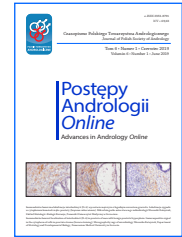




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

Przedstawiamy najnowsze rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) z 2018 r. dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w hipogonadyzmie i niepłodności u mężczyzn.

Rekomendacje EAU z 2018 r. oparto na nowych, istotnych dowodach naukowych. Przeprowadzono obszernie wyszukiwanie piśmiennictwa, które obejmo-

wało wszystkie dostępne wytyczne dotyczące męskiego hipogonadyzmu i niepłodności. Poszukiwania ograniczały się do badań reprezentujących wysoki poziom dowodów naukowych, tj. systematycznych przeglądów z metaanalizą, randomizowanych badań kontrolowanych i prospektywnych nierandomizowanych badań porównawczych, opublikowanych w języku angielskim.

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W MĘSKIM HIPOGONADYZMIE GUIDELINES ON MALE HYPOGONADISM

G.R. Dohle (przewodniczący), S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch

Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej / Translation and elaboration of Polish version:

Katarzyna Jankowska¹, Jolanta Słowikowska-Hilczer² 

¹ Klinika Endokrynologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie; ² 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. Pomorska 251, 92-213 Łódź, tel.: 42 201 41 42, jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 21.05.2019 r. Zaakceptowano/accepted: 5.07.2019 r.

DOI: [10.26404/PAO_2353-8791.2019.01](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2019.01)



© European Association of Urology 2018

Skróty / Abbreviations

BMI – indeks masy ciała (ang. *body mass index*); DAX1 – region krytyczny genu *DSS-AHC1* chromosomie X/gen receptora kodowanego w specyficznym regionie chromosomu X, którego duplikacja prowadzi do odwrócenia płci męskiej w żeńską, należący do podrodziny 0 receptorów jądrowych, grupy B1 (ang. *dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome/nuclear receptor subfamily 0, group b, member 1 gene*); EAU – Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *European Association of Urology*); GnRH – gonadoliberyna (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*); NYHA IV – IV stopień skali oceny niewydolności krążenia wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *Class IV of New York Heart Association functional classification system*); PDE5 – fosfodiesteraza typu 5 (ang. *phosphodiesterase type 5*); PSA – antygen swoisty dla prostaty (ang. *prostate specific antigen*); SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*)

Tabela 1. Przyczyny hipogonadyzmu pierwotnego

Choroba	Patofizjologia
Niezstąpione lub ektopowe jądra	zaburzenie zstępowania jąder, zaburzenie rozwoju jąder
Zespół Klinefeltera 47,XXY	nondysjunkcja chromosomów płciowych w komórkach rozrodczych
Nowotwór z komórek płciowych	zaburzenia 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, żylaki powrózka nasiennego
Zanik jąder (idiopatyczny) / dysgenезja jąder	niepłodność męska (idiopatyczna lub na skutek określonej przyczyny)
Brak jąder wrodzony; obustronnie 1/20 000 mężczyzn, jednostronnie 4-krotnie częściej	najbardziej prawdopodobną przyczyną jest wewnątrzmaciczny skręt powrózka nasiennego
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)
Dysgenезja gonad (synonim: gonady pasmowate)	46,XY dysgenезja 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 1/1000–5000	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 genu

LH – hormon luteinizujący

Tabela 2. Przyczyny hipogonadyzmu wtórnego

Choroba	Patofizjologia
Hiperprolaktynemia	gruczolaki wydzielające prolaktynę (ang. <i>prolactinoma</i>) lub wpływ leków
Izolowany (wrodzony) hipogonadyzm hipogonadotropowy (wcześniej zwany idiopatycznym)	specyficzne lub nieznane mutacje powodujące zaburzenie syntezy lub działania GnRH
Zespół Kallmanna (hipogonadyzm hipogonadotropowy z brakiem węchu; częstość występowania 1/10 000)	niedobór GnRH i brak węchu (anosmia), uwarunkowany genetycznie
Wtórny niedobór GnRH	leki, narkotyki, toksyny, choroby układowe
Niewydolność przysadki	radioterapia, uraz, infekcje, hemochromatoza, niewydolność naczyniowa lub wrodzona
Gruczolaki przysadki	gruczolaki wydzielające hormony, gruczolaki niewydzielające, przerzuty do przysadki lub szypuły przysadki
Hemochromatoza, talasemia	hipogonadyzm jest drugim co do częstości występowania zaburzeniem hormonalnym w hemochromatozie w stosunkowo zaawansowanym stadium przeładowania żelazem
Zespół Pradera–Williego (poprzednio zwany zespołem Pradera–Labharta–Williego); 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* chromosomie X, którego duplikacja prowadzi do odwrócenia płci męskiej w żeńską;
GnRH – gonadoliberyna; LH – hormon luteinizujący

Tabela 3. Objawy kliniczne typowe dla niedoboru androgenów

Objawy kliniczne i oznaki niedoboru androgenów:
Małe jądra
Niepłodność
Zmniejszone owłosienie ciała
Ginekomastia
Obniżenie suchej masy ciała i siły mięśniowej
Otyłość trzewna
Zespół metaboliczny
Oporność na insulinę i cukrzyca typu 2
Obniżona mineralizacja kości (osteoporoza) i złamania przy małych urazach
Łagodna anemia
Objawy seksualne:
Obniżony popęd płciowy i zmniejszona aktywność seksualna
Zaburzenia wzwodu
Rzadsze i słabsze wzwody nocne
Objawy intelektualne i psychowegetatywne:
Uderzenia gorąca
Zmiany nastroju, zmęczenie, złość
Zaburzenia snu
Depresja
Obniżona sprawność intelektualna

Tabela 4. Objawy sugerujące hipogonadyzm o początku przedpokwitaniowym

Opóźnione dojrzewanie płciowe
Małe jądra
Wnętrostwo
Ginekomastia
Wysoki głos
Niezamknięte nasady kości
Kontynuacja wzrostu w okresie dorosłości
Eunuchoidalne proporcje ciała
Skąpe owłosienie ciała / skąpy zarost
Niepłodność
Niska masa kostna
Sarkopenia (mała masa i siła mięśniowa)
Zmniejszony popęd płciowy / aktywność seksualna

Tabela 5. Głównie wskazania do leczenia testosteronem

Opóźnione dojrzewanie płciowe (formy konstytucjonalne lub wrodzone) (hipogonadyzm wtórny, zespół Kallmanna)
Zespół Klinefeltera z hipogonadyzmem
Zaburzenia seksualne z niskim poziomem testosteronu, nieodpowiadające na działanie inhibitorów PDE5
Niska masa kostna w hipogonadyzmie
Dorośli mężczyźni z obniżonym poziomem testosteronu, ze stałymi i licznymi objawami hipogonadyzmu (wymienionymi w tabeli 3) po nieskutecznym leczeniu otyłości i chorób współistniejących
Niedoczynność przysadki

PDE5 – fosfodiesteraza typu 5

Tabela 6. Przeciwwskazania do leczenia testosteronem

Lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak gruczołu krokowego
Rak piersi u mężczyzny
Mężczyźni starający się o dziecko
Hematokryt >54%
Ciężka przewlekła niewydolność serca / NYHA IV (ang. <i>New York Heart Association Class IV</i>)

Tabela 7. Preparaty testosteronu stosowane w 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	zmienne poziomy testosteronu powyżej i poniżej średniego poziomu fizjologicznego; konieczne zażywanie kilku dawek dziennie 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
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
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
Przezskórny testosteron	żel lub plastry codziennie	jednakowy poziom testosteronu, bez wahań	podrażnienie skóry w miejscu aplikacji, ryzyko przeniesienia substancji aktywnej na inne osoby
Testosteron podskórny depot	implantacja podskórna co 5–7 miesięcy	długie działanie i stałe stężenie testosteronu	ryzyko zakażeń i wypadnięcia implantu

REKOMENDACJE

SIŁA
REKOMENDACJI

Konieczne jest różnicowanie dwóch rodzajów hipogonadyzmu (pierwotnego i wtórnego) poprzez ocenę stężenia LH i FSH we krwi, ponieważ ma to znaczenie dla dalszej diagnostyki i leczenia pacjenta oraz umożliwia rozpoznanie innych towarzyszących chorób i niepłodności.

silna

LH – hormon luteinizujący; FSH – hormon folikulotropowy

PODSUMOWANIE DOWODÓW I ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH OCENY DIAGNOSTYCZNEJ

Rozpoznanie hipogonadyzmu męskiego opiera się na stwierdzeniu objawów niedoboru androgenów oraz stale obniżonego stężenia testosteronu w surowicy krwi.

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO

SIŁA
REKOMENDACJI

Rozpoznanie niedoboru testosteronu powinno być ograniczone do mężczyzn z przewlekłymi objawami sugerującymi hipogonadyzm (tabele 3 i 4).

silna

Testosteron powinien być mierzony rano przed godziną 11.00, najlepiej na czczo.

silna

Ocena stężenia testosteronu całkowitego w surowicy powinna być przeprowadzona wiarygodną metodą co najmniej dwukrotnie. Ponadto powinno zostać zmierzone stężenie testosteronu wolnego u mężczyzn z:

- stężeniem testosteronu całkowitego w pobliżu dolnej granicy normy (8–12 nmol/L) w celu wzmocnienia oceny laboratoryjnej,
- podejrzanym lub znanym nieprawidłowym stężeniem SHBH.

silna

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO	SIŁA REKOMENDACJI
Zaleca się ocenę poziomu testosteronu u mężczyzn z chorobami lub terapią, u których niedobór testosteronu jest częsty i u których może być wskazane leczenie substytucyjne. Dotyczy to mężczyzn z: – zaburzeniami erekcji, – cukrzycą typu 2, – zespołem metabolicznym, – otyłością, – guzem przysadki, po radioterapii obejmującej region siodła tureckiego i z innymi chorobami okolicy podwzgórza i siodła tureckiego, – terapią lekami, które powodują obniżenie poziomu testosteronu, m.in. kortykosteroidami i opiatami, – umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, – niepłodnością, – osteoporozą lub złamaniami przy małych urazach, – zakażeniem wirusem HIV z sarkopenią.	silna
Poziomy LH i FSH w surowicy krwi powinny być oznaczone w celu różnicowania hipogonadyzmu pierwotnego i wtórnego.	silna

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; LH – hormon luteinizujący; FSH – hormon folikulotropowy; SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU HIPOGONADYZMU U DOROSŁYCH MĘŻCZYŹN	SIŁA REKOMENDACJI
Badanie przesiewowe w kierunku niedoboru testosteronu tylko u dorosłych mężczyzn ze stałymi i wieloma objawami zgodnymi z wymienionymi w tabeli 3.	słaba
Młodzi mężczyźni z zaburzeniem czynności jąder i mężczyźni w wieku powyżej 50 lat i z niskim stężeniem testosteronu powinni być dodatkowo badani w kierunku osteoporozy.	silna

PODSUMOWANIE DOWODÓW DOTYCZĄCYCH LECZENIA HIPOGONADYZMU	LE
Terapia testosteronem może zmniejszyć objawy niedoboru androgenów, jednak wielu hipogonadalnych mężczyzn jest przewlekłe chorych i otyłych. Redukcja masy ciała, modyfikacja stylu życia i leczenie chorób współistniejących może zwiększyć stężenie testosteronu i zmniejszyć ryzyko wystąpienia cukrzycy i chorób układu krążenia.	2
Terapia testosteronem poprawia strukturę ciała, mineralizację kości, zmniejsza objawy zespołu metabolicznego i zaburzeń seksualnych, poprawia objawy cukrzycy i depresji oraz pamięć.	3
U mężczyzn z hipogonadyzmem otrzymujących terapię testosteronem zaobserwowano zmniejszenie BMI i obwodu talii oraz poprawę kontroli glikemii i profilu lipidowego.	2a

BMI – indeks masy ciała

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE ROZPOCZĘCIA LECZENIA HIPOGONADYZMU U MĘŻCZYŹN	SIŁA REKOMENDACJI
Przed rozpoczęciem terapii testosteronem pacjent z hipogonadyzmem powinien poprawić styl życia, schudnąć i poddać się leczeniu chorób współistniejących.	silna
U hipogonadalnych mężczyzn z zaburzeniami erekcji należy zastosować terapię inhibitorami PDE5 jako pierwszą linię leczenia i dodać terapię testosteronem w przypadku słabej reakcji na PDE5.	silna

