

HIPOGONADISMUL
BĂRBATULUI ÎN VÂRSTĂ.
REPERE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).21](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).21)

Rezumat

Hipogonadismul masculin asociat vârstei este cea mai controversată formă de hipogonadism și o problemă neelucidată. Prevalența sa nu este cunoscută, cifrele estimative arătând că cel puțin 1 din 5 bărbați după vârsta de 40 ani și circa 80% din cei cu comorbidități pot avea hipogonadism. Hipogonadismul cu debut tardiv al bărbatului nu are criterii definite ale vârstei și poate include în mecanismele sale declanșatoare și evolutive elemente de hipogonadism primar, datorat funcției testiculare insuficiente, și hipogonadism secundar. La elaborarea acestui articol au fost consultate review-urile a 40 de studii analitice și ghiduri internaționale ale Academiei Europene de Andrologie și ale Societăților de Endocrinologie și Urologie. Hipogonadismul cu debut tardiv este dependent de vârstă și de starea de sănătate a bărbatului. Scăderea nivelului de testosteron poate fi consecința maladiilor cronice, a diabetului, insuficienței de organ sau a obezității. Alte cauze pot fi condiționate de prezența inflamației cronice sistemice. Pacienții în vârstă cu semne ale deficitului de testosteron necesită a fi abordați personalizat pentru a stabili prezența unor forme reversibile/funcționale de hipogonadism, care pot fi remediate altfel decât terapia de substituție cu testosteron. Administrarea de testosteron este o opțiune de tratament la confirmarea clinică și biochimică a hipogonadismului cu evaluarea potențialelor beneficii și riscuri.

Cuvinte-cheie: hipogonadism asociat vârstei, hipogonadism cu debut tardiv, hipogonadism funcțional, terapie de substituție hormonală

Summary

Late-onset hypogonadism. Diagnostical and treatment landmarks

Late-onset hypogonadism (LOH) is the most controversial form of hypogonadism and an unsolved problem. Its prevalence is unknown, it is estimated as being at least 1 in 5 men after 40 years, and about 80% of those with comorbidities may have hypogonadism. LOH does not have age-defined criteria and may be included in its start-out and developing mechanisms elements of primary hypogonadism due to insufficient testicular function and secondary. When preparing this article, the reviews of 40 analytical studies and international guidelines of the European Academy of Andrology and the Societies of Endocrinology and Urology were consulted. This type of hypogonadism is dependent on the age and men's health status. Decreased testosterone levels can be the result of chronic disease, diabetes, organ failure, or obesity. Or because of the presence of chronic systemic inflammation. Older patients with signs of testosterone deficiency need an individual approach to establish the presence of a reversible/functional form of hypogonadism that can be ameliorated with other remedies than testosterone replacement therapy. After clinical and biochemical confirmation of hypogonadism,

testosterone treatment recommended recommended only with an evaluation of potential benefits and risks.

Keywords: age-related hypogonadism, „late-onset” hypogonadism, functional hypogonadism, hormone replacement therapy

Резюме

Возрастной гипогонадизм. Диагностические и лечебные ориентиры

Возрастной мужской гипогонадизм является наиболее спорной формой гипогонадизма и нерешённой проблемой. Его распространённость неизвестна, цифры показывают, что по крайней мере 1 из 5 мужчин после 40 лет, и около 80 % людей с коморбидностью могут иметь гипогонадизм. Возрастной мужской гипогонадизм не имеет возрастных лимит и может включать в свои механизмы начала и эволюции элементы вторичного и первичного гипогонадизма из-за недостаточной тестикулярной функции. При подготовке этой статьи были использованы обзоры 40 аналитических исследований и международные рекомендации Европейской академии андрологии и обществ эндокринологии и урологии. Развитие возрастного гипогонадизма зависит от возраста и здоровья мужчины. Снижение уровня тестостерона может быть результатом хронического заболевания, диабета, отказа органов или ожирения. Другие причины могут быть вызваны наличием хронического системного воспаления. Мужчины в возрасте с признаками дефицита тестостерона нуждаются в индивидуальном подходе для того чтобы установить наличие обратимых/функциональных форм гипогонадизма к которым можно применить альтернативные методы за исключением заместительной терапии с тестостероном. Тестостерон-заместительная терапия является методом выбора после клинического и биохимического подтверждения гипогонадизма после оценки потенциальных преимуществ и рисков.

