

# Testosterone, depression, and cognitive impairment in men: an attempt at practical analysis.

**B.M. Vornyk**

Kyiv Research Center of Sexology, Andrology and Reproduction

Cognitive impairment (CI) accompanies the aging process and is manifested by difficulties with memorization, learning, concentration and decision-making, which greatly complicates the daily life of the suffering subject. In addition, medical care and social adaptation of these patients are costly and put a significant strain on the health care system. According to a forecast by G. Corona's group, the number of people with CIs will increase significantly in the coming years, reaching 131.5 million by 2030. To date, a significant amount of researches has been conducted to uncover the mechanisms of development and risk factors of CI in order to develop effective prevention and treatment programs. Age-related decline in testosterone levels are among the potentially modified risk factors of CI.

**The objective:** to analyze the role of testosterone in pathogenesis of cognitive impairment and depression and the possibilities of testosterone therapy to correct them.

**Materials and methods.** Evidence was collected from the study publications and meta-analyzes exploring the role of testosterone in pathogenesis, prevention and correction of cognitive impairment and depression over the past five years and preliminary analysis of data from our own study involving 547 men with hormonal disorders.

**Results.** Cerebral vessels are the target for the direct (via androgen receptors) and indirect (via influence on cardiovascular risk factors) action of androgens. The testosterone insufficiency is associated with both metabolic and cardiovascular disorders (hypertension, diabetes, hyperlipidemia, obesity), as well as depression and CI. Serum-free-testosterone and free testosterone index are the most sensitive biomarkers of testosterone insufficiency in patients with depression and CI. The corrective effect of testosterone therapy (TT) on depression and CI depends on their severity and levels of androgens: a clinically and statistically significant effect was registered in mild disorders with androgen deficiency.

The findings of the meta-analysis do not support the use of TT for improving attention, memory (working, verbal, visual), executive function, speech, visual-motor and visual-spatial abilities in subjects with eugonadism and hypogonadism. According to preliminary analysis of the results of our study, the nature of psycho-emotional disorders is determined by the sexual constitution (SC): weak type of SC (feminine men) is associated with the higher incidence of anxiety, the strong type of SC – with propensity for depression, the middle type of SC – with aggression. Thus, testosterone, estrogens, vasopressin, and adrenaline levels should be measured in patient with aggression.

**Conclusions.** Despite the importance of androgens for mood and cognitive functions, and their synchronous decline during the aging process, the place of TT in the prevention/ correction of whole spectrum of CIs is still unclear. It is obvious now that TT can be justified in patients with mild disorders and proven androgen signal attenuation, but in most cases has no independent meaning. Further studies to find optimal TT indications and regimes are mandatory.

**Keywords:** cognitive impairment, dementia, depression, brain, testosterone, therapy.

## Тестостерон, депресія та когнітивні порушення у чоловіків: спроба практичного аналізу

**Б.М. Ворнік**

Когнітивні порушення (КП) супроводжують процес старіння і проявляються труднощами із запам'ятовуванням, навчанням, концентрацією уваги та прийняттям рішень, що значно ускладнює повсякденне життя суб'єкта, який ними страждає. Крім того, медичне обслуговування та соціальна адаптація таких пацієнтів є дорогими та створюють значне навантаження на систему охорони здоров'я. За прогнозом групи Г. Корони, в найближчі роки кількість людей з КП значно зросте і до 2030 року досягне 131,5 млн осіб. На сьогодні проведено значний обсяг досліджень, спрямованих на розкриття механізмів розвитку та факторів ризику КП з метою розроблення ефективних програм профілактики та лікування. Вікове зниження рівня тестостерону належить до потенційно модифікованих факторів ризику КП.

**Мета дослідження:** аналіз ролі тестостерону в патогенезі когнітивних порушень і депресії та оцінювання можливості терапії тестостероном для їхньої корекції.

**Матеріали та методи.** Докази були зібрані з наукових публікацій і мета-аналізів, що вивчають роль тестостерону у патогенезі, профілактиці та корекції когнітивних порушень та депресії за останні п'ять років, а також попереднього аналізу даних власного дослідження за участю 547 чоловіків із гормональними порушеннями.

**Результати.** Судини головного мозку є мішенню для прямої (через вплив на андрогенні рецептори) та опосередкованої (через вплив на фактори серцево-судинного ризику) дії андрогенів. Недостатність тестостерону пов'язана як з метаболічними, так і серцево-судинними порушеннями (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія, ожиріння), а також з депресією та КП. Сироватковий вільний тестостерон та індекс вільного тестостерону є найбільш чутливими біомаркерами недостатності тестостерону у пацієнтів із депресією та КП. Коригувальна дія терапії тестостероном (ТТ) на депресію та КП залежить від їхньої вираженості та рівня андрогенів: клінічно та статистично значущий ефект зареєстрований при легких розладах на фоні андрогенного дефіциту.