PDE5 – fosfodiesteraza typu 5

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE TERAPII SUBSTYTUCYJNEJ TESTOSTERONEM	SIŁA REKOMENDACJI
Pacjent powinien zostać w pełni poinformowany o przewidywanych korzyściach i działaniach niepożądanych leczenia. Wybór preparatu powinien być wspólną decyzją pacjenta i lekarza.	silna
Krótko działające preparaty mogą okazać się korzystniejsze niż długo działające przy rozpoczęciu terapii, ponieważ terapia może zostać skorygowana lub przerwana z powodu działań niepożądanych.	słaba
Terapia testosteronem jest przeciwwskazana u niepłodnych pacjentów starających się o dziecko, ponieważ może hamować spermatogenezę.	silna
Leczenie hCG jest zalecane tylko u pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jednocześnie leczonych z powodu niepłodności.	silna

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE TERAPII SUBSTYTUCYJNEJ TESTOSTERONEM	SILA REKOMENDACJI
Leczenie testosteronem u dorosłych pacjentów z wieloma objawami hipogonadyzmu powinno być podjęte tylko wtedy gdy odchudzanie, zmiana stylu życia, leczenie chorób współistniejących okazało się nieskuteczne i nadal są obecne objawy.	silna

hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa

PODSUMOWANIE DOWODÓW I ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH RYZYKA TERAPII TESTOSTERONEM	LE
Opisy przypadków oraz wyniki małych badań kohortowych wskazują na możliwy wpływ terapii testosteronem na powstanie raka piersi u mężczyzn, ale jak na razie brak na to silnych dowodów.	3
Randomizowane badania z grupą kontrolną potwierdzają, że terapia testosteronem 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 terapią testosteronem i obturacyjnym bezdechem sennym.	3
Nie ma dowodów na to, że terapia testosteronem zapewniająca prawidłowe, fizjologiczne stężenie testosteronu jest związana z wystąpieniem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.	1a
Wykazano, że terapia testosteronem u hipogonadalnych mężczyzn zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.	1b

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE TERAPII TESTOSTERONEM	SILA REKOMENDACJI
Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem powinna zostać wykonana ocena hematologiczna układu krążenia, piersi i gruczołu krokowego.	silna
Podczas terapii testosteronem zalecane jest monitorowanie hematokrytu i hemoglobiny oraz stężenia PSA we krwi.	silna
Pacjenci z objawami hipogonadyzmu, którzy byli operowani z powodu lokalnie zaawansowanego 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 terapii testosteronem. 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.	słaba
Przed rozpoczęciem leczenia testosteronem należy wykonać ocenę czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i zoptymalizować wtórną prewencję istniejących wcześniej chorób.	silna
Mężczyźni z hipogonadyzmem i wcześniej istniejącą chorobą układu krążenia, żylną chorobą zakrzepowozatorową lub przewlekłą niewydolnością serca, którzy wymagają zastosowania terapii testosteronem, powinni być leczeni z rozwagą, uważnie monitorowani poprzez ocenę kliniczną, badanie poziomu hematokrytu (nie może przekraczać 54%) i utrzymywanie poziomu testosteronu we krwi w miarę możliwości w średnich wartościach prawidłowego zakresu dla wieku.	silna

PSA – antygen swoisty dla prostaty

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA CHORYCH	SILA REKOMENDACJI
Odpowiedź kliniczna na leczenie powinna być oceniana po 3, 6 i 12 miesiącach od jego rozpoczęcia, a następnie co rok.	silna
Stężenie testosteronu i hematokrytu powinno być monitorowane po 3, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co rok. Jeśli hematokryt wzrośnie powyżej 54%, dawka testosteronu powinna zostać zmniejszona lub zmieniony preparat testosteronu z domięśniowego na przezskórny lub zastosowany upust krwi. Jeśli hematokryt pozostaje podwyższony, terapia testosteronem powinna być przerwana i wznowiona w niższej dawce, kiedy hematokryt powróci do normy.	silna
Gruczoł krokowy powinien zostać oceniony w badaniu <i>per rectum</i> , a stężenie PSA zmierzone przed rozpoczęciem terapii testosteronem. Stężenie PSA we krwi powinno być skontrolowane po 3, 6 i 12 miesiącach po rozpoczęciu leczenia, a następnie co rok.	silna
Mężczyźni ze współistniejącymi schorzeniami układu krążenia powinni zostać poddani dokładnemu badaniu kardiologicznemu przed wdrożeniem terapii testosteronem. W trakcie leczenia powinna być przeprowadzana regularna ocena kliniczna.	silna

