiekowych była retrospektywna analiza 1267 badanych mężczyzn, w tym 908 leczonych z powodu TDS w latach 2000–2007 w Centrum Medycznym MAG w Warszawie. W terapii zastosowano metodę indukowania endosyntezy T, poprzez podawanie gonadotropiny łożyskowej (hCG).

Wyniki. Analiza pacjentów poddanych terapii pozwoliła wykazać, że ustąpienie objawów TDS następuje przy znacznie wyższych niż dotychczas przyjmowano stężeniach T.

Uzyskane w trakcie terapii stężenia T były następstwem fizjologicznej syntezy T w komórkach Leydiga i na podstawie tych wartości ustalono stężenia T należne dla poszczególnych grup wiekowych.

Wnioski. Przedstawiony materiał własny pozwala stwierdzić, że przyjmowane dotychczas minimalne normy stężenia T, przy których zaleca się wdrożenie leczenia, są zdecydowanie zbyt niskie, a wdrażanie tera-

pii podnoszącej stężenie T dopiero w chwili, kiedy przez wiele lat, w wyniku deficytu T nastąpiły nieodwracalne zmiany anatomiczne, wydaje się wyraźnie spóźnione, co działa na szkodę mężczyzny.

Seksuologia Polska 2010; 8 (1): 1–16

Słowa kluczowe: testosteron, zespół niedoboru testosteronu, hCG

Abstract

Introduction. Androgen production decreases with men's age, which is a result of the natural process of ageing. Total testosterone concentration decreases by average 1% a year. This process results in specific signs and symptoms, which are not only associated with the sexuality, but also negatively affect the bone mineral density and body content, increase the likelihood for metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease. If low testosterone concentration is accompanied by hypogonadism clinical manifestations, the diagnosis is Testosterone Deficiency Syndrome (TDS). It is estimated that the syndrome affects 6–12% of men older than 45 years. The diagnosis is based on measuring testosterone concentration and assessing clinical manifestations. TDS is typically treated with testosterone replacement therapy. Leveling off testosterone deficiency results in better quality of life, sexual efficiency and beneficially affects many metabolic parameters. In practice, it influences the length and quality of life significantly. The present-day therapy is mainly based on testosterone esters used intramuscularly or 1% and 2% testosterone gel (topically). Another method, which has been known for over 50 years and is now enjoying its renaissance, is inducing testosterone endosynthesis by administering hCG. Yet, regardless of which therapy is applied, the most important is to establish standards for testosterone deficiency and standards for normal age-related testosterone levels, which will make the reference values in therapy. The present study is the first attempt worldwide to establish reference values for T concentrations in different age groups.

Material and methods. The basis for defining reference values of testosterone concentration in various age groups was a retrospective analysis of 1267 men examined, including 908 treated for TDS at the MAG Medical Center in Warsaw between 2000 and 2007. The therapeutic method was that of inducing T endosynthesis by administering hCG.

Results. The analysis of the patients treated revealed that TDS manifestations relieve at much higher T concentrations than what has been believed so far.

T concentrations reached during the therapy resulted from physiological synthesis of testosterone in Leydig's cells. These results were the basis for establishing reference T concentrations relevant for particular age groups.

Conclusions. The own material presented in the paper shows that the minimal values of testosterone treated as reference values so far at which testosterone treatment is recommended to be initiated, are definitely too low. Introducing T therapy only when the testosterone deficit has resulted in irreversible anatomical changes and lesions seems to be clearly delayed, and is harmful to men.

Polish Sexology 2010; 8 (1): 1–16

Key words: testosterone, testosterone deficiency syndrome, hCG

Wstęp

Jeszcze nigdy tempo przyrostu liczby mieszkańców Ziemi nie było tak szybkie, jak obecnie. Jedną z konsekwencji tego procesu jest zwiększanie się z każdym rokiem populacji ludzi w starszym wieku. Na przestrzeni ostatnich 50 lat (1950–2000) przewidywana długość życia wzrosła u mężczyzn z 45,1 roku do 63,7 roku. Populacja osób powyżej 65. roku życia wykazuje niezwykle szybki przyrost. Obecnie osoby powyżej 65. roku życia stanowią w Europie 14,5% populacji. Odsetek ten wzrośnie w 2020 do 24,4%. Ocenia się, że w 2020 roku w Europie będzie mieszkać około 50 milionów mężczyzn po 65. roku życia [1].

Niestety wraz ze wzrostem długości życia coraz więcej osób cierpi na przewlekłe choroby, wymagające długotrwałego i kosztownego leczenia. Najczęstszymi chorobami wieku podeszłego są choroby układu

krążenia i choroby nowotworowe. Ocenia się, że choroby metaboliczne (głównie cukrzyca i zespół metaboliczny) oraz osteoporoza są najszybciej wzrastającymi przyczynami zmniejszenia sprawności intelektualnej i fizycznej osób w starszym wieku [2].

Jeszcze 20–30 lat temu panował pogląd, że jedyną przyczyną śmierci starszych osób jest naturalny proces starzenia, zjawisko nieuchronne i nieodwracalne. W ostatnich latach jednak wyraźnie zarysowała się teoria, że ten okres życia nie musi być nierozdzielnie związany z pogorszeniem jakości życia i chorobami przewlekłymi. Od wielu 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.

W proces starzenia zaangażowane są wszystkie narządy i układy ludzkiego organizmu. Nie wiadomo, które procesy odgrywają wiodącą rolę. Na pewno starzenie jest złożone, wieloczynnikowe, długoletnie, przebiega inaczej u każdego chorego, a dużą rolę odgrywają czynniki genetyczne i styl życia. Nie ulega jednak wątpliwości, że ogromną rolę w procesie starzenia odgrywają związane z wiekiem zmiany w czynności narządów wydzielania wewnętrznego, a u mężczyzn zwłaszcza zmniejszenie z wiekiem produkcji androgenów gonadalnych, prowadzący do deficytu testosteronu (TDS, *testosterone deficiency syndrome*) [3].

Testosteron (T, *testosterone*) odgrywa w życiu mężczyzny bardzo ważną rolę. Wpływa na: czynność mózgu, a więc kondycję psychiczną, zapewnia dobrą kondycję fizyczną i seksualną, podnosi zarówno libido, jak i potencję. Stymuluje system immunologiczny i wpływa na wiele przemian metabolicznych. Powoduje zmniejszenie kumulacji tkanki tłuszczowej, wpływa na masę i siłę mięśniową, zwiększa masę kostną i przyspiesza gojenie się ran [4]. Deficyt T prowadzi do powstania zespołu metabolicznego, powodującego zaburzenia wielu funkcji organizmu, takich jak: zaburzenia pamięci, trudności w zasypianiu, nadmierna nerwowość, pogorszenie zdolności kojarzenia i koncentracji, uderzenia gorąca, skłonności do depresji, zawroty i bóle głowy, obniżenie siły i masy mięśniowej, a także liczne dolegliwości ze strony układu krążenia [5].

Z punktu widzenia patofizjologii uznaje się, że TDS jest hipogonadyzmem mieszanym uwarunkowanym zmianami zachodzącymi zarówno w gonadach (komponenta hipogonadyzmu pierwotnego), jak i na poziomie ośrodkowych regulatorów czynności jąder: podwzgórza i przysadki (komponenta hipogonadyzmu wtórnego).

Podwzgórze i przysadka regulują, na zasadzie sprzężenia zwrotnego, czynność komórek Leydiga w jądrze. Hormonem podwzgórza tropowym w stosunku do komórek Leydiga jest gonadoliberyna (GnRH, *gonadotrophin-releasing hormone*). W wyniku jej działania na przysadkę dochodzi do syntezy lutropiny (LH, *luteinizing hormone*) i folitropiny (FSH, *follicle stimulating hormone*) w komórkach gonadotropowych. Gonadotropina LH stymuluje syntezę testosteronu przez komórki Leydiga w jądrze. Wraz z wiekiem pulsacyjne wydzielanie LH zostaje zaburzone. Pulsy stają się coraz rzadsze (zmniejszona częstotliwość), o mniejszej amplitudzie, przedłuża się natomiast czas ich trwania. Wydzielanie GnRH również ulega zaburzeniu. Odpowiedź podwzgórza na zmianę charakteru pulsów LH oraz obniżone wydzielanie androgenów jest nieadekwatna. Zjawisko to nazywa się dysregulacją podwzgórzowego generatora pulsów. Przyczyny zmian wydzielania pulsacyjnego GnRH

i LH są niejasne, ale podnosi się rolę czynników genetycznych oraz zmian wstecznych w komórkach gonadotropowych i mikrokrążeniu zwrotnym na osi podwzgórze–przysadka [6]. Dotychczas uważano, że obok dysfunkcji podwzgórzowo-przysadkowej, w etiopatogenezie andropauzy zasadniczą rolę odgrywają zmiany wsteczne zachodzące w gonadach. Proces zmniejszania się syntezy testosteronu rozpoczyna się około 35.–40. roku życia i jest niezwykle zmienny osobniczo. Zmiany w obrębie jąder charakteryzują się postępującym zmniejszeniem liczby komórek Leydiga oraz pogorszeniem ich czynności, stopniowym pogarszaniem funkcji komórek Sertoliego i w konsekwencji zmniejszeniem wydzielania inhibiny, upośledzeniem mikrokrążenia i ukrwienia komórek jąder oraz zmianami wstecznymi w obrębie podścieliska [7, 8].

