

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Links between testosterone and mood disorders in male patients – literature review

Dioniz Vysocki¹, Lukas Pilipavičius²

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

²Karoliniškės polyclinic, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Affective disorders (mood disorders), together with anxiety disorders, are the most common psychiatric disorders in the world, affecting women almost twice as more as men. Testosterone is thought to be a factor in this difference in vulnerability and resilience to stress. Testosterone replacement therapies for depressed or anxious men are gaining popularity with positive results, but deterioration in the rates of affective and anxiety disorders in anabolic steroid users has also been described.

Aim. Conduct a literature review on affective disorders, find and present existing associations with testosterone in male patients.

Methods: A literature review was conducted on the PubMed database, using the keywords: „affective disorders“, „mood disorders“, „anxiety disorders“, „testosterone“, „testosterone replacement therapy“, „anabolic steroids“. Articles published in the last 10 years in English were selected for the analysis.

Results. Serum testosterone levels are found to be reduced in both depressed and bipolar male patients. Anxiety disorders are also more prevalent in hypogonadal patients compared to the healthy male population. Prescribed testosterone replacement therapy has a positive clinical effect in mild to moderate depression and is increasingly prescribed. Synthetic testosterone, used as an anabolic steroid, is associated with a mood destabilising effect, with hypomania and major depression in short and long term use, respectively.

Conclusions. Low serum testosterone levels are associated with affective and anxiety disorders in male patients. Testosterone replacement therapy has a positive effect on mild to moderate disorders, but high doses of synthetic testosterone are associated with mood destabilising effects.

Keywords: affective disorders, anxiety disorders, testosterone, replacement therapy, anabolic steroids.

Testosterono ir afektinių sutrikimų sąsajos vyriškos lyties pacientams – literatūros apžvalga

Dioniz Vysocki¹, Lukas Pilipavičius²

¹Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva

²Karoliniškių poliklinika, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Afektiniai sutrikimai (AS), arba kitaip – nuotaikos sutrikimai, kartu su nerimo sutrikimais yra dažniausi psichiatriniai sutrikimai pasaulyje, moteris paveikiantys beveik dukart daugiau negu vyrus. Manoma, kad testosteronas yra veiksnys, lemiantis tokį pažeidžiamumo ir atsparumo stresui skirtumą. Daugelyje Vakarų šalių populiarėja testosterono pakaitinės terapijos, skiriamos ne pagal paskirtį (angl. *off-label*) depresiją ar nerimo sutrikimą turintiems vyrams, kurios pasižymi teigiamais rezultatais, tačiau aprašomas ir Priešingas poveikis nuotakai ir nerimui vartojant anabolinius steroidus.

Tikslas. Atlikti afektinių sutrikimų literatūros apžvalgą, surasti esamas sąsajas su testosteronu vyriškos lyties pacientams ir jas pristatyti.

Metodika. Literatūros paieška atlikta „PubMed“ duomenų bazėje, naudojant raktažodžius: „afektiniai sutrikimai“, „nerimo sutrikimai“, „testosteronas“, „testosterono terapija“, „anaboliniai steroidai“. Iš mokslinės literatūros šaltinių atrinktos temą atitinkančios publikacijos, paskelbtos per paskutinius 10 metų anglų kalba.

Rezultatai. Tiek depresija, tiek bipoliniu afektiniu sutrikimu sergančių vyriškos lyties pacientų serumo testosterono lygiai randami sumažėję. Nerimo sutrikimai taip pat labiau paplitę tarp hipogonadiškų pacientų lyginant su sveika vyrų populiacija. Skiriama pakaitinė testosterono terapija turi teigiamą klinikinį efektą lengvo ir vidutinio sunkumo depresijai ir yra skiriama vis dažniau. Sintetinis testosteronas, vartojamas kaip anabolinis steroidas, susijęs su nuotaiką destabilizuojančiu efektu, pasižymi hipomanija ir ilgalaikė depresija vartojant trumpą ir ilgą laiką atitinkamai.

Išvados. Žemi serumo testosterono kiekiai siejami su afektiniais ir nerimo sutrikimais vyriškos lyties pacientams. Pakaitinė testosterono terapija pasižymi teigiamu efektu lengvo ir vidutinio sunkumo sutrikimams, tačiau didelės dozės sintetinio testosterono susijusios su nuotaiką destabilizuojančiu efektu.

Raktažodžiai: afektiniai sutrikimai, nerimo sutrikimai, testosteronas, pakaitinė terapija, anaboliniai steroidai.

1. Įvadas

Afektiniai sutrikimai (AS), arba kitaip – nuotaikos sutrikimai, yra dažniausia psichiatrinė patologija pasaulyje, dažniausiai pasireiškianti kartu su nerimo sutrikimu. Dažniausias nuotaikos sutrikimas yra depresija, nuo kurios kenčia net 5 proc. pasaulio populiacijos (1). Tačiau šis rodiklis bene dvigubai didesnis moterų tarpe – skaičiuojama, kad depresija sergančių moterų ir vyrų dažnis yra apie 1,7:1 (2). Tokia koreliacija siejama su lytinio hormono testosterono (toliau – T) koncentracija serume ir manoma, kad šis hormonas yra neuroaktyvus steroidas, veikiantis nuotaiką ir atsparumą stresui bei pasižymintis protekciniais veiksniais nuo distiminių sutrikimų – tyrimų metu skirtas T padidino serotonino išsiskyrimą smegenų branduoliuose ir aktyvino neuroplastišką hipokampo formavimąsi (3-5). Kol kas nėra žinoma, ar blogesnius AS rodiklius moterų tarpe lemia mažas T kiekis organizme, ar kiti moteriškų lytinių hormonų pokyčiai ciklo metu. Tačiau sumažėjusi T koncentracija kraujyje tiesiogiai siejama su AS vyriškos lyties pacientams – ištyrus hipogonadiškus pacientus, net trečdalis jų (30-35%) turėjo depresijos simptomų kartu su gyvenimo kokybės ir kognityvinės funkcijos sutrikimais (1). Tiriant depresija ir bipoliniu afektiniu sutrikimu sergančius vyrus, didžiąjai daliai jų taip pat randamas sumažėjęs T kiekis kraujyje (6). Stebint tokias tendencijas, tęsti hormono, kaip galimo medikamentinio gydymo AS, klinikiniai tyrimai. Įdomu tai, kad nuotaiką gerinantis hormono poveikis pastebėtas jau XIX a., dr. Charles Brown-Sequard injekavus sau gyvulių testosterono ir pajutus hipomaniją, tačiau tik 1969 m. iškelta hipotezė, kad depresija vyrams susijusi su hipogonadizmu (7). Pakaitinė testosterono terapija (angl.

testosterone replacement therapy, toliau – TRT) išpopuliarėjo XX-XXI a. sandūroje kaip ne pirmos eilės farmakoterapija lengvos ir vidutinės eigos depresijai, distiminiams sutrikimams ir kitiems gydymo būdams (antidepresantams ir psichoterapijai) atspariems AS. Meta-analizių duomenimis, toks gydymo būdas buvo veiksmingas ne tik sumažinant depresinius simptomus, bet ir gerinant bendrą gyvenimo kokybę, ypač vyresnių nei 60 m. vyrų tarpe (8). Tokie tyrimų rezultatai buvo džiuginantys, tačiau buvo pranešama, kad T farmakoterapija susijusi su daug nepageidaujamų poveikių. Abejonės mokslinėje bendruomenėje įnešė ir duomenys, kad anabolinius androgeninius steroidus (sintetinį testosteroną) vartojantys vyrai patiria nuotaiką destabilizuojančius efektus – T būdingą nuotaikos pakilimo efektą ir hipomaniją steroidus vartojant trumpą laiką ir išsivysčiusią depresiją vartojimą tęsiant ilgą laiką (9). Tiek AS, tiek hipogonadizmas tampa vis labiau aktuali problema vyrų tarpe (10), todėl publikuojama gausu mokslinių tyrimų, aptariančių testosterono poveikį vyrų afektiniams sutrikimams.