PSA – antygen swoisty dla prostaty

Piśmiennictwo

- Abouassaly R., Fossa S.D., Giwercman A., Kollmannsberger C., Motzer R.J., Schmoll H.J. *i wsp.*: Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol.* 2011, 60 (3), 516–526. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.055. PMID: 21684072. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684072>
- Ahern T., Wu F.C.: New horizons in testosterone and the ageing male. *Age Ageing.* 2015, 44 (2), 188–195. DOI: 10.1093/ageing/afv007. PMID: 25666224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25666224>
- 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. PMID: 24501728. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501728>
- Anderson J.L., May H.T., Lappé D.L., Bair T., Le V., Carlquist J.F. *i wsp.*: Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol.* 2016, 117 (5), 794–799. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.11.063. PMID: 26772440. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26772440>
- 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 meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96, 3007. DOI: 10.1210/jc.2011-1137. PMID: 21816776. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21816776>
- 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. DOI: 10.3389/fendo.2012.00017. PMID: 22645517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645517>
- Baillargeon J., Kuo Y.F., Fang X., Shahinian V.B.: Long-term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer. *J Urol.* 2015a, 194 (6), 1612–1616. DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.099. PMID: 26066403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066403>
- 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. DOI: 10.1177/1060028014539918. PMID: 24989174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24989174>
- Baillargeon J., Urban R.J., Morgentaler A., Glueck C.J., Baillargeon G., Sharma G. *i wsp.*: Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2015b, 90 (8), 1038–1045. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.05.012. PMID: 26205547. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205547>
- Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G., Storer T.W., Farwell W.R., Jette A.M. *i wsp.*: Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010, 363 (2), 109–122. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485. PMID: 20592293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592293>
- Basaria S., Harman S.M., Travison T.G., Hodis H., Tsitouras P., Budoff M. *i wsp.*: Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015a, 314 (6), 570–581. DOI: 10.1001/jama.2015.8881. PMID: 26262795. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262795>
- Basaria S., Travison T.G., Alford D., Knapp P.E., Teeter K., Cahalan C. *i wsp.*: Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain.* 2015b, 156, 280–288. DOI: 10.1097/01.j.pain.0000460308.86819.aa. PMID: 25599449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599449>
- 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. DOI: 10.2147/tcrm.s3025. PMID: 19707253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707253>
- Belkoff L., Brock G., Carrara D., Neijber A., Ando M., Mitchel J.: Efficacy and safety of testosterone replacement gel for treating hypogonadism in men: phase III open-label studies. *Andrologia.* 2018, 50 (1). PMID: 28295450. DOI: 10.1111/and.12801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295450>
- Bello A.K., Stenvinkel P., Lin M., Hemmelgarn B., Thadhani R., Klarenbach S. *i wsp.*: Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2014, 63 (2), 268–275. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.06.010. PMID: 23896484. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896484>
- 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. PMID: 7821714. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821714>
- Berookhim B., Larish Y., Flores L., Sullivan J., Nelson C., Mulhall J.P.: Intra-individual variations in serum total testosterone among men presenting for evaluation of hypogonadism. *J Urol.* 2014, 191 (41) e334. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.943. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)01201-4/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01201-4/abstract)
- Bhasin S., Bremner W.J.: Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82 (1), 3–8. DOI: 10.1210/jcem.82.1.3640. PMID: 8989221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989221>
- 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. doi: 10.1210/jc.2009-2354. PMID: 20525905. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525905>
- 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 chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96 (8), 2430–2439. DOI: 10.1210/jc.2010-3012. PMID: 21697255. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697255>
- 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–E1182. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1172. PMID: 11701431. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701431>
- Birithi P., Nagar V.R., Nickerson R., Sloan P.A.: Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: A systematic review. *J Opioid Manag.* 2015, 11 (3), 255–278. DOI: 10.5055/jom.2015.0274. PMID: 25985810. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985810>
- Bojber J., Bogefors K., Isaksson S., Leijonhufvud I., Akesson K., Giwercman A. *i wsp.*: High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016, 85 (2), 189–195. DOI: 10.1111/cen.13038. PMID: 26857217. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857217>
- 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. DOI: 10.1093/ije/dyt013. PMID: 23569195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569195>
- 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. PMID: 12574191. DOI: 10.1210/jc.2002-021491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12574191>
- 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. DOI: 10.1210/jcem-56-6-1278. PMID: 6841562. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6841562>