Wyniki analizy materiału Centrum Medycznego MAG pozwalają stwierdzić, że dotychczasowe poglądy dotyczące etiologii TDS nie są zasadne. Jak wykazano w materiale 908 mężczyzn, leczonych metodą indukowania endosyntezy T, jest ona możliwa w każdej grupie wiekowej, ale fizjologicznie obniża się wraz z wiekiem. Jednak możliwość skutecznej endosyntezy zachowana jest do późnej starości, co przeczy poglądom o zaniku wraz z wiekiem czynności komórek Leydiga.

Celem pracy było przedstawienie problemu deficytu T u mężczyzn, jego rozpoznawania i leczenia oraz ustalenie norm stężenia testosteronu dla mężczyzn w różnych grupach wiekowych.

Materiał i metody

Podstawą do określenia normy stężenia testosteronu w różnych przedziałach wiekowych była retrospektywna analiza 1267 badanych mężczyzn, w tym 908 leczonych w latach 2000–2007 w Centrum Medycznym MAG w Warszawie. U pacjentów pobierano krew w godzinach porannych, na czczo i oceniano stężenia testosteronu całkowitego (TT, *total testosterone*) w nmol/l, LH (jm./l), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) (nmol/l) i estradiolu (pmol/l). Stężenia hormonów dokonywano przy użyciu zestawów RIA f-my Immunotech (Francja). Obliczano tak zwany wskaźnik deficytu testosteronu (WDT) według wzoru: stężenie testosteronu (ng/ml)/stężenie LH (jm./l) [9]. Wartość WDT wynoszącą poniżej 1 uznano za charakterystyczny, hormonalny wykładnik hipogonadyzmu związane go z wiekiem. U wszystkich pacjentów oceniano kliniczne objawy niedoboru testosteronu wyrażające się zmniejszeniem pewności siebie, zaburzeniami koncentracji i snu, rozdrażnieniem, zmniejszeniem siły

i masy mięśniowej oraz zaburzeniami wzrodu. Na podstawie WDT i/lub stanu klinicznego pacjenta, 908 z nich zostało poddanych terapii indukcji endosyntezy testosteronu przy użyciu hCG. Zastosowano preparaty: Biogonadyl (Biomed, Polska), Pregnyl (Organon, Holandia) i Choragon (Ferring, Niemcy), w dawce 5000 jm. co 3–4 dni. Kryteriami włączenia do leczenia była wartość WDT poniżej 1 i/lub kliniczne objawy niedoboru testosteronu. Z leczenia wykluczono pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Przed leczeniem, a także w jego trakcie (co 3 miesiące), pacjenci byli poddawani badaniom lekarskim obejmującym ocenę stanu hormonalnego (testosteron, SHBG, estradiol) oraz ocenę stężeń specyficznego antygenu sterczowego (PSA, *prostate-specific antigen*), badaniu laboratoryjnemu krwi — morfologia, lipidogram, glukoza, HbA_{1c}, ocenie czynności wątroby, badaniu urologicznemu (palpacyjnie przez kieszkię stolcową, ultrasonografia gruczołu krokowego) oraz pomiarowi ciśnienia krwi.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem testu *t*-Studenta oraz testu Wilcozona znakowanych rang. Za znamiennej statystycznie uznano wartość *p* poniżej 0,005. Analizy poszczególnych parametrów dokonano przy użyciu programu statystycznego STATA 10.0 (*Data Analysis and Statistical Software*).

Wyniki

Łącznej analizie poddano 1267 mężczyzn w wieku 20–89 lat. Średni wiek i liczebność badanych grup wiekowych podano w tabeli 1.

Tabela 1. Podział 1267 badanych mężczyzn na grupy wiekowe

Wiek	n = 1267
20–29	78 (6,15%)
30–39	102 (8,05%)
40–49	176 (13,89%)
50–59	367 (28,96%)
60–69	281 (22,17%)
70–79	213 (16,81%)
80–89	50 (3,94%)

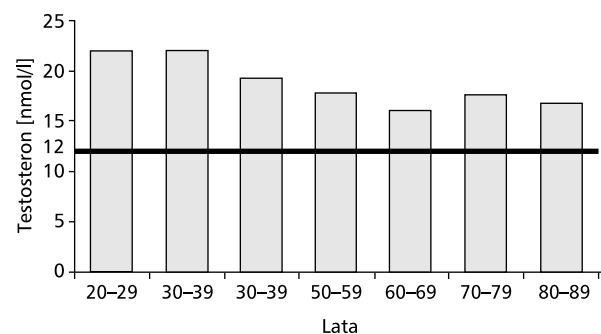
W grupie wiekowej 20–29 lat średnie stężenie T wynosiło 21,99 nmol/l, w wieku 30–39 lat — 21,91 nmol/l, w wieku 40–49 — 19,18 nmol/l, w wieku 50–59 lat — 17,74 nmol/l, w wieku 60–69 lat — 15,94 nmol/l, w wieku 70–79 lat — 17,66 nmol/l, a w wieku 80–89 lat — 16,65 nmol/l. Wartości stężenia T w poszczególnych grupach wieku (wartości minimalne i maksymalne, średnie, odchylenia standardowe i mediany) przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Stężenie testosteronu u 1267 mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych

Wiek	Testosteron [nmol/l]
20–29	n = 78
(min., maks.)	(4,64; 49,10)
Średnia (SD)	21,99 (9,33)
Mediana (25%, 75%)	19,75 (15,40; 26,20)
30–39	n = 102
(min., maks.)	(8,90; 46,80)
Średnia (SD)	21,91 (8,18)
Mediana (25%, 75%)	21,70 (15,80; 25,20)
40–49	n = 176
(min., maks.)	(3,40; 47,20)
Średnia (SD)	19,18 (8,92)
Mediana (25%, 75%)	17 (12,6; 24,30)
50–59	n = 367
(min., maks.)	(3,10; 53,50)
Średnia (SD)	17,74 (8,01)
Mediana (25%, 75%)	16,20 (12,10; 21,70)
60–69	n = 281
(min., maks.)	(2; 40,40)
Średnia (SD)	15,94 (6,68)
Mediana (25%, 75%)	15 (11,30; 19,70)
70–79	n = 213
(min., maks.)	(2,71; 45,60)
Średnia (SD)	17,66 (7,87)
Mediana (25%, 75%)	16,10 (12,70; 21,30)
80–89	n = 50
(min., maks.)	(3,70; 38,80)
Średnia (SD)	16,65 (7,55)
Mediana (25%, 75%)	15,75 (12; 20,60)

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Stwierdzono, że średnie wartości stężenia testosteronu są wyższe niż 12 nmol/l (dolnej granicy stężenia testosteronu) we wszystkich grupach wiekowych (ryc. 1).



Rycina 1. Średnie stężenia testosteronu u 1267 mężczyzn, w różnych grupach wiekowych. Czerwona linia na wykresie stanowi dolną normę testosteronu 12 nmol/l według *International Society for the Study of the Aging Male* [10, 11]

Tabela 3. Stężenie testosteronu poniżej 12 nmol/l w różnych grupach wiekowych u 1267 badanych mężczyzn

Wiek	n	%
20–29	9/78	11,5%
30–39	6/102	5,9%
40–49	37/176	21%
50–59	88/367	24%
60–69	78/281	27,8%
70–79	44/213	20,6%
80–89	12/50	24%

Zgodnie z normą (T < 12 nmol/l) w grupie wiekowej 20–29 lat deficyt T stwierdza się u 11,5%, w wieku 30–39 lat u 5,9%, w wieku 40–49 lat u 21%, w wieku 50–59 lat u 24%, w wieku 60–69 lat u 27,8%, w wieku 70–79 lat u 20,6%, a w wieku 80–89 lat u 24% badanych. Odsetek mężczyzn z niedoborem testosteronu w poszczególnych grupach wieku przedstawiono w tabeli 3.

W badanej grupie na podstawie wskaźnika niedoboru testosteronu deficyt testosteronu stwierdzono u 604/1219 (49,55%). Mniejsza liczba pacjentów, u których oznaczono WDT wynika z faktu braku wartości LH w badaniach wyjściowych u 48 pacjentów z grupy 1267. Zbiornicze zestawienie parametrów do oceny indeksu andropauzy u 1219 pacjentów przedstawiono w tabeli 4.

Na podstawie WDT wykazano narastanie częstości występowania niedoboru testosteronu wraz z wiekiem, co przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 4. Średnie wartości stężenia testosteronu, lutropiny i wskaźnika deficytu testosteronu

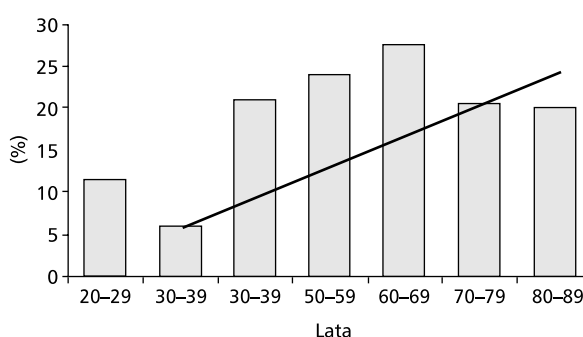
Parametr	n = 1219
T ng/ml	
(min., maks.)	(0,58; 15,41)
Średnia (SD)	5,22 (2,33)
Mediana (25%, 75%)	4,78 (3,59; 6,48)
LH	
(min., maks.)	(0,2; 47)
Średnia (SD)	5,8 (4,6)
Mediana (25%, 75%)	4,8 (3,3; 6,7)
T (ng/ml)/LH	
(min., maks.)	(0,02; 41,76)
Średnia (SD)	1,36 (1,67)
Mediana (25%, 75%)	1 (0,63; 1,61)
WDT < 1	604/1219 (49,55%)

T — testosteron; LH (*luteinizing hormone*) — lutropina; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

