



**ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»**

---

# ΑΝΔΡΟΠΑΥΣΗ

---

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΟΥ

ΘΕΟΔΟΣΙΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΣΑΡΙΚΑ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**Ασημακόπουλος Βύρων** – Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής / Εργαστήριο Φυσιολογίας Αναπαραγωγής-Εξωσωματικής Γονιμοποίησης /ΔΠΘ(ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

**Δημήτριος Γουλής** – Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήμα Ιατρικής /ΑΠΘ

**Νικόλαος Νικολέττος** –Καθηγητής Τμήμα Ιατρικής / Εργαστήριο Φυσιολογίας Αναπαραγωγής-Εξωσωματικής Γονιμοποίησης /ΔΠΘ

Αλεξανδρούπολη, Φεβρουάριος 2016

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους καθηγητές μου κ. Βύρωνα Ασημακόπουλο και Νικόλαο Νικολέττο, που μας καθοδήγησαν αυτόν τον χρόνο στο πολύ ενδιαφέρον και ευρύ αντικείμενο της ανθρώπινης αναπαραγωγής και μας μετέφεραν χωρίς ενδοιασμούς τις αστείρευτες γνώσεις τους.

Ευχαριστώ θερμά τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Δημήτριο Γουλή, που με τίμησε με τη συμμετοχή του στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή.

Θα ήθελα επίσης να απευθύνω τις ευχαριστίες μου στη μητέρα μου, η οποία με στήριξε στις σπουδές μου με διάφορους τρόπους, φροντίζοντας για την καλύτερη δυνατή μόρφωση μου.

Τέλος αφιερώνω αυτήν τη διπλωματική εργασία στο γιό μου και τη σύζυγό μου.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

SUMMARY

**1) ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

**2) ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ, ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ ΥΠΟΦΥΣΗΣ ΚΑΙ ΟΡΧΙ**

**2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ, ΠΑΧΥΣΑΣΡΚΙΑ, ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

**2.3 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ**

**3) ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**

**3.1 ΜΕ ΠΟΙΟ ΤΡΟΠΟ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΜΕΤΡΑΤΑΙ Η ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**

**3.2 ΠΩΣ ΟΡΙΖΕΤΑΙ Η ΧΑΜΗΛΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟ ΑΝΔΡΑ**

**3.3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**

**3.4 ΣΥΝΔΥΑΖΟΝΤΑΣ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΑ ΑΥΣΤΗΡΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΗΣ EMAS ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**

**4) ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**

**4.1 ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΡΟΣΦΕΡΕΤΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ;**

**4.2 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ**

**4.3 ΟΦΕΛΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ**

**4.4 ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**4.5 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**5) ΣΥΜΕΡΑΣΜΑΤΑ**

**6) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μείωση των τιμών της τεστοστερόνης στο πλάσμα παρατηρείται συχνά στους άνδρες με την αύξηση της ηλικίας. Η ανάπτυξη, όμως, του συνδρόμου χαμηλής τεστοστερόνης, σε συνδυασμό με σεξουαλική δυσλειτουργία, έκπτωση της μυϊκής ισχύος και της αντοχής, και ανάπτυξη ψυχολογικών διαταραχών δεν είναι συχνή. Το σύνδρομο αυτό αναφέρεται στην βιβλιογραφία με πολλά ονόματα, όπως ανδρόπαυση, ανδρική κλιμακτήριος, και μερική έλλειψη ανδρογόνων του γηράσκοντα άνδρα.

Η ονομασία όψιμος υπογοναδισμός (late-onset hypogonadism) αποτελεί τον πλέον δόκιμο όρο, καθώς περιγράφει το σύνδρομο καλύτερα. Η μείωση της τεστοστερόνης στον όψιμο υπογοναδισμό είναι συχνά οριακή. Ο υπογοναδισμός μπορεί να οφείλεται είτε σε πρωτοπαθή ανεπάρκεια των όρχεων (χαμηλή τεστοστερόνη και υψηλή LH) είτε σε δευτεροπαθή ανεπάρκεια του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση ( χαμηλή τεστοστερόνη, χαμηλές ή φυσιολογικές τιμές LH). Ο υπογοναδισμός μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο σωματικό βάρος ή παχυσαρκία, καθώς και με χρόνιες νόσους, όπως σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακή νόσο και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Σοβαρό πρόβλημα για την διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού αποτελεί το γεγονός ότι συχνά τα συμπτώματα και η χαμηλή συγκέντρωση τεστοστερόνης δεν συνυπάρχουν.

Η Ευρωπαϊκή Μελέτη Γηράσκοντα Άντρα (EMAS STUDY) πρόσφατα καθόρισε αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια για τον όψιμο υπογοναδισμό . Σύμφωνα με αυτά, για να τεθεί η διάγνωση απαιτείται η παρουσία χαμηλής τεστοστερόνης, τόσο ολικής όσο και ελεύθερης, σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, καθώς και τρία συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας (μείωση σεξουαλικής επιθυμίας και πρωινών στύσεων, στυτική δυσλειτουργία). Με βάση αυτά τα κριτήρια, ποσοστό 2% μόνο των ανδρών ηλικίας από 40 έως 80 ετών έχουν όψιμο υπογοναδισμό. Ειδικότερα, η παχυσαρκία αλλά και η κακή κατάσταση υγείας είναι πιθανότερα αίτια ύπαρξης χαμηλής τεστοστερόνης πλάσματος από ότι η αύξηση της ηλικίας. Τεκμηριωμένες προσεγγίσεις για το εάν και πως πρέπει να θεραπεύεται ο όψιμος

υπογοναδισμός δεν υπάρχουν. Η πλέον λογική θεραπευτική προσέγγιση είναι τροποποίηση του τρόπου ζωής, η μείωση του σωματικού βάρους και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της νοσηρότητας που, ενδεχόμενα, υπάρχει. Η θεραπεία αποκατάστασης με τεστοστερόνη έχει ευρεία χρήση αλλά απουσιάζουν τεκμηριωμένες μελέτες για τα πραγματικά αποτελέσματα και τους άμεσους και απώτερους κινδύνους από τη θεραπεία. Η παρούσα εργασία συνοψίζει τις σύγχρονες απόψεις και τους προβληματισμούς σχετικά με την παθογένεση, την διάγνωση και την αντιμετώπιση του όψιμου υπογοναδισμού.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ανδρόπαυση, Όψιμος υπογοναδισμός, Τεστοστερόνη, Παχυσαρκία, Γηράσκων άνδρας.

**KEY WORDS:** Andropause, Late-Onset Hypogonadism, Testosterone, Obesity, Ageing male.

## **SUMMARY**

Normal testicular function is essential for the maintenance of male physical strength and behavior in all ages. Men of advanced age commonly have suppressed levels of testosterone.

Only a small proportion of them develop the syndrome of late-onset hypogonadism associated with diffuse sexual, physical and psychological (e.g. depression) symptoms. The syndrome is known with many names, such as andropause, male menopause or climacteric and partial androgen deficiency of the ageing male (PADAM). The name that best describes the syndrome is Late-Onset Hypogonadism (LOH) and is, therefore, preferred. Hypogonadism can be caused either by testicular failure (primary) either due to hypothalamic-pituitary failure (secondary). Hypothalamic-pituitary failure is more common and associated with obesity/overweight, metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease and other chronic diseases. A problem with the diagnosis of LOH is that often symptoms and low testosterone levels do not coincide in the same patient.

The European Male Ageing Study (EMAS) set up rigor criteria for diagnosing LOH. The criteria include simultaneous presence of low testosterone for at least two measurements and three sexual symptoms (erectile dysfunction, reduced frequency of sexual thoughts and morning erections).

According to these criteria, only 2% of men with age from 40-80 years have LOH. Obesity and impaired general health are much more common causes of low testosterone than advanced age. Evidence-based data on when and how should LOH be treated is scarce. Life-style modification, loss of weight and treatment of co-morbidities are advised. Testosterone replacement therapy is widely used, although it is not evidence-based confirmed. This scientific essay summarizes the current concepts and controversies about LOH diagnosis and treatment.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Η ελάττωση των ανδρογόνων στους ηλικιωμένους άνδρες αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και επιστημονικής διαμάχης παγκοσμίως, ιδιαίτερα κατά τις τελευταίες δυο δεκαετίες. Κύριο αντικείμενο της έρευνας αποτελεί η συσχέτιση της ελάττωσης των ανδρογόνων και της εμφάνισης συμπτωμάτων στον ηλικιωμένο άνδρα.<sup>1-4</sup> Τα δημογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι τόσο ο απόλυτος αριθμός όσο και η αναλογία των ανδρών άνω των 60 ετών θα αυξηθεί στις επόμενες δεκαετίες. Το ενδιαφέρον, λοιπόν, για ποικίλες ιατρικές παρεμβάσεις, οι οποίες θα βελτιώνουν την ποιότητα ζωής του ολοένα και αυξανόμενου αυτού πληθυσμού ανθρώπων, τα τελευταία χρόνια πολλαπλασιάζεται.

Μόλις στα 1930 η τεστοστερόνη ταυτοποιήθηκε βιοχημικά, αναγνωρίστηκε ως το κυρίαρχο ανδρογόνο, υπεύθυνο για τη φυσιολογία και το «φαινότυπο» των ανδρών και άρχισε να παρασκευάζεται στα εργαστήρια.

Οι ορμονικές αλλαγές αποτελούν φυσιολογικό κομμάτι της γήρανσης. Έχει αποδειχθεί ότι η παραγωγή τεστοστερόνης από τους όρχεις μειώνεται κατά 1-2% κάθε χρόνο, μετά την ηλικία των 40 ετών. Παρ' όλα αυτά, οι τιμές τεστοστερόνης πλάσματος παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων, όπως ορίζονται για τους νέους άνδρες, για την πλειοψηφία των ανδρών. Οι τιμές αναφοράς τεστοστερόνης πλάσματος για τις διάφορες ηλικιακές ομάδες δεν έχουν οριστεί και το σημείο πέρα από το οποίο θεωρούνται παθολογικές παραμένει αντικείμενο επιστημονικής αντιπαράθεσης. Αν χρησιμοποιηθούν μόνο ορμονικά κριτήρια (π.χ. τεστοστερόνη πλάσματος χαμηλότερη από το κατώτερο φυσιολογικό όριο για τον νέο άνδρα, περίπου 10 nmol/l), τότε ο επιπολασμός του βιοχημικού υπογοναδισμού είναι υψηλός: 23,3% σε άνδρες ηλικίας από 40 έως 79 χρόνων, που συμμετείχαν στη μελέτη EMAS (European Male Ageing Study).<sup>5</sup> Σε μια άλλη μελέτη, η τεστοστερόνη με τιμές υπογοναδισμού ήταν 20% σε άνδρες μεγαλύτερους των 60 ετών, 30% σε άνδρες μεγαλύτερους των 70 ετών και 50% σε άνδρες μεγαλύτερους των 80 ετών.

Επιπρόσθετα, η ελεύθερη τεστοστερόνη είχε ακόμη χαμηλότερες τιμές σε όλες τις ομάδες των ασθενών<sup>3</sup>, εξ αιτίας της αύξησης με την ηλικία της δεσμευτικής σφαιρίνης των ορμονών του φύλου (sex hormone-binding globulin - SHBG). Οι χαμηλές τιμές τεστοστερόνης δε σημαίνουν απαραίτητα κλινικό υπογοναδισμό,

δεδομένου ότι οι περισσότεροι άντρες, παρά τις χαμηλές τιμές, παραμένουν ασυμπτωματικοί.<sup>6</sup> Κάποιοι ηλικιωμένοι άντρες θα αναπτύξουν συμπτωματική, συνήθως μέτριας βαρύτητας, ανεπάρκεια τεστοστερόνης που έχει ως συνέπεια σημαντική επιβάρυνση στην ποιότητα της ζωής και αρνητική επίδραση στη λειτουργία πολλών οργάνων και συστημάτων.

Τα πλέον αναγνωρίσιμα σημεία της σχετικής ανδρογονικής ανεπάρκειας σε ηλικιωμένους άνδρες είναι η μείωση της μυϊκής μάζας και ισχύος, η ελάττωση της οστικής πυκνότητας και η οστεοπόρωση, και η αύξηση του σωματικού λίπους με κεντρική κατανομή στον κορμό. Ωστόσο, συμπτώματα όπως η μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας (libido), η απώλεια μνήμης και η δυσκολία στη συγκέντρωση είναι πολύ δυσκολότερο να μετρηθούν αντικειμενικά και να διαφοροποιηθούν από τις συνέπειες του «ορμονο-ανεξάρτητου» γήρατος. Ο συνδυασμός χαμηλής τεστοστερόνης πλάσματος και των συμπτωμάτων που περιγράφονται στη προηγούμενη παράγραφο ονομάζονται Ανδρόπαυση, Ανδρική κλιμακτήριος, Μερική Ανδρογονική Ανεπάρκεια του Γηράσκοντα Άνδρα (PADAM) ή Όψιμος Υπογοναδισμός (Late-Onset hyrogonadism - LOH). Ο τελευταίος όρος φαίνεται ότι αποδίδει καλύτερα τη φύση του συνδρόμου. Έτσι, ως Όψιμος Υπογοναδισμός ορίζεται το βιοχημικό και κλινικό σύνδρομο το οποίο παρατηρείται σε άντρες με προχωρημένη ηλικία και χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα και ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης του πλάσματος.<sup>7</sup>

Οι περισσότερες μελέτες για τον όψιμο υπογοναδισμό έχουν γίνει στην Ευρώπη τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Αυστραλία. Μελέτες έχουν γίνει και σε πολλές Ασιατικές χώρες.<sup>11</sup> Άμεση σύγκριση ανάμεσα στις μελέτες από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές είναι δύσκολο να γίνει, εξ' αιτίας της ετερογένειας των μελετών. Ωστόσο, είναι πολύ πιθανό τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του όψιμου υπογοναδισμού να είναι παρόμοια στα διαφορετικά γεωγραφικά και πολιτισμικά περιβάλλοντα.

