

УДК 616.6:616-06

*Гайнутдинова А.Р.,
студент*

6 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

*Юсупов Б.Р.,
студент*

6 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

**СИНДРОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ (ХРУПКОСТИ) И
ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: НЕДОСТАТОЧНО ИЗУЧЕННАЯ
ВЗАИМОСВЯЗЬ**

Аннотация: Пожилые люди, как правило, испытывают более выраженные проявления ЭД по сравнению с теми, кто находится в хорошем состоянии здоровья, в первую очередь из-за аномалий, присутствующих в их физиологии. Потенциально ЭД может оказывать существенное влияние на психическое благополучие пожилых людей или тех, кто находится в уязвимом положении. Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что синдром старческой астении становится более выраженным по мере увеличения возраста.

Ключевые слова: синдром хрупкости; эректильная дисфункция; заместительная терапия тестостероном; тестостерона ундеканоат.

Abstract: Older adults tend to experience more severe ED manifestations compared to those in good health, primarily due to abnormalities present in their physiology. Potentially ED can have a significant impact on the mental wellbeing

of older people people or those in vulnerable situations. Our findings suggest that the syndrome of senile asthenia becomes more pronounced as age increases.

Keywords: *frailty syndrome; erectile dysfunction; testosterone replacement therapy; testosterone undecanoate.*

Введение

Физиологическая хронология старения, здоровья и болезней мужчин постепенна. Бездействие оси гипоталамус-передняя доля гипофиза-тестикула влияет на гормоны, биохимию и физиологию [1]. Мужская импотенция, или эректильная дисфункция (ЭД), - это неспособность получить или сохранить эрекцию полового члена [2].

ЭД страдают 150 миллионов мужчин во всем мире. К 2025 году численность мужчин с ЭД достигнет 322 миллионов [2]. Примерно у 20-40 % мужчин после 60 лет развиваются умеренные или тяжелые симптомы, что снижает качество их жизни. К 70 годам этот процент достигает 50 % [2-6]. Сексуальные дисфункции явно связаны с физиологическим, а не паспортным возрастом [6]. Пожилые люди теряют свои умственные и физические способности. Для понимания "неудачного старения" [6-8] мы используем фенотип хрупкости (FP) или индекс слабости (FI) в клинической практике.

Это состояние повышает риск падений, помещения в стационар, деменции, инвалидности и смерти [4]. Старческая астения может усугубить неблагоприятное воздействие лекарств и ускорить развитие болезни. Нарушение этого хрупкого баланса может повлиять на положительные и отрицательные эффекты любого лечения [7,9].

Старение связано с увеличением массы жировой ткани и снижением массы и силы скелетных мышц. Потеря мышечной массы в возрасте от 20 до 80 лет составляет 35 %. Потеря силы ухудшает физическую функцию и повышает риск [7,9].

Астеничные пожилые люди могут получать пользу от лечения ЭД и симптомов нижних мочевых путей (СНМП), но эти методы лечения не лишены неблагоприятных эффектов и рисков [8,10]. Альфа-блокаторы для лечения СНМП могут вызывать ортостатическую гипотензию, когнитивные нарушения и падения [11]. В то же время хирургические манипуляции увеличивают риск кровотечения, когнитивных нарушений, вызванных анестезией, делирием, инфекциями [5].

В данной статье приводится обзор литературы, позволяющий лучше понять синдром хрупкости и ЭД. Эта взаимосвязь недостаточно изучена из-за нехватки данных. Любое понимание этой связи может улучшить ведение пациентов с астенией.

Анализ отобранных статей

Распространенность ЭД в пожилом возрасте

По данным Li et al. [4], 77,13 % пожилых китайских мужчин страдают от ЭД, а 68,04 % относятся к категории слабых. У страдающих ЭД средний индекс массы тела (ИМТ), распространенность диабета и показатель Тилбургского индекса хрупкости (ТФИ) выше, чем у тех, кто не страдает ЭД.

И наоборот, люди с ЭД имеют более низкий годовой доход, более низкий уровень образования и нерегулярную половую жизнь (реже одного раза в неделю) ($p = 0,05$). В данном исследовании изучены факторы, связанные с ЭД. Показано, что независимыми переменными риска ЭД являются пожилой возраст, диабет, нерегулярная половая жизнь и более высокие показатели ТФИ. Существует сильная корреляция между возрастом и риском ЭД. Сахарный диабет также вносит значительный вклад в

вероятность развития ЭД. У пациентов с сахарным диабетом отношение шансов (ОШ) развития ЭД составляет 0,330, а 95-процентный доверительный интервал (ДИ) колеблется от 0,165 до 0,661. Это свидетельствует о том, что у больных диабетом риск развития ЭД ниже. Еще одним независимым фактором риска ЭД является наличие нерегулярных сексуальных контактов. ОР ЭД среди лиц, встречающихся нерегулярно, составляет 3,416, а 95%-ный ДИ колеблется от 1,874 до 6,229. Этот результат свидетельствует о том, что нерегулярная половая жизнь повышает вероятность развития ЭД. Наконец, существует корреляция между риском развития ЭД и показателями TFI. При 95%-ном ДИ от 0,846 до 0,970 ОР ЭД снижается на 0,906 на каждую единицу повышения баллов TFI. Согласно этим данным, более низкий риск ЭД связан с более высоким баллом TFI. После учета возраста результаты углубленного исследования оценки TFI в целом выявили отрицательную корреляцию с оценкой Международного индекса эректильной функции (IIEF) ($r = -0,134$, $p = 0,013$) [4].

Эффект заместительной терапии тестостероном (ЗТТ)

Гипогонадические пациенты

Метод тестостерона ундеcanoата (ТУ) может улучшить параметры, связанные с ожирением, у пациентов с гипогонадизмом [5]. К таким параметрам относятся масса тела, окружность талии и ИМТ. В ходе исследования, продолжавшегося в течение пяти лет, Яссин и коллеги [5] обнаружили, что лечение методом ТУ приводит к значительному снижению общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, уровня глюкозы в крови, гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и артериального давления у мужчин с гипогонадизмом. Также обнаружено повышение уровня холестерина липопротеина высокой плотности (ЛПВП). Терапевтическое

использование ТУ приводит к увеличению функции пениса и уменьшению дискомфорта в мышцах и суставах, что ведет к улучшению общего качества жизни по отношению к своему здоровью. Также обнаружена корреляция между размером окружности талии и качеством жизни. Исчерпывающий анализ не выявил никаких доказательств в пользу гипотезы о том, что длительная терапия ТУ повышает вероятность развития рака простаты [5].

Связь синдрома старческой астении с плохой сексуальной функцией

Согласно фенотипу хрупкости, по данным Lee et al. [6], 5% мужчин считаются хрупкими. Среднее значение индекса хрупкости составляет 0,18, а стандартное отклонение - 0,12. В настоящем исследовании использовалось несколько моделей линейной регрессии, в которых учитывались возраст, курение, алкоголь, жилищные условия, сопутствующие заболевания и депрессия. Согласно результатам анализа, хрупкость ассоциируется с нарушением сексуальной функции и дискомфортом, связанным с сексуальной функцией. Оказалось, что хрупкость связана с ЭД, даже после контроля тех же характеристик. ОР для фенотипа хрупкости составляет 1,99 (при 95% ДИ от 1,14 до 3,48), а индекс - 4,08 (при 95% ДИ от 2,63 до 6,36) [6].

Связь между уровнем тестостерона и старением

По данным Ko et al. [12], низкий уровень тестостерона отмечается у 626 из 2980 пожилых мужчин, принимавших участие в исследовании.

Этот вывод свидетельствует о высокой распространенности дефицита тестостерона в мужской группе, которая является объектом данного исследования. Курение ассоциируется с низким уровнем тестостерона,

высокой жировой массой, низкой мышечной массой и ограниченной физической активностью [12]; однако между курением и низким уровнем тестостерона нет никакой связи.

Синдром старческой астении

Среди пожилых людей распространены многочисленные заболевания. Синдром хрупкости в медицинском смысле обусловлена недостатками здоровья и функциональными ограничениями. Вследствие этих недостатков и ограничений восприимчивость к физическим нагрузкам может значительно увеличиться. Физиологический спад, который сопровождает старение, является основной причиной этого состояния [9]. Хрупкость относится к целому ряду состояний, которые могут проявляться в виде когнитивных и психологических проблем. Согласно наиболее ценному консенсусу в области медицины, хрупкость - это сложный синдром, который может быть вызван целым рядом причин. Он снижает силу, выносливость и физиологические функции, тем самым приводя к повышенной зависимости и риску смертности [9].

