

# Miehen ikääntymiseen liittyvien hormonimuutosten diagnostiikka ja hoito

Yleisin miehen ikääntymiseen liittyvä hormoni-muutos on kiveksen testosteronituotannon väheneminen. Siinä on kuitenkin suurta yksilöllistä vaihtelua, ja enemmistöllä vanhenevista miehistä kiveksen hormonitoiminta säilyy normaalina. On tärkeää, että hoitava lääkäri osaa diagnosoida luotettavasti testosteronikorvaushoidon tarpeen, on tietoinen vaihtoehtoisista hoitomuodoista sekä tuntee hormonikorvaushoidon todelliset vaikutukset ja riskitekijät.

**Ikääntymisen myötä** tapahtuu monenlaisia muutoksia hormonitasapainossa. Selvin näistä on naisen vaihdevuosien aikainen munasarjojen estrogeeni- ja progesteronituotannon lähes täydellinen tyrehtyminen. Miehellä yksinomaan ikääntymisestä johtuva androgeenituotannon heikentyminen on melko vähäistä – vain 0,5–1 % vuodessa 40 ikävuoden jälkeen (Kaufman ja Vermeulen 2005, Wu ym. 2008). Miehillä ja naisilla vähenee iän myötä kasvuhormonin, insuliininkaltaisen kasvutekijä 1:n sekä dehydroepiandrosteronin ja sen sulfaatin tuotanto (Lamberts ym. 1997). Sen sijaan lisämunuaisen kuorikerroksen glukokortikoidien ja kilpirauhasen hormonierityksessä tapahtuu vain varsin vähäisiä muutoksia.

Ikääntyminen ei ole yksinomaan kronologinen tapahtuma, vaan siihen liittyy samanaikaisia ympäristön ja elintapojen kumulatiivisia muutoksia, kuten fyysisen aktiivisuuden vähenemistä, lihomista, erilaisia kroonisia sairauksia sekä niiden aiheuttamia muutoksia

elintavoissa. Näiden vaikutukset hormonitasapainoon ovat usein voimakkaampia kuin ikääntymisen. Ikääntymiselle emme voi mitään, mutta ympäristön ja elintapojen seurannaisvaikutuksia voimme muokata ja näin vaikuttaa terveydentilaan ja elämänlaatuun.

## Miehen ikääntymiseen liittyvä hypogonadismi

Miehen ikääntyessä ilmenevällä hypogonadismilla on monta nimeä, joista yleisimpiä ovat miehen menopaussi ja andropaussi. Tilaa kuvaa kuitenkin paremmin nimitys ikääntymiseen liittyvä hypogonadismi (late onset hypogonadism, LOH). Oikein diagnosoidussa LOH:ssa todetaan samanaikaisesti seerumin pieni testosteronipitoisuus (TP) ja hypogonadismioireita. Oireet ovat samoja kuin nuoren miehen hypogonadismissa: heikentynyt potenssi ja libido, erektiiohäiriöt, vähentynyt lihasvoima ja -massa, elimistön lisääntynyt rasvapitoisuus, pienentynyt luuntiheys ja osteoporoosi, heikentynyt vitaalius, hauraus sekä masennus. Samanlaisia epäspesifisiä oireita esiintyy iän karttuessa kuitenkin myös ilman TP:n pienentymistä. Hypogonadismin ja epäspesifisten vanhenemisoireiden samankaltaisuus johtaa usein siihen virhepäätelmään, että LOH-tyyppiset oireet ovat aina merkki hypogonadismista. Kliinisten ja biokemiallisten löydösten tulee kuitenkin esiintyä samanaikaisesti – pieni TP tai oireet erikseen eivät oikeuta diagnoosiin.

Suurimmalla osalla vanhenevista miehistä **1099**

oireet ja pieni TP eivät osu yksiin. Hieman lukuja pyöristäen puolella LOH-oireisista miehistä on normaali TP ja puolella miehistä, joilla on pieni TP, ei ole LOH-oireita. Oireettoman pienen TP:n kliinistä merkitystä terveyden riskitekijänä ei ole selvitetty. Pieni TP tosin korreloituu suurentuneeseen kuoleman riskiin (Laughlin ym. 2008, Lehtonen ym. 2008), mutta löydösten syy-suhdetta ei ole selvitetty. Pieni TP onkin tavallinen löydös monien sairauksien yhteydessä.