Με δεδομένο ότι τα συμπτώματα του όψιμου υπογοναδισμού είναι παρόμοια με του υπογοναδισμού των νέων ανδρών η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη αποτελεί διαδεδομένη θεραπευτική επιλογή. Το marketing των εταιριών κατασκευής σκευασμάτων τεστοστερόνης υπήρξε επιθετικό και αποτελεσματικό, ιδιαίτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες όπου ο όγκος πωλήσεων σκευασμάτων



τεστοστερόνης διπλασιάστηκε από το 2005 έως το 2010

(<http://sorebuttcheeks.blogspot.co.uk/2010/12/growth-hormone-and-testosterone-sales.html>), Παρόμοια ήταν η πορεία της χρήσης τεστοστερόνης για θεραπεία υποκατάστασης και στις υπόλοιπες χώρες.<sup>12</sup>

Ανησυχητική παράμετρος της παγκοσμίας τάσης αύξησης της συχνότητας θεραπείας υποκατάστασης είναι το γεγονός ότι αυτό συνέβη χωρίς να υπάρχουν στέρεα επιστημονικά δεδομένα ως προς τα οφέλη και τους κινδύνους από τη θεραπεία με τεστοστερόνη. Η διάγνωση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας με υποκατάσταση τεστοστερόνης στον όψιμο υπογοναδισμό έχει, εν πολλοίς, βασισθεί σε πτωχά ελεγχόμενες και με μικρό αριθμό ασθενών μελέτες, σε υποκειμενικές απόψεις, καθώς και στην εμπειρία γιατρών και σε στοιχειά αποτελεσματικότητας που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε placebo effect.<sup>13</sup> Η πληροφόρηση που απευθύνεται στους επαγγελματίες υγείας και στο κοινό είναι προκατειλημμένη υπέρ της θεραπείας με τεστοστερόνη και βρίθει δηλώσεων ειδικών με στενούς δεσμούς με τη βιομηχανία ή με εμπορικά συμφέροντα.<sup>14,15</sup> Έχουν δημοσιευθεί μια σειρά από συστάσεις (recommendations) από ομάδες ειδικών (panels of experts)<sup>7,16,17</sup>, προκειμένου να αρθούν οι αβεβαιότητες γύρω από τον όψιμο υπογοναδισμό. Δυστυχώς και αυτές οι συστάσεις έχουν, σε κάποιο βαθμό, βασισθεί σε ανεπαρκή επιστημονικά δεδομένα και σε εικασίες ειδικών. Τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα φαίνεται ότι ξεκαθαρίζουν τα κριτήρια διάγνωσης του όψιμου υπογοναδισμού. Πάντως, οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις της θεραπείας υποκατάστασης με τεστοστερόνη στον όψιμο υπογοναδισμό καθώς και των άμεσων και απώτερων αποτελεσμάτων και κινδύνων από αυτή χρειάζονται δεδομένα βασισμένα σε αποδείξεις (evidence-based). Στην παρούσα εργασία θα παρουσιαστούν τα σύγχρονα δεδομένα καθώς και οι επιστημονικές διχογνωμίες σχετικά με την παθογένεση, τη διάγνωση και τη θεραπεία του όψιμου υπογοναδισμού.

## 2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ, ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ ΥΠΟΦΥΣΗΣ ΚΑΙ ΟΡΧΙ

### 2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Καθώς η ηλικία των ανδρών αυξάνει, επέρχεται ελάττωση της λειτουργίας πολλών ενδοκρινικών συστημάτων, με συνέπεια τη μείωση της σύνθεσης όχι μόνο της τεστοστερόνης αλλά και πρόδρομων ουσιών των ανδρογόνων, όπως της δεϋδροεπιανδροστερόνης, των θυρεοειδικών ορμονών και της αυξητικής ορμόνης, καθώς και της ρενίνης και της αγγειοτενσίνης. Σε αντίθεση, όμως, με την απότομη και κλινικά εμφανή ελάττωση της οιστραδιόλης σε γυναίκες που εισέρχονται στην εμμηνόπαυση, η πτώση των επιπέδων της τεστοστερόνης συμβαίνει σταδιακά και ομαλά στη διάρκεια αρκετών δεκαετιών. Κάθε παραλληλισμός ανάμεσα στη μείωση της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης είναι αντιφατικός.

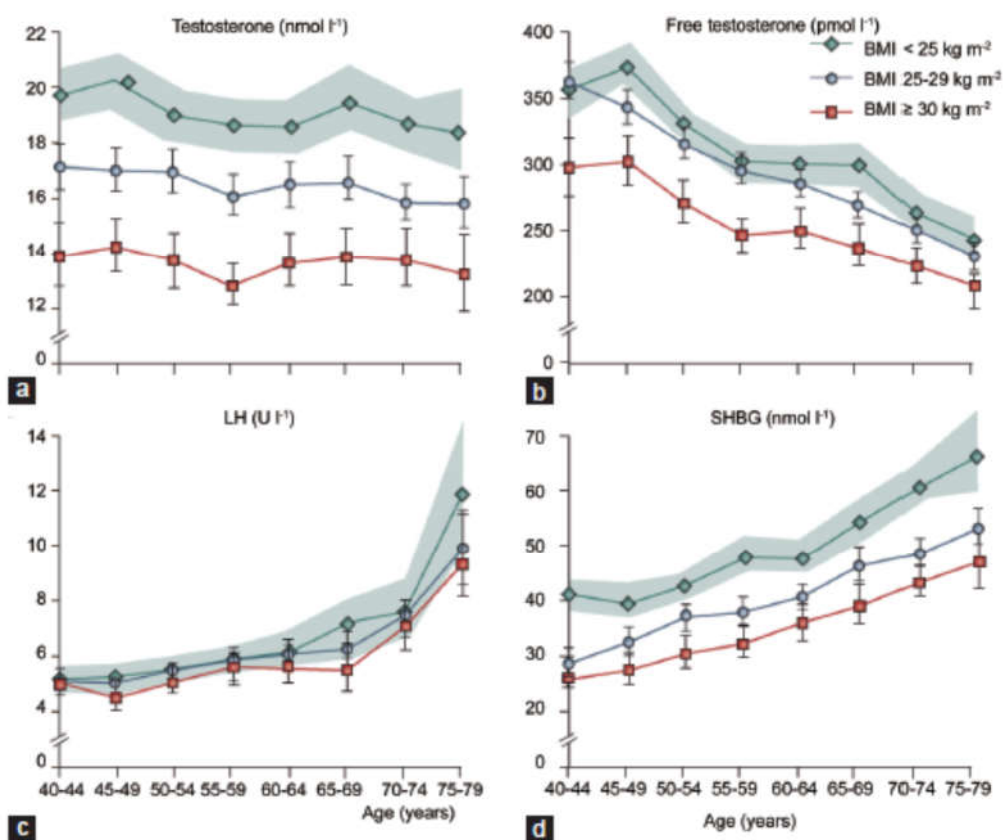
Η μείωση της παραγωγής τεστοστερόνης από τον όρχι, που εξαρτάται από την ηλικία, και η έκπτωση της λειτουργικότητας του όρχι<sup>18</sup> είναι, μάλλον, μικρή και ανάλογη της έκπτωσης της λειτουργικότητας και των άλλων οργάνων του σώματος.<sup>19</sup> Η σπερματογένεση, παρά την αύξηση της ηλικίας, παραμένει σε επίπεδα που μπορούν να εξασφαλίσουν τη γονιμότητα του άντρα για όλη τη μετεφηβική του ζωή. Ο όγκος του όρχι αντικατοπτρίζει την ποσότητα της παραγωγής σπέρματος και μειώνεται κατά 15% από την ηλικία των 25 μέχρι αυτή των 80-90 ετών.<sup>20</sup>

Ταυτόχρονα, μειώνεται ο όγκος της εκσπερμάτισης, και ελαττώνεται η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, αν και η συγκέντρωση παραμένει σχετικά σταθερή.<sup>21</sup> Ο χρόνος των ελεύθερων επαφών που χρειάζεται προκειμένου να μείνει η σύντροφος έγκυος αυξάνεται με τη αύξηση της ηλικίας του άντρα.<sup>22</sup> Οι αλλαγές στη μορφολογία του όρχι με την πάροδο της ηλικίας περιλαμβάνουν την υποστροφή του σπερματικού επιθηλίου, την αναλογική αύξηση του συνδετικού ιστού και τη μείωση του αριθμού των κυττάρων του Leydig και του Sertoli, περίπου στο μισό απ ό,τι στη νεαρή ηλικία.<sup>23,24</sup> Η συνακόλουθη αύξηση της έκκρισης της γοναδοτροπίνης από την υπόφυση υπογραμμίζει το γεγονός ότι οι αλλαγές αυτές οφείλονται στον όρχι και ότι αυτός ο μηχανισμός αντιρρόπησης μπορεί να ελαχιστοποιήσει τις συνέπειες από την έκπτωση της ορχικής λειτουργίας στους περισσότερους ηλικιωμένους άντρες. Η συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο πλάσμα φθάνει στη μέγιστη τιμή της ανάμεσα στο 25<sup>ο</sup>- και το 30<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας και, στη συνέχεια,

ξεκινάει μια αργή και σταθερή μείωση της συγκέντρωσης της περίπου 1% ανά έτος (σχήμα 1). Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η συγκέντρωση πλάσματος τεστοστερόνης μειώνεται ανάμεσα στο 55ο και 68ο χρόνο της ηλικίας κατά 1,4% σε ετήσια βάση, η ελεύθερη τεστοστερόνη κατά 2,7%, ενώ κατά την ίδια περίοδο, η SHBG αυξάνεται κατά 2,7%.<sup>25</sup> Είναι αξιοσημείωτο ότι η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της τεστοστερόνης διαφοροποιείται σημαντικά από άντρα σε άντρα. Έτσι, περίπου, το 20% των ανδρών άνω των 60 χρόνων έχουν τιμές τεστοστερόνης πλάσματος στα ανώτερα φυσιολογικά όρια των τιμών αναφοράς για νέους άνδρες και, περίπου, 20% κάτω από τις τιμές αναφοράς. Ακόμη μεγαλύτερο είναι το ποσοστό των ανδρών με χαμηλές τιμές της βιολογικά ενεργού τεστοστερόνης.<sup>2,26</sup> Περίπου η μισή από την κυκλοφορούσα τεστοστερόνη είναι συνδεδεμένη στην SHBG, η άλλη μισή συνδέεται με αλβουμίνη και μόνο 0,5% - 3,0% της τεστοστερόνης παραμένει ελεύθερη, χωρίς να συνδέεται με πρωτεΐνες, και αντιπροσωπεύει τη βιολογικά ενεργή τεστοστερόνη.<sup>27</sup> Η συγκέντρωση της SHBG αυξάνεται με την ηλικία, γεγονός που σημαίνει ότι η αναλογία και η απόλυτη συγκέντρωση της ελεύθερης τεστοστερόνης μειώνεται (σχήμα 1). Κατά συνέπεια, η ελεύθερη τεστοστερόνη μειώνεται περισσότερο από τη συνολική κατά 2 - 3% ανά έτος αν και η τιμή της ελεύθερης τεστοστερόνης παραμένει στα όρια του φυσιολογικού στους περισσότερους άντρες (σχήμα 1). Η μείωση της τιμής της τεστοστερόνης εξαιτίας της γήρανσης προκαλείται κυρίως από ορμική ανεπάρκεια και συνοδεύεται από αντιρροπιστική αύξηση της έκκρισης της LH.

Επιπρόσθετα της μείωσης της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης λόγω της ηλικίας, υπάρχει και μείωση που σχετίζεται με την αύξηση του σωματικού βάρους και την επιδείνωση της φυσικής κατάστασης, εξαιτίας χρόνιων ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η φλεγμονώδης αρθρίτιδα. Η φαρμακευτική αγωγή για τις ασθένειες αυτές περιλαμβάνει φαρμακευτικές ουσίες, όπως οπιοειδή και γλυκοκορτικοειδή, τα οποία προκαλούν μείωση της τεστοστερόνης διαμέσου αλλαγών στην έκκριση της LH. Η παραγωγή τεστοστερόνης είναι καλός δείκτης της κατάστασης υγείας του άνδρα και μειώνεται ως συνέπεια της δράσης πολλών παραγόντων. Η παχυσαρκία θεωρείται ως έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου και μπορεί να καταστείλει την παραγωγή

τεστοστερόνης πολύ περισσότερο από ότι η γήρανση (σχήμα 1). Η τεστοστερόνη πλάσματος σε άνδρα με δείκτη μάζα σώματος (BMI) πάνω από 30 kg/m<sup>2</sup> είναι, κατά μέσο όρο, 30% χαμηλότερη από ότι σε άνδρα με BMI κάτω των 25 kg/m<sup>2</sup> σε κάθε ηλικία. Αυτό είναι περισσότερο από την μείωση της τεστοστερόνης λόγω της ηλικίας ανάμεσα στο 40<sup>ο</sup> και 80<sup>ο</sup> έτος. Μία παρόμοια, αν και πιο ήπια, καταστολή της έκκρισης τεστοστερόνης παρατηρείται και σε άνδρες που πάσχουν από χρόνια νοσήματα. Κατά περίεργο τρόπο, η μείωση της έκκρισης της τεστοστερόνης που σχετίζεται με την παχυσαρκία και τις χρόνιες νόσους δεν ακολουθείται από αντιρροπιστική αύξηση των επιπέδων των γοναδοτροπινών, υποδηλώνοντας την ύπαρξη δεύτερου κεντρικού μηχανισμού (σχήμα 1). Η παχυσαρκία είναι συχνότερος και σημαντικότερος λόγος μείωσης της παραγωγής τεστοστερόνης από ότι η αύξηση της ηλικίας. Στην μελέτη EMAS, το 73% των ανδρών που πληρούσαν τα κριτήρια διάγνωσης του όψιμου υπογοναδισμού (δες στη σχετική παράγραφο παρακάτω) ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.<sup>6</sup>



Εικόνα 1. Σχέση ανάμεσα στην ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI) και τις αναπαραγωγικές ορμόνες 3220 ανδρών ηλικίας από 40 – 79 χρόνων που συμμετείχαν στη μελέτη EMAS. Το δείγμα των συμμετεχόντων χωρίστηκε με βάση το δείκτη μάζας σώματος (BMI) σε τρεις ομάδες: σε

φυσιολογικού βάρους ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ), σε υπέρβαρους ( $BMI 25-30 \text{ kg/m}^2$ ) και παχύσαρκους ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Τα διαγράμματα παρουσιάζουν τα επίπεδα της (a) ολικής τεστοστερόνης της (b) ελεύθερης τεστοστερόνης, της (c) LH και (d) της SHBG. Σε σύγκριση με τους άνδρες με φυσιολογικό βάρος η συνολική και η ελεύθερη τεστοστερόνη είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα στους υπέρβαρους και τους παχύσαρκους σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η συνολική Τεστοστερόνη και η SHBG ήταν παρόμοιες και στις τρεις ομάδες ανεξάρτητα από την ηλικία. Η πτώση της ελεύθερης τεστοστερόνης ήταν λιγότερο απότομη με την αύξηση της ηλικίας στους παχύσαρκους άνδρες απ' ό,τι στις άλλες δύο ομάδες. Η μέση τιμή της LH σε διέφερε σημαντικά στις τρεις ομάδες στην ηλικία των 60 ετών. Η LH ήταν υψηλότερη σε άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών φυσιολογικού βάρους συγκριτικά με υπέρβαρους και παχύσαρκους. Τιμές αναφοράς για τις μετρήσεις: Τεστοστερόνη  $10 - 35 \text{ nmol/l}$ , Ελεύθερη Τεστοστερόνη  $250 - 700 \text{ pmol/l}$ , LH  $1,5-8 \text{ IU/l}$  και SHBG  $13 - 62 \text{ nmol/l}$ . Εικόνα από το paper των Wu et al. <sup>1</sup>

## **2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ, ΠΑΧΥΣΑΣΡΚΙΑ, ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

Το μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται ως ένα σύνολο μεταβολικών δυσλειτουργιών οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από κεντρική παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, καθώς και διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλές τιμές HDL-χοληστερόλης και υψηλές τιμές LDL-χοληστερόλης. Αν και με την πάροδο της ηλικίας η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνεται και στα δύο φύλα, το μεταβολικό σύνδρομο είναι συχνότερο στους άνδρες. Η τεστοστερόνη σχετίζεται ανεξάρτητα με την ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου. Χαμηλές τιμές τεστοστερόνης σχετίζονται με παρουσία μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη στους μεσήλικες άνδρες. Το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζονται την παρουσία αθηρωμάτωσης. Εξαιτίας αυτής της αλληλοεπικάλυψης, οι κλινικές παρατηρήσεις που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο, το διαβήτη και την καρδιαγγειακή νόσο παρουσιάζονται ως σύνολο στην παρούσα εργασία.

Η παχυσαρκία, όπως έχει ήδη αναφερθεί, συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί, σε κάποιο βαθμό, από τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστρογόνα από τις αρωματάσες του λιπώδους ιστού. Από το σύνολο των παχύσαρκων ανδρών ( $BMI$  πάνω από  $30 \text{ kg/m}^2$ ), 20 - 64% έχουν επίπεδα τεστοστερόνης στο εύρος του υπογοναδισμού. Το γεγονός αυτό

κυρίως αντικατοπτρίζει την σημασία της κεντρικής παχυσαρκίας. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη, από την άλλη μεριά, προκαλεί μείωση του βάρους και της κεντρικής παχυσαρκίας και, με αυτόν τον τρόπο, αντιμετωπίζει εν μέρει το μεταβολικό σύνδρομο.

Σε κλινικές μελέτες, η ενδογενής τεστοστερόνη συσχετίζεται με καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών (χαμηλές τιμές χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και υψηλές τιμές HDL-χοληστερόλης. Η χορήγηση τεστοστερόνης σε φυσιολογικές δόσεις στους άνδρες έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης της ολικής χοληστερόλης χωρίς όμως άλλες σημαντικές μεταβολές στο λιπιδαιμικό προφίλ. Εντούτοις, σε άνδρες με υψηλότερα αρχικά επίπεδα τεστοστερόνης, η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη οδήγησε σε μείωση της τιμής της HDL-χοληστερόλης. Αυξημένες τιμές τεστοστερόνης λόγω εξωγενούς χορήγησης προκαλούν μεταβολές πέραν του φυσιολογικού στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Περίπου, το 65% των ασθενών με διαβήτη πεθαίνουν από επιπλοκές της καρδιαγγειακής νόσου. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ξεκάθαρη συσχέτιση ανάμεσα στη τεστοστερόνη και τον μεταβολισμό της γλυκόζης και συνδέουν μη αναπόσπαστα την τεστοστερόνη με το διαβήτη και την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Χαμηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση διαβήτη στη μέση ηλικία. Από τους άνδρες με διαβήτη τύπου 2 ή μεταβολικό σύνδρομο, περίπου το ένα τρίτο έχουν τόσο χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης που πιθανώς θα κρίνονταν υποψήφιοι για θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στους ηλικιωμένους άνδρες σχετίζεται με χαμηλή έκκριση τεστοστερόνης, υποδηλώνοντας ως πιθανό αίτιο τη μείωση του αριθμού των κυττάρων του Leydig στους όρχεις, επιβεβαιώνοντας τη σχέση ανάμεσα στην τεστοστερόνη και τον διαβήτη. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη σε μη διαβητικούς άνδρες βελτίωσε την ανοχή τους στην γλυκόζη. Η βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης δεν είναι βέβαιο ότι οφείλεται στην τεστοστερόνη, καθώς το αποτέλεσμα, που αναφέρθηκε πιο πάνω, παρατηρείται περισσότερο σε ασθενείς με χαμηλά αρχικά επίπεδα τεστοστερόνης και η χορήγηση τεστοστερόνης έως την επίτευξη τιμών ανώτερων

των φυσιολογικών είχε ως αποτέλεσμα τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η διακοπή της θεραπείας υποκατάστασης μείωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη, χωρίς να αλλάζει την αναλογία του σώματος. Για τους παραπάνω λόγους έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μπορεί να υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί βελτίωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης, οι οποίοι ενεργοποιούνται από την τεστοστερόνη. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων στις μελέτες συσχέτισης τεστοστερόνης, μεταβολικού συνδρόμου, παχυσαρκίας και διαταραχών της γλυκόζης ήταν μικρός και τα ευρήματα ποικίλα. Είναι ακόμα πολύ πρόωρο να υπάρξει σύσταση χορήγησης τεστοστερόνης ως επιπρόσθετη θεραπεία για το σακχαρώδη διαβήτη, αν και σίγουρα αυτό είναι κάτι πολύ ενδιαφέρον το οποίο χρειάζεται παραπέρα διερεύνηση.

## **2.2 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ**

Τα μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας στο δυτικό κόσμο οφείλονται στην αρτηριοσκλήρυνση, μία προοδευτική νόσο των αρτηριών, η οποία ξεκινά από την παιδική ή εφηβική ηλικία. Στις προηγούμενες δεκαετίες, υπήρχε η υπόθεση ότι η τεστοστερόνη προκαλούσε αθηρωμάτωση, διότι είχε παρατηρηθεί επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ σε έφηβα αγόρια στα οποία η μείωση των τιμών της HDL-χοληστερόλης αποδόθηκε στα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης. Τα στεροειδή αναβολικά σχετίζονται επίσης με τη δόσοεξαρτώμενη επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ (κυρίως χαμηλής HDL-χοληστερόλης), ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και της αιμόστασης, καθώς και βλάβη του ενδοθηλίου της καρδιάς και επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Λόγω της απουσίας επαρκών δεδομένων για τη δράση της τεστοστερόνης στη στεφανιαία νόσο, αρκετές μελέτες εστίασαν στη δράση της τεστοστερόνης στους συνήθεις παράγοντες κινδύνου για την στεφανιαία νόσο, προκειμένου έμμεσα να αποδείξουν την ύπαρξη πιθανής σχέσης ανάμεσα στην τεστοστερόνη και τη στεφανιαία νόσο. Οι χαμηλές τιμές τεστοστερόνης επηρεάζουν διάφορους δείκτες της αθηρωμάτωσης και της στεφανιαίας νόσου. Η ενδογενής τεστοστερόνη και η αρτηριακή επασβέστωση, ένας δείκτης της διαδικασίας αθηρωμάτωσης, έχουν αντιστρόφως ανάλογη σχέση. Παρόμοιος δείκτης αθηροσκλήρωσης είναι το πάχος του μέσου και έσω χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας (δείκτης προόδου της νόσου) και υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα για καρδιαγγειακή νόσο, αρτηριακό εγκεφαλικό επεισόδιο και

αυξημένη θνητότητα. Το πάχος του μέσου και έσω χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας είναι αυξημένο σε άνδρες μεγάλης ηλικίας με χαμηλές τιμές τεστοστερόνης. Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης είναι ενδεικτικά αυξημένης θνητότητας σε καρδιαγγειακή νόσο κάθε αιτιολογίας. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία και μετέπειτα στη ρήξη της αρτηριοσκληρωτικής πλάκας στο αρτηριακό τοίχωμα. Όταν συμβεί ρήξη της πλάκας, η ικανότητα του οργανισμού για αιμόσταση είναι καθοριστικής σημασίας. Η ενδογενής τεστοστερόνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση, διότι μειώνει τα επίπεδα της IL-6 (ιντερλευκίνης 6) και IL-1B, καθώς και τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Tumor Necrosis Factor – TNF). Αντίθετα όταν οι τιμές της τεστοστερόνης είναι χαμηλές, παρατηρείται αύξηση των συγκεντρώσεων των κυτοκινών της φλεγμονής, όπως π.χ. της IL-2 και της IL-4. Από τις ουσίες που επάγουν θρόμβωση, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου -1 (PAL-1), το ινωδογόνο και οι παράγοντες πήξης αντιπλασμίνη-2 και παράγοντας VII έχουν αρνητική συσχέτιση με την ενδογενή τεστοστερόνη. Η τεστοστερόνη έχει γραμμική συσχέτιση με τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, βοηθώντας την ινωδόλυση. Σε περίπτωση φλεγμονής, η τεστοστερόνη μπορεί να έχει προστατευτική δράση ενάντια στην αρτηριοσκλήρυνση, διά μέσου της επαγωγής της ανοσοαντίδρασης και της επίδρασης στην αρτηριοσκληρωτική πλάκα και τη σταθερότητα της. Ο τρόπος με τον οποίο η τεστοστερόνη ανακουφίζει από την ασταθή στηθάγχη πιστεύεται ότι είναι η αγγειοδιαστολή. Η ταχεία αγγειοδιασταλτική δράση της τεστοστερόνης έχει καταδειχθεί σε σχετικές μελέτες.

### **3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**

#### **3.1 ΜΕ ΠΟΙΟ ΤΡΟΠΟ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΜΕΤΡΑΤΑΙ Η ΤΙΜΗ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**

Οι ανοσολογικές μέθοδοι είναι ο κύριος τρόπος μέτρησης των τιμών των στεροειδών του φύλου, από τότε που ανακαλύφθηκαν, στα τέλη της δεκαετίας του 1960. Συνήθως, παρέχουν γρήγορες και αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά για την συγκέντρωση της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης και έχουν χαμηλό κόστος. Παρ'όλα αυτά, η ακρίβεια της μέτρησης που παρέχουν οι ανοσολογικές μέθοδοι προβληματίζει, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν χαμηλές τιμές σε παιδιά, γυναίκες και υπογοναδικούς άνδρες.<sup>31-34</sup> Αν και οι περισσότερες ανοσολογικές μέθοδοι μετρούν



υψηλές τιμές τεστοστερόνης (ενήλικοι άνδρες) με ικανοποιητική ακρίβεια, συχνά υπερεκτιμούν τις τιμές όταν η συγκέντρωση είναι χαμηλή<sup>35</sup>. Με αυτό τον τρόπο μειώνουν την ειδικότητα και την ευαισθησία της διάγνωσης του υπερανδρογονισμού στις γυναίκες και του υπογοναδισμού στους άνδρες. Το αν οι ανοσολογικές μέθοδοι μέτρησης της τεστοστερόνης μπορούν αξιόπιστα να διακρίνουν τους ευγοναδικούς από τους υπογοναδικούς άνδρες αποτελεί θέμα προβληματισμού.<sup>31,35,36</sup> Υπάρχει, λοιπόν, εμφατική ανάγκη για βελτιωμένες προτυποποιημένες μεθόδους με μεγαλύτερη ευαισθησία, προκειμένου να ξεπερασθεί το πρόβλημα της ακριβούς μέτρησης της συγκέντρωσης των στεροειδών.<sup>16,33-38</sup> Ήδη από την εποχή των ανοσολογικών μεθόδων, η φασματογραφία μάζας θεωρείται το gold standard της μέτρησης για τις στεροειδείς ορμόνες. Η μέθοδος ποτέ δεν χρησιμοποιήθηκε ως ρουτίνα, εξαιτίας της πολύπλοκης τεχνικής, του υψηλού κόστους αλλά και της σχετικά μειωμένης ευαισθησίας. Οι πρόσφατες βελτιώσεις του τεχνολογικού εξοπλισμού και η ευρύτερη διαθεσιμότητα, εξαιτίας της μείωσης του κόστους, έκαναν την φασματογραφία μάζας ανταγωνιστική των ανοσολογικών μεθόδων. Τελευταία συζητείται ευρύτατα η πιθανότητα η φασματογραφία μάζας να αποτελέσει τη μόνη αποδεκτή μέθοδο μέτρησης των στεροειδών ορμονών.<sup>36,38,39</sup> Παρά τις όποιες βελτιώσεις η φασματογραφία μάζας εξακολουθεί να είναι ακριβότερη και να απαιτεί περισσότερη εργασία, ενώ υπάρχουν αποκλίσεις από εργαστήριο σε εργαστήριο, όπως συμβαίνει και με τις ανοσολογικές μεθόδους.<sup>40,41</sup> Είναι βέβαιο ότι θα χρειαστεί αρκετός χρόνος μέχρις ότου η φασματογραφία μάζας αποτελέσει μέθοδο προσβάσιμη από το σύνολο της ιατρικής κοινότητας. Παρ' ότι, λοιπόν, η μέτρηση της τεστοστερόνης με ανοσολογικές μεθόδους δεν είναι αξιόπιστη σε παιδιά και γυναίκες, ακόμη δεν είναι ξεκάθαρο αν η ποσοτικοποίηση της τεστοστερόνης στον ανδρικό υπογοναδισμό πρέπει να γίνεται με φασματογραφία μάζας ή με ανοσολογικό έλεγχο.<sup>40,41</sup>

Σε μια πρόσφατη μελέτη σύγκρισης ανοσολογικών μεθόδων και φασματογραφίας μάζας για τη μέτρηση τεστοστερόνης σε γυναίκες, βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα.<sup>41</sup> Κατά συνέπεια, η αντικατάσταση των ανοσολογικών μεθόδων με μεθόδους φασματογραφίας μάζας δεν είναι εγγυημένη λύση στο πρόβλημα της βελτίωσης της ποιότητας μέτρησης των στεροειδών σε χαμηλές συγκεντρώσεις.

Στη μελέτη της EMAS<sup>42</sup>, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης πλάσματος σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών (3.174 άνδρες) από 40 έως 79 χρόνων, με δύο μεθόδους: ανοσολογική και φασματογραφία μάζας.<sup>43</sup> Αυτό έδωσε μοναδική ευκαιρία σύγκρισης αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων και εκτίμησης της δυνατότητας εφαρμογής των μεθόδων για διάγνωση και έρευνα.<sup>42</sup> Το συμπέρασμα αυτής της σύγκρισης ήταν ότι μια προτυποποιημένη ανοσολογική μέθοδος είναι αρκετή για να αναδείξει συγκεντρώσεις τεστοστερόνης χαμηλότερες του φυσιολογικού και να οδηγήσει στη διάγνωση του υπογοναδισμού (σχήμα 2). Οι ανοσολογικές μέθοδοι μπορούν να είναι εξίσου καλές με τη φασματογραφία μάζας στη διάκριση του κλινικά σημαντικού υπογοναδισμού στους άνδρες, ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται με κλινικά σημεία έλλειψης ανδρογόνων.

### **3.2 ΠΩΣ ΟΡΙΖΕΤΑΙ Η ΧΑΜΗΛΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΣΤΟΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟ ΑΝΔΡΑ**

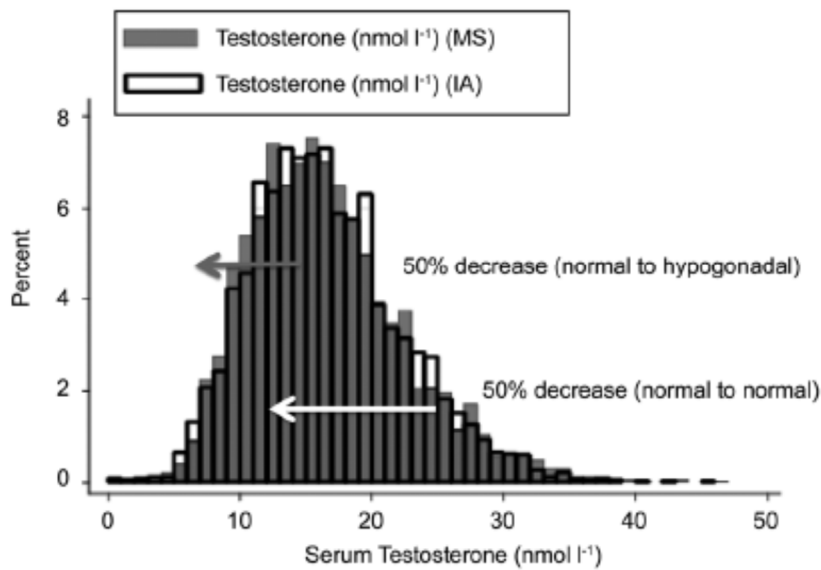
Η διάγνωση της χαμηλής τεστοστερόνης πρέπει να βασίζεται σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις με πρωινή αιμοληψία υπό τυποποιημένες συνθήκες π.χ. πριν την δέκατη πρωινή ώρα. Φυσιολογικές τιμές αναφοράς τεστοστερόνης για τις διάφορες ηλικιακές ομάδες δεν υπάρχουν. Έχουν δημοσιευθεί απόψεις από διάφορες επιτροπές ομοφωνίας (consensus), που βασίστηκαν στις υπάρχουσες πληροφορίες και σε γνώμες ειδικών, προκειμένου να ορισθούν τα όρια του υπογοναδισμού. Η International Society of Andrology και άλλες επιστημονικές εταιρίες συνιστούν ως όριο (cut off-point) τα 12 nmol/l, πάνω από το οποίο οι άνδρες δεν χρειάζονται θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη, και τα 8 nmol/l, κάτω από το οποίο οι άνδρες ενδεχόμενα θα ωφελούνταν από θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη.<sup>7</sup> Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society θέτουν το όριο ανάμεσα στα φυσιολογικά και τα υπογοναδικά επίπεδα τεστοστερόνης στα 9,8-10,4 nmol/l.<sup>16</sup> Οι Bhasin και συνεργάτες<sup>44</sup> σε μια πρόσφατη μελέτη προτείνουν ως όριο το ¼ της τιμής τεστοστερόνης για υγιείς άνδρες κάτω των 40 ετών (12,1 nmol/l). Μια άλλη ομάδα ερευνητών υπό τον Sikaris<sup>36</sup>, με ομάδα σύγκρισης νέους άνδρες σε αναπαραγωγική ηλικία, προτείνει ως όριο τα 10,4 nmol/l. Μια άλλη μελέτη, σε πληθυσμό υγίων ανδρών από 70 - 89 ετών προτείνει ως cut off-point τα 6,4 nmol/l.<sup>45</sup> Διαφορετικά συμπτώματα εμφανίζονται σε διαφορετικές τιμές τεστοστερόνης<sup>6</sup>. Γι αυτό το λόγο, είναι πιθανό να μη μπορεί να ορισθεί σαφές όριο ανάμεσα στη φυσιολογική και την κάτω της φυσιολογικής τιμή. Ως ένα αδρό όριο

μεταξύ φυσιολογικής και χαμηλής τιμής τεστοστερόνης μπορούν να θεωρηθούν τιμές περίπου 10 nmol/l, πάντα φυσικά σε συνάρτηση με τις οριζόμενες από το εργαστήριο τιμές αναφοράς.

Ένα άλλο πρόβλημα στον καθορισμό της χαμηλής τεστοστερόνης είναι οι ατομικές παραλλαγές των φυσιολογικών επιπέδων. Η μέση  $\pm$  2 σταθερές αποκλίσεις (Standard Deviation - SD) τιμή αναφοράς είναι περίπου 10 - 30 nmol/l. Αυτό σημαίνει ότι εξ ορισμού το 2,5% των φυσιολογικών ανδρών θα έχουν επίπεδα τεστοστερόνης κατώτερα του φυσιολογικού. Μια άλλη ομάδα ανδρών που διαλάθει της διάγνωσης είναι αυτή που η τιμή της τεστοστερόνης μειώνεται παραμένοντας εντός των ορίων αναφοράς (σχήμα 2). Αν υποθέσουμε ότι μία μείωση τεστοστερόνης μεγαλύτερη του 50% οδηγεί σε κλινικά σημαντικό υπογοναδισμό τότε αυτό σημαίνει ότι μόνο άνδρες που η τεστοστερόνη τους βρίσκεται στο χαμηλότερο μισό του εύρους των φυσιολογικών τιμών (10 έως 20 nmol/l) μπορούν να γίνουν βιοχημικά υπογοναδικοί με 50% μείωση τεστοστερόνης. Αντίθετα άνδρες με τεστοστερόνη ανάμεσα σε 20 και 30 nmol/l παραμένουν βιοχημικά ευγοναδικοί μετά από 50% μείωση τεστοστερόνης και ο υπογοναδισμός τους παραμένει βιοχημικά αδιάγνωστος. Η διάγνωση λοιπόν του όψιμου υπογοναδισμού δεν είναι σωστό να βασίζεται μόνο στη μέτρηση της τεστοστερόνης. Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης πρέπει να επιβεβαιώνονται με τουλάχιστον δύο μετρήσεις, διότι τιμές κοντά στο κάτω όριο είναι συχνά φυσιολογικές σε επανάληψη της μέτρησης.<sup>46</sup> Μία άλλη προσέγγιση είναι να συνοδεύεται η μέτρηση της ολικής τεστοστερόνης από μέτρηση της ελεύθερης ή βιολογικά ενεργής τεστοστερόνης, που μπορεί, σε μερικές περιπτώσεις, να ορίσει ακριβέστερα τον υπογοναδισμό. Σε πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, συνιστάται η μέτρηση της τεστοστερόνης με τη χρήση αξιόπιστων μεθόδων σε άνδρες που έχουν τιμή τεστοστερόνης στα κατώτερα όρια του φυσιολογικού και κυρίως όταν υπάρχει υποψία διακυμάνσεων της SHBG<sup>16</sup> και σε παχύσαρκους.<sup>7</sup> Το πώς πρέπει μετράται η ελεύθερη τεστοστερόνη αποτελεί αντικείμενο αντιπαράθεσης. Η διάλυση ισορροπίας (equilibrium dialysis) είναι η καλύτερη μέθοδος αλλά είναι ακριβή, χρονοβόρα, χωρίς ευρεία διάδοση. Οι μετρήσεις της ελεύθερης τεστοστερόνης που βασίζονται σε μεθόδους αναλογικής αντικατάστασης δεν είναι αξιόπιστες και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.<sup>47</sup> Ο υπολογισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης που βασίζεται στη μέτρηση της ολικής

τεστοστερόνης, της SHBG και της αλβουμίνης<sup>48</sup> και τη χρήση μαθηματικού τύπου, δίνει αποτελέσματα ανάλογα με τη μέτρηση με διάλυση ισορροπίας. Είναι όμως γεγονός ότι οι τύποι που χρησιμοποιούνται έχουν δεχθεί έντονη κριτική και αμφισβήτηση<sup>49</sup> και, δυστυχώς, δεν υπάρχει ένας απλός αξιόπιστος τρόπος για να υπολογιστεί η ελεύθερη τεστοστερόνη επί του παρόντος. Από τη μελέτη EMAS<sup>6</sup> γνωρίζουμε ότι η ελεύθερη τεστοστερόνη βοήθησε στην διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού ειδικά σε οριακές τιμές της ολικής τεστοστερόνης (δες παρακάτω). Σύμφωνα με αυτήν τη μελέτη, ολική τεστοστερόνη κάτω των 8nmol/l είναι αρκετή για τη διάγνωση. Τιμές ολικής τεστοστερόνης από 8 έως 11nmol/l αποτελούν γκριζα ζώνη. Στην τελευταία περίπτωση, αν η ελεύθερη τεστοστερόνη είναι χαμηλότερη των 220 pmol/l τίθεται η διάγνωση.

Ο πολυμορφισμός των γονιδίων των στεροειδών μεταβολικών ενζύμων, η SHBG και ο ανδρογονικός υποδοχέας δημιουργούν ποικιλία στην δράση των ανδρογόνων, της οποίας η κλινική σημασία δεν είναι ξεκάθαρη.<sup>50,51</sup> Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι διαφορετικά επίπεδα έλλειψης ασκούν διαφορετική επίδραση στην δράση των ανδρογόνων<sup>6,52,53</sup>. Κατά συνέπεια, υπάρχει ποικιλία συμπτωμάτων του όψιμου υπογοναδισμού. Μια ενδεχόμενα χρήσιμη παράμετρος στη διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού είναι η LH, η οποία αυξάνεται κυρίως σε μη παχύσαρκους άνδρες και αποτελεί σημείο όψιμου υπογοναδισμού.<sup>54</sup> Τα παραπάνω είναι στοιχεία τα οποία έγιναν γνωστά από την EMAS. Η μελέτη ανέδειξε μία ακόμη διαγνωστική δυνατότητα που αναφέρεται σε άνδρες με οριακά χαμηλή τεστοστερόνη (τιμές μεγαλύτερες από 10,4nmol/l) και αυξημένη LH (τιμές μεγαλύτερες από 9,4 IU/l). Αυτοί οι άνδρες έχουν συνήθως συμπτώματα κακής φυσικής κατάστασης, όπως αδυναμία να ασκηθούν έντονα. Με την πάροδο του χρόνου, σημαντικό ποσοστό τους αναπτύσσει τυπικό όψιμο υπογοναδισμό.



Εικόνα 2. Κατανομή συγκεντρώσεων τεστοστερόνης που μετρήθηκαν τόσο με καθιερωμένη Ανοσολογική μέθοδο (ΙΑ) όσο και με gas chromatography φασματοσκοπία μάζας σε 3174 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη EMAS. Η παρόμοια κατανομή των συγκεντρώσεων όπως μετρήθηκαν και με τις δύο μεθόδους δηλώνει «συμφωνία» ανάμεσα στις μεθόδους.

### 3.3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

Είναι λάθος να βασίζεται η διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού μόνο στα επίπεδα συγκέντρωσης των ορμονών. Αντίθετα, πρέπει να επιβεβαιώνεται και από κλινικά συμπτώματα. Όπως η διάγνωση δεν μπορεί να βασισθεί μόνο στα επίπεδα ορμονών, κατά παρόμοιο τρόπο δεν μπορεί να βασισθεί μόνο στην ύπαρξη κλινικών συμπτωμάτων. Αντίθετα προκειμένου να τεθεί η διάγνωση, πρέπει να συνυπάρχουν τόσο κλινικά συμπτώματα όσο και χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων. Τα συμπτώματα του όψιμου υπογοναδισμού καλύπτουν ευρύ φάσμα και συχνά δεν είναι ειδικά. Έτσι σχετίζονται με την ηλικία (ελάττωση οστικής πυκνότητας, μείωση μυϊκής μάζας και δύναμης), μεταβολικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων κεντρικής παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ελάττωση της σεξουαλικής δραστηριότητας. Η ερώτηση κλειδί είναι ποιο από τα παραπάνω συμπτώματα σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Διάφορα ερωτηματολόγια έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να καταγράψουν τα συμπτώματα του όψιμου υπογοναδισμού και την αντιστοίχηση τους με τη θεραπεία της τεστοστερόνης. Στα ερωτηματολόγια αυτά συμπεριλαμβάνονται το Ageing Male

Symptom Score (AMS)<sup>55</sup>, το Androgen Deficiency in Aging Men (ADAM)<sup>56</sup> και το Massachusetts Male Aging Study Questionnaire.<sup>57</sup> Πάντως, η χρήση των ερωτηματολογίων δεν συνιστάται για τη διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού διότι έχουν πτωχή ειδικότητα.<sup>7,16,58</sup> Υπάρχουν και ερωτηματολόγια τα οποία εξειδικευμένα εξετάζουν τα σεξουαλικά συμπτώματα του όψιμου υπογοναδισμού.<sup>59,60</sup>

### **3.4 ΣΥΝΔΥΑΖΟΝΤΑΣ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

#### **ΤΑ ΑΥΣΤΗΡΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΗΣ EMAS ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΟΨΙΜΟΥ**

##### **ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**

Η μελέτη EMAS προσπάθησε να θεσπίσει κριτήρια της διάγνωσης του όψιμου υπογοναδισμού, καθορίζοντας τα συμπτώματα που έχουν στατιστικά σημαντική σχέση με τα επίπεδα τεστοστερόνης. Η μελέτη προσπάθησε ακόμη να καθορίσει τα όρια τιμών τεστοστερόνης (cut-off level) κάτω από τα οποία η συχνότητα των συμπτωμάτων αυξάνεται σημαντικά.<sup>6</sup> Μελετήθηκαν τα δεδομένα για περισσότερους από 3.000 άνδρες από διάφορα ευρωπαϊκά κέντρα, με ηλικίες από 40 έως 79 ετών. Οι άνδρες ρωτήθηκαν για 32 συμπτώματα τα οποία προηγούμενες μελέτες είχαν υποδείξει ότι σχετίζονται με τον όψιμο υπογοναδισμό. Τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνονται στα ερωτηματολόγια που αναφέρονται στην προηγούμενη παράγραφο. Επιπρόσθετα, υπολογίστηκαν οι συγκεντρώσεις της ολικής και της ελεύθερης τεστοστερόνης. Από τα 32 συμπτώματα μόνο 9 φάνηκε να συσχετίζονται σημαντικά, είτε με την ολική είτε με την ελεύθερη τεστοστερόνη (πίνακας 1). Σε μια πιο αυστηρή στατιστική ανάλυση μόνο τα σεξουαλικά συμπτώματα και η τεστοστερόνη επιδεικνύουν στατιστική σημαντικότητα. Τα άλλα συμπτώματα στα ερωτηματολόγια όπως π.χ. δυνατότητα να ανεβαίνουν σκάλες, αδυναμία συγκέντρωσης και αϋπνία φάνηκε είτε να μη συσχετίζονται είτε να έχουν ασθενή συσχέτιση με τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Η μελέτη EMAS και τα στοιχεία που έδωσε έκαναν δυνατό το καθορισμό των ελάχιστα αναγκαίων αντικειμενικών κριτηρίων για την διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού. Σύμφωνα με αυτά, ο ασθενής πρέπει να έχει 3 σεξουαλικά συμπτώματα (μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, απουσία ή ελάττωση πρωινών στύσεων, και στυτική δυσλειτουργία), και είτε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (τουλάχιστον 2 φορές) ολικής τεστοστερόνης κάτω από 8 nmol/l, είτε ολική τεστοστερόνη από 8 έως 11

nmol/l και ελεύθερη τεστοστερόνη μικρότερη από 220 pmol/l. Αυτή η γνώση επιτρέπει την δημιουργία ενός αλγορίθμου διάγνωσης, ο οποίος θα μπορούσε να είναι πολύ χρήσιμος στην εκτίμηση ασθενών στους οποίους υπάρχει υποψία όψιμου υπογοναδισμού (εικόνα 3). Είναι σημαντικό όταν χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος στην εκτίμηση τέτοιων ασθενών να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον συνδυασμό χαμηλής τεστοστερόνης με υψηλές τιμές γοναδοτροπινών. Ο συνδυασμός αυτός υποδηλώνει την παρουσία πρωτοπαθούς ορχικής ανεπάρκειας που σχετίζεται με την ηλικία.<sup>54</sup> Ο υπογοναδισμός της παχυσαρκίας δεν συνοδεύεται από υψηλές τιμές γοναδοτροπινών (εικόνα 1). Όψιμο υπογοναδισμό δηλώνει και ο συνδυασμός συμπτωμάτων σεξουαλικής δραστηριότητας με τιμές τεστοστερόνης στα κατώτερα όρια του φυσιολογικού και αυξημένες τιμές LH (αντιρροπούμενος υπογοναδισμός).

Σύμφωνα με τα στοιχεία της EMAS, μπορεί να διατυπωθεί η άποψη ότι αν ένας άνδρας δεν έχει σεξουαλικά συμπτώματα δεν πάσχει από όψιμο υπογοναδισμό. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει υψηλή συχνότητα ύπαρξης σεξουαλικών συμπτωμάτων. Η συχνότητα αυτή μπορεί να φτάσει σε ποσοστά από 28 έως 40%, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της τεστοστερόνης.<sup>6</sup> Επίσης, δεν είναι βέβαιο ότι όλοι οι άνδρες που έχουν συμπτώματα από τη σεξουαλική τους ζωή θα το αναφέρουν στο γιατρό. Τα άλλα συμπτώματα τα οποία αναφέρονται στον πίνακα 1 μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού, αλλά χάνουν την σημασία τους όταν δεν υπάρχουν σεξουαλικά συμπτώματα. Ένας άλλος λόγος προβληματισμού είναι η αναστρεψιμότητα του όψιμου υπογοναδισμού. Μια προοπτική μελέτη αναφέρει ότι ο όψιμος υπογοναδισμός υφέθηκε σε ένα ποσοστό περίπου 50% των ανδρών, είτε διότι οι τιμές της τεστοστερόνης επανήλθαν στα φυσιολογικά όρια είτε γιατί τα συμπτώματα των ασθενών υποχώρησαν.<sup>62</sup> Όταν στους άνδρες που συμμετείχαν στην EMAS εφαρμόστηκαν τα κριτήρια διάγνωσης που αναφέρθηκαν, η διάγνωση επιβεβαιώθηκε σε ποσοστό 2,1% στους συμμετέχοντες ηλικίας 40 έως 79 ετών. Η συχνότητα αυξήθηκε σταδιακά από 0,1% σε ηλικίες από 40 μέχρι 49 ετών, σε 5,1% σε ηλικίες από 70 μέχρι 79 ετών. Τα αποτελέσματα αυτά δηλώνουν ότι ο όψιμος υπογοναδισμός είναι πολύ λιγότερο συχνός από ότι πιστεύονταν μέχρι τώρα από την EMAS. Χρησιμοποιώντας ελαστικότερα κριτήρια για τον όψιμο υπογοναδισμό είχε βρεθεί ότι ο επιπολασμός

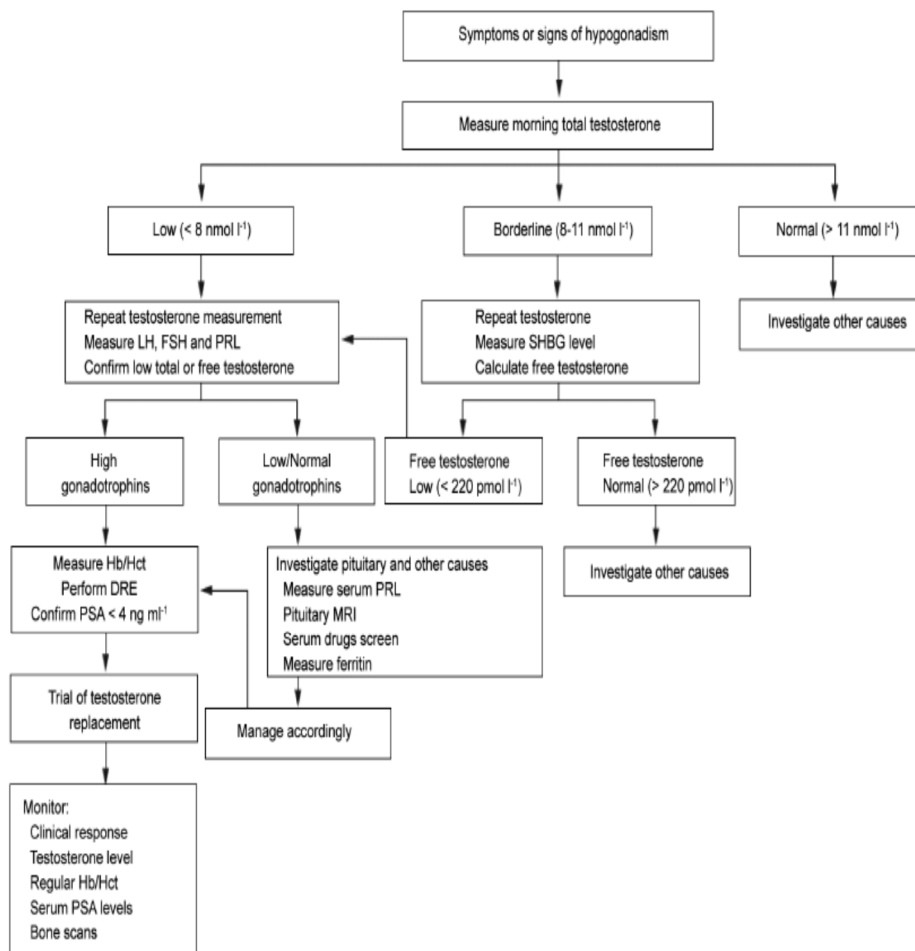
του ήταν από 5,6 έως 12%, σε παρόμοιες ηλικιακές ομάδες ανδρών.<sup>63,64</sup> Η EMAS επιβεβαίωσε την συσχέτιση ανάμεσα στον όψιμο υπογοναδισμό, την παχυσαρκία και την κακή γενικότερη κατάσταση υγείας. Η συχνότητα της διάγνωσης του όψιμου υπογοναδισμού ήταν 0,4% σε άνδρες με φυσιολογικό βάρος, 1,6% σε άνδρες με BMI από 25 έως 30 kg/m<sup>2</sup> για να φτάσει στο 5,2% σε άνδρες με BMI μεγαλύτερο από 30 kg/m<sup>2</sup>. Συνολικά ο όψιμος υπογοναδισμός σχετιζόταν με υψηλό BMI στο 73% των ανδρών. Όλοι οι άνδρες από 40 μέχρι 49 ετών που διαγνώστηκαν με όψιμο υπογοναδισμό ήταν κλινικά υπέρβαροι. Το ποσοστό του σχετιζόμενου με την ηλικία υπογοναδισμού αυξήθηκε σταδιακά σε 40% για άνδρες ηλικίας 70 έως 79 χρονών. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι το ποσοστό των ανδρών που αναζητούν βοήθεια γιατρού για σεξουαλικά προβλήματα δεν αντιπροσωπεύει τον γενικό πληθυσμό. Σε μια αναφορά από την Ιταλία αναφέρεται 15% συχνότητα όψιμου υπογοναδισμού στους άνδρες που επισκέπτονται το ανδρολογικό ιατρείο.<sup>65</sup>

**Table 1: Definition and prevalence of symptoms and relationship to total and free testosterone in the European Male Ageing Study**

<i>Symptom</i>	<i>Symptomatic men</i>	<i>Asymptomatic men</i>	<i>Symptom prevalence (%)</i>	<i>P value vs total testosterone</i>	<i>P value vs free testosterone</i>
<i>Sexual</i>					
Full morning erection	≤1 per month	≥2-3 times per month	39.9	0.007	<0.001
Erection sufficient for intercourse	Never or sometimes	Usually or always	30.03	0.34	<0.001
Occurrence of sexual thoughts	≤2-3 times in the past month	Once a week or more	27.5	0.048	<0.001
<i>Physical</i>					
Vigorous activity	Limited	Limited a little or not limited	24.7	0.03	<0.001
Capable of walking >1 km	Limited	Limited a little or not limited	6.7	0.01	<0.001
Ability to bend and kneel	Limited	Limited a little or not limited	6.2	0.26	0.001
<i>Psychological</i>					
Feeling of sadness or downheartedness	All or most of the time	Some time, little or none of the time	4.6	0.70	0.004
Loss of energy	Yes	No change	4.9	0.94	0.01
Fatigue	Yes	No change	5.5	0.30	<0.001

Εικόνα από το paper Wu FC, Tajar A<sup>6</sup>. Προσδιορισμός του όψιμου υπογοναδισμού στους μεσήλικες και στους ηλικιωμένους.





Εικόνα 3. Αλγόριθμος για την διάγνωση και την θεραπεία του όψιμου υπογοναδισμού. Αν υπάρχει υψηλή κλινική υποψία όψιμου υπογοναδισμού ο παραπάνω αλγόριθμός μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και την επιλογή της θεραπείας. (BMD: Bone Mineral Density, DRE: Digital Rectal Examination, Eq dial: equilibrium dialysis).Εικόνα από το paper Huhtaniemi I, Forti G<sup>61</sup>.

#### 4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΨΙΜΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ

##### 4.1 ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΡΟΣΦΕΡΕΤΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ;

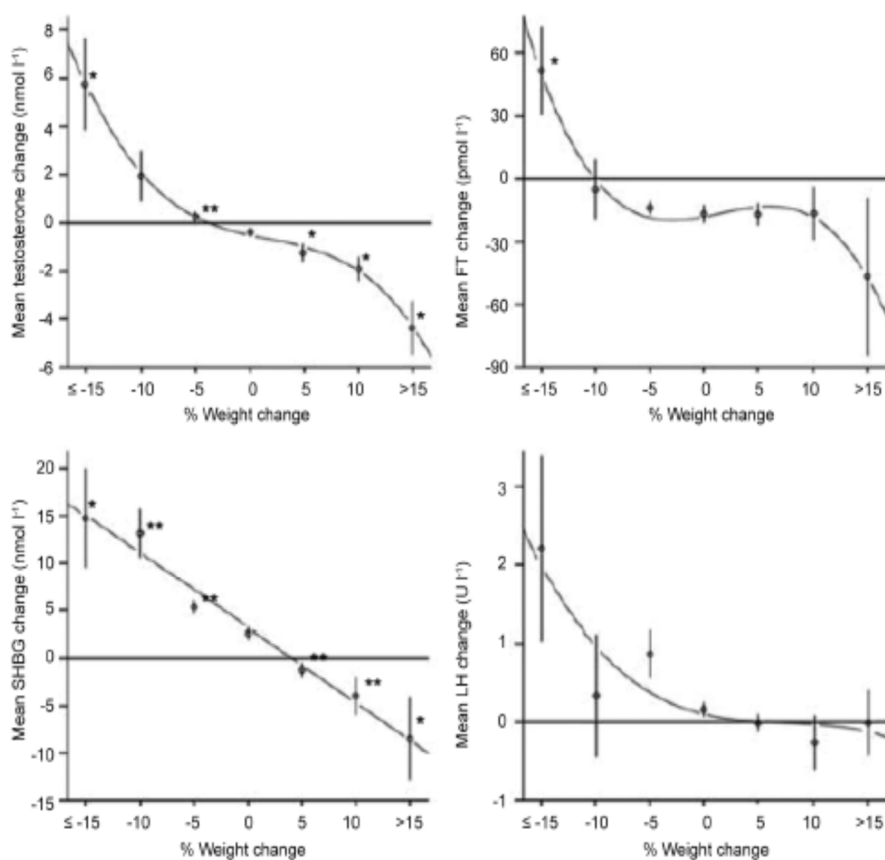
Η υποκατάσταση τεστοστερόνης αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για τις κλασικές μορφές του ανδρικού υπογοναδισμού, όπως ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός, το σύνδρομο Klinefelter και η ανορχία. Η θεραπεία με τεστοστερόνη στον όψιμο υπογοναδισμό είναι πολύ αμφιλεγόμενο θέμα επειδή, όπως προαναφέρθηκε, τα συμπτώματα και τα σημεία είναι συχνά μη ειδικά και ήπια, τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι συχνά οριακά και χαμηλή τεστοστερόνη και υψηλό score συμπτωμάτων συχνά δεν ταυτίζονται. Επιπλέον, δεν υπάρχει γενική συμφωνία για το όριο της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης κάτω από την

οποία η θεραπεία υποκατάστασης συνιστάται. Ο ορισμός του όψιμου υπογοναδισμού από την EMAS (European Male Ageing Study)<sup>6</sup> υποστηρίζει τις συστάσεις πολλών διεθνών εταιριών.<sup>16,66</sup> Ωστόσο, οι οδηγίες της Endocrine Society απέτυχαν να φτάσουν σε συμφωνία αναφορικά με το κατώφλι της τεστοστερόνης για ηλικιωμένους άνδρες, καθώς μερικοί υποστήριζαν ένα κατώφλι της τάξης 9,7 - 10,4 nmol/l, ενώ άλλοι θεώρησαν ότι η τιμή 6,9 nmol/l είναι καταλληλότερη. Μετά τη διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού, πιθανά αίτια χαμηλής τεστοστερόνης, όπως παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο και χρόνιες παθήσεις θα πρέπει να διερευνηθούν, και αν αναγνωρίζονται, να θεραπεύονται κατάλληλα. Σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους άνδρες, η συμβουλευτική για αλλαγή τρόπου ζωής ώστε να επιτύχουν απώλεια βάρους πρέπει να αποτελεί τον κεντρικό πυλώνα, ακόμα και αν θεραπεία με τεστοστερόνη είναι πιθανό να επάγει μία μικρή αύξηση στη συνολική μυϊκή μάζα (LBM) και μικρή μείωση του συνολικού λίπους (βλέπε παρακάτω). Τα πρόσφατα δεδομένα από την EMAS δείχνουν ότι η πρόσληψη ή η απώλεια βάρους είναι αντιστρόφως ανάλογα με την κυκλοφορούσα τεστοστερόνη (σχήμα 4).<sup>67</sup> Συνεπώς, απώλεια βάρους αυξάνει τα επίπεδα τεστοστερόνης και το αντίστροφο. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος παρενεργειών σχετιζόμενων με θεραπεία με τεστοστερόνη έχει αναφερθεί ότι αυξάνεται σε παχύσαρκους ασθενείς.<sup>68</sup> Υποκατάσταση με τεστοστερόνη θα πρέπει να προσφέρεται στους ασθενείς με όψιμο υπογοναδισμό μόνο μετά από επαρκή ενημέρωση, πληροφορώντας τους ότι οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές και τα οφέλη δεν είναι γνωστά. Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες, placebo-controlled μελέτες στην υποκατάσταση τεστοστερόνης σε άνδρες  $\geq 60$  ετών, και οι υπάρχουσες κλινικές δοκιμές έχουν μικρό αριθμό δείγματος και συχνά μικρή διάρκεια.<sup>69</sup> Οι δημοσιευμένες δοκιμές είναι επίσης ετερογενείς, καθώς μερικές περιλαμβάνουν ασυμπτωματικούς άνδρες, διαφορετικά κατώφλια τεστοστερόνης και διαφορετικά σκευάσματα ή και δοσολογικά σχήματα τεστοστερόνης.

#### **4.2 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ**

Οι απόλυτες αντενδείξεις της θεραπείας με τεστοστερόνη περιλαμβάνουν τον καρκίνο του προστάτη και του μαστού.<sup>7,16</sup>

Σχετικές αντενδείξεις είναι το PSA ορού > 4 ng/ml (ή 3 σε άνδρες υψηλού κινδύνου, Αφρικανική καταγωγή, συγγενής 1ου βαθμού με καρκίνο του προστάτη), αιματοκρίτης > 50%, σοβαρά συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος που οφείλονται σε καλοήγη υπερπλασία προστάτη (όπως ορίζονται με βάση IPSS > 19), μη θεραπευόμενη ή αρρυθμιστή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μη θεραπευόμενη υπνική άπνοια.<sup>16</sup>



Εικόνα 4. Μέση αλλαγή στις τιμές ολικής Τεστοστερόνης, ελεύθερης Τεστοστερόνης, LH και SHBG σε σχέση με τη μεταβολή βάρους (απώλεια βάρους > 15%, 10% - 15%, 5% -10% και μέχρι 5% και αύξηση βάρους 5% - 10% , 10% -15% και > 15%) στη μελέτη EMAS μετά περίοδο follow up 4,4 χρόνων. Η εικόνα είναι από το paper των Camacho et al.<sup>57</sup>

#### 4.3 ΟΦΕΛΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗΣ.

Η παρουσία σεξουαλικών συμπτωμάτων είναι ουσιώδης για τη διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού, αλλά τα δεδομένα στην επίδραση της τεστοστερόνης στη σεξουαλική λειτουργία των ανδρών είναι περιορισμένα. Η βασική της επίδραση

είναι η αύξηση της σεξουαλικής επιθυμίας.<sup>70</sup> Πολλά ευρήματα υποστηρίζουν ότι φυσιολογικές στύσεις μπορούν να επιτευχθούν από άντρες με τεστοστερόνη ορού κάτω από τα φυσιολογικά όρια και ότι υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης δεν βελτιώνουν την ποιότητα τους.<sup>71,72</sup> Δεν προκαλεί ως εκ τούτου εντύπωση ότι η μέση τεστοστερόνη ορού σε άνδρες με διαφόρου βαθμού στυτική δυσλειτουργία είναι γενικά στα φυσιολογικά όρια<sup>70</sup> και δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της τεστοστερόνης και της σοβαρότητας της στυτικής δυσλειτουργίας.<sup>73</sup>

Μία μετα-ανάλυση από 17 τυχαιοποιημένες, placebo-controlled κλινικές δοκιμές έδειξε ότι, σε άνδρες με  $T < 12$  nmol/l, θεραπεία με τεστοστερόνη βελτίωσε ελαφρά τη libido, τις νυκτερινές στύσεις, τα scores στυτικής λειτουργίας και τη συνολική σεξουαλική ικανοποίηση σε σύγκριση με το placebo, αλλά δεν είχε επίδραση στους ευγοναδικούς άνδρες. Ωστόσο, τα στοιχεία για την ωφέλιμη δράση της τεστοστερόνης στη στυτική λειτουργία δοκιμάστηκαν από την προοδευτικά μικρότερη δράση της με τα αυξανόμενα επίπεδα της αρχικής τεστοστερόνης και από το μειούμενο με το χρόνο θεραπευτικό της αποτέλεσμα.<sup>74</sup> Αυτά τα ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί από άλλη μετανάλυση.<sup>75</sup> Οι πιο πρόσφατοι ισχυρισμοί ότι η τεστοστερόνη ενισχύει τη δράση των PDE-5 αναστολέων στη στυτική δυσλειτουργία δεν έχουν επιβεβαιωθεί από μελέτες.<sup>76</sup>

Η θεραπεία με τεστοστερόνη έχει σημαντική επίδραση στη σύνθεση του σωματικού βάρους, με αύξηση της μυϊκής μάζας και μείωση του λίπους, χωρίς αλλαγή στο συνολικό βάρος.<sup>16</sup> Τα αποτελέσματα στη μυϊκή δύναμη ηλικιωμένων ανδρών δεν είναι σταθερά. Κάποιες μελέτες σε υγιείς ηλικιωμένους άνδρες ανέφεραν βελτίωση στη δύναμη της λαβής, ενώ άλλες όχι, και λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη δύναμη των κάτω άκρων.<sup>77,78</sup> Ακόμη, μόνο λίγες μελέτες έχουν αναφέρει στατιστικά σημαντική επίδραση στη φυσική δραστηριότητα.<sup>77,79-81</sup> Κάποιες μελέτες χρονικής στιγμής και προοπτικές έδειξαν αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων τεστοστερόνης και της «αδυναμίας» (frailty) ένα σύνθετο μέτρο του περιορισμού της κινητικότητας και της φυσικής δραστηριότητας – στους ηλικιωμένους άνδρες.<sup>82-</sup>  
<sup>84</sup> Μία τυχαιοποιημένη, μικρής διάρκειας,<sup>85</sup> placebo-controlled κλινική δοκιμή στη δράση της θεραπείας με τεστοστερόνη στους αδύναμους ηλικιωμένους άνδρες με χαμηλή ή οριακή τεστοστερόνη ορού έδειξε κάποια σύντομα θετικά αποτελέσματα.<sup>77</sup> Συνοπτικά, δεν υπάρχει ακόμα απόδειξη ότι αυτά τα