Ключевые слова: возрастной гипогонадизм, функциональный гипогонадизм, заместительная гормональная терапия

Introducere

Durata medie a vieții în ultimele decenii are tendințe de creștere. Corespunzător, apar multe situații medicale necunoscute sau mai puțin studiate. Una din aceste stări ale organismului masculin este scăderea nivelului de testosteron la bărbatul în vârstă sau apariția hipogonadismului cu debut tardiv. Este un termen apărut în anii 2000 și care, în pofida faptului că are o incidență mare,

continuă să fie controversat. Până în secolul XXI, în clasificările medicale a fost utilizat termenul de andropauză sau climacteriu masculin, care involuntar induce similitudini cu climacteriul feminin. Totuși, deoarece din punct de vedere fiziopatologic, biochimic și clinic stările respective sunt diferite, a apărut necesitatea unor noi teorii și clasificări relevante. Astfel, inițial a fost utilizat termenul ADAM, sau declinul androgenilor la bărbații în vârstă, ulterior cel de PADAM, sau declinul parțial al androgenilor la bărbații în vârstă. Cu părere de rău, acești termeni nu explică sensul stării clinice și în următorul deceniu au apărut termenii de sindromul deficitului de testosteron, hipogonadismul adultului sau hipogonadismul funcțional (fără a fi specificată vârsta). Acest din urmă termen, cu toate că este aprobat de unele societăți, rămâne cel mai controversat, deoarece, fiind utilizat la bărbatul în vârstă, nu face deosebire între formele reversibile și cele organice. Termenul recunoscut actualmente este cel de hipogonadism cu debut tardiv (LOH – *late-onset hypogonadism*), care descrie un sindrom caracterizat prin dovezi clinice și biochimice de niveluri scăzute de testosteron odată cu înaintarea în vârstă [4, 9].

Se poate presupune că criteriul de bază în diagnostic este vârsta cu sau fără alte stări morbide asociate. În același timp, criteriul de vârstă nu este strict definit. Conform OMS, limita inferioară acceptabilă pentru a descrie o persoană în vârstă este de 60 de ani, alte studii indică 65 de ani [4], dar adeseori evaluarea testosteronului este recomandată la 50 de ani sau și mai devreme. De asemenea, este cunoscut declinul calității materialului seminal, respectiv, al nivelului hormonilor sexuali la bărbații cu vârsta de 35 de ani, în dependență de comorbidități. Pe de altă parte, din definiția și clasificările clasice ale hipogonadismului reiese că el poate să apară fie în caz de afectare a organului responsabil de secreția testosteronului (testicul), forma primară, fie în caz de afectare supraiacentă (hipotalamus/hipofiză), forma secundară. Hipogonadismul bărbatului în vârstă nu are un criteriu definit al vârstei și poate include în mecanismele sale declanșatoare și evolutive elemente din ambele forme, fiind atât reversibil, cât și ireversibil, care va necesita terapie hormonală de substituție în varianta inițială sau finală de tratament [13].

Evident, subiectul este discutabil și intens abordat în mediile academice și nu numai, deoarece prevalența problemei este mare, numărul de pacienți este în creștere, iar medicina practică solicită modalități de diagnostic și tratament, indiferent de divergențele diverselor tipuri de clasificări și dezbatere științifice.

Scopul lucrării

Evaluarea aspectelor epidemiologice, clinice, diagnostice și de tratament al hipogonadismului bărbatului în vârstă, pentru trasarea unor repere care să-i ghideze pe profesioniștii din domeniu, conform recomandărilor internaționale curente.

Material și metode

A fost efectuată căutarea în bazele de date Pub-Med, Google Scholar, Ovid, prin utilizarea cuvintelor-cheie „hipogonadism”, „hipogonadism asociat vârstei”, „hipogonadism cu debut tardiv”, „hipogonadism funcțional”, „terapie de substituție hormonală”. Din peste 450 de surse selectate inițial, a fost efectuată sinteza actuală cu utilizarea a 40 de studii analitice și ghiduri internaționale ale Academiei Europene de Andrologie și ale societăților de endocrinologie și urologie după frecvența citării.

Rezultate

Aspecte epidemiologice. Cauzele hipogonadismului cu debut tardiv

Este dificil de a stabili prevalența și incidența hipogonadismului la bărbatul vârstnic. În absența unor criterii sigure de diagnostic și a unor valori fiabile ale nivelului de testosteron în dependență de vârstă, rezultatele studiilor epidemiologice vor rămâne controversate. Prin urmare, foarte multe studii reflectă problema în esență și relativ puține menționează cifre epidemiologice concrete. Studiul EMAS, realizat acum un deceniu, a utilizat doar criterii hormonale (testosteron total sub 11 nmol/L) și a arătat prevalența hipogonadismului la bărbații de 40-79 de ani în 23,3% din cazuri [36]. Un studiu recent care a inclus 965 de bărbați (vârsta medie: $56,34 \pm 8,85$, interval: 40-80 de ani) a arătat prezența simptomelor clinice ale LOH la 20,93%, iar un studiu cu participarea a 1222 de bărbați de la 40 la 70 de ani, realizat în 2022, a arătat prevalența hipogonadismului tardiv la 5% printre cei sănătoși și 79% printre cei cu comorbidități [1, 21].

Este evident că hipogonadismul cu debut tardiv depinde de vârstă, în special de starea de sănătate generală a bărbatului.

Cauzele hipogonadismului bărbatului în vârstă nu sunt pe deplin clare. Pe de o parte, este implicată scăderea nivelului hormonal datorată epuizării fiziologice a celulelor Leyding, care începe în deceniul al 4-lea de viață, inițial la un nivel mai mult sau mai puțin constant de hormon luteinizant, pe de altă parte, sunt încă multe necunoscute [27]. Suprimarea testosteronului seric la bărbații în vârstă este un fapt demonstrat, producția de testosteron având o scădere de circa 1%-2% pe an după vârsta de 40 de ani. Volumul testicular care scade cu până la 25% la băr-

batul trecut de 80 de ani, comparativ cu cel de 25 de ani, reflectă cantitatea de spermatozoizi și producția de testosteron, dar nu este direct proporțională cu numărul total de celule Leyding, care scad aproximativ în jumătate [7, 18, 30].

Dacă luăm în considerare că scăderea nivelului de testosteron în urma avansării în vârstă este primară, cauzată de insuficiența testiculară, va crește concomitent și nivelul de hormon luteinizant, care compensator tinde să păstreze funcția de steroidogeneză. Totuși, din punct de vedere clinic, există foarte multe situații cu niveluri scăzute ale testosteronului total sau liber, dar cu valori normale sau chiar scăzute ale hormonilor hipofizari.

Prin urmare, în patogeneza deficienței de testosteron la bărbatul în vârstă sunt implicate și alte mecanisme. S-a demonstrat că diminuarea nivelului de testosteron este determinată de deteriorarea sănătății generale, prezența maladiilor cronice, a diabetului, hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace, pulmonare sau hepatice sau a obezității. Testosteronul seric la bărbatii de aceeași vârstă cu indicii de masă corporală (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$ va fi mult mai mic. Mecanismul acestei deficiențe este multiplu, fiind implicate reacția de aromatizare, creșterea nivelului de leptină sau citokine/adipokine din țesutul adipos [19]. Mai multe studii recente presupun că unul din mecanismele-cheie ale hipogonadismului cu debut tardiv este inflamația sistemică implicată și în alte stări morbide. În procesul de îmbătrânire în organism se instalează o stare inflamatorie cronică cu creșterea nivelului de factori inflamatori, precum TNF- α , IL-1 β și IL-6. Este dereglat mecanismul de oxidoreducere, care menține echilibrul intracelular cu acumularea speciilor reactive de oxigen și apariția stresului oxidativ. Din cauza absenței unei bariere de protecție sânge-testicul, citokinele inflamatorii pătrund în interstițiul testicular și afectează celulele Leyding [8]. Mai mult, la nivel de testicul are loc îmbătrânirea macrofagilor testiculari și transformarea macrofagilor de tip M2 în macrofagi de tip M1 proinflamatori, care eliberează deja singuri citokine inflamatorii și implică testiculul într-un cerc vicios inflamator [40].

Tabloul clinic. Criterii de diagnostic

Diagnosticul de hipogonadism al bărbatului în vârstă este aparent simplu și, conform ghidurilor, constă în prezența simptomelor clinice relevante (scăderea libidoului, disfuncție erectilă, dispoziție deprimată, oboseală, astenie fizică sau intelectuală), cu sau fără asocierea unor complicații, precum osteoporoza sau unele componente ale sindromului metabolic, cu confirmarea biochimică a nivelului scăzut de testosteron. În același timp, din punct de vedere clinic, sunt foarte multe contradicții privind

momentul de debut, severitatea, relevanța individuală sau asocierea cu alte stări sau maladii concomitente, iar din punct de vedere biochimic nu sunt definite pragurile-limită ale nivelurilor de testosteron total sau liber și nici metodele de apreciere a lor [4].

Majoritatea studiilor relevă că, începând cu vârsta mijlocie, asocierea între testosteron și funcția sexuală la bărbați este o chestiune de fapt și de timp, iar erecția matinală slabă sau absența ei, asociată cu dorința sexuală scăzută, sunt primele semne de hipogonadism [6]. Nu este, însă, clar definit dacă pentru diagnostic este suficientă doar prezența semnelor de ordin sexual sau este necesară prezența și a altor simptome clinice sau a unor determinante biochimice. Pe de o parte, investigațiile hormonale pot fi costisitoare și necesită argumentare clinică și științifică, pe de altă, confirmarea precoce a hipogonadismului și identificarea cauzelor potențial reversibile ar contribui la instituirea unui tratament adecvat și prevenirea complicațiilor osteoporotice, cardiovasculare sau sexual-reproductive. Întrebarea dată este încă în faza de dezbateri.

O altă problemă în diagnostic este că adeseori simptomatologia de hipogonadism nu coincide cu nivelul de testosteron circulant. Doar o parte dintre bărbații cu scăderea biochimică a nivelului de testosteron vor avea acuze, iar o mare parte din cei care au simptome vor avea nivel de testosteron în limitele normale [2].