Наличие хрупкости, которая включает в себя хронологический и биологический возраст, является показателем здоровья [7]. Существует значительная корреляция между ЭД и хронологическим возрастом [7-9].

Эректильная дисфункция

ЭД может быть вызвана целым рядом различных обстоятельств. Повреждение нервов, сосудистые последствия, психогенные эффекты и гормональные нарушения - вот лишь некоторые примеры возможных побочных эффектов [2,4,13-15]. Выражается беспокойство распространённостью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Знание

факторов риска ССЗ необходимо для их профилактики и лечения. ЭД является значимым фактором, влияющим на развитие ССЗ [16].

Прекращение приема антидепрессантов, диуретиков и бета-блокаторов может помочь при ЭД [17]. Отказ от курения может привести к ухудшению состояния здоровья [9]. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 следует с осторожностью назначать пожилым пациентам с ослабленным здоровьем, которым был поставлен ошибочный диагноз стенокардии или ишемической болезни сердца [10]. Эти препараты могут вызывать такие симптомы, как диспепсия, головная боль, гиперемия, нарушения зрения и взаимодействие между лекарствами и пищей [12]. Эти эффекты могут быть более выраженными у ослабленных людей.

Возрастное снижение сексуальной активности, физической активности, функции сосудов, окислительный стресс, воспаление и изменения в метаболизме глюкозы являются основными причинами ЭД [4,18-21]. Из-за возрастных проблем у хрупких взрослых, на которые не обращают внимания, ЭД часто недолечивается и недодиагностируется [20]. При попытке понять и вылечить ЭД следует учитывать психические заболевания и сексуальную дисфункцию партнера-феминиста [4,18,22]. Ряд неврологических заболеваний связан с ЭД [23].

Физиологические изменения при старении

Процесс старения обычно приводит к увеличению количества жира в организме и уменьшению мышечной массы. С течением времени эти изменения становятся более заметными. Все большее число факторов способствует увеличению объема жировой ткани. Ароматаза, лептин, ингибитор активатора плазминогена-1, инсулинорезистентность и дислипидемии - все эти факторы...

Факторы, разрушающие ткань [24]. Запас и утилизация энергии зависят от жировой ткани, которая вызывает значительный интерес у научного сообщества.

Рост жировой ткани стимулирует активность ароматазы, которая, в свою очередь, снижает уровень тестостерона, превращая тестостерон в эстроген. Этот гормональный дисбаланс приводит к образованию висцерального жира [1]. Уровень лептина и резистентность к сулину повышаются при ожирении. Неспособность повышенного уровня лептина предотвратить набор веса запускает цикл гипогонадально-индуцированного ожирения. Этот цикл ответственен за развитие инсулинорезистентности и висцерального жира. Постепенное повышение инсулинорезистентности приводит к увеличению триглицеридов и снижению уровня липопротеина высокой плотности. Наличие дислипидемии ассоциируется с повышенным риском ССЗ [24,25]. Комплекс CHAOS состоит из ишемической болезни сердца, высокого артериального давления, диабета, ожирения и инсульта. Гипогонадальные заболевания могут периодически вызывать остеопению, усталость, тоску, проблемы со сном и сексуальную дисфункцию [1].

Гипогонадизм с поздним началом (ЛОН)

С возрастом количество физиологически активного свободного тестостерона у мужчин снижается на 2 - 4 % в год. Причиной ЛОН может быть низкий уровень тестостерона [5,9, 11,23]. У людей преклонного возраста уровень тестостерона в крови составляет 25 % [26].

Распространенность гипогонадизма у людей в возрасте 40-69 лет составляет от 6 до 12,3 % [5,9], и она увеличивается с увеличением возраста [27]. Андропауза, также известная как синдром ЛОН, поражает 2,4 миллиона мужчин в США [5,11]. В результате этого заболевания

снижаются либидо, сексуальное желание, скелетная мышечная масса и минеральная плотность костей [5,11,28,29]. Другие симптомы включают когнитивные нарушения, метаболический синдром и анемию [5,11,30]. Низкий тестостерон и симптомы со стороны нижних мочевых путей вызваны метаболическим синдромом [5,11]. ЛУТС и ЭД могут приводить к депрессии, снижению работоспособности и уровня энергии у мужчин [5,11].

Причины и последствия гипогонадизма

Недостаточная выработка половых гормонов, или гипогонадизм, может иметь первичные, вторичные или смешанные причины [26,31]. Первичный гипогонадизм обусловлен нарушениями в яичках, которые снижают уровень тестостерона и фертильность [26]. В этом случае у пациентов снижен тестостерон и повышены лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) [26]. Вторичный гипогонадизм обусловлен дисфункцией гипофиза и гипоталамуса и низким или нормальным уровнем ЛГ и ФСГ [26]. Смешанный гипогонадизм вызван эндокринными и репродуктивными проблемами [26]. Пожилые люди наиболее склонны к смешанному или вторичному гипогонадизму [26].

Снижение активности клеток Лейдига, функции гипофизарно-гипоталамической оси, потеря циркадных колебаний, увеличение количества глобулина, связывающего половые гормоны, изменение чувствительности тестостерона к ре-септорам, а также кардиометаболические и воспалительные маркеры могут снижать уровень тестостерона [26].

Мышечная масса, сила и уровень тестостерона могут уменьшаться, что снижает потребность в физических нагрузках [28]. Возрастные изменения приводят к увеличению жировой ткани и снижению мышечной

массы скелета без увеличения массы тела [7,32]. Мужчины и женщины вырабатывают эстроген из жира. Исследователи обнаружили повышенный уровень эстрогена у мужчин с ожирением. Уровень эстрадиола остается стабильным на протяжении всей жизни [1,33, 34]. Полученные данные в значительной степени обусловлены ароматизацией тестостерона и превращением эстрадиола в периферических тканях. Шунт тестостерон-эстрадиол" снижает уровень тестостерона и делает его физиологически неактивным во время кон-версии эстрадиола [1,33-35]. Это явление приводит к казуистическому снижению тестостерона и повышению эстрогена. Более высокое соотношение эстрогена и тестостерона (Е/Т) повышает выработку гонадотропинов [1,34-36]. Низкий уровень тестостерона и высокое соотношение Э/Т повышают кардиоваскулярный риск у здоровых мужчин [1,34,35]. Современные исследования связывают высокое соотношение эстрогена и тестостерона (Е/Т) с гиперэстрогенизмом, диабетом, инфарктом миокарда, гипертонией и дисфункцией глюкозо-инсулино-липидного обмена [37,38].

Гипогонадально-ожирительный цикл Cohen et al. [5] подразумевает, что при гипогонадизме увеличивается количество висцерального жира, что усугубляет гипогонадальный синдром. В этих физиологических условиях снижение веса увеличивает общий и несвязанный тестостерон [39].

Тестостерон и TRT

Андроген-депривационная терапия снижает сексуальное влечение, силу, длину и твердость ночной пенильной эрекции [5,40,41]. Однако тестостерон повышает сексуальное желание, эрекцию, о чем может свидетельствовать увеличение баллов по опроснику ПЕФ-5. Научные исследования связывают уровень тестостерона с эректильной функцией, сексуальной привлекательностью и сексуальной активностью [5,40,41].

TRT улучшает здоровье пациентов с гипогонадизмом, целостность костей, мышечную массу, спортивные способности, сексуальную активность и желание. Уровень тестостерона влияет на качество жизни, связанное со здоровьем [5,42]. Проведение ТРТ противопоказано при наличии у пациента рака предстательной железы, полицитемии, плохо контролируемой сердечной недостаточности, закупорки нижних мочевых путей или при показателе IPSS выше 19 [43-45]. Нет данных о том, что ТРТ повышает риск рака простаты [46-49]. Традиционные препараты на основе растений повышают уровень тестостерона [50].

Селективные модуляторы рецепторов андрогена (SARMs) могут совершить революцию в области TRT. Эти соединения воздействуют на рецепторы андрогенов, что делает их возможной альтернативой существующим методам. SARMs могут произвести революцию в заместительной терапии тестостероном благодаря своему уникальному механизму действия [51]. Они могут обеспечить анаболический эффект без опасностей, связанных с TRT [52]. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что они снижают развитие рака простаты [53], но для подтверждения этих данных необходимы дальнейшие исследования [9]. Решение о необходимости вмешательства у гипогонадиков принимает лечащий врач [54,55].

Ограничения статьи

Большинство публикаций систематических обзоров имеют большие выборки. Однако существуют ограничения, обусловленные конкретным контекстом. В исследованиях используется несколько методов оценки хрупкости и охватывается разнообразная популяция. Большинство исследований являются ретроспективными и нерандомизированными наблюдательными. Эти факторы подчеркивают необходимость проведения

более крупного многоцентрового рандомизированного исследования с использованием стандартного теста на хрупкость. Во многих исследованиях выявлены трудности с пониманием анкет, что может искажать информацию. Партнерши пожилых мужчин ошибочно исключаются из опросов.

Потенциальным ограничением данной статьи является то, что она представляет собой несистематический обзор и, как таковой, подвержена ограничениям, характерным для данного типа статей. Однако наша работа дает полезное представление об ЭД у пожилых немощных людей.

Выводы

Лечение ЭД может улучшить жизнь немощных, саркопенических пожилых мужчин. Лечение ЭД может показать хрупкость и риск ССЗ. Для профилактики тяжелой ЭД лицам с меньшей мышечной массой и задержкой шага может быть полезно получить обширную информацию о риске ЭД. При диагностике нестабильности врачи должны учитывать сексуальное здоровье. Более комплексная оценка здоровья, благополучия и качества жизни в пожилом возрасте может помочь людям сохранить или восстановить сексуальную функцию, несмотря на хронические заболевания и медицинские вмешательства. ЭД поражает немощных людей. Здоровье, либидо и мышечную массу можно улучшить с помощью ТРТ, которая, по-видимому, не повышает риск рака простаты. Пожилые люди могут предотвратить снижение тестостерона, занимаясь спортом, не куря и поддерживая здоровый вес.

Использованные источники:

[1] Baharun A, Said S, Arifiantini RI, Karja NWK. Correlation between age, testosterone and adiponectin concentrations, and sperm abnormalities in Simmental bulls. *Veterinary World*. 2021; 14: 2124–2130.

[2] ParkH, JangI, HanM, LeeH, JungH, LeeE, et al. Sarcopenia is associated with severe erectile dysfunction in older adults: a population-based cohort study. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2020; 35: 1245–1253.

[3] Salonia A, Castagna G, Saccà A, Ferrari M, Capitano U, Castiglione F, et al. Is Erectile Dysfunction a Reliable Proxy of General Male Health Status? The Case for the International Index of Erectile Function—Erectile Function Domain. *The Journal of Sexual Medicine*. 2012; 9: 2708–2715.

[4] Li C, Sun J, Zhao H, Dai T. Association between Frailty and Erectile Dysfunction among Chinese Elderly Men. *BioMed Research International*. 2020; 2020: 9247237.

[5] Yassin D, Doros G, Hammerer PG, Yassin AA. Long-Term Testosterone Treatment in Elderly Men with Hypogonadism and Erectile Dysfunction Reduces Obesity Parameters and Improves Metabolic Syndrome and Health-Related Quality of Life. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014; 11: 1567–1576.

[6] Lee DM, Tajar A, Ravindrarajah R, Pye SR, O'Connor DB, Corona G, et al. European Male Aging Study Group. Frailty and sexual health in older European men. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013; 68: 837–844.

[7] BellosTC, TzelvesLI, ManolitsisIS, KatsimperisSN, Berdem- pes MV, Skolarikos A, et al. Sarcopenia in Urinary Bladder Cancer: Definition, Prevalence and Prognostic Value in Survival. *Mædica*. 2022; 17: 427–435.

[8] Proietti M, Cesari M. Frailty: what is it? *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020; 1216: 1–7.

[9] Bellos TC, Tzelves LI, Manolitsis IS, Katsimperis SN, Berdem- pes MV, Skolarikos A, et al. Frailty and benign prostatic hy- perplasia: The thrilling underlying impact. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia: Organo Ufficiale [di] Società Italiana di Ecografia Urologica e Nefrologica/Associazione Ricerche in Urologia*. 2022; 94: 345–349.

[10] Jang IY, Lee CK, Jung HW, Yu SS, Lee YS, Lee E, et al. Urologic symptoms and burden of frailty and geriatric conditions in older men: the Aging Study of PyeongChang Rural Area. *Clin- ical Interventions in Aging*. 2018; 13: 297–304.

[11] Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, Maeda Y, Kitagawa Y, Mizokami A, et al. Lower Urinary Tract Symptoms are Asso- ciated with Erectile Function and Psychological Symptoms in Men with Late-Onset Hypogonadism Syndrome. *Lower Urinary Tract Symptoms*. 2014; 6: 151–156.

[12] Ko DH, Kim SE, Lee JY. Prevalence of Low Testosterone Ac- cording to Health Behavior in Older Adults Men. *Healthcare*. 2020; 9: 15.

[13] Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, Arya M. Erectile dysfunction. *BMJ: British Medical Journal/British Medical*. 2014; 348: g129.

[14] MacDonald SM, Burnett AL. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *The Urologic Clinics of North America*. 2021; 48: 513–525.

[15] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Brock G, Harper W. Erectile Dysfunction. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013; 37: S150–S152.

[16] Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013; 381: 153–165.

[17] Sheibani M, Ghasemi M, Dehpour AR. Lithium and Erectile Dysfunction: An Overview. *Cells*. 2022; 11: 171.

[18] Debasis B, Ann SP, Bhimrao FS, Sonia M. Erectile Dysfunction: A Review on Prevalence, Perceptions, Diagnosis and Management in India. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2020; 68: 57–61.

[19] Ostfeld RJ, Allen KE, Aspary K, Brandt EJ, Spitz A, Liberman J, et al. Vasculogenic Erectile Dysfunction: the Impact of Diet and Lifestyle. *The American Journal of Medicine*. 2021; 134: 310–316.

[20] Irwin GM. Erectile Dysfunction. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2019; 46: 249–255.

[21] Najari BB, Kashanian JA. Erectile Dysfunction. *JAMA*. 2016; 316: 1838.

[22] Mobley DF, Khera M, Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgraduate Medical Journal*. 2017; 93: 679–685.

[23] Moussa M, Papatsoris AG, Abou Chakra M, Dabboucy B, Fares Y. Erectile dysfunction in common neurological conditions: A narrative review. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia: Organo Ufficiale [di] Società Italiana di Ecografia Urologica e Nefrologica/Associazione Ricerche in Urologia*. 2020; 92: 371–385.

[24] Canat L, Cicek G, Atis G, Gurbuz C, Caskurlu T. Is there a relationship between severity of coronary artery disease and severity of erectile dysfunction? *International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology*. 2013; 39: 465–473.

[25] Miner M, Nehra A, Jackson G, Bhasin S, Billups K, Burnett AL, et al. All Men with Vasculogenic Erectile Dysfunction Require a Cardiovascular Workup. *The American Journal of Medicine*. 2014; 127: 174–182.

[26] Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the Aging Male Diagnosis, Potential Benefits, and Risks of Testosterone Replacement Therapy. *International Journal of Endocrinology*. 2012; 2012: 625434.

- [27] Samaras N, Samaras D, Lang P, Forster A, Pichard C, Frangos E, et al. A view of geriatrics through hormones. What is the relation between andropause and well-known geriatric syndromes? *Maturitas*. 2013; 74: 213–219.
- [28] Steidle CP. New advances in the treatment of hypogonadism in the aging male. *Reviews in Urology*. 2003; 5: S34–40.
- [29] Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*. 2020; 8: 1519–1529.
- [30] Vance ML. Andropause. *Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2003; 13: S90–S92.
- [31] Barkin J. Erectile dysfunction and hypogonadism (low testosterone). *The Canadian Journal of Urology*. 2011; 18: 2–7.
- [32] Rochira V. Late-onset Hypogonadism: Bone health. *Andrology*. 2020; 8: 1539–1550.
- [33] Tan RBW, Guay AT, Hellstrom WJG. Clinical Use of Aromatase Inhibitors in Adult Males. *Sexual Medicine Reviews*. 2014; 2:79–90.
- [34] Raman JD, Schlegel PN. Aromatase Inhibitors For Male Infertility. *The Journal of Urology*. 2002; 167: 624–629.
- [35] Loh NY, Humphreys E, Karpe F, Tomlinson JW, Noordam R, Christodoulides C. Sex hormones, adiposity, and metabolic traits in men and women: a Mendelian randomisation study. *European Journal of Endocrinology*. 2022; 186: 407–416.
- [36] Del Giudice F, Busetto GM, De Berardinis E, Sperduti I, Ferro M, Maggi M, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian Journal of Andrology*. 2020; 22: 360–367.

