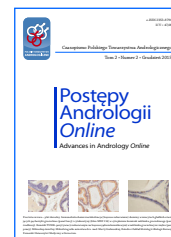




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

## REKOMENDACJE DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI I LECZENIA MĘSKIEGO HIPOGONADYZMU

G.R. Dohle (Przewodniczący), S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch, M. Punab

Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej:

Łukasz Wojnar<sup>1</sup>, Elżbieta Oszukowska<sup>2</sup>, Jolanta Słowikowska-Hilczer<sup>3</sup><sup>1</sup> Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; <sup>2</sup> II Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;<sup>3</sup> Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczer, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05, [jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl](mailto:jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl)

Otrzymano/received: 23.10.2015 r. • Zaakceptowano/accepted: 10.12.2015 r.



© European Association of Urology 2015

### Skróty / Abbreviations

AMH – hormon antymüllerowski (ang. *anti-Müllerian hormone*), AR – receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*), BMD – gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*), BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*), CMDh – Grupa koordynacyjna ds. procedury wzajemnego uznawania oraz procedury zdecentralizowanej (dotyczących produktów stosowanych u ludzi) (ang. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-human*), DAX1 – region krytyczny genu DSS-AHC1 na chromosomie X/gen receptora kodowanego w specyficznym regionie chromosomu X, którego duplikacja prowadzi do odwrócenia płci męskiej w żeńską (ang. *dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome*), DHT – 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron (ang. *5 $\alpha$ -dihydrotestosterone*), EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *European Association of Urology*), EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. *external beam radiation therapy*), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*), FSH – hormon folikulotropowy, folikulotropina (ang. *follicle-stimulating hormone, folliculotropin*), GnRH – gonadoliberyna (ang. *gonadotrophin releasing hormone*), GR – stopień rekomendacji (ang. *grade of recommendation*), hCG – gonadotropina kosmówkowa (ang. *human choriongonadotropin*), HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*), IHH – izolowany hipogonadyzm hipogonadotropowy (ang. *isolated hypogonadotrophic hypogonadism*), IIEF – międzynarodowy wskaźnik funkcji erekcyjnej (ang. *international index of erectile function*), INSL-3 – insulinopodobny peptyd 3 (ang. *insulin-like peptide 3*), IU – jednostki międzynarodowe (ang. *international units*), LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego (ang. *level of evidence*), LH – hormon luteinizujący, lutropina (ang. *luteinising hormone, lutropin*), MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major cardiovascular events*), NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Chorób Serca (ang. *New York Heart Association*), OSA – obturacyjny bezdech senny (ang. *obstructive sleep apnoea*), PDE5 – fosfodiesteraza typu 5 (ang. *phosphodiesterase type 5*), PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostate specific antigen*), SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), SOX – gen kodujący czynnik transkrypcyjny należący do klasy HMG-box, związany z SRY (ang. *SRY-related high-mobility group box gene*), SRY – gen na chromosomie Yp determinujący płeć (ang. *sex-determining region on the Yp*), TOM – testosteron u starszych mężczyzn z ograniczeniami ruchu (ang. *testosterone in older men with mobility limitations*), TRT – terapia zastępcza testosteronem (ang. *testosterone replacement therapy*), WHR – stosunek obwodu pasa do obwodu bioder (ang. *waist to hip ratio*)

## Spis treści

1. WSTĘP . . . . .	28
1.1. Cel . . . . .	28
1.2. Historia publikacji . . . . .	28
1.3. Skład zespołu multidyscyplinarnego . . . . .	28
2. METODOLOGIA . . . . .	28
3. EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA I PATOLOGIA . . . . .	29
3.1. Epidemiologia . . . . .	29
3.1.1. Rola testosteronu w zdrowiu reprodukcyjnym mężczyzn . . . . .	29
3.2. Fizjologia . . . . .	29
3.2.1. Receptor androgenowy . . . . .	30
3.3. Etiologia . . . . .	31
3.4. Klasyfikacja . . . . .	31
3.4.1. Hipogonadyzm męski pochodzenia gonadalnego (hipogonadyzm pierwotny) . . . . .	31
3.4.2. Hipogonadyzm męski pochodzenia podwzgórzowo-przysadkowego (hipogonadyzm wtórny) . . . . .	31
3.4.3. Hipogonadyzm męski spowodowany mieszaną dysfunkcją przysadki/podwzgórza i gonad . . . . .	33
3.4.4. Hipogonadyzm męski spowodowany zaburzeniami działania androgenów w narządach docelowych . . . . .	33
4. DIAGNOSTYKA . . . . .	33
4.1. Objawy kliniczne . . . . .	33
4.2. Badanie podmiotowe i kwestionariusze . . . . .	34
4.3. Badanie przedmiotowe . . . . .	34
4.4. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania diagnostycznego . . . . .	34
4.5. Konsekwencje kliniczne hipogonadyzmu . . . . .	34
4.5.1. Płodowy niedobór androgenów . . . . .	34
4.5.2. Niedobór androgenów przed dojrzewaniem płciowym . . . . .	34
4.5.3. Hipogonadyzm w okresie dorosłości . . . . .	35
4.5.3.1. Wskazania do obserwacji mężczyzn z hipogonadyzmem . . . . .	36
5. LECZENIE CHORYCH Z HIPOGONADYZMEM . . . . .	36
5.1. Wskazania i przeciwwskazania do leczenia testosteronem . . . . .	36
5.2. Korzyści płynące z leczenia testosteronem . . . . .	36
5.3. Wybór leczenia . . . . .	37
5.3.1. Preparaty . . . . .	37
5.3.1.1. Undecylenian testosteronu . . . . .	37
5.3.1.2. Cypionat i enantan testosteronu . . . . .	37
5.3.1.3. Przechłonne preparaty testosteronu . . . . .	37
5.3.1.4. Podpoliczkowe i podjęzykowe preparaty testosteronu . . . . .	38
5.3.1.5. Podskórne preparaty testosteronu o przedłużonym działaniu . . . . .	38
5.4. Płodność a hipogonadyzm . . . . .	38
5.5. Zalecenia odnośnie terapii zastępczej testosteronem . . . . .	39
5.6. Ryzyko związane z terapią testosteronem . . . . .	39
5.6.1. Rak piersi u mężczyzn . . . . .	39
5.6.2. Rak gruczołu krokowego . . . . .	39
5.6.3. Choroby układu krążenia . . . . .	40
5.6.4. Obturacyjny bezdech senny . . . . .	41
5.7. Podsumowanie i zalecenia odnośnie czynników ryzyka terapii testosteronem . . . . .	41
6. MONITOROWANIE CHORYCH . . . . .	41
6.1. Monitorowanie chorych poddanych terapii testosteronem . . . . .	41
6.2. Poziom testosteronu . . . . .	42
6.3. Gęstość kości . . . . .	42
6.4. Hematokryt . . . . .	42
6.5. Gruczoł krokowy . . . . .	42
6.6. Układ krążenia . . . . .	42
6.7. Wskazania odnośnie monitorowania chorych . . . . .	42
7. PIŚMIENNICTWO . . . . .	42
8. KONFLIKT INTERESÓW . . . . .	45

## 1. Wstęp

### 1.1. Cel

Androgeny pełnią istotną rolę w rozwoju i utrzymaniu męskich funkcji rozrodczych i seksualnych, budowy ciała i kości oraz zachowania. Niski poziom androgenów we krwi płodu może spowodować zaburzenia w rozwoju płciowym w kierunku męskim, czego rezultatem mogą być wady wrodzone męskiego układu rozrodczego. W późniejszym okresie życia może to prowadzić do obniżonej płodności, zaburzeń seksualnych, zmniejszonej masy mięśniowej i mineralizacji kości, zaburzeń metabolizmu lipidów oraz deficytów poznawczych. Poziom testosteronu obniża się nieznacznie w procesie starzenia się organizmu, a objawy niedoboru testosteronu są uważane za element starzenia się. Niski poziom testosteronu we krwi może być również spowodowany otyłością i niektórymi chorobami przewlekłymi. Wobec tego niektórzy pacjenci z objawami hipogonadyzmu mogą odnieść korzyści z terapii zastępczej testosteronem.

Dokument ten przedstawia wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) na temat postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w hipogonadyzmie męskim. Wytyczne te mają na celu przedstawienie praktycznych wskazówek odnośnie radzenia sobie z pierwotnym oraz związanym z wiekiem niskim poziomem testosteronu we krwi u mężczyzn, jak również postępowania w przypadku objawów niedoboru testosteronu.

### 1.2. Historia publikacji

Aktualne wytyczne odnośnie męskiego hipogonadyzmu są powtórna publikacją, która powstała na bazie wytycznych EAU pierwszej edycji, opublikowanych w 2012 r. Obecna wersja z 2015 r. została uaktualniona i dostosowana do ujednoliconego formatu wytycznych nieonkologicznych EAU.

Powstały również wytyczne w mniejszym (kieszonkowym) formacie, dostępne w formie drukowanej i w kilku wersjach elektronicznych na telefony komórkowe, prezentujące główne zalecenia zawarte w „Rekomendacjach dotyczących diagnostyki i leczenia w męskim hipogonadyzmie”. Jest to wersja skrócona, która wymaga porównania z wersją pełnotekstową. Wszystkie te materiały można obejrzeć i pobrać ze strony internetowej EAU dla własnego użytkownika: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>. Na stronie internetowej EAU znajduje się także szereg innych rekomendacji EAU w wersji anglojęzycznej oraz przetłumaczonych na różne języki przez poszczególne towarzystwa urologiczne.

Dokument ten był recenzowany przed opublikowaniem.

### 1.3. Skład zespołu multidyscyplinarnego

W skład sekcji EAU zajmującej się męskim hipogonadyzmem wchodzi grupa ekspertów, w tym urolodzy specjalizujący się w leczeniu niepłodności, endokrynolodzy i androlodzy.

## 2. Metodologia

Wykorzystane źródła piśmiennictwa zostały ocenione w zależności od poziomu wiarygodności dowodu naukowego (LE, ang. *level of evidence*), dzięki czemu zalecenia zawierają także stopień rekomendacji (GR, ang. *grade of recommendation*). W obecnych „Rekomendacjach dotyczących diagnostyki i leczenia w męskim hipogonadyzmie” EAU z 2015 r. wszystkie informacje na temat LE i GR zostały usunięte dla zachowania zwięzłości tekstu. Znajdują się one na początku pełnej wersji Rekomendacji EAU i zostały utworzone zgodnie z klasyfikacją Oksfordzkiego Centrum do spraw oceny poziomu dowodów naukowych w medycynie (ang. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*)<sup>1</sup>.

**Tabela A. Poziomy wiarygodności dowodu naukowego (LE)**

LE	Typ dowodu
1a	Dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją
1b	Dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją
2a	Dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji
2b	Dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, <i>quasi</i> -eksperymentalnego
3	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków
4	Dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych

**Tabela B. Stopnie rekomendacji (GR)**

GR	Charakter zaleceń
A	Na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego, skierowanego na konkretne zalecenia
B	Na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych
C	Utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych

1 Przypis tłumaczy: Ze względu na osobne tłumaczenie poszczególnych rekomendacji EAU do wersji polskiej dołączone zostały tabele A i B oraz tekst je wyjaśniający z poprzedniej edycji „Rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia w męskim hipogonadyzmie”.

Wytyczne zawarte w tym dokumencie są oparte na systematycznym przeglądzie piśmiennictwa przeprowadzonym przez ekspertów zespołu EAU. W celu znalezienia oryginalnych oraz przeglądowych artykułów przeszukano bazy danych MedLine, Embase i Cochrane. Wzięto pod uwagę wszystkie artykuły opublikowane przed listopadem 2014 r. Zespół ekspertów przejrzał wyniki wyszukiwania oraz wybrał artykuły o najwyższym LE zgodnie z systemem oceny opracowanym przez *Oxford Centre for Evidence – Based Medicine*.

Celem podawania GR jest zapewnienie przejrzystości pomiędzy odpowiednimi dowodami naukowymi a daną rekomendacją. Trzeba zaznaczyć, że kiedy rekomendacje są przygotowywane, nie istnieje ustalony związek pomiędzy LE a GR. W szczególności dostępność badań randomizowanych będących podstawą rekomendacji nie musi automatycznie oznaczać, że ta rekomendacja otrzyma stopień A, jeśli w tych badaniach znajdują się ograniczenia metodologiczne lub badania nie mają zgodnych wyników. Odwrotnie, brak popierających badań o wysokim LE nie musi od razu wykluczać rekomendacji z poziomu A w sytuacji, gdy rekomendacja wynika z niepodważalnych wyników badań klinicznych. Ponadto, mogą mieć miejsce sytuacje wyjątkowe, w których rekomendacja nie może zostać poparta badaniami, ponieważ badania takie nie mogą zostać przeprowadzone, na przykład z powodów etycznych lub innych. W takich przypadkach uważa się, że jednoznaczne rekomendacje są pomocne czytelnikowi. Jeśli kiedykolwiek taka sytuacja ma miejsce, to zaznaczono to w tekście z uwagą „uaktualnione na podstawie zgody zespołu”. Jakość LE jest bardzo istotnym czynnikiem, ale musi uwzględniać równowagę między korzyściami i stratami, wartościami i preferencjami oraz kosztami, kiedy ustalany jest GR.