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje „PubMed“. Paieškai naudoti raktažodžiai: „afektiniai sutrikimai“ (angl. *affective disorders*), „nerimo sutrikimai“ (angl. *anxiety disorders*), „testosterone“ (angl. *testosterone*), „pakaitinė testosterono terapija“ (angl. *testosterone replacement therapy*), „anaboliniai androgeniniai steroidai“ (angl. *anabolic androgenic steroids*). Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba ir publikuotos 2014-2024 metais. Atsižvelgus į visus kriterijus, šioje literatūros

apžvalgoje remtasi 24-iais moksliniais straipsniais.

3. Rezultatai

3.1. Sumažėjęs testosterono kiekis

Maža T koncentracija kraujyje dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus vyrams, kuriems dėl amžiaus ir gretutinių ligų pasireiškia funkcinis (s. vėlyvasis) hipogonadizmas. Jiems dažniau nei eugonadiniams vyrams pasireiškia tokie simptomai kaip disforija, mažas energingumas ir gyvybingumas, irzlumas, asertyvumo stoka ir depresija (11). Tiriant prostatos vėžiu sergančius ir androgenų deprivacijos terapija gydomus asmenis, jiems taip pat buvo būdingi depresiniai simptomai ir nerimas, ir beveik penktadaliui jų buvo nustatyta klinikinė depresija (12, 13). Daugeliu klinikinių tyrimų patvirtinta, kad dviejų dažniausių AS – depresijos ir bipolinio afektinio sutrikimo – diagnozėms būdinga sąsaja su paciento kraujyje randamu sumažėjusiu T kiekiu (14). 2018 m. atlikto tyrimo duomenimis, tiriant vyrus, kurių T koncentracija kraujyje buvo mažesnė nei 12,8 mmol/L, net 90 proc. jų atitiko klinikinės depresijos kriterijus (15). Įvertinta, kad hipogonadiniams subjektams, kurie šiuo metu nepasižymi AS būdingais simptomais, yra dvigubai padidėjusi rizika susirgti depresija penkerių metų laikotarpyje (16).

3.2. Pakaitinė testosterono terapija

Tokie sisteminių ir meta-analizių duomenys nurodė pakaitinės testosterono terapijos tyrimų poreikį. 2018 m. atlikta grupė septynių tyrimų, pavadintų Testosterono Tyrimais (angl. *Testosterone Trials*) yra iki šiol didžiausias atliktas TRT veiksmingumo ir naudos tyrimas vyresniems nei 65 metų vyrams, kuriems pasireiškė funkcinis hipogonadizmas.

Nustatyta, kad vartojant T farmakoterapiją tiriamiesiems pagerėjo nuotaika ir sumažėjo depresiniai ir nerimo simptomai (17-19). Tokie patys rezultatai nustatyti ir 2014 m. atliktos meta-analizės metu (20). 2017 m. tyrimas patvirtina ir papildo informaciją, kad TRT ne tik mažina distiminius simptomus, bet ir gerina bendrą gyvenimo kokybę (vertinta fizinė, psichinė, socialinė, emocinė būseną)(21). Tyrimų metu stebima, kad didesnis TRT poveikis stebimas jaunesnio amžiaus (< 60 metų) vyrams, kuriems koreguojama T koncentracija kraujyje pasižymi reikšmingu poveikiu AS (22), ir yra pats veiksmingiausias <45 metų vyrams (23). 2019 m. atlikta sisteminė apžvalga reziumavo 27-ių tyrimų duomenis ir nustatė, kad TRT pasižymi reikšmingu antidepresiniu poveikiu hipogonadiškiems vyrams, lyginant su placebo (24). Taip pat nustatyta, kad efektas priklauso nuo skiriamos dozės ir buvo geriausias skiriant dideles T dozes (>500 mg/sav.). Gerai žinomas tiek T ir erektilinės funkcijos, tiek afektinių (nuotaikos ir nerimo) ir seksualinės funkcijos sutrikimų ryšys, todėl neatmetant galimybės, kad pacientui seksualinės funkcijos sutrikimai gali sukelti AS dėl susijusios psichologinės naštos, hipogonadinių pacientų gydymas testosteronu gali būti naudingas psichologiniams simptomams tiek tiesiogiai, tiek netiesiogiai. Visgi svarbu paminėti, kad reikšmingas TRT poveikis pasiektas pacientams, sergantiems ne sunkios formos, o lengvos ir vidutinės eigos depresija bei distimija – nuolatinės, lėtinės eigos depresiniu sutrikimu. II tipo bipoliniu afektiniu sutrikimu sergantiems pacientams, kuriems taip pat randama žema T koncentracija serume, TRT turi poveikį depresinio epizodo metu, tačiau duomenų apie terapijos poveikį hipomanijos ir

