



e-ISSN 2353-8791

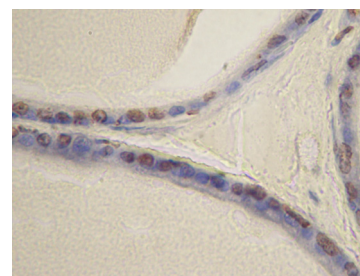
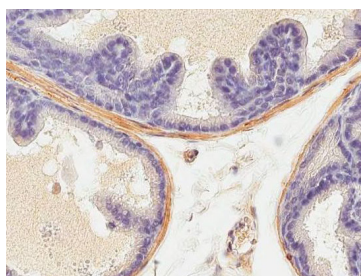
ICV = 47,08

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Tom 2 • Numer 2 • Grudzień 2015

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Prostata szczura – płąt dorsalny. Immunohistochemiczna lokalizacja (brązowe zabarwienie) desminy w miocytach gładkich otaczających pęcherzyki gruczołowe (panel lewy) i cytokeratyny (klon MNF 116) w cytoplazmie komórek nabłonka gruczołowego (panel środkowy). Komórki TUNEL-pozytywne (z zabarwionym na brązowo jądrem komórkowym) w nabłonku gruczołowym i zrębie (panel prawy). Mikroskop świetlny. Mikrofotografie autorstwa dr n. med. Marty Grabowskiej, Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

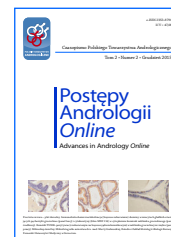


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor naczelny:

dr hab. n. med., prof. nadzw. PUM *Małgorzata Piasecka*, Szczecin

Zastępca redaktora naczelnego:

prof. dr hab. n. med. *Jolanta Słowikowska-Hilczner*, Łódź

Redaktor pomocniczy:

dr n. med. *Kamil Gill*, Szczecin

Sekretarz redakcji:

dr n. med. *Agnieszka Kolasa-Wołoskiuk*, Szczecin

Skarbnik redakcji:

dr n. med. *Renata Walczak-Jędrzejowska*, Łódź

Członkowie komitetu redakcyjnego:

dr n. med. **Szymon Bakalczuk**, Lublin

dr n. med. **Leszek Bergier**, Kraków

prof. dr hab. n. biol. **Barbara Bilińska**, Kraków

prof. dr hab. n. med. **Barbara Darewicz**, Białystok

Prof., MD, PhD **Aleksander Giwercman**, Malmö, Sweden

PhD **Yvonne Lundberg Giwercman**, Malmö, Sweden

Prof., PhD (UPE/NMMU) and PhD (US) **Gerhard Van der Horst**, Republika Południowej Afryki (Bellville, Republic of South Africa)

prof. dr hab. n. med. **Grzegorz Jakiel**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Piotr Jędrzejczak**, Poznań

dr hab. n. med., prof. UMK **Roman Kotzbach**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Kula**, Łódź

lek. med. **Robert Kulik**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Maria Laszczyńska**, Szczecin

dr hab. n. med. **Grzegorz Ludwikowski**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Marek Mędraś**, Wrocław

MD, PhD, DMSc **Ewa Rajpert-De Meyts**, Kopenhaga, Dania (Copenhagen, Denmark)

dr n. med. **Aleksandra Robacha**, Łódź

dr n. med. **Maria Szarras-Czapnik**, Warszawa

Adres redakcji:

Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

Agnieszka Hilczner

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

Korekta języka polskiego:

Wojciech Markowski

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

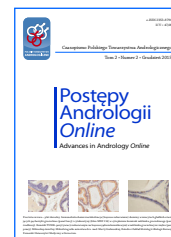
Zuzanna Słowikowska

Skład i łamanie:

Waldemar Jachimczak



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

SPIS TREŚCI

Tom 2
Numer 2
Strony 1–66
Grudzień 2015

O czasopiśmie	4
Artykuły poglądowe	
<i>Krzysztof Kula, Renata Walczak-Jędrzejowska, Piotr Kula, Katarzyna Marchlewska, Elżbieta Oszukowska, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i> Postępy badań nad hipogonadyzmem u starszych mężczyzn Research progress on hypogonadism in older men	5
<i>Tomasz Purwin, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i> Zespół Klinefeltera – aktualne zalecenia odnośnie postępowania medycznego Klinefelter syndrome – current recommendations regarding medical procedures	12
Rekomendacje medyczne – <i>Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	25
<i>G.R. Dohle (Przewodniczący), S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch, M. Punab</i> Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia męskiego hipogonadyzmu <i>Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej:</i> <i>Łukasz Wojnar, Elżbieta Oszukowska, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	26
Sprawozdanie i streszczenia wykładów z Konferencji Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 17. Dzień Andrologiczny	46
Instrukcje dla autorów	62
Recenzenci prac opublikowanych w 2015 r.	65



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

e-ISSN 2353-8791

Czasopismo jest
indeksowane w Index
Copernicus
The journal is indexed
in Index Copernicus
ICV (Index Copernicus
Value) 2014: 47.08

Wersja elektroniczna czasopisma jest wersją pierwotną. Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie *Open Access* – dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony.

The electronic version of the journal is a original version. Access to scientific information published in the journal is free and unlimited (Open Access).

O CZASOPIŚMIE

Zaburzenia męskiego układu płciowego dotyczą osób w różnym wieku i w większości przypadków prowadzą do niepłodności, która nabrała już rangi choroby cywilizacyjnej. Najczęściej identyfikowanymi nieprawidłowościami są hipogonadyzm, zaburzenia seksualne, wady rozwojowe narządów płciowych, nowotwory jąder i prostaty. Ze względu na specyficzne i coraz bardziej zanieczyszczone środowisko antropogeniczne dotyczą one głównie społeczeństw rozwiniętych, w tym również Polski, i stanowią istotny oraz narastający problem medyczny, społeczny, demograficzny, a także zdrowia publicznego. Nauka, która zajmuje się fizjologią i zaburzeniami męskiego układu płciowego w aspekcie nauk podstawowych i klinicznych, to andrologia. Ponieważ jest to młoda dziedzina nauki, jeszcze do niedawna niezadowalający stan wiedzy ograniczał możliwości diagnostyki oraz leczenia zaburzeń męskiego układu płciowego. Jednak w ostatnich latach obserwuje się niezwykle dynamiczny rozwój andrologii, szczególnie molekularnej, spowodowany wprowadzeniem nowych metod badawczych z zakresu biochemii, biologii i genetyki molekularnej. Andrologia staje się dziedziną interdyscyplinarną integrującą wiedzę z różnych dyscyplin medycznych i naukowych. Informacje związane z tymi zagadnieniami z trudem docierają do lekarzy i osób zainteresowanych w naszym kraju, ponieważ jest niewiele literatury w języku polskim, a wykłady wygłaszane podczas konferencji nie zawsze wyczerpująco wyjaśniają wątpliwości dotyczące m.in. postępowania diagnostycznego, terapeutycznego, rekomendacji czy też proponowanych algorytmów. Stąd też potrzeba stworzenia czasopisma prezentującego wiedzę andrologiczną lekarzom różnych specjalności, diagnostom laboratoryjnym i przedstawicielom nauk podstawowych. Czasopismo „Postępy Andrologii Online” powstało z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, które zainteresowane jest integracją środowiska osób zajmujących się różnymi aspektami męskiego układu płciowego, uzupełnieniem i poszerzeniem ich wiedzy, a także poprawą opieki zdrowotnej nad mężczyznami w naszym kraju.

Celem czasopisma jest: 1) dostarczenie istotnych informacji na temat fizjologii i patologii męskiego układu płciowego, 2) propagowanie praktycznej wiedzy andrologicznej kierowanej do szerokich kręgów odbiorców, 3) wymiana poglądów i opinii na temat zagadnień klinicznych oraz wyników badań doświadczalnych oraz 4) przekazywanie

informacji dotyczących konferencji i kursów o tematyce andrologicznej.

Proponowana tematyka czasopisma to: 1) andrologia kliniczna z uwzględnieniem etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia m.in. zaburzeń rozwojowych, niepłodności i procesów starzenia mężczyzn, 2) nowatorskie metody diagnostyczne, 3) andrologia doświadczalna rozwijająca się w oparciu o nauki podstawowe oraz 4) inne interdyscyplinarne tematy związane z dziedziną andrologii.

Czasopismo kierowane jest do lekarzy specjalności bezpośrednio lub pośrednio związanych z andrologią, m.in. urologów, endokrynologów, ginekologów, pediatrów, ale także do lekarzy rodzinnych spotykających się z coraz częstszym problemem niepłodności partnerskiej i problemami starzejących się mężczyzn. Ponadto naszą intencją jest zdobycie zainteresowania diagnostów laboratoryjnych odgrywających istotną rolę w prawidłowym postępowaniu terapeutycznym opartym na szerokim panelu testów i badań, których wdrożenie wciąż wymaga odpowiednich i wyczerpujących szkoleń z diagnostyki andrologicznej, w tym seminologicznej. Mamy nadzieję, że nasze czasopismo wzbudzi również zainteresowanie biologów zajmujących się czynnością męskiego układu płciowego w ramach nauk podstawowych, a także lekarzy weterynarii oraz innych osób, które znajdą informacje poszerzające ich wiedzę i kształtujące opinię z zakresu szeroko pojętych nauk andrologicznych.

Zachęcamy Państwa do publikowania prac oryginalnych, kazuistycznych i krótkich komunikatów, jak również prac poglądowych, opracowanych w kondensacyjnej, dydaktycznej i przystępnej formie. W pracach tych autorzy powinni przedstawiać aktualny stan wiedzy światowej oraz swoje opinie. Chcemy, aby czasopismo spełniało rolę informatora i przewodnika w dziedzinie andrologii oraz stanowiło forum dyskusyjne. Ponadto, zapraszamy do publikowania artykułów będących tłumaczeniem publikacji ukazujących się w języku angielskim, które przedstawiają istotne postępy w andrologii.

<http://www.postepyandrologii.pl>

Małgorzata Piasecka
redaktor naczelny

Jolanta Słowikowska-Hilcher
przewodnicząca

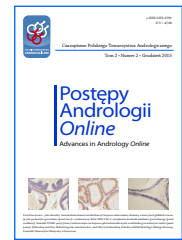
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

POSTĘPY BADAŃ NAD HIPOGONADYZMEM U STARSZYCH MĘŻCZYZN

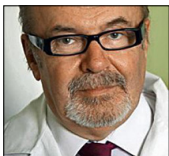
RESEARCH PROGRESS ON HYPOGONADISM IN OLDER MEN

Krzysztof Kula¹, Renata Walczak-Jędrzejowska¹, Piotr Kula², Katarzyna Marchlewska¹,
Elżbieta Oszukowska³, Jolanta Słowikowska-Hilczer¹

¹ Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, ² Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiologii, ³ II Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Krzysztof Kula, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Centrum Kształcenia Klinicznego Europejskiej Akademii Andrologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05 (krzysztof.kula@umed.lodz.pl).

Otrzymano/received: 10.11.2015 r. • Zaakceptowano/accepted: 07.12.2015 r.



Krzysztof Kula – prof. dr hab. n. med., absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi (1970 r.), kierownik Katedry Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (2002 r.) i dyrektor Polskiego Centrum Kształcenia Klinicznego przy Europejskiej Akademii Andrologii (EAA, ang. European Academy of Andrology) (1995 r.). Założyciel i pierwszy przewodniczący Polskiego Towarzystwa Andrologicznego (1993 r.). Wykłada przedmiot Medycyna Rozrodu z Seksuologią. Dwukrotnie (1980 r., 1995 r.) przebywał na stażach naukowo-badawczych w *Department of Reproductive Medicine and Biology* przy Uniwersytecie Teksańskim w Houston. W 1981 r. od podstaw stworzył jedyną w kraju Katedrę Andrologii i Endokrynologii Płodności.

Streszczenie

Hipogonadyzm jest endokrynopatią spowodowaną obniżeniem wydzielania i działania testosteronu (T) u mężczyzn. Hipogonadyzm późny (LOH, ang. *late onset hypogonadism*) spodziewany jest u starzejących się mężczyzn. Do niedawna nie znano ani jego patogenezę, ani częstości występowania. Tymczasem, najobszerniejsze jak dotychczas prospektywne badania kliniczne EMAS (ang. *European Male Ageing Study*) przeprowadzone na 3369 ochotnikach wykazały, że związane z wiekiem obniżanie się T jest mniejsze, niż podejrzewano. W przedziale 40.–79. r.ż. poziom T całkowitego zmniejsza się 0,4%, a T wolnego 1,3% na rok. Uważane dotychczas za typowe dla LOH objawy fizyczne i psychiczne nie wykazują związku z obniżeniem poziomu T. Za obniżenie poziomu T u starszych mężczyzn odpowiada obniżone wydzielanie hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) przy otyłości (hipogonadyzm wtórny) i niedoczynność jąder (hipogonadyzm pierwotny), które z kolei mogą występować także przy chorobach ogólnoustrojowych. Współczesna definicja LOH to występowanie 3 objawów seksualnych (brak myśli seksualnych, brak porannych erekcji i zanik erekcji) wraz z obniżeniem poziomu T we krwi <11 nmol/L (3,2 ng/mL lub 320 ng/dL). Mężczyźni z LOH mają 5-krotnie wyższą ogólną śmiertelność. Natomiast sam poziom T <8 nmol/L (nie uwzględniając objawów seksualnych) jest związany z 2-krotnie, a obecność 3 objawów seksualnych (bez uwzględnienia T) z 3-krotnie wyższą ogólną śmiertelnością i śmiertelnością zależną od chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów. W innych badaniach stwierdzono, że niski poziom T poprawia przewidywalność ryzyka zmian kardio-metabolicznych i śmierci, ale nie jest ich przyczyną. Wprowadzenie terapii zastępczej wymaga udokumentowania ujemnego działania T na układ sercowo-naczyniowy z zastosowaniem randomizacji Mendla, co nie zostało dotychczas wykonane. Mimo braku tych danych substytucja T jest powszechnie stosowana w USA. Dopiero od niedawna postulowane jest jej ograniczenie.

słowa kluczowe: mężczyźni, starzenie się, testosteron

Abstract

Hypogonadism is endocrinopathy caused by the reduced secretion and action of testosterone (T) in men. Late hypogonadism (LOH, Late Onset Hypogonadism) is expected in aging men. Until recently, nor its pathogenesis, or frequency are known. Meanwhile, the most comprehensive to date prospective clinical studies EMAS (European Male Ageing Study) conducted on 3369 subjects showed that age-related decline in T is smaller than suspected. In the range of 40 to 79 years of age the total T level decreases of 0.4% and free T 1.3% per year. Mental and physical symptoms, regarded as typical for LOH, have no connection with the lower level of T. Reduction of the level of T in older men corresponds to the reduced luteinizing hormone (LH) secretion in obesity (secondary hypogonadism) and testicular deficiency (primary hypogonadism), which can also be present at the systemic diseases. The modern definition of LOH is the presence of three sexual symptoms (lack of sexual thoughts, no morning erections and loss of erection) and the level of blood T <11 nmol/L (3.2 ng/mL or 320 ng/dL). Men with LOH have 5-times higher overall mortality. In contrast, the level of T <8 nmol/L only (not including sexual symptoms) have 2-times, while the presence of three sexual symptoms (excluding T) have 3-times higher overall mortality and mortality dependent cardiovascular diseases and neoplasia. Other studies have found that low levels of T improves the predictability of the risk of cardio-metabolic changes and death, but it is not their cause. The introduction of replacement therapy requires proof of a negative T influence on the cardiovascular system using Mendelian randomization, which has not yet been made. Despite the absence of these data T substitution is widely used in the United States. Only recently postulated is its limitation.

Key words: men, aging, testosterone

Skróty / Abbreviations

ADAM – obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn (ang. *androgen decline in the aging male*), DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*), EMAS – Europejskie Badania nad Starzeniem się Mężczyzn (ang. *European Male Aging Study*), FTI – wskaźnik wolnego testosteronu (ang. *free testosterone index*), GnRH – gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (ang. *gonadotropin-releasing hormone*), LOH – hipogonadyzm późny (ang. *late onset hypogonadism*), IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), MMAS – badania z Massachusetts nad starzeniem się mężczyzn (ang. *Massachusetts Male Aging Study*), PDE5-I – inhibitor fosfodiesterazy 5 (ang. *phosphodiesterase 5 inhibitor*), PADAM – częściowe obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn (ang. *partial androgen decline in the aging male*), SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), T – testosteron (ang. *testosterone*), TDS – zespół niedoboru testosteronu (ang. *testosterone deficiency syndrome*)

Męski hipogonadyzm znany jest od dawna jako choroba endokrynologiczna, poddająca się leczeniu substytucyjnemu testosteronem (T, ang. *testosterone*). Zwany jest też hipogonadyzmem patologicznym. Jest to zespół objawów klinicznych spowodowanych obniżonym wydzielaniem lub działaniem androgenów, zwykle u młodych mężczyzn. Przyczyną mogą być zaburzenia czynności podwzgórza, przysadki lub jąder, a także choroby tarczycy. Największy wpływ na obraz kliniczny ma wiek pojawienia się niedoboru androgenów (Kula i Słowikowska-Hilcz, 2015). Jeśli czynnik powodujący niedobór androgenów zadziała przed okresem dojrzewania płciowego, to głównymi objawami są brak rozwoju wtórnych cech płciowych, eunuchoidalne proporcje ciała, brak popędu płciowego oraz zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Hipogonadyzm powstały po okresie dojrzewania płciowego powoduje zanik popędu płciowego, zaburzenia erekcji i niepłodność lub obniżony potencjał płodności na skutek braku lub zmniejszenia wytwarzania plemników. Może wystąpić pogorszenie nastroju, zmniejszenie owłosienia na ciele, zaniki mięśniowe, osłabienie, niedokrwistość, osteopenia lub osteoporoza i ginekomastia.

Niedobór androgenów może pojawiać się już w okresie płodowym. Występują wtedy zaburzenia różnicowania narządów płciowych w kierunku męskim (małe prącie lub obojnacze narządy płciowe), zstępowania jąder

(wnętrostwo), a także zaburzenia determinacji męskiej płci psychicznej (Kula i Słowikowska-Hilcz, 2015). Zakres tych zaburzeń jest niejednorodny, może być niekompletny i dlatego zalicza się je do zaburzeń rozwoju płciowego, dawniej zwanych zaburzeniami cielesno-płciowymi (Pawlikowski, 1974), a nie hipogonadyzmu.

Niedawno wprowadzono pojęcie hipogonadyzmu późnego u mężczyzn (LOH, ang. *late onset hypogonadism*) (Nieschlag i wsp., 2006). Inne terminy dla tego stanu w piśmiennictwie anglojęzycznym to: *androgen decline in the aging male* (ADAM), *partial androgen decline in the aging male* (PADAM), *testosterone deficiency syndrome* (TDS), *androgen deficiency in adult men*, *male climacterium*, *andropause* (Morales i wsp., 2006). Definicja LOH obejmuje kliniczne i biochemiczne objawy hipogonadyzmu pojawiające się u starszych mężczyzn (powyżej 40. r.ż.) (Nieschlag i wsp., 2006; Wang i wsp., 2009).

W latach 2001–2012 rozpoznawanie i leczenie niedoboru T (a nie LOH) w USA przybrało rozmiary epidemii, co może być związane z bezpośrednim adresowaniem reklamy preparatów T do potencjalnego odbiorcy (Walsh i wsp., 2015). Tymczasem zarówno precyzyjna ocena objawów LOH, ich swoistość dla LOH oraz dla poziomu T, jak i częstość występowania objawów LOH doczekały się wnikliwej analizy dopiero niedawno (Wu i wsp., 2010).

Objawy kliniczne LOH

Najbardziej charakterystycznymi dla LOH miały być takie objawy, jak: utrata energii życiowej, uczucie zmęczenia, ospałość, obniżenie libido, pogorszenie sprawności seksualnej, nastroju i koncentracji, drażliwość, a także zwiększenie masy tłuszczowej (głównie otyłość centralna), utrata masy mięśniowej i kostnej, czasem ginekomastia. Powyższe objawy nie są jednak specyficzne dla hipogonadyzmu. Podobne symptomy mogą występować przy miażdżycy tętnic, zespole metabolicznym, cukrzycy, depresji, które często występują u osób starszych. Trudności w różnicowaniu tych zaburzeń może powodować fakt, że w przebiegu niektórych chorób stwierdza się obniżenie stężenia T we krwi, np. w depresji, otyłości i przy chorobie niedokrwiennej serca (*Amore i wsp., 2009; Derby i wsp., 2006; Jastrzębska i wsp., 2014*). Wiele leków stosowanych powszechnie u starszych osób może mieć działanie antyandrogenne (np. leki zmniejszające stężenie lipidów, niektóre moczopędne, antagoniści receptora histaminowego H₂), przez co mogą wywoływać objawy hipogonadyzmu.

Również styl życia może znamienne wpływać na poziom T we krwi. Stwierdzono, że nadmierne spożycie alkoholu i mała aktywność fizyczna obniżają, a picie kawy i palenie papierosów podwyższają stężenie T we krwi (*Wu i wsp., 2008*).

Europejskie Badania nad Starzeniem się Mężczyzn (EMAS, ang. *European Male Aging Study*) prowadzone były w latach 2002–2009 na największej jak dotychczas grupie mężczyzn w wieku 40–79 lat (3369 badanych) z 8 krajów, wśród nich z Polski. Stwierdzono, że spośród wielu objawów, przypuszczalnie typowych dla LOH, tylko 3 związane z funkcjami seksualnymi (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji i mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) wykazują znamienny związek ze stężeniem T we krwi (*Wu i wsp., 2010*).

Objawy biochemiczne i diagnostyka laboratoryjna

Do rozpoznania LOH konieczne jest stwierdzenie, oprócz objawów klinicznych, obniżenia stężenia T we krwi. Krew do oznaczeń należy pobierać w godzinach porannych (7.00–11.00). W godzinach popołudniowych stężenie T jest ok. 20% niższe. Taka fluktuacja stężenia T w ciągu dnia obserwowana jest aż do siódmej dekady życia (*Diver i wsp., 2003*). Obecnie stosowane do oznaczania tego hormonu metody immunometryczne są wystarczająco precyzyjne dla rozpoznania hipogonadyzmu. Jednak metody oparte na spektrometrii masowej są dokładniejsze i polecane, choć nadal drogie i mało dostępne (*Wang i wsp., 2004; Bergier i Słowikowska-Hilczner, 2007*).

Według konsensusu z 2009 r. (*Wang i wsp., 2009*) nie ma ostatecznie ustalonej dolnej granicy normy dla stężenia T całkowitego u mężczyzn. Przyjęto, że stężenie

powyżej 12 nmol/L (3,5 ng/mL) nie wymaga leczenia. U pacjentów ze stężeniem testosteronu całkowitego poniżej 8 nmol/L (2,5 ng/mL) można stosować substytucję T z dobrym skutkiem klinicznym. Przy stężeniach pomiędzy 8 a 12 nmol/L (2,5–3,5 ng/mL) powinno się powtórzyć oznaczenie i zdecydować o leczeniu androgenami po ocenie nasilenia objawów klinicznych. Należy podkreślić, że konsensus z 2009 r. nie został zmodyfikowany po ustaleniu nowej definicji LOH na podstawie badań EMAS.

W surowicy krwi oznacza się T całkowity. Składa się on z frakcji wolnej (2–3%) i związanej z białkami: ok. 45% z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) i 50% z albuminami (*Weinbauer i wsp., 2010*). Testosteron wolny to T niezwiązany z białkami krwi, a T aktywny biologicznie (biodostępny) to T wolny i T luźno związany z albuminami. Stwierdzono, że stężenie T wolnego i biodostępnego lepiej koreluje z objawami klinicznymi, np. gęstością mineralną kości i siłą mięśni, niż T całkowitego (*Roy i wsp., 2002*). Oznaczenie wolnego i bioaktywnego testosteronu wykonuje się w przypadkach wątpliwych, np. przy stężeniu T całkowitego w granicach 8–12 nmol/L, lub u mężczyzn otyłych. Nie ma także ustalonej dolnej granicy normy dla T wolnego, ale przyjęto umownie, że stężenie poniżej 225 pmol/L (65 pg/mL) zwykle wymaga substytucji T. Należy tutaj podkreślić techniczne niedoskonałości laboratoryjnych oznaczeń T, stąd konieczność badań wielokrotnych, kontroli jakości badań itp.

W diagnostyce endokrynologicznej do oznaczeń T wolnego polecana jest jedynie metoda dializy ekwilibracyjnej, a inne powszechnie stosowane metody uważane są za mało precyzyjne (*Bergier i Słowikowska-Hilczner, 2007; Nieschlag i wsp., 2006*). Alternatywą dla oznaczenia T wolnego we krwi jest wyliczenie wskaźnika wolnego T (FTI, ang. *free testosterone index*), który dobrze koreluje z wartościami uzyskanymi metodą dializy ekwilibracyjnej. Wskaźnik wolnego T jest ilorazem stężenia T całkowitego i stężenia SHBG (w tych samych jednostkach) $\times 100$ (norma 15–300).

Oznaczenie stężenia hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) we krwi pomaga w różnicowaniu hipogonadyzmu pierwotnego (jądrowego) i wtórnego (podwzgórzowo-przysadkowego). Jeśli stężenie T całkowitego wynosi poniżej 5,2 nmol/L (150 ng/dL), a LH poniżej 1 IU/L, podejrzewa się hipogonadyzm wtórny (hipogonadotropowy, przysadkowy) i powinno się oznaczyć także stężenie prolaktyny (*Nieschlag i wsp., 2006*). Jeśli stężenie T całkowitego jest niskie, a LH >10 IU/L, podejrzewa się hipogonadyzm pierwotny (hipergonadotropowy, jądrowy). Przy prawidłowych stężeniach T całkowitego i objawach hipogonadyzmu należy wykluczyć nadczynność tarczycy, ponieważ hormony tarczycy stymulują produkcję SHBG w wątrobie, a przez to powodują obniżenie stężenia T wolnego. Oznaczanie stężenia innych hormonów, np. estradiolu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS, ang. *dehydroepiandrosterone*)

sulfate), hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor 1*) jest uzasadnione tylko przy podejrzeniu innych zaburzeń endokrynologicznych.

■ Patofizjologia

W badaniach na populacji starzejących się mężczyzn wielokrotnie wykazano, że stężenie T we krwi statystycznie znamienne obniża się wraz z wiekiem (*Feldman i wsp.*, 2002; *Liu i wsp.*, 2007; *Wu i wsp.*, 2008). Proces ten zaczyna się od ok. 30. r.ż. Badania EMAS wykazały, że stężenie T całkowitego we krwi zmniejsza się tylko 0,4%, podczas gdy T wolnego 1,3% na rok. Wartości te są niższe niż wykazywane we wcześniejszych amerykańskich badaniach nad starzeniem się mężczyzn (MMAS, ang. *Massachusetts Male Aging Study*), przeprowadzonych na grupie 1000 mężczyzn, ochotników w wieku 40–80 lat, gdzie stwierdzono zmniejszanie się stężenia T całkowitego 1,6%, a wolnego 2–3% na rok (*Feldman i wsp.*, 2002).

Wiele badań poświęcono również mechanizmom, które prowadzą do zmniejszenia wytwarzania T w LOH. Stwierdzono wzrost stężenia gonadotropin (*Feldman i wsp.*, 2002; *Wu i wsp.*, 2008), a także gorszą odpowiedź w teście stymulacyjnym z rekombinowanym LH (*Mulligan i wsp.*, 2001), co może wskazywać na zaburzenie czynności wydzielniczej komórek Leydiga u starzejących się mężczyzn. Inny możliwy mechanizm LOH to zmniejszenie częstości pulsacji i amplitudy wydzielania LH, chociaż rezerwa wydzielnicza badana w teście z gonadoliberyną (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*) jest zachowana (*Veldhuis i wsp.*, 2005). Wydaje się więc prawdopodobne, że pojawiają się zmiany w endogennej produkcji GnRH, których konsekwencją są zmiany w wydzielaniu LH przez przysadkę i T przez jądra. Z wiekiem zmniejsza się również gęstość receptorów androgenowych w tkankach obwodowych, co może również wpływać na ujawnienie się klinicznych objawów LOH (*Wu i Gore*, 2010). Badania EMAS zweryfikowały również ten obszar. *Tajar i wsp.* (2010) podzielili 3369 mężczyzn w wieku 40–79 lat na eugonadalnych (wykazujących względny trend do normy: T $\geq 10,5$ nmol/L i LH $\leq 9,4$ IU/L), z hipogonadyzmem wtórnym (wykazujących względny trend do hipogonadyzmu przysadkowego: T $< 10,5$ nmol/L i LH $\leq 9,4$ IU/L), hipogonadyzmem pierwotnym (wykazujących względny trend do hipogonadyzmu jądrowego: T $< 10,5$ nmol/L i LH $\geq 9,4$ IU/L) oraz hipogonadyzmem skompensowanym (wykazujących względny trend do kompensacji niedoboru T przez wzmożone wydzielanie LH: T $\geq 10,5$ nmol/L i LH $\geq 9,4$ IU/L), który może być stanem przejściowym w rozwoju hipogonadyzmu pierwotnego. Należy zaznaczyć, że wyżej wymienione kryteria hormonalne zastosowane do tworzenia grup różnych typów hipogonadyzmu nie stanowią konkretnych norm dla rozpoznania klinicznego. Są one

umowne i reprezentują trendy umożliwiające ocenę statystyczną.

Wśród mężczyzn badanych w programie EMAS hipogonadyzm wtórny, pierwotny i skompensowany występowały odpowiednio z częstością 11,8%, 2% i 9,5%. Starsi mężczyźni wykazywali najczęściej hipogonadyzm wtórny i skompensowany. Otyłość była związana najczęściej z wtórnym hipogonadyzmem, a choroby współistniejące z hipogonadyzmem zarówno pierwotnym, jak i wtórnym. Z tymi ostatnimi rodzajami hipogonadyzmu związane były objawy seksualne, a z hipogonadyzmem skompensowanym tylko objawy fizyczne. Autorzy konkludują, że wtórny hipogonadyzm jest wynikiem głównie otyłości, a pierwotny głównie wieku. Związek otyłości z niskim stężeniem testosteronu przy prawidłowych lub obniżonych stężeniach LH wykazano także w innych pracach (*Jastrzębska i wsp.*, 2014; *Wu i wsp.*, 2010).

■ Epidemiologia

Dane na temat częstości występowania LOH są rozbieżne w zależności od tego, jakie przyjmie się kryteria rozpoznawania tego zaburzenia. W badaniach MMAS LOH diagnozowano u mężczyzn w wieku 40–70 lat, których następnie poddano obserwacji przez 7–10 lat (*Araujo i wsp.*, 2007). Jeśli nie brano pod uwagę objawów klinicznych, a jedynie samo stężenie T, to na początku badania stwierdzono, że 25,3% mężczyzn wykazuje stężenie T całkowitego we krwi niższe niż 400 ng/dL, a na końcu badania częstość ta wzrosła do 39,3% mężczyzn. Jeśli brano pod uwagę obecność co najmniej 3 objawów klinicznych oprócz niskiego stężenia T we krwi, wtedy częstość występowania LOH wynosiła 6% na początku badania i 12% przy zakończeniu. Częstość LOH zwiększała się z wiekiem (3,1–7% w wieku 40–69 lat i 18,4% ≥ 70 lat) i nie była zależna od rasy ani grupy etnicznej.

Wstępne wyniki badań EMAS wskazywały na częstość występowania LOH u 1–7,8% mężczyzn, jeśli wzięto pod uwagę stężenie T całkowitego < 8 nmol/L lub T wolnego $< 0,2$ nmol/L oraz obecność 3 lub więcej objawów klinicznych (*Wu i wsp.*, 2010). Jednak po przeanalizowaniu wszystkich objawów klinicznych podawanych jako typowe dla LOH oraz ich korelacji ze stężeniem T uznano, że obiektywne kryteria rozpoznania LOH to występowanie co najmniej 3 objawów z kategorii zaburzeń seksualnych (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji, mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) równocześnie ze stężeniem T całkowitego we krwi < 11 nmol/L. Przy takich kryteriach częstość występowania LOH u mężczyzn między 40. a 79. r.ż. wynosiła 2,1%, przy czym obserwowano jej wzrost wraz z wiekiem: 40–49: 0,1%, 50–59: 0,6%, 60–69: 3,2%, 70–79: 5,1%. Wykazano przy tym, że uważane dotychczas jako gwarantowane objawy fizyczne i psychiczne nie wykazują związku z zależnymi od wieku zmianami stężenia T we krwi (*Wu i wsp.*, 2010).

Najnowsza publikacja EMAS dotyczy badań prospektywnych nad patofizjologią hipogonadyzmu wtórnego u starszych mężczyzn, obserwowanych przez 4,3 lata (*Rastrelli i wsp., 2015*). Ten rodzaj hipogonadyzmu występował z częstością 155,9/10 000/rok i aż u 43% mężczyzn ustąpił w czasie obserwacji po zmniejszeniu ciężaru ciała i obwodu pasa. Zjawisko to występowało częściej u mężczyzn młodszych (<60. r.ż.) i z wyższym wykształceniem. Jednak objawy seksualne nie uległy znamiennej poprawie, ponieważ prawdopodobnie zależą one od szeregu czynników niehormonalnych, np. od stanu psychicznego.

Andersson i wsp. (2007) przeprowadzili metaanalizę wyników badań stężenia T całkowitego i SHBG wykonanych w latach 1982–2001. Autorzy stwierdzili, że niezależnie od wieku obserwuje się sekularny trend polegający na obniżaniu się stężenia T całkowitego oraz SHBG, ale nie T wolnego. Zjawisko to tłumaczy się obserwowanym w tym samym czasie trendem sekularnym wzrostu częstości występowania otyłości i zespołu metabolicznego. Autorzy przypuszczają także, że cywilizacyjna zmiana stylu życia i naturalnego środowiska jest przyczyną mniejszego wytwarzania T u współczesnego pokolenia mężczyzn. Najnowsza publikacja EMAS (*Antonio i wsp., 2015*) wskazuje, że w prospektywnych badaniach po upływie 4 lat od badań wstępnych zespół metaboliczny rozwinął się u 8,5% mężczyzn w wieku 40–80 lat z niższym początkowym stężeniem T we krwi. Niższy stosunek estradiol/T łączył się z niższym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego, niezależne od masy ciała, stężenia SHBG i wrażliwości na insulinę.

W badaniach EMAS stwierdzono również (*Pye i wsp., 2014*), że mężczyźni z LOH mają 5-krotnie wyższą ogólną śmiertelność w porównaniu z mężczyznami eugonadnymi. Natomiast sam poziom T <8 nmol/L, nie uwzględniając objawów, jest związany z 2-krotnie, a obecność 3 objawów seksualnych, bez uwzględnienia poziomu T, z 3-krotnie wyższą ogólną śmiertelnością i śmiertelnością zależną od chorób sercowo-naczyniowych i nowotworów. Przyczyna większej śmiertelności mężczyzn z LOH z powodu chorób ogólnoustrojowych nie jest wyjaśniona. Zagadnienie to pomaga zrozumieć zastosowanie tzw. randomizacji Mendla. Dzięki tej metodzie statystycznej można usunąć wpływ choroby i doraźnych wahań T na poziom T we krwi. W badaniu *Haring i wsp. (2013)* poziom T badano równocześnie z polimorfizmem genów dla SHBG i aktywnością genów chromosomu X odpowiedzialnych za biosyntezę T. Stwierdzono, że niski poziom T poprawia przewidywalność ryzyka zmian kardio-metabolicznych i śmierci, ale nie jest ich przyczyną. Autorzy sugerują, że wprowadzenie leczenia substytucyjnego preparatami T dla przedłużenia życia wymaga wykazania bezpośredniego działania T na zmiany kardio-metaboliczne z zastosowaniem randomizacji Mendla.

W ostatnich latach w USA rozpoznawanie niedoboru T u mężczyzn przyjmuje rozmiar epidemii. W związku z informacjami o zagrożeniu zdrowia i życia powszechność oznaczania poziomu T we krwi wśród weteranów

stanu Washington wzrosła z 3,2% w 2002 r. do 5,5% w 2011 r. Może to być związane również z bezpośrednim adresowaniem reklamy preparatów T do potencjalnego odbiorcy. W latach 2001–2012 częstość występowania niedoboru T (przy dolnej granicy normy dla T całkowitego – 280 ng/dL tj. 10 nmol/L) w wieku od 40. do 89. r.ż. wzrosła z 35% do 47,3%. Niemniej jednak, odsetek mężczyzn z obniżonym T, u których podjęto substytucję T, zmniejszył się z 31% do 28%. Może to mieć związek ze wzrostem zachorowalności badanych mężczyzn na choroby ogólnoustrojowe oraz restrykcjami dotyczącymi dostępu do preparatów T (*Walsh i wsp., 2015*).

■ Postępowanie terapeutyczne

Rozpoczęcie terapii T musi być poprzedzone dokładną oceną występowania i nasilenia objawów klinicznych LOH oraz stwierdzeniem obniżenia stężenia T we krwi (*Dohle i wsp., 2015; Nieschlag, 2015; Nieschlag i wsp., 2006*). Powinno się uwzględnić choroby współistniejące, stosowane dotychczas leki, a także styl życia pacjenta. Leczenie choroby współistniejącej, zmiana stosowanych leków lub zmiana stylu życia mogą prowadzić do znaczącej poprawy klinicznej. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii T należy omówić z pacjentem korzyści z niej płynące, ale także przedstawić możliwość potencjalnych działań ubocznych preparatów o działaniu androgennym.

Obecnie do terapii substytucyjnej T w Polsce dostępne są następujące preparaty: 1) enantan T podawany domięśniowo zwykle w dawce 100–200 mg co 2 tygodnie; 2) undecylenian T podawany doustnie zwykle w dawce 40–80 mg 2–3 razy dziennie lub 3) domięśniowo w dawce 1000 mg co 3 miesiące; 4) mieszanina estrów T (propionian, fenylopropionian, izoheksanian, dekanian) podawana domięśniowo zwykle w dawce 200 mg co 3 tygodnie; 5) T podawany przezskórnie w postaci żelu w dawce 5–10 mg/dzień (*Dohle i wsp., 2015; Kula i Słowikowska-Hilczner, 2015; Nieschlag i wsp., 2006*). Dawkowanie dostosowuje się indywidualnie, aby utrzymać stężenie T w dolnych lub średnich granicach normy dla młodych mężczyzn i zapewnić ustąpienie objawów związanych z hipogonadyzmem (*Zitzmann i wsp., 2006*). Należy unikać stężeń ponadfizjologicznych ze względu na możliwość wystąpienia działań ubocznych, np. zwiększenia stężenia hematokrytu i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po 3, 6 i 12 miesiącach w pierwszym roku leczenia i później przynajmniej raz w roku należy kontrolować stężenie T, morfologię krwi (hemoglobina, hematokryt), stężenie enzymów wątrobowych i lipidogram.

Wykazano, że terapia T powoduje wzrost prostaty u mężczyzn z LOH, ale tylko do rozmiarów typowych dla zdrowych mężczyzn, a także powoduje wzrost stężenia antygeny specyficznego dla prostaty (PSA, ang. *prostate specific antigen*), ale w granicach normy (*Rhoden i wsp., 2006*). Stwierdzono także, że podawanie testosteronu nie

powoduje wzrostu częstości występowania raka prostaty (*Pastuszak i wsp., 2013*). Ponieważ nie jest to do końca potwierdzone oraz częstość raka prostaty u starzejących się mężczyzn jest wysoka, wymagana jest zatem kontrola prostaty *per rectum* i oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie raz w roku (*Nieschlag, 2015; Nieschlag i wsp., 2006; Wang i wsp., 2009*). Pacjenci z nieprawidłowym wynikiem badania *per rectum* sugerującym raka prostaty, ze stężeniem PSA powyżej normy lub ze wzrostem stężenia PSA więcej niż 0,75 ng/mL/rok powinni mieć wykonaną biopsję prostaty i badanie histopatologiczne.

Podczas substytucji T zaleca się badania densytometryczne kości wykonywane co 2 lata. Terapia ta poprawia gęstość mineralną kości, ale w przypadku osteoporozy może być niewystarczająca i w takim przypadku konieczne jest zastosowanie dodatkowego leczenia preparatami antyosteoporotycznymi (*Saad i wsp., 2011*).

W przypadku zaburzeń erekcji i współistniejącego hipogonadyzmu obserwuje się synergistyczne działanie T i inhibitorów fosfodiesterazy 5 (PDE5-I, ang. *phosphodiesterase 5 inhibitor*) (*Shabsigh i wsp., 2008*). Obniżenie działania T powoduje m.in. zmniejszenie aktywności syntazy tlenu azotu w śródbłonku ciał jamistych, a w związku z tym zaburzenie erekcji (*Kula i wsp., 2005*), dlatego wskazane jest oznaczanie stężenia T u wszystkich mężczyzn z zaburzeniami wzdru i obniżonym libido, a w przypadku niskiego poziomu T substytucja hormonalna przed zastosowaniem PDE5-I.

Dotychczas nie są znane oparte na dowodach odległe wyniki substytucji T u mężczyzn z LOH. Najnowsze perspektywne badania kliniczne nad rocznym stosowaniem T (105 mężczyzn w średnio w wieku 65 lat z zaburzeniami narządu ruchu, T całkowity: 1,0–3,5 ng/mL) zostały przerwane w połowie trwania projektu ze względów etycznych, z powodu gwałtownego wzrostu powikłań sercowo-naczyniowych i skórnych (*Basaria i wsp., 2010*).

W podsumowaniu należy podkreślić, że substytucję T u mężczyzn w każdym wieku powinno się stosować jedynie w przypadku stwierdzenia objawów klinicznych i biochemicznych hipogonadyzmu. Stosowanie preparatów T nie może być stosowane u mężczyzn z prawidłowym stężeniem T we krwi jedynie w celu poprawy samopoczucia, jakości życia lub jako środek przedłużający życie. Jak na obecny stan wiedzy nie ma dla takiego postępowania wystarczającego uzasadnienia.

Praca finansowana z funduszy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/1-1089-03/503-01

■ Piśmiennictwo

Amore M., Scarlatti F., Quarta A.L., Tagariello P.: Partial androgen deficiency, depression and testosterone treatment in aging men. *Aging Clin Exp Res.* 2009, 21 (1), 1–8. PMID: 19225262.

Andersson A.M., Jensen T.K., Juul A., Petersen J.H., Jorgensen T., Skakkebaek N.E.: Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin

serum levels in Danish population surveys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92 (12), 4696–4705. PMID: 17895324.

Antonio L., Wu F.C., O'Neill T.W., Pye S.R., Carter E.L., Finn J.D. i wsp.: Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100 (4), 1396–1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184. PMID: 25636052.

Araujo A.B., Esche G.R., Kupelian V., O'Donnell A.B., Travison T.G., Williams R.E. i wsp.: Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92 (11), 4241–4247. PMID: 17698901.

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

Bergier L., Słowikowska-Hilcz J.: Hipogonadyzm męski – diagnostyka laboratoryjna. *Bliżej Diagnostyki.* 2007, 14, 19–24.

Derby C.A., Zilber S., Brambilla D., Morales K.H., McKinlay J.B.: Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Aging Study. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 2006, 65 (1), 125–131. PMID: 16817831.

Diver M.J., Intiaz K.E., Ahmad A.M., Vora J.P., Fraser W.D.: Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 2003, 58, 710–717. PMID: 12780747.

Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C., Jones T.H., Kliesch S., Punab M.: EAU guidelines on male hypogonadism. EAU, 2015, www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/

Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A., Johannes C.B., Araujo A.B., Coviello A.D. i wsp.: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 589–598. PMID: 11836290

Haring R., Teumer A., Völker U., Dörr M., Nauck M., Biffar R. i wsp.: Mendelian randomization suggests non-causal associations of testosterone with cardiometabolic risk factors and mortality. *Andrology.* 2013, 1 (1), 17–23. doi: 10.1111/j.2047-2927.2012.00002.x. PMID: 23258625

Jastrzebska S., Kramek E., Walczak-Jedrzejowska R., Marchlewska K., Oszukowska E., Filipiak E. i wsp.: The relationship between the sexual function and the body mass index and levels of sex steroid hormones in young men. *Endokrynol Pol.* 2014, 65 (3), 203–209. doi: 10.5603/EP.2014.0028. PMID: 24971921.

Kula K., Słowikowska-Hilcz J.: Zaburzenia determinacji i różnicowania płci. W: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, 1381–1386.

Kula K., Słowikowska-Hilcz J., Kula W.: Pathophysiology of erectile dysfunction – an organization/activation concept. *J Reprod Med Endocrinol.* 2005, 4, 246–250.

Kula K., Słowikowska-Hilcz J.: Choroby jąder. W: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Red. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, 1371–1380.

Liu P.Y., Beilin J., Meier C., Nguyen T.V., Center J.R., Leedman P.J. i wsp.: Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian Men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92 (9), 3599–3603. PMID: 17595245.

Morales A., Schulman C.C., Tostain J., Wu F.C.W.: Testosterone Deficiency Syndrome (TDS) needs to be named appropriately – the importance of accurate terminology. *Eur Urol.* 2006, 50 (3), 407–409. PMID: 16854520.

Mulligan T., Iranmanesh A., Veldhuis J.D.: Pulsatile iv infusion of recombinant human LH in leuproide-suppressed men unmasks impoverished Leydig-cell secretory responsiveness to midphysiological LH drive in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 5547–5553. PMID: 11701734.

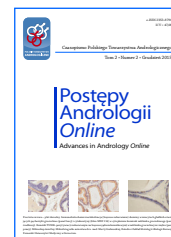
- Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J. *i wsp.*: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in male: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl.* 2006, 27, 135–137. PMID: 16474020
- Nieschlag E.: Current topics in testosterone replacement of hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015, 29 (1), 77–90. doi: 10.1016/j.beem.2014.09.008. PMID: 25617174
- Pastuszak A.W., Pearlman A.M., Lai W.S., Godoy G., Sathyamoorthy K., Liu J.S. *i wsp.*: Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol.* 2013, 190 (2), 639–644. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.002. PMID: 23395803.
- Pawlikowski T.: Zaburzenia cieleśno-płciowe. W: Endokrynologia kliniczna wieku rozwojowego. Red. B. Górnicki, T. Pawlikowski. PZWL, Warszawa 1974, 301–318.
- Pye S.R., Huhtaniemi I.T., Finn J.D., Lee D.M., O'Neill T.W., Tajar A. *i wsp.*: Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99 (4), 1357–1366. doi: 10.1210/jc.2013-2052. PMID: 24423283.
- 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.
- Rhoden E.L., Morgentaler A.: Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res.* 2006, 18 (2), 201–205. PMID: 16177827.
- Roy T.A., Blackman M.R., Harman S.M., Tobin J.D., Schrager M., Metter E.J.: Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002, 283 (2), 284–294. PMID: 12110533.
- 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
- Shabsigh R., Kaufman J.M., Steidle C., Padma-Nathan H.: Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol.* 2008, 179 (5 Suppl), S97–S102. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.145. PMID: 18405769.
- Tajar A., Forti G., O'Neill T.W., Lee D.M., Silman A.J., Finn J.D. *i wsp.*: Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95 (4), 1810–1818. doi: 10.1210/jc.2009-1796. PMID: 20173018.
- Veldhuis J.D., Keenan D.M., Iranmanesh A.: Mechanisms of ensemble failure of the male gonadal axis in aging. *J Clin Invest.* 2005, 28 (3), 8–13. PMID: 16044581.
- Walsh T.J., Shores M.M., Fox A.E., Moore K.P., Forsberg C.W., Kinsey C.E. *i wsp.*: Recent trends in testosterone testing, low testosterone levels, and testosterone treatment among Veterans. *Andrology.* 2015, 3 (2), 287–292. doi: 10.1111/andr.12014; PMID: 25684636.
- Wang C., Catlin D.H., Demers L.M., Starcevic B., Swerdloff R.S.: Measurement of total testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 534–543. PMID: 14764758.
- Wang C., Nieschlag E., Swerdloff 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. *J Androl.* 2009, 30 (1), 1–9. doi: 10.2164/jandrol.108.006486. PMID: 18772485.
- Weinbauer G.F., Luetjens C.M., Simoni M., Nieschlag E.: Physiology of testicular function. In: *Andrology. Male reproductive health and function.* Red. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 11–59.
- Wu D., Gore A.C.: Changes in androgen receptor, estrogen receptor alpha, and sexual behavior with aging and testosterone in male rats. *Horm Behav.* 2010, 58 (2), 306–316. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.03.001. PMID: 20223236.
- Wu F.C., Tajar A., Beynon J., 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. doi: 10.1056/NEJMoa0911101. PMID: 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 Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93 (7), 2737–2745. doi: 10.1210/jc.2007-1972. PMID: 18270261.
- 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. PMID: 16926258.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

ZESPÓŁ KLINEFELTERA – AKTUALNE ZALECENIA ODNOŚNIE POSTĘPOWANIA MEDYCZNEGO

KLINEFELTER SYNDROME – CURRENT RECOMMENDATIONS REGARDING MEDICAL PROCEDURES

Tomasz Purwin¹, Jolanta Słowikowska-Hilcher²¹ Oddział Urologiczny, Szpital w Giżycku, ² Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilcher, 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-hilcher@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 07.05.2015 r. • Zaakceptowano/accepted: 21.11.2015 r.



Tomasz Purwin – absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku (2005), specjalista urolog FEBU (ang. *Fellow of the European Board of Urology*), androlog kliniczny Europejskiej Akademii Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*), lekarz medycyny seksualnej FECSM (ang. *Fellow of the European Committee of Sexual Medicine*), obecnie asystent Oddziału Urologicznego Szpitala Giżyckiego. Członek Polskiego i Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, Andrologicznego, Europejskiego Towarzystwa Medycyny Seksualnej (ESSM, ang. *European Society of Sexual Medicine*).

Streszczenie

Zespół Klinefeltera jest najpowszechniejszą (0,1–0,2% noworodków płci męskiej) uwarunkowaną genetycznie przyczyną niepłodności oraz hipogonadyzmu hipergonadotropowego u mężczyzn. Rozwija się na skutek aberracji liczbowej chromosomów X (najczęściej 47,XXY). W dzieciństwie i we wczesnym okresie dojrzewania płciowego czynność układu podwzgórze–przysadka–jądra jest zwykle prawidłowa. Od środkowego okresu dojrzewania (stadium GIII wg klasyfikacji Tannera) rozwija się obraz kliniczny hipogonadyzmu hipergonadotropowego na skutek postępującej degeneracji struktury i upośledzenia czynności jąder. Fenotyp jest zróżnicowany, począwszy od niemalże prawidłowego do znacznie odbiegającego od normy. U noworodków z zespołem Klinefeltera fenotyp jest z reguły prawidłowy męski. Często jedyną cechą kliniczną są małe jądra, które najczęściej są identyfikowane dopiero po okresie dojrzewania płciowego. Pacjenci z tym zespołem są zazwyczaj niepłodni (aczkolwiek w około połowie przypadków możliwe jest znalezienie plemników w jądrach), a także mają większe ryzyko zachorowania m.in. na raka piersi, zespół metaboliczny, choroby układu krążenia, osteopenię/osteoporozę, choroby autoimmunologiczne. Ponadto, występują w zróżnicowanym stopniu zaburzenia poznawcze, społeczne, behawioralne oraz trudności w nauce. Rekomendowana jest wczesna diagnostyka w kierunku tego zespołu, aby możliwie najszybciej wdrożyć postępowanie terapeutyczne i prewencyjne przeciwko chorobom towarzyszącym.

słowa kluczowe: aberracja liczbowa chromosomów X, małe jądra, wysoki wzrost, hipogonadyzm hipergonadotropowy, niepłodność

Abstract

Klinefelter syndrome is the most common (0,1–0,2% male newborns), genetic form of infertility and hypergonadotropic hypogonadism in men. It develops as a result of numerical aberrations of chromosome X (usually 47,XXY). In childhood and early puberty activity of the hypothalamo–pituitary–testicular axis is usually normal. From the middle of puberty (GIII Tanner's stage) develops the clinical

picture of hypergonadotropic hypogonadism due to progressive degeneration of the structure and impaired testicular function. The phenotype is variable, ranging from almost normal to significantly different. Newborns with Klinefelter syndrome usually present normal male phenotype. Often the only clinical symptom is small testes, which are usually identified after puberty. Patients with that syndrome are usually infertile, however in about half the cases, it is possible to find spermatozoa in the testes, and have a higher risk of i.e. breast cancer, metabolic syndrome, cardiovascular disease, osteopenia/osteoporosis, autoimmune diseases. In addition, there is varying degree of cognitive, social, behavioral and learning difficulties. Early diagnosis of Klinefelter syndrome is recommended to implement early therapy and prevention of co-morbidities.

key words: numerical aberration of chromosome X, small testes, tall stature, hypergonadotropic hypogonadism, infertility

Skróty / Abbreviations

AMH – hormon antymüllerowski (ang. *anti-Müllerian hormone*), ART – techniki rozrodu wspomaganego (ang. *assisted reproductive technology*), BMC – zawartość mineralna kości (ang. *bone mineral content*), BMD – gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*), BFM – masa tkanki tłuszczowej (ang. *body fat mass*), BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*), DEXA – absorcjometria podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle stimulating hormone*), GH-IGF – hormon wzrostu – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *growth hormone – insulin-like growth factor*), HbA_{1c} – hemoglobina glikolowana (ang. *glycated hemoglobin*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*), ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika do komórki jajowej (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*), IGFBP-3 – globulina wiążąca insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (ang. *insulin-like growth factor binding protein 3*), INSL-3 – insulinopodobny czynnik 3 (ang. *insulin-like factor 3*), LBM – sucha masa ciała (ang. *lean body mass*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy (ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*), PAR1 – pseudoautosomalny region 1 (ang. *pseudoautosomal region 1*), PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostate specific antigen*), RXFP2 – gen kodujący receptor 2 należący do rodziny białek relaksyno-/insulinopodobnych (ang. *relaxin/insulin-like family peptide receptor 2 gene*), SHOX – gen związany ze wzrostem, zawierający homeodomenę, zlokalizowany w regionie pseudoautosomalnym 1 na chromosomie X i Y (ang. *short stature homeobox-containing gene*), SMR – standaryzowany wskaźnik umieralności (ang. *standardized mortality rate*), TESE – pobranie plemników z jąder (ang. *testicular sperm extraction*), ZK – zespół Klinefeltera (ang. *Klinefelter syndrome*)

Zespół Klinefeltera

Zespół Klinefeltera (ZK, ang. *Klinefelter syndrome*) charakteryzuje się obecnością jednego lub więcej dodatkowych chromosomów X i jest najczęstszą przyczyną pierwotnej niewydolności jąder. Większość przypadków to nosiciele jednego dodatkowego chromosomu X (47,XXY), a wyższe aneuploidie (np. 48,XXXXY) lub mozaiki (np. 47,XXY/46,XY) stanowią ok. 20% przypadków. Kariotyp 47,XXY występuje u 11% mężczyzn z azoospermia oraz u 3% mężczyzn niepłodnych i jest najczęstszą genetyczną przyczyną męskiej niepłodności (van Assche i wsp., 1996). Szacuje się, że ZK występuje u 1–2 : 1000 noworodków płci męskiej i jest najczęstszą aneuploidią chromosomalną po zespole Downa w ogólnej populacji (Bojesen i wsp., 2003; Nielsen i Wohlert, 1990). Obszerne badania przeprowadzone w Danii wykazały, że częstość występowania ZK jest znacznie niedoszacowana i że ostatecznie zostaje zdiagnozowanych mniej niż 25% pacjentów (Bojesen i wsp., 2003), z czego większość przypadków wykrywana jest w okresie dojrzałości.

Fenotyp jest zróżnicowany, ale ogólnie charakteryzuje się pierwotną niewydolnością jąder, z ich zredukowaną objętością, towarzyszącym hipogonadyzmem hipergonadotropowym i wysokim wzrostem (tabela 1). U pacjentów z ZK obserwuje się częściej niż w ogólnej populacji choroby współwystępujące, takie jak rak piersi, zespół metaboliczny (otyłość, cukrzyca typu II, nadciśnienie, zaburzenia lipidogramu), choroby układu krążenia, choroba zakrzepowo-zatorowa, żylaki, osteopenia/osteoporoza, padaczka, pozagonadalne nowotwory

z komórek płciowych i choroby autoimmunologiczne (Akselaade i wsp., 2013; Nieschlag, 2013). Dodatkowo u pacjentów z ZK upośledzone są funkcje psychospołeczne, behawioralne i poznawcze oraz obniżone są zdolności werbalne (Cohen i Durham, 1985a,b; Girardin i wsp., 2009; Nielsen, 1990; Nielsen i Pelsen, 1987; Ratcliffe, 1999; Ross i wsp., 2008; Rovet i wsp., 1995, 1996; Sorensen, 1992; Van i wsp., 2006b, 2008a). Przyczyny tych zaburzeń nie są wyjaśnione. Niektóre z nich mogą być konsekwencją hipogonadyzmu, podczas gdy inne mogą być bezpośrednio związane z anomaliami chromosomowymi. Istnieje hipoteza, że geny na dodatkowym chromosomie X, które nie podlegają inaktywacji, mogą wywoływać niepożądany efekt. Stwierdzono, że fenotyp mężczyzn z ZK tym bardziej różni się od prawidłowego, im większa jest liczba dodatkowych chromosomów X, natomiast mężczyźni z kariotypem mozaikowym częściej mają łżejsze postaci choroby (Lanfranco i wsp., 2004).

Czynność jąder

Pierwotny opis ZK opublikowany w 1942 r. przez Harry'ego F. Klinefeltera i współpracowników wskazywał na obecność małych jąder z atrofią i hialinizacją kanalików plemnikotwórczych, co wykazano w badaniu histopatologicznym (Klinefelter i wsp., 1942). W innych badaniach stwierdzono degenerację komórek płciowych już na etapie życia płodowego (Akselaade i wsp., 2006). W konsekwencji, objętość jąder u płodów i u chłopców

Tabela 1. Objawy kliniczne i laboratoryjne u pacjentów z zespołem Klinefeltera w zależności od wieku.

Wiek	Objawy
Niemowlęctwo i wczesne dzieciństwo (0.–2. r.ż.)	1. Mała objętość jąder. 2. Zwykle brak innych objawów. 3. Możliwy niedorozwój prącia. 4. Możliwe wnętrostwo. 5. Możliwy upośledzony rozwój motoryczny. 6. Możliwe niskie stężenie testosteronu i wysokie stężenie FSH i LH (badane w 3. miesiącu życia) we krwi.
Dzieciństwo – okres przeddojrzewaniowy (3.–10. r.ż.)	1. Mała objętość jąder. 2. Często brak innych objawów. 3. Możliwe szybsze tempo wzrostu (w 3. r.ż.) i wyższy wzrost niż spodziewany (w 5.–6. r.ż. i późniejszym). 4. Możliwe długie kończyny dolne. 5. Możliwy upośledzony rozwój motoryczny. 6. Możliwy opóźniony rozwój mowy. 7. Możliwe trudności w nauce. 8. Prawidłowa gęstość mineralna kości. 9. Możliwa insulinooporność i zespół metaboliczny już w wieku przedszkolnym. 10. Możliwa większa ilość tkanki tłuszczowej. 11. Prawidłowe stężenia testosteronu, FSH, LH, AMH, inhibiny B oraz INSL-3 we krwi.
Okres młodzieńczy – dojrzewanie płciowe (11.–18. r.ż.)	1. Mała objętość jąder. 2. Możliwe opóźnione dojrzewanie płciowe lub słaby postęp dojrzewania. 3. Możliwy wysoki wzrost. 4. Możliwe eunuchoidalne proporcje ciała. 5. Możliwa ginekomastia. 6. Możliwe obniżone zdolności werbalne i deficyt w funkcji ekspresywnej języka. 7. Możliwe trudności w identyfikacji i werbalizacji emocji. 8. Możliwe łatwiejsze uleganie pobudzeniu emocjonalnemu. 9. Możliwe trudności w nauce. 10. Możliwe problemy w życiu społecznym. 11. Możliwa obniżona gęstość mineralna kości. 12. Możliwa insulinooporność i zespół metaboliczny. 13. Możliwa większa ilość tkanki tłuszczowej. 14. Brak lub pojedyncze plemniki w nasieniu. 15. Prawidłowe (w dolnej granicy normy) lub obniżone stężenie testosteronu i INSL-3, obniżone inhibiny B, podwyższone lub niskie AMH.
Dorosłość	1. Mała objętość jąder. 2. Możliwe słabe zaawansowanie rozwoju męskich cech płciowych. 3. Możliwy wysoki wzrost. 4. Możliwe eunuchoidalne proporcje ciała. 5. Możliwa ginekomastia. 6. Możliwe obniżone zdolności werbalne i deficyt w funkcji ekspresywnej języka. 7. Możliwe trudności w identyfikacji i werbalizacji emocji. 8. Możliwe łatwiejsze uleganie pobudzeniu emocjonalnemu. 9. Możliwe problemy w życiu społecznym. 10. Możliwa obniżona gęstość mineralna kości. 11. Możliwa insulinooporność i zespół metaboliczny. 12. Możliwa większa ilość tkanki tłuszczowej. 13. Niepłodność (brak lub pojedyncze plemniki w nasieniu). 14. Możliwe obniżone lub brak libido. 15. Możliwe zaburzenia erekcji. 16. Wysokie stężenia FSH i LH, niskie lub w dolnych granicach normy stężenia testosteronu, niskie stężenia inhibiny B, AMH i INSL-3.

AMH – hormon antymüllerowski, FSH – hormon folikulotropowy, INSL-3 – insulinopodobny czynnik 3, LH – hormon luteinizujący

Table 1. Clinical and laboratory symptoms in patients with Klinefelter syndrome depending on the age.

Age	Symptoms
Infancy and early childhood (0–2 years of age)	1. Small testes volume. 2. Usually lack of symptoms. 3. Possible micropenis. 4. Possible cryptorchidism. 5. Possible impaired motor development. 6. Possible decreased testosterone and increased FSH and LH (evaluated in the 3rd month of life) blood concentration.
Childhood – prepuberty (3–10 years of age)	1. Small testes volume. 2. Usually lack of symptoms. 3. Possible faster growth rate (in 3rd year of age) and higher growth than expected (in 5–6th year of age and later). 4. Possible longer lower limbs. 5. Possible impaired motor development. 6. Possible delayed speech development. 7. Possible learning difficulties. 8. Normal bone mineral density. 9. Possible insulin resistance and metabolic syndrome already in preschool age. 10. Possible increased deposits of body fat. 11. Normal blood concentrations of testosterone, FSH, LH, AMH, inhibin B and INSL-3.
Juvenity – puberty (11–18 years of age)	1. Small testes volume. 2. Possible delayed puberty or weak advance of puberty. 3. Increased height. 4. Possible eunuchoid body proportions. 5. Possible gynaecomastia. 6. Possible reduced verbal skills and deficits in expressive language function. 7. Possible difficulties in identifying and verbalizing emotions. 8. Possible easier emotional arousal. 9. Possible learning difficulties. 10. Possible social problems. 11. Possible decreased bone mineral density. 12. Possible insulin resistance and metabolic syndrome. 13. Possible increased deposits of body fat. 14. Lack or single sperms in semen. 15. Normal (at lower limit) or decreased blood concentration of testosterone and INSL-3, decreased inhibin B, increased or low AMH.
Adulthood	1. Small testes volume. 2. Possible weak advance of male secondary sex characteristics. 3. Increased final height. 4. Possible eunuchoid body proportions. 5. Possible gynaecomastia. 6. Possible reduced verbal skills and deficits in expressive language function. 7. Possible difficulties in identifying and verbalizing emotions. 8. Possible easier emotional arousal. 9. Possible social problems. 10. Possible decreased bone mineral density. 11. Possible insulin resistance and metabolic syndrome. 12. Possible increased deposits of body fat. 13. Lack or single sperms in semen. 14. Possible decreased or lack of libido. 15. Possible erectile dysfunction. 16. Increased concentration of FSH and LH, low or in lower limit concentration of testosterone, low concentrations of inhibin B, AMH and INSL-3 in blood.

AMH – anti-Müllerian hormone, FSH – follicle stimulating hormone, INSL-3 – insulin-like factor 3, LH – luteinizing hormone

w okresie przedpokwitaniowym jest zmniejszona, a proces degeneracji jąder postępuje w dzieciństwie i przyspiesza podczas okresu dojrzewania, co ostatecznie skutkuje włóknieniem i hialinizacją kanalików plemnikotwórczych oraz przerostem tkanki śródmiąższowej jąder u dorosłych mężczyzn z ZK (*Ross i wsp., 2005; Zeger i wsp., 2008*). W okresie dojrzewania obserwuje się nieznaczny wzrost objętości jąder, który później zatrzymuje się wraz z pogarszaniem się funkcji gonad (*Aksglaede i wsp., 2011b; Wikstrom i wsp., 2004*). Ostatecznie objętość jąder jest obniżona w wieku dojrzałym – średnio wynosi ok. 3 mL (1,0–7,0 mL) w porównaniu do średnio ok. 22 mL w grupie zdrowych mężczyzn (*Aksglaede i wsp., 2011b*). U pacjentów z kariotypem 47,XXY najczęściej spotyka się azoospermie. Plemniki są obecne w nasieniu niezwykle rzadko (ok. 8% mężczyzn), a przypadki spontanicznego ojcostwa odnotowywane są sporadycznie. Większą szansę na produkcję plemników mają mężczyźni z kariotypem mozaikowym (*Aksglaede i Juul, 2013*).

W 3. miesiącu życia u chłopców aktywna jest oś podwzgórze–przysadka–jądra, dzięki czemu w tym okresie można zbadać jej czynność (*Main i wsp., 2002*). Kilka wcześniejszych badań wskazuje, że chłopcy z ZK mogą już w tym czasie wykazywać hormonalne oznaki hipogonadyzmu hipergonadotropowego (*Lahlou i wsp., 2004; Ross i wsp., 2005*), podczas gdy inne badania nie potwierdziły tych obserwacji i wykazały prawidłowe stężenia testosteronu (*Aksglaede i wsp., 2007b; Cabrol i wsp., 2011*). W przypadkach z wczesnym hipogonadyzmem u noworodków męskich może wystąpić obustronne wnetrostwo i niedorozwój prącia (ang. *micropenis*).

W okresie dzieciństwa chłopcy z ZK mają prawidłowe stężenia testosteronu, hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle stimulating hormone*), hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*), hormonu antymüllerowskiego (AMH, ang. *anti-Müllerian hormone*), inhibiny B oraz insulinopodobnego czynnika 3 (INSL-3, ang. *insulin-like factor 3*) (*Aksglaede i wsp., 2008b, 2011a; Andersson i wsp., 1997; Bastida i wsp., 2007; Christiansen i wsp., 2003; Salbenblatt i wsp., 1985; Topper i wsp., 1982; Wikstrom i wsp., 2004, 2006a,b,c*).

W początkowym okresie dojrzewania płciowego obserwuje się zwykle prawidłowy wzrost stężenia testosteronu, INSL-3 i inhibiny B, jednak podczas środkowej fazy pokwitania (stadium GIII wg klasyfikacji Tannera) stężenia testosteronu i INSL-3 obniżają się i pozostają w dolnej granicy normy (*Aksglaede i wsp., 2008b; Salbenblatt i wsp., 1985; Topper i wsp., 1982; Wikstrom i wsp., 2004*). U zdecydowanej większości pacjentów z ZK stężenia inhibiny B obniżają się gwałtownie i pozostają bardzo niskie lub niewykrywalne w końcowym okresie pokwitania (*Aksglaede i wsp., 2008b; Christiansen i wsp., 2003; Wikstrom i wsp., 2004*). Fizjologiczny spadek stężenia AMH w okresie dojrzewania u chłopców z ZK występuje później niż u zdrowych (*Aksglaede i wsp., 2010; Bastida i wsp., 2007; Wikstrom i wsp., 2006c*). Podczas środkowej fazy pokwitania obserwuje się wzrost stężeń

FSH i LH do wartości hipergonadotropowych (*Aksglaede i wsp., 2011b; Salbenblatt i wsp., 1985; Topper i wsp., 1982; Wikstrom i wsp., 2006b*).

Dorośli z ZK mają znacznie podwyższone stężenia FSH i LH. Stężenie testosteronu jest najczęściej na dolnej granicy normy dla zdrowych mężczyzn, rzadziej poniżej normy. Stężenie inhibiny B jest w większości przypadków poniżej poziomu wykrywalności i odzwierciedla upośledzoną spermatogenezę (*Aksglaede i wsp., 2008b*), podczas gdy stężenia AMH i INSL-3 są znacznie obniżone w stosunku do populacji zdrowych mężczyzn (*Aksglaede i wsp., 2011a; Bay i wsp., 2005; Foresta i wsp., 2004*). Dane na temat stężeń estradiolu u mężczyzn z ZK są ograniczone i sprzeczne. W okresie dzieciństwa stężenie estradiolu jest prawidłowe, podczas gdy u dorosłych wzrasta (*Aksglaede i wsp., 2008b*) lub pozostaje na niskim poziomie (*Aksglaede i wsp., 2007a*).

■ Wzrost

Do klasycznych objawów klinicznych ZK u dorosłych zalicza się wysoki wzrost i eunuchoidalne proporcje ciała. Należy jednak podkreślić, że prawidłowy, a nawet niski wzrost, nie wyklucza tego zespołu. W okresie wczesnego niemowlęstwa długość ciała chłopca z ZK jest z reguły w granicach normy dla zdrowych. Tempo wzrostu jest wyraźnie przyspieszone w wieku 3 lat (*Ratcliffe i wsp., 1990*), co prowadzi do znacznie wyższego wzrostu niż oczekiwany w wieku 5–6 lat i późniejszym (*Aksglaede i wsp., 2008b; Ottesen i wsp., 2010; Ratcliffe, 1999; Ratcliffe i wsp., 1990; Schibler i wsp., 1974; Stewart i wsp., 1982; Tanner i wsp., 1959*). Ponadto, znacznie wzrasta długość kończyn dolnych przed okresem dojrzewania, co było opisywane przez wielu autorów (*Aksglaede i wsp., 2008b; Schibler i wsp., 1974; Stewart i wsp., 1959, 1982; Tanner i wsp., 1959; Zuppinger i wsp., 1967*). Zaproponowano kilka hipotez wyjaśniających nieprawidłowy przebieg wzrostu obserwowany u pacjentów z ZK. Powszechnie uznaje się, że oddziaływanie pomiędzy steroidowymi hormonami płciowymi i hormonem wzrostu – insulinopodobnym czynnikiem wzrostu (GH-IGF, ang. *growth hormone – insulin-like growth factor*) ma istotne znaczenie w regulacji wzrostu kości na długość. Hipogonadyzm, który jest obecny w okresie pokwitania, jest związany ze zwiększoną długością kończyn dolnych u dorosłych mężczyzn (*Smals i wsp., 1974; Tanner i wsp., 1976*), jednak w ZK to zjawisko jest już obecne przed pokwitaniem, a więc upośledzona sekrecja androgenów i jako pierwotna przyczyna wydaje się nie mieć znaczenia w tym przypadku. U osób z ZK wykazano również prawidłowe stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor 1*) i globuliny wiążącej insulinopodobny czynnik wzrostu 3 (IGFBP-3, ang. *insulin-like growth factor binding protein 3*) od niemowlęstwa do dorosłości (*Aksglaede i wsp., 2008b*), więc także te czynniki wpływające na wzrost nie mają znaczenia w tych przypadkach.

Liczne geny, m.in. te zlokalizowane na chromosomach płciowych, są zaangażowane w regulację wzrostu. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej dowodów na to, że gen związany ze wzrostem zawierający homeodomenę (*SHOX*, *short stature homeobox-containing gene*) bierze udział w regulacji wzrostu (*Rappold i wsp.*, 2012). Jest on zlokalizowany na chromosomach X i Y w pseudoautosomalnym regionie 1 (PAR1, ang. *pseudoautosomal region 1*) (*Rao i wsp.*, 1997b) i wpływa pozytywnie na wzrost pacjentów z dodatkowymi chromosomami płciowymi, podczas gdy niewydolność genu *SHOX* obserwowana w zespole Turnera (45,X) prowadzi do niskiego wzrostu (*Ottesen i wsp.*, 2010; *Rao i wsp.*, 1997).

■ Choroby współistniejące

Obniżona mineralizacja kości

Niedobór androgenów u zdrowych mężczyzn jest związany z podwyższonym ryzykiem rozwoju osteopenii i osteoporozy (*Finkelstein i wsp.*, 1987; *Seeman i wsp.*, 1983). Dorośli mężczyźni z ZK często mają obniżoną gęstość mineralną kości (BMD, ang. *bone mineral density*) (*Akselaade i wsp.*, 2011b; *Bojesen i wsp.*, 2010; *Ferlin i wsp.*, 2011b; *Horowitz i wsp.*, 1992), jednak *Ferlin i wsp.* (2010) nie znaleźli związku między masą kostną a stężeniem testosteronu u 112 pacjentów z ZK nieleczonych androgenami. Okazało się, że młodzi mężczyźni z mutacją w genie *RFX2* (gen kodujący receptor 2 należący do rodziny białek relaksyno-/insulinopodobnych, ang. *relaxin/insulin-like family peptide receptor 2 gene*), kodującym receptor dla INSL-3, mają zredukowaną masę kostną (*Ferlin i wsp.*, 2011a), dlatego stworzono hipotezę, że obniżona masa kostna u mężczyzn z ZK może być związana z małym stężeniem krążącego INSL-3 (*Ferlin i wsp.*, 2011c). W przeciwieństwie do dorosłych z ZK, u dzieci w okresie przeddojrzwaniowym stwierdzono prawidłowe BMD oraz zawartość mineralną kości (BMC, ang. *bone mineral content*) (*Akselaade i wsp.*, 2008a).

Zespół metaboliczny

Wykazano, że dorośli z ZK mają 5-krotnie wyższe ryzyko rozwinięcia zespołu metabolicznego w porównaniu z grupą kontrolną (*Bojesen i wsp.*, 2006b). W badaniu *Bardsleya i wsp.* (2001) wykazano, że insulinooporność i zespół metaboliczny były obecne odpowiednio u 24% i 7% spośród 89 dzieci z ZK, w wieku pomiędzy 4. a 12. rokiem życia. W obu badaniach otyłość brzuszna, która jest związana z zespołem metabolicznym, była charakterystyczna dla pacjentów z ZK (*Timar i wsp.*, 2000). Wzrastającą ilość tkanki tłuszczowej, począwszy od wczesnego dzieciństwa, stwierdzono metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DEXA, ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*) (*Akselaade i wsp.*, 2008a) i poprzez pomiar fałdów skórnych w okolicy podłopatkowej i nad mięśniem trójgłowym ramienia (*Ratcliffe*, 1982; *Ratcliffe i wsp.*, 1990). Ponadto wykazano

zwiększoną masę tkanki tłuszczowej (BFM, ang. *body fat mass*) mimo prawidłowego dla wieku wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) i suchej masy ciała (LBM, ang. *lean body mass*), co sugeruje niekorzystną kompozycję ciała już w dzieciństwie i okresie dojrzewania (*Akselaade i wsp.*, 2008a).

Rak sutka

Pacjenci z ZK mają podwyższone ryzyko rozwoju raka sutka, jednak mechanizm tego zjawiska nie jest dobrze poznany. Wieloletnia ginekomastia, predyspozycja genetyczna, podwyższony stosunek stężenia estradiolu do testosteronu, otyłość i brak aktywności fizycznej, jak również egzogenne androgeny, są czynnikami potencjalnie sprzyjającymi. W badaniu przeprowadzonym przez *Swerdlowa i wsp.* (2001) wśród 646 pacjentów z ZK stwierdzono 2 przypadki śmiertelne z powodu raka sutka. Dane porównano do szacunkowych wskaźników dla populacji Wielkiej Brytanii i ustalono standaryzowany wskaźnik umieralności¹ (SMR, ang. *standardized mortality rate*) dla ZK – 61,7. W innym badaniu (*Swerdlow i wsp.*, 2005b) spośród 3518 mężczyzn z ZK w Wielkiej Brytanii, 5 pacjentów zmarło z powodu raka sutka, a 4 było w trakcie choroby.

Inne choroby

Bojesen i wsp. (2006a) stwierdzili znacznie wyższą częstość występowania guzów śródpiersia, niedokrwistości, niedoczynności tarczycy, chorób sercowo-naczyniowych, płuc, żołądkowo-jelitowych, reumatycznych, skórnych i naczyniowych oraz autoimmunologicznych w grupie 832 pacjentów z ZK. Szczególnie wzrastało ryzyko systemowego toczenia rumieniowego w porównaniu do ogólnej populacji męskiej, które było 14-krotnie wyższe i zbliżone do ryzyka zachorowania u kobiet. Zjawisko to sugeruje wpływ dodatkowych genów na chromosomie X (*Rovenský*, 2006; *Sawalha i wsp.*, 2009). U 75 pacjentów z ZK stwierdzono obniżone poziomy wolnej tyroksyny bez wyrównawczego wzrostu stężenia hormonu tyreotropowego w surowicy (*Bjorn i wsp.*, 2009). Uważa się, że za zwiększoną zachorowalność u pacjentów z ZK odpowiedzialny jest hipogonadyzm, ale również jest to efekt nieinaktywowanych genów na dodatkowym chromosomie X. Możliwy jest także wpływ niższego statusu socjoekonomicznego, który jest często związany z tym zespołem (*Bojesen i wsp.*, 2011).

Bojesen i wsp. (2004) stwierdzili zwiększone ryzyko śmierci w ZK, na co wskazuje mediana przeżycia niższa o 2,1 roku w porównaniu z grupą rówieśników. Podwyższona śmiertelność była spowodowana infekcjami, chorobami neurologicznymi, chorobami płuc i układu moczowego. Dane te zostały potwierdzone

1 Standaryzowany wskaźnik umieralności mężczyzn z ZK względem wieku jest to wartość, która pokazuje, ilekrotnie obserwowany poziom umieralności tych mężczyzn jest wyższy od tego, który występuje w danej populacji, gdyby struktura wiekowa mężczyzn z ZK była zgodna ze strukturą populacji przyjętej jako standard.

przez brytyjskie badanie oparte na 3518 pacjentach z ZK, zdiagnozowanych w latach 1959–2003. Badanie to pokazało SMR o wartości 1,5, w tym z powodu nowotworów – 1,2, chorób sercowo-naczyniowych – 1,3, neurologicznych – 2,1, schorzeń układu oddechowego – 2,3 (*Swerdlow i wsp., 2005a*). Wśród bardziej szczegółowych kategorii ryzyko zgonu było szczególnie wysokie dla cukrzycy – 5,8, padaczki – 5,2, zatorowości płucnej – 5,7, chorób naczyń obwodowych – 7,9, naczyniopochodnej niewydolności jelit – 12,3, wrodzonych anomalii sercowo-naczyniowych – 7,3, złamań kości udowej – 39. W przypadku nowotworów najwyższe ryzyko zgonu wiązało się z rakiem sutka i płuc oraz chłoniakiem nieziarniczym (ang. *non-Hodgkin lymphoma*), natomiast mniejsze było ryzyko zgonu z powodu raka gruczołu krokowego.

Rozwój mowy

Chłopcy z ZK mogą prezentować upośledzony rozwój motoryczny i obniżone zdolności werbalne, dlatego często potrzebują fizjoterapii, terapii mowy oraz dodatkowej pomocy edukacyjnej (*Cohen i Durham, 1985a,b; Girardin i wsp., 2009; Nielsen, 1990; Nielsen i Pelsen, 1987; Ross i wsp., 2008; Rovet i wsp., 1995, 1996; Sorensen, 1992; Van i wsp., 2008b*). Funkcje poznawcze w ZK charakteryzują się upośledzonym rozwojem mowy, koncentracji i zdolności akademickich. U młodszych chłopców obserwuje się postęp rozwoju mowy mimo jej opóźnienia, podczas gdy u starszych pacjentów powszechny jest znaczący deficyt w funkcji ekspresywnej języka. Dodatkowo pacjenci z ZK mają trudności w identyfikacji i werbalizacji emocji (*Van i wsp., 2007*) oraz łatwiej ulegają pobudzeniu emocjonalnemu (*Van i wsp., 2006a*).

Problemy społeczne

Mężczyźni z ZK mają podwyższone ryzyko występowania problemów społecznych (*Ratcliffe, 1999; Van i wsp., 2006a*). W Danii wykazano, że pacjenci z ZK rzadziej tworzyli związki partnerskie, posiadali mniej potomstwa, mieli niższy poziom edukacji, osiągalni niższe dochody oraz wcześniej uzyskiwali świadczenia emerytalne w porównaniu z grupą kontrolną (*Bojesen i wsp., 2011*). Ponadto wśród mężczyzn z ZK stwierdzano znacznie wyższą przestępczość kryminalną, podczas gdy wykroczenia komunikacyjne i związane z narkotykami były rzadsze. Jednakże, gdy wzięto pod uwagę status socjoekonomiczny, okazało się, że liczba przestępstw wśród pacjentów z ZK nie była istotnie większa (*Stochholm i wsp., 2012*).

Diagnostyka

W ultrasonografii prenatalnej nie stwierdza się żadnych szczególnych nieprawidłowości typowych dla ZK, dlatego postawienie prenatalnej diagnozy zespołu jest zwykle

przypadkowe w ciążach, w których wykonuje się genetyczne badania prenatalne ze względu na podwyższony wiek matki i/lub podwyższone ryzyko trisomii autosomalnej (*Akselaade i wsp., 2011b*). U noworodków z ZK na ogół występuje prawidłowy męski fenotyp. Można podejrzewać ZK u dziecka z obustronnym wnetrostwem lub małym prąciem, ale poza tym nie ma specyficznych objawów prowadzących do diagnozy na tym etapie życia.

Podczas dzieciństwa opóźnienie rozwoju motorycznego, zaburzenia mowy, zachowania lub nadmierny wzrost mogą prowadzić do podejrzenia zaburzeń genetycznych, jednak dowiedziono, że tylko ok. 10% przypadków zostaje zidentyfikowanych przed okresem dojrzewania płciowego (*Bojesen i wsp., 2003*). W okresie pokwitania u chłopców diagnoza może być postawiona w przypadku opóźnionego lub słabo postępującego dojrzewania płciowego, ginekomastii, małych jąder oraz zaburzeń zachowania lub wysokiego wzrostu. Zdecydowana większość pacjentów z ZK jest identyfikowana w życiu dorosłym podczas diagnostyki niepłodności, hipogonadyzmu lub ginekomastii (*Akselaade i wsp., 2011b*). Średnia wieku w momencie diagnozy w okresie dzieciństwa i dojrzewania wynosi ok. 14 lat (0,25–17. r.ż.), podczas gdy w życiu dorosłym – 29 lat (18.–57. r.ż.).

Zmniejszona świadomość występowania tego zespołu wśród pracowników służby zdrowia i panujące ogólne przekonanie, że wszyscy pacjenci z ZK wykazują klasyczny fenotyp, skutkują późną diagnozą, a nawet brakiem diagnozy u ok. 75% pacjentów. Tymczasem wczesne wykrycie tego zespołu jest zalecane z powodu możliwości leczenia na odpowiednim etapie rozwoju, aby zapobiec powikłaniom związanym np. z hipogonadyzmem, osteopenią/osteoporozą, zespołem metabolicznym, dysfunkcjami neurorozwojowymi i psychospołecznymi.

Postępowanie medyczne

Postępowanie medyczne u pacjentów z ZK jest zadaniem wielodyscyplinarnym i dotyczy lekarzy pediatrów, endokrynologów dziecięcych, endokrynologów/andrologów dla dorosłych, specjalistów zajmujących się niepłodnością, genetyków klinicznych, logopedów, fizjoterapeutów, psychologów, terapeutów zajęciowych i w razie potrzeby personelu pomocniczego. Postępowanie medyczne powinno być organizowane stosownie do wieku i wymagań pacjenta (*tabela 2*).

U pacjentów z ZK wprowadza się substytucję preparatami testosteronu zwykle w momencie stwierdzenia jego niskich poziomów w surowicy krwi oraz objawów klinicznych hipogonadyzmu (*Kula i Słowikowska-Hilczner, 2014*). Zwykle substytucję otrzymują dopiero dorośli mężczyźni, ponieważ wcześniej wydzielanie testosteronu jest wystarczające dla zapoczątkowania i postępu dojrzewania płciowego. W niektórych jednak przypadkach obserwuje się słaby postęp dojrzewania, pojawia się eunuchoidalna

Tabela 2. Rekomendacje odnośnie postępowania medycznego u osób z zespołem Klinefeltera w zależności od wieku

Wiek	Postępowanie medyczne
Niemowlęstwo i wczesne dzieciństwo (0.–2. r.ż.)	1. Potwierdzenie kariotypu, jeśli rozpoznanie było postawione prenatalnie. 2. Oznaczenie we krwi stężenia testosteronu, LH, FSH, inhibiny B i AMH w 3. miesiącu życia. 3. Leