

# STRESZCZENIE

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Wpływ wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, skład ciała, gęstość mineralną kości, stężenie leptyny i białka C-reaktywnego u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem: prospektywne badanie kontrolowane z zastosowaniem „placebo”.

Piotr Dudek

Promotor: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

W Polsce, w 2015 roku liczba mężczyzn po 50 roku życia przekraczała 6 milionów. Szacuje się, że u około 2 do 6% tej populacji wystąpią objawy zależnego od wieku hipogonadyzmu.

Celem pracy była ocena wpływu wyrównywania niedoboru testosteronu na jakość życia, skład ciała, gęstość mineralną kości, stężenie leptyny, adiponektyny, białka C-reaktywnego u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem.

Materiał stanowiło 40 mężczyzn w wieku 50-65 lat, którzy zgłosili się do Poradni Endokrynologicznej z powodu klinicznych cech hipogonadyzmu takich jak: zaburzenia erekcji, osłabienie libido, uderzenia gorąca, zaburzenia snu, utrata pewności siebie oraz z potwierdzonym w dwóch kolejnych porannych próbkach krwi stężeniem testosteronu całkowitego poniżej 4 ng/ml. U wszystkich przeprowadzono szczegółowe badania kliniczne i laboratoryjne, których celem było wykluczenie pierwotnego i wtórnego hipogonadyzmu oraz chorób ogólnoustrojowych (nowotworów, cukrzycy, niewydolności serca, wątroby i nerek, choroby wieńcowej). Aby projekt spełniał wymogi badania prospektywnego, kontrolowane z zastosowaniem placebo, pacjentów podzielono na dwie grupy po dwudziestu mężczyzn, odpowiadające sobie pod względem wieku, wzrostu i masy ciała oraz stopnia nasilenia

klinicznych cech hipogonadyzmu. Jedna losowo wybrana grupa otrzymywała testosteron przez okres 12 miesięcy, a druga „placebo”. W grupie leczonej testosteronem podawano enantan testosteronu (Testosteronum Prolongatum® Jelfa a' 100 mg) w dawce 200 mg domięśniowo co dwa tygodnie. Grupa kontrolna otrzymywała „placebo”, podawane podobnie domięśniowo co dwa tygodnie. U każdego z badanych na wstępie oraz po 3 i 12 miesiącach leczenia przeprowadzono badanie kliniczne, z oceną wskaźnika masy ciała (BMI) i parametrów jakości życia oraz pobierano krew celem oznaczania stężenia testosteronu, lutropiny (LH), folitropiny (FSH), leptyny i białka C-reaktywnego. Stężenie adiponektyny i parametrów morfotycznych krwi oznaczano na wstępie i po 12 miesiącach. Ponadto, u wszystkich wyjściowo, oraz po 6 i 12 miesiącach leczenia przeprowadzono badanie ultrasonograficzne gruczołu krokowego oraz oznaczano stężenie antygenu PSA. Skład ciała i gęstość mineralną kości oceniano za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii promieniami rentgenowskimi (DXA) wyjściowo i po 12 miesiącach leczenia. Jakość życia analizowano na podstawie ankiety w/g zmodyfikowanej skali Likerta oceniającej negatywne i pozytywne wskaźniki jakości życia. Łącznie ankieta zawierała 15 pytań.

## WYNIKI

Uzupełnianie niedoboru testosteronu w grupie leczonej spowodowało po 12 miesiącach:

- istotny wzrost stężenia testosteronu ze średnio  $3,1 \pm 0,4$  ng/ml do  $7,2 \pm 1,3$  ng/ml ( $p < 0,001$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $3,3 \pm 0,5$  ng/ml; ( $p < 0,001$ ).
- istotne obniżenie stężenia gonadotropin; LH ze średnio  $4, \pm 2,2$  U/L do  $0,5 \pm 0,6$  U/L ( $p < 0,001$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $4,4 \pm 1,4$  U/L ( $p < 0,001$ ), FSH ze średnio  $7,5 \pm 3,4$  U/L do  $0,9 \pm 1,0$  U/L ( $p < 0,001$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $6,3 \pm 1,8$  U/L ( $p < 0,001$ ).
- istotne obniżenie stężenia leptyny ze średnio  $6,2 \pm 1,4$   $\mu$ g/L do  $4,0 \pm 1,2$   $\mu$ g/L ( $p < 0,05$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $6,9 \pm 2,8$   $\mu$ g/L ( $p < 0,001$ ).

- istotny wzrost stężenia adiponektyny ze średnio  $7,6 \pm 2,5$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  do  $9,4 \pm 2,8$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $p < 0,05$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $6,5 \pm 2,1$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  ( $p = 0,001$ ).
- obniżenie stężenia hsCRP ze średnio  $1,4 \pm 1,2$   $\text{mg}/\text{l}$  do  $1,0 \pm 1,0$   $\text{mg}/\text{l}$  ( $p < 0,05$ ), ale nie wykazano istotnych zmian w porównaniu do grupy „placebo”.
- spadek masy ciała ze średnio  $78,3 \pm 6,3$   $\text{kg}$  do  $77,0 \pm 5,7$   $\text{kg}$  ( $p < 0,05$ ), ale nie wykazano istotnych zmian w porównaniu do grupy „placebo”.
- obniżenie BMI ze średnio  $26,6 \pm 2,1$   $\text{kg}/\text{m}^2$  do  $26,1 \pm 1,8$   $\text{kg}/\text{m}^2$  ( $p < 0,05$ ), ale nie wykazano istotnych zmian w porównaniu do grupy „placebo”.
- istotny statystycznie spadek masy tłuszczu, ze średnio  $17,0 \pm 4,4$   $\text{kg}$  do  $15,6 \pm 4,0$   $\text{kg}$  ( $p < 0,05$ ), a w grupie „placebo” istotny wzrost z  $19,1 \pm 4,9$   $\text{kg}$  do  $19,9 \pm 5,2$   $\text{kg}$  ( $p < 0,05$ ). Po 12 miesiącach masa tłuszczu była istotnie statystycznie niższa w grupie leczonej testosteronem ( $p = 0,005$ ).
- wzrosła gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa ( $L_2-L_4$ ) ze średnio  $1,146 \pm 0,2$   $\text{g}/\text{cm}^2$  do  $1,184 \pm 0,2$   $\text{g}/\text{cm}^2$  ( $p < 0,05$ ) oraz w bliższym końcu lewej kości udowej ze średnio  $0,970 \pm 0,2$   $\text{g}/\text{cm}^2$  do  $1,010 \pm 0,2$   $\text{g}/\text{cm}^2$  ( $p < 0,05$ ), ale nie wykazano istotnych zmian w porównaniu do grupy „placebo”.
- spowodowało poprawę parametrów jakości życia; wskaźniki negatywne (drażliwość, przygnębienie, zmęczenie) istotnie zmniejszyły się, natomiast wskaźniki pozytywne (samopoczucie, sprawność intelektualna, koncentracja, sen, a także satysfakcja z życia seksualnego) istotnie się poprawiły ( $p < 0,001$ )
- wyjściowo stężenie leptyny w obu grupach dodatnio korelowało z masą ciała, BMI, masą tłuszczu, ilością tłuszczu w obrębie tułowia, stężeniem hsCRP. Po 12 miesiącach w grupie leczonej testosteronem dodatnia korelacja leptyny utrzymywała się tylko w stosunku do masy tłuszczu. Wyjściowo stężenie adiponektyny w obu grupach odwrotnie korelowało z masą ciała, BMI, masą tłuszczu, ilością tłuszczu w obrębie

tułowia, stężeniem białka hsCRP i leptyna. Po 12 miesiącach w grupie leczonej testosteronem ujemna korelacja stężenia adiponektyny utrzymywała się tylko w stosunku do masy ciała, BMI i hsCRP.

- istotnie wzrosło stężenie antygenu PSA ze średnio  $0,9 \pm 0,4$  ng/ml do  $1,2 \pm 0,5$  ng/ml ( $p < 0,05$ ), a w grupie „placebo” z  $0,9 \pm 0,5$  ng/ml do  $1,1 \pm 0,5$  ng/ml ( $p < 0,05$ ). Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie w żadnym z punktów czasowych.
- istotnie wzrósł hematokryt ze średnio  $44,6 \pm 2,7\%$  do  $48,2 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,05$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $44,7 \pm 3,0\%$  ( $p < 0,001$ ).
- istotnie wzrosło stężenie hemoglobiny ze średnio  $15,2 \pm 0,9$  g/dl do  $16,4 \pm 0,7$  g/dl ( $p < 0,05$ ) oraz w porównaniu do grupy „placebo”  $15,1 \pm 1,1$  g/dl ( $p < 0,001$ ).

## **WNIOSKI:**

Wyrównywanie niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn z zależnym od wieku hipogonadyzmem w porównaniu z grupą „placebo” wywiera korzystny wpływ na zdrowie, manifestujący się:

- poprawą samopoczucia, koncentracji, jakości snu, sprawności intelektualnej i fizycznej, wzrostem libido, zwiększeniem częstości porannych wzdodów oraz snów erotycznych i poprawą zaburzeń erekcji oraz zadowolenia z życia seksualnego.
- zmniejszeniem stężenia leptyny i zwiększeniem stężenia adiponektyny.
- zmniejszeniem masy tłuszczu.

Nie wykazano niekorzystnego wpływu na inne obiektywne wskaźniki zdrowia.

## **SUMMARY**

In Poland, the number of men over the age of 50 exceeded 6 million. It is estimated that about 2 to 6% of this population develops symptoms of age-related hypogonadism. Serum testosterone concentrations decrease as men age, but benefits of raising testosterone levels in older men have not been established.

The aim of this study was to evaluate the effect of testosterone replacement therapy on quality of life, body composition, bone mineral density, leptin, adiponectin and C-reactive protein in elderly men with the age-related hypogonadism.

We assigned 40 men between 50 to 65 years of age with clinical symptoms of hypogonadism such as erectile dysfunction, decreased libido, hot flashes, sleep disturbances, loss of confidence with a serum total testosterone concentration of less than 4 ng per milliliter to receive either testosterone or placebo for 12 months. All patients underwent a detailed clinical and laboratory examination to exclude the primary and secondary hypogonadism and systemic diseases (e.g. cancer, diabetes, heart failure).

Forty men were divided into two equal groups of twenty men, matched with age, height and body weight and severity of the clinical features of hypogonadism. One randomly selected group received testosterone intramuscularly (testosterone enanthate at a dose of 200 mg every two weeks), and the second group received "placebo" similarly administered intramuscularly every two weeks.

We measured concentrations of total testosterone, LH, FSH, leptin, C-reactive protein, adiponectin and PSA in serum and additionally hemoglobin and hematocrit. Body composition and bone mineral density was assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) at baseline and after 12 months of treatment.

## RESULTS

After 12 months, testosterone supplementation in the treated group resulted in:

- a significant increase of testosterone concentrations from  $3.1 \pm 0.4$  ng / ml to  $7.2 \pm 1.3$  ng / ml ( $p < 0.001$ ), and a marked increase when compared with "placebo" group ( $7.2 \pm 1.3$  ng / ml vs.  $3.3 \pm 0.5$  ng / ml;  $p < 0.001$ ).
- a significant decrease of gonadotropin concentrations: LH from  $4.0 \pm 2.2$  U / L to  $0.5 \pm 0.6$  U / L ( $p < 0.001$ ) and a marked decrease when compared to "placebo" group ( $0.5 \pm 0.6$  U / L vs.  $4.4 \pm 1.4$  U / L;  $p < 0.001$ ), and FSH from  $7.5 \pm 3.4$  U / L to  $0.9 \pm 1.0$  U / L ( $p < 0.001$ ) and a marked decrease when compared with "placebo" group ( $0.9 \pm 1.0$  U / L vs.  $6.3 \pm 1.8$  U / L;  $p < 0.001$ ).
- a significant decrease of leptin concentrations from  $6.2 \pm 1.4$  mg / L to  $4.0 \pm 1.2$  mg / L ( $p < 0.05$ ) and a marked decrease when compared with "placebo" group ( $4.0 \pm 1.2$  mg / L vs.  $6.9 \pm 2.8$  ug / L;  $p < 0.001$ ).
- a significant increase of adiponectin concentrations from  $7.6 \pm 2.5$  pg / ml to  $9.4 \pm 2.8$  pg / ml ( $p < 0.05$ ), and a marked increase when compared with "placebo" group ( $9.4 \pm 2.8$  pg / ml vs.  $6.5 \pm 2.1$  pg / ml;  $p = 0.001$ ).
- a significant decrease of CRP concentrations from  $1.4 \pm 1.2$  mg / l to  $1.0 \pm 1.0$  mg / l ( $p < 0.05$ ), but no significant changes were observed when compared to the results of "placebo" individuals.
- a decrease of body weight from  $78.3 \pm 6.3$  kg to  $77.0 \pm 5.7$  kg ( $p < 0.05$ ), but no significant changes were observed as compared with "placebo" group.
- a reduction of the mean BMI from  $26.6 \pm 2.1$  kg / m<sup>2</sup> to  $26.1 \pm 1.8$  kg / m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ), but no significant changes were observed when compared with "placebo" group.