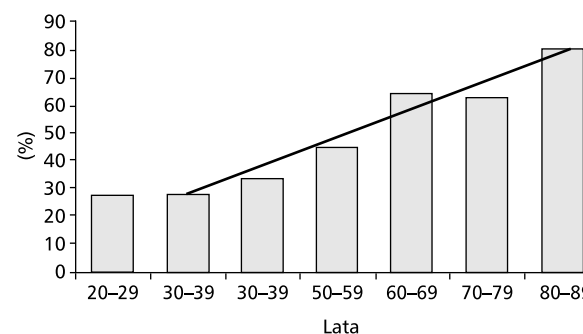
Tabela 5. Deficyt testosteronu w poszczególnych grupach wiekowych u 1219 mężczyzn określany na podstawie wskaźnika deficytu testosteronu

Wiek	WDT < 1
20–29	21/78 (28%)
30–39	29/101 (28,7%)
40–49	56/165 (33,9%)
50–59	160/355 (45,1%)
60–69	174/271 (64,2%)
70–79	124/197 (62,9%)
80–89	38/47 (80,85%)

WDT — wskaźnik deficytu testosteronu

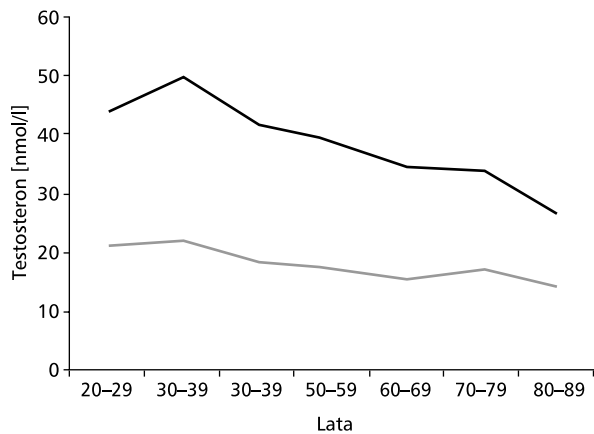


Rycina 2. Stężenie testosteronu poniżej 12 nmol/l w stosunku do wieku



Rycina 3. Wskaźnik niedoboru testosteronu w stosunku do wieku

Porównano dwa sposoby oceny deficytu T, oparte na normach światowych oraz WDT. Na rycinach 2 i 3 przedstawiono analizę tego samego materiału. W grupie 1267 pacjentów tylko 274 miało stężenie testosteronu poniżej 12 nmol/l, co stanowi 21,62%, natomiast zgodnie z WDT deficyt testosteronu miało 604 z 1219 mężczyzn, co stanowi 49,55%. Różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie. Jeśli nałożyć na dwa wykresy (ryc. 2, 3) linie łączące stężenie T u młodych mężczyzn, w wieku, kiedy mają najwyższe stężenie testosteronu (tj. w wieku 30–39 lat), okazuje się, że wyniki oceniające deficyt T oznaczany według nor-



Rycina 4. Stężenie testosteronu w różnych grupach wiekowych przed leczeniem (dolna linia wykresu) i w czasie terapii hCG (górną linia wykresu)

my T poniżej 12 nmol/l i WDT są rozbieżne. Jak wynika z ryciny 2, deficyt T nie narasta z wiekiem w sposób liniowy, a odchylenia od linii standardowej są znaczne. Natomiast, jak wynika z ryciny 3, przedstawiającej częstość występowania deficytu T, oparte go na WDT w różnych grupach wiekowych, można stwierdzić, że narastanie deficytu T z wiekiem ma charakter liniowy.

Jak wynika z ryciny 2, na podstawie najbardziej rygorystycznej normy stężenia T, jego deficyt mają głównie mężczyźni w wieku 60–70 lat, natomiast w grupie wiekowej 70–79 lat i 80–89 lat TSD występuje wyraźnie rzadziej.

Analiza tego samego materiału na podstawie WDT (ryc. 3) wykazuje liniowe narastanie deficytu T wraz z wiekiem.

Na podstawie wskaźnika deficytu testosteronu i/lub stanu klinicznego pacjenta, 908 z nich poddano terapii indukcji endosyntezy testosteronu przy użyciu hCG [12–14]. Stężenia testosteronu przed i w czasie leczenia hCG przedstawiono w tabeli 6, a graficznie na rycinie 4.

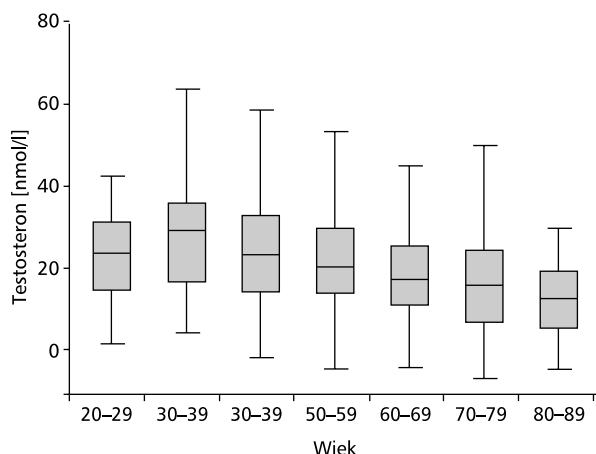
Za pomocą testu *t*-Studenta lub testu Wilcozona znakowanych rang zbadano, czy zmiana uzyskana w stężeniu T jest istotnie różna niż 0. Zarówno dla całej grupy, jak i w podziale na grupy wiekowe uzyskano wyniki istotne statystycznie.

W trakcie leczenia hormonalnego 908 pacjentów stężenie T w różnych grupach wiekowych wzrosło średnio o $88 \pm 128\%$. Równocześnie stwierdzono, że przy identycznej stymulacji hCG, możliwość endosyntezy w grupach 30–89 lat spada liniowo wraz z wiekiem i jest to zgodne z fizjologią (ryc. 5).

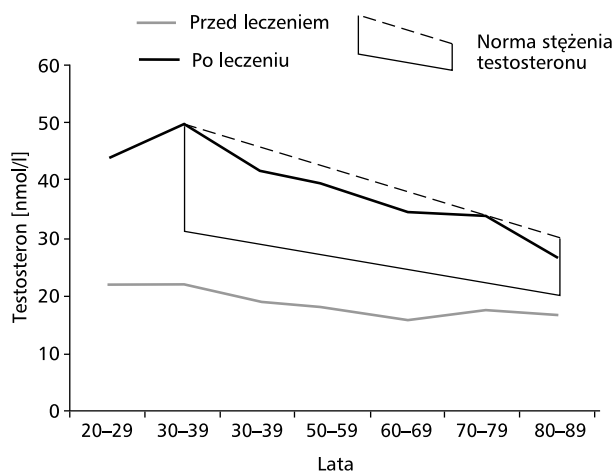
Tabela 6. Stężenie testosteronu (T) w grupach wieku przed (T-0) i w czasie terapii hCG (T-1)

Wiek	T-0 nmol/l	T-1 nmol/l	Zmiana	p
30–39	n = 63	n = 63	n = 63	
(min., maks.)	(8,9; 46,8)	(20,50; 96,20)	(3,9; 63,6)	< 0,001
Średnia (SD)	21,78 (8,31)	49,62 (16,12)	27,8 (13,5)	
Mediana (25%, 75%)	21,7 (15,9; 24)	46,80 (37,60; 60,40)	28,9 (16,6; 35,7)	
40–49	n = 131	n = 131	n = 131	
(min., maks.)	(6,3; 46,6)	(11,40; 78,20)	(–2,1; 58,5)	< 0,001
Średnia (SD)	18,5 (8,47)	41,72 (14,36)	23,2 (12,09)	
Mediana (25%, 75%)	16,5 (12,3; 23,6)	39,60 (31,60; 50,50)	23,13 (13,8; 32,6)	
50–59	n = 277	n = 277	n = 277	
(min., maks.)	(3,1; 46,4)	(10,30; 78,30)	(–4,9; 62,6)	< 0,001
Średnia (SD)	17,14 (7,72)	39,23 (12,63)	22,08 (11,7)	
Mediana (25%, 75%)	15,7 (11,9; 20,5)	38,50 (29,80; 46,20)	20,1 (13,7; 29,6)	
60–69	n = 205	n = 205	n = 205	
(min., maks.)	(2,71; 40,4)	(7,50; 82,30)	(–4,3; 69,2)	< 0,001
Średnia (SD)	15,59 (6,45)	34,48 (13,32)	18,9 (11,99)	
Mediana (25%, 75%)	14,4 (10,8; 19,1)	32,30 (24,70; 41,90)	16,8 (10,6; 25)	
70–79	n = 154	n = 154	n = 154	
(min., maks.)	(2,71; 45,6)	(6,80; 89)	(–7,2; 59)	< 0,001
Średnia (SD)	17,09 (7,5)	34,08 (14,83)	16,99 (13,32)	
Mediana (25%, 75%)	15,15 (12,5; 19,9)	32 (23,50; 42,70)	15,6 (6,3; 24,2)	
80–89	n = 29	n = 29	n = 29	
(min., maks.)	(3,7; 27,8)	(11,50; 48,50)	(–4,9; 29,6)	< 0,001
Średnia (SD)	14,39 (5,43)	27,10 (10,36)	12,72 (9,86)	
Mediana (25%, 75%)	14,8 (12; 17,6)	24,50 (18,80; 35,40)	12,4 (5,4; 19)	

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe



Rycina 5. Możliwości endosyntezy testosteronu w grupach wiekowych



Rycina 6. Proponowane normy stężenia testosteronu w różnych grupach wiekowych, oparte na fizjologicznych możliwościach endosyntezy testosteronu