- Brinkmann A.O.: Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2001, 179 (1-2), 105–109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420135>
- Brinkmann A.O.: Molecular mechanisms of androgen action – a historical perspective. *Methods Mol Biol.* 2011, 776, 3–24. DOI: 10.1007/978-1-61779-243-4_1. PMID: 21796517. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796517>
- Brock G., Heiselman D., Maggi M., Kim S.W., Rodríguez Vallejo J.M., Behre H.M. *i wsp.*: Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. *J Urol.* 2016, 195 (3), 699–705. DOI: 10.1016/j.juro.2015.10.083. PMID: 26498057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498057>
- 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. PMID: 9758439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758439>
- Budoff M.J., Ellenberg S.S., Lewis C.E., Mohler E.R., Wenger N.K., Bhasin S. *i wsp.*: Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA.* 2017, 317 (7), 708–716. DOI: 10.1001/jama.2016.21043. PMID: 28241355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241355>
- 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. PMID: 9334596. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334596>
- Calof O.M., Singh A.B., Lee M.L., Kenny A.M., Urban R.J., Tenover 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. PMID: 16339333. DOI: 10.1093/gerona/60.11.1451. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
- Camacho E.M., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., Finn J.D., Pye S.R., Lee D.M. *i wsp.*: Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2013, 168 (3), 445–155. DOI: 10.1530/EJE-12-0890. PMID: 23425925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425925>
- Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F., Marazzi G., Massaro R., Miceli M.: 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 double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009, 54, 919–927. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.078. PMID: 19712802. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712802>
- 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. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02354.x. PMID: 16117826. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117826>
- Cherrier M.M., Anderson K., Shofer J., Millard S., Matsumoto A.M.: Testosterone Treatment of Men With Mild Cognitive Impairment and Low Testosterone Levels. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015, 30 (4), 421–430. DOI: 10.1177/1533317514556874. PMID: 25392187. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392187>
- Christou M.A., Christou P.A., Markozannes G., Tsatsoulis A., Mastorakos G., Tigas S.: Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2017, 47 (9), 1869–1883. DOI: 10.1007/s40279-017-0709-z. PMID: 28258581. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258581>
- Comhaire F.H.: Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol.* 2000, 38 (6), 655–662. DOI: 10.1159/000020358. PMID: 11111180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111180>
- 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. PMID: 9649259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649259>
- Corona G., Dicuio M., Rastrelli G., Maseroli E., Lotti F., Sforza A. *i wsp.*: Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med.* 2017, 65 (6), 964–973. DOI: 10.1136/jim-2017-000411. PMID: 28495861. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495861>
- 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.* 2014a, 11 (6), 1577–1592. DOI: 10.1111/jsm.12536. PMID: 24697970. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697970>
- 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.* 2014b, 13 (10), 1327–1351. DOI: 10.1517/14740338.2014.950653. PMID: 25139126. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139126>
- 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. DOI: 10.1530/EJE-11-0447. PMID: 21852391. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852391>
- Corona G., Rastrelli G., Morgentaler A., Sforza A., Mannucci E., Maggi M. *i wsp.*: Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017a, 72 (6), 100–1011. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.032. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.032. PMID: 28434676. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434676>
- Corona G., Sforza A., Maggi M.: Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. *World J Mens Health.* 2017b, 35 (2), 65–76. DOI: 10.5534/wjmh.2017.35.2.65. PMID: 28497912. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497912>
- Cunningham G.R., Stephens-Shields A.J., Rosen R.C., Wang C., Bhasin S., Matsumoto A.M. *i wsp.*: Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol and Metab.* 2016, 101 (8), 3096–3104. DOI: 10.1210/jc.2016-1645. PMID: 27355400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355400>
- de Ronde, W., de Jong F.H.: Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011, 9, 93. DOI: 10.1186/1477-7827-9-93. PMID: 8276968. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693046>
- Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M., Bandyopadhyay A., Chaudhuri A., Dandona P.: Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89 (11), 5462–5468. DOI: 10.1210/jc.2004-0804. PMID: 15531498. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531498>
- Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S.: Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006, 295 (11), 1288–1299. DOI: 10.1001/jama.295.11.1288. PMID: 16537739. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537739>
- Dobs A., Norwood P., Potts S., Gould E., Chitra S.: Testosterone 2% gel can normalize testosterone concentrations in men with low testosterone regardless of body mass index. *J Sex Med.* 2014, 11 (3), 857–864. DOI: 10.1111/jsm.12411. PMID: 24283410. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283410>
- Dohle G.R., Arver S., Bettocchi T.H., Kliesch S.: EAU Guidelines Panel on Male Hypogonadism, Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2012: Arnhem, the Netherlands. <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
- Dwyer A.A., Quinton R., Pitteloud N., Morin D.: Psychosexual development in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism on long-term treatment: A mixed methods study. *Sex Med.* 2015, 3 (1), 32–41. PMID: 25844173. DOI: 10.1002/sm2.50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844173>
- 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. DOI: 10.1530/EJE-07-0684. PMID: 18362304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362304>
- El Osta R., Grandpre N., Monnin N., Hubert J., Koscinski I.*: Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. *Basic Clin Androl.* 2017, 27, 13. DOI: 10.1186/s12610-017-0057-8. PMID: 28694969. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694969>.
- Eriksson J., Haring R., Grarup N., Vandenput L., Wallaschofski H., Lorentzen E. i wsp.*: Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bi-directional mendelian randomization analysis. *PLoS ONE.* 2017, 12, e0176277. DOI: 10.1371/journal.pone.0176277. PMID: 28448539. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448539>
- FDA. Advisory committee industry briefing document. Testosterone therapy. Bone, reproductive and urologic drugs advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee. 2014. https://www.swedish.org/~media/images/swedish/cme1/syllabuspdfs/r3%202016/06a_fda%20advisory%20committee.pdf
- FDA. Briefing document 2017. Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC). <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM587643.pdf>
- 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. DOI: 10.1210/jc.2009-2575. PMID: 20525906. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525906>
- Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K., Adams J.L., Frasco M.A. i wsp.*: Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One.* 2014, 9 (1), e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805. PMID: 24489673. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489673>
- Gaffney C.D., Pagano M.J., Kuker A.P., Stember D.S., Stahl P.J.*: Osteoporosis and Low Bone Mineral Density in Men with Testosterone Deficiency Syndrome. *Sex Med Rev.* 2015, 3 (4), 298–315. DOI: 10.1002/smrj.63. PMID: 27784602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784602>
- 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. PMID: 8122618. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8122618>
- Gianatti E.J., Dupuis P., Hoermann R., Zajac J.D., Grossmann M.*: Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99 (10), 3821–3828. DOI: 10.1210/jc.2014-1872. PMID: 24978674. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978674>
- Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J., Gooren L.J., Saad F., Kalinchenko S.Y.*: 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. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01859.x. PMID: 20524974. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524974>
- Glueck C.J., Wang P.*: Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism.* 2014, 63 (8), 989–994. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.005. PMID: 24930993. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930993>
- Grossmann M., Hoermann R., Wittert G., Yeap B.B.*: Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015, 83 (3), 344–351. DOI: 10.1111/cen.12664. PMID: 25557752. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557752>
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G.E., Liberati A. i wsp.*: Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008a, 336, 1049–1051. DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE. PMID: 18467413. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Schünemann H.J.*: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008b, 336, 995–998. DOI: 10.1136/bmj.39490.551019.BE. PMID: 18456631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P. i wsp.*: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008c, 336, 924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD. PMID: 18436948. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
- Hackett G., Cole N., Bhartia M., Kennedy D., Raju J., Wilkinson P.*: Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med.* 2013, 10 (6), 1612–1617. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23551886>.
- Hackett G., Cole N., Saghir A., Jones P., Strange R.C., Ramachandran S.*: Testosterone Undecanoate improves Sexual Function in Men with Type 2 diabetes and Severe Hypogonadism: Results from a 30 week randomized placebo controlled study. *BJU Int.* 2016, 118 (5), 804–813. DOI: 10.1111/bju.13516. PMID: 27124889. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124889>
- Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M., Tracz M.J., Boloña E.R., Sideras 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. DOI: 10.4065/82.1.29. PMID: 17285783. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285783>
- 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. DOI: 10.1210/jc.2008-0021. PMID: 18664536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18664536>
- Hanafy H.M.*: Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med.* 2007, 4 (5), 1241–1246. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00553.x. PMID: 17645445. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645445>
- Haring R., Völzke H., Steveling A., Krebs A., Felix S.B., Schöfl C. i wsp.*: Association of low testosterone levels with all-cause mortality by different cut-offs from recent studies. *Eur Heart J.* 2010, 31 (12), 1494–1501. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq009. PMID: 20164245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20164245>
- Ho C.C., Tan H.M.*: Treatment of the hypogonadal infertile male – A review. *Sex Med Rev.* 2013, 1 (1), 42–42. DOI: 10.1002/smrj.4. PMID: 27784559. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784559>
- 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: 297. DOI: 10.1111/jth.12484. PMID: 24329981. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329981>
- Huhtaniemi I., Alevizaki M.*: Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006, 20 (4), 561–576. DOI: 10.1016/j.beem.2006.09.003. PMID: 17161332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161332>
- Irwig M.S.*: Bone health in hypogonadal men. *Curr Opin Urol.* 2014, 24 (6), 608–613. DOI: 10.1097/MOU.000000000000104. PMID: 25144148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144148>
- Isidori A.M., Buvat J., Corona G., Goldstein I., Jannini E.A., Lenzi A. i wsp.*: A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment – A systematic review. *Eur Urol.* 2014, 65 (1), 99–112. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.048. PMID: 24050791. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050791>
- Isidori A.M., Giannetta 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. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x. PMID: 16117815. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16117815>

