

# Andropauza

---

**Kovač, Mario**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:005039>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mario Kovač  
ANDROPAUZA  
Diplomski rad

Rijeka, 2021

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mario Kovač  
ANDROPAUZA  
Diplomski rad

Rijeka, 2021

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc Dean Markić, dr. med.

Završni rad obranjen je

dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

2. Prof. dr. sc. Romano Oguić, dr.med.

3. Prof. dr. sc. Josip Španjol, dr.med.

Rad sadrži 33 stranice, 1 sliku, 3 tablice, 39 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Prije svega želio bih se zahvaliti svom mentoru Izv.prof.dr.sc. Deanu Markiću, dr.med. što mi je pomogao u izradi diplomskog rada i uvijek bio na raspolaganju kad mi je trebala pomoć.*

*Hvala mom ocu Mariju, majci Gordani, bratu Patriku, baki Elizabeti i pokojnom djedu Franju na podršci i vjeri u mene kroz ovih šest godina. Bez njihove potpore i pomoći tijekom cijelog života sve ovo nebi bilo moguće.*

*Također se želim zahvaliti svojoj djevojci Melisi na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom studiranja. Iznimno mi je olakšala fakultetski put te me učinila boljom osobom.*

*Na kraju, zahvalio bih se svim svojim kolegama, ponajprije prijateljima, koji su mi uljepšali studentski život u Rijeci.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	3
3.1. Definicija, etiologija i prevalencija andropauze .....	3
3.2 Fiziologija i patofiziologija izlučivanja testosterona .....	4
3.3. Rizični faktori .....	6
3.4. Simptomi .....	7
3.5. Dijagnoza andropauze .....	11
3.5.1. Anamneza .....	11
3.5.2. Laboratorijska dijagnoza .....	13
3.6. Terapija andropauze .....	14
3.6.1. Ostale terapijske mogućnosti .....	15
3.6.2. Prednosti liječenja testosteronom .....	18
3.6.3. Negativni učinci terapije testosteronom .....	21
4. RASPRAVA .....	23
5. ZAKLJUČAK .....	25
6. SAŽETAK .....	26
7. SUMMARY .....	27
8. LITERATURA .....	28
9. ŽIVOTOPIS .....	33

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

MSS- muški spolni sustav

T- testosteron

TST- testoteronska supstitucijska terapija

LOH- late onset hypogonadism

SHBG- sex hormone binding globulin

beta-HCG- beta humani korionski gonadotropin

LH- luteinizacijski hormon

FSH- folikul stimulacijski hormon

DM tip 2- diabetes mellitus tipa 2

EMA- European Medicine Agency

BMI- body mass index

kg/m<sup>2</sup>- kilogram po metru kvadratnom

HIV- virus humane imunodeficijencije

KOPB- kronična opstruktivna bolest pluća

NO- dušikov oksid

cGMP- ciklički gvanozil monofosfat

ng/dL- nanogram po decilitru

SARM- selektivni modulatori androgenih receptora

PSA- prostata specifični antigen

IM- intramuskularno

SC- subkutano

IV- intravenski



## 1.UVOD

Muški spolni sustav (MSS) čini skupinu organa koji tvore reproduktivni i urinarni sustav čija je glavna uloga proizvodnja, održavanje i transport spermija i lučenje sjemena, kao i proizvodnja i sekrecija muških spolnih hormona. MSS se sastoji od vanjskih i unutarnjih organa. Vanjske organe čine penis, skrotum, sjemenici i dosjemenici, dok su unutarnji sjemenovodi, sjemeni mjehurići, prostata i bulbouretralne žlijezde. Testosteron je spolni hormon kojeg proizvode Leydigove stanice u testisima kod muškaraca. Pojačano se počinje izlučivati u vrijeme puberteta te se nastavlja izlučivati kroz cijeli život. Naime, tijekom godina proizvodnja testosterona u starijih muškaraca počinje opadati. Iako koncentracija testosterona u muškaraca s godinama fiziološki pada, kod manjeg broja njih razina testosterona naglo padne ispod normalnih granica za dob te dolazi do razvoja skupa seksualnih, fizičkih i psiholoških simptoma. Taj klinički sindrom naziva se andropauza. Taj termin prvi puta je spomenut 1944. godine kao muška menopauza kada su se opisali simptomi starijih muškaraca slični onima kod žena u menopauzi (1). Nakon toga su krenula mnoga istraživanja i studije kojima andropauza kao klinički sindrom dobija sve veću važnost.

U ovom radu pisati ću o patogenezi andropauze, svim simptomima koji se javljaju, parametrima koji su bitni za dijagnozu, mogućnostima liječenja i svim prednostima i nedostacima nadomjesne terapije testosteronom.

## **2. SVRHA RADA**

Andropauza je važan klinički sindrom koji sa svojim simptomima povisuje morbiditete i mortalitet starijih muškaraca. O toj temi se ne priča i ne zna dovoljno, no budući da je prevalencija u konstantnom porastu, sve veći broj starijih muškaraca će dolaziti svojim liječnicima radi smetnji koje se javljaju u prisutnosti manjka testosterona. Stoga je svrha ovoga rada približiti i upoznati se s ovim kliničkim sindromom, svim simptomima koji se mogu javiti te s učincima testosterona kako bi se istaknula važnost pravovremenog i ispravnog liječenja andropauze i time usporio razvoj komorbiditeta i poboljšala kvaliteta života.

### **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

#### **3.1. Definicija, etiologija i prevalencija andropauze**

Andropauza se definira kao sindrom koji nastaje zbog pada razine serumskog testosterona ispod normalnih granica u muškaraca starije životne dobi. Skup simptoma u sklopu manjka testosterona u muškaraca uključuje erektilnu disfunkciju, smanjeni libido, slabljenje mišićne i koštane mase i snage. Ostali simptomi uključuju gubitak kognitivne funkcije, depresiju, iritabilnost, nesanicu te umor. Razine hormona počinju padati već u tridesetim godinama života muškaraca te se svakom godinom taj broj smanjuje za približno 1%.<sup>(2)</sup> Hipogonadizam je termin koji označava manjak spolnih hormona i može biti uzrokovan primarno, zatajivanjem funkcije testisa da proizvodi testosteron, te sekundarno, oštećenjem hipotalamo-hipofizne osi. Andropauza je sindrom u kojem se javlja hipogonadizam primarno vezano uz starenje muške populacije. Tu još postoje stanja i faktori koji mogu pridonijeti bržem padu koncentracije testosterona u muškaraca. Za razliku od menopauze kod koje dolazi do naglog i potpunog gubitka gonada, proces andropauze je karakteriziran podmuklim nastupom te sporom progresijom pada u razini testosterona, no nikad potpunog gubitka.