Tabela 7. Normy stężenia testosteronu (T) w różnych grupach wiekowych, oparte na analizie potencjalnych możliwości endosyntezy testosteronu, stwierdzonej u 908 leczonych

Wiek	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
T [nmol/l]	33,5-49,6	27,3-41,7	26,6-39,2	21-34,4	19,2-34,0	16,7-27,1

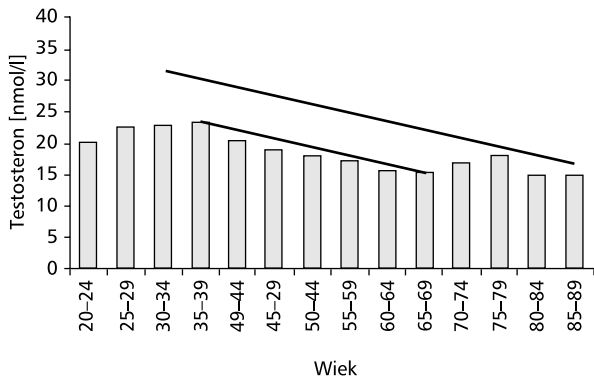
Możliwość endosyntezy T zmniejsza się wraz z wiekiem. W wieku 30-39 lat średni wzrost stężenia testosteronu wynosił średnio 128%, w wieku 40-49 lat wynosił średnio 126%, w wieku 50-59 lat — 129%, w wieku 60-69 lat — 121%, w wieku 70-79 lat — 99%, a w wieku 80-99 lat — 88%. Pełne wartości poszczególnych parametrów określających możliwość endosyntezy T w grupach wieku przedstawiono w tabeli 6.

Na podstawie powyższej analizy stężeń testosteronu, występujących fizjologicznie, bez leczenia i w trakcie stymulacji endosyntezy testosteronu, postanowiono utworzyć fizjologiczną normę stężenia testosteronu skorelowaną z wiekiem pacjenta. W trakcie stymulacji endosyntezy testosteronu uzyskano jego stężenia, przy których pacjenci odczuwali wyraźnie lepsze samopoczucie, poprawę kondycji fizycznej, wzrost libido i potencji oraz poprawę parametrów biochemicznych krwi (normalizacja lipidogramu, obniżenie stężenia HbA_{1c}). Dlatego przyjęto te wartości jako normę w poszczególnych grupach wiekowych. Odchylenia standardowe wzrostu stężenia testosteronu, w czasie indukowania endosyntezy przy użyciu hCG, są różne w grupach wiekowych. Uwzględniono ten fakt w ustalaniu norm stężenia testosteronu w różnych grupach wieku. Przyjęto założenie, że normą stężenia testosteronu dla danej grupy wiekowej jest wartość pomiędzy średnim najwyższym stężeniem T

uzyskany w trakcie indukowania endosyntezy z użyciem hCG a jednym odchyleniem standardowym w danej grupie wiekowej. Normy te zobrazowano graficznie na rycinie 6, a dane liczbowe ujęto w tabeli 7.

W trakcie retrospektywnej analizy posiadanego materiału stwierdzono, że kondycja hormonalna dzisiejszych młodych mężczyzn jest wyraźnie gorsza niż ta, jaką mieli ich ojcowie w swojej młodości. Wykazano bowiem, że ich stężenie testosteronu to zaledwie 2/3 stężenia testosteronu ich ojców. Jeśli postawić linię równoległą do spadku stężenia testosteronu wraz z wiekiem w grupie wiekowej 35-40 lat do 65-70 lat i wykreślić ją wstecznie, od wieku 85-90 lat do lat wcześniejszych, okaże się, że nasi ojcowie w wieku lat 30-35 mieli stężenie testosteronu znacznie wyższe niż ich potomkowie w porównywalnym wieku (ryc. 7).

Z ryciny 7 wynika, że stężenie T u dzisiejszych młodych mężczyzn w wieku 30-35 lat wynosi średnio 23 nmol/l, podczas gdy stężenie T u ich przodków, w wieku 85-89 lat, wynosiło średnio 17,2 nmol/l, tak więc rozpiętość stosowanej dotychczas normy na stężenie T, mająca rozrzut 31 nmol/l, obecnie tak się zawęża, że różnica w stężeniu T młodych i starszych mężczyzn wynosi zaledwie 5 nmol/l, czyli 16% w stosunku do rozpiętości normy 10-42 nmol/l [15]. Praktycznie oznacza to, że obecnie młodzi mężczyźni mają o około 35% mniejsze stężenie T niż ich przodkowie.



Rycina 7. Stężenie testosteronu u mężczyzn w wieku 20–90 lat i prawdopodobna linia obrazująca stężenie testosteronu ich ojców w przeszłości

Dyskusja

Pojęcie „męskiego klimakterium” znane jest od 60 lat [16], a mimo to do dziś nie zostało jednoznacznie zdefiniowane. Przez dziesięciolecia wielokrotnie zmieniały się nazwy dla stanu klinicznego, który spowodowany jest deficytem testosteronu, co jednoznacznie dowodzi braku pewnego oparcia o niepodważalne fakty. Po terminach andropenia, sarkopenia, wropauza, pojawił się termin andropauza [17], który zagościł na dobre w medycynie. Na świecie powstało wiele towarzystw naukowych z pojęciem andropauzy w centralnym miejscu. Ale sam termin andropauza jest błędny z założenia. Takiego zjawiska jak pauza, przerwa w produkcji testosteronu u mężczyzny — nie ma. Wszak pauza to taki stan w wykonywaniu czynności jak jego przerwanie, a po pauzie (przerwie) następuje powrót do wykonywania czynności jak przed pauzą.

Pod koniec ubiegłego tysiąclecia powstało pojęcie *Androgen Deficiency in Aging Male* lub *Androgen Deficiency in Adult Male* (ADAM) [18]. Należy podkreślić, że dorosły mężczyzna ma 20–25 lat, a starzejący się mężczyzna według *International Society for the Study of the Aging Male* (ISSAM) to pan w wieku ponad 60–65 lat [19]. I tu powstaje dylemat — problem deficytu testosteronu dotyczy wyłącznie starszych panów czy młodszych, dorosłych mężczyzn?

Deficyt testosteronu doczekał się kolejnej nazwy — PADAM (*partial androgen deficiency in aging male*), który nie dość jasno definiuje niedobór T. W pojęciu tym brakuje określenia granicznego stężenia T, a więc wartości, poniżej której można rozpoznać deficyt. Z tego powodu termin PADAM w ogóle nie powinien być stosowany. Co to znaczy częściowy deficyt? W żadnym systemie księgowym nie istnieje pojęcie częściowego deficytu — jest albo go nie ma. Czy kobieta może być częściowo w ciąży?

Pojawił się też kolejny termin — wtórny lub późno ujawniający się hipogonadyzm (*late-onset hypogonadism*), ale nadal nie prezentował on istoty problemu [3]. Skoro kliniczne objawy deficytu androgenów pojawiają się już na przełomie czwartej i piątej dekady [20] (35–45 lat), czyli w pierwszej połowie życia, to czy można mówić, że hipogonadyzm pojawia się późno?

Najnowsza nazwa choroby, która dotychczas nie została jednoznacznie zdefiniowana, to zespół deficytu testosteronu — *testosterone deficiency syndrome* [3] — obecnie modny termin. Ale nauka i moda kierują się zupełnie innymi kryteriami. W modzie liczy się sukces jednego sezonu, a w nauce — konkretne, niepodważalne fakty, które stanowią podstawę na wiele lat. Tymczasem deficyt testosteronu — a więc zjawisko niekorzystne, prowadzące do różnych zaburzeń metabolicznych czy patologii tkankowych — nie został dotąd nazwany mianem choroby.

Według definicji zawartej w Standardach Endokrynologii [21] „zespół deficytu testosteronu objawia się zmniejszeniem libido i potencji, stałym zmęczeniem, pogorszeniem samopoczucia i jakości snu, nerwowością, uderzeniami gorąca, obniżeniem stężenia testosteronu i wzrostem stężenia gonadotropin w surowicy”. Natomiast według definicji ISSAM, *International Society of Andrology* (ISA) i *European Association of Urology* (EAU) [11] jest to „zespół kliniczny i biochemiczny związany ze starzeniem się, charakteryzujący się typowymi objawami oraz obniżonym stężeniem T w surowicy krwi. Może on powodować znaczne pogorszenie jakości życia i negatywnie wpływać na czynność wielu narządów i układów”.

Obecnie przyjmuje się, że stężenie testosteronu spada wraz z wiekiem o $0,8 \pm 1\%$ w skali roku [22, 23]. Równocześnie stężenie testosteronu wolnego i związanego z albuminami (testosteronu biodostępnego) obniża się o 2% rocznie [22]. Współistnienie otyłości, nadużywania alkoholu, cukrzycy, nadciśnienia, chorób serca, chorób nowotworowych i choroby wrzodowej pogłębiało te niekorzystne zmiany [24].

Dodając do tego wzrost stężenia białek nośnikowych, istotnie obniżone stężenie testosteronu obserwuje się u około 8% mężczyzn w wieku 40–60 lat i 20% w wieku 60–80 lat [23].

I tu powstaje pytanie — jak obliczyć spadek T w czasie życia mężczyzny: czy według stanu hormonalnego dzisiejszej młodzieży, stanu hormonalnego ich ojców, dziadków w okresie ich młodości. Stężenia T u mężczyzn w wieku ponad 70 lat nierzadko sięgają bowiem górnych zakresów dzisiejszych norm. I kolejne pytanie: jakie stężenie T miał w wieku 30 lat mężczyzna, u którego obecnie, w wieku ponad 70 lat

ma ono wartość w granicach 30–35 nmol/l? Logika nakazuje przypuszczać, że znacznie wyższe niż przewidują dzisiejsze normy. Można więc stwierdzić, że z jednej strony społeczeństwa świata starzeją się, ale równocześnie kondycja biologiczna dzisiejszej młodzieży pozwala przypuszczać, że w takim stanie hormonalnym (i wynikającym z tego stanie metabolicznym) dzisiejsza młodzież nie podniesie parametru długości życia człowieka — jest wysoce prawdopodobne, że oni umrą znacznie wcześniej niż ich przodkowie.

Przyczyny tych zmian są również złożone, a istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, tryb życia, nałogi, przyjmowane leki, toksyny (wolne rodniki), masa ciała, a także trudne do precyzyjnego zdefiniowania aspekty psychiczne i socjalne (przewlekły stres, stan emocjonalny i psychiczny, pozycja zawodowa i społeczna).

Testosteron jest syntetyzowany w ilości około 7 mg dziennie w rytmie dobowym, z najwyższym wydzielaniem do krwiobiegu w godzinach porannych i najmniejszym w godzinach popołudniowych. Jednym z objawów andropauzy jest spłaszczenie rytmu dobowego wydzielania testosteronu, to znaczy stężenia poranne i wieczorne nie różnią się istotnie od siebie.

Tylko niewielka pula zsyntetyzowanego testosteronu krąży w krwiobiegu w postaci wolnej (fT) — około 2%. Pozostała jest związana z transkortyną (CBG, *cortico-steroid binding globulin*) — około 2%, albuminami osocza (40%) oraz SHBG — około 58%. Postacią aktywną biologicznie jest tylko wolny testosteron (fT, *free testosterone*). Natomiast słabe połączenie z albuminami osocza stanowi pulę testosteronu gotową w każdej chwili do wykorzystania w miarę potrzeb organizmu.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stężenie SHBG wzrasta wraz z wiekiem o około 1–1,2% rocznie od 40. roku życia. Postępujący wzrost stężenia SHBG zmniejsza aktywną biologicznie frakcję testosteronu, pogłębiając hipogonadyzm.

Wraz z wiekiem zmniejsza się u mężczyzn także synteza estrogenów. Wyniki ostatnich badań wskazują, że estrogeny odgrywają niezwykle istotną rolę w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu organizmu mężczyzny (metabolizm tkanki kostnej, funkcja ośrodkowego układu nerwowego). Stężenie estradiolu zmniejsza się wraz z wiekiem u mężczyzn. W większości powstaje on w wyniku aromatyzacji, która zachodzi przy współudziale aromatazy w lipocytach obwodowej tkanki tłuszczowej (zwłaszcza wisceralnej).

Obecnie TDS rozpoznaje się wtedy, gdy współwystępują niskie stężenia testosteronu i objawy klinicz-

ne hipogonadyzmu, a więc stwierdzenie tylko i wyłącznie niedoboru testosteronu nie upoważnia do rozpoznania TDS.

Biochemiczny niedobór testosteronu: według badań przeprowadzonych u 2162 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, częstość biochemicznych wyznaczników niedoboru testosteronu u mężczyzn powyżej 45. roku życia wynosiła 38,7% [25]. Spośród tych mężczyzn 66% miało jeden lub kilka objawów klinicznych niedoboru testosteronu, a więc u 25,5% mężczyzn współwystępowały objawy kliniczne i wykładniki biochemiczne. W badaniu z 2001 roku przeprowadzonym u 890 mężczyzn wykazano, że 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 [24]. Wyniki badań Mulligana i wsp. oraz Harmana i wsp. pokazują częste występowanie niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn, jeśli posłużyć się tylko wskaźnikami biochemicznymi [24, 25]. Natomiast częstość występowania TDS, a więc uwzględniając już objawy kliniczne, różni się znacznie w zależności od zastosowanych metod i kryteriów. Wynika to z faktu, że nie ma patognomicznych objawów tego zespołu u starszych mężczyzn. Wydaje się, że najbardziej miarodajne dane pozyskano w pracy Araujo i wsp. [26] na podstawie populacji uczestników badania *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), opierając się na następującej definicji roboczej TDS: obecność przynajmniej 3 z 8 objawów hipogonadyzmu (dysfunkcja erekcyjna 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), stężenie TT poniżej 6,94 nmol/l (2 ng/ml) lub stężenie TT pomiędzy 6,94 a 1,88 nmol/l (2–4 ng/ml) oraz FT poniżej 0,31 nmol/l (89 pg/ml). Średnia częstość TDS wynosiła 6% na początku i wzrosła do 12,3% w czasie 10-letniej obserwacji tej grupy mężczyzn.

Istotnym problemem w rozpoznawaniu TDS jest brak powszechnie akceptowanej dolnej granicy normy testosteronu. Dotychczas przyjmowano różne wartości minimalnego stężenia testosteronu, uznawane za próg, którego nie należy przekraczać i poniżej którego należy wdrożyć substytucję hormonalną. Ale te wartości progowe były rozbieżne — od 8,67 nmol/l do 12,12 nmol/l (rozrzut prawie 40%) [10, 19, 27–30].

Dotychczas 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 odpo-

wiednich rekomendacji i wahają między 2,3 ng/ml a 3,5 ng/ml (8–12 nmol/l) [6, 30, 31]. Jest to związane z faktem przeprowadzenia badań na różnych populacjach i z zastosowaniem różnych metod laboratoryjnych oceny stężeń tego hormonu. Nie ma prostej, liniowej korelacji między objawami klinicznymi hipogonadyzmu a stężeniami TT.

Zalecenia opracowane przez ISSAM, ISA i EAU [11] podają następujące wartości w celu zastosowania w codziennej praktyce:

- w przypadku stężenia w surowicy TT poniżej 8 nmol/l (2,31 ng/ml) lub FT poniżej 180 pmol/l (52 pg/ml) pacjent wymaga leczenia zastępczego testosteronem;
- w przypadku stężenia TT powyżej 12 nmol/l (3,46 ng/ml) lub FT powyżej 250 pmol/l (72 pg/ml) pacjent nie wymaga leczenia zastępczego testosteronem;
- można rozważyć próbę leczenia zastępczego testosteronem u mężczyzn z objawami klinicznymi TDS i stężeniami TT pomiędzy 8 a 12 nmol/l (od 2,3 l do 3,46 n/ml).

Powyższe wytyczne dość znacznie odbiegają od norm stężenia T przyjętych przez autorów. Wieloletnie obserwacje dużej grupy pacjentów dowiodły, że aby uzyskać u nich istotną poprawę stanu klinicznego, należy zdecydowanie podnieść stężenie T. Zalecenia ujęte w Standardach Endokrynologii wprowadzają pojęcie „indeksu niedoboru testosteronu” [21]. Został on wprowadzony przez Zgliczyńskiego i wsp. w 2003 roku [9] i jest pomocny przy diagnostyce pacjentów z niskimi/prawidłowymi (granicznymi) stężeniami testosteronu. Gdy objawom klinicznym TDS towarzyszą stężenia testosteronu całkowitego między 3,5 a 4 ng/ml pomocne jest stosowanie wskaźnika T (ng/ml)/LH (jm./ml) odzwierciedlającego złożoną, podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową etiopatogenezę tego zespołu. Przy wartościach T/LH ≤ 1 należy zastosować leczenie podnoszące stężenie testosteronu przez okres 3–6 miesięcy, ocenić jego rezultaty i ponownie zweryfikować wskazania do leczenia.

Definicja TDS mówiąca, że jest to współistnienie niskich stężeń testosteronu wraz z istotnymi objawami klinicznymi jego niedoboru, jest nieprecyzyjna, a zatem nie pozwala na jednoznaczne określenie profilu pacjenta z podejrzeniem TDS. Objawy 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 TDS oraz od osobniczej wrażliwości mężczyzny na działanie testosteronu [11, 32]. Rozwinięty TDS oznacza występowanie takich objawów, jak: zmniejszenie masy i siły mięśniowej, obniżenie ener-

gii, pogorszenie koncentracji, obniżenie pożądania seksualnego, zaburzenia wzdru i zaburzenia metaboliczne [11, 33]. U pacjentów stosujących leczenie zastępcze testosteronem, pierwszymi objawami jego niedoboru po zaprzestaniu leczenia są obniżenie energii i libido [32]. Innym dowodem, że te dwa objawy są najbardziej czułymi markerami TDS, są wyniki badań przeprowadzonych u starszych mężczyzn, w których wykazano, że spośród 7 objawów TDS związanych z istotnym obniżeniem stężenia testosteronu, obniżenie libido i zmniejszenie energii (napędu) były tymi objawami, których częstość występowania istotnie wzrosła u pacjentów ze stężeniem TT poniżej 15 nmol/l (4,33 ng/ml), podczas gdy częstość zaburzeń snu, obniżonego nastroju i zaburzeń koncentracji wzrastała istotnie przy stężeniach TT poniżej 10 nmol/l (2,88 ng/ml), a w przypadku zaburzeń erekcji i uderzeń gorąca dopiero przy stężeniach TT poniżej 8 nmol/l (2,32 ng/ml) [34]. 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 niedoboru testosteronu [35]. W tabeli 8 pokazano najbardziej specyficzne i swoiste objawy TDS oraz objawy mniej specyficzne.