În ultimele decenii, principiile medicinei bazate pe dovezi au impus elaborarea diferitor chestionare, valabile și în cazul hipogonadismului cu debut tardiv. Printre cele mai utilizate sunt Male's Symptoms Scale (AMS), Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM) sau Androtest. Totuși, deși s-a raportat o sensibilitate generală de circa 80%, specificitatea lor este sub 50% și majoritatea societăților științifice nu recomandă utilizarea lor în screeningul populațional pentru hipogonadism, ci doar în mod individual pentru o evaluare cantitativă a simptomelor pacienților cu hipogonadism deja diagnosticat și monitorizarea eficienței tratamentului [35].

Confirmarea hipogonadismului prin analize de laborator

Nu există consens asupra criteriilor de diagnostic biochimic al hipogonadismului. Nu sunt definite limitele de utilizare, independent de vârstă și/sau alte comorbidități. Conform recomandărilor studiului european privind îmbătrânirea masculină (EMAS) din 2014, criteriile certe de diagnostic pentru LOH includ prezența simultană a T seric scăzut (T total $<11 \text{ nmol/l}$ și T liber $<220 \text{ pmol/l}$) și a trei simptome sexuale (disfuncție erectilă, scăderea libidoului și dispariția erecțiilor matinale). Totodată, în același studiu doar 2% dintre bărbații cu vârsta între 40 și

80 de ani diagnosticați cu LOH au îndeplinit toate aceste criterii [14].

În absența unor parametri clinici direcți, fiabili și unanim acceptați ai activității testosteronului, ne vom baza pe evaluarea nivelului de testosteron din plasmă. Majoritatea studiilor recomandă confirmarea hipogonadismului masculin prin testarea testosteronului total (TT), a testosteronului liber (TL), a globulinei care leagă hormonii sexuali (SHBG), a hormonilor foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH). Determinarea TT este necesară în toate situațiile. Evaluarea testosteronului liber este controversată, unii autori indicând aprecierea sa doar la pacienții cu afecțiuni care ar putea modifica nivelul de SHBG sau la care nivelul de TT este aproape de limita inferioară a intervalului normal [11, 17]. Nu există recomandări unice cu privire la utilizarea metodei biochimice în laboratoare în vederea aprecierii nivelului de testosteron. Majoritatea societăților științifice (CORONA, European Academy of Andrology și altele) recomandă metode de imunotestare sau utilizarea de teste trasabile standardizate pentru aprecierea TT. Testele imunologice nu au acuratețe în cazul testosteronului liber și a fost propusă determinarea sa pe baza unei formule de calcul care implică testosteronul total, SHBG și albumina din ser [2].

Rămâne controversat nivelul-limită minim pentru testosteronul total în stabilirea diagnosticului de LOH. Valorile sale pot varia la una și aceeași persoană în funcție de ora recoltării, starea fizică sau psihoemoțională, activitatea sexuală, somn sau alte determinante sezoniere [33]. Se vor lua în considerare și variațiile individuale genetice ale nivelului de testosteron, diferite persoane reacționând diferit din punct de vedere clinic la una și aceeași valoare a testosteronului total în dependență de care a fost această valoare anterior, la o vârstă mai tânără. De exemplu, la un bărbat care a avut constant un nivel de testosteron mai mare de 500 ng/dL, scăderea la nivelul de 300 ng/dL poate provoca semne clinice catastrofale, pe când la altul, cu un nivel anterior de 300 ng/dL, o scădere la 250 ng/ml nu se va manifesta prin simptomatologie clinică evidentă. În același timp, este necesar atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul de sănătate de a stabili o limită inferioară relevantă. Nivelul-limită al TT valabil pentru a stabili LOH rămâne cel propus de EMAS de 11 nmol/l, dar cu variații de la 8 la 12 nmol/l, considerate individuale și/sau genetice, care, în dependență de manifestările clinice, impun determinarea TL. Se consideră că la pacienții cu LOH determinarea TL poate avea valoare diagnostică mai mare decât a TT și se insistă pe evaluarea sa la toți pacienții cu IMC crescut sau care au disfuncții sexuale [39]. Spre deosebire de nivelul TT, nivelul TL este mai puțin menționat, totuși, este

acceptat între 225 și 347 pmol/L (65 până la 100 pg/mL) [28].

Se recomandă efectuarea a cel puțin două măsurători a jeun 7.00-10.00 AM, de preferință la patru săptămâni distanță, în absența maladiilor acute [9]. Este importantă recoltarea sângelui în absența unei alimentații recente, deoarece încărcarea orală cu glucoză este asociată cu o scădere de 15%-30% a nivelului mediu de testosteron, indiferent de tipul de toleranță la glucoză [3]. Circa 40% din testosteron sunt legate de SHBG, prin urmare, determinarea sa este la fel de importantă. Mai multe maladii pot cauza scăderea SHBG (obezitatea, diabetul zaharat, sindromul nefrotic, hipotiroidismul) sau creșterea concentrației sale (ciroza sau alte maladii ale ficatului, hipertiroidismul, HIV/SIDA sau senescența). În situația creșterii sau scăderii SHBG, se vor modifica și valorile-limită orientative ale TT de la 6,9 la 13,9 nmol/L [29].