Toinen diagnostinen ongelma on LOH-oireiston ja marginaalisesti pienentyneen TP-löydöksen labiilius. Sekä tuoreen yhdysvaltalaisen (Travison ym. 2008) että Turussa suoritetun tutkimuksen (Perheentupa ym., julkaisemattomia havaintoja) perusteella oireiden suhteen kriteerit täyttävä LOH on hävinnyt yli puolella miehistä uusintakäynnin aikaan. Ylipaino ennustaa parhaiten oireiden pysyvyyttä. LOH-diagnoosia ei siis tule tehdä yhden käyntikerran löydösten perusteella. Oireiden arvioimiseksi kehitetyt kyselylomakkeet eivät ole riittävän spesifisiä tukemaan LOH-diagnoosia (Wang ym. 2009).

## Testosteronipitoisuus ikääntyessä

Kivesten testosteronituotanto heikkenee miehen ikääntyessä (Kaufman ja Vermeulen 2005, Perheentupa ja Huhtaniemi 2009). Tuoreimman laajan LOH-tutkimuksen (European Male Ageing Study, EMAS, 3 200 miestä) (Huhtaniemi ym. 2008, Wu ym. 2008) perusteella seerumin TP pieneni ikävuosien 40–49 ja 70–79 välillä keskimäärin arvosta 17,6 nmol/l arvoon 15,9 nmol/l (0,5 %/v) ja vapaan testosteronin pitoisuus arvosta 350 pmol/l arvoon 230 pmol/l (1,1 %/v) (KUVA 1). Jälkimmäisen muutoksen suuruuden selittää samanaikainen plasman sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG:n) pitoisuuden kasvu, jolloin vapaan testosteronin suhteellinen osuus pienenee. Aivolisäkeperäisen luteinisoivan hormonin (LH:n) pitoisuus suurenee iän myötä osoittaen, että kiveksen toiminnan heikkeneminen on primaarista ja elimistö pyrkii kompensoimaan sitä lisääntyneellä LH-erityksellä.

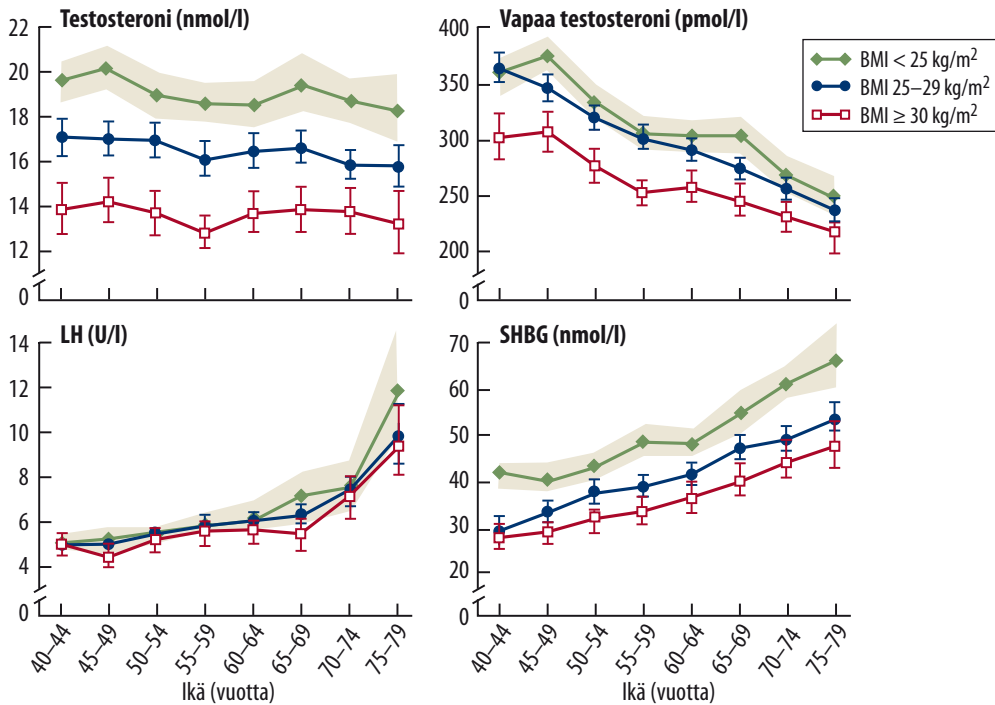
Jos pienen TP:n kriteerinä pidetään viitealueen alle jäävää pitoisuutta < 10 nmol/l, biokemiallaen hypogonadismin esiintyvyys kasvaa noin 8,5 %:sta 40–49-vuotiailla miehillä 13,5 %:iin 70–79-vuotiailla. Keskimäärin pieni TP esiintyy 11,3 %:lla 40–79-vuotiaista miehistä (Wu ym. 2008). Vapaan laskennallisen pitoisuuden perusteella hypogonadismin esiintyvyys kasvaa vanhimmissa ikäryhmissä kolminkertaiseksi.