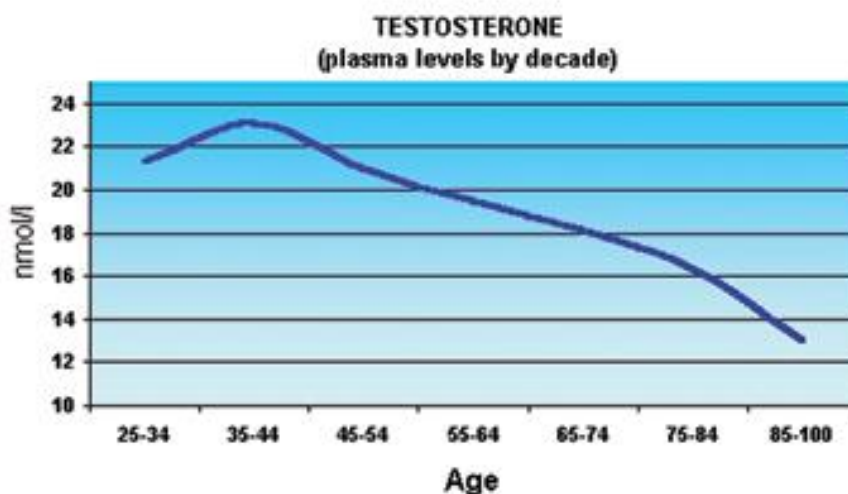
Andropauza je termin uzet iz grčkog jezika, gdje riječ „Andras“ znači muškarac, dok se „pause“ prevodi kao prestanak, što označava prestanak muških obilježja zbog manjka muškog spolnog hormona. Prvi put je termin naveden 1946. godine kao „muški klimakterij“ koji je praćen psihičkim smetnjama. Od tada su tom sindromu pridodani još mnogi nazivi kao što su muška menopauza, muški klimakterij, djelomični pad androgena u starijih muškaraca, hipogonadizam s kasnim početkom (eng. late onset hypogonadism (LOH)), no najčešće se koristi termin andropauza. U posljednje vrijeme je primijećeni veliki porast u incidenciji psihičkih poteškoća u muškaraca srednjih godina, što je bila indikacija za daljnja ispitivanja te populacije.

Koliko muškaraca zapravo ima zabilježeni pad u razini testosterona? Prema „New England Journal of Medicine“ , približno 10% muškaraca u četrdesetima ima niske razine testosterona,

25% u pedesetima, 45% u šezdesetima te 70% muškaraca u sedamdesetim godinama života ima simptome koji se javljaju u ovom sindromu.(3) Kao što se vidi po dobivenim podacima, postotak zahvaćenih raste s godinama.

### 3.2 Fiziologija i patofiziologija izlučivanja testosterona

Testosteron je C19 steroid kojeg svakim danom proizvode i izlučuju Leydigove stanice u testisu u količini od 0,24 mikromola na dan. Sama produkcija hormona regulirana je negativnom povratnom spregom luteinizacijskog hormona i lutein oslobađajućeg hormona formirajući time hipotalamo-hipofizno-gonadalnu os. U muškaraca androgene izlučuje i kora nadbubrežne žlijezde, poglavito u obliku androstendiona, no u malim količinama te nisu od velike kliničke važnosti. Testosteron se metabolizira pomoću 5-alfa-reduktaze u biološki aktivni androgen dihidrotestosteron. Pomoću enzima aromataze pretvara se u estradiol. Sekrecija testosterona počinje već u fetusa te postiže vrhunac s 12 tjedana. Idući vrhunac postiže se nakon rođenja, a nakon toga slijedi stagnacija lučenja te su razine testosterona kod dječaka do puberteta jednake kao i kod djevojčica. Kad dječaci ulaze u pubertet, dolazi do povećanog izlučivanja luteinizacijskog hormona koji dovodi do maturacije Leydigovih stanica i time do povećane produkcije testosterona. Koncentracija serumskog testosterona postiže svoj maksimum između 25. i 30. godina života i nakon toga nastupa lagani pad.



#### Slika 1. Razine testosterona u plazmi po godinama (4)

Testosteron je primarno androgeni hormon koji pridonosi razvitku sekundarnih spolnih karakteristika u muškaraca (dublji glas, povećanje mišićne mase, dlakavost). Utječe na stimulaciju libida, seksualnu želju i uzbuđenje. Uz to, sadrži anabolički učinak kojim djeluje na povećanje mišićne mase, eritropoezu u koštanoj srži, aktivaciju imunskog sustava te utječe na kogniciju i raspoloženje. Velika većina testosterona (80%) je vezana za globulin koji veže spolne hormone (eng. sex-hormone-binding globulin, SHBG), a manji udio za albumin i globulin koji veže kortizol. Svega 2% testosterona je slobodno i za njih se smatra da imaju najveću biološku važnost. Smatra se da su frakcije testosterona koje nisu vezane na SHBG biološki aktivne. U muškaraca se razina testosterona progresivno smanjuje s godinama. Naime, uz pad razine slobodnog testosterona obrnuto proporcionalno raste razina SHBG. Razine dihidrotestosterona ne bilježe pad s godinama, naime bilježe se niže razine kod kroničnih bolesnika. Pad razine testosterona je normalna pojava u zdravih muškaraca starije životne dobi, no veći pad u razini testosterona je prisutan u onih koji imaju mnoge komorbiditete. (5)

Dokazano je da s godinama dolazi do određenog stupnja zatajivanja funkcija testisa. Smanjuje se sam broj Leydigovih i Sertolijevih stanica za 50%, odgovor hormona na stimulaciju beta-HCG pada dok razine luteinizacijskih hormona posljedično rastu, a testikularna perfuzija je oslabljena. Volumen testisa koji je usporedan s brojem proizvedenih spermija pada za 15% između 25. i 80. godine života. Morfološke promjene u testisu uključuju degeneraciju germinativnog epitela i veći udio vezivnog tkiva. Zbog pada broja Sertolijevih stanica, gubi se motilitet i broj spermija, iako to ne mora značiti da će osoba ostati neplodna. Osim samog oštećenja funkcije testisa, ulogu igra i poremećaj u hipotalamo-hipofizno-gonadalnoj osi. Gubi se cirkadijani ritam lučenja serumskog testosterona kao i pojačana negativna povratna sprega spolnih hormona na gonadotropin. Razine i ukupnog i slobodnog testosterona padaju postepeno i usporedno te nikad ne padaju ispod granica normale za određenu dob. Unatoč tome, brojevi

moгу uvelike varirati te neki stariji muškarci mogu imati iste razine testosterona kao i mladi što ukazuje da testisi i dalje mogu producirati velike razine hormona nakon određene dobi. Popratni porast u sekreciji gonadotropina iz hipofize indicira da je primarni uzrok pada testosterona u samim testisima, i tim kompenzacijskim mehanizmom se minimizira pad testikularne funkcije u većine muškaraca starije dobi. Takav proces je u kontrastu s jajnicima koji brzo involuiraju i potpuno gube svoju funkciju u menopauzi. (6)

Bazalne koncentracije hormona luteinizacije (LH) i folikul stimulirajućeg hormona (FSH) u serumu blago se povisuju između 40. i 70. godine. Razine FSH rastu više nego LH, no porast nije veliki kako bi se očekivalo nakon pada testosterona, čime se uočava da je uzrok padu razine testosterona zbog primarnog i sekundarnog hipogonadizma. LH se luči periodično te se amplituda pulsatilnog lučenja LH iz hipofize smanjuje s godinama, ali frekvencija i dužina sekrecije se povećava. U starijih muškaraca vidljiv je i blagi pad u razini prolaktina. Serumske razine estradiola (E2) i estrona (E1) su iste cijeli život. Niže razine testosterona i visoki SHBG mogu intenzivirati učinak estrogena na organizam, što može objasniti poveću incidenciju ginekomastije u starijih muškaraca. Elevacija estrogena također može biti prisutna u muškaraca s benignom hiperplazijom prostate.

Dokazano je da je ukupna razina testosterona niža kod pretilih muškaraca, dijelom zbog niskih razina SHBG u pretilosti, a dijelom i zbog hipogonadotropnog hipogonadizma, budući da oni imaju nižu razinu slobodnog testosterona i LH ne raste. Muškarci koji imaju jedan ili više komorbiditeta bilježe veći pad u razini ukupnog i slobodnog testosterona uz izostajanje LH elevacije. (7)

### **3.3. Rizični faktori**

Razine serumskog testosterona smanjuju se s godinama, no taj proces mogu amplificirati razni komorbiditeti i rizički faktori. Metaboličke bolesti kao što su pretilost, šećerna bolest tip 2 i metabolički sindrom igraju veliku ulogu u snižavanju razine testosterona u krvi. Pretilost je

najvažniji rizični faktor za hipogonadizam zbog konstantnog porasta muške populacije s prekomjernom masom. Nadalje, prema EMA studiji, muškarci s BMI>30 kg/m<sup>2</sup> imaju za 30% manju koncentraciju testosterona od muškaraca s BMI<25 kg/m<sup>2</sup>.(8) Ta redukcija koncentracije ekvivalent je gotovo 30 godina starenja. Porast u koncentraciji estrogena kod pretilih muškaraca potiče negativnu povratnu spregu na razini hipofize, čime nastaje hipogonadotropni hipogonadizam. Inzulinska rezistencija prisutna u šećernoj bolesti tipa 2 i metaboličkom sindromu također pridonosi smanjenju razine testosterona.

Ostale kronične bolesti te povećani kardiovaskularni rizik povećavaju rizik za razvitak hipogonadizma. Eretilna disfunkcija može biti početni znak razvoja vaskularne bolesti i oštećenja endotela uzrokovanog metaboličkim procesima ili hipertenzijom. Penilna cirkulacija može biti smanjena u ranim stadijima ateroskleroze. Osim toga bitno je isključiti HIV infekciju koja može upalom doprinositi testikularnoj disfunkciji te uzrokovati hipogonadizam.

Kronične bolesti jetre mogu imati veliki utjecaj na spolne hormone. Serumaska koncentracija testosterona je snižena u 90% muškaraca s cirozom jetre, dok se polovica muškaraca koji boluju od hemokromatoze prezentira s hipogonadizmom i atrofijom testisa.(9,10) Kronični alkoholizam povezan je s gubitkom sekundarnih spolnih obilježja. Muškarci koji boluju od KOPB mogu razviti hipogonadizam što je dokazano po ispoljavanju kliničkih manifestacija koje uključuju osteoporozu, depresiju i gubitak mišićne snage. (11)

### **3.4. Simptomi**

Andropauza je klinički sindrom, što znači da se očituje skupom simptoma koji se mogu podijeliti na fizičke, psihološke i seksualne (Tablica 1). Smanjeno lučenje testosterona je fiziološka pojava u starijih muškaraca i ne mora se u svakog ispoljiti u obliku simptoma. U sklopu andropauze javlja se veliki broj simptoma koji su često nespecifični, čime se otežava konačna dijagnoza. Kao što je već spomenuto u prijašnjem poglavlju, početak sindroma je veoma podmukao i može početi u bilo kojoj životnoj dobi počevši od 30 godina pa nadalje.

Glavni simptomi andropauze koji se često i prvi uočavaju su seksualni: smanjeni libido, manja želja i interes za seksualni život, manja seksualna aktivnost, erektilna disfunkcija, smanjenje kvaliteta orgazma, reduciran volumen sperme u ejakulatu. Testosteron je glavni hormon koji je odgovoran za seksualnost u muškaraca zato što potiče glavne korake u cijelom muškom seksualnom odgovoru. Kognitivni, senzorni i emotivni stimulansi šalju poruku u mozak i povisuju seksualnu želju, što je prvi korak u seksualnom odgovoru u muškaraca i u žena. Smatra se da veliku ulogu u seksualnoj želji igra estradiol, metabolit testosterona. Uz testosteron, drugi hormoni (prolaktin), psihijatrijski, farmakoterapijski i drugi čimbenici su isto bitni u padu seksualne želje. Eretilna funkcija penisa počiva na integritetu i funkcionalnosti vaskulature corpora cavernosa. Testosteron tu ima važnu ulogu u regulaciji penilnog integriteta. Poznato je da je testosteron odgovoran za razvitak penisa tijekom fetalnog razdoblja i njegov rast u prvim mjesecima života i u pubertetu. Testosteron je dalje bitan za dobru funkciju penisa u odrasloj dobi. Cijeli proces erekcije djeluje pomoću muškog spolnog hormona. Dušikov oksid (NO) je glavni medijator u erektilnoj funkciji, on difundira u stanice glatke muskulature penisa gdje stimulira formiranje cikličkog adenozin monofosfata (cGMP), koji tada posljedično dovodi do njihove relaksacije. Budući da je taj proces moduliran testosteronom, u njegovom manjku se isti ne može realizirati. (12)

Tablica 1. Definicija i prevalencija simptoma te odnos ukupnog i slobodnog testosterona (13)

Simptom	Simptomatski muškarci	Asimptomatski muškarci	Prevalencija (%)	P vrijednost ukupnog T	P vrijednost slobodnog T
Seksualni					



<b>Jutarnje erekcije</b>	<1x mjesečno	>2-3x mjesečno	39,9	0,007	<0,001
<b>Erekcija dostatna za odnos</b>	nikad ili ponekad	većinom ili uvijek	30,03	0,34	<0,001
<b>Pojavnost seksualnih misli</b>	<2-3x u mjesec dana	Jednom tjedno ili više	27,5	0,048	<0,001
<b>Fizički</b>					
<b>Snažna aktivnost</b>	ograničena	Blago ili neograničeno	24,7	0,03	<0,001
<b>Mogućnost hoda &gt;1km</b>	ograničena	Blago ili neograničeno	6,7	0,01	<0,001
<b>Mogućnost saginjanja i klečanja</b>	ograničena	Blago ili neograničeno	6,2	0,26	0,001
<b>Psihološki</b>					
<b>Osjećaj tuge i potištenosti</b>	Većinom ili cijelo vrijeme	Ponekad, rijetko ili nikad	4,6	0,70	0,004
<b>Gubitak energije</b>	Da	Bez promjene	4,9	0,94	0,01
<b>Umor</b>	Da	Bez promjene	5,5	0,30	<0,001

Fizičke promjene uključuju smanjenje mišićne mase i snage, degenerativne promjene u kostima, gubitak dlake na tijelu, abdominalna pretilost. Gubitak mišićne mase (sarkopenija), vidljiva u starijih muškaraca, dovodi do smanjene mišićne snage, a pripisana je hipotestosteronemiji. Praćenjem takvih muškaraca vidljivi je prosječni gubitak od 12 kilograma mišićne mase između 25. i 70. godine. U tom istom razdoblju, vidljivi je porast u postotku masnog tkiva koji bilježi porast između 18 i 36%. Prisutna je pozitivna korelacija između aktivnosti testosterona u krvi s gustoćom minerala u kostima. Hipotestosteronemija posljedično tome uzrokuje ubrzani gubitak u gustoći kosti, što može posljedično dovesti do osteoporoze i povećanog rizika za prijelome kosti. (14)

U posljednje vrijeme povećao se broj muškaraca srednje dobi koji se žale na psihološke smetnje. Muškarci često imaju bitne profesionalne funkcije te su na vrhuncu karijere, no zdravlje i psihološki problemi ih koče te konačno izazivaju izrazito nezadovoljstvo. Simptomi koji se javljaju su loše raspoloženje, depresija, iritabilnost, nervoza, umaranje, gubitak koncentracije i pamćenja, nemogućnost nošenja sa stresom, averzija prema određenim aktivnostima koje su prije bile ugodne i slično. Anhedonija je česti simptom opisan u muškaraca s andropauzom koji ne pronalaze uopće zadovoljstvo u aktivnostima koje ga inače raduju. Psiholozi smatraju da je andropauza razdoblje u životu muškaraca kada oni počinju gledati život kao cjelinu, kao proces koji ima svoj kraj. Dolaze do zaključka da život nije beskrajn, te da su dani prolazni, čime se počinju osjećati neispunjeno. Mnogi simptomi u muškaraca se zrcale sa istima kod žena u menopauzi. Znanstvenici tvrde da je pojačano znojenje neovisno o spolu te da simptomi klimakterija zahvaćaju oba spola te samo variraju u incidenciji.(15)

Od ostalih simptoma još vrijedi spomenuti prisutnost valunga, pojačanog znojenja, nesаницe te anksioznosti. Turnover studije dokazale su da je prisutna sličnost andropauze s menopauzom, no ne u prirodi hormonskih promjena. Testosteron je hormon koji se luči cijelog života u muškaraca i nakon andropauze, samo u manjoj dozi, dok ženski spolni hormoni u menopauzi

prestaju se u potpunosti lučiti. Po subjektivnim osjećanjima pacijenta najčešći simptomi su: niski libido (91%), manjak energije (89%), erektilna disfunkcija (79%), postprandijalna pospanost (77%), gubitak pamćenja (77%), gubitak pubične dlakavosti (70%), iritabilnost i loše raspoloženje (68%).