manijos būsenoms nepakanka. Dėl tokių radinių ir toliau laikoma, kad vyrų afektinių sutrikimų pirmo pasirinkimo gydymas yra psichiatrinis ir psichoterapinis, tačiau esant neveiksmingam pirmos eilės gydymui indikuotina ištirti paciento testosterono kiekio serume koncentraciją ir esant hipogonadizmui paskirti TRT, veiksmingai veikiančią AS ir nerimą.

3.3. Anaboliniai androgeniniai steroidai

Anaboliniai androgeniniai steroidai (AAS) vis dažniau pasiekiami rinkoje ir naudojami tiek profesionalų, tiek sportininkų mėgėjų. Tai testosterono ir daugybės jo sintetinių analogų mišinys, modifikuotas taip, kad stiprintų jų anabolinį, o ne androgeninį poveikį. Nors AAS skatina baltymų ir raumenų sintezę bei mažina kūno riebalų kiekį, jų vartojimas pasižymi ilgu sąrašu sunkių šalutinių somatinių reiškinių ir psichiatrinų (valgymo, nuotaikos ir šizo-afektinių) sutrikimų ir pirmuoju psichotiniu epizodu (9). 2015 m. sisteminės apžvalgos metu nustatyta, kad AAS vartojant trumpą laiką ir mažomis (fiziologinėmis) dozėmis pasireiškia T būdingas teigiamas poveikis nuotakai sveikai populiacijai ir distimikams bei lengva/vidutine depresija sergantiems asmenims (tiek vyrams, tiek moterims). Deja, didžioji dauguma AAS vartotojų steroidus vartoja suprafiziologinėmis dozėmis, ilgą laiką (tyrimo metu subjektai AAS vidutiniškai vartojo 2 metus ir ilgiau) ir neretai kenčia nuo dismorfinio kūno sutrikimo, dėl kurio preparatų vartojimas tampa neracionalus. Ilgas AAS vartojimas susijęs su ilgalaikė depresija ir nerimo sutrikimu, kurie pablogėja bandant mesti steroidų vartojimą, o šie sutrikimai savo ruožtu susiję su didesne savižudybės rizika. Šio tyrimo rezultatai apriboti tuo, kad didžioji dalis tiriamųjų buvo jauno amžiaus (<40 metų) asmenys ir sintetinių

testosteroną vartojo suprafiziologinėmis dozėmis. Tai ilgalaikėje perspektyvoje lėmė neigiamą poveikį jų psichologinei sveikatai ir ryškiai didesnę riziką susirgti afektiniu ar nerimo sutrikimu ar jiems pablogėti. Lyginant su 2019 m. sisteminės apžvalgos duomenimis, kad vartojama TRT efektyviausia afektiniams sutrikimams gydyti didelėmis suprafiziologinėmis dozėmis, būtina paminėti, kad T vartotas asmenų, kuriems hormono koncentracija kraujyje buvo sumažėjusi.

4. Išvados

Sumažėjusi testosterono koncentracija serume vyrams susijusi su didesniu afektinių ir nerimo sutrikimų dažniu ir išsivystymo rizika. Pakaitinė testosterono terapija gali būti veiksmingas distiminių ar lengvos/vidutinės eigos depresijos gydymas hipogonadiškiems vyrams. Tačiau suprafiziologinės testosterono dozės eugonadiškiems vyrams gali sukelti arba pabloginti afektinius ir nerimo sutrikimus.

Literatūros šaltiniai

1. Indirli R, Lanzi V, Arosio M, Mantovani G, Ferrante E. The association of hypogonadism with depression and its treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 10;14:1198437.
2. Baxter AJ, Scott KM, Ferrari AJ, et al. Challenging the myth of an “epidemic” of common mental disorders: trends in the global prevalence of anxiety and depression between 1990 and 2010. *Depress Anxiety*. 2014;31:506–16.
3. Gould TD, Georgiou P, Brenner LA, et al. Animal models to improve our understanding and treatment of suicidal behavior. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(4):e1092.