- 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. PMID: 8796140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8796140>
- Johansen Taber K.A., Morisy L.R., Osbahr A.J., Dickinson B.D.: Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep*. 2010, 24 (5), 1115–1130. DOI: 10.3892/or_00000962. PMID: 20878100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878100>
- Jones S.D., Dukovac T., Sangkum P., Yafi F.A., Hellstrom W.J.: Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev*. 2015, 3 (2), 101–112. DOI: 10.1002/smrj.43. PMID: 27784544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784544>
- Jones T.H.: Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab*. 2010, 21 (8), 496–503. DOI: 10.1016/j.tem.2010.03.002. PMID: 20381374. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20381374>
- Jones T.H., Arver S., Behre H.M., Buvat J., Meuleman E., Moncada I. *i wsp.*: Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011, 34 (4), 828–837. DOI: 10.2337/dc10-1233. PMID: 21386088. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386088>
- Kalinchenko S.Y., Kozlov G.I., Gontcharov N.P., Katsiya G.V.: Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male*. 2003, 6 (2), 94–99. PMID: 12898793. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898793>
- Kaplan A.L., Hu J.C., Morgentaler A., Mulhall J.P., Schulman C.C., Montorsi F.: Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016, 69 (5), 894–903. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.005. PMID: 26719015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719015>
- Kaplan A.L., Trinh Q.D., Sun M., Carter S.C., Nguyen P.L., Shih Y.T. *i wsp.*: Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med*. 2014, 11 (4), 1063–1070. DOI: 10.1111/jsm.12429. PMID: 24443943. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24443943>
- Kapoor D., Aldred H., Clark S., Channer K.S., Jones T.H.: Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007, 30 (4), 911–917. DOI: 10.2337/dc06-1426. PMID: 17392552. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392552>
- 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. DOI: 10.1097/01.ju.0000136269.10161.32. PMID: 15310998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>
- Kaufman J.M., Vermeulen A.: The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005, 26 (6), 833–876. DOI: 10.1210/er.2004-0013. PMID: 15901667. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901667>
- 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. PMID: 11678837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678837>
- Kelly D.M., Jones T.H.: Testosterone and obesity. *Obes Rev*. 2015, 16 (7), 581–606. DOI: 10.1111/obr.12282. PMID: 25982085. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982085>
- Kelsey T.W., Li L.Q., Mitchell R.T., Whelan A., Anderson R.A., Wallace W.H.: A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One*. 2014, 9 (10), e109346. DOI: 10.1371/journal.pone.0109346. PMID: 25295520. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25295520>
- Khera M., Adaikan G., Buvat J., Carrier S., El-Meliegy A., Hatzimouratidis K., McCullough A. *i wsp.*: Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: Recommendations from the fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016, 13 (12), 1787–1804. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.10.009. PMID: 27914560. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914560>
- Kumagai H., Zempo-Miyaki A., Yoshikawa T., Tsujimoto T., Tanaka K., Maeda S.: Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocr J*. 2015, 62 (5), 423–430. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0555. PMID: 25753766. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753766>
- Lakshman K.M., Basaria S.: Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009, 4, 397–412. PMID: 19966909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966909>
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E.: Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004, 364, 273–283. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6. PMID: 15262106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262106>
- Latif T., Kold Jensen T., Mehlsen J., Holmboe S.A., Brinth L., Pors K. *i wsp.*: Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. *Am J Epidemiol*. 2017, 186 (8), 910–917. DOI: 10.1093/aje/kwx067. PMID: 28498890. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28498890>
- Maggi M., Wu F.C., Jones T.H., Jackson G., Behre H.M., Hackett G. *i wsp.*: Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHyme). *Int J Clin Pract*. 2016, 70 (10), 843–852. DOI: 10.1111/ijcp.12876. PMID: 27774779. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774779>
- 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. DOI: 10.1136/hrt.2010.195412. PMID: 20959649. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959649>
- 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi443. PMID: 16093267. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093267>
- 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), 2351–2351. DOI: 10.1001/jama.296.19.2351. PMID: 17105798. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
- Martinez C., Suissa S., Rietbrock S., Katholing A., Freedman B., Cohen A. *i wsp.*: Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ*. 2016, 355, i5968. DOI: 10.1136/bmj.i5968. PMID: 27903495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903495>
- 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. PMID: 11868805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868805>
- 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. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x. PMID: 16029446. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029446>
- 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. DOI: 10.1007/s10549-005-9074-y. PMID: 16418796. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418796>
- 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.01.009. PMID: 15183551. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183551>

- Morales A.: Testosterone Deficiency Syndrome: An overview with emphasis on the diagnostic conundrum. *Clin Biochem*. 2014, 47, 960–966. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.11.024. PMID: 24355693. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355693>
- Morgentaler A.: Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. *J Sex Med*. 2014, 11 (6), 1362–1366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787518>
- Morley J.E., Charlton E., Patrick P., Kaiser F.E., Cadeau P., McCready D. *i wsp.*: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000, 49 (9), 1239–1242. DOI: 10.1053/meta.2000.8625. PMID: 11016912. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016912>
- Mulhall J.P., Brock G.B., Glina S., Baygani S., Donatucci C.F., Maggi M. *i wsp.*: Impact of Baseline Total Testosterone Level on Successful Treatment of Sexual Dysfunction in Men Taking Once-Daily Tadalafil 5 mg for Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia: An Integrated Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *J Sex Med*. 2016, 13 (5), 843–851. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.02.163. PMID: 27017071. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017071>
- Muraleedharan V., Jones T.H.: Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014, 81 (4), 477–487. DOI: 10.1111/cen.12503. PMID: 25041142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041142>
- 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. DOI: 10.1530/EJE-13-0321. PMID: 23999642. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23999642>
- Nieschlag E., Behre H.M.: Testosterone: action, deficiency, substitution. Cambridge University Press, Cambridge 2004. <http://www.andrology.org/books/37-isa-library/books/114-testosterone-action-deficiency-substitution>
- Nieschlag E., Behre H., Nieschlag S.: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Springer, Berlin 2010. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
- Nieschlag E., Behre H.E., Wieacker P., Meschede D., Kamischke A., Kliesch S.: Disorders at the testicular level. W: Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Springer, Berlin 2010. <http://www.springer.com/us/book/9783540783541>
- Nieschlag E., Bouloux P.G., Stegmann B.J., Shankar R.R., Guan Y., Tzontcheva A. *i wsp.*: An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017, 15 (1), 17. DOI: 10.1186/s12958-017-0232-y. PMID: 28270212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270212>
- 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.04.027. PMID: 15951102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951102>
- Ohlander S.J., Varghese B., Pastuszak A.W.: Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev*. 2018, 6 (1), 77–85. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.04.001. PMID: 28526632. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526632>
- 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.07.019. PMID: 21982312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21982312>
- 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. PMID: 10412366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412366>
- 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. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0715. PMID: 16172240. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172240>
- Phillips B., Ball C., Sackett D., Badenoch D., Straus S., Haynes B. *i wsp.*: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Pitteloud N., Durrani S., Raivio T., Sykiotis G.P.: Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res*. 2010, 39, 142–153. DOI: 10.1159/000312700. PMID: 20389092. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20389092>
- 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. DOI: 10.1136/hrt.2003.014639. PMID: 15020527. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020527>
- 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, e351–e357. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01123.x. PMID: 21062302. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062302>
- Rahnema C.D., Lipshultz L.I., Crosnoe L.E., Kovac J.R., Kim E.D.: Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Fertil Steril*. 2014, 101 (5), 1271–1279. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.002. PMID: 24636400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636400>
- Rajender S., Singh L., Thangaraj K.: Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*. 2007, 9 (2), 147–179. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2007.00250.x. PMID: 17334586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334586>
- Ramasamy R., Scovell J.M., Kovac J.R., Lipshultz L.I.: Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: an age matched comparison of satisfaction and efficacy. *J Urol*. 2014, 192 (3), 875–879. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.089. PMID: 24657837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657837>
- Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H.: Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013, 9 (8), 479–493. DOI: 10.1038/nrendo.2013.122. PMID: 23797822. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797822>
- Rastrelli G., Carter E.L., Ahern T., Finn J.D., Antonio L., O'Neill T.W. *i wsp.*: Development of and Recovery from Secondary Hypogonadism in Aging Men: Prospective Results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015, 100 (8), 3172–3182. DOI: 10.1210/jc.2015-1571. PMID: 26000545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000545>
- Rastrelli G., Corona G., Mannucci E., Maggi M.: Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014, 2 (6), 794–808. DOI: 10.1111/andr.262. PMID: 25271205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271205>
- Resnick S.M., Matsumoto A.M., Stephens-Shields A.J., Ellenberg S.S., Gill T.M., Shumaker S.A. *i wsp.*: Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA*. 2017, 317 (7), 717–727. DOI: 10.1001/jama.2016.21044. PMID: 28241356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241356>
- Roberts C.K., Chen B.H., Pruthi S., Lee M.L.: Effects of varying doses of testosterone on atherogenic markers in healthy younger and older men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014, 306 (2), R118–R123. DOI: 10.1152/ajpregu.00372.2013. PMID: 24305063. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24305063>
- Rohayem J., Hauffa B.P., Zacharin M., Kliesch S., Zitzmann M.: Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? – a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017a, 86 (1), 75–87. DOI: 10.1111/cen.13164. PMID: 27467188. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467188>