[37] Tamler R, Deveney T. Hypogonadism, Erectile Dysfunction, and Type 2 Diabetes Mellitus: what the Clinician Needs to Know. *Postgraduate Medicine*. 2010; 122: 165–175.

[38] Spark RF. Testosterone, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Current Urology Reports*. 2007; 8: 467–471.

[39] Hackett G. Metabolic Effects of Testosterone Therapy in Men with Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *Sexual Medicine Reviews*. 2019; 7: 476–490.

[40] As P, Nn T, Ka O, Jc H. Benefits and Consequences of Testosterone Replacement Therapy: a Review. *European Endocrinology*. 2013; 9: 59–64.

[41] Leung KMYB, Alrabeeah K, Carrier S. Update on Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men. *Current Urology Reports*. 2015; 16: 57.

[42] Yassin A, Nettleship JE, Talib RA, Almeahmadi Y, Doros G. Effects of testosterone replacement therapy withdrawal and re- treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters. *The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2016; 19: 64–69.

[43] Kathrins M, Doersch K, Nimeh T, Canto A, Niederberger C, Seftel A. The Relationship between Testosterone-Replacement Therapy and Lower Urinary Tract Symptoms: a Systematic Review. *Urology*. 2016; 88: 22–32.

[44] Ishay A, Tzemah S, Nitzan R, Jehassi A, Cohen M. Testosterone Management in Aging Males: Surveying Clinical Practices of Urologists and Endocrinologists in Israel. *Sexual Medicine*. 2019; 7: 409–417.

[45] Mian AH, Yang DY, Kohler TS. Current Management and Controversies Surrounding Andropause. *Urologic Clinics of North America*. 2022; 49: 583–592.

[46] Debruyne FMJ, Behre HM, Roehrborn CG, Maggi M, Wu FCW, Schröder FH, et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU International*. 2017; 119: 216–224.

[47] Mukherjee AG, Gopalakrishnan AV. Unlocking the mystery associated with infertility and prostate cancer: an update. *Medical Oncology*. 2023; 40: 160.

[48] Bassil N, Morley JE. Late-Life Onset Hypogonadism: a Review. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2010; 26: 197–222.

[49] Miranda EP, Torres LO. Late-onset hypogonadism: Prostate safety. *Andrology*. 2020; 8: 1606–1613.

[50] Kyarimpa C, Nagawa CB, Omara T, Odongo S, Ssebugere P, Lugasi SO, et al. Medicinal Plants used in the Management of Sexual Dysfunction, Infertility and Improving Virility in the East African Community: a Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2023; 2023: 6878852.

[51] Narayanan R, Coss CC, Dalton JT. Development of selective androgen receptor modulators (SARMs). *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018; 465: 134–142.

[52] Fonseca GWPD, Dworatzek E, Ebner N, Von Haehling S. Selective androgen receptor modulators (SARMs) as pharmacological treatment for muscle wasting in ongoing clinical trials. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2020; 29: 881–891.

[53] Nyquist MD, Ang LS, Corella A, Coleman IM, Meers MP, Christiani AJ, et al. Selective androgen receptor modulators activate the canonical prostate cancer androgen receptor program and repress cancer growth. *The Journal of Clinical Investigation*. 2021; 131: e146777.

[54] Bain J. Testosterone and the aging male: to treat or not to treat? *Maturitas*. 2010; 66: 16–22.

[55] Hellstrom WJG, Paduch D, Donatucci CF. Importance of hypogonadism and testosterone replacement therapy in current urologic practice: a review. *International Urology and Nephrology*. 2012; 44: 61–70.

[56] Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2019; 22: 12–19.

[57] Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, Lipshultz LI. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: a Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. 2016; 69: 1083–1090.

[58] Pearl JA, Berhanu D, François N, Masson P, Zargaroff S, Cashy J, et al. Testosterone Supplementation does not Worsen Lower Urinary Tract Symptoms. *The Journal of Urology*. 2013; 190: 1828–1833.

[59] Okada K, Miyake H, Ishida T, Sumii K, Enatsu N, Chiba K, et al. Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men with Late-Onset Hypogonadism. *American Journal of Men's Health*. 2018; 12: 1403–1408.

[60] Barkin J. Erectile dysfunction and low testosterone: cause or an effect? *The Canadian Journal of Urology*. 2010; 17: 2–11.