4. Carrier N, Saland SK, Duclot F, He H, Mercer R, Kabbaj M. The anxiolytic and antidepressant-like effects of testosterone and estrogen in gonadectomized male rats. *Biol Psychiatry*. 2015; 78(4): 259-269.
5. Wainwright SR, Workman JL, Tehrani A, et al. Testosterone has antidepressant-like efficacy and facilitates imipramine-induced neuroplasticity in male rats exposed to chronic unpredictable stress. *Horm Behav*. 2016; 79: 58-69.
6. Zito S, Nosari G, Pignoni A, Moltrasio C, Delvecchio G. Association between testosterone levels and mood disorders: A minireview. *J Affect Disord*. 2023 Jun 1;330:48-56.
7. de Wit AE, Giltay EJ, de Boer MK, et al. Plasma androgens and the presence and course of depression in a large cohort of men. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;130:105278.
8. Amanatkar HR, Chibnall JT, Seo BW, Manepalli JN, Grossberg GT. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry*. 2014.
9. Piacentino D, Kotzalidis GD, Del Casale A, Aromatario MR, Pomara C, Girardi P, Sani G. Anabolic-androgenic steroid use and psychopathology in athletes. A systematic review. *Curr Neuropharmacol*. 2015 Jan;13(1):101-21.
10. Spaziani M, Carlomagno F, Tarantino C, Angelini F, Vincenzi L, Gianfrilli D. New perspectives in functional hypogonadotropic hypogonadism: beyond late onset hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 29;14:1184530.
11. Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology*. 2020 Nov;8(6):1598-1605.
12. Alwhaibi A, Alsanea S, Almadi B, Al-Sabhan J, Alosaimi FD. Androgen deprivation therapy and depression in the prostate cancer patients: review of risk and pharmacological management. *Aging Male*. 2022 Dec;25(1):101-124. doi: 10.1080/13685538.2022.2053954. PMID: 35343371.
13. Nead KT, Sinha S, Yang DD, Nguyen PL. Association of androgen deprivation therapy and depression in the treatment of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2017;35:664.e1–664.e9.
14. Hauger RL, Saelzler UG, Pagadala MS, Panizzon MS. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing Men. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Dec;23(6):1259-1273.
15. Smith JB, Rosen J, Colbert A. Low serum testosterone in outpatient psychiatry clinics: addressing challenges to the screening and treatment of hypogonadism. *Sex Med Rev* (2018) 6(1):69–76.
16. Wainberg M, Kloiber S, Diniz B, McIntyre RS, Felsky D, Tripathy SJ. Clinical laboratory tests and five-year incidence of major depressive disorder: a prospective cohort study of 433,890 participants in the UK Biobank. *Transl Psychiatry*. 2021;11:380.
17. Matsumoto AM. Testosterone replacement in men with age-related low testosterone: what did we learn from the Testosterone Trials? *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2019;6:34–41.
18. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, Gill TM, Barrett-Connor E, Swerdloff RS,

Wang C, Ensrud KE, Lewis CE, Farrar JT, Cella D, Rosen RC, Pahor M, Crandall JP, Molitch ME, Resnick SM, Budoff M, Mohler ER, 3rd, Wenger NK, Cohen HJ, Schrier S, Keaveny TM, Kopoperdahl D, Lee D, Cifelli D, Ellenberg SS. Lessons from the Testosterone Trials. *Endocr Rev.* 2018;39:369–386.

19. Yeap BB, Page ST, Grossmann M. Testosterone treatment in older men: clinical implications and unresolved questions from the Testosterone Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:659–672.

20. Yeap BB. Hormonal changes and their impact on cognition and mental health of ageing men. *Maturitas.* 2014;79:227–235.

21. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 16:e015284.

22. Amanatkar HR, Chibnall JT, Seo BW, Manepalli JN, Grossberg GT. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry.* 2014; 26(1): 19-32.

23. Wu F, Zitzmann M, Heiselman D, et al. Demographic and clinical correlates of patient-reported improvement in sex drive, erectile function, and energy with testosterone solution 2. *J Sex Med.* 2016; 13(8): 1212-1219.

24. Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiat.* 2019;76:31–40.