αποτελέσματα στις ασφαλείς δόσεις μεταφράζονται σε κλινικά σημαντική βελτίωση της μυϊκής απόδοσης και της ποιότητας ζωής.<sup>86,87</sup> Τα αποτελέσματα ορισμένων κλινικών δοκιμών έδειξαν επίσης ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη στους άνδρες με όψιμο υπογοναδισμό έχει μέτρια οφέλη στην οσφυϊκή οστική πυκνότητα, που σχετίζεται αντιστρόφως με τα αρχικά επίπεδα της τεστοστερόνης, αλλά όχι στην πυκνότητα της κεφαλής του μηριαίου οστού.<sup>79,80-90</sup> Η βασική πληροφορία του κατά πόσο η θεραπεία με τεστοστερόνη επηρεάζει τη συχνότητα των καταγμάτων, σε άνδρες με κλασικό ή όψιμο υπογοναδισμό, ακόμα δεν υπάρχει. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι χαμηλή τεστοστερόνη συσχετίζεται με διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο. Τα αποτελέσματα θεραπείας με τεστοστερόνη σε αυτές τις καταστάσεις έχουν διερευνηθεί σε λίγες μελέτες. Δύο μεταanalύσεις<sup>91,92</sup> ανέφεραν κάποια οφέλη στο γλυκαιμικό έλεγχο και τη σπλαχνική παχυσαρκία. Ωστόσο, η μικρή διάρκεια των μελετών και το μικρό μέγεθος δείγματος, δε επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, οπότε η θεραπεία με τεστοστερόνη δε συνιστάται.<sup>93</sup> Αναφορικά με τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), η τεστοστερόνη γενικά εξακολουθεί να θεωρείται αθηρωματογενής, εξαιτίας της επιδείνωσης του λιπιδαιμικού προφίλ. Τα αναβολικά στεροειδή έχουν επίσης συσχετιστεί με τον καταρράκτη της πύξης, την αιμόσταση και ενδοθηλιακές και μυοκαρδιακές βλάβες.<sup>94</sup> Στον αντίποδα, έχουν εκφραστεί γνώμες που υποστηρίζουν ότι τα φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης είναι ευεργετικά για την καρδιά και ότι χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης έχουν σχετιστεί με κίνδυνο για ΣΝ, και ότι θεραπεία με τεστοστερόνη μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>95</sup> Παράλληλα, η τεστοστερόνη έχει φανεί να έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες για τα στεφανιαία αγγεία.<sup>96</sup> Σε άνδρες με σταθερή στεφανιαία νόσο, διαδερμική τεστοστερόνη σε συνδυασμό με κλασική αγωγή για στεφανιαία νόσο, φαίνεται να βελτιώνει τη στηθάγχη στη δοκιμασία κόπωσης.<sup>97</sup> Ο υψηλότερος επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου στους άνδρες, που υποδεικνύει συμμετοχή των ανδρογόνων, κάνει αναγκαία την προσοχή στη συνταγογράφηση τεστοστερόνης σε ηλικιωμένους άνδρες, ιδιαίτερα αν πάσχουν από συμπτωματική στεφανιαία νόσο. Παρ' όλα αυτά, πολυάριθμες μελέτες, μικρές σε μέγεθος, στη συσχέτιση της στεφανιαίας νόσου με την τεστοστερόνη δεν ανακάλυψαν σύνδεση. Η ερώτηση κλειδί είναι η αιτιότητα: π.χ. η χαμηλή τεστοστερόνη ευνοεί τη στεφανιαία νόσο ή η στεφανιαία νόσος

μειώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης; Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι ουσιώδης για τη δυνατότητα θεραπείας με τεστοστερόνη ως πρόληψη και θεραπεία στη στεφανιαία νόσο. Είναι πιθανότατα αμφίδρομη, θεραπευτική μείωση της τεστοστερόνης σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη αύξησε τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο,<sup>98</sup> αλλά επίσης πολλές συνοδές παθήσεις σε ηλικιωμένους μειώνουν την τεστοστερόνη. Μία πρόσφατη μετανάλυση για την κυκλοφορούσα τεστοστερόνη και τη στεφανιαία νόσο κατέληξε ότι μία συσχέτιση βρέθηκε μόνο στους άνδρες >70 ετών και ότι τελικά χαμηλή τεστοστερόνη σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι δείκτης κακής γενικότερης υγείας.<sup>99</sup> Περίπου 25% των ανδρών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχουν χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, τα οποία σχετίζονται με πρόοδο της νόσου,<sup>100</sup> χωρίς εμφανή παθογενετικό μηχανισμό. Θεραπεία με τεστοστερόνη μειώνει τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας και βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση.<sup>101</sup> Σε πρόσφατη μελέτη, θεραπεία με τεστοστερόνη σε συνδυασμό με συμβατική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας βελτίωσε τη μυϊκή ισχύ, την ικανότητα για άσκηση, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεουποδοχέων, αλλά δε βελτίωσε τη λειτουργία του μυοκαρδίου, υποθέτοντας πως τα παραπάνω αποτελέσματα δεν αποδίδονται σε αυξημένη καρδιακή παροχή αλλά σε άγνωστους για την ώρα μηχανισμούς.<sup>102</sup> Μερικές μικρές, τυχαίοποιημένες, placebo-controlled μελέτες ανέφεραν μια βελτίωση στη νοητική λειτουργία σε άνδρες με όψιμο υπογοναδισμό που υποβάλλονται σε θεραπεία με τεστοστερόνη,<sup>103</sup> εύρημα το οποίο δεν αναφέρθηκε σε όλες τις αντίστοιχες μελέτες.<sup>104,105</sup> Επίδραση στην ποιότητα ζωής και την κατάθλιψη έχουν επίσης αναφερθεί, χωρίς σταθερά αποτελέσματα.<sup>16</sup> Συμπερασματικά, οι τρέχουσες πληροφορίες σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης χαρακτηρίζονται από ελλιπή τεκμηρίωση με μελέτες χωρίς επαρκή ισχύ, πτωχά ελεγμένες και μικρές σε διάρκεια. Μία προσπάθεια να βελτιωθεί το σκηνικό έγινε από την Testosterone Trial in Older Men (ClinicalTrials.gov identifier NCT00799617), η οποία στοχεύει να εντάξει 800 άνδρες, ≥65 ετών, με τεστοστερόνη < 10,4nmol/l από 12 κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών. Ο στόχος τους είναι να ελέγξουν την υπόθεση ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη για ένα έτος συγκρινόμενη με το placebo θα βελτιώσει την

ταχύτητα βάρδισης, τη σεξουαλική δραστηριότητα, την ενεργητικότητα και τη λεκτική μνήμη και θα διορθώσει την αναιμία. Η μελέτη αναμένεται να τελειώσει στα μέσα του 2015, και τα αποτελέσματά της θα προσφέρουν για πρώτη φορά τεκμηριωμένες πληροφορίες για τα πραγματικά αποτελέσματα της τεστοστερόνης στον όψιμο υπογοναδισμό.

#### **4.4 ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Η ερυθροκυττάρωση (αιματοκρίτης >50%) είναι ο μεγαλύτερος και συχνότερος κίνδυνος της θεραπείας. Δύο πρόσφατες μεταanalύσεις έδειξαν σημαντική διαφορά στην εμφάνιση σε σχέση με το placebo.<sup>106,107</sup> Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε μεγαλύτερους άνδρες, καθώς η δοσοεξαρτώμενη απάντηση της ερυθροποίησης είναι εντονότερη απ' ό,τι στους νεότερους.<sup>108</sup> Αυτό το φαινόμενο δεν σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα ερυθροποιητίνης,<sup>108</sup> αλλά μπορεί να είναι δευτερογενές, εξαιτίας της καταστολής του κεντρικού σιδηρο-ρυθμιστικού πεπτιδίου, hepcidin.<sup>109</sup> Ένας πιθανά αυξημένος κίνδυνος κλινικού καρκίνου του προστάτη υπάρχει, καθώς ο προστάτης είναι ανδρογονοευαίσθητο όργανο. Μετανάλυση του Calof et al.<sup>106</sup> έδειξε ότι ο συνολικός αριθμός των συμβαμάτων του προστάτη (περιλαμβάνοντας προστατικές βιοψίες, καρκίνους του προστάτη, PSA ορού > 4 ng/ml και αύξηση του IPSS) είναι σημαντικά υψηλότερος στους άνδρες που λάμβαναν θεραπεία με τεστοστερόνη, σε σχέση με το placebo (odds ratio 1,90, (95% CI 1,11 – 3,24; P < 0,05). Τα ανθρωποέτη έκθεσης σε αυτές τις κλινικές δοκιμές ήταν πολύ λίγα για να επιτρέψουν ασφαλή εκτίμηση. Εκτιμήθηκε ότι περίπου 6000 άνδρες ηλικίας 65-80 ετών με χαμηλές τιμές τεστοστερόνης, τυχαίοποιημένοι σε θεραπεία με τεστοστερόνη ή placebo,<sup>110</sup> για 5 έτη απαιτούνται για να ανιχνεύσουν μια διαφορά της τάξης του 30% στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη. Είναι απίθανο μία τέτοια μελέτη να βρει χρηματοδότηση, οπότε θα παραμείνει αβέβαιο το κατά πόσο η θεραπεία με τεστοστερόνη ευνοεί την ανάπτυξη καρκίνου προστάτη. Σε σχέση με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ο Calof et al.<sup>106</sup> έδειξε ότι η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αορτοστεφανιαίου by pass, των αγγειακών και εγκεφαλικών συμβαμάτων δεν ήταν σημαντικά διαφορετική με την placebo ομάδα. Όμως, για άλλη μία φορά, η μικρή διάρκεια και το μικρό δείγμα των μελετών περιορίζει τα συμπεράσματα. Σύμφωνα με πρόσφατες συστάσεις, άνδρες με θεραπευμένη καρδιακή ανεπάρκεια δεν πρέπει να λαμβάνουν

τεστοστερόνη. Σε κλινική μελέτη σε επιλεγμένο πληθυσμό 106 ηλικιωμένων ανδρών (μέση ηλικία 74 έτη) με χαμηλή ολική τεστοστερόνη (μεταξύ 3,5 και 12,1 nmol/l) ή ελεύθερη τεστοστερόνη (<173 pmol/l), με περιορισμούς στην κινητικότητα και υψηλή συχνότητα υπέρτασης, παχυσαρκίας, διαβήτη, προϋπάρχουσας καρδιοπάθειας και υπερλιπιδαιμίας, στους οποίους χορηγήθηκε για 6 μήνες 1% τεστοστερόνης gel σε ημερήσια δόση 5 - 15 g,<sup>81</sup> η θεραπεία αύξησε τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τους 103 άντρες του placebo (23 vs 5, p<0,001) και ως εκ τούτου τερματίστηκε. Ακόμα και αν τα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν ορίστηκαν ως πρωτεύοντα ή δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία και η κατάσταση υγείας των αντρών ήταν φτωχότερη σε σχέση με άλλες μελέτες, αυτά τα ευρήματα εφιστούν την προσοχή για τη θεραπεία σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση υγείας, μειωμένη κινητικότητα και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Δε γνωρίζουμε κατά πόσο αυτά τα ευρήματα εφαρμόζονται στην περίπτωση όπου χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης επανέρχονται στο φυσιολογικό. Η επίδραση της τεστοστερόνης στα λιπίδια σε σχέση με το placebo έχει επίσης μελετηθεί σε μετανάλυση<sup>111</sup>, η οποία έδειξε ότι η τεστοστερόνη μειώνει την ολική χοληστερόλη σε άνδρες με χαμηλή τεστοστερόνη, και επίσης μπορεί να μειώσει την HDL-χοληστερόλη, αλλά μόνο σε άνδρες με υψηλότερες αρχικές τιμές τεστοστερόνης. Μία άλλη μετανάλυση έδειξε μικρή μείωση της HDL-χοληστερόλης.<sup>107</sup> Άλλη πιθανή, αν και σχετικά σπάνια, ανεπιθύμητη ενέργεια της τεστοστερόνης είναι η γυναικομαστία (αν και αυτή εμφανίζεται φυσιολογικά σε >50% των ανδρών >50 ετών)<sup>112</sup> και η υπνική άπνοια. Τα τεκμήρια ότι η τεστοστερόνη μπορεί να προκαλέσει υπνική άπνοια είναι σχετικά πτωχά. Τέλος, δε γνωρίζουμε κατά πόσο τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης σε ηλικιωμένους άνδρες και ειδικά σε αυτούς με συνοσηρότητες, είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός με οφέλη στην ομοίωση των γηραιότερων οργανισμών.

#### **4.5 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Η βελτίωση των συμπτωμάτων θα πρέπει να εκτιμάται μετά από μερικούς μήνες. Εάν ο ασθενής δεν αναφέρει κάποια διαφορά, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να αναζητείται άλλη αιτία για τα συμπτώματα.<sup>7</sup> Εάν η θεραπεία είναι αποτελεσματική, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά, με μέτρηση του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης και του PSA, όπως επίσης και με δακτυλική



εξέταση, κάθε 3-6 μήνες.<sup>7,16</sup> Η πιθανότητα αυτόματης υποχώρησης του όψιμου υπογοναδισμού θα πρέπει επίσης να εξετάζεται<sup>62</sup> και η θεραπεία να διακόπτεται, ώστε να επιτρέψουμε την επανεκτίμηση των συμπτωμάτων και των επιπέδων τεστοστερόνης έπειτα από εύλογο χρονικό διάστημα. Θα πρέπει επίσης να θυμόμαστε ότι τα αρχικά οφέλη της τεστοστερόνης μπορεί να αποδίδονται αποκλειστικά σε placebo effect, παρόλο που συνήθως αυτά είναι πρόσκαιρα.<sup>13</sup> Η θεραπεία με τεστοστερόνη σε άνδρες με κλασικό υπογοναδισμό διαρκεί συνήθως δια βίου, και μελέτες ασφάλειας μακροχρόνιας, έως 10 χρόνια, χορήγησης υπάρχουν.<sup>113,114</sup> Αντιθέτως, η ιδανική διάρκεια θεραπείας στον όψιμο υπογοναδισμό δεν είναι συγκεκριμένη και λείπουν οι μακρόχρονες μελέτες που θα αποσαφηνίσουν το ερώτημα.