Biuro wytycznych EAU nie przeprowadza ani analiz kosztów, ani nie zawsze może uwzględniać lokalne czy narodowe warunki. Jednakże, jeśli informacje na dany temat są dostępne, zespół ekspertów bierze je pod uwagę.

### 3. Epidemiologia, etiologia i patologia

#### 3.1. Epidemiologia

**Definicja:** Hipogonadyzm męski jest zespołem klinicznym spowodowanym niedoborem androgenów, który może niekorzystnie wpływać na funkcje narządów oraz jakość życia (*Nieschlag i wsp., 2010*).

Niedobór androgenów zwiększa się wraz z wiekiem także u zdrowych mężczyzn (*Kaufman i Vermeulan, 2005; Wu i wsp., 2008*). U mężczyzn w średnim wieku częstość biochemicznego hipogonadyzmu wynosi 2,1–12,8% (*Hall i wsp., 2008*). Częstość występowania obniżonego poziomu testosteronu i objawów hipogonadyzmu u mężczyzn w wieku 40–79 lat wynosi 2,1–5,7%.

Hipogonadyzm częściej występuje u starszych mężczyzn, u mężczyzn z otyłością, chorobami współistniejącymi oraz u mężczyzn ze złym stanem zdrowia.

#### 3.1.1. Rola testosteronu w zdrowiu reprodukcyjnym mężczyzn

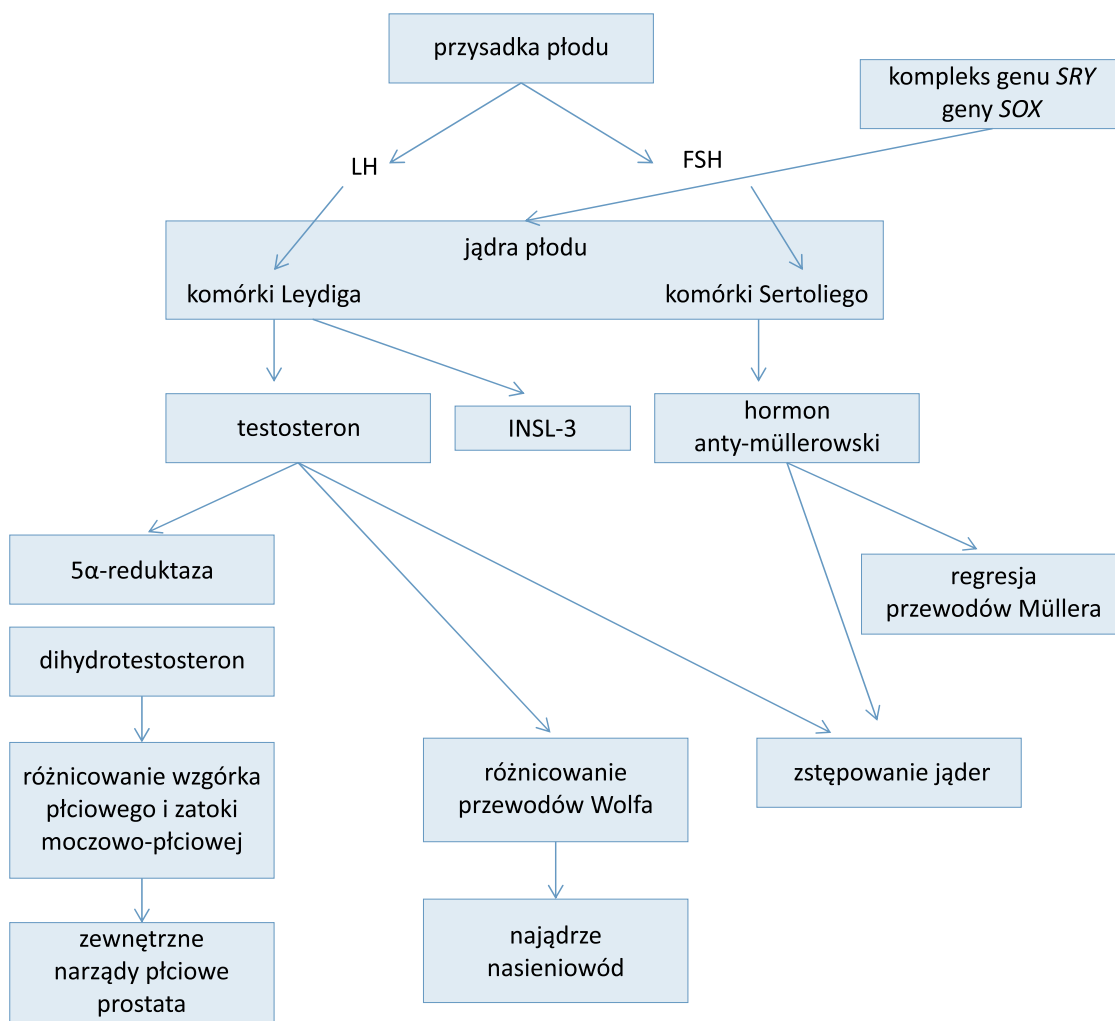
Androgeny, produkowane przez jądra i nadnercza, odgrywają kluczową rolę w męskich funkcjach rozrodczych i seksualnych, mają też ważne znaczenie dla rozwoju męskich narządów płciowych, takich jak najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i prącie. Ponadto hormony te istotne są dla procesu dojrzewania płciowego, męskiej płodności, funkcji seksualnych, budowy mięśni, utrzymywania odpowiedniego składu ciała, mineralizacji kości, metabolizmu tłuszczów i funkcji poznawczych (*Nieschlag i Behre, 2004*).

#### 3.2. Fizjologia

U mężczyzn rozwój płciowy zaczyna się między 7. a 12. tygodniem życia płodowego. Niezróżnicowane gonady rozwijają się w płodowe jądra dzięki ekspresji kilku genów znajdujących się na krótkim ramieniu chromosomu Y, w tym w regionie determinującym płęć (SR<sub>Y</sub>, ang. *the sex-determining region of the Y chromosome*) oraz genów SOX na chromosomie 17 (*Parker i wsp., 1999*). Jądra płodowe wytwarzają trzy hormony: testosteron, insulinopodobny peptyd 3 (INSL-3, ang. *insulin-like peptide 3*) i hormon antymüllerowski (AMH, ang. *anti-Müllerian hormone*). Testosteron jest potrzebny do rozwoju przewodów Wolffa, z których powstają najądrza, nasieniowody i pęcherzyki nasienne. Hormon antymüllerowski indukuje zanik przewodów Müllera (rycina 1). Insulinopodobny peptyd 3 i AMH wpływają na zstępowanie jąder do moszny.

W okresie płodowym pod wpływem wewnątrzrodowego testosteronu liczba gonocytów na kanalik jądra wzrasta trzykrotnie (*Brinkmann, 2011*). Ponadto, testosteron jest potrzebny do rozwoju gruczołu krokowego, prącia i moszny. Jednakże w tych narządach testosteron jest przekształcany w silniejszy metabolit 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron (DHT, ang. *5 $\alpha$ -dihydrotestosterone*) przez enzym 5 $\alpha$ -reduktazę. Oba te hormony aktywują receptor androgenowy (*Bentvelsen i wsp., 1994*).

Wewnątrzjądrowy testosteron konieczny jest także do utrzymania procesu spermatogenezy oraz hamowania apoptozy komórek płciowych (*Singh i wsp., 1995*). Kanaliki plemnikotwórcze jąder są poddane działaniu testosteronu w stężeniu 25–100-krotnie większym niż we krwi. Zahamowanie działania gonadotropin (np. poprzez nadużywanie testosteronu) powoduje zmniejszenie liczby plemników w ejakulacie i obniżenie wydajności spermatogenezy (*Sun i wsp., 1989*). Całkowite zahamowanie działania wewnątrzjądrowego testosteronu skutkuje zatrzymaniem procesu mejozy aż do poziomu spermatyd (*McLachlan i wsp., 2002; Weinbauer i Nieschlag, 1993*). Testosteron może być również metabolizowany



Ryc. 1. Rozwój męskiego układu rozrodczego

FSH – hormon folikulotropowy; INSL-3 – insulinopodobny peptyd 3; LH – hormon luteinizujący; SOX – gen kodujący czynnik transkrypcyjny należący do klasy HMG-box, związany z SRY; SRY – gen na chromosomie Yp determinujący płć męską

do estradiolu przez enzym aromatazę, obecny w tkance tłuszczowej, gruczole krokowym, jądrach i kościach. Estradiol jest niezbędny dla mineralizacji kości, także u mężczyzn (*de Ronde i de Jong, 2011*).

Wytwarzanie testosteronu u płodu jest kontrolowane przez gonadotropinę kosmówkową (hCG, ang. *human choriongonadotropin*), a po urodzeniu przez hormon luteinizujący (LH, ang. *luteinising hormone*) wytwarzany przez przysadkę. Zaraz po urodzeniu poziom testosteronu w surowicy osiąga stężenie takie jak u dorosłych mężczyzn i utrzymuje się przez kilka miesięcy (tzw. mini-dojrzwanie, ang. *minipuberty*). Następnie, aż do okresu dojrzewania poziom testosteronu jest niski, co zapobiega wirylizacji. Dojrzwanie zaczyna się produkcją gonadotropin, zainicjowaną przez wydzielanie gonadoliberyny (GnRH, ang. *gonadotrophin releasing hormone*) z podwzgórza, które pobudza produkcję testosteronu w jądrach, co wpływa na rozwój wtórnych męskich cech płciowych i rozpoczęcie spermatogenezy (*Brinkmann,*

2001). Na rycinie 1 przedstawiono rozwój męskiego układu rozrodczego.

### 3.2.1. Receptor androgenowy

Testosteron wywiera swoje działanie poprzez receptor androgenowy (AR, ang. *androgen receptor*), który znajduje się w cytoplazmie i błonie jądrowej komórek docelowych. Podczas okresu płodowego testosteron zwiększa liczbę AR poprzez zwiększenie liczby komórek z AR, ale również poprzez zwiększenie liczby AR w każdej pojedynczej komórce (*Bentvelsen i wsp., 1994; de Ronde i de Jong, 2011*).

Gen AR znajduje się w chromosomie X (Xq 11-12). Uszkodzenia i mutacje w genie AR mogą powodować zaburzenia rozwoju w kierunku męskim, czego efektem może być zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny (inaczej – zespół feminizujących jąder) lub obniżona wirylizacja, co oznacza zaburzenie rozwoju płci (DSD, ang. *disorders of sex development*). Mniej znaczące mutacje w genie AR mogą powodować łagodne formy

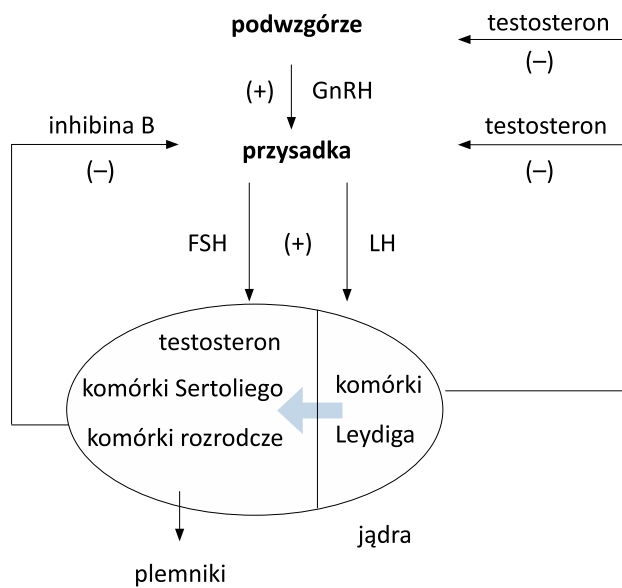
niewrażliwości na androgeny i niepłodność u mężczyzn (Zitzmann, 2007). W eksonie 1 genu *AR* znajduje się transaktywowana domena składająca się z łańcucha trinu-kleotydów – cytozyny, adeniny, guaniny (powtórzenia CAG) o zmiennej długości. Wrażliwość na androgeny zależy od liczby powtórzeń CAG w eksonie 1 genu *AR* (Zitzmann, 2007). Liczba powtórzeń CAG w genie *AR* koreluje dodatnio z poziomem testosteronu całkowitego i wolnego (aktywnego biologicznie) oraz estradiolu w surowicy krwi u mężczyzn. Mniejsza liczba powtórzeń jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka gruczołu krokowego, a większa ze zmniejszonym działaniem androgenów w tkankach (Rajender i wsp., 2007). Liczba powtórzeń CAG może wpływać na androgenne efekty fenotypowe nawet w przypadku prawidłowego poziomu testosteronu we krwi (Canale i wsp., 2005).

### WNIOSKI

**Testosteron jest niezbędny do prawidłowego rozwoju w kierunku męskim.**

### 3.3. Etiologia

Hipogonadyzm może być wynikiem zaburzenia czynności jąder lub jednego albo kilku poziomów osi podwzgórze–przysadka–gonady (rycina 2).



Ryc. 2. Oś podwzgórze–przysadka–jądra

FSH – hormon folikulotropowy; GnRH – gonadoliberyna; LH – hormon luteinizujący

Hipogonadyzm męski może być klasyfikowany w oparciu o miejsce, w którym doszło do zaburzenia:

- jądra (hipogonadyzm pierwotny);
- podwzgórze/przysadka (hipogonadyzm wtórny);
- podwzgórze/przysadka i jądra (hipogonadyzm mieszany);
- narządy docelowe dla androgenów (niewrażliwość/oporność na androgeny).

### 3.4. Klasyfikacja

#### 3.4.1. Hipogonadyzm męski pochodzenia

##### gonadalnego (hipogonadyzm pierwotny)

Pierwotna dysfunkcja jąder jest najczęstszą przyczyną hipogonadyzmu, skutkuje obniżonym poziomem testosteronu, zaburzoną spermatogenezą oraz podwyższonym poziomem gonadotropin. Najistotniejszymi klinicznymi przyczynami hipogonadyzmu pierwotnego są zespół Klinefeltera oraz guzy jądra.

- Zespół Klinefeltera dotyczy 0,2% populacji mężczyzn. Jest najczęstszą genetyczną przyczyną męskiego hipogonadyzmu i najczęstszą aberracją chromosomową, z kariotypem 47,XXY w 90% przypadków (Bojesen i wsp., 2003). Spowodowany jest nondysjunkcją chromosomów płciowych podczas ojcowskich lub matczyńskich podziałów mejotycznych komórek płciowych (Tuttelmann i Gromoll, 2010).
- Guzy jądra są najczęstszymi nowotworami u młodych mężczyzn po dojrzewaniu płciowym. Czynnikiem ryzyka są nowotwór z komórek płciowych przeciwległego jądra, niezstąpione jądra, dysgeneza gonad, niepłodność oraz rodzinne występowanie tych nowotworów. U 25% pacjentów pojawia się niedobór testosteronu po leczeniu onkologicznym (Eberhard i wsp., 2008; Nord i wsp., 2003; Puhse i wsp., 2011).

Główne przyczyny hipogonadyzmu pierwotnego zostały przedstawione w tabeli 1.

#### 3.4.2. Hipogonadyzm męski pochodzenia podwzgórzowo-przysadkowego (hipogonadyzm wtórny)

Zaburzenia podwzgórza lub przysadki powodują wtórną niewydolność jąder. Rozpoznanie tych zaburzeń ma znaczenie kliniczne, ponieważ przy uszkodzeniu przysadki (np. gruczolaki przysadki wydzielające prolaktynę, ang. *prolactinoma*) może występować niepłodność, która ma szansę na skuteczne leczenie u większości pacjentów.

Najistotniejszymi klinicznymi przyczynami hipogonadyzmu wtórnego są:

- hiperprolaktynemia spowodowana gruczolakami przysadki wydzielającymi prolaktynę (<10 mm średnicy – *microprolactinoma*, >10 mm średnicy – *macroprolactinoma*) lub lekami (antagoniści dopaminy, np. fenotiazyna, imipramina, risperidon lub metoklopramid); innymi przyczynami mogą być przewlekła niewydolność nerek lub niedoczynność tarczycy,
- izolowany (wcześniej zwany idiopatycznym) hipogonadyzm hipogonadotropowy (IHH, ang. *isolated hypogonadotropic hypogonadism*),
- zespół Kallmanna (hipogonadyzm hipogonadotropowy z utratą węchu, choroba genetyczna, występująca u 1:10 000 mężczyzn).

Wymienione schorzenia charakteryzują się zaburzoną wydzielaniem GnRH przez podwzgórze lub jego zaburzonym działaniem. Prowadzi to do obniżonego wydzielania FSH i LH przez przysadkę. W zespole Kallmanna przyczyną jest wrodzony błąd migracji

Tabela 1. Przyczyny hipogonadyzmu pierwotnego

Choroba	Patofizjologia
Niezstąpione lub ektopowe jądra	Zaburzenie zstępowania jąder, zaburzenie rozwoju jąder
Rak jądra	Zaburzenie rozwoju jądra
Zapalenie jądra	Wirusowe lub o nieustalonej etiologii
Nabyty brak jąder	Uraz, guz, skręt, zapalenie, jatrogenne, chirurgiczne usunięcie
Wtórna niewydolność jąder	Leki, narkotyki, toksyny, choroby układowe
Zanik jąder (idiopatyczny)	Niepłodność męska (idiopatyczna lub na skutek określonej przyczyny)
Brak jąder wrodzony; obustronnie 1/20 000 mężczyzn, jednostronnie 4 razy częściej	Najbardziej prawdopodobną przyczyną jest wewnątrzmaciczny skręt jądra
Zespół Klinefeltera 47,XXY	Nondysjunkcja chromosomów płciowych w komórkach rozrodczych
Zaburzenie rozwoju płciowego z kariotypem 46,XY (zwane wcześniej męskim pseudohermafrodytyzmem)	Zaburzona biosynteza testosteronu z powodu defektów enzymatycznych biosyntezy steroidów (niedobór 17,20-liazy, dehydrogenazy 17-hydroksysteroidowej)
Dysgeneza gonad (synonim: gonady pasmowate)	46,XY dysgeneza gonad może być spowodowana różnymi mutacjami genetycznymi
Mężczyzna o kariotypie 46,XX (ang. <i>46,XX male syndrome</i> ); występowanie 1/10 000–20 000	Mężczyźni z informacją genetyczną z chromosomu Y przeniesioną z odcinkiem DNA na chromosom X podczas ojcowskiej mejozy
Zespół Noonan; występowanie 1/1000	Niski wzrost, wrodzone wady serca, wnetrostwo
Mutacje inaktywujące receptor dla LH, hipoplazja komórek Leydiga; występowanie 1/20 000–1 000 000	Komórki Leydiga nie rozwijają się na skutek mutacji ( <i>Huhtaniemi i Alevizaki, 2006</i> )

LH – hormon luteinizujący

Tabela 2. Przyczyny hipogonadyzmu wtórnego

Choroba	Patofizjologia
Hiperprolaktynemia	Gruzołaki wydzielające prolaktynę (ang. <i>prolactinoma</i> ) lub wpływ leków
Izolowany hipogonadyzm hipogonadotropowy (wcześniej zwany idiopatycznym)	Specyficzna mutacja sGnRH (ang. <i>salmon type gonadotropin releasing hormone</i> ) lub inna nieznana wpływająca na zaburzenie biosyntezy i działania GnRH
Zespół Kallmanna	Niedobór GnRH z brakiem węchu (anosmia), przekazywany genetycznie
Wtórny niedobór GnRH	Leki, narkotyki, toksyny, choroby układowe
Niewydolność przysadki	Radioterapia, uraz, infekcje, hemochromatoza, niewydolność naczyniowa lub wrodzona
Gruzołaki przysadki	Gruzołaki wydzielające hormony, gruzołaki niewydzielające, przerzuty do przysadki lub szypuły przysadki
Zespół Pradera–Williego (poprzednio zwany Prader–Labhart–Willi); występowanie 1/10 000	Wrodzone zaburzenia wydzielania GnRH
Wrodzona hipoplazja nadnerczy z hipogonadyzmem hipogonadotropowym; występowanie 1/12 500	Choroba recesywna związana z chromosomem X, u większości pacjentów spowodowana mutacją w genie <i>DAX1</i>
Zespół Pasqualiniego	Izolowany niedobór LH

*DAX1* – region krytyczny genu *DSS-AHC1* na chromosomie X/gen receptora kodowanego w specyficznym regionie chromosomu X, którego duplikacja prowadzi do odwrócenia płci męskiej w żeńską; GnRH – gonadoliberyna; LH – hormon luteinizujący

neuronów wydzielających GnRH (*Behre i wsp., 2010; Pitteloud i wsp., 2010*). Najważniejszym objawem jest opóźnienie dojrzewania płciowego, którego najczęstszą przyczyną jest konstytucjonalne opóźnienie dojrzewania płciowego (łac. *pubertas tarda*) (*Sedlmeyer i wsp., 2002*). Inne rzadsze przyczyny hipogonadyzmu wtórnego są wymienione w tabeli 2.

### 3.4.3. Hipogonadyzm męski spowodowany mieszaną dysfunkcją przysadki/podwzgórza i gonad

Mieszana pierwotna i wtórna niewydolność jąder objawia się niskim poziomem testosteronu i różnymi poziomami gonadotropin. Poziom gonadotropin zależy od tego, która komponenta niewydolności, pierwotna czy wtórna, dominuje. Ta forma hipogonadyzmu jest także znana jako hipogonadyzmem późny lub hipogonadyzm związany z wiekiem (*Nieschlag i wsp., 2005; Wang i wsp., 2009*).

### 3.4.4. Hipogonadyzm męski spowodowany zaburzeniami działania androgenów w narządach docelowych

Te formy występują rzadko i nie zostaną szczegółowo opisane w tych wytycznych. Istnieją defekty AR z całkowitą, częściową lub minimalną niewrażliwością na androgeny, zespół Reifensteina, opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni (choroba Kennedy'ego), niedobór 5 $\alpha$ -reduktazy (*Nieschlag i wsp., 2010*).

Rozpoznanie różnych typów hipogonadyzmu posiada swoje implikacje kliniczne. U pacjentów z hipogonadyzmem wtórnym stymulacja hormonalna preparatami hCG, FSH lub podawanymi pulsacyjnie preparatami GnRH może przywrócić płodność w większości przypadków (*Buchter i wsp., 1998; Sykiotis i wsp., 2010*). Szczegółowa ocena przyczyn hipogonadyzmu może wykazać np. guzy przysadki, choroby ogólnoustrojowe lub guzy jąder.

Mieszany hipogonadyzm obserwowany jest zazwyczaj u starzejących się mężczyzn, zwłaszcza otyłych, z towarzyszącym zależnym od wieku obniżeniem poziomu testosteronu wynikającym z zaburzeń czynności jąder, jak i zaburzeń funkcji układu podwzgórze–przysadka.

REKOMENDACJE	LE	GR
Konieczne różnicowanie hipogonadyzmu pierwotnego i wtórnego (poziom LH), ponieważ ma to znaczenie dla dalszej diagnostyki i leczenia oraz umożliwia rozpoznanie innych chorób i niepłodności.	1b	B

GR – stopień rekomendacji; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego; LH – hormon luteinizujący

## 4. Diagnostyka

Hipogonadyzm jest diagnozowany na podstawie występujących stale objawów związanych z niedoborem androgenów oraz stwierdzenia (przynajmniej dwukrotnie)

istotnie obniżonego stężenia testosteronu w surowicy krwi (*Hall i wsp., 2008; Bhasin i wsp., 2010; Rosner i wsp., 2007; Rosner i Vesper, 2010; Wang i wsp., 2004*).

### 4.1. Objawy kliniczne

Obniżone stężenie testosteronu w surowicy krwi może być związane z objawami przedstawionymi w tabeli 3 (*Bhasin i wsp., 2010; Hall i wsp., 2008; Wu i wsp., 2010*).

Najczęstszymi objawami hipogonadyzmu u starzejących się mężczyzn są obniżone libido, zmniejszona aktywność seksualna, zaburzenia wzdru oraz uderzenia gorąca (*Hall i wsp., 2008; Wu i wsp., 2010*). Wykazano związek obniżonego poziomu testosteronu ze zwiększonym obwodem pasa i gorszym ogólnym stanem zdrowia (*Hall i wsp., 2008*). Objawy niedoboru androgenów różnią się w zależności od wieku, w którym rozpoczęła się niedobór, czasu jego trwania i nasilenia. Wartości referencyjne dolnej granicy normy stężenia testosteronu (2,5 percentyl) w surowicy krwi zostały ostatnio obliczone na podstawie trzech dużych prób, sugerując punkty odcięcia 12,1 nmol/L dla testosteronu całkowitego oraz 243 pmol/L dla testosteronu wolnego (*Bhasin i wsp., 2001*). Objawy sugerujące hipogonadyzm (*Bhasin i wsp., 2001; Hall i wsp., 2008*) zostały przedstawione w tabeli 3. Należy jednak podkreślić, że podobne objawy mogą wystąpić także u zdrowych mężczyzn z prawidłowymi poziomami testosteronu, a ich przyczyna może być inna niż niedobór androgenów.

U mężczyzn w wieku 40–79 lat stężenie progowe testosteronu wynosiło 8 nmol/L dla obniżonego libido, 8,5 nmol/L dla zaburzeń wzdru, 11 nmol/L dla zmniejszonej częstości porannych erekcji, 13 nmol/L dla zmniejszonej ogólnej aktywności życiowej (*Vesper i wsp., 2009*).

Tabela 3. Objawy kliniczne typowe dla niedoboru androgenów

Opóźnione dojrzewanie płciowe
Małe jądra
Niepłodność
Zmniejszone owłosienie ciała
Ginekomastia
Obniżona masa i siła mięśniowa
Otyłość trzewna
Obniżona mineralizacja kości i złamania przy małych urazach
Obniżony popęd płciowy (libido) i zmniejszona aktywność seksualna
Zaburzenia wzdru
Rzadsze i słabsze wzdru nocne
Uderzenia gorąca
Zmiany nastroju, zmęczenie, złość
Zaburzenia snu
Zespół metaboliczny
Insulinooporność i cukrzyca typu 2
Obniżona sprawność intelektualna



Najsilniejszymi objawami prognostycznymi dla hipogonadyzmu w tej grupie wiekowej były trzy objawy ze sfery seksualnej (obniżone libido, zmniejszenie częstości porannych wzwodów, zaburzenia wzwodu) i stężenie testosteronu całkowitego  $<8$  nmol/L lub stężenie testosteronu całkowitego w przedziale 8–11 nmol/L i testosteronu wolnego  $<220$  pmol/L. Dane te zostały oparte na oznaczeniach poziomu testosteronu w próbkach krwi pobranych rano, kiedy poziom testosteronu jest najwyższy i najbardziej powtarzalny u młodych mężczyzn (Bremner i wsp., 1983). Zarówno testy immunologiczne, jak i oparte na spektrometrii masowej mogą dać wiarygodne wyniki, jeśli są dobrze przeprowadzone. Ocena wyników pacjenta powinna być oparta na ich porównaniu z wartościami referencyjnymi dla zdrowych mężczyzn.

Objawy hipogonadyzmu mogą być nieznaczne i nie zawsze typowe dla niskiego poziomu testosteronu. Na przykład mężczyźni z pierwotnym uszkodzeniem jąder często mają prawidłowy poziom testosteronu, ale wysokie stężenie LH. Taka sytuacja może być uważana za hipogonadyzm subkliniczny lub skompensowany. Kliniczne konsekwencje izolowanego, podwyższonego poziomu LH nie są jeszcze jasne, ale prawdopodobnie u tych mężczyzn rozwinie się pełnoobjawowy hipogonadyzm w przyszłości.

Aby zróznicować pierwotny i wtórny hipogonadyzm oraz rozpoznać hipogonadyzm późny, konieczne jest oznaczenie poziomu LH we krwi. Zarówno poziom LH, jak i poziom testosteronu powinny być zbadane dwukrotnie.

#### 4.2. Badanie podmiotowe i kwestionariusze

Objawy hipogonadyzmu wymienione w tabeli 3 powinny stanowić element wywiadu. Wczesny początek hipogonadyzmu powoduje brak dojrzewania płciowego i rozwoju wtórnych cech płciowych. Może to ponadto prowadzić do powstania eunuchoidalnych proporcji ciała i wysokiego głosu (brak mutacji). Objawy te wskazują z dużym prawdopodobieństwem na hipogonadyzm pierwotny. Hipogonadyzm wieku dorosłego charakteryzuje się zaburzeniami seksualnymi, otyłością i utratą energii życiowej. Dostępne kwestionariusze do oceny objawów hipogonadyzmu są niewiarygodne, mają niską swoistość i nie nadają się do identyfikacji tego typu zaburzeń (Buvat i wsp., 1997; Moore i wsp., 2004; Morley i wsp., 2000; Smith i wsp., 2000). Istotne jest, aby potwierdzić lub wykluczyć występowanie chorób układowych, zaburzeń odżywiania i wchłaniania oraz trwających aktualnie ostrych chorób. Informacje o przyjmowaniu kortykosteroidów lub testosteronu, nadużywanie narkotyków (marihuana, opiaty), alkoholu lub sterydów anabolicznych powinny być uwzględnione przy zbieraniu wywiadu.

#### 4.3. Badanie przedmiotowe

Podczas badania przedmiotowego powinny zostać ocenione: wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), stosunek obwodu pasa do obwodu bioder (WHR, ang. *waist to hip ratio*), owłosienie ciała, występowanie łysienia

androgenowego i ginekomastii, rozmiar jąder (pomiar orchidometrem lub ultrasonograficznie), budowa prącia i budowa prostaty *per rectum*.

#### 4.4. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania diagnostycznego

##### WNIOSEK

Rozpoznanie hipogonadyzmu męskiego opiera się na stwierdzeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoboru androgenów oraz znacząco obniżonego stężenia testosteronu w surowicy krwi.

#### 4.5. Konsekwencje kliniczne hipogonadyzmu

Konsekwencje kliniczne hipogonadyzmu zależą od wieku, w którym rozwinął się hipogonadyzm, oraz od nasilenia objawów.

##### 4.5.1. Płodowy niedobór androgenów

Podczas pierwszych 14 tygodni życia płodowego obecność testosteronu jest kluczowa dla prawidłowej wirylicacji narządów płciowych. Niedobór androgenów lub oporność na androgeny z powodu wady receptora androgenowego lub receptora dla LH w tym okresie może spowodować nieprawidłowy rozwój męskich narządów płciowych, od spodziectwa do rozwoju żeńskich narządów płciowych z jądrami położonymi wewnątrzbrzuszu. Zazwyczaj pacjenci z zaburzeniami rozwoju płciowego są diagnozowani na wczesnym etapie życia ze względu na nieprawidłowe zewnętrzne narządy płciowe. Jednak pacjenci z obu krańców spektrum tych zaburzeń mogą pozostać niezdiagnozowani w okresie dzieciństwa. Diagnostyka może mieć miejsce w czasie dojrzewania, kiedy chłopcy prezentować będą opóźnione dojrzewanie płciowe, a dziewczęta z XY pierwotny brak miesiączki.

##### 4.5.2. Niedobór androgenów przed dojrzewaniem płciowym

Początek pokwitania wiąże się z rosnącymi poziomami gonadotropin, co powoduje wzrost objętości jąder, aktywację spermatogenezy oraz wydzielania testosteronu. W okresie dojrzewania zwiększanie się poziomu testosteronu powoduje rozwój wtórnych męskich cech płciowych, w tym obniżenie głosu, rozwój owłosienia ciała, owłosienia w okolicach płciowych oraz zarostu na twarzy, zwiększenie wielkości prącia, zwiększenie masy mięśniowej oraz masy kostnej, przyspieszenie wzrostu (skok wzrostowy) i ostatecznie zamknięcie nasad kości. Ponadto, testosteron ma wyraźne efekty psychoseksualne, m.in. zwiększa libido.

Opóźnione dojrzewanie płciowe jest definiowane jako brak powiększenia jąder w wieku 14 lat (Traggiai i Starhope, 2002). Ponieważ jest to „statystyczna” definicja, oparta na wartościach referencyjnych dla wieku, w którym występuje początek dojrzewania w normalnej populacji, opóźnione dojrzewanie nie zawsze wskazuje na obecność choroby. W przypadkach ciężkiego niedoboru

REKOMENDACJE	LE	GR
Badanie w kierunku niedoboru testosteronu powinno być ograniczone do mężczyzn z przewlekłymi objawami sugerującymi hipogonadyzm (tab. 3) ( <i>Bhasin i wsp.</i> , 2010, 2011; <i>Hall i wsp.</i> , 2008; <i>Rosner i wsp.</i> , 2007; <i>Rosner i Vesper</i> , 2010; <i>Wang i wsp.</i> , 2004; <i>Wu i wsp.</i> , 2010).	3	C
Testosteron powinien być mierzony rano na czczo przed godziną 11:00.	2	A
Ocena testosteronu całkowitego powinna być przeprowadzona wiarygodną metodą co najmniej dwukrotnie. Ponadto, u mężczyzn z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poziomem testosteronu całkowitego w pobliżu dolnej granicy normy (8–12 nmol/L) powinien zostać zmierzony poziom testosteronu wolnego w celu wzmocnienia oceny laboratoryjnej;</li> <li>• podejrzanym lub znanym nieprawidłowym poziomem globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), oznaczenie poziomu testosteronu wolnego powinno być także wykonane (<i>Bhasin i wsp.</i>, 2011; <i>Vesper i wsp.</i>, 2009).</li> </ul>	1	A
Zaleca się ocenę poziomu testosteronu u mężczyzn chorych na schorzenia, w których niedobór testosteronu jest częsty, i w których może być wskazane leczenie substytucyjne. Dotyczy to chorych z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• otyłością,</li> <li>• zespołem metabolicznym (otyłość, nadciśnienie, hipercholesterolemia),</li> <li>• guzem przysadki, po radioterapii obejmującej region siodła tureckiego i z innymi chorobami okolicy podwzgórza i siodła tureckiego,</li> <li>• schyłkową niewydolnością nerek u pacjentów poddawanych hemodializie,</li> <li>• terapią lekami, które powodują obniżenie poziomu testosteronu, m.in. kortykosteroidami i opiatami,</li> <li>• umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,</li> <li>• niepłodnością,</li> <li>• osteoporozą lub złamaniami przy małych urazach,</li> <li>• zakażeniem wirusem HIV z sarkopenią,</li> <li>• cukrzycą typu 2.</li> </ul>	2	B
Poziomy LH w surowicy krwi powinny być oznaczone w celu różnicowania hipogonadyzmu pierwotnego i wtórnego.	2	A

GR – stopień rekomendacji; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego; LH – hormon luteinizujący

androgenów obraz kliniczny przedpokwitaniowej postaci hipogonadyzmu jest jednoznaczny (tabela. 4), a diagnostyka i leczenie dość proste. Większym wyzwaniem jest różnicowanie idiopatycznego hipogonadyzmu hipogonadotropowego u młodszych osób z konstytucjonalnym opóźnieniem dojrzewania i decyzja o czasie rozpoczęcia terapii androgenami. W łagodniejszych przypadkach niedoboru androgenów, tak jak to bywa u pacjentów z zespołem Klinefeltera, dojrzewanie płciowe może być niekompletne lub opóźnione, co daje mniej wyraźny obraz kliniczny. U tych pacjentów kilka objawów może doprowadzić do rozpoznania hipogonadyzmu. Należą do nich: małe jądra, wnetrostwo, ginekomastia, rzadkie owłosienie

ciała, eunuchoidalne proporcje ciała, niska masa kostna i obniżona płodność (*Lanfranco i wsp.*, 2004).

#### 4.5.3. Hipogonadyzm w okresie dorosłości

Definicja: Hipogonadyzm wieku dorosłego jest definiowany jako niedobór testosteronu, w większości przypadków z objawami klinicznymi, u osoby, która rozwijała się prawidłowo w okresie dojrzewania i posiada prawidłowo rozwinięte wtórne męskie cechy płciowe.

W zależności od przyczyny hipogonadyzmu, obniżenie czynności gonad może być stopniowe i częściowe. Obraz kliniczny może być różnorodny, a objawy mogą być ukryte przez fizjologicznie zmienny fenotyp. Objawy, które łączą się z hipogonadyzmem wieku dorosłego, to: utrata libido, zaburzenia wzrodu, sarkopenia, niska masa kostna, myśli depresyjne, zmęczenie, utrata energii życiowej, utrata owłosienia, uderzenia gorąca i obniżona płodność (tabela 3). Większość z tych objawów ma etiologię wieloczynnikową, przypomina proces normalnego starzenia się i można je stwierdzić również u mężczyzn z całkowicie prawidłowymi poziomami testosteronu (*Kaufman i Vermeulan*, 2005). W rezultacie objawy hipogonadyzmu rozpoczynającego się w okresie dojrzałości są niespecyficzne i konieczne jest potwierdzenie podejrzenia klinicznego przez badania hormonalne. Dla większości z wymienionych powyżej objawów prawdopodobieństwo ich wystąpienia zwiększa się przy obniżeniu poziomu testosteronu w surowicy krwi. Większość badań wskazuje na istnienie wartości granicznej poziomu testosteronu, poniżej której częstość występowania objawów klinicznych zaczyna wzrastać (*Wu i wsp.*, 2010; *Zitzmann*

**Tabela 4. Objawy sugerujące hipogonadyzm o początku przedpokwitaniowym**

Małe jądra
Wnetrostwo
Ginekomastia
Wysoki głos
Niezamknięte nasady kości
Kontynuacja wzrostu w okresie dorosłości
Eunuchoidalne proporcje ciała
Skąpe owłosienie ciała / skąpy zarost
Bezpłodność
Niska masa kostna
Sarkopenia (utrata masy i siły mięśniowej)
Zmniejszone libido / aktywność seksualna

*i wsp.*, 2006). Wartość ta znajduje się w pobliżu dolnej granicy normalnego poziomu testosteronu we krwi młodych mężczyzn, ale wydaje się, że istnieją znaczne różnice tego progu pomiędzy ludźmi, a nawet u jednej osoby wartość ta może być różna dla różnych organów docelowych.

#### 4.5.3.1. Wskazania do obserwacji mężczyzn z hipogonadyzmem

REKOMENDACJE	LE	GR
Badanie przesiewowe w kierunku niedoboru testosteronu jest rekomendowane tylko u dorosłych mężczyzn z wieloma objawami zgodnymi z wymienionymi w tabeli 3.	3	C
Dorośli mężczyźni z rozpoznaniem hipogonadyzmem powinni być zbadani pod kątem współwystępującej osteoporozy.	2	B

## 5. Leczenie chorych z hipogonadyzmem

### 5.1. Wskazania i przeciwwskazania do leczenia testosteronem

Leczenie testosteronem ma na celu przywrócenie poziomu testosteronu we krwi do zakresu fizjologicznego u mężczyzn z ciągle niskim poziomem testosteronu i związanymi z nim objawami niedoboru androgenów. Celem

Tabela 5. Wskazania do leczenia testosteronem

Opóźnione dojrzewanie płciowe (idiopatyczne, zespół Kallmanna)
Zespół Klinefeltera z hipogonadyzmem
Zaburzenia seksualne z niskim poziomem testosteronu
Niska masa kostna w hipogonadyzmie
Dorośli mężczyźni z obniżonym poziomem testosteronu, ze stałymi i licznymi objawami hipogonadyzmu po nieskutecznym leczeniu otyłości i chorób współistniejących (wymienione w tabeli 5)
Niedoczynność przysadki
Dysgeneza jąder z hipogonadyzmem
Cukrzyca typu 2 z hipogonadyzmem

Tabela 6. Przeciwwskazania do leczenia testosteronem

Rak gruczołu krokowego
Rak piersi u mężczyzny
Ciężki bezdech nocny
Niepłodność męska, ale chęć posiadania dzieci
Hematokryt >54%
Ciężkie objawy ze strony dolnych dróg moczowych spowodowane łagodnym rozrostem gruczołu krokowego
Ciężka przewlekła niewydolność serca / NYHA IV (ang. <i>New York Heart Association Class IV</i> )

leczenia jest poprawa jakości życia, poczucia dobrostanu, funkcji seksualnych, siły mięśniowej i gęstości mineralnej kości. W tabeli 5 przedstawione zostały główne wskazania do leczenia testosteronem. Tabela 6 zawiera główne przeciwwskazania do leczenia testosteronem.

### 5.2. Korzyści płynące z leczenia testosteronem

Leczenie jest zwykle wskazane we wrodzonym hipogonadyzmie hipogonadotropowym. U tych pacjentów leczenie hormonalne polega na podawaniu preparatów hCG i FSH lub podawaniu pulsacyjnie preparatów GnRH. Preparaty te pobudzają dojrzewanie płciowe, w większości przypadków przywracają płodność i normalizują mineralizację kości (*Buchter i wsp.*, 1998; *Sykotis i wsp.*, 2010).

Terapia zastępcza testosteronem (TRT, ang. *testosterone replacement therapy*) może zmniejszyć objawy hipogonadyzmu, ale u mężczyzn z niedoborem testosteronu, którzy mają dodatkowe choroby i w większości przypadków są otyli, ważniejsza niż TRT jest redukcja masy ciała, modyfikacja stylu życia i leczenie chorób współtowarzyszących.

Terapia zastępcza testosteronem zapewnia wiele korzyści, jeśli chodzi o skład ciała, kontrolę metabolizmu, stan psychiczny i sprawność seksualną. Randomizowane badania wykazały korelację między przywróconym fizjologicznym poziomem testosteronu we krwi a masą i siłą mięśniową mierzoną siłą nacisku nogi i objętością mięśnia czworogłowego uda (*Bhasin i wsp.*, 2001; *Caminiti i wsp.*, 2009; *Saad i wsp.*, 2011; *Storer i wsp.*, 2008). Podobnie pozytywny wpływ wykazano w metaanalizie badań nad oceną wpływu egzogenego testosteronu na gęstość mineralną kości. Terapia zastępcza testosteronem poprawia gęstość mineralną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, zmniejszając jednocześnie stężenie markerów resorpcji kości. Dostępne badania nie wykazały jednak podobnej zależności dla szyjki kości udowej (*Isidori i wsp.*, 2005; *Saad i wsp.*, 2011; *Tracz i wsp.*, 2006). U mężczyzn z hipogonadyzmem skład ciała zmienia się w trakcie terapii testosteronem, mianowicie obniża się zawartość tkanki tłuszczowej i zwiększa beztłuszczowa masa ciała (*Saad i wsp.*, 2013). Liczne badania w oparciu o doświadczenia z undecylenianem testosteronu wykazały znaczne zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia i pasa, prowadząc do wyraźnego zmniejszenia obwodu pasa (*Saad i wsp.*, 2013; *Traish i wsp.*, 2014). W tych samych badaniach podawanie undecylenianu testosteronu spowodowało poprawę wagi ciała, BMI oraz profilu lipidowego po 3 miesiącach leczenia (*Saad i wsp.*, 2013). Terapia zastępcza testosteronem ma pozytywny wpływ na poziom glikemii oraz lipidów, insulinooporność i otyłość brzuszna u mężczyzn z hipogonadyzmem oraz nieprawidłową tolerancją glukozy i nieprawidłowym profilem lipidowym, co w konsekwencji zmniejsza śmiertelność (*Kapoor i wsp.*, 2006; *Muraleedharan i wsp.*, 2013). W metaanalizie wykazano także silną zależność pomiędzy obniżonym poziomem testosteronu a zwiększoną śmiertelnością z powodów sercowo-naczyniowych, a w kilku

badaniach retrospektywnych wykazano, że prawidłowe poziomy całkowitego i wolnego testosteronu związane są ze zmniejszoną śmiertelnością (Araujo i wsp., 2011; Corona i wsp., 2014; Haring i wsp., 2010; Morgentaler, 2014; Yeap i wsp., 2014).

Pozytywny wpływ na libido, erekcję i ejakulację u hipogonadalnych mężczyzn odnotowano w kilku badaniach retrospektywnych i opisach przypadków. W 17 badaniach z grupą kontrolną odnotowano niewielką poprawę satysfakcji z osiągniętej erekcji i umiarkowany wzrost libido (Saad i wsp., 2011; Bolona i wsp., 2007; Moon i wsp., 2010; Yassin i wsp., 2006). W ostatnim wielośrodowym badaniu prospektywnym odnotowano znaczący wzrost międzynarodowego wskaźnika funkcji erekcyjnej (IIEF, ang. *international index of erectile function*), gdzie oceniano komponentę związaną z pożądaniem seksualnym, satysfakcją ze współżycia płciowego i ogólnego zadowolenia w czasie 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia (Moon i wsp., 2010). W kilku badaniach klinicznych wykazano też obiecujące wyniki zastosowania TRT u hipogonadalnych mężczyzn cierpiących na zaburzenia erekcji, którzy zgłaszali satysfakcjonujące współżycie seksualne po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii (Saad i wsp., 2011; Yassin i wsp., 2006). Zmniejszenie zaburzeń seksualnych zależy od ich etiologii: TRT u mężczyzn z prawidłowym poziomem testosteronu wydaje się być mało efektywna, ale może poprawić działanie inhibitorów fosfodiesterazy 5 (PDE5, ang. *phosphodiesterase type 5*) u hipogonadalnych mężczyzn (Corona i wsp., 2014).

W niedawnym randomizowanym badaniu wykazano znaczną poprawę objawów depresji u mężczyzn leczonych undecylenianem testosteronu (Giltay i wsp., 2010), jak również poprawę zdolności poznawczych (Zitzmann i wsp., 2001). Metaanaliza wyników badań randomizowanych z grupą kontrolną wykazała znaczący wpływ podawania testosteronu na poprawę nastroju (Amanatkar i wsp., 2014). Korzyści związane z poprawą zdolności poznawczych odnotowano w mniej istotnych badaniach.

WNIOSKI	LE
TRT może zmniejszyć objawy niedoboru androgenów, ale u hipogonadalnych mężczyzn, którzy są chorzy przewlekłe i w większości przypadków otyli, ważniejsze niż TRT są redukcja masy ciała, modyfikacja stylu życia i leczenie chorób współtowarzyszących.	2
Terapia zastępcza testosteronem poprawia strukturę ciała, mineralizację kości, zmniejsza objawy zespołu metabolicznego i zaburzeń seksualnych.	3
U mężczyzn z hipogonadyzmem otrzymujących TRT zaobserwowano korzyści z leczenia, w tym zmniejszenie BMI i obwodu pasa oraz poprawę kontroli glikemii i profilu lipidowego.	2a

BMI – wskaźnik masy ciała; TRT – terapia zastępcza testosteronem

### 5.3. Wybór leczenia

Celem TRT jest przywrócenie fizjologicznych poziomów testosteronu we krwi u mężczyzn z hipogonadyzmem

(Bassil i wsp., 2009). Dostępne są liczne preparaty, różniące się drogą podania, farmakokinetyką i działaniami ubocznymi, a ich wybór zależy od wspólnej decyzji pacjenta i lekarza (Calof i wsp., 2005). Krótko działające preparaty mogą być preferowane w początkowej fazie leczenia, tak aby wszelkie działania niepożądane, które mogą się pojawić, można było zaobserwować i przerwać leczenie w odpowiednim czasie (Parsons i wsp., 2005). Dostępne preparaty występują w postaci doustnej, iniekcji domięśniowych, żeli przezskórnych lub plastrów.

#### 5.3.1. Preparaty

##### 5.3.1.1. Undecylenian testosteronu

Undecylenian testosteronu jest najczęściej stosowanym i najbezpieczniejszym preparatem doustnym. Rzadko powoduje nadmierny wzrost poziomu testosteronu ponad średnie wartości poziomów prawidłowych i dlatego rzadko wywołuje działania niepożądane (Bassil i wsp., 2009). Przy podawaniu doustnym absorpcja zależy od jednoczesnego przyjmowania pokarmu bogatego w tłuszcze.

Undecylenian testosteronu jest dostępny również jako preparat długo działający podawany domięśniowo (w odstępach do 3 miesięcy). Długotrwałe działanie umożliwia utrzymanie prawidłowego stężenia testosteronu w surowicy przez cały czas, ale z drugiej strony, w razie pojawienia się działań ubocznych, długi okres pozbywania się leku z ustroju stwarza większe problemy (Wang i wsp., 2010).

##### 5.3.1.2. Cypionat i enantan testosteronu

Cypionat i enantan testosteronu dostępne są jako preparaty krótko działające do podawania domięśniowego (w odstępach 2–3 tygodni). Są preparatami bezpiecznymi. Jednak w trakcie terapii tymi preparatami mogą mieć miejsce znaczące wahania stężenia testosteronu we krwi (od wysokiego do stężenia w dolnych granicach normy), w związku z tym występują okresy dobrego samopoczucia na przemian z okresami niezadowolającej odpowiedzi klinicznej (Bhasin i Bremner, 1997; Comhaire, 2000). W trakcie terapii występuje również podwyższona liczba erytrocytów.

##### 5.3.1.3. Przezskórne preparaty testosteronu

Preparaty testosteronu do podawania przezskórnego dostępne są w postaci plastrów na skórę lub żelu do smarowania. Zapewniają one stabilny, prawidłowy poziom testosteronu w surowicy w ciągu 24 godzin (podawanie codzienne). Częste działania niepożądane to podrażnienia skóry w miejscu aplikacji (plastry) oraz ryzyko przeniesienia substancji na inną osobę, jeśli nie zostaną podjęte odpowiednie środki ostrożności (żel) (Lakshman i Basaria, 2009; Swerdloff i Wang, 2005). Miejscowe stosowanie 2% testosteronu w okolicę pachy ostatnio zyskuje coraz większą popularność: w międzynarodowym otwartym badaniu klinicznym wykazano, że jest to bezpieczna i skuteczna metoda, zatwierdzona w Stanach

Zjednoczonych i Europie (Muram i Baygani, 2014; Muram i wsp., 2012; Wang i wsp., 2011).

#### 5.3.1.4. Podpoliczkowe i podjęzykowe preparaty testosteronu

Podpoliczkowe i podjęzykowe tabletki z testosteronem są skutecznymi i dobrze tolerowanymi preparatami, które mogą zapewnić szybkie osiągnięcie jednolitego fizjologicznego poziomu testosteronu przy podawaniu raz dziennie (Salehian i wsp., 1995; Wang i wsp., 2004).

#### 5.3.1.5. Podskórne preparaty testosteronu o przedłużonym działaniu

Podskórne preparaty testosteronu o przedłużonym działaniu (depot) muszą być wszczepiane co 5–7 miesięcy. Zapewniają długi okres działania bez znaczących wahań poziomu testosteronu w surowicy krwi. Ryzyko wynikające z korzystania z tego sposobu podawania jest związane z zakażeniami oraz możliwością wypadnięcia implantu, które mogą występować nawet u 10% chorych (Bassil i wsp., 2009; Jockenhovel i wsp., 1996; Kelleher i wsp., 2001).