Tratamentul hipogonadismului cu debut tardiv

Informațiile bazate pe dovezi pe termen lung, dacă și cum ar trebui tratat hipogonadismul bărbatului în vârstă, sunt rare, iar cele existente sunt contradictorii, îndeosebi dacă se ia în considerare anul publicării [23, 38]. Penuria de informații veridice se explică prin incertitudinile clasificărilor și cauzelor maladii. Dacă deficitul de testosteron al bărbatului în vârstă este datorat epuizării rezervei testiculare, terapia de substituție cu testosteron este o opțiune viabilă. În cazul în care deficitul de testosteron se instalează secundar, asociat altor comorbidități, sunt propuse și alte metode de tratament [4].

Terapia de substituție cu testosteron are ca scop: creșterea libidoului, a funcției erectile, a activității sexuale; dispariția simptomelor depresive, creșterea densității osoase, ameliorarea performanțelor fizice, intelectuale și a calității vieții. În același timp, oponenții tratamentului cu testosteron pun accent pe o serie de efecte adverse și contraindicații, printre cele mai notabile fiind: cancerul de prostată și de sân, antigenul prostatic specific PSA >4 ng/mL (>3 ng/mL la persoanele cu risc crescut), simptomatologia severă a tractului urinar inferior asociată cu hiperplazia benignă a prostatei, infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral recent, insuficiența cardiacă congestivă, apneea obstructivă severă în somn, hematocritul crescut și dorința de fertilitate [28].

Majoritatea experților împărtășesc opinia conform căreia terapia de substituție cu testosteron, într-adevăr, poate avea efecte adverse sau risc crescut de policitemie, agravarea simptomelor de tract urinar cu creșterea în volum a prostatei, dezvoltarea mai accelerată a cancerului de prostată pe un fundal premorbid existent, ginecomastie, atrofie testiculară și infertilitate. Dar abordarea fiecărui pacient cu hi-

pogonadism necesită a fi personalizată, cu evaluarea beneficiilor și riscurilor acestei terapii, precum și cu utilizarea co-terapiilor profilactice menite să reducă riscurile. Ea nu poate fi propusă dacă riscurile depășesc beneficiile așteptate [25, 35]. În pofida faptului că aparent indicațiile terapiei de substituție cu testosteron la bărbatul în vârstă sunt cunoscute, studiile sugerează că ea nu poate fi interpretată ca un elixir al tinereții. Astfel, unul dintre concepte, conform căruia testosteronul tratează disfuncția erectilă, este revăzut. Un studiu randomizat, care a inclus 5204 bărbați cu concentrații de testosteron <300 ng/dL și disfuncții sexuale, care au urmat terapia de substituție cu testosteron sau placebo, a arătat că terapia de substituție a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă a activității sexuale, a simptomelor hipogonadale și dorinței sexuale, dar nu a ameliorat funcția erectilă, în comparație cu placebo [5, 16]. De asemenea, nu există dovezi directe despre reducerea riscului de fracturi în urma utilizării terapiei cu testosteron, prin urmare, nu este suficientă doar terapia de substituție, fiind necesar și tratamentul concomitent al osteoporozei [34]. Efectele terapiei de substituție cu testosteron sunt dependente de timp. Modificările libidoului, funcției erectile și ale calității vieții pot fi observate la scurt timp după inițierea tratamentului, pe când alte schimbări vor fi observate abia la un interval de 2-3 ani [23, 24]. Majoritatea studiilor din ultimul deceniu afirmă că tratamentul cu testosteron nu este dăunător pentru prostată. Testosteronul exogen poate crește nivelul de PSA și volumul prostatei pe termen scurt, dar nu prezintă riscuri de cancer de prostată sau agravarea LUTS pe termen lung [12]. Dovezile despre posibilele evenimente cardiovasculare sunt contradictorii. Există date limitate care susțin asocierea dintre tromboembolismul venos și tratamentul cu testosteron. Este posibil ca acest risc să persiste la pacienții cu stare de trombofilie-hipofibrinoliză nedagnosticată, evidențiind relevanța unui istoric medical precis înainte de a începe terapia [6]. Un alt studiu de metaanaliză, care a inclus 30 de studii randomizate cu 11502 pacienți, afirmă că terapia de substituție cu testosteron nu crește riscul de boli cardiovasculare și nici mortalitatea de toate cauzele [37]. Mai mult, prezența LOH este asociată cu riscuri substanțiale mai mari de mortalitate cardiovasculară. Prin urmare, este oportună diagnosticarea precoce a hipogonadismului și instituirea terapiei de substituție [31].