Zespół deficytu testosteronu jest często związany z innymi schorzeniami, takimi jak: cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny, choroba układu krążenia i zaburzenia wzdru (ED, *erectile dysfunctions*) [36]. Wyniki badań klinicznych wykazały, że mężczyźni z cukrzycą typu 2 mają istotnie częściej niedobór testosteronu [35]. Na podstawie badań epidemiologicznych ocenia się częstość występowania niskich stężeń testosteronu w tej populacji chorych na 20–64%, a różnice wynikają z tego, jakie oznaczano frakcje testosteronu (TT, FT czy testosteron biodostępny [BT]) [36]. W dużym badaniu populacyjnym mężczyzn w wieku powyżej 20. roku życia mężczyźni ze stężeniami TT i FT w najniższym kwartylu mieli 4-krotnie wyższą częstość występowania cukrzycy w porównaniu z mężczyznami ze stężeniami testosteronu w 1 kwartylu ($p = 0,04$) [37]. Mężczyźni z zespołem metabolicznym, definiowanym jako oporność insulinowa, otyłość brzuszna, zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze, także mają zwiększone ryzyko wystąpienia TDS [36]. W badaniu obejmującym 802 mężczyzn z zaburzeniami seksualnymi w średnim wieku 53,6 roku, stężenia TT wynosiły poniżej 8 nmol/l (2,31 ng/ml) u 11,9% mężczyzn z zespołem metabolicznym w porównaniu z 3,8% u pozostałej grupy mężczyzn ($p < 0,0001$) i stężenie TT zmniejszało się wraz ze wzrostem liczby parametrów definiujących zespół metaboliczny [38].

Tabela 8. Objawy charakterystyczne dla TDS, w tym objawy specyficzne, niespecyficzne oraz schorzenia, które często współwystępują z TDS [11, 28, 35]

Objaw specyficzny	Objaw niespecyficzny	Stany chorobowe związane z TDS
Zmniejszenie aktywności seksualnej i pożądania	Obniżenie energii, motywacji, pewności siebie	Cukrzyca typu 2
Zmniejszenie spontanicznych porannych i nocnych wzwodów	Obniżony nastrój, rozdrażnienie	Zespół metaboliczny
Ginekomastia, uczucie dyskomfortu w obrębie gruczołów piersiowych	Gorsza pamięć i koncentracja	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Zmniejszenie owłosienia ciała, 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		

TDS (*testosterone deficiency syndrome*) — zespół deficytu testosteronu; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

W innym badaniu przeprowadzonym u 400 mężczyzn w wieku 40–80 lat, stężenia TT i BT korelowały ujemnie z czynnikami ryzyka zespołu metabolicznego [38]. Istnieją dowody, że 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 FT i TT a ryzykiem rozwinęcia cukrzycy odpowiednio po 8 i 9 latach obserwacji (OR [*odds ratio*] = 2,7 dla mężczyzn z TT w najniższym kwartyle w badaniu *Rancho Bernardo Study*) [39, 40]. W metaanalizie badań klinicznych przeprowadzonej w 2003 roku przez Wu i von Eckardsteina wykazano, że choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*) występuje istotnie częściej u mężczyzn z niskimi stężeniami testosteronu w 16 z 32 analizowanych badań [41]. W badaniu *Hipogonadism In Males* (HIM) ryzyko stwierdzenia stężenia TT poniżej 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 [25]. W niedawno opublikowanym badaniu retrospektywnym obejmującym 858 mężczyzn, gdzie okres obserwacji wynosił do 8 lat, mężczyźni z niskim stężeniem TT poniżej 2,5 ng/ml mieli istotnie wyższą śmiertelność, nawet po nieuwzględnieniu w analizie przypadków śmierci w pierwszym roku obserwacji i przeprowadzeniu statystycznej analizy wieloczynnikowej (OR = 1,68) [42]. U 10–20% mężczyzn z zaburzeniami erekcji obserwuje się niskie stężenia testosteronu [43].

Metaanaliza 9 dużych badań, oceniających stężenia TT u mężczyzn z ED wykazała, że wynosiły one poniżej 3,0 ng/ml u 14,7% spośród 4342 mężczyzn powyżej 50. roku życia [28]. Niskie stężenia testosteronu są też często wiązane z osteoporozą. Ocena stężeń TT u mężczyzn powyżej 65. roku życia wykazała, że stężenia TT poniżej 2 ng/ml obserwowano dwukrotnie częściej u mężczyzn z osteoporozą w porównaniu z pacjentami z prawidłową masą tkanki kostnej (BMD, *bone mineral density*), a cechy osteopenii w obrębie bliższej nasady kości udowej były także znamienne wyższe u mężczyzn z niedoborem TT w porównaniu z pacjentami z prawidłowymi stężeniami TT (odpowiednio 22,5% i 8,6%; $p = 0,007$) [24]. 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.

Mimo możliwości współistnienia złożonych niedoborów hormonalnych u mężczyzn z objawami hipogonadyzmu (niedobór dehydroepiandrosteronu [DHEA] i hormonu wzrostu/IGF-1 [*insulin-like growth factor 1*]), obecnie leczeniem z wyboru jest stosowanie preparatów testosteronu.

Powstaje jednak zasadnicze pytanie: po co podawać mężczyźnie testosteron, skoro, jak wykazano we własnym materiale, do późnej starości ma on możliwość endosyntezy własnego testosteronu? Należy dodać, że długotrwałe podawanie T prowadzi w pierwszej kolejności do bezpłodności, a w dalszym czasie do nieodwracalnego zaniku jąder — mężczyzna jest do końca życia skazany na przyjmowanie T.

Tymczasem w czasie terapii hCG następuje skuteczny, dający dobre efekty kliniczne, wzrost stężenia T, czynność jąder ulega poprawie, a po przerwaniu terapii hCG pacjenci uzyskują taką samą syntezę własnego T, jaką mieli przed terapią hCG, a około 30% z nich ma stężenie T znacznie wyższe, niż mieli przed terapią, bez żadnej dodatkowej stymulacji hCG.

Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy oznaczyć stężenie TT, LH, obliczyć wskaźnik niedoboru testosteronu, przeprowadzić badanie urologiczne (*per rectum* [DRE, *digital rectal examination*], ultrasonografia transrektalna [TRUS, *transrectal ultrasound*]), oznaczyć stężenie PSA, u wszystkich mężczyzn powyżej 45. roku życia, a także oznaczyć morfologię krwi, stężenie lipidów, glikemię, stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), ocenić funkcję wątroby i w miarę konieczności wykonać badanie densytometryczne kości. W wybranych przypadkach, po konsultacji urologicznej, konieczne jest wykonanie biopsji gruczołu krokowego.

Dotychczas obowiązują wytyczne, według których bezwzględnie przeciwwskazaniami do leczenia preparatami testosteronu rak gruczołu krokowego i rak sutka, istotna policytomia oraz zaawansowane objawy z dolnych dróg moczowych (LUTS, *lower urinary tract symptoms*), wysokie IPSS (*International Prostatic Symptom Score*) i objawowa podpęcherzowa przeszkoda w odpływie moczu na tle gruczolaka stercza do czasu zlikwidowania przeszkody.

Wytyczne dotyczące terapii testosteronem w chorobach stercza powinny być poddane głębokiej rewizji. Cięży na nich bowiem wieloletnia presja poglądów Hugginsa i Hodgessa. W 1941 roku zaczęli oni tworzyć naukowe podstawy hormonalnego leczenia raka stercza [44]. W wyniku dalszych prac, w roku 1961 wysnuli teorię o negatywnym wpływie T na komórki prostaty. W przełomowej pracy, za którą otrzymali w 1966 roku Nagrodę Nobla, stwierdzili, że kastracja powoduje regresję raka stercza, natomiast T jego progresję [45].

Dziś wiadomo, że mnogość danych przeczących twierdzeniu, że T przyspiesza rozwój raka stercza, dowodzi wieloletniej, błędnej interpretacji wyników doświadczenia Hugginsa i Hodgessa, przeprowadzonego na podstawie obserwacji jednego pacjenta [46].

Poglądy Hugginsa i Hodgessa, usankcjonowane nagrodą Nobla, na wiele lat zablokowały teorie, że to właśnie deficyt T, a nie jego nadmiar, prowadzi do powstania gruczolaka i raka stercza. Jednak wielu autorów było innego zdania. Już przed 50 laty testosteron stosowany był u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W grupie 67 leczonych u 96% pacjentów z wysoko zaawansowanym klinicznie rakiem gruczo-

łu krokowego, w okresie obserwacji ponad 300 dni, nie stwierdzono pogorszenia stanu onkologicznego. Równocześnie stwierdzono, że brakuje jakiegokolwiek dowodu, że pogorszenie stanu trzech pacjentów było związane ze stosowaniem terapii testosteronowej i należy przypuszczać, że niekorzystna odpowiedź była raczej spowodowana naturalnym przebiegiem choroby niż skutkami działania T [47]. Podobne wyniki stosowania T u pacjentów z rakiem stercza — poprawę samopoczucia i zmniejszenie bólów kostnych — przedstawili w 1967 roku Prout i Brewer [48].

W 1974 roku Harbitz i Haugen jednoznacznie stwierdzili, że przyczyną gruczolaka i raka stercza jest deficyt testosteronu [49]. Ale dopiero w 2004 roku nastąpił zdecydowany przewrót w tym zakresie. W *European Urology* opublikowano pracę o znaczącym tytule — „Zapobieganie rakowi prostaty przez androgeny — eksperymentalny paradoks czy rzeczywistość kliniczna?” [50].