Merkittävin tekijä testosteronituotannon vähenemisessä on ylipaino (erityisesti vyötärölihavuus) ja sen jälkeen erilaiset sairaudet (Wu ym. 2008). EMAS-aineistossa kehon painoindeksin suurentuessa arvosta alle 25 kg/m<sup>2</sup> arvoon yli 30 kg/m<sup>2</sup> kokonais-TP pieneni 4 nmol/l (KUVA 1). Jo lievä ylipaino (yli 25 kg/m<sup>2</sup>) pienentää seerumin TP:tä enemmän kuin iän karttumisen 40:stä 80 vuoteen. Vapaan testosteronin suhteen trendi oli samanlainen. Pieni TP onkin kehittyvän metabolisen oireyhtymän ja tyypin 2 diabeteksen riskitekijä (Laaksonen ym. 2004). Lisäksi ylipainon aiheuttama TP:n pieneneminen on luonteeltaan sekundaarista (ei kompensoivaa LH:n lisääntymistä), kun taas ikääntymiseen liittyy primaarinen kiveksen vajaatoiminta (LH-pitoisuus kasvaa) (KUVA 1). Liitännäissairauksien vaikutus TP:hen oli Wu ym. (2008) aineistossa samanlainen mutta heikompi kuin lihavuuden, kun taas kohtuullinen alkoholin käyttö ja tupakointi eivät pienentäneet TP:tä.

Suurin osa TP:n pienenemisestä iän myötä on siis estettävissä elintapoihin ja terveydentilaan vaikuttavilla interventioilla, joista tärkein on ylipainon välttäminen. Laihduttamisen onkin todettu suurentavan TP:tä (Niskanen ym. 2004). Tuntuu luontevammalta yrittää ensin vaikuttaa LOH-diagnoosin saaneen miehen elintapoihin ja hoitaa pitkäaikaisairaudet, ennen kuin harkitaan testosteronikorvaushoitoa.

## LOH-oireiden lisääntyminen ikääntyessä

Turussa tehdyssä kyselytutkimuksessa löydettiin positiivinen LOH-oireiden kertymä 30 %:lta 40–69-vuotiaista miehistä (Mäkinen



**KUVA 1.** Painoindeksin (BMI), iän ja hormonien suhde 40–79-vuotiailla EMAS-tutkimuksen 3 220 miehellä. Varjostettu alue ja pystyjanat kuvaavat keskiarvoa ja sen keskihajontaa (Wu ym. 2008).

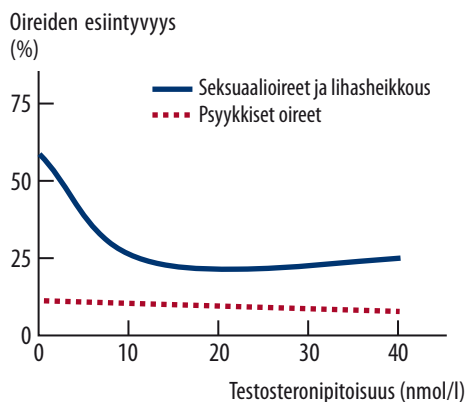
ym. 2007). Suurin iän myötä tapahtuva lisäys havaittiin seksuaalioireissa ja lihasheikkoudessa. Edellisten esiintyvyys kasvoi 30 %:sta 40–44-vuotiailla 67 %:iin 65–69-vuotiailla. Sen sijaan psyykkisissä oireissa, kuten väsymyksessä ja depressiossa, ei havaittu selvää ikäkorrelaatiota; nämä oireet itse asiassa lievenivät 55–60 ikävuoden jälkeen. Tutkimus osoitti myös, että seksuaaliongelmien saattavat olla ensioire ikääntyvän miehen terveydentilan heikkenemisestä, ja ne kannattaa aina selvittää tutkittaessa vanhenevia miespotilaita (Mäkinen ym. 2007).

EMAS-tutkimuksessa korreloitiin jokainen LOH-oire erikseen hormonipitoisuuksiin, jotta saataisiin selville niiden yhteys pieneen TP:hen (julkaisemattomia havaintoja). TP:n pienentyessä ainoastaan kolmen seksuaalioireen (harventuneet aamuerektiot ja seksuaalijätukset sekä erektiohäiriöt) ja yhden fyysisen oireen (heikentynyt lihasvoima) esiintyvyydet lisääntyivät. Tulokset osoittivat

selvästi, etteivät useimmat kysymykset LOH-oireistoa kartoittavissa kyselylomakkeissa (Heinemann ym. 2004, Morley ym. 2006) korreloi lainkaan seerumin TP:hen eivätkä näin ollen paranna diagnoosin osuvuutta. LOH:n kriteerit voidaan EMAS-tutkimuksen perusteella kiteyttää seuraaviin löydöksiin: pieni kokonais-TP (alle 10 nmol/l) ja vähintään kaksi seksuaalioiretta.

On lisäksi huomion arvoista, että jopa edellä mainittuja diagnostisesti merkittäviä oireita esiintyy kaikilla testosteronipitoisuuksilla (KUVA 2). Seksuaalioireita esiintyy noin 25 %:lla miehistä riippumatta seerumin TP:sta. Oireiden esiintyvyys alkaa suurentua, kun TP pienenee alle arvon 10 nmol/l ja saavuttaa noin 60 %:n esiintyvyyden pienemmillä TP-arvoilla. Testosteronihoito ei ole aiheellista, jos TP on yli 10 nmol/l, ja pienetkin pitoisuudet ovat vain noin puolella miehistä LOH-oireiden syynä.

Laajassa yhdysvaltalaisutkimuksessa (Mas- 1101



**KUVA 2.** Korrelaatio 40–79-vuotiaiden miesten seerumin kokonaistestosteronipitoisuuden ja ikääntymiseen liittyvän hypogonadismin (LOH) oireiden välillä. Mukailtu EMAS-tutkimuksen julkaisemattomista tuloksista.

sachusets Male Aging Study) saatiin LOH:n (pieni TP ja oireet) esiintyvyydeksi 3,1 % alle 40-vuotiailla miehillä, ja se suureni asteittain 17,8 %:iin yli 70-vuotiailla (Araujo ym. 2007). EMAS-tutkimuksessa luvut olivat 0,7 % ja 7,9 %. LOH:n esiintyvyys siis kasvaa odotetusti iän mukana, mutta vanhimmistakin miehistä suurin osa välttyy tältä syndroomalta.

## LOH:n laboratoriodiagnostiikka

Testosteronin määrittämiseen tarvittava verinäyte on otettava aamulla (klo 7–11), ja on muistettava, että akuutit sairaudet (esim. infektiot) pienentävät hormonin pitoisuutta, ja ne on siksi suljettava pois, jotta määrittäminen edustaisi normaalitilannetta. Todettu pieni arvo tulisi varmistaa toisella mittauksella. Monet erityisesti ikääntyvällä miehellä esiintyvät krooniset sairaudet (diabetes, keuhkohtaumatauti, tulehdukselliset nivel- ja munuaissairaudet, lihavuus, metabolinen oireyhtymä ja hemokromatoosi) pienentävät TP:tä ja ne on otettava huomioon tulosta tulkittaessa. Yleensä seerumin kokonais-TP:n määrittäminen riittää.

Yleisesti hyväksyttyä viitealuetta alarajaa ei ole, ja tavallisesti käytetään nuorten miesten viitearvoja. Jos TP on yli 12 nmol/l, on LOH epätodennäköinen. Arvon 8 nmol/l alittava pitoisuus on selvästi patologinen, ja jos löydös

toistuu ja potilaalla on spesifisiä LOH-oireita (seksuaaliongelmia ja heikentynyt lihasvoima), voidaan testosteronikorvaushoitoa ainakin koemielessä pitää aiheellisenä. Väli 8–12 nmol/l on epävarma alue, ja siihen osuva määrittystulos kannattaa tarkistaa ja määrittää vapaan testosteronin laskennallinen pitoisuus. Jos se on alle 225 pmol/l, on testosteronin puute todennäköistä. Kliinisessä käytössä olevat vapaan testosteronin suorat määrittämenetelmät ovat huonosti toistettavia eivätkä siten suositeltavia.

LH-määrittämisestä voi olla hyötyä rajatapauksissa, etenkin jos potilas on ylipainoinen. Tällöin hypogonadismi on yleensä sekundaarista eli TP on pienehkö ilman samanaikaisesti suurentunutta LH-pitoisuutta. Spesifisesti vanhenemiseen liittyvä hypogonadismi on taas primaarista (pieni TP ja suuri LH-arvo). Kiveksen toiminnan suhteen näyttää vallitsevan sama tilanne kuin kilpirauhasen: suuri LH-pitoisuus viitealueella olevan TP:n yhteydessä viittaa subkliiniseen hypogonadismiin, joka saattaa olla ensioire myöhemmin kehittyvästä LOH:sta. LOH:ssa on siis kolme alaryhmää, primaarinen, sekundaarinen ja kompensoitunut, ja diagnoosin tarkentaminen tällä tavalla saattaa olla merkityksellistä hoidon ja ennusteen arvioinnissa.

Myös muiden hormonijärjestelmien toiminta heikkenee iän myötä ja oireisto on hyvin samanlaista LOH:n kanssa (Lamberts ym. 1997). Näiden toimintojen säännönmukainen tutkiminen hormonimittauksilla (tyroksiini, dehydroepiandrosteroni ja sen sulfaatti, melatoniini, kasvuhormoni, insuliininkaltainen kasvutekijä 1) ei ole aiheellista ilman viitteitä spesifisestä häiriöstä. LH-pitoisuuden ollessa selvästi pieni on tärkeää selvittää aivolisäkkeen muuta toimintaa ja sulkea pois merkittävät sairaudet kuten kasvaimet. Prolaktiinin määrittämistä pidetään aiheellisenä, kun TP on alle 5 nmol/l (Wang ym. 2009).

## LOH:n hoito ja seuranta

Kun miehellä todetaan oireinen hypogonadismi, on tärkeää varmistua siitä, että mahdollisten pitkäaikaisairauksien hoito on kohdal-

laan. Nimenomaan diabetes, ylipaino, metabolinen oireyhtymä, keuhkohtaumatauti, verenpainetauti, tulehdukselliset nivelsairaudet, hyperprolaktinemia, psyykinen ja fyysinen stressi, hemokromatoosi, infektiot, kasvaimet, lääkkeet ja alkoholismi saattavat johtaa hypogonadismiin (Bhasin ym. 2006). Ylipainoon liittyvän hypogonadismin hoito kannattaa aloittaa laihdutuksella (Niskanen ym. 2004). Ylipainon välttäminen ja terveet elintavat ovat tehokkain keino estää LOH.

**Hoidon aloittaminen ja esitutkimukset.** Suomessa saatavissa olevat testosteronivalmisteet ja niiden ominaisuudet on esitetty **TAULUKOSSA**. Antotavasta riippumatta tavoitteena tulee olla normaali tai lähes normaali nuoren miehen testosteronipitoisuus. Lyhytvaikutteisilla preparaateilla jäljitellään paremmin hormonin fysiologista vuorokausivaihtelua ja vältetään suprafysiologiset pitoisuudet. Ruiskeita käytettäessä esiintyy vähemmän imeytymisestä johtuvaa yksilöllistä vaihtelua; toisaalta pitoisuudet ruiskeen jälkeen ja ennen seuraavaa annosta vaihtelevat huomattavasti (Srinivas-Shankar ja Wu 2006). Kapselien ongelmina

ovat kohtalaisen huono imeytyminen ja erittäin suuri vaihtelu testosteronipitoisuuksissa.