Este oare terapia de substituție cu testosteron singura opțiune pentru pacienții cu hipogonadism cu debut tardiv? În multe tulburări endocrine, terapia de substituție hormonală reprezintă standardul de aur, permițând înlocuirea hormonilor care nu sunt produși. În LOH, rolul terapiei de substituție cu testosteron este bine definit și clar în formele organice. Același lucru

nu este valabil pentru formele funcționale. Nivelul de testosteron, indiferent de vârstă, poate fi influențat de unele stări convențional fiziologice (dieta strictă), farmacologice (utilizarea de steroizi anabolizanți) sau patologice (infecții, intervenții chirurgicale). Alte cauze ale hipogonadismului funcțional pot fi: obezitatea, tulburările de somn, bolile comorbide asociate cu îmbătrânirea, unele medicamente opioide sau glucocorticoizi, abuzul de alcool, deficitul nutrițional/exerciții fizice excesive, insuficiența de organ (ficat, inimă și plămân), hiperprolactinemia. Gestionarea situațiilor respective nu este bine definită. Unele studii și societăți recomandă terapia de substituție cu testosteron ca prima intenție în tratamentul complex al afecțiunilor metabolice și al obezității [26]. Pe de altă parte, există dovezi de îmbunătățire semnificativă a nivelului de testosteron ca urmare a gestionării corecte a obezității, prin modificarea stilului de viață, preparate farmacologice sau chirurgie bariatrică. Scăderea în greutate este primordială pentru bărbații obezi cu hipogonadism [10, 22].

Alte preparate ce pot fi utilizate în tratamentul LOH sunt modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogeni (citratul de clomifen) sau inhibitorii de aromatază (anastrozolul). Totuși, ele sunt indicate mai mult în formele funcționale de hipogonadism, la bărbatul mai tânăr cu forme ușoare și la cei care doresc să amelioreze sau să păstreze fertilitatea [14, 32].

Academia Europeană de Andrologie afirmă că terapia cu testosteron nu trebuie propusă cu scop de scădere în greutate la pacienții cu obezitate sau pentru a îmbunătăți glicemia la bărbații cu diabet zaharat tip 2 sau sindrom metabolic. Ea este recomandată de rutină bărbaților cu vârsta de peste 65 de ani cu nivel scăzut de testosteron în prezența semnelor clinice de hipogonadism, cu scop anti-îmbătrânire sau pentru a îmbunătăți capacitatea de efort fizic sau cognitivă. Pacienții în vârstă cu alte simptome care sugerează deficiența de testosteron (libidou scăzut, disfuncție erectilă, anemie inexplicabilă), cu concentrații constante scăzute de testosteron dimineața, necesită a fi evaluați individual, inclusiv pentru a stabili prezența unor forme reversibile de hipogonadism, iar terapia de substituție poate fi pentru ei doar o opțiune, adeseori nu de prima linie [4]. Această poziție este susținută și de alte publicații, care recomandă intervenții alternative cu scop de ameliorare a simptomelor de hipogonadism în special la persoanele care au păstrat parțial funcția testiculară, prin alte mecanisme, inclusiv atenuarea inflamației, exerciții fizice sau utilizarea de substanțe antiinflamatorii și antioxidante [20].

Pentru tratamentul de substituție cu testosteron la persoanele în vârstă sunt disponibile mai multe opțiuni, inclusiv orale, injectabile cu acțiune scurtă și

lungă, gel nazal, plasturi transdermici și geluri. Formele injectabile cu acțiune prelungită (undecanoatul de testosteron) și transdermice sunt mai convenabile și frecvent utilizate. Formele injectabile cu acțiune prelungită reprezintă terapia de substituție ideală pentru bărbatul în vârstă, păstrând concentrații serice adecvate de testosteron pentru o perioadă îndelungată. Acest avantaj, însă, poate constitui și un dezavantaj în caz de apariție a unor efecte adverse. Din această cauză se recomandă inițierea tratamentului de substituție cu testosteron transdermic, iar ulterior, în absența reacțiilor adverse, dar în prezența beneficiilor clinice, se va trece la preparate cu acțiune prelungită [4]. Monitorizarea pacienților cu tratament de substituție cu testosteron include evaluarea clinică și de laborator la 3, 6 și 12 luni în primul an, apoi anual. Ea va consta în aprecierea toleranței și a efectelor adverse vizibile, tușeul rectal, testul PSA, nivelul TT, hematocritul, iar opțional protrombina. În cazurile de creștere a nivelului PSA cu peste 1,4 ng/mL, comparativ cu valoarea inițială, în decurs de 1 an de la începutul tratamentului cu testosteron sau PSA > 4 ng/mL la orice urmărire este indicată o evaluare urologică complexă cu ecografie transrectală sau alte investigații imagistice [24, 35].

Concluzii

1. Hipogonadismul masculin asociat vârstei este frecvent întâlnit și intens mediatizat, fiind în același timp cea mai controversată formă de hipogonadism și o problemă neelucidată.

2. Hipogonadismul asociat vârstei poate fi ireversibil, datorat epuizării funcției testiculare, dar și reversibil sau funcțional, datorat prezenței altor factori declanșatori.

3. Prevalența exactă a hipogonadismului asociat vârstei nu este cunoscută, cifrele estimative arătând că cel puțin 1 din 5 bărbați după 40 de ani [1] și circa 80% din cei cu comorbidități pot avea hipogonadism [21].

4. Diagnosticul pozitiv și diferențiat al hipogonadismului asociat vârstei se va baza pe criterii clinice și de laborator.

5. Tratamentul hipogonadismului asociat vârstei va fi personalizat și va consta în terapie de substituție hormonală și/sau în măsuri care vor modifica stilul de viață, reducerea greutății sau tratamentul comorbidităților. Tratamentul cu testosteron trebuie luat în considerare la bărbatul vârstnic cu diagnostic cert de hipogonadism după evaluarea beneficiilor și riscurilor potențiale.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interes în această lucrare.

Bibliografie

1. POZARSKIS, A., POZARSKA, R., BARANOVSKA, L. Late onset hypogonadism affects only elderly men with co-morbidities. In: *The Journal of Sexual Medicine*. 2022, nr. 19, pp. P575. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2022.10.009>.
2. BUVAT, J., MAGGI, M., GUAY, A., TORRES, L. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. In: *J Sex Med*. 2013, nr. 10, pp. 245-284. Online ISSN:1743-6109
3. CARONIA, L.M., DWYER, A.A., HAYDEN, D. et al. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. In: *Clin Endocrinol*. 2013, nr. 78, pp. 291-296.
4. CORONA, G., GOULIS, D.G., HUHTANIEMI, I. et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. In: *Andrology*. 2020, nr. 8, pp. 970-987. <https://doi.org/10.1111/andr.12770>.
5. CORONA, G., RASTRELLI, G., FERRI, S., SFORZA, A., MAGGI, M. Testosterone and Sexual Function. In: HOHL, A. (eds) *Testosterone*. Springer 2023. Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-31501-5_17.
6. CORONA, G., TORRES, L., MAGGI, M. Testosterone Therapy: What We Have Learned From Trials. In: *The Journal of Sexual Medicine*. 2020, nr. 17(3), pp. 447-460.
7. FELDMAN, H.A., LONGCOPE, C., DERBY, C.A., 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. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, nr. 87, pp. 589-598. EISSN 1945-7197
8. FULOP, T., LARBI, A., PAWELEC, G., KHALIL, A. et al. Immunology of aging: the birth of inflammation. In: *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023, nr. 64, pp. 109-122. doi: 10.1007/s12016-021-08899-6.
9. HACKETT, G., KIRBY, M., EDWARDS, D. et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, with Statements for UK Practice. In: *The Journal of Sexual Medicine*. 2017, nr. 14(12), pp. 1504-1523.
10. GHENCIU, V., COROI, L., ARIAN, I.U., et al. The role of bariatric surgery in the treatment of male infertility and morbid obesity. In: *New horizons in urology: The 8th congress on urology, dialysis and kidney transplant from Republic of Moldova with international participation*, 7-9 iunie 2023, Chișinău: Taicom (Ridgeone Group). 2023, pp. 378. ISSN 2558-815X.
11. GIAGULLI, V.A., CASTELLANA, M., LISCO, G., TRIGGIANI, V. Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism. In: *Andrology*. 2020, nr. 8, pp. 1628-1641. <https://doi.org/10.1111/andr.12850>.
12. CUNNINGHAM, G.R., ELLENBERG, S.S., BHASIN, S. et al. Prostate-Specific Antigen Levels During Testosterone Treatment of Hypogonadal Older Men: Data from a Controlled Trial. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019, nr. 104(12), pp. 6238-6246.
13. GROSSMANN, M., MATSUMOTO, A.A. Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017, nr. 102(3), pp. 1067-1075.