### **3.5. Dijagnoza andropauze**

Za dijagnozu andropauze potrebna je laboratorijska potvrda deficijencije serumskog testosterona te prisutnost odgovarajućih simptoma i znakova. Kao što je navedeno u prošlom poglavlju, simptomi koji se traže su sniženi libido, erektilna disfunkcija, smanjenje mišićne i koštane mase i umor. Depresija, kronični alkoholizam, hipotireoza i kronično korištenje lijekova (kortikosteroidi, opioidni analgetici, spironolakton, antidepresivi, digoksin) bolesti su i stanja koja mogu ometati donošenje dijagnoze te se moraju prvo isključiti. Nadalje, dijagnoza andropauze se ne smije postavljati u tijeku akutnih bolesti (mumps, torzija testisa) koja mogu privremeno smanjiti razinu serumskog testosterona.(16) Hipotestosteronemija ovisna o dobi dokazuje se isključivanjem svih patoloških uzroka koji mogu uzrokovati manjak androgena u muškaraca. Kromosomopatije koje nisu dokazane (Klinefelter-ov sindrom), isključuju se kariotipizacijom. Ostala stanja koja mogu uzrokovati hipoandrogenemiju su traumatske ozlijede, infekcije i neoplazme testisa. (17)

#### **3.5.1. Anamneza**

Razgovor s bolesnikom može uvelike olakšati postavljanje dijagnoze. Velika važnost pridonosi se skupu upitnika kojima se evaluira intenzitet simptoma kod bolesnika. Upitnici Ageing Males' Symptoms (AMS) i Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) stekli su najveću popularnost te imaju visoku osjetljivost (97% AMS, 83% ADAM) za postojanje hipotestosteronemije. ADAM skala formirana je tako da su ispitivali 17 parametara u 3 polja: psihološkom, somatskom i seksualnom, nakon čega su stvorili jednostavniji obrazac od 10

pitanja kojima su ispitivali seksualne simptome, koje su se dokazali najbitnijima za donošenje konačne dijagnoze.

Tablica 2. ADAM upitnik o prisutnosti tegoba kod hipogonadalnih muškaraca (18)

ADAM upitnik
1. Da li imate smanjeni libido ili seksualni nagon?
2. Da li imate manjak energije?
3. Da li imate manjak snage i/ili izdržljivosti?
4. Jeste li gubili na tjelesnoj masi?
5. Jeste li primijetili manjak „uživanja u životu“?
6. Jeste li žalosni i/ili mrzovoljni?
7. Imate li slabije erekcije?
8. Jeste li u posljednje vrijeme primijetili pogoršanje u izvođenju sportskih aktivnosti?
9. Da li vam se počinje spavati nakon večere?
10. Jeste li u posljednje vrijeme primijetili pogoršanje u izvođenju poslovnih zadataka na radnom mjestu?
Pozitivni rezultat je odgovor „da“ na 1. i 7. pitanje ili odgovor „da“ na tri bilo koja ostala pitanja

U razgovoru s bolesnikom bitno je ispitati povijest bolesti i sve trenutne komorbiditete. Hipogonadizam može u starijih muškaraca biti povezan sa različitim kroničnim bolestima kao što su šećerna bolest i bolesti bubrega. Sistemski glukokortikoidi mogu smanjiti proizvodnju testosterona u testisima na način da djeluju na hipogonadizam inhibirajući sekreciju LH. To znači da bolesti kao što su kronične bolesti kože, astma i KOBP i upalne bolesti crijeva koje se liječe kortikosteroidima povećavaju rizik za razvoj hipogonadizma. (19)

### 3.5.2. Laboratorijska dijagnoza

Za dijagnozu andropauze potrebna je i prisutnost simptoma i dokazana niska razina testosterona u serumu. Koncentracija testosterona u krvi varira tijekom dana, stoga je uzorak potrebno uzeti ujutro između 7 i 11 sati. Prati se razina ukupnog i slobodnog testosterona, kao i LH i prolaktin. Glavni parametar kojim se dokazuje hipogonadizam je razina ukupnog testosterona u serumu. Dijagnoza niskog testosterona bazirana je na najmanje dva uzastopna mjerenja.(20) Dvije glavne metode mjerenja ukupnog testosterona u serumu su mjerenje imunoesejom i masena spektrometrija. Imunoesej donosi brzu, ekonomičnu i povjerljivu informaciju o koncentraciji cirkulirajućih hormona. Negativna strana je ta što nije precizna u mjerenju jako niskih koncentracija hormona u žena i djece, što također znači da nije dovoljno specifična i osjetljiva u dijagnostici malih vrijednosti testosterona kod muškog hipogonadizma.(21) Masena spektrometrija smatrala se zlatnim standardom za analizu steroida, ali koči ju visoki trošak i tehnička kompleksnost.(22)

Referentne vrijednosti testosterona po određenoj dobi ne postoje. Smjernice iz Američkog Društva za Andrologiju pokazuju da bolesnici sa razinom serumskog testosterona iznad 350 ng/dL ne trebaju supstitucijsku terapiju. Bolesnici kojima je razina ukupnog testosterona u serumu niža od 230 ng/dL počinju uzimati terapiju testosteronom. Ako razina ukupnog testosterona iznosi između 230 i 250 ng/dL, potrebno je ponoviti mjerenje testosterona zajedno s SHBG, kako bi se dobio iznos slobodnog testosterona.(23) Zlatni standard za mjerenje slobodnog testosterona je ekvilibrijska dijaliza. To je specifična metoda kojom se mjeri količina liganda vezana za makromolekulu. Budući da takva metoda nije dostupna u svakom laboratoriju, koristi se i salivatorni testosteronski test koji služi kao pouzdana zamjena za mjerenje razine slobodnog testosterona.

Bitno je osim razine ukupnog testosterona u serumu otkriti radi li se o primarnom ili sekundarnom hipogonadizmu. Visoke razine LH i FSH ukazuju na primarni, dok niske do

normalne razine LH i FSH pobuđuju sumnju na sekundarni hipogonadizam. Ukoliko su bolesnici i dalje fertilni, dovoljno je izmjeriti samo LH. Ako je razina ukupnog testosterona ispod 150 ng/dL, potrebne su daljnje slikovne pretrage hipofize kako bi se procijenila prisutnost strukturalnih lezija na području hipotalamusa i hipofize. Kod sumnje na sekundarni hipogonadizam također je potrebno mjeriti razinu prolaktina da se isključi postojanje prolaktinoma. Kariotipizaciju je potrebno napraviti kod tinejdžera ili neplodnih muškaraca s primarnim hipogonadizmom zbog sumnje na Klinefelterov sindrom. (24)

### **3.6. Terapija andropauze**

Sindrom andropauze se primarno liječi testosteronom. Glavni cilj supstitucijske terapije testosteronom je ponovni porast koncentracije serumskog testosterona u normalne vrijednosti i poboljšanje kliničkog stanja bolesnika. Osim toga, gleda se da liječenje poboljša kvalitetu života, spriječi invaliditet i razvitak bolesti, te u konačnici produži život.

Međutim, tko je sve potencijalni kandidat za terapiju testosteronom? Smatra se da terapija testosteronom ne pomaže muškarcima koji imaju niske razine testosterona zbog starenja bez ostalog podliježećeg organskog uzroka. S druge strane, muškarci koji imaju niske koncentracije testosterona zbog bolesti na testikularnoj ili hipotalamo-pituitarnoj razini trebaju primati terapiju testosteronom. Tu spadaju bolesti kao što su kongenitalni hipogonadotropni hipogonadizam, Klinefelterov sindrom i anorhija. Također, bitna odrednica u odabiru pacijenata za terapiju je prisutnost simptoma. Svi simptomi i stanja koji ukazuju na deficit testosterona u organizmu trebali bi se liječiti. Rutinsko propisivanje supstitucijske terapije onima koji osim deficita testosterona nemaju prisutne simptome i znakove se ne preporučuje. Stoga je potrebna detaljna obrada i evaluacija pacijenta da se odrede moguće koristi i štete u uvođenju supstitucijske terapije. Nakon dijagnoze hipogonadizma, bitno je isključiti bolesti koje mogu uzrokovati niski testosteron kao što su pretilost, metabolički sindrom i kronične

bolesti. U slučaju pretilosti, primarna terapija je promjena prvobitnih životnih navika iako bi terapija testosteronom mogla smanjiti ukupnu količinu masnog tkiva u organizmu.

Ako je terapija testosteronom propisana, potrebno je redovito praćenje razine testosterona u serumu. Ciljna vrijednost serumskog testosterona u starijih muškaraca iznosi 300 do 400 ng/dL što je ekvivalent nižih vrijednosti u mladih muškaraca kako bi se smanjio rizik za razvitak testosteron ovisnih bolesti. Naime, ako nema kliničkog odgovora na terapiju, te vrijednosti moraju biti više. Razine bioaktivnog testosterona bi se također trebale pratiti zato što terapija testosteronom smanjuje razinu SHBG. PSA bi se trebao kontrolirati 3 do 6 mjeseci nakon početka terapije. Za slučaj da je razina PSA porasla iznad 4 ng/dL, potrebna je kontrola urologa. Vrijednosti hematokrita mogu biti povišene u slučaju prevelikih doza supstitucijske terapije ili otkrivanja sekundarnog uzroka bolesti. Korištenje testosteronskih preparata trebalo bi se monitorirati radi efektivnosti terapije te strogo kontrolirati u slučaju nastanka bilo kakvih nuspojava. U slučaju neučinkovitosti terapije na simptome andropauze u prvih 3 mjeseci, potrebno je prekinuti uzimanje testosterona.

Terapija testosteronom može se aplicirati u obliku nekoliko vrsta pripravaka, a to su tablete, injekcije, transdermalni sustavi, oralni agensi, paleti i bukalni preparati. Odabir pripravka je zajednička odluka između informiranog pacijenta i liječnika. Kratkodjelujući pripravci se češće odabiru u odnosu na dugodjelujuće u početku terapije. Cilj terapije je da se povisi koncentracija testosterona u krvi do normalnih vrijednosti te da se odabere tretman prikladan za svakog pojedinca.

### **3.6.1. Ostale terapijske mogućnosti**

Zlatni standard za liječenje hipogonadizma kod starijih muškaraca je testosteronska supstitucijska terapija. No, terapija testosteronom može uzrokovati nuspojave kao što su razvoj akni, atrofija testisa i ginekomastija. Također je kontraindiciran kod bolesnika kojima je dijagnosticiran rak prostate ili imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za rak dojke te se ne

preporuča davati u bolesnika koji imaju povišeni hematokrit jer može uzrokovati eritrocitozu. U tom slučaju, postoje alternative koje se mogu propisati te izbjeći neželjene nuspojave. Neki od alternativnih lijekova koji se daju jesu selektivni modulatori androgenih receptora (SARM), agonisti dopamina, inhibitori aromataze, tamoksifen i gonadotropini.

SARM predstavljaju novu terapijsku mogućnost za liječenje simptoma andropauze. Dokazano je da imaju anabolički učinak koji oponaša djelovanje testosterona bez negativnih androgenih učinaka na prostatu, kožu te kosu. Trenutno još nisu jasni svi učinci na kardiovaskularni sustav i seksualnu funkciju, te je trenutni cilj SARM terapije spriječiti gubitak mišićne snage i povećanje mišićne mase.

U nastavku su tablično prikazani učinci alternativnih terapijskih mogućnosti za muškarce koji imaju niske razine testosterona u krvi (tablica 2).

Tablica 3. Pregled različitih mogućnosti za liječenje hipogonadizma kod muškaraca (25)

++ jako pozitivan učinak, + pozitivan učinak, - negativan učinak, / nema učinka

Terapija	Indikacija	Način upotrebe	učinak	nuspojave
<b>Testosteronska nadomjesna terapija</b>	Hipogonadizam kod onih koji ne žele potomstvo	Intramuskularno, subkutano, transdermalno, nazalno i oralno	Razine T ++ Seksualna funkcija ++ Tjelesna kompozicija ++ Gustoća kosti+	Produkcija sperme pada, eritrocitoza, porast PSA, ginekomastija
<b>nefarmakološka</b>	Reverzibilni uzroci hipogonadizma	Promjena životnih navika, gubitak na	Razine T+ Seksualna funkcija +	/



		tjelesnoj masi, bolja kontrola glikemije	Tjelesna kompozicija +	
<b>Agonisti dopamina</b>	hiperprolaktinemija	Oralno	Razine T+ Seks.funk.+ Tjelesna kompozicija + Gustoća kosti+	Glavobolja, ortostatska hipotenzija, mučnina
<b>gonadotropini</b>	Organski i funkcionalni hipogonadizam	hCG IM/SC FSH/hMG SC	Razine T++ Spermatogram ++	Eritrocitoza, ginekomastija
<b>GnRH pulsatilna terapija</b>	Hipogonadizam zbog poremećaja hipotalamusa	SC/IV pulsatilno	Razine T++ Spermatogram +	Eritrocitoza, cijena
<b>Klomifen citrat/tamoksifen</b>	Funkcionalni hipogonadizam	Oralno	Razine T+ Spermatog.+	Promjene raspoloženja, povećanje TM, VTE
<b>Inhibitori aromataze</b>	Funkcionalni hipogonadizam	Oralno	Razine T + Gustoća kosti -	Osteopenija, valunzi, povećanje TM

### **3.6.2. Prednosti liječenja testosteronom**

Povratak koncentracije testosterona u normalne vrijednosti kod starijih muškaraca koristeći testosteronsku supstitucijsku terapiju (TST) može poboljšati mnoge loše učinke koje uzrokuje hipogonadizam.

Jedna od tih beneficija je poboljšanje seksualne funkcije i želje. Prevalencija erektilne disfunkcije raste s dobi. Poboljšanje koje uzrokuje supstitucijska terapija testosteronom dokazuje da je pad u seksualnoj funkciji uzrokovan hipogonadizmom. Slobodni testosteron u serumu uvelike korelira sa seksualnom funkcijom prema Internacionalnom indeksu za erektilnu funkciju. Muškarci sa većom seksualnom aktivnosti bilježe više razine slobodnog testosterona nego oni s manjom. Smatra se da deficijencija androgena doprinosi padu seksualnosti muškaraca. Starijim muškarcima su potrebne veće količine cirkulirajućeg testosterona za normalnu seksualnu i erektilnu funkciju nego mladima. Muškarci sa seksualnim smetnjama i niskim razinama testosterona su kandidati za supstitucijsku terapiju koja je dokazala da povećava libido i frekvenciju seksualnih aktivnosti kao i noćnih erekcija. Kombinacija testosterona i inhibitora 5-fosfodiesteraze ima sinergistički učinak kod hipogonadalnih muškaraca te je korisna kod pacijenata koji ne pokazuju znakove poboljšanja na ostale terapije.

Nadalje, terapija testosteronom povećava gustoću kostiju te smanjuje rizik od fraktura. Osteoporoza se često zanemaruje kod muškaraca, no u starijih je prevalencija osteopenije te patoloških fraktura sve češća. Pacijenti s rakom prostate liječeni s inhibitorima androgena imaju veći rizik od osteoporotičnih fraktura. Kod hipogonadalnih muškaraca potrebna je kontrolna denzitometrija svake 2 godine, kao i nalazi seumskog testosterona. Oni s osteopenijom trebali bi uzimati 25-OH vitamin D. U starijih muškaraca primijećena je povećana osteoklastična aktivnosti, te pad u djelovanju osteoblasta kao i u izlučivanju hidroksiprolina (indeks koštane resorpcije). Učinak testosterona na kosti je taj da povećava osteoblastičnu aktivnost putem enzima aromataze kojim se stvara estrogen, čime isti sprječava djelovanje osteoklasta. Studije

su pokazale porast u gustoći trabekularnih i kortikalnih dijelova kralježaka kod hipogonadnih muškaraca. Osim toga, zabilježeno je i povećanje paraspinalne muskulature. Intramuskularna aplikacija testosterona pokazala je bolji učinak na gustoću lumbalnog dijela kralježnice nego transdermalni pripravci, pogotovo u pacijenta na dugogodišnjoj terapiji kortikosteroidima.(26)

Pad razine testosterona utječe na promjenu distribucije mišićnog i masnog tkiva, u korist zadnjeg, što dovodi do porasta morbiditeta. Testosteronska nadomjesna terapija ima reverzibilni učinak na te tjelesne promjene. Testosteron djeluje na optimalizaciju tjelesne kompozicije, smanjuje razinu masnog te povećava mišićno tkivo, naime razlike u tjelesnoj masi nakon uzimanja terapije nisu velike. Studije su pokazale nedosljednosti u utjecaju na snagu muskulature donjih i gornjih ekstremiteta te samu fizičku funkciju. Jedno istraživanje pokazalo je porast mase i snage u donjim ekstremitetima različitim testovima, no bez promjene u fizičkoj funkciji istih. Drugo istraživanje je ispitivalo promjenu u fizičkoj funkciji onih koji su primali terapiju testiranjem šest minutnim hodanjem te je zabilježena veća propješačena udaljenost nego u onih koji nisu primali terapiju.(27)

Testosteron djeluje na raspoloženje na način da se veže na androgene receptore u mozgu i potiče moždanu perfuziju.(28) Hipogonadalni muškarci se često suoče s depresivnim raspoloženjem koje se pogoršava s padom testosterona u organizmu. Testosteronska nadomjesna terapija ima razne učinke na raspoloženje, energiju, iritabilnost u onih kojima je razina testosterona ispod normalnih granica. Osim toga, visoke koncentracije slobodnog testosterona poboljšavaju pamćenje i kognitivnu funkciju u pacijenata. Muškarci sa većim omjerom testosterona naprema SHBG imaju manju incidenciju za razvoj Alzheimerove bolesti.

### **3.6.2.1. Učinak na metabolički sindrom i kardiovaskularni sustav**

Djelovanje testosterona na organizam smanjuje rizik od potencijalnih faktora koji uzrokuju metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti. Pretilost, hipertenzija, dislipidemija, inzulinska rezistencija i poremećena regulacija šećera su sastavnice metaboličkog sindroma koje povisuju

mortalitet u hipogonadalnih muškaraca. Bolesnici sa niskim razinama testosterona više obolijevaju od koronarne bolesti srca, zato što se u takvih pojačano akumulira masno tkivo, koje posljedično povećava kardiovaskularni rizik. Mnoge studije pokazale su povezanost između pretilosti i hipotestosteronemije u zdravih muškaraca. Između 20-64% pretilih muškaraca ima niske razine ukupnog ili slobodnog testosterona, dok prevalencija hipotestosteronemije kod muškaraca koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 iznosi 33-50%. (29,30) Masno tkivo djeluje na lučenje testosterona na način da povećava aromatizaciju hormona u estradiol, koji tada stvara negativnu povratnu spregu u HPG osi. Na taj način sama pretilost uzrokuje hipogonadizam, a manjak testosterona dovodi do još većeg nakupljanja masnog tkiva. Niske razine testosterona mogu prethoditi razvoju šećerne bolesti. Suprotno od toga, više vrijednosti testosterona mogu suprimirati inzulinsku rezistenciju neovisno o njegovom učinku na pretilost. Nadalje, povećanje fizičke aktivnosti i pravilna prehrana mogu dovesti do porasta koncentracije testosterona u hipogonadalnih muškaraca s metaboličkim sindromom. Nadomjesna testosteroniska terapija u starijih muškaraca ima utjecaj na LDL i HDL kolesterol. Naime, taj utjecaj je baziran na tome što su LDL i HDL kolesterol indirektno povezani sa indeksom tjelesne mase. Oralna terapija testosteronom koju troše hipogonadalni muškarci može dovesti do blagog pada u razini LDL, HDL i ukupnog kolesterola. Abdominalno masno tkivo se pod utjecajem testosterona smanjuje, čime se inhibira aktivnost lipoprotein lipaze i pojačava se proces lipolize. Ako su razine testosterona iznad granica normale, snizuje se razina HDL, no povećava razina LDL kolesterola što u konačnici dovodi do porasta kardiovaskularnog rizika. Na kraju, nadomjesna terapija testosteronom u starijih muškaraca s kroničnim srčanim zatajenjem može poboljšati inzulinsku osjetljivost kao i utjecati na brojne kardiorespiratorne ishode. U slučaju koronarne bolesti srca (KBS), fiziološke vrijednosti testosterona imaju pozitivni učinak zato što djeluje kao koronarni vazodilatator. Smatra se da niski testosteron predstavlja veliki rizik za nastanak KBS, te da ista bolest smanjuje lučenje

testosterona u organizmu. Približno 25% muškaraca sa kongestivnim srčanim zatajenjem ima niske razine testosterona koje su dalje padale sukladno s progresijom zatajenja.(31) Posljednje istraživanje je uz konvencionalnu terapiju za srčano zatajenje koristilo i testosteron čime se poboljšala snaga miškulature, kapacitet kretnji, inzulinska i baroreceptorska osjetljivost, no nije popravilo funkciju miokarda, što ukazuje da testosteron djeluje neizravno na srce preko drugih mehanizama koji nisu još poznati.(32)

### **3.6.2.2. Učinak na anemije**

Poznato je da androgeni potiču stimulaciju eritropoeze i utječu na porast broja retikulocita, koncentraciju hemoglobina kao i proizvodnju crvenih krvnih stanica u koštanoj srži. Muškarci sa niskim razinama testosterona u krvi bilježe pad od 10-20% u koncentraciji hemoglobina što može dovesti do kliničke slike anemije. Hormonska nadomjesna terapija testosteronom pomaže starijim muškarcima s anemijom na način da izravno djeluje na bubrežnu produkciju eritropoetina kao i eritropoetske matične stanice.

### **3.6.3. Negativni učinci terapije testosteronom**

Učinci nadomjesne terapije testosteronom ovise o dobi bolesnika, njegovom općem stanju i ostalim bolestima. Hormonska nadomjesna terapija testosteronom kod pacijenata koji imaju probleme s prostatom može dovesti do egzacerbacije simptoma zato što testosteron djeluje na rast stanica prostate. Ne postoji dokaz da testosteron povećava rizik za nastanak benigne hiperplazije (BHP) ili raka prostate kod zdravih ljudi, no dokazano je da testosteron može stimulirati rast i pogoršati simptome u muškaraca koji već imaju prisutne smetnje s prostatom.(33) Kod muškaraca s BHP testosteron uzrokuje opstrukciju protoka urina, čime se javljaju simptomi kao što su frekventno mokrenje, nikturija, oslabljen mlaz kod mokrenja i infekcije donjeg dijela urinarnog trakta. Rak prostate je hormonski aktivna neoplazma gdje terapija androgenima može uzrokovati povećanje novotvorine i dovesti do metastaza. Smatra se da su stanice raka prostate jako osjetljive na nagle promjene u razini serumskog testosterona,

a na stalno visoke koncentracije testosterona ne reagiraju zbog velike saturacije androgenih receptora. Hipogonadalni muškarci koji su uspješno izliječeni od raka prostate kandidati su za nadomjesno liječenje testosteronom ako je klinički dokazano da nema recidiva raka ni ostalih kontraindikacija.

Osim raka prostate, potencijalni rizik za supstitucijsku terapiju testosteronom su pacijenti koji imaju rak dojke i jetre. Dokazano je da oralna uporaba testosterona povećava rizik za razvoj malignih tumora jetre, kao i mogućnost intrahepatičke kolestaze i zatajenja jetre. U hipogonadalnih muškaraca koji dobivaju testosteron sleep apneja se pogoršava s naglim povišenjem razine testosterona. Spomenuto je kako visoke razine testosterona indirektno djeluju na eritropoezu i time smanjuju prevalenciju anemija kod hipogonadalnih muškaraca. Naime serumske razine testosterona mogu dovesti do prekomjernog stvaranja eritrocita što u konačnici može uzrokovati eritrocitozu. Muškarci koji se liječe testosteronom imaju četiri puta veću mogućnost da imaju hematokrit iznad 50%. Elevacija u razini hemoglobina i hematokrita u rizičnih pacijenata pogoršava koronarnu, cerebrovaskularnu i perifernu cirkulaciju što može imati kobne posljedice. Nadalje, suprafiziološke razine androgena mogu smanjiti veličinu testisa, uzrokovati akne i djelovati negativno na spermije. Visoke razine testosterona smanjuju osjetljivost gonadotropina čime se smanjuje stimulacija testisa i posljedično se smanjuje veličina i proizvodnja spermija. Ginekomastija je također zabilježena nuspojava dugotrajnog korištenja testosterona.

Potrebno je redovito monitoriranje laboratorijskih parametara tijekom korištenja testosterona kako bi se lakše titrirale doze unutar referentnih vrijednosti i izbjegli svi negativni čimbenici nadomjesne terapije.

#### 4. RASPRAVA

Andropauza je klinički sindrom koji se javlja u muškaraca starije životne dobi kada razine serumskog testosterona padnu ispod normalnih granica. Osim testoteronske deficijencije, dijagnozi andropauze doprinosi skup simptoma koji se javljaju u tih bolesnika. Najbitniji simptomi su pad libida, smanjenje jutarnjih erekcija, erektilna disfunkcija, smanjena seksualna želja, slabost muskulature, osteoporoza, porast tjelesne mase, gubitak koncentracije i depresija.

Zbog sve većeg broja starije muške populacije u svijetu, andropauza je sve češća klinička manifestacija na koju se treba obraćati pozornost. Dobro je dokumentirano da se produkcija testosterona u muškoj populaciji počinje smanjivati s 40 godina života, te nakon toga kontinuirano pada koncentracija za 1-2% godišnje. Gledajući samo hormonske parametre za dijagnozu, prevalencija je jako visoka. Prema EMAS studiji, 23,3% muškaraca u dobi između 40 i 79 godina imaju niske razine testosterona u krvi. Druga studija je pokazala kako se incidencija andropauze povećala za 20% kod muškaraca starijih od 60 godina, za 30% kod starijih od 70 i 50% za muškarce starije od 80 godina. Prevalencija niskih razina serumskog testosterona je također bilježila porast u svim dobnim skupinama te porast razine SHBG s godinama. (34,35)

S godinama kod muškaraca razina testosterona je sve niža, no taj proces se može pogoršati ako bolesnik u podlozi ima kronično stanje ili bolest. Rizični faktori koji mogu pridonositi padu razine testosterona u muškaraca su diabetes mellitus tipa 2, pretilost, alkoholizam, ciroza jetre, KOPB, kronično zatajenje bubrega, sleep apneja, AIDS te dugo korištenje opioidnih ili hormonskih lijekova. Kada je laboratorijski potvrđen hipogonadizam, bitno je isključiti prisutnost čimbenike rizika koji mogu uzrokovati nagli pad razine testosterona. Ako bolesnik ima neko od nabrojanih stanja, potrebno je liječiti primarni uzrok hipogonadizma. Na primjer, kod pretilih osoba kojima je dijagnosticiran hipogonadizam potrebno je prvenstveno promijeniti životne navike, smanjiti unos soli, povećati fizičku aktivnost, započeti s djetnom prehranom.

Kod dijagnoze andropauze, potrebno je u dogovoru liječnika i bolesnika započeti s liječenjem. Osim mjera kojima se smanjuju rizični faktori, kod takvih bolesnika propisuje se testoteronska supstitucijska terapija. Razina androgena je važni prediktor mortaliteta u starijih muškaraca.(36) Osim smanjenja mišićne snage i slabljenja kostiju, deficit testosterona može biti povezan sa ranom smrću i velikim brojem komorbiditeta kao što su seksualni poremećaji, dijabetes i inzulinska rezistencija, metabolički sindrom, pretilost, hipertenzija, hiperkoagulabilno stanje i povećan kardiovaskularni rizik.(37-39) Testoteronska terapija može biti učinkovita u sprječavanju ili zaustavljanju razvitka tih komorbiditeta. Testosteron poboljšava tjelesnu kompoziciju tako da smanjuje akumulaciju masnog tkiva i povećava mišićnu masu i snagu. Također, poboljšava emocionalno, seksualno i fizičko zdravlje. Pravilna dijagnoza andropauze i liječenje može smanjiti razvitak komorbiditeta, a time i mortalitet kod starije muške populacije.



## 5. ZAKLJUČAK

Andropauza, kao i menopauza u žena, važan je klinički sindrom čija incidencija raste svake godine zbog sve većeg broja starije muške populacije. Razine serumskog testosterona kod starijih muškaraca s godinama opadaju, no taj proces se može ubrzati u slučaju komorbiditeta kao što su pretilost, diabetes mellitus tip 2, ciroza jetre, bolesti pluća te uporabe hormonske farmakoterapije. To je bitno u dijagnostici gdje je osim laboratorijskog nalaza i anamneze bitno isključiti konkomitantne bolesti radi terapije. Osim simptomatske terapije i promjene životnih navika, glavni terapijski cilj u liječenju andropauze je povratak razine serumskog testosterona u normalne vrijednosti, što se postiže testosteronskom supstitucijskom terapijom. U konačnici, adekvatna dijagnoza i terapija mogu uvelike smanjiti tegobe i mortalitet starije muške populacije.