Результати мета-аналізу не дають підстав для використання ТТ для покращення уваги, пам'яті (робочої, вербальної, зорової), виконавчої функції, мови, зорово-моторних та зорово-просторових здібностей у суб'єктів з еугонадизмом та гіпонадизмом. Згідно з попереднім аналізом результатів цього дослідження, характер психоемоційних порушень визначається статевою конституцією (СК): слабкий тип СК (жіночність чоловіків), що пов'язаний з більш високою частотою тривожності, сильний тип СК – зі схильністю до депресії, проміжний тип СК – з агресією. Отже, у пацієнтів з агресією слід вимірювати рівні тестостерону, естрогенів, вазопресину та адреналіну.

**Заключення.** Незважаючи на важливість андрогенів для настрою та когнітивних функцій та синхронність їх зниження у процесі старіння, місце ТТ у профілактиці/корекції всього спектра КП залишається незрозумілим. На сьогодні очевидно, що ТТ може бути виправдана у хворих з легкими порушеннями та доведеним ослабленням андрогенного сигналу, але в більшості випадків не має самостійного значення. Необхідні подальші дослідження для пошуку оптимальних показань та режимів ТТ.

**Ключові слова:** когнітивні порушення, деменція, депресія, мозок, тестостерон, терапія.

## Тестостерон, депресія та когнітивні порушення у мужчин: попытка практичного аналізу Б.М. Ворник

Когнітивні порушення (КН) супроводжують процес старіння і проявляються труднощами з запоминанням, обученням, концентрацією уваги та прийняттям рішень, що значительно ускладнює повсякденну життя страждущого суб'єкта. Крім того, медичне обслуговування і соціальна адаптація таких пацієнтів являються дорогостоящими і створюють значительну навантаження на систему охорони здоров'я. По прогнозу групи Г. Корони, в найближчі роки кількість людей з КН значительно зростатиме і до 2030 року досягне 131,5 млн осіб. Сьогодні проведено значительний обсяг досліджень, направлених на розкриття механізмів розвитку і факторів ризику КН з метою розробки ефективних програм профілактики і лікування. Возрастное зниження рівня тестостерона відноситься до потенціально модифіцируемым факторам ризику КН.

**Цель исследования:** аналіз ролі тестостерона в патогенезі когнітивних порушень і депресії і оцінка можливості терапії тестостероном для їх корекції.

**Матеріали та методи.** Доказательства були зібрані з наукових публікацій і мета-аналізів, що вивчають роль тестостерона в патогенезі, профілактиці і корекції когнітивних порушень і депресії за останні п'ять років, а також попереднього аналізу даних власного дослідження з участю 547 чоловіків з гормональними порушеннями.

**Результаты.** Судини головного мозку являються мішенню для прямого (впливаючи на андрогенні рецептори) і опосередкованого (впливаючи на фактори серцево-судинного ризику) дії андрогенів. Недостаточність тестостерона пов'язана з метаболічними, так і з серцево-судинними порушеннями (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія, ожиріння), а також з депресією і КН. Сывороточный свободный тестостерон і індекс вільного тестостерона являються найбільш чутливими біомаркерами недостаточності тестостерона у пацієнтів з депресією і КН. Коригуюче діє терапія тестостероном (ТТ) на депресію і КН залежить від їх вираженості і рівня андрогенів: клінічно і статистично значимий ефект зареєстровано при легких розладах на фоні андрогенного дефіциту. Результати мета-аналізу не дають підстав для використання ТТ для покращення уваги, пам'яті (робочої, вербальної, зрительної), виконавчої функції, мови, зорово-моторних і зорово-просторових здібностей у суб'єктів з еугонадизмом і гіпонадизмом. Згідно з попереднім аналізом результатів цього дослідження, характер психоемоційних порушень визначається статевою конституцією (СК): слабкий тип СК (жіночність чоловіків) пов'язаний з більш високою частотою тривожності, сильний тип СК – зі схильністю до депресії, проміжний тип СК – з агресією. Таким чином, у пацієнтів з агресією слід вимірювати рівні тестостерону, естрогенів, вазопресину та адреналіну.