14. HUHTANIEMI, I. Late-onset hypogonadism: Current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. In: *Asian Journal of Andrology*. 2014, nr. 16(2), pp. 192-202. DOI: 10.4103/1008-682X.122336.
15. HUIJBEN, M., et al. Clomiphene citrate for men with hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. In: *Andrology*. 2022, nr. 10, pp. 451-469. <https://doi.org/10.1111/andr.13146>.
16. PENCINA, K.M., TRAVISON, T.G.; CUNNINGHAM, G.R. et al. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Sexual Function and Hypogonadal Symptoms in Men with Hypogonadism. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024, nr. 109(2), pp. 569-580. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad484>.
17. KAUFMAN, J.M. Diagnosis of hypogonadism in ageing men. In: *Rev Endocr Metab Disord*. 2022, nr. 23, pp. 1139-1150. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09763-4>.
18. LEE, T.H., KIM, D.S., KIM, D.K., et al. Effect of male age on reproductive function: A comparison of young and middle-aged men. In: *Investig Clin Urol*. 2023, nr. 64(1), pp. 51-55. doi: 10.4111/icu.20220302.
19. LEISEGANG, K., SENGUPTA, P., AGARWAL, A., HENKEL, R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. In: *Andrologia*. 2021, nr. 53: e13617. <https://doi.org/10.1111/and.13617>.
20. LEITAO, A.E., VIEIRA, M., PELEGRINI, A., GUIMARAES, A.A. 6-month, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the effect of *Eurycoma longifolia* (Tongkat Ali) and concurrent training on erectile function and testosterone levels in androgen deficiency of aging males (ADAM). In: *Maturitas*. 2021, nr. 145, pp. 78-85. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.12.002.
21. LIANG, GUO-QING., LI, JIAN-HUI., SHI, HUI-JUAN; et al. Association of symptomatic late-onset hypogonadism and lower urinary tract symptoms in aging males: a community-based study. In: *Reproductive and Developmental Medicine*. 2023, nr. 7(3), pp. 129-134. DOI: 10.1097/RD9.0000000000000054.
22. LOUTERS, M., PEARLMAN, M., SOLSRUD, E., et al. Functional hypogonadism among patients with obesity, diabetes, and metabolic syndrome. In: *Int J Impot Res*. 2022, nr. 34, pp. 714-720. <https://doi.org/10.1038/s41443-021-00496-7>.
23. LUNENFELD, B., MSKHALAYA, G., ZITZMANN, M., et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. In: *The Aging Male*. 2015, nr. 18(1), pp. 5-15. <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1004049>.
24. LUNENFELD, B., MSKHALAYA, G., KALINCHENKO, S., TISHOVA, Y. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. In: *The Aging Male*. 2013, nr. 16(4), pp. 143-150. <https://doi.org/10.3109/13685538.2013.853731>.
25. LUTHER, P.M., SPILLERS, N.J., TALBOT, N.C. et al. Testosterone replacement therapy: clinical considerations. In: *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2024, nr. 25(1), pp. 25-35. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2306832>.
26. MORGENTALER, A., TRAISH, A., HACKETT, G., et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Updated Recommendations From the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. In: *Sexual Medicine Reviews*. 2019, nr. 7(4), pp. 636-649. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.06.003>.
27. MULARONI, V., ESPOSITO, V., DI PERSIO, S., et al. Age-related changes in human Leydig cell status. In: *Hum Reprod*. 2020, nr. 35, pp. 2663-2676. doi: 10.1093/humrep/deaa271.
28. MULHALL, J.P., TROST, L.W., BRANNIGAN, R.E. et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. In: *Journal of Urology*. 2018, nr. 200(2), pp. 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>.
29. NIESCHLAG, E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. In: *Andrologia*. 2020, nr. 8, pp. 1506-1511. <https://doi.org/10.1111/andr.12719>.
30. PAPADOPOULOS, V., ZIRKIN, B. Leydig cell aging: Molecular mechanisms and treatments. In: LITWACK, G. (ed.) *Vitamins and Hormones*. Academic Press, 2021, nr. 115, pp. 585-609. ISSN 0083-6729
31. PYE, S.R., HUHTANIEMI, I.T., FINN, J.D. et al. Late-Onset Hypogonadism and Mortality in Aging Men. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014, nr. 99, pp. 1357-1366. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2052>.
32. RASTRELLI, G., MAGGI, M., CORONA, G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. In: *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018, nr. 11(4), pp. 439-458. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1445969>.
33. RASTRELLI, G., CORONA, G., MAGGI, M. Both comorbidity burden and low testosterone can explain symptoms and signs of testosterone deficiency in men consulting for sexual dysfunction. In: *Asian Journal of Andrology*. 2020, nr. 22(3), pp. 265-273. DOI: 10.4103/aja.aja_61_19.
34. ROCHIRA, V., ANTONIO, L., VANDERSCHUEREN, D. EAA clinical guideline on management of bone health, in the andrological outpatient clinic. In: *Andrology*. 2018, nr. 6(2), pp. 272-285. <https://doi.org/10.1111/andr.12470>.
35. SALONIA, A., BETTOCCHI, C., CARVALHO, J. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health Update: Male Sexual Dysfunction. In: *European Urology*. 2021, nr. 80(3), pp. 333-357. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.06.007>.
36. TAJAR, A., et al. EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, nr. 97, pp. 1508-1516. EISSN 1945-7197
37. JAISWAL, V., SAWHNEY, A., NEBUWA, C. et al. Association between testosterone replacement therapy and cardiovascular outcomes: A meta-analysis of 30 randomized controlled trials. In: *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2024, online April. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.04.001>.
38. WANG, C., NIESCHLAG, E., SWERDLOFF, R.S. et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. In: *The Aging Male*. 2009, nr. 12(1), pp. 5-12. <https://doi.org/10.1080/13685530802389628>.
39. YEAP, B.B., GROSSMANN, M., MCLACHLAN, R.I., et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 2): treatment and therapeutic considerations. In: *Med J Aust*. 2016, nr. 205, pp. 228-231. doi:10.5694/mja16.00448
40. ZHANG, W., XIA, S., XIAO, W., et al. A single-cell transcriptomic landscape of mouse testicular aging. In: *J Adv Res*. 2022, nr. 53, pp. 219-234. doi: 10.1016/j.jare.2022.12.007.

Ion Dumbraveanu, conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemitanu,
tel.: 069164009,
e-mail: ion.dumbraveanu@usmf.md