## 6. SAŽETAK

Andropauza je klinički sindrom koji nastaje kada razine serumskog testosterona kod starijih muškaraca padnu ispod normalnih vrijednosti. Prevalencija andropauze raste zbog sve većeg broja starog muškog stanovništva. Razina testosterona počinje padati za 1% godišnje nakon 40-te godine života muškaraca. Simptomi andropauze se dijele na seksualne, fizičke i psihološke. Seksualni simptomi su smanjeni libido, izostanak jutarnje erekcije i erektilna disfunkcija, atrofija testisa, smanjena seksualna želja i smanjeni volumen sjemena u ejakulatu. Fizičke promjene uključuju gubitak dlaka na tijelu, smanjenje mišićne snage i mase, akumulacija masnog tkiva u abdomenu i smanjenje gustoće kostiju. Bolesnik se žali na gubitak raspoloženja, iritabilnost, nervozu, manjak koncentracije i pamćenja te depresiju. Klinički sindrom može se ispoljiti s godinama u starijih muškaraca, no taj proces mogu ubrzati bolesti i rizični faktori kao što su pretilost, šećerna bolest tip 2, metabolički sindrom, kronične bolesti jetre, KOPB, alkoholizam i kronično uzimanje opioda ili druge hormonske terapije. Andropauza se dijagnosticira pozitivnim anamnestičkim podacima i laboratorijskim vrijednostima koje ukazuju na snižene razine ukupnog i slobodnog testosterona i povišeni SHBG. Testosteronska nadomjesna terapija zlatni je standard u liječenju simptoma andropauze, no u slučaju komorbiditeta bitno je liječiti i osnovnu bolest. Testosteron ima povoljni učinak na seksualnu funkciju, povećanje mišićne i koštane mase, poboljšanje psihološkog stanja i smanjuje rizik za razvoj kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti. Davanjem sve veće važnosti andropauzi kao kliničkom sindromu pomaže nam u adekvatnoj dijagnozi i liječenju koje može dovesti do smanjenja morbiditeta i mortaliteta starijih muškaraca.

Ključne riječi: andropauza, testosteron, simptomi, stariji muškarci, dijagnoza

## 7. SUMMARY

Andropause is a clinical syndrome which occurs in ageing men when serum testosterone levels drop under normal values. Prevalence of andropause is in growth because of a continuously high number of old male population. The decline of testosterone levels starts after the age of 40 in men and it gradually decreases each year by 1%. Symptoms associated with andropause can be categorized into sexual, physical and psychological. The sexual symptoms are decreased libido, absence of morning erection, erectile dysfunction, testicular atrophy, reduced sexual desire and decreased volume of sperm in the ejaculate. Physical changes consist of loss of body hair, loss of muscle strength and mass, obesity and loss of bone density. Psychological symptoms are bad mood, nervousness, irritability, loss of memory and concentration and depression. Clinical syndrome usually occurs gradually in ageing men, however the process can be accelerated by comorbidities such as obesity, diabetes type 2, metabolic syndrome, chronic liver disease, COPD, alcoholism and opioid or other hormonal therapy. Andropause is diagnosed using positive anamnestic data and low levels of total and free testosterone and high SHBG in laboratory tests. The golden standard for andropause is testosterone substitution therapy, however it is also important to cure possible comorbidities. Testosterone has a positive effect on sexual function, increase in muscle and bone mass, improvement of a psychological state and reduce risk of cardiovascular and metabolic diseases. Andropause as a clinical syndrome should be given a bigger importance, as it helps in diagnosis and treatment reduce mortality and morbidity of ageing men.

Key words: andropause, testosterone, symptoms, ageing men, diagnosis

## 8. LITERATURA

1. Grzegorz Jakiel. Andropause-state of the art 2015 and review of selected aspects. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(1): 1-6.
2. Matsumoto AM. Andropause: Clinical implications of the decline in serum testosterone level with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(2):M76-99.
3. Sevil Hakimi. The Prevalence of Andropause Symptoms and the Role of Social Determinants of Health on its Severity in Healthy Men. A Community-based Study in Northwest Iran: *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*. July 2019; 341-345.
4. Atif Abdulhamid Katib. Secondary infertility and the aging male. overview. *Cent European J Urol*. 2014;67(2):184-8.
5. Nicholas Burns-Cox, Clive Gingell. The Andropause: fact or fiction?. *Postgrad Med J*. 1997;73(863):553-6.
6. Ilpo Huhtaniemi. Late-onset hypogonadism: current concepts ad controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment, review. *Asian Journal of Andrology*. 2014; 192-202.
7. Wu FC, Tajar A, Pye SR. 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.
8. Atlantis E, Fahey P, Martin S, O'Loughlin P, Taylor AW, Adams RJ, et al. Predictive value of serum testosterone for type 2 diabetes risk assessment in men. *BMC Endocr Disord*. 2016; 16(1): 26.
9. Burra P, Franklyn JA, Ramsden DB, Elias E, Sheppard MC. Severity of alcoholic liver disease and markers of thyroid and steroid status. *Postgrad Med J*. 1992;68(804):804–10.

10. Cox TM, Kelly AL. Haemochromatosis: an inherited metal and toxicity syndrome. *Curr Opin Genet Dev.* 1998;8(3):274–81.
11. Balasubramanian V, Naing S. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18(2):112-7.
12. L.S. Baskin, R.S. Sutherland, M.J. DiSandro, S.W. Hayward, J. Lipschutz, G.R. Cunha. The effect of testosterone on androgen receptors and human penile growth, *The Journal of Urology.* 1997; 158(3): 1113–8.
13. 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(2):123–35.
14. Allan C A, Mclachlan R O. Age related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men. *Clin endocrinology of aging, Science* 1997; 278: 419-24.
15. Sato Y, Tanda H, Kato S, et al. Prevalence of major depressive disorder in self-referred patients in a late onset hypogonadism clinic. *Int J Impot Res.* 2007; 19(4): 407-10.
16. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:507-14.
17. Vetrosky D T, Aliabadi Z. The andropause debate: aging process or disease state? *Clinical Reviews.* 2002;12:78-85.
18. Nazem Bassil. Late-Onset Hypogonadism: Review. *Med Clin N Am.* 2011; 95:507–523.
19. Morley JE, Melmed S. Gonadal dysfunction in systematic disorders. *Metabolism* 1979;28:1051–73.

20. Morley JE, Perry HM III, Patrick P, Dollbaum CM, Kells JM. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Aging Male*. 2006;9(3):165-9.
21. 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(8):1381-95.
22. Wartofsky L, Handelsman DJ. Standardization of hormonal assays for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5141-3.
23. Wang C et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *J Androl*. 2009;55(5):93-4.
24. Dudek P, Kozakowski J, Zhliczynski W. Late-onset hypogonadism, *Prz Menopauzalny*. 2017;16(2):66-9.
25. Ide V. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy; *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;22(1):21.
26. Tracz MJ, Sideras K, Bolon ER. Clinical review: 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(6):2011-6.
27. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016; 374(7):611-24.
28. Azad N, Pitaes S, Barres WE, et al. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. *Journal of the Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(7):3064-8.

29. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypo-gonadotropic hypogonadism in Type 2 diabetes. *Journal of the Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004.
30. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007;30(4):911-7.
31. 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. *Journal of andrology*. 2003;24(3):299-311.
32. 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. *Journal of the American College of Cardiology*; 2009;54(10):919-27.
33. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(3):170-83.
34. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001; 86(2): 724–31.
35. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97(5): 1508–16.

36. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2249–2254.
37. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *The journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008;93(1): 68–75.
38. Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation.* 2007;116(23):2694–2701.
39. Jones TH, Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis.* 2009;318–327.



## 9. ŽIVOTOPIS

Mario Kovač, rođen 24.11.1996. godine. u Čakovcu. Pohađa osnovnu školu Ivana Gorana Kovačića u Svetom Juraju na Bregu, nakon čega 2011. godine upisuje gimnaziju u Srednjoj Školi Čakovec, opći smjer. Akademске godine 2015./2016. upisuje studij medicine u Rijeci. 2021. godine volontira na COVID odjelu u KBC-u Rijeka. Od stranih jezika služi se engleskim i njemačkim jezikom.