## 5.4. Płodność a hipogonadyzm

Egzogenne podawanie testosteronu zmniejsza endogenną produkcję testosteronu poprzez ujemne sprzężenie zwrotne w osi podwzgórze–przysadka–gonady. Jeśli hipogonadyzmowi wtórnemu towarzyszy niepłodność, powinno się rozważyć zastosowanie hCG, zwłaszcza u mężczyzn z obniżonym poziomem gonadotropin. Gonadotropina kosmówkowa stymuluje produkcję testosteronu w komórkach Leydiga. Jej zastosowanie powinno być ograniczone do pacjentów z wtórną postacią hipogonadyzmu, jeśli problem płodności ma znaczenie dla pacjenta. Fizjologiczne poziomy testosteronu w surowicy można osiągnąć przy zastosowaniu standardowej dawki 1500–5000 IU (ang. *international units*, jednostki międzynarodowe), podawanej domięśniowo lub podskórnie 2 razy w tygodniu. U pacjentów z hipogonadyzmem wtórnym stosuje się hCG w połączeniu z FSH (zwykle 150 IU 3 razy na tydzień domięśniowo lub podskórnie), aby pobudzić spermatogenezę i poprawić płodność. Koszt leczenia hCG jest większy niż koszt leczenia testosteronem. Nie ma wystarczających informacji

Tabela 7. Preparaty testosteronu dostępne do terapii zastępczej

Lek	Sposób użycia	Zalety	Wady
Undecylenian testosteronu	doustnie 2–6 kaps. co 6 godz.	absorbowany przez system limfatyczny, dzięki czemu zmniejsza się obciążenie wątroby	zmiennie poziomy testosteronu powyżej i poniżej średniego poziomu fizjologicznego (Bassil i wsp., 2009); konieczne zażywanie kilku dawek na dzień razem z posiłkami bogatymi w tłuszcze
Cypionat testosteronu	domięśniowo 1 iniekcja co 2–3 tygodnie	preparat krótko działający, co pozwala na odstawienie leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych	możliwe wahania poziomu testosteronu (Bhasin i Bremner 1997; Wang i wsp., 2010)
Enantan testosteronu	domięśniowo, 1 iniekcja co 2–3 tygodnie	preparat krótko działający, co pozwala na odstawienie leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych	wahania poziomu testosteronu (Bhasin i Bremner, 1997; Wang i wsp., 2010)
Undecylenian testosteronu	domięśniowo 1 iniekcja co 10–14 tygodni	jednakowy poziom testosteronu, bez wahań	preparat długo działający, co nie pozwala na szybkie przerwanie leczenia kiedy pojawiają się działania niepożądane (Comhaire, 2000)
Przezskórny testosteron	żel lub plastry codziennie	jednakowy poziom testosteronu, bez wahań	podrażnienie skóry w miejscu aplikacji, ryzyko przeniesienia substancji aktywnej na inne osoby (Lakshman i Basaria, 2009)
Podjęzykowy testosteron	podjęzykowo codziennie	szybkie wchłanianie i osiągnięcie fizjologicznego stężenia	lokalne podrażnienie (Salehian i wsp., 1995; Wang i wsp., 2004)
Podpoliczkowy testosteron	podpoliczkowo 2 razy dziennie	szybkie wchłanianie i osiągnięcie fizjologicznego stężenia	podrażnienie i ból w miejscu podania (Salehian i wsp., 1995; Wang i wsp., 2004)
Testosteron podskórny depot	implantacja podskórna co 5–7 miesięcy	długie działanie i stałe stężenie testosteronu	ryzyko zakażeń i wypadnięcia implantu (Bassil, 2009; Jockenhovel i wsp., 1996; Kelleher i wsp., 2001)

o terapeutycznych oraz niepożądanych skutkach długotrwałego stosowania hCG, dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania hCG w hipogonadyzmie, z wyjątkiem pacjentów, u których ważne jest leczenie niepłodności.

### 5.5. Zalecenia odnośnie terapii zastępczej testosteronem

REKOMENDACJE	LE	GR
Pacjent powinien zostać w pełni poinformowany o przewidywanych korzyściach i działaniach niepożądanych leczenia. Wybór preparatu powinien być wspólną decyzją pacjenta i lekarza.	3	A
Krótko działające preparaty mogą okazać się korzystniejsze niż długo działające przy rozpoczęciu terapii, ponieważ terapia może zostać skorygowana lub przerwana z powodu działań niepożądanych.	3	B
Terapia testosteronem jest przeciwwskazana u niepłodnych pacjentów chcących mieć dzieci, ponieważ może hamować spermatogenezę.	1b	A
Leczenie hCG jest zalecane tylko dla pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jednocześnie leczonych z powodu niepłodności.	1b	B
Leczenie testosteronem u dorosłych pacjentów z hipogonadyzmem powinno być podjęte tylko wtedy, gdy odchudzanie, zmiana stylu życia, leczenie chorób współistniejących okazały się bezskuteczne i nadal są obecne główne objawy.	2	A

GR – stopień rekomendacji; hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

### 5.6. Ryzyko związane z terapią testosteronem

Lekarze często niechętnie oferują TRT, zwłaszcza u starszych mężczyzn, ze względu na potencjalne działania niepożądane tej formy leczenia. Najczęstsze wątpliwości są związane z możliwymi konsekwencjami ze strony gruczołu krokowego i układu sercowo-naczyniowego oraz bezdechem sennym.

#### 5.6.1. Rak piersi u mężczyzn

Rak piersi jest rzadką chorobą u mężczyzn i stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów u mężczyzn (Johansen Taber i wsp., 2010). Częstość występowania jest wyższa u chorych z zespołem Klinefeltera. Leczenie testosteronem jest przeciwwskazane u mężczyzn z obecnym lub przebyłym rakiem sutka (Wang i wsp., 2009). Związek między TRT i rozwojem raka sutka nie jest poparty mocnymi dowodami, aczkolwiek zanotowano kilka przypadków opisanych na podstawie badania niewielkiej grupy pacjentów (Medras i wsp., 2006).

#### 5.6.2. Rak gruczołu krokowego

Testosteron ma wpływ na wzrost raka gruczołu krokowego: badania wskazują, że hipogonadyzm wiąże się z mniejszą częstością występowania raka gruczołu krokowego, ale jeśli już rak gruczołu krokowego występuje u mężczyzn z hipogonadyzmem, to zwykle jest bardziej zaawansowany i ma wyższy wynik w punktacji Gleasona

(Severi i wsp., 2006; Stattin i wsp., 2004). Krótkoterminowe randomizowane badania z grupą kontrolną potwierdzają hipotezę, że TRT nie powoduje zmian w budowie histologicznej prostaty, ani znamiennego podwyższenia poziomów testosteronu i DHT wewnątrz gruczołu krokowego (Marks i wsp., 2006; Shabsigh i wsp., 2009). Najnowsze badania wskazują, że TRT nie zwiększa ryzyka zachorowania na raka prostaty (Cooper i wsp., 1998; Fernandez-Balsells i wsp., 2010; Marks i wsp., 2006; Shabsigh i wsp., 2009), ale długoterminowe dane z badań prospektywnych nie są jeszcze dostępne. Wyniki ostatniej metaanalizy wskazują na wyższy (ale nie statystycznie istotny) odsetek patologii w gruczole krokowym u mężczyzn w średnim wieku i starszych otrzymujących TRT. Mężczyźni ci częściej są poddawani biopsji gruczołu krokowego z powodu podwyższonego poziomu PSA (ang. *prostate specific antigen*, antygen specyficzny dla prostaty), często obserwowanego wśród mężczyzn otrzymujących TRT (Calof i wsp., 2005).

Leczenie testosteronem jest bezwzględnie przeciwwskazane u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego. Dyskusyjne jest stosowanie TRT u mężczyzn z hipogonadyzmem oraz przebyłym rakiem gruczołu krokowego, bez aktywnej choroby. Dostępne są wyniki obserwacji niewielkiej liczby pacjentów, w stosunkowo krótkim okresie, które nie wskazują na zwiększone ryzyko wznowy raka prostaty (Shabsigh i wsp., 2009). Według ostatnich retrospektywnych badań u mężczyzn hipogonadalnych z rakiem prostaty w wywiadzie i otrzymujących TRT, leczenie to nie wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością ogólną i śmiertelnością zależną od nowotworu. Terapia zastępcza testosteronem była częściej przepisywana pacjentom poddawany radykalnej prostatektomii i z dobrze zróżnicowanymi guzami (Kaplan i wsp., 2014). Brak jest randomizowanych badań przeprowadzonych pod kontrolą placebo, które by dokumentowały bezpieczeństwo długoterminowego stosowania TRT (Bassil i wsp., 2009). U mężczyzn z objawami hipogonadyzmu po leczeniu chirurgicznym miejscowego raka gruczołu krokowego i bez dowodów na aktywną chorobę (tzn. podwyższonego PSA, nieprawidłowości w badaniu *per rectum*, przerzutów do kości / narządów trzewnych) można ostrożnie rozważyć TRT (Aversa i wsp., 2012; Morgentaler, 2009; Morgentaler i Morales, 2010). W tej grupie pacjentów stosowanie TRT należy ograniczyć do chorych z niskim ryzykiem wznowy raka prostaty (tzn. punktacja Gleasona <8, pT1-2, PSA przed operacją <10 ng/mL). Terapia nie powinna rozpoczynać się przed zakończeniem 1. roku obserwacji po zabiegu i nie powinno być cech wznowy biochemicznej w oznaczeniach PSA (Kaufman i Graydon, 2004; Morgentaler, 2009; Morgentaler i Morales, 2010).

Pacjenci, którzy przeszli brachyterapię lub radioterapię wiązką zewnętrzną (EBRT, ang. *external beam radiation therapy*) z powodu raka prostaty o niskim ryzyku, w przypadku hipogonadyzmu mogą być również ostrożnie leczeni TRT, przy ścisłej kontroli nawrotu raka gruczołu krokowego (Kaplan i wsp., 2014; Kaufman i Graydon, 2004; Morgentaler, 2009; Sarosdy, 2007), chociaż obecnie nie

ma danych z badań długoterminowych potwierdzających bezpieczeństwo tego leczenia.

### 5.6.3. Choroby układu krążenia

Wiele danych wskazuje, że niedobór testosteronu i zaburzenia erekcji są niezależnymi biologicznymi wskaźnikami obecności chorób układu krążenia oraz ryzyka zgonu nie tylko w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego (Muraleedharan i Jones, 2014). Najniższe ryzyko zgonu wykazano u mężczyzn z poziomami endogennego testosteronu w środkowych wartościach prawidłowego zakresu (Yeap i wsp., 2014). W dwóch badaniach wykazano, że mężczyźni ze stężeniami testosteronu w górnym kwartyle normalnego poziomu mają mniejszą liczbę incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu do mężczyzn z pozostałymi trzema niższymi kwartylami (Ohlsson i wsp., 2011; Soisson i wsp., 2013). Wiedza o tym, że hipogonadyzm i zaburzenia erekcji są biomarkerami chorób układu krążenia, powinna skłaniać do wykonywania u każdego pacjenta oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i w stosownych przypadkach kierować wybranych chorych do kardiologa. Indywidualne czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (np. styl życia, dieta, aktywność fizyczna, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia) powinny być eliminowane lub leczone u mężczyzn z jeszcze nie wykrytą chorobą układu sercowo-naczyniowego. Prewencja tych czynników ryzyka powinna być zoptymalizowana najlepiej jak to możliwe.

W niektórych badaniach wykazano korzystny wpływ TRT na pewne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (Jones, 2010). Wśród mężczyzn z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową chorzy z niskim poziomem testosteronu mieli wyższe ryzyko zgonu (Corona i wsp., 2011; Malkin i wsp., 2010). Od czasu wprowadzenia TRT nie opublikowano w literaturze medycznej żadnych wyników badań oceniających ryzyko wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major cardiovascular events*) w czasie stosowania TRT (Haddad i wsp., 2007). Do MACE zalicza się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostry zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar mózgu i niewydolność serca. Trzy niedawno przeprowadzone badania (jedno z grupą kontrolowaną placebo (Basaria i wsp., 2010) i dwa badania obserwacyjne (Finkle i wsp., 2014; Vigen i wsp., 2013) sugerują, że TRT może być związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Badania te zostały ocenione przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*), która stwierdziła, że „każde z tych badań miało poważne ograniczenia, co wyklucza możliwość wyciągnięcia ostatecznych wniosków” (FDA, 2014b). Ocena ta poparta jest licznymi listami komentującymi pracę Vigen i wsp., 2013 (FDA, 2014a). Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) stwierdziła, że „Grupa Koordynacyjna ds. Wzajemnie Uznanych i Zdecentralizowanych Procedur dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh, ang. *Coordination Group*

*for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-human*), organ nadzorujący, reprezentujący państwa członkowskie Unii Europejskiej, w wyniku konsensusu uzgodniła, że nie ma spójnych dowodów na zwiększone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u mężczyzn leczonych preparatami testosteronu z powodu niskiego poziomu tego hormonu (zaburzenie nazywane hipogonadyzmem). Ponadto ulotki informacyjne o preparatach testosteronu powinny być aktualizowane zgodnie z najnowszą dostępną wiedzą na temat bezpieczeństwa ich stosowania i zawierać ostrzeżenie, że niedobór testosteronu powinien być potwierdzony przez objawy kliniczne oraz badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia”.

W badaniu starszych mężczyzn z ograniczeniem ruchu (TOM, ang. *Testosterone in Older Men with Mobility Limitations*) (Basaria i wsp., 2010) zastosowano początkowe dawki testosteronu 2 razy większe niż zalecane, co nie odzwierciedlało normalnej praktyki klinicznej, i nie wykazano zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ostatnia dostępna, obszerna i szczegółowa metaanaliza randomizowanych badań z grupą kontrolowaną placebo nie wykazała przyczynowego związku pomiędzy TRT i niepożądanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (Corona i wsp., 2014). Nie istnieją jednak żadne długoterminowe badania lub badania randomizowane z grupą kontrolną, które udzieliłyby jednoznacznej odpowiedzi. Badania obserwacyjne dowodzą, że TRT poprawia długość życia w porównaniu do mężczyzn, których nie leczono (Muraleedharan i wsp., 2013; Shores i wsp., 2012). W dużym retrospektywnym badaniu 6355 mężczyzn leczonych TRT i 19 065 nieleczonych nie wykazano zwiększonego ryzyka zawału serca przy leczeniu TRT (Baillargeon i wsp., 2014).

Szczególną ostrożność należy jednak zachować u mężczyzn z istniejącymi wcześniej chorobami układu krążenia. Po pierwsze, hipogonadyzm musi być dokładnie zdiagnozowany ponad wszelką wątpliwość. Po drugie, jeśli TRT jest stosowana, to poziomy testosteronu we krwi nie powinny przekraczać średnich wartości normy, a hematokryt nie powinien przekraczać 54%. Jeśli wartość hematokrytu przekracza 54%, należy zmniejszyć dawkę testosteronu i/lub rozważyć upuszczenie krwi (500 mL), co w razie potrzeby można powtarzać. Poziom hematokrytu przekraczający 54% prowadzi do zwiększonego ryzyka śmierci z powodów sercowo-naczyniowych, co wykazano w badaniu Framingham Heart Study (Gagnon i wsp., 1994), a co zostało niedawno powtórnie potwierdzone w badaniu Boffetta i wsp. (2013). Podwyższony hematokryt wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy we wrodzonej idiopatycznej erytrocytozie (McMullin i wsp., 2005). Większość pacjentów z chorobami układu krążenia otrzymuje leczenie przeciwnakrzepiwe. U mężczyzn z hipogonadyzmem można rozważyć wykonanie elektrokardiogramu przed rozpoczęciem leczenia testosteronem.

W jednym z badań odnotowano 42 przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów stosujących

TRT, z których 40 miało współistniejącą trombofilię (nie-dobór czynnika V Leiden, mutacje genu protrombiny, homocysteinurię), jednak u 39 z nich trombofilię zdiagnozowano dopiero po zdarzeniu zakrzepowo-zatorowym. Wysoki poziom endogennego testosteronu i/lub estradiolu nie jest związany ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (*Holmegard i wsp., 2014*). Terapia zastępcza testosteronem jest przeciwwskazana u mężczyzn z ciężką przewlekłą niewydolnością serca, z retencją płynów, która może prowadzić do zaostrzenia choroby. Niektóre badania, w tym jedno 12-miesięczne, wykazały, że mężczyźni z umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca (klasa NYHA III) mogą odnosić korzyść z podawania niskich dawek testosteronu, które umożliwiają osiągnięcie poziomu testosteronu w środkowych wartościach prawidłowego zakresu (*Caminiti i wsp., 2009; Malkin i wsp., 2006; Pugh i wsp., 2004*). Jeśli zostanie podjęta decyzja o leczeniu hipogonadyzmu u mężczyzn z przewlekłą niewydolnością serca, to konieczne jest, aby pacjent był poddawany regularnej ocenie klinicznej, badaniu poziomu testosteronu i hematokrytu.

#### 5.6.4. Obturacyjny bezdech senny

Brak jest spójnych dowodów wiążących TRT z obturacyjnym bezdechem sennym (OSA, ang. *obstructive sleep apnoea*). Nie ma również dowodów na to, że TRT może prowadzić do wystąpienia lub pogorszenia tego schorzenia (*Hanafy i wsp., 2007*).

#### 5.7. Podsumowanie i zalecenia odnośnie czynników ryzyka terapii testosteronem

WNIOSKI	LE
Opisy przypadków oraz wyniki małych badań kohortowych wskazują na możliwy wpływ TRT na powstanie raka piersi u mężczyzn, ale jak na razie brak na to silnych dowodów.	3
Randomizowane badania z grupą kontrolną potwierdzają, że TRT nie powoduje zmian w budowie histologicznej gruczołu krokowego.	1b
Ostatnie badania wskazują, że terapia testosteronem nie zwiększa ryzyka wystąpienia raka gruczołu krokowego, ale badania długoterminowe nie są jeszcze dostępne.	3
Nie ma dowodów na związek pomiędzy TRT i obturacyjnym bezdechem sennym.	3
Nie ma dowodów na to, że TRT zapewniająca prawidłowe, fizjologiczne poziomy testosteronu jest związana z wystąpieniem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.	1a
Terapia zastępcza testosteronem poprawia kilka ważnych modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.	1b
Terapia zastępcza testosteronem, jeżeli jest wskazana, powinna być stosowana ostrożnie u mężczyzn z chorobami układu krążenia, przebytą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (zwłaszcza związaną z trombofilią) lub przewlekłą niewydolnością serca.	4

TRT – terapia zastępcza testosteronem

REKOMENDACJE	LE	GR
Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem powinna zostać wykonana ocena hematologiczna układu krążenia, piersi i gruczołu krokowego.	1a	A
Przed rozpoczęciem leczenia i podczas terapii TRT zalecane jest monitorowanie hematokrytu i hemoglobiny oraz stężenia PSA we krwi.	3	A
Pacjenci z objawami hipogonadyzmu, którzy byli operowani z powodu raka gruczołu krokowego, a obecnie nie mają aktywnej choroby (tzn. podwyższonego PSA, nieprawidłowości w badaniu <i>per rectum</i> , potwierdzonych przerzutów do kości / narządów trzewnych), mogą być ostrożnie zakwalifikowani do TRT. Leczenie powinno być zarezerwowane dla pacjentów z niskim ryzykiem wznowy raka gruczołu krokowego (tzn. punktacja w skali Gleasona < 8, pT1-2, przedoperacyjne PSA < 10 ng/mL) i nie powinno być rozpoczęte przed upływem 1 roku po prostatektomii.	3	B
Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem należy wykonać ocenę czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i zoptymalizować wtórną prewencję istniejących wcześniej chorób.	1a	A
Mężczyźni z hipogonadyzmem i wcześniej istniejącą chorobą układu krążenia, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową lub przewlekłą niewydolnością serca, którzy wymagają zastosowania TRT, powinni być leczeni z rozwagą, uważnie monitorowani poprzez ocenę kliniczną, badania poziomu hematokrytu (nie może przekraczać 54%) i utrzymywaniem poziomu testosteronu we krwi w miarę możliwości w średnich wartościach prawidłowego zakresu dla wieku.	1b	A

PSA – antygen specyficzny dla prostaty; TRT – terapia zastępcza testosteronem

## 6. Monitorowanie chorych

### 6.1. Monitorowanie chorych poddanych terapii testosteronem

U pacjentów otrzymujących leczenie testosteronem jest konieczna regularna kontrola, ponieważ istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od androgenów w trakcie leczenia TRT. Skutki uboczne TRT są ograniczone, ale częstość ich występowania i znaczenie kliniczne nie są jeszcze w pełni wyjaśnione. Głównym celem TRT jest złagodzenie objawów klinicznych niedoboru testosteronu. Uważna ocena nasilenia objawów klinicznych niedoboru testosteronu powinna być ważną częścią każdej wizyty kontrolnej. Odczuwalny wpływ TRT na zachowania seksualne może pojawić się już po 3 tygodniach leczenia i osiągnąć plateau po 6 tygodniach (*Saad i wsp., 2011*). Poprawa erekcji i ejakulacji może wymagać do 6 miesięcy leczenia (*Saad i wsp., 2011*). Poprawa jakości życia, a także na samopoczucie, może stać się zauważalne w ciągu 1 miesiąca, ale osiągnięcie maksymalnego efektu może zająć więcej czasu (*Saad i wsp., 2011*).



## 6.2. Poziom testosteronu

Nie ma jeszcze wystarczających danych, aby zdefiniować optymalny poziom testosteronu w surowicy krwi w czasie stosowania TRT. Eksperci sugerują, że TRT powinna przywracać poziom testosteronu w surowicy do połowy prawidłowego zakresu dla odpowiedniej grupy wiekowej mężczyzn, co jest zazwyczaj wystarczające do złagodzenia objawów niedoboru tego hormonu. Optymalna kontrola poziomu testosteronu w surowicy zależy od zastosowanej postaci farmakologicznej testosteronu.

## 6.3. Gęstość kości

Gęstość mineralna kości (BMD, ang. *bone mineral density*) powinna być kontrolowana tylko u chorych, u których BMD było nieprawidłowe przed rozpoczęciem TRT. Wzrost BMD w kręgosłupie lędźwiowym może być wykrywalny już po 6 miesiącach stosowania TRT i trwać przez 3 następne lata (*Saad i wsp., 2011*).

## 6.4. Hematokryt

Ważne jest, aby podczas pobierania próbki krwi do pomiaru hematokrytu stosować tylko minimalny ucisk żyły, lub nie stosowanie go wcale (*McMullin i wsp., 2005*). Podwyższony hematokryt jest najczęstszym efektem ubocznym TRT. Znaczenie kliniczne wysokiego hematokrytu jest niejasne, ale może on powodować nadmierną lepkość krwi i zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy (*Holmegard i wsp., 2014*). Pobudzający wpływ TRT na erytropoezę staje się widoczny po 3 miesiącach i osiąga maksimum po 12 miesiącach (*Saad i wsp., 2011*).

## 6.5. Gruczoł krokowy

Stosowanie TRT może powodować nieznaczne zwiększenie stężenia PSA we krwi i zwiększenie objętości gruczołu krokowego, osiągając plateau w 12. miesiącu leczenia (*Saad i wsp., 2011*). Wcześniejsze obawy, że TRT może zwiększyć ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego, zostały podważone przez wyniki licznych metaanaliz (*Calofi i wsp., 2005; Marks i wsp., 2006; Shabsigh i wsp., 2009; Fernandez-Balsells i wsp., 2010*). Jednakże nie ma wystarczającej ilości danych z badań długoterminowych wskazujących, że stosowanie TRT jest pozbawione ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego. W związku z tym monitorowanie prostaty jest nadal zalecane. Pacjenci ze znacznym lub ciągłym wzrostem stężenia PSA powinni być badani w celu wykluczenia raka gruczołu krokowego.

## 6.6. Układ krążenia

Należy zachować ostrożność u mężczyzn z współistniejącymi chorobami układu krążenia. U mężczyzn cierpiących na przewlekłą niewydolność serca TRT może powodować zatrzymanie płynów i nasilenie objawów (*Malkin i wsp., 2006; Pugh i wsp., 2004*). Jeśli zostanie podjęta decyzja o leczeniu hipogonadyzmu u mężczyzn z przewlekłą niewydolnością serca, istotne jest, żeby pacjent był pod stałą opieką kliniczną, a pomiar poziomu testosteronu i hematokrytu odbywał się regularnie.

## 6.7. Wskazania odnośnie monitorowania chorych

REKOMENDACJE	LE	GR
Odpowiedź kliniczna na leczenie powinna być oceniona po 3, 6 i 12 miesiącach od jego rozpoczęcia, a następnie co rok.	4	C
Hematokryt powinien być monitorowany w 3, 6 i 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie co rok. Jeśli hematokryt wzrośnie powyżej 54%, dawka testosteronu powinna zostać zmniejszona lub terapia przerwana.	4	C
Gruczoł krokowy powinien zostać oceniony w badaniu <i>per rectum</i> , a stężenie PSA zmierzone przed rozpoczęciem TRT. Stężenie PSA we krwi powinno być skontrolowane po 3, 6 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie co rok.	4	C
Mężczyźni ze współwystępującymi schorzeniami układu krążenia powinni zostać poddani dokładnemu badaniu kardiologicznemu przed wdrożeniem TRT. W trakcie trwania TRT powinna być przeprowadzana regularna ocena kliniczna.	1B	A

BMD – gęstość mineralna kości; GR – stopień rekomendacji; LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego; PSA – antygen specyficzny dla prostaty; TRT – terapia zastępcza testosteronem

## 7. Piśmiennictwo

- Amanatkar H.R., Chibnall J.T., Seo B.W., Manepalli J.N., Grossberg G.T.*: 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.
- Araujo A.B., Dixon J.M., Suarez E.A., Murad M.H., Guey L.T., Wittert G.A.*: Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96 (10), 3007–3019.
- Aversa A., Francomano D., Lenzi A.*: Cardiometabolic complications after androgen deprivation therapy in a man with prostate cancer: effects of 3 years intermittent testosterone supplementation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012, 3, 17–1–4.
- Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.F., Ottenbacher K.J., Raji M.A., Du F. i wsp.*: Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother*. 2014, 48 (9), 1138–1144.
- Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G., Storer T.W., Farewell W.R., Jette A.M. i wsp.*: Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010, 363 (2), 109–122.
- Bassil N., Alkaade S., Morley J.E.*: The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2009, 5 (3), 427–448.
- Behre H.M., Nieschlag E., Partsch C.J., Wieacker P., Simoni M.*: Diseases of the hypothalamus and the pituitary gland. W: Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg, 2010, 169–192.
- Bentvelsen F.M., McPhaul M.J., Wilson J.D., George F.W.*: The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol*. 1994, 105 (1), 21–26.
- Bhasin S., Bremner W.J.*: Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997, 82 (1), 3–8.
- Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S. i wsp.*: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 95 (6), 2536–2559.
- Bhasin S., Pencina M., Jasuja G.K., Travison T.G., Coviello A., Orwoll E. i wsp.*: Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatogra-

- phy tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy non-obese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96 (8), 2430–2439.
- Bhasin S., Woodhouse L., Casaburi R., Singh A.B., Bhasin D., Berman N. *i wsp.*: Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001, 281 (6), E1172–1181.
- Boffetta P., Islami F., Vedanthan R., Pourshams A., Kamangar F., Khademi H. *i wsp.*: A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2013, 42 (2), 601–615.
- Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H.: Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88 (2), 622–626.
- Bolona E.R., Uraga M.V., Haddad R.M., Tracz M.J., Sideras K., Kennedy C.C. *i wsp.*: Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007, 82 (1), 20–28.
- Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N.: Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983, 56 (6), 1278–1281.
- Brinkmann A.O.: Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2001, 179 (1-2), 105–109.
- Brinkmann A.O.: Molecular mechanisms of androgen action – a historical perspective. *Methods Mol Biol.* 2011, 776, 3–24.
- Buchter D., Behre H.M., Kliesch S., Nieschlag E.: Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol.* 1998, 139 (3), 298–303.
- Buvat J., Lemaire A.: Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol.* 1997, 158 (5), 1764–1767.
- Calof O.M., Singh A.B., Lee M.L., Kenny A.M., Urban R.J., Trenover J.L. *i wsp.*: 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 (11), 1451–1457.
- Caminitti G., Volterrani M., Iellamo F., Marazzi G., Massaro R., Miceli M *i wsp.*: Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a doubleblind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009, 54 (10), 919–927.
- Canale D., Caglieresi C., Moschini C., Liberati C.D., Macchia E., Pinchera A. *i wsp.*: Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005, 63 (3), 356–361.
- Comhaire F.H.: Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol.* 2000, 38 (6), 655–662.
- Cooper C.S., Perry P.J., Sparks A.E., MacIndoe J.H., Yates W.R., Williams R.D.: Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol.* 1998, 159 (2), 441–443.
- Corona G., Isidori A.M., Buvat J., Aversa A., Rastrelli G., Hackett G. *i wsp.*: Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med.* 2014, 11 (6), 1577–1592.
- Corona G., Maseroli E., Rastrelli G., Isidori A.M., Sforza A., Mannucci E. *i wsp.*: Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014, 13 (10), 1327–1351.
- Corona G., Rastrelli G., Monami M., Guay A., Buvat J., Sforza A. *i wsp.*: Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011, 165 (5), 687–701.
- Eberhard J., Ståhl O., Cwikiel M., Cavallin-Ståhl E., Giwercman Y., Salmonson E.C. *i wsp.*: Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2008, 158 (4), 561–570.
- FDA. Advisory committee industry briefing document. Testosterone therapy. Bone, reproductive and urologic drugs advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee. 2014a
- FDA. Briefing Information for the September 17, 2014b, Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee [BRUDAC] and the Drug Safety and Risk Management [DSaRM] Advisory Committee Meeting.
- Fernandez-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M., Lampropulos J.F., Albuquerque F., Mullan R.J. *i wsp.*: Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95 (6), 2560–2575.
- Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K., Adams J.L., Frasco M.A., Cook M.B. *i wsp.*: Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One.* 2014, 9 (1), p. e85805.
- Gagnon D.R., Zhang T.J., Brand F.N., Kannel W.B.: Hematocrit and the risk of cardiovascular disease – the Framingham study: a 34-year follow up. *Am Heart J.* 1994, 127 (3), 674–682.
- Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J., Gooren L.J., Saad F. *i wsp.*: Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2010, 7 (7), 2572–2582.
- Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M., Tracz M.J., Bolona E.R., Snideras K. *i wsp.*: Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007, 82 (1), 29–39.
- Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B., Travison T.G., Clark R.V., Williams R.E. *i wsp.*: Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93 (10), 3870–3877.
- Hanafy H.M.: Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med.* 2007, 4 (5), 1241–1246.
- Haring R., Volzke H., Steveling A., Krebs A., Felix S.B., Schoff C. *et al.*: Association of low testosterone levels with all-cause mortality by different cut-offs from recent studies. *Eur Heart J.* 2010, 31 (12), 1494–1501.
- Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A., Benn M.: Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost.* 2014, 12 (3), 297–305.
- Huhtaniemi I., Alevizaki M.: Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006, 20 (4), 561–576.
- Isidori A.M., Gianetta E., Greco E.A., Gianfrilli D., Bonifacio V., Isidori A. *i wsp.*: Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005, 63 (3), 280–293.
- Jockenhovel F., Vogel E., Kreutzer M., Reinhardt W., Lederbogen S., Reinwein D.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996, 45 (1), 61–71.
- Johansen Taber K.A., Morisy L.R., Osbahr A.J., Dickinson B.D.: Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management. *Oncol Rep.* 2010, 24 (5), 1115–1120.
- Jones T.H.: Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab.* 2010, 21 (8), 496–503.
- Kaplan A.L., Trinh Q.D., Sun M., Carter S.C., Nguyen P.L., Shih Y.C. *i wsp.*: Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med.* 2014, 11 (4), 1063–1070.
- Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H.: Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006, 154 (6), 899–906.
- Kaufman J.M., Graydon R.J.: Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* 2004, 172 (3), 920–922.

- Kaufman J.M., Vermeulan A.: The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005, 26 (6), 833–876.
- Kelleher S., Conway A.J., Handelsman D.J.: Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001, 55 (4), 531–536.
- Lakshman K.M., Basaria S.: Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009, 4, 397–412.
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E.: Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004, 364 (9430), 273–283.
- Malkin C.J., Pugh P.J., Morris P.D., Asif S., Jones T.H., Channer K.S.: Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart*. 2010, 96 (22), 1821–1825.
- Malkin C.J., Pugh P.J., West J.N., van Beek E.J., Jones T.H., Channer K.S.: Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2006, 27 (1), 57–64.
- Marks L.S., Mazer N.A., Mostaghel E., Hess D.L., Dorey F.J., Epstein J.I. *i wsp.*: Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006, 296 (19), 2351–2361.
- McLachlan R.I., O'Donnell L., Meachem S.J., Stanton P.G., de Kretser D.M., Pratis K. *i wsp.*: Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl*. 2002, 23 (2), 149–162.
- McMullin M.F., Bareford D., Campbell P., Green A.R., Harrison C., Hunt B. *i wsp.*: Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005, 130 (2), 174–195
- Medras M., Filus A., Jozkow P., Winowski J., Sicinska-Werner T.: Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*. 2006, 96 (3), 263–265.
- Moon du G., Park M.G., Lee S.W., Park K., Kim S.W., Park N.C. *i wsp.*: The efficacy and safety of testosterone undecanoate [Nebido[R]] in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *J Sex Med*. 2010, 7 (6), 2253–2260.
- Moore C., Huebler D., Zimmermann T., Heinemann L.A., Saad F., Thai D.M.: The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. 2004, 46 (1), 80–87.
- Morgentaler A.: Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. *J Sex Med*. 2014, 11 (6), 1362–1366.
- Morgentaler A.: Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol*. 2009, 181 (3), 972–979.
- Morgentaler A., Morales A.: Should hypogonadal men with prostate cancer receive testosterone? *J Urol*. 2010, 184 (4), 1257–1260.
- Morley J.E., Charlton E., Patrick P., Kaiser F.E., Cadeau P., McReady D. *i wsp.*: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000, 49 (9), 1239–1242.
- Muraleedharan V., Jones T.H.: Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014, 81 (4), 477–487.
- Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H.: Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013, 169 (6), 725–733.
- Muram D., Bayani S.: Comparability of single measurements of serum testosterone to the 24-hour C<sub>avg</sub> in patients using testosterone 2% solution. *J Sex Med*. 2014, 11 (11), 2826–2829.
- Muram D., Melby T., Alles Kingshill E.: Skin reactions in a phase 3 study of a testosterone topical solution applied to the axilla in hypogonadal men. *Curr Med Res Opin*. 2012, 28 (5), 761–766.
- Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (red.): *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2010.
- Nieschlag E., Behre H.M.: *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Cambridge University Press, Cambridge 2004.
- Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J. *i wsp.*: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol*. 2005, 48 (1), 1–4.
- Nord C., Bjoro T., Ellingsen D., Mykletun A., Dahl O., Klepp O. *i wsp.*: Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol*. 2003, 44 (3), 322–328.
- Ohlsson C., Barrett-Connor E., Bhasin S., Orwoll E., Labrie F., Karlsson M.K. *i wsp.*: High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2011, 58 (16), 1674–1681.
- Parker K.L., Schimmer B.P., Schedl A.: Genes essential for early events in gonadal development. *Cell Mol Life Sci*. 1999, 55 (6-7), 831–838.
- Parsons J.K., Carter H.B., Platz E.A., Wright E.J., Landis P., Metter E.J.: Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005, 14 (9), 2257–2260.
- Pitteloud N., Durrani S., Raivio T., Sykiotis G.P.: Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res*. 2010, 39, 142–153.
- Pugh P.J., Jones R.D., West J.N., Jones T.H., Channer K.S.: Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*. 2004, 90 (4), 446–447.
- Puhse G., Secker A., Kemper S., Hertle L., Kliesch S.: Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl*. 2011, 34 (5 Pt 2), e351–357.
- Rajender S., Singh L., Thangaraj K.: Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*. 2007, 9 (2), 147–179.
- de Ronde W., de Jong F.H.: Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011, 9, 93.
- Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H.: Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92 (2), 405–413.
- Rosner W., Vesper H.: Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95 (10), 4542–4548.
- Saad F., Aversa A., Isidori A.M., Zafalon L., Zitzmann M., Gooren L. *i wsp.*: Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011, 165 (5), 675–685.
- Saad F., Haider A., Doros G., Traish A.: Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2013, 21 (10), 1975–1981.
- Salehian B., Wang C., Alexander G., Davidson T., McDonald V., Berman N. *i wsp.*: Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995, 80 (12), 3567–3575.
- Sarosdy M.F.: Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*. 2007, 109 (3), 536–541.
- Sedlmeyer I.L., Hirschhorn J.N., Palmert M.R.: Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87 (12), 5581–5586.
- Severi G., Morris H.A., MacInnis R.J., English D.R., Tilley W., Hooper J.L. *i wsp.*: Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006, 15 (1), 86–91.

- Shabsigh R., Crawford E.D., Nehra A., Slawin K.M.*: Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res.* 2009, 21 (1), 9–23.
- Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W., Anawalt B.D., Matsumoto A.M.*: Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97 (6), 2050–2058.
- Singh J., O'Neill C., Handelsman D.J.*: Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology.* 1995, 136 (12), 5311–5321.
- Smith K.W., Feldman H.A., McKinlay J.B.*: Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000, 53 (6), 703–711.
- Soisson V., Brailly-Tabard S., Helmer C., Rouaud O., Ancelin M.L., Zerhouni C. i wsp.*: A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas.* 2013, 75 (3), 282–288.
- Stattin P., Lumme S., Tenkanen L., Alfthan H., Jellum E., Hallmans G. i wsp.*: High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer.* 2004, 108 (3), 418–424.
- Storer T.W., Woodhouse L., Magliano L., Singh A.B., Dzekov C., Dzekov J. i wsp.*: Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc.* 2008, 56 (11), 1991–1999.
- Sun Y.T., Irby D.C., Robertson D.M., de Kretser D.M.*: The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology.* 1989, 125 (2), 1000–1010.
- Swerdloff R.S., Wang C.*: Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest.* 2005, 28 (3 Suppl), 112–116.
- Sykotis G.P., Hoang X.H., Avbelj M., Hayes F.J., Thambundit A., Dwyer A. i wsp.*: Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95 (6), 3019–3027.
- Tracz M.J., Sideras K., Bolona E.R., Haddad R.M., Kennedy C.C., Uruga M.V. i wsp.*: 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 (6), 2011–2016.
- Traggiai C., Starhope R.*: Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002, 16 (1), 139–151.
- Traish A.M., Haider A., Doros G., Saad F.*: Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract.* 2014, 68 (3), 314–329.
- Tuttelmann F., Gromoll J.*: Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010, 16 (6), 386–395.
- Vesper H.W., Bhasin S., Wang C., Tai S.S., Dodge L.A., Singh R.J. i wsp.*: Interlaboratory comparison study of serum total testosterone (corrected) measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids.* 2009, 74 (6), 498–503.
- Vigen R., O'Donnell C.I., Baron A.E., Grunwald G.K., Maddox T.M., Bradley S.M. i wsp.*: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013, 310 (17), 1829–1836.
- Wang C., Catlin D.H., Demers L.M., Starcevic B., Swerdloff R.S.*: Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89 (2), 534–543.
- Wang C., Harnett M., Dobs A.S., Swerdloff R.S.*: Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl.* 2010, 31 (5), 457–465.
- Wang C., Ilani N., Arver S., McLachlan R.I., Soulis T., Watkinson A.*: Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011, 75 (6), 836–843.
- Wang C., Nieschlag E., Swerdloff F., Behre H.M., Hellstrom W.J., Gooren L.J. i wsp.*: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* 2009, 55 (1), 121–130.
- Wang C., Swerdloff R., Kipnes M., Matsumoto A.M., Dobs A.S., Cunningham G. i wsp.*: New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89 (8), 3821–3829.
- Weinbauer G.F., Nieschlag E.*: Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. *Hum Reprod.* 1993, Suppl 2, 45–50.
- Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D. i wsp.*: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010, 363 (2), 123–135.
- Wu F.C., Tajar A., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D., O'Neill T.W. i wsp.*: 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 (7), 2737–2745.
- Yassin A.A., Saad F., Traish A.*: Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. *J Sex Med.* 2006, 3 (4), 727–735.
- Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A., Handelsman D.J., Hankey G.J., Almeida O.P. i wsp.*: In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99 (1), E9–18.
- Zitzmann M.*: Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol.* 2007, 4 (3), 161–166.
- Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E.*: Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91 (11), 4335–4343.
- Zitzmann M., Weckesser M., Schober O., Nieschlag E.*: Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001, 109 (5), 302–304.

## 8. Konflikt interesów

Wszyscy członkowie Panelu Ekspertów EAU opracowującego „Rekomendacje dotyczące męskiego hipogonadyzmu” dostarczyli oświadczenia na temat wszystkich relacji, które mogłyby być odebrane jako konflikt interesów. Informacja ta jest oficjalnie dostępna na stronie internetowej EAU. Przygotowanie rekomendacji było finansowane przez EAU. Nie były zaangażowane żadne zewnętrzne środki finansowania i wsparcia. Europejskie Towarzystwo Urologiczne jest organizacją non-profit, a finansowanie zostało ograniczone do wydatków na działalność administracyjną, koszty podróży i spotkań. Nie opłacano honorariów ani innych wydatków.