- Rohayem J, Luberto A, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S.: Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine*. 2017b, 55 (3), 914–924. DOI: 10.1007/s12020-016-1178-0. PMID: 28070708. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28070708>
- 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. DOI: 10.1210/jc.2006-1864. PMID: 17090633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090633>
- Rosner W, Vesper H.: Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95 (10), 4542–4548. DOI: 10.1210/jc.2010-1314. PMID: 20926540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926540>
- Roy C.N., Snyder P.J., Stephens-Shields A.J., Artz A.S., Bhasin S., Cohen H.J. *i wsp.*: Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017, 177 (4), 480–490. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9540. PMID: 28241237. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241237>
- Saad F., Aversa A., Isidori A.M., Zafalon L., Zitzmann M., Gooren L.: Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011, 165 (5), 675–685. DOI: 10.1530/EJE-11-0221. PMID: 21753068. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753068>
- 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. DOI: 10.1002/oby.20407. PMID: 23512691. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512691>
- Santos M.R., Sayegh A.L., Groehs R.V., Fonseca G., Trombetta I.C., Barretto A.C. *i wsp.*: Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015, 105 (3), 256–264. DOI: 10.5935/abc.20150078. PMID: 26200897. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200897>
- Sarosdy M.F.: Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*. 2007, 109 (3), 536–541. DOI: 10.1002/cncr.22438. PMID: 17183557. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>
- Schneider G., Nienhaus K., Gromoll J., Heuft G., Nieschlag E., Zitzmann M.: Aging males' symptoms in relation to the genetically determined androgen receptor CAG polymorphism, sex hormone levels and sample membership. *Psychoneuroendocrinology*. 2010, 35 (4), 578–587. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.09.008. PMID: 19804943. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804943>
- Schooling C.M.: Testosterone and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014, 21 (3), 202–208. DOI: 10.1097/MED.000000000000065. PMID: 24722171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722171>
- 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. DOI: 10.1210/jc.2002-020862. PMID: 12466356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12466356>
- Severi G., Morris H.A., MacInnis R.J., English D.R., Tilley W., Hopper J.L. *i wsp.*: Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006, 15 (1), 86–91. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0633. PMID: 16434592. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434592>
- 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. DOI: 10.1038/ijir.2008.31. PMID: 18633357. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633357>
- Shanbhogue V.V., Hansen S., Jørgensen N.R., Brixen K., Gravholt C.H.: Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in Klinefelter syndrome. *J Bone Miner Res*. 2014, 29 (11), 2474–2482. DOI: 10.1002/jbmr.2272. PMID: 24806509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24806509>
- Sharma R., Oni O.A., Chen G., Sharma M., Dawn B., Sharma R. *i wsp.*: Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study of the Veterans Administration Database. *Chest*. 2016, 150 (3), 563–571. DOI: 10.1016/j.chest.2016.05.007. PMID: 27179907. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179907>
- Sharma R., Oni O.A., Gupta K., Chen G., Sharma M., Dawn B. *i wsp.*: Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. 2015, 36 (40), 2706–2715. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv346. PMID: 26248567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248567>
- Sharma R., Oni O.A., Gupta K., Sharma M., Sharma R., Singh V. *i wsp.*: Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017, 6 (5). DOI: 10.1161/JAHA.116.004880. PMID: 28487389. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28487389>
- Shimon I., Benbassat C.: Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. *Pituitary*. 2014, 17 (3), 246–250. DOI: 10.1007/s11102-013-0497-x. PMID: 23756784. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756784>
- 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. DOI: 10.1210/jc.2011-2591. PMID: 22496507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496507>
- Singh J., O'Neill C., Handelsman D.J.: Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology*. 1995, 136 (12): 5311–5321. DOI: 10.1210/endo.136.12.7588276. PMID: 7588276. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588276>
- 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. PMID: 11155092. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155092>
- Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R., Matsumoto A.M., Stephens-Shields A.J., Cauley J.A. *i wsp.*: Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016, 374 (7), 611–624. DOI: 10.1056/NEJMoa1506119. PMID: 26886521. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886521>
- 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 (2), 282–288. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.04.012. PMID: 23706278. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706278>
- Spitzer M., Bhasin S., Travison T.G., Davda M.N., Stroh H., Basaria S.: Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. *Andrology*. 2013, 1 (6), 913–918. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00131.x. PMID: 24106072. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106072>
- Stattin P., Morris H.A., MacInnis R.J., English D.R., Tilley W., Hopper J.L. *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. DOI: 10.1002/ijc.11572. PMID: 14648709. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648709>
- 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. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01927.x. PMID: 18795988. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795988>
- 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. DOI: 10.1210/endo-125-2-1000. PMID: 2502373. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2502373>