I tu powstaje pytanie: czy uznawać za słuszne dotychczasowe poglądy, oparte na błędzie Hugginsa i Hodgessa, za które dostali nagrodę Nobla, czy na faktach, absolutnie przeczących, że testosteron powoduje raka stercza. Nie podlega dyskusji fakt, że młody mężczyzna ma wysokie stężenie testosteronu i nie ma z tego powodu raka stercza. Natomiast wśród starców, którzy fizjologicznie z wiekiem mają coraz niższe stężenie testosteronu, u 70% stwierdza się utajoną formę raka stercza, z czego aż u 10% rozwinię się jawna klinicznie forma raka [51, 52].

Podobna sytuacja dotyczy gruczolaka stercza. Już w roku 1953 wykazano, że terapia hCG zmniejsza objawy spowodowane gruczolakiem stercza/LUTS [53]. Własne obserwacje pozwalają na stwierdzenie, że terapia hormonalna nie tylko nie nasila dolegliwości spowodowanych rozwojem gruczolaka stercza, ale wyraźnie zmniejsza dolegliwości w tym zakresie [54].

Względnie przeciwwskazaniami do terapii T 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 (objawów LUTS) nie jest przeciwwskazaniem do leczenia [11].

Deficyt testosteronu u chorych na raka stercza po prostatektomii radykalnej nie jest przeciwwskazaniem do wdrożenia substytucji androgenowej po zastosowaniu się do następujących wymogów: klinicznych i biochemicznych dowodów braku wznowy raka (PSA < 0,04 ng/ml) oraz co najmniej jednorocznego odstępu czasu od prostatektomii radykalnej. Konieczne jest ściśle monitorowanie leczenia pod kątem wznowy

nowotworu. Radykalna radioterapia raka stercza jest przeciwwskazaniem do substytucji testosteronu [11].

Według dotychczasowych obserwacji klinicznych leczenie preparatami testosteronu jest bezpieczne, szczególnie przy doborze 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. Nie jest to objaw niepożądany, jeżeli wartość hematokrytu nie przekracza 54%. W przypadku wyższych wartości konieczna jest weryfikacja dawki leku [33]. Również niewielkie powiększanie się gruczołu krokowego jest tylko odzwierciedleniem androgenizacji [55]. Inne „klasyczne” objawy uboczne związane ze stosowaniem metylotestosteronu oraz zbyt wysokich dawek testosteronu obecnie zdarzają się niezmiernie rzadko, jeżeli leczenie prowadzi się prawidłowo.

W czasie leczenia należy monitorować zarówno efekty fizjologicznego działania testosteronu, jak i stężenia osiągane w surowicy. Podczas stosowania substytucji 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. Natomiast podczas stosowania indukowania endosyntezy T (stosowania hCG) zarówno poprawa stanu klinicznego, jak i metabolicznego występuje już po 1–2 miesiącach.

Według dotychczasowych kryteriów 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:

1. wzrostu stężenia PSA powyżej 4 ng/ml;
2. wzrostu stężenia PSA powyżej 1,4 ng/ml w ciągu dowolnego 12-miesięcznego okresu leczenia;
3. wzrostu stężenia PSA powyżej 0,4 ng/ml w ciągu 12 miesięcy, uważając stężenie PSA po 6 miesiącach leczenia testosteronem za wyjściowe;
4. stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym gruczołu krokowego;
5. stwierdzenia powyżej 19 punktów według *American Urological Association* lub IPSS [33].

W trakcie terapii T dochodzi do nieznacznego, nieistotnego klinicznie wzrostu stężenia PSA w surowicy

krwi [56]. Natomiast w trakcie terapii hCG (w 3-letnim okresie obserwacji) dochodzi do statystycznie znaczącego spadku stężenia PSA o 20% [4].

Własne wieloletnie doświadczenia kliniczne wykazują, że nagły, znaczący wzrost PSA może nastąpić po przebytym jakimkolwiek zabiegu operacyjnym, czy wyłącznie infekcji, bez względu na jej umiejscowienie, lub zaostrzeniu przewlekłego stanu zapalnego. Fakt nagłego wzrostu PSA nie powinien ująć uwaźdze, ale nie jest równoznaczny z zaistnieniem czy rozwojem raka stercza.

W przypadku hematokrytu powyżej 54% należy wstrzymać terapię hormonalną, poczekać do czasu normalizacji wartości hematokrytu i ponownie podjąć, ale stosując zmniejszoną dawkę testosteronu. We własnym materiale nie zaobserwowano w wyniku terapii hCG przekroczenia granicznych wartości stężenia hematokrytu czy hemoglobiny.

Wyrównywanie niedoboru testosteronu związane z wiekiem ma pozytywny wpływ na wiele czynników. Obserwuje się poprawę jakości życia, zmniejszenie lub ustąpienie wielu objawów ze sfery psychiki i sfery seksualnej (zwiększenie pewności siebie, mniejszą drażliwość, poprawę nastroju) [57–59]. U około 60–70% mężczyzn obserwuje się wzrost libido, a poprawę funkcji erekcyjnej u około 30–40% badanych [59]. Poprawia się jakość snu, powracają marzenia senne, zmniejsza się potliwość i uderzenia gorąca. Ustępują stany depresyjne, a w ich miejsce pojawia się witalność. Poprawa ta w ogromnym stopniu wpływa na jakość życia i stan emocjonalny pacjentów [4, 18].

Stosowanie hormonalnego leczenia zastępczego u mężczyzn związane jest również z poprawą wielu wskaźników metabolicznych:

- wzrostu masy i siły mięśniowej [6, 27];
- wzrostu masy tkanki kostnej [1, 57, 60];
- poprawy profilu lipidowego osocza [16, 61];
- zmniejszenia insulinemii i insulinooporności [62];
- zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej i wzrostu beztłuszczowej masy ciała [60].

Z tego powodu leczenie hormonalne, podnoszące stężenie T, może być korzystne i zapobiegać wystąpieniu choroby wieńcowej, zespołu metabolicznego i cukrzycy.

Obecnie w terapii najszerszej stosuje się domięśniowe estry testosteronu oraz 1- i 2-procentowe preparaty testosteronu w żelu. Inną metodą, znaną od ponad 50 lat, przeżywającą obecnie swój renesans, jest indukowanie endosyntezy T poprzez podawanie gonadotropiny kosmówkowej [4, 12–14, 54, 63, 64]. Metoda ta, stosowana w terapii pacjentów omawia-

nych w tej pracy, jest nadzwyczaj bezpieczna. W czasie jej wieloletniego stosowania nie obserwowano żadnych powikłań. Potwierdzają to raporty Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych w Warszawie — w okresie ostatnich 14 lat nie stwierdzono u żadnego mężczyzny niepożądanego działania preparatów stosowanych w terapii, których aktywnym składnikiem jest hCG [65].

Tymczasem podczas terapii T już po trzech miesiącach u 40–90% mężczyzn dochodzi do azoospermii lub znaczącej oligozoospermii — uzyskuje się efekt antykoncepcyjny, czyli farmakologiczną sterylizację mężczyzn [66–73]. Fakt ten, szeroko publikowany od co najmniej 20 lat, nie jest jednak powszechnie znany, wręcz pomijany w informacjach o ubocznym działaniu testosteronu. W charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dołączonej do preparatu najnowszej generacji, zawierającego testosteron w żelu, istnieje jedynie informacja, że: „preparat Androtop nie jest przeznaczony do leczenia niepłodności lub impotencji” [74].

Porównanie działania testosteronu i gonadotropin na płodność było przedmiotem publikacji polskich autorów [75]. Stwierdzili oni, że terapia hormonalna urogonadotropinami, wśród mężczyzn obciążonych hipogonadyzmem hipogonadotropowym polepsza parametry nasienia, a terapia pochodnymi testosteronu nie pozwala na poprawę parametrów nasienia. Badani mężczyźni stosujący pochodne testosteronu nie mieli plemników w ejakulacji, zaś w grupie pacjentów leczonych urogonadotropinami uzyskano parametry nasienia pozwalające na posiadanie potomstwa. Autorzy ci wykazali, że urogonadotropiny dają w zakresie płodności lepsze efekty lecznicze niż pochodne testosteronu [75].

Terapia hormonalna jest stosowana u coraz młodszych mężczyzn. Należy wtedy pamiętać o problemie tak zwanego późnego ojcostwa — chęci posiadania dzieci przez mężczyznę w wieku 40–50 lat i starszych. Podawanie tym pacjentom testosteronu w znacznej mierze to uniemożliwi.

Czas pokaże, czy w przyszłości jako podstawowa stosowana będzie substytucja testosteronem czy indukowanie endosyntezy testosteronu poprzez podawanie hCG. Wobec realnego problemu starzenia się społeczeństw i narastania z wiekiem TDS konieczność terapii hormonalnej wydaje się nieunikniona.

I na zakończenie rzecz najważniejsza. Jeśli zgodnie z obecnie przyjętymi normami deficyt T występuje u około 6–12% mężczyzn po 45. roku życia, to problem nie jest tak istotny. Jeśli zaś na podstawie innych

kryteriów oceny WDT stwierdza się u 50% mężczyzn, to ranga problemu urasta do zupełnie innych rozmiarów. Wszystko to jest ściśle związane z przyjęciem realnych norm stężenia T w poszczególnych grupach wiekowych.

Wnioski

1. Obecnie jest już poza wszelką dyskusją, że deficyt T narastający z wiekiem wpływa niekorzystnie na szeroko pojętą biologię mężczyzny.
2. Przedstawiony materiał własny pozwala stwierdzić, że przyjmowane dotychczas minimalne normy stężenia T, przy których zaleca się wdrożenie leczenia, są zdecydowanie zbyt niskie.
3. Wdrażanie terapii podnoszącej stężenie T dopiero w chwili, kiedy przez wiele lat, w wyniku deficytu T nastąpiły nieodwracalne zmiany anatomiczne, wydaje się wyraźnie spóźnione, co działa na szkodę mężczyzny.