Eturauhasen syövän mahdollisuus on selvitettävä ennen testosteronihoidon aloitusta prostataspesifisen antigeenin (PSA) määrittämisellä ja eturauhasen tunnustelulla (TPR). Suuren riskin potilaille ja PSA- tai TPR-löydöksen ollessa poikkeavia voidaan tehdä eturauhasen kaikututkimus, mutta se ei missään tapauksessa kuulu rutiinitutkimuksiin ennen hoitoa. Hoitamaton eturauhasen syöpä on testosteronihoidon ehdoton vasta-aihe, samoin miehillä harvinainen rintasyöpä. Menestyksekkäästi hoidetun eturauhassyövän jälkeen testosteronihoito ei liene täysin mahdotonta, jos potilaalla on tyypillisiä ja hankalia LOH-oireita ja hän on ollut riittävä kauan oireeton syövän hoidon jälkeen. Myös hankalaoireinen eturauhasen liikakasvu on testosteronihoidon suhteellinen vasta-aihe. Obstruktion hävitessä onnistuneen hoidon myötä myös testosteronihoidon vasta-aihe häviää. Merkittävä polysyttemia (hematokriitti yli 0,52), hoitamaton uniapnea ja sydämen vaikea vajaatoiminta on hoidettava kuntoon ennen kuin testoste-

**TAULUKKO.** Suomessa käytössä olevat testosteronivalmisteet ja niiden ominaisuuksia sekä arvioidut päiväkustannukset tavanomaisilla annoksilla. Kaikki valmisteet kuuluvat ylempään erityiskorvausryhmään hoidettaessa aivolisäkkeen etulohkon vajaatoimintaa tai sukupuolirauhasen vaikeaa vajaatoimintaa. Srinivas-Shankarin ja Wun (2006) katsauksessa on käsitelty myös valmisteita, jotka eivät ole meillä markkinoilla.

Geneerinen nimi	Testosteroni	Testosteroni-undekanoaatti	Testosteroni-undekanoaatti	Testosteronipropionaatti, -fenylipropionaatti, -isokapronaatti, -dekanoaatti
Kauppanimi	Testogel Tostran	Panteston	Nebido	Sustanon "250"
Antotapa	ihon kautta	suun kautta aterian kanssa	lihakseen, ei voi ottaa itse	lihakseen, ei voi annostella itse
Annos	25–100 mg/vrk	40–200 mg/vrk	1 000 mg 10–12 viikon välein	250 mg 2–4 viikon välein
Testosteronipitoisuus fysiologinen	kyllä	usein ei	kyllä	ei koko ajan
Hoidon teho hyvä	kyllä	ei	kyllä	kyllä
Paikallinen kipu/ärsytys	harvoin	ei	kyllä	kyllä
Hoidon hinta päivässä	2,16 € / 50 mg 2,72 € / 60 mg	1,45 € / 120 mg	147,39 € / 1 2 viikkoa 1,75 €/vrk	10,26 € / 3 viikkoa 0,49 € /vrk

## YDINASIAI

- » Seerumin testosteronipitoisuus pienenee miehen ikääntyessä noin 0,5–1 % vuodessa.
- » Hypogonadismoireet ja testosteronipitoisuus korreloivat huonosti.
- » Todellinen ikääntymiseen liittyvä hypogonadismi (= toistetusti pieni testosteronipitoisuus ja spesifiset oireet) on harvinaista.
- » Ennen testosteronihoitoa on arvioitava vaihtoehtoisten hoitotoimenpiteiden tarve (laihdutus, terveet elämäntavat, perussairauksien tasapaino).

ronihoitoa on turvallista aloittaa (Calof ym. 2005).

On tärkeää seurata LOH-oireita hoidon aikana. Elleivät ne helpota, on tarkistettava, että hoidolla on saatu aikaan riittävä TP. Jos oireet säilyvät, vaikka TP on normaalistunut, on hoito syytä lopettaa. Täytyy muistaa, että silloinkin, kun TP on pieni, LOH-oireet johtuvat vähintään puolella miehistä muusta kuin pienestä TP:stä. Hoidon tehoa ja turvallisuutta on syytä arvioida huolellisesti kolme kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Ellei selvää tehoa saavuteta tässä ajassa, kannattaa hoito lopettaa, ja haittavaikutusten ilmaantuessa hoito on nopeasti keskeytettävä.

**Vaikutukset.** Viime vuosina on julkaistu paljon artikkeleita LOH:n androgeenikorvaushoidosta, mutta useimmat niistä käsittelevät puutteellisesti kontrolloituja ja riittämättömällä aineistolla tehtyjä alkuperäistutkimuksia tai ovat epäluotettavia katsauksia, jotka nojautuvat kirjoittajien henkilökohtaisiin havaintoihin ja kontrolloimattomaan näyttöön. Tieteelliseen näyttöön perustuvia tutkimuksia on aiheesta edelleen yllättävän vähän.

Kahdessa tuoreessa meta-analyysissä on arvioitu androgeenikorvaushoidon vaikutuksia miesten seksuaalitoimintoihin LOH:ssa (Isidori ym. 2005a, Bolona ym. 2007). Suuri osa vaikutuksista on ollut marginaalisia ja usein tilastollisesti ei-merkittäviä. Yksittäis-

tutkimusten luotettavuutta rajoittaa lisäksi ilmeinen julkaisuharha: positiivisella tuloksella on suurempi todennäköisyys tulla julkaistuksi. Tutkimukset paljastivat, että jos miehen seerumin TP:n perustaso on alle 12 nmol/l, testosteronihoito paransi jossain määrin seksuaalitoimintoja. Hoidon teho oli sitä parempi, mitä matalampi TP:n lähtötaso oli, mutta mitään vaikutusta ei havaittu, jos lähtötaso oli normaali.

Kaksi meta-analyysiä on selviteltyt testosteronihoidon vaikutuksia luuntiheyteen osteoporoosin ehkäisemiseksi (Isidori ym. 2005b, Tracz ym. 2006). Yksittäistutkimuksia on aiheesta vähän, niiden kesto on ollut lyhyt, ne ovat kooltaan riittämättömiä, ja myös niiden osalta esiintyy julkaisuharhaa. Kaiken kaikkiaan havaittiin lihaksensisäisellä (mutta ei transdermaalisella) testosteronihoidolla olevan merkitsevä vaikutus lonkkaluun, mutta ei reisiluun kaulan luuntiheyteen. Ilman tietoja hoitojen vaikutuksista luunmurtumien esiintymiseen ei kuitenkaan voida tehdä luotettavia päätelmiä niiden kliinisestä merkityksestä. Yksittäisissä hyvin kontrolloiduissa ja riittävän pitkissä tutkimuksissa on havaittu, että testosteronin vaikutus luustoon saavuttaa huippunsa vasta kahden vuoden hoidon jälkeen ja vaikutusten ilmentymiseksi TP:n lähtötason on oltava matala (Snyder ym. 2000).

Ottenbacherin ym. (2006) meta-analyysi androgeenihoidon vaikutuksista vanhenevan miehen lihasvoimaan osoitti kohtalaisen vaikutuksen ikääntyvien miesten lihasvoimaan. Tämä ei ole yllättävää, koska sama vaikutus on vääjäämättömästi todettu nuoremmilla miehillä myös testosteroniannoksen kasvaessa yli fysiologisten pitoisuuksien (Bhasin ym. 1996). Jälleen raportointiharha saattaa painottaa liiaksi positiivisia havaintoja.

**Testosteronihoidon haittavaikutukset ja riskit.** Pitävää osoitusta ei ole testosteronihoidon eturauhassyöpää tai eturauhasen hyväläatuisuutta liikakasvua lisäävästä vaikutuksesta eikä subkliinisen eturauhassyövän etenemisestä kliinisesti havaittavaksi taudiksi (Roddam ym. 2008). Toisaalta testosteroni kiistatta stimuloi paikallisesti edenneen ja metastasoineen eturauhassyövän kasvua sekä pahentaa sen oireita

(McConnell 1995). Mahdollista testosteronihoitoa suunniteltaessa tulee potilaalle selvittää huolellisesti potentiaaliset edut, riskit ja seurannan välttämättömyys. Vuosia kestävä hoidon mahdollista vaikutusta eturauhassyövän riskiin ei vielä tunneta. On arvioitu, että hoidosta seuraavan 30 %:n riskin suureneman toteamiseksi tarvittaisiin vähintään viiden vuoden seuranta yli 6 000 miehen satunnaistussa aineistossa (Bhasin ym. 2003).

Pienellä TP:llä ja suurentuneella kardiovaskulaaririskillä on yhteys, mutta sen syysuhde on epäselvä. Riittävää tutkimustietoa pitkäaikaisen testosteronihoidon vaikutuksesta kardiovaskulaaririskeihin ei myöskään ole. Sydän- ja verisuonisairauksien oireiden ja riskitekijöiden huolellinen seuranta erityisesti riskiryhmissä on tärkeää, koska suprafysiologiset TP:t vähentävät HDL-kolesterolia ja lisäävät potentiaalisesti kardiovaskulaarisairauden riskiä (Hartgens ym. 2004).