- Swerdlloff R.S., Wang C.: Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest.* 2005, 28, 112–116. PMID: 16042369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042369>
- Sykiotis 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. DOI: 10.1210/jc.2009-2582. PMID: 20382682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382682>
- Thirumalai A., Cooper L.A., Rubinow K.B., Amory J.K., Lin D.W., Wright J.L. *i wsp.*: Stable Intraprostatic Dihydrotestosterone in Healthy Medically Castrate Men Treated with Exogenous Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016, 101 (7), 2937–2944. DOI: 10.1210/jc.2016-1483. PMID: 27172434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172434>
- 't Hoen L., Dinkelman-Smit M., Hetou K., Dimitropoulos K., Dohle G., MacLennan S. *i wsp.*: What are the risks of major cardiovascular events (MACE) from testosterone replacement therapy (TRT)? PROSPERO. 2016. http://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42016035584
- Tracz M.J., Sideras K., Boloña E.R., Haddad R.M., Kennedy C.C., Uraga 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. DOI: 10.1210/jc.2006-0036. PMID: 16720668. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720668>
- Traggiai C., Stanhope R.: Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002, 16 (1), 139–151. DOI: 10.1053/beem.2001.0186. PMID: 11987904. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11987904>
- 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. DOI: 10.1111/ijcp.12319. PMID: 24127736. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127736>
- Traish A.M., Haider A., Haider K.S., Doros G., Saad F.: Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017, 22 (5), 414–433. DOI: 10.1177/1074248417691136. PMID: 28421834. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421834>
- Tuttelmann F., Gromoll J.: Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010, 16 (6), 386–395. DOI: 10.1093/molehr/gaq019. PMID: 20228051. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228051>
- Van den Broeck T., Dimitropoulos K., Verze P., Yuan Y., Lam T., Arver S. *i wsp.*: What are the benefits and harms of testosterone treatment for male sexual dysfunction? PROSPERO: International prospective register of systematic reviews, 2015. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015028029
- 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. DOI: 10.1016/j.steroids.2009.01.004. PMID: 19428438. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428438>
- Vigen R., O'Donnell C.I., Barón 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. DOI: 10.1001/jama.2013.280386. PMID: 24193080. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193080>
- Wallis C.J., Lo K., Lee Y., Krakowsky Y., Garbens A., Satkunasivam R. *i wsp.*: Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016, 4 (6), 498–506. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00112-1. PMID: 27165609. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165609>
- Wang C., Catlin D.H., Demers L.M., Starcevic B., Swerdlloff 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. DOI: 10.1210/jc.2003-031287. PMID: 14764758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764758>
- Wang C., Harnett M., Dobs A.S., Swerdlloff 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. PMID: 20133964. DOI: 10.2164/jandrol.109.009597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133964>
- Wang C., Nieschlag E., Swerdlloff R., 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.08.033. PMID: 18762364. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762364>
- Weinbauer G.F., Nieschlag E.: Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. *Hum Reprod.* 1993, 8 Suppl 2, 45–50. PMID: 8276968. DOI: 10.1093/humrep/8.suppl_2.45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276968>
- Wiehle R.D.: Enclomiphene citrate stimulates serum testosterone in men with low testosterone within 14 days. *J Mens Health.* 2014b, 11 (4), 1–10. DOI: 10.1089/jomh.2014.0006. <https://www.researchgate.net/publication/271134289>
- Wiehle R., Cunningham G.R., Pitteloud N., Wike J., Hsu K., Fontenot G.K. *i wsp.*: Testosterone restoration using enclomiphene citrate in men with secondary hypogonadism: A pharmacodynamic and pharmacokinetic study. *BJU Int.* 2013. DOI: 10.1111/bju.12363. PMID: 23875626. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875626>
- Wiehle R.D., Fontenot G.K., Wike J., Hsu K., Nydell J., Lipshultz L.: Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia: a randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil Steril.* 2014a, 102 (3), 720–727. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.004. PMID: 25044085. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25044085>
- Winter A., Marte A., Kelly M., Funaro M., Schlegel P., Paduch D.: MP48-04. Predictors of poor response to transdermal testosterone therapy in men with metabolic syndrome. *J Urol.* 2014, 191, e528. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.1478. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)01736-4/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)01736-4/abstract)
- Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M., Pye S.R., Finn J.D., O'Neill T.W. *i wsp.*: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010, 363 (2), 123–135. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101. PMID: 20554979. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979>
- 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. DOI: 10.1210/jc.2007-1972. PMID: 18270261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270261>
- Xu L., Freeman G., Cowling B.J., Schooling C.M.: Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013, 11, 108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108. PMID: 23597181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597181>
- 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–E18. DOI: 10.1210/jc.2013-3272. PMID: 24257908. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257908>
- Yuen K.C.J.: Testosterone and cardiovascular disease: Controversy or wake-up call? *Cardiovascular Endocrinol.* 2014, 3, 117. <http://universalmensclinic.com/wp-content/uploads/2014/10/TRT-CVD-review-paper-Sept-2014.pdf>
- Zarotsky V., Huang M.Y., Carman W., Morgentaler A., Singhal P.K., Coffin D. *i wsp.*: Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology.* 2014, 2 (6), 819–834.

DOI: 10.1111/andr.274. PMID: 25269643. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269643>

Zitzmann M.: Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol.* 2007, 4 (3), 161–166. DOI: 10.1038/ncpuro0706. PMID: 17347661. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347661>

Zitzmann M., Behre H.M., Kliesch S.: Gonadotropin Treatment in Male Infertility. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2013a, 10 (Sonderheft 1), 23–28. <http://www.kup.at/kup/pdf/11275.pdf>

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. DOI: 10.1210/jc.2006-0401. PMID: 16926258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926258>

Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J., Gooren L., Jones H., Maggi M.: IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med.* 2013b, 10 (2), 579–588. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02853.x. PMID: 22812645. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22812645>

Zitzmann M., Nieschlag E.: The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl.* 2003, 26 (2), 76–83. PMID: 12641825. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641825>