- a significant reduction of fat mass, from  $17.0 \pm 4.4$  kg to  $15.6 \pm 4.0$  kg ( $p < 0.05$ ), and contrary a significant increase in group "placebo" from  $19.1 \pm 4.9$  kg to  $19.9 \pm 5.2$  kg ( $p < 0.05$ ). After 12 months, fat mass was significantly lower in the group treated with testosterone ( $p = 0.005$ ).
- an increase of bone mineral density at the lumbar spine (L2-L4) from  $0.2 \pm 1.146$  g / cm<sup>2</sup> to  $1.184 \pm 0.2$  g / cm<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ ) and the proximal end of the left femur from  $0.970 \pm 0.2$  g / cm<sup>2</sup> to  $1.010 \pm 0.2$  g / cm<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ) but no significant changes were observed when as compared with "placebo" group.
- an improvement in the quality of life (QOL) with a significant decrease of negative indicators of QOL (irritability, depression, fatigue), while the positive indicators of QOL (well-being, intellectual abilities, concentration, sleep, and satisfaction with sexual life) were significantly improved ( $p < 0.001$ ).
- at baseline serum leptin concentrations in both groups positively correlated with body weight, BMI, fat mass, the amount of fat within the body, levels of CRP. After 12 months a positive correlations of leptin in the treated group remained only in relation to the fat. At baseline adiponectin concentrations in both groups inversely correlated with body weight, BMI, fat mass, the amount of fat within the body, levels of CRP and leptin. After 12 months a negative correlation of adiponectin in the group treated with testosterone remained only in relation to body weight, BMI and CRP.
- a significant increase of PSA concentrations from  $0.9 \pm 0.4$  ng / ml to  $1.2 \pm 0.5$  ng / ml ( $p < 0.05$ ) while in "placebo" group increased from  $0.9 \pm 0.5$  ng / ml to  $1.1 \pm 0.5$  ng / ml ( $p < 0.05$ ). Differences between treated and non-treated group were not statistically significant at any time.

- a significant increase of hematocrit from  $44.6 \pm 2.7\%$  to  $48.2 \pm 2.5\%$  ( $p < 0.05$ ), and a marked increase was observed when compared with "placebo" group ( $48.2 \pm 2.5\%$  vs.  $44.7 \pm 3.0\%$ ;  $p < 0.001$ ).
- a significant increase of hemoglobin from  $15.2 \pm 0.9$  g / dl to  $16.4 \pm 0.7$  g / dl ( $p < 0.05$ ) and a marked increase was observed when compared with "placebo" individuals ( $16.4 \pm 0.7$  g / dl vs.  $15.1 \pm 1.1$  g / dl;  $p < 0.001$ ).

#### CONCLUSIONS:

Testosterone replacement therapy in elderly men with the age-related hypogonadism compared with "placebo" group has a beneficial effect on health, manifested by:

- improvement in mood, concentration, sleep, libido, increased frequency of morning erections and erotic dreams.
- a decreased leptin concentrations
- an increased adiponectin concentrations
- a reduction of fat mass.

No adverse effects on other objective indicators of health have been demonstrated.