Piśmiennictwo

1. Snyder P.J., Peachey T.W., Hannoush P. i wsp. Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1966–1972.
2. Diczfalusy E. An aging humankind: is our future behind us? *The Aging Male* 1998; 1: 8–19.
3. Morales A., Schulman C.C., Tostain J. i wsp. Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately — the importance of accurate terminology. *Eur. Urol.* 2006; 50: 407–449.
4. Gomula A. Kiedy mężczyzna się starzeje. *Medan, Warszawa* 2007.
5. Werner W. The male climacteric. *J. Am. Med. Assoc.* 1939; 112: 1441–1443.
6. Snyder P., Peachey H., Berlin J. i wsp. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2670–2677.
7. Deslypere J.P., Vermulen A. Leydig cell function in normal men: effects of aging, life-style, residence, diet, and activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 59: 95.
8. Snyder P. Effects of Age on Testicular Function and Consequences of Testosterone Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2369–2372.
9. Zgliczyński S., Rabijewski M., Wiktorowicz-Dudek A. Wskaźnik andropauzy w rozpoznawaniu i leczeniu ujawniającego się z wiekiem hipogonadyzmu. *Endokrynologia Polska* 2003; 2 (54): 148–154.
10. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males; ISA, ISSAM and EAU recommendations. *The Aging Male* 2005; 8 (2): 59–74.
11. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. i wsp. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM and EAU recommendations. *Int. J. Andrology* 2005; 28: 125–127.
12. Gomula A. The influence of chorionic gonadotropin on the endogenous testosterone synthesis. 1st Asian ISSAM Meeting on the Aging Male. *Kuala Lumpur.* 1–4.03. 2001. *Aging Male*, 2001; 4: 85.
13. Gomula A. Clinical effects of hCG treatment — new method of hormonal replacement therapy. 3rd World Congress on the Aging Male, Berlin 2002.
14. Gould W. The male climacteric. *Medical Time* 1951; 79: 154–161.
15. Jakubowski Z., Kabata J., Kalinowski L., Szczepańska-Konkel M., Angielski S. Badania laboratoryjne w codziennej praktyce. *MAKmed, Gdańsk* 1998.
16. Wang C., Alexander G., Berman N. i wsp. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men — a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3578–3583.

17. Morley J.E., Perry III H.M. Andropause — an old concept in new clothing. *Clin. Geriatr. Med.* 2003; 19: 507–528.
18. Carruthers M. Androgen deficiency in the adult male. Taylor & Francis, 2004; London, Oxfordshire and New York.
19. Morales A., Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of the late-onset hypogonadism in males. *Officil recommendations of ISSAM. The Aging Male* 2002; 5: 74–86.
20. Mosby's Medical, Nursing and Allied Health Dictionary. wyd. 5, Mosby 1998, USA.
21. Zgliczyński S. Hipogonadyzm u starszych mężczyzn — "andropauza". W: Zgliczyński S., Zgliczyński W. (red.). *Standardy Endokrynologii, Narodowa Fundacja Endokrynologii Warszawa* 2002; 121–123.
22. Feldman H.A., Longcope C., Derby C. i wsp. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 589–598.
23. Kaufmann J.M., Vermeulen A. The decline of androgens levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr. Review* 2005; 26: 833–876.
24. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. i wsp. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men: Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 724–731.
25. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. i wsp. Prevalence of hypogonadism in males aged at 45 years; the HIM Study. *Int. J. Clin. Prac.* 2006; 60: 762–769.
26. Araujo A.B., O'Donnell A.B., Brambilla D.J. i wsp. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 5920–5926.
27. Bhasin S., Storer T.W., Berman N. i wsp. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 407–413.
28. Buvat J., Bou Jaoude G. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction. *World J. Urol.* 2006; 24: 657–667.
29. Griffin J., Wilson J. Disorders of the testes. W: *Principles of Internal Medicine*. wyd. 14, McGraw-Hill, Nowy Jork 1998; 2087–2097.
30. Schatzl G., Madersbacher S., Temml C. i wsp. Serum androgen levels in men. Impact of health status and age. *Urology* 2003; 61: 629–633.
31. Rabijewski M., Kubuj M., Zgliczyński S. Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem. *Endokrynol. Pol.* 2003; 3 (54): 293–300.
32. Kelleher S., Conway A.J., Hendelman D.J. i wsp. Blond testosterone threshold for androgen deficiency syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3813–3817.
33. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. i wsp. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1995–2010.
34. Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4335–4343.
35. Zitzmann M., Nieschlag E. Testosterone substitution: current modalities and perspectives. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol.* 2006; 3 (2): 109–116.
36. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes and metabolic syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Obes.* 2007; 14: 226–234.
37. Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I. i wsp. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2618–2623.
38. Corona G., Manucci E., Schulman C. i wsp. Patchobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur. Urol.* 2006; 50: 595–604.
39. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedic N.M. i wsp. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women, the Rancho Bernardo Study/Diabetes Care 2002; 25: 55–60.
40. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. i wsp. Testosterone, sex hormone binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 490–494.
41. Wu F.C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr. Rev.* 2003; 24: 183–217.
42. Shores M.M., Matsumoto A.M., Sloan K.L. i wsp. Low testosterone and mortality in male veterans. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1660–1665.
43. Roumequere T. Rationale for androgens and erectile dysfunction in 2006. *Eur. Urol.* 2006; 50: 898–900.
44. Huggins C., Stevens R.E., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: the effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch. Surg.* 1941; 43: 203–210.
45. Yano M., Imamoto T., Suzuki H. i wsp. The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. *Eur. Urol.* 2007; 51: 375–380.
46. Bonczyk M., Zdrojowy R., Makota D., Kołodziej A. Testosteron a rak stercza. *Urol. Pol.*, 2008; 61: 19–23.
47. Fowler J.E., Whitmore W.F. Jr The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J. Urol.* 1981; 126: 372–375.
48. Prout G.R., Brewer W.R. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer* 1967; 20: 1871–1878.
49. Harbitz T.B., Haugen O.A. Endocrine disturbances in men with benign hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 1974; 244 (supl. 1).
50. Algarte-Genin M., Cussenot O., Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur. Urol.* 2004; 46: 285–295.
51. Ribeiro M., Ruff P., Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1997; 20: 605–608.
52. Yano M., Imamoto T., Suzuki H. i wsp. The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. *Eur. Urol.* 2007; 51: 375–380.
53. Gould W. The male climacteric. *Medical Time* 1951; 79: 154–161.
54. Gomuła A., Twarkowski P. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na łagodny rozrost stercza. XXXII Kongres Naukowy Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Wrocław, 13–15.06.2002. *Urol. Pol.* 2002; 55/2A: 41.
55. Behre H.M., Bohmeyer J., Nieschlag E. i wsp. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1994; 40: 341–349.
56. Wang C., Alexander G., Berman N. i wsp. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men — a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3578–3583.
57. Rabijewski M., Adamkiewicz M., Zgliczyński S. Wpływ wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, gęstość mineralną kości i lipidy osocza u starszych mężczyzn. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1998; 100: 212–221.
58. Wang C., Alexander G., Berman N. i wsp. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men — a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3578–3583.
59. Yassin A.A., Saad F. Improvement of sexual functions in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J. Sex. Med.* 2007; 4: 20–28.
60. Katznelson L., Finkelstein J., Schoenfeld D. i wsp. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4358–4365.
61. 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.
62. Schubert M., Minemann T., Hubler D. i wsp. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 5429–5934.
63. Gomuła A. Deficyt androgenów a starzenie się mężczyzn. *Urol. Pol.* 2002; 55: 13–22.
64. Gomuła A. Wpływ hormonów płciowych i neurotransmiterów na funkcje i zachowania seksualne. *Seksuologia Polska* 2006; 4 (1): 21–33.
65. Raporty z lat 1996–2009 Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych w Warszawie — u autora.
66. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990; 336: 955–959.

67. Wallace E.M., Gow S.M., Wu F.C. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. I. Plasma luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone, estradiol, and inhibin concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 290–293.
68. Anderson R.A., Wu F.C. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once weekly administration.
69. Zhang G.Y., Gu Y.Q., Wang X.H., Cui Y.G., Bremner W.J. A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 3642–3647.
70. Weinbauer G.F., Schlatt S., Walter V., Nieschlag N. Testosterone-induced inhibition of spermatogenesis is more closely related to suppression of FSH than to testicular androgen levels in the cynomolgus monkey model (*Macaca fascicularis*). *J. Endocrinol.* 2001; 168: 25–38.
71. Baird D.T. Male contraception. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 735–762.
72. Anderson R.A., Waites G.M.H. Development of methods of male contraception: impact of the World Health Organization Task Force. *Fertil. Steril.* 2003; 80: 1–15.
73. Si-Tian L., You-Lun G., Cui-Hong L., Chang-Hai H. Hormonal contraception in Chinese men: variations in suppression of spermatogenesis with injectable testosterone undecanoate and levonorgestrel implants. *Asian J. Androl.* 2004; 6: 41–46.
74. Charakterystyka produktu leczniczego Androtop, żel 25 mg/saszetkę — pozwolenie nr 12266 z dnia 08.06.2006 na dopuszczenie leku do obrotu. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
75. Wdowiak A., Bakalczuk S., Bakalczuk G., Mroczkowski A., Jakiel G. Hypogonadyzm hypogonadotropowy u młodych mężczyzn — diagnoza i leczenie. *Endokrynol. Ped.* 2003; 4 (5): 43–46.