## **5. ΣΥΜΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Με βάση τα αυστηρά κριτήρια που αναφέρονται στις προηγούμενες παραγράφους, η συχνότητα του πραγματικού όψιμου υπογοναδισμού είναι πολύ μικρότερη από ότι είχε αναφερθεί σε παλαιότερες μελέτες. Όπως φαίνεται, όψιμο υπογοναδισμό παρουσιάζει μόλις το 2% των ανδρών ηλικίας από 40 έως 80 ετών. Είναι όμως πιθανό, η συχνότητα να είναι πολύ υψηλότερη σε επιλεγμένες ομάδες ανδρών, οι οποίοι αναζητούν ιατρική βοήθεια για συμπτώματα όψιμου υπογοναδισμού. Όταν τίθεται η διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού και επιλέγεται η κατάλληλη θεραπεία είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπ' όψιν η γενικότερη κατάσταση του ασθενούς. Η παχυσαρκία ή η συνύπαρξη χρόνιας νόσου είναι πιθανά ικανοποιητική εξήγηση χαμηλών τιμών τεστοστερόνης και ύπαρξης συμπτωμάτων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι λογικότερο η θεραπεία να στοχεύει αρχικά στην τροποποίηση του τρόπου ζωής, στην απώλεια σωματικού βάρους και στην αποτελεσματική αντιμετώπιση τυχών συνοσηρότητας. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη είναι ακριβή και ακόμα δεν έχουν ξεκαθαριστεί τα οφέλη από αυτήν.

Εάν ο κλινικός γιατρός αποφασίσει τη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με τεστοστερόνη, θα πρέπει να εξηγήσει λεπτομερώς στον ασθενή την πειραματική φύση της θεραπείας, αφού δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα σχετικά με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της και δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση της. Στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας υποκατάστασης, θα

πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το γεγονός ότι και το placebo όταν χρησιμοποιείται στον όψιμο υπογοναδισμό μπορεί να επιτύχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η τεστοστερόνη δεν πρέπει να συνταγογραφείται για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων μη ειδικών για τον όψιμο υπογοναδισμό, που μπορεί να οφείλονται και σε άλλα αίτια, όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η κατάθλιψη, ο σακχαρώδης διαβήτης και άλλες χρόνιες ασθένειες, ακόμα και αν αυτές συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Υπάρχει απόλυτη ομοφωνία στο γεγονός ότι άνδρες με φυσιολογικές τιμές τεστοστερόνης δεν ωφελούνται από θεραπεία με τεστοστερόνη. Συμπερασματικά όταν χρησιμοποιούνται αυστηρά κριτήρια για την διάγνωση, ο όψιμος υπογοναδισμός είναι μια σχετικά σπάνια κατάσταση δεδομένου ότι χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης είναι συχνά σε ηλικιωμένους άνδρες που είναι υπέρβαροι ή πάσχουν από χρόνιες νόσους ή και τα δύο. Η θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς οι οποίοι συμμορφώνονται απόλυτα με τα κριτήρια διάγνωσης του όψιμου υπογοναδισμού αλλά η αποτελεσματικότητα καθώς και η ενδεχόμενοι κίνδυνοι δεν είναι ακόμα γνωστοί. Χρειάζονται μεγαλύτερες πολυκεντρικές και πολυετείς κλινικές μελέτες προκειμένου να ξεκαθαριστούν οι αμφιβολίες που υπάρχουν σχετικά με την διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, *et al.* European male aging study Group. Hypothalamic pituitary testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2737–45.
- 2 Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, *et al.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589–98.
- 3 Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724–31.
- 4 Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, *et al.* Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46: 410–3.
- 5 Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, *et al.* EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1508–16.
- 6 Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, *et al.* EMAS Group. Identification of late onset hypogonadism in middle aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–35.
- 7 Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Androl* 2009; 32: 1–10.
- 8 Sun K, Liang GQ, Chen XF, Ping P, Yao WL, *et al.* Survey for late-onset hypogonadism among old and middle-aged males in Shanghai communities. *Asian J Androl* 2012; 14: 338–40.
- 9 Ko YH, Kim JJ. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism: current trends in Korea. *Asian J Androl* 2011; 13: 563–8.

- 10 Tsujimura A, Nonomura N. Recent topics related to testosterone deficiency syndrome in Japan. *Asian J Androl* 2011; 13: 558–62.
- 11 Taher A. Proportion and acceptance of andropause symptoms among elderly men: a Study in Jakarta. *Acta Med Indones* 2005; 37: 82–6.
- 12 Handelsman DJ. Pharmacoepidemiology of testosterone prescribing in Australia, 1992–2010. *Med J Aust* 2012; 196: 642–5.
- 13 Legros JJ, Meuleman EJ, Elbers JM, Geurts TB, Kaspers MJ, *et al*. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 821–31.
- 14 Carruthers M. Time for international action on treating testosterone deficiency syndrome. *Aging Male* 2009; 12: 21–8.
- 15 Saad F. The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 901–7.
- 16 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, *et al*. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–59.
- 17 Wylie K, Rees M, Hackett G, Anderson R, Bouloux PM, *et al*. Androgens, health and sexuality in women and men. *Hum Fertil (Camb)* 2010; 13: 277–97.
- 18 Perheentupa A, Huhtaniemi I. Aging of the human ovary and testis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 299: 2–13.
- 19 Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278: 419–24.
- 20 Well D, Yang H, Houseni M, Iruvuri S, Alzeair S, *et al*. Age-related structural and metabolic changes in the pelvic reproductive end organs. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 173–84.
- 21 Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril* 2001; 75: 237–48.
- 22 Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril* 2003; 79 Suppl 3: 1520–7.

- 23 Neaves WB, Johnson L, Porter JC, Parker CR Jr, Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 756–63.
- 24 Johnson L, Zane RS, Petty CS, Neaves WB. Quantification of the human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell numbers, and age-related decline. *Biol Reprod* 1984; 31: 785–95.
- 25 Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O’Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 549–55.
- 26 Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–76.
- 27 Belchetz PE, Barth JH, Kaufman JM. Biochemical endocrinology of the hypogonadal male. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 503–15.
- 28 Landry D, Cloutier F, Martin LJ. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction. *Reprod Biol* 2013; 13: 1–14.
- 29 Mah PM, Wittert GA. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 180–6.
- 30 Hill JW, Elmquist JK, Elias CF. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E827–32.
- 31 Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 534–43.
- 32 Moal V, Mathieu E, Reynier P, Malthiery Y, Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin Chim Acta* 2007; 386: 12–9.
- 33 Rosner W, Vesper H. Endocrine Society, American Association for Clinical Chemistry, American Association of Clinical Endocrinologists, Androgen Excess/PCOS Society, American Society for Bone and Mineral Research, American Society for Reproductive Medicine, *et al.* Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4542–8.

- 34 Vesper HW, Botelho JC. Standardization of testosterone measurements in humans. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 513–9.
- 35 Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, *et al.* Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope dilution gas chromatography–mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003; 49: 1381–95.
- 36 Sikaris K, McLachlan RI, Kazlauskas R, de Kretser D, Holden CA, *et al.* Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5928–36.
- 37 Blair IA. Analysis of estrogens in serum and plasma from postmenopausal women: past present, and future. *Steroids* 2010; 75: 297–306.
- 38 Wartofsky L, Handelsman DJ. Standardization of hormonal assays for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5141–3.
- 39 Bhasin S, Zhang A, Coviello A, Jasuja R, Ulloor J, *et al.* The impact of assay quality and reference ranges on clinical decision making in the diagnosis of androgen disorders. *Steroids* 2008; 73: 1311–7.
- 40 Vesper HW, Bhasin S, Wang C, Tai SS, Dodge LA, *et al.* Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 2009; 74: 498–503.
- 41 Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, Coutifaris C, Casson PR, *et al.* Reproductive Medicine Network. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5305–13.
- 42 Lee DM, O’Neill TW, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, *et al.* EMAS study group. The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment. *Int J Androl* 2009; 32: 11–24.
- 43 Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM, O’Neill TW, Finn JD, *et al.* EMAS study group. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 983–91.
- 44 Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, *et al.* Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass

- spectrometry in a community based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2430–9.
- 45 Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Handelsman DJ, Hankey GJ, *et al.* Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a population based cohort of older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4030–9.
- 46 Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 853–62.
- 47 Swerdloff RS, Wang C. Free testosterone measurement by the analog displacement direct assay: old concerns and new evidence. *Clin Chem* 2008; 54: 458–60.
- 48 Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–72.
- 49 Ly LP, Sartorius G, Hull L, Leung A, Swerdloff RS, *et al.* Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 382–8.
- 50 Huhtaniemi IT, Pye SR, Limer KL, Thomson W, O'Neill TW, *et al.* European Male Ageing Study Group. Increased estrogen rather than decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 277–84.
- 51 Huhtaniemi IT, Pye SR, Holliday KL, Thomson W, O'Neill TW, *et al.* European Male Aging Study Group. Effect of polymorphisms in selected genes involved in Pituitary testicular function on reproductive hormones and phenotype in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1898–908.
- 52 Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, *et al.* Testosterone doseresponse relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1172–81.

- 53 Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4335–43.
- 54 Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, *et al.* EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1810–8.
- 55 Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male* 2004; 7: 211–8.
- 56 Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, *et al.* Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239–42.
- 57 Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a Self administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 703–11.
- 58 Chueh KS, Huang SP, Lee YC, Wang CJ, Yeh HC, *et al.* The comparison of the aging male symptoms (AMS) scale and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaire to detect androgen deficiency in middle aged men. *J Androl* 2012; 33: 817–23.
- 59 Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. How to recognize late onset hypogonadism in men with sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2012; 14: 251–9.
- 60 O'Connor DB, Corona G, Forti G, Tajar A, Lee DM, *et al.* Assessment of sexual health in aging men in Europe: development and validation of the European Male Ageing Study sexual function questionnaire. *J Sex Med* 2008; 5: 1374–85.
- 61 Huhtaniemi I, Forti G. Male late onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 335–44.
- 62 Travison TG, Shackelton R, Araujo AB, Hall SA, Williams RE, *et al.* The natural history of symptomatic androgen deficiency in men: onset, progression, and spontaneous remission. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 831–9.
- 63 Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, *et al.* Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:



4241–7.

- 64 Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, *et al.* 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: 5920–6.
- 65 Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnostic and treatment of late onset hypogonadism. Systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Expt Clin Endocrinol* 2013; 27: 557–79.
- 66 Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, *et al.* ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of Late onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009; 21: 1–8.
- 67 Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, *et al.* EMAS Group. Age associated changes in hypothalamic pituitary testicular function in middle aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 445–55.
- 68 Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3844–53.
- 69 Cunningham GR, Toma SM. Why is androgen replacement in males controversial? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 38–52.
- 70 Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 46–56.
- 71 Mikhail N. Does testosterone have a role in erectile function? *Am J Med* 2006; 119: 373–82.
- 72 Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Souto CA. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol* 2002; 167: 1745–8.
- 73 Corona G, Mannucci E, Mansani R, Petrone L, Bartolini M, *et al.* Aging and pathogenesis of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; 16: 395–402.
- 74 Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, *et al.* Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 381–94.

- 75 Bolona ER, Uraga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, *et al.* Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta analysis of randomized placebo controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 20–8.
- 76 Spitzer M, Basaria S, Travison TG, Davda MN, Paley A, *et al.* Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157: 681–91.
- 77 Srinivas Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O’Connell MD, Adams JE, *et al.* Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate frail and frail elderly men: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 639–50.
- 78 Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, Vande Griend J, Meacham RB, *et al.* Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1891–900.
- 79 Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, *et al.* Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966–72.
- 80 Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, *et al.* Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1502–10.
- 81 Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, *et al.* Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109–22.
- 82 Bhasin S. Testosterone supplementation for aging associated sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 1002–8.
- 83 Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5240–7.
- 84 Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH, van Schoor NM, Visser M, *et al.* The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 152–60.
- 85 O’Connell MD, Roberts SA, Srinivas Shankar U, Tajar A, Connolly MJ, *et al.* Do the

effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life persist six months after treatment in intermediate frail and frail elderly men? *J Clin Endocrinol Metab* 2010.

86 Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, Umpleby AM, Sonksen P. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev* 2012; 33: 314–77.

87 Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, Singh AB, Dzekov C, *et al.* Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1991–9.

88 Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, *et al.* Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 503–10.

89 Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M266–72.

90 Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, *et al.* Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta analysis of randomized placebo controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2011–6.

91 Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta analysis study. *Int J Androl* 2010.

92 Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, *et al.* Testosterone and metabolic syndrome: a meta analysis study. *J Sex Med* 2011; 8: 272–83.

93 Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2341–53.

94 Angell P, Chester N, Green D, Somauroo J, Whyte G, *et al.* Anabolic steroids and cardiovascular risk. *Sports Med* 2012; 42: 119–34.

95 Morris PD, Channer KS. Testosterone and cardiovascular disease in men. *Asian J Androl* 2012; 14: 428–35.

96 Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 1999; 100: 1690–6.

- 97 English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Circulation* 2000; 102: 1906–11.
- 98 Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 39–46.
- 99 Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta analysis. *Heart* 2011; 97: 870–5.
- 100 Malkin CJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone in chronic heart failure. *Front Horm Res* 2009; 37: 183–96.
- 101 Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, *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.
- 102 Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, *et al*. Effect of long acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double blind, placebo controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 919–27.
- 103 Kenny AM, Bellantonio S, Gruman CA, Acosta RD, Prestwood KM. Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M321–5.
- 104 Lu PH, Masterman DA, Mulnard R, Cotman C, Miller B, *et al*. Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and healthy elderly men. *Arch Neurol* 2006; 63: 177–85.
- 105 Holland J, Bandelow S, Hogervorst E. Testosterone levels and cognition in elderly men: a review. *Maturitas* 2011; 69: 322–37.
- 106 OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, *et al*. Adverse events associated with testosterone replacement in middle aged and older men: a meta analysis of randomized, placebo controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451–7.

- 107 Fernandez Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, *et al.* Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2560–75.
- 108 Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, *et al.* Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 914–9.
- 109 Bachman E, Feng R, Travison T, Li M, Olbina G, *et al.* Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4743–7.
- 110 Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, *et al.* Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003; 24: 299–311.
- 111 Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, *et al.* Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle aged men: a meta analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 280–93.
- 112 Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ* 2008; 336: 709–13.
- 113 Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7 10 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 629–35.
- 114 Gooren LJ. A ten year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212–5.