## Lopuksi

Ikääntymiseen liittyy TP:n pieneneminen, mutta vain osalla miehistä muutos on kliinisesti merkittävä ja siihen liittyy oireita, tavallisimmin seksuaalitoiminnoissa. Testoste-

ronituotannon heikkeneminen liittyy usein ylipainoon, ja ensimmäiseksi tuleekin pyrkiä elintapamuutoksilla tilanteen normalistamiseen. Ehkäisevä ylipainon välttäminen lienee tehokkain keino välttää LOH:lta.

Testosteronihoidolla voidaan lievittää oireita oikein valituilla potilailla, joiden oireilu on pysyvää ja TP on toistettujen määritysten mukaan pienentynyt. On kuitenkin syytä muistaa, että testosteronin puute aiheuttaa oireita vain osalle potilaista. Hoidon yhteydessä on syytä seurata etenkin eturauhasta ja kardiovaskulaaritautilien riskiä. Pitkäaikaisen hoidon riskejä ei vielä tunneta, ja hoitopäätös tehdään yhdessä potilaan kanssa huolellisen informoinnin jälkeen. Hoito on syytä keskeyttää, jollei sillä ole vaikutusta oireisiin. ■

### ILPO HUHTANIEMI, professori

Department of Reproductive Biology  
Hammersmith Campus, Imperial College London  
Du Cane Road  
London W12 ONN  
ja Turun yliopiston biolääketieteen laitos, fysiologia  
Kiinamylynkatu 10  
20520 Turku

### ANTTI PERHEENTUPA, dosentti

Turun yliopiston biolääketieteen laitos, fysiologia  
ja TYKS:n naistenklinikka

#### SIDONNAISUUDET:

Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

## Summary

### Diagnosis and therapy of male hormonal changes related to aging

The most common male hormonal change related to aging is the decrease of testosterone production by the testicle. It is, however, subject to large individual variation and the testicular hormonal function remains normal in the majority of aging men. It is important that the attending physician can reliably diagnose the need for testosterone replacement therapy, is aware of alternative forms of therapy, and recognizes the actual effects and risk factors of hormone replacement therapy.

## KIRJALLISUUTTA

- Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, ym. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4241–7.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, ym. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995–2010.
- Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003;24:299–311.
- Bhasin S, Storer TW, Berman N, ym. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996;335:1–7.
- Bolona ER, Uruga MV, Haddad RM, ym. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:20–8.
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, ym. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1451–7.
- Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BH. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med* 2004;38:253–9.
- Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male* 2004;7:211–8.
- Huhtaniemi IT, Pye SR, Limer KL, ym. increased estrogen rather than decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;91:277–84.
- Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, ym. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005(a);63:381–94.
- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, ym. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005(b);63:280–93.
- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833–76.
- Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, ym. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036–41.
- Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419–24.
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68–75.
- Lehtonen A, Huupponen R, Tuomilehto J, ym. Serum testosterone but not leptin predicts mortality in elderly men. *Age Ageing* 2008;37:461–4.
- Mäkinen JI, Perheentupa A, Raitakari OT, ym. Sexual symptoms in aging men indicate poor life satisfaction and increased health service consumption. *Urology* 2007;70:1194–9.
- McConnell JD. Prostatic growth: new insights into hormonal regulation. *Br J Urol* 1995;76 Suppl 1:5–10.
- Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006;53:424–9.
- Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, ym. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:208–15.
- Ottenbacher KJ, Ottenbacher ME, Ottenbacher AJ, ym. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1666–73.
- Perheentupa A, Huhtaniemi I. Ageing of the human ovary and testis. *Mol Cell Endocrinol* 2009;299:2–13.
- Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170–83.
- Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, ym. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2670–7.
- Srinivas-Shankar U, Wu FC. Drug insight: testosterone preparations. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:653–65.
- Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, ym. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2011–6.
- Travison TG, Shackelton R, Araujo AB, ym. The natural history of symptomatic androgen deficiency in men: onset, progression, and spontaneous remission. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:831–9.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, ym. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Androl* 2009;32:1–10.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, ym. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737–45.