**Заключення.** Незважаючи на важливість андрогенів для настрою і когнітивних функцій і синхронність їх зниження у процесі старіння, місце ТТ у профілактиці/корекції всього спектра КН залишається незрозумілим. Сьогодні очевидно, що ТТ може бути виправдана у хворих з легкими порушеннями і доведеним ослабленням андрогенного сигналу, але в більшості випадків не має самостійного значення. Необхідні подальші дослідження для пошуку оптимальних показань і режимів ТТ.

**Ключевые слова:** когнітивні порушення, деменція, депресія, головний мозок, тестостерон, терапія.

The number of people living with depression, cognitive impairment, dementia, and Alzheimer's disease in the modern world is proliferating, making dementia one of the most serious problems of this century. According to forecasts by G. Corona et al. [1], cognitive impairment and dementia will increase dramatically in the coming years, affecting more than 131.5 million people by 2030. At the same time, the authors note that vascular diseases play the most crucial role in the pathogenesis of memory impairment in aging men.

At the same time, many other studies have shown that depression also plays a vital role in the development of dementia, including Alzheimer's disease; depression, especially in older age, can either increase the risk of dementia or even become its prodromal stage [2].

In addition, many other factors increase the risk of depression, dementia, and cognitive disorders, such as marital status, social activity, educational level, physical activity, smoking, alcohol abuse, hypertension, obesity, diabetes mellitus, hormonal disorders, including hypogonadism. Blood vessels play a crucial role in the pathogenesis of depression, cognitive impairment, and dementia, especially the state of the brain's vascular network.

In recent years, the results of scientific research have paid more and more attention to the indirect pathways of testosterone's effects on the body, including cognitive disorders [3]. And some preclinical and clinical data indicate a possible contribution to the development of cognitive impairment age-related decline in testosterone [1].

Over the past decades, interest in the ability of testosterone to influence the development or course of depression has grown significantly. There have been many different studies in the scientific literature on the effects of Testosterone replacement therapy (TRT) on cognitive impairment and depression.

A review of scientific publications and meta-analyses over the past five years demonstrates a lack of consensus on the role of testosterone in the prevention and correction of depression and cognitive impairment, including dementia.

C. Abi-Ghanem, L.S. Robison and K.L. Zuloaga [4] in their study demonstrated that androgens affect the vasculature of the brain. Moreover, the cerebral vasculature is a target for the direct action of androgens since it expresses several sex steroid receptors and metabolizing enzymes. But at the same time, the action of androgens on the vasculature of the brain is complex, as they have been shown to have both protective and harmful effects depending on age, dose of androgens, and process of disease.

In addition to the direct effects of androgens on the brain's vasculature, androgens also affect other vascular risk factors. In men, low androgen levels are closely associated with metabolic and cardiovascular diseases, including hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obesity, which significantly increase the risk of stroke and VCID. Thus, a better understanding of the interaction of androgens with the brain's vasculature in physiological and pathological conditions are of key [4].

In a study conducted by M. Zitzmann [5], a significant positive effect of TRT was obtained in patients with depression, anxiety, and cognitive impairment compared with the placebo group, the positive mechanism of action of which is explained by the indirect effect of testosterone through improved blood flow, the formation of stress resistance and impact on the reward system.

Meta-analysis of random effects of 27 RCTs, including 1890 men [6], showed that testosterone treatment is associated with a significant reduction in depressive symptoms compared with placebo. Meta-regression models suggest a significant interaction of testosterone treatment with different dosages and symptom variability at baseline.

At the same time, a 2020 study by Z. Chen, X. Shen, K. Tian et al. [7] was aimed at determining the relationship between serum testosterone levels and symptoms of depression in the adult male population.

A survey of 1166 men found that the mean levels of total testosterone, sex hormone-binding globulin, and luteinizing hormone were significantly higher in the group with depressive symptoms than those without depression. However, serum-free-testosterone and free testosterone index (FTI) was significantly lower in the depressive group than in the non-depressed group. In addition, the mean FTI was negatively correlated with the Beck Depression Scale score in the multiple linear regression model (95% CI: 3.274 to 0.406). Based on the results, the authors conclude that it is the decrease in the level of bioactive testosterone that may be a factor in depression in adult men, and FTI may be the most sensitive biomarker reflecting the level of bioavailable testosterone in patients with depression. At the same time, there is a connection between testosterone and TAU protein level [8]. Many indications point to an association between low testosterone levels, poor

cognitive function, and a high risk of AD, and these associations are more pronounced in men than in women.

In a review of small placebo-controlled RCTs, A. Kielan, D. Gorostiza, A. Mosiłek and co-authors [9] investigated the effect of testosterone replacement therapy (TRT) on depression symptoms in patients with late-onset testosterone deficiency. In patients with mild clinical depression, TRT has been shown to reduce symptoms of depression, except for patients with major depressive disorder. This effect was not observed in men with severe depressive disorders. In non-depressed patients, TRT decreases depressive symptom scores; however, the clinical value is challenging to measure.

According to the results of longitudinal studies, other researchers share a similar opinion on the conflicting effect of testosterone on depression. The unclear association between sex hormones and symptoms of depression according to the results of longitudinal studies is shared by other researchers [10, 11, 12].

At the same time, in their work, C.R. Buskbjerg, C.H. Gravholt, H.R. Dalby, and co-authors give an opposite opinion [13]. They analyzed a systematic review and meta-analysis of TRT and male cognitive functioning. They noted that TRT does not improve cognitive function in men with normal testosterone levels and has a controversial improvement in cases of testosterone decline. The authors point out that there is no justification for prescribing testosterone for cognitive impairment, especially in the absence of clinical signs of hypogonadism.

The work of G. Corona et al. is of great interest [14], in which authors summarized and discussed all the information obtained from the available experimental studies in animals. In addition, they performed a meta-analysis of data from all randomized, placebo-controlled trials (RCTs) published to date. The authors concluded that only limited preclinical and clinical data could confirm the possible contribution of testosterone to the pathogenesis of age-related cognitive impairment. In addition, the meta-analysis did not support the use of T-replacement therapy to improve several cognitive areas analyzed, including attention, working memory, executive function, language, verbal memory, visual memory, visual-motor, and visual-spatial abilities. The study notes that the vast majority of available RCTs included mixed populations of subjects with eugonadism and hypogonadism, which does not allow a definitive conclusion on these issues. In the study of Testosterone by mass spectrometry (gold standard), there was no association between age-dependent decrease in Testosterone and memory problems [1].

Even though the analysis of scientific studies over the past five years showed still quite controversial and conflicting results, there were more positive results, where TRT reduced the symptoms of depression in men with hypogonadism. Testosterone demonstrated a higher efficiency in minor affective disorders, dysthymia, depressive symptoms [9].

In the current research of the Kyiv Scientific Center for Sexology, Andrology, and Reproduction, the influence of sex hormones and some neurotransmitters on the clinical, psychological, and socio-behavioral characteristics of healthy men and women, as well as patients with hypogonadism, depending on the type of sexual constitution, is currently being studied.

The following psycho patterns are studied:

- Masculinity and femininity;
- Social success profile;
- Cognitive analytical skills;
- Emotional profile;
- Aggression and Sexual Behavior.

The following methods were chosen for the study: Masculinity and femininity by Bem, S.L. Sex-role inventory; Profile of Social Success: Purpose-In-Life Test, PIL by Crumbaugh & Maholick; Cognitive and analytical skills: Objects excluding, The Process of Education by J. Bruner; Emotional profile and personal characteristics: Toronto alexithymia scale by G.J. Taylor, Mini-Mult Questionnaire, State-Trait Anxiety Inventory – STAI, Zung Self-Rating Depression Scale, Leonard-Smishek's "characterological" questionnaire; Aggressiveness by Buss-Durkee Hostility Inventory; Assessment of aggressiveness in the relationship by A. Assinger.

When assessing the effect of hormones on the psychosexual state, the recommendations of John Money (J. Money, 1972) were taken into account, namely: stage of the life cycle of an organism, the nature of the hormones administered and their ratio, the amount of the hormone, its daily and rhythmic fluctuations, the biological activity of the hormone, time and duration of hormonal exposure, pathways of hormone circulation, features of methods for measuring hormone levels and assessing hormone-dependent behavioral responses, as well as age, sexual constitution, psychological gender, psychosexual personality type [14].

The study is ongoing, but a preliminary assessment of the results obtained with 199 healthy men and 547 men with hormonal disorders reveals some trends. So, there is a clear dependence of sexually-psychological behavior and sexual role on the type of sexual constitution (SC) – (strong, medium, weak type) and the level of testosterone in the blood of healthy men. The social success profile is highest in men with a strong SC type (masculine men), and the level of creativity is the highest (in an average SC type (androgynous men).

The level of anxiety is highest in the weak type of SC (feminine men), and the propensity for depression is higher in the strong type of SC. The level of aggression is highest in men of the middle type of SC, which requires special attention to the role of androgens, estrogens, vasopressin, and adrenaline in the occurrence of aggression.

Research Results will be published after completed surveillance, and detailed analysis of statistical data processing.

Although TRT's effect on cognitive function in men with hypogonadism remains controversial, testosterone in clinical practice always shows a subjective improvement in mood, performance, exercise tolerance, an increase in social activity, and an improvement in sexual function, regardless of the age of men.

In studying the effect of testosterone on depressive and cognitive disorders in men, it makes sense to combine the efforts of andrologists, psychiatrists, and medical psychologists for the correct design of studies and taking into account different forms and variants of disorders based on the ICD.11.

### Відомості про автора

**Ворнік Борис Михайлович** – Київський міський центр планування сім'ї, сексології та репродукції людини, 03057, м. Київ, вул. Смоленська, 8. E-mail: [vornyk@ukr.net](mailto:vornyk@ukr.net)

### Information about the author

**Vornyk Borys M.** – Kyiv Research Center of Sexology, Andrology and Reproduction, 03057, Kyiv, vul. Smolenska, 8. E-mail: [vornyk@ukr.net](mailto:vornyk@ukr.net)

### Сведения об авторе

**Ворник Борис Михайлович** – Киевский городской центр планирования семьи, сексологии и репродукции человека, 03057, г. Киев, ул. Смоленская, 8. E-mail: [vornyk@ukr.net](mailto:vornyk@ukr.net)

### REFERENCES

1. Corona G, Guaraldi F, Rastrelli G, Sforza A, Maggi M. Testosterone deficiency and risk of cognitive disorders in aging males. *World J Mens Health.* 2021;39(1):9-18. doi: 10.5534/wjmh.200017.
2. Kuo CY, Stachiv I, Nikolai T. Association of late life depression, (Non-) modifiable risk and protective factors with dementia and Alzheimer's disease: literature review on current evidences, preventive interventions and possible future trends in prevention and treatment of dementia. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7475. doi: 10.3390/ijerph17207475.
3. Morgentaler A, Traish A, Hackett G, Jones TH, Ramasamy R. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: updated recommendations from the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. *Sex Med. Rev.* 2019 Oct;7(4):636-49. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.06.003.
4. Abi-Ghanem C, Robison LS, Zuloaga KL, Abi-Ghanem C. Androgens' effects on cerebrovascular function in health and disease. *Biol Sex Differ.* 2020 Jun 30;11(1):3. doi: 10.1186/s13293-020-00309-4.
5. Zitzmann M. Testosterone, mood, behavior, and quality of life. *Androl.* 2020;8(6):1598-605. doi: 10.1111/andr.12867.
6. Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry.* 2019;76(1):31-40. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2734.
7. Chen Z, Shen X, Tian K, Liu Y, Xiong S, Yu Q, et al. Bioavailable testosterone is associated with symptoms of depression in adult men. *J Int Med Res.* 2020;48(8):300060520941715. doi: 10.1177/0300060520941715.
8. Sundermann E. E., Panizzon M. S., Chen X, Andrews M, Galasko D, Banks SJ, et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. sex differences in Alzheimer's-related tau biomarkers and a mediating effect of testosterone. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):33. doi: 10.1186/s13293-020-00310-x.
9. Kielan A, Gorostiza D, Mosiolek A, Chodkiewicz J, Świąćicki L, Walewska-Zielecka B. Depression in males-specificity, aetiology, relationships with suicidal tendencies and the psychoactive substances usage: literature overview. *Adv Psychiatry Neurol.* 2020;29(1):54-66. doi: 10.5114/ppn.2020.94695.
10. Shah Syed AA, He L, Shi Y. The potential effect of aberrant testosterone levels on common diseases: A Mendelian Randomization Study. *Genes.* 2020;11(7):721. doi: 10.3390/genes11070721.
11. Kische H., Gross S., Wallaschofski H. Grabe HJ, Völzke H, Nauck M, et al. Associations of androgens with depressive symptoms and cognitive status in the general population. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177272. doi: 10.1371/journal.pone.0177272.
12. Jung HJ, Shin HS. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Cognitive Performance and Depression in Men with Testosterone Deficiency Syndrome. *World J Mens Health.* 2016;34(3):194-9. doi: 10.5534/wjmh.2016.34.3.194.
13. Buskbjerg CR, Gravholt CH, Dalby HR, Amidi A, Zachariae R. Testosterone supplementation and cognitive functioning in men—a systematic review and meta-analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3(8):1465-84. doi: 10.1210/je.2019-00119.
14. Vornyk BM, Kryshal EV. *Sexopatologiya: textbook for doctors.* Kyiv: Medicina; 2013. 552 s.

Стаття надійшла до редакції 09.11.2021. – Дата першого рішення 12.11.2021. – Стаття подана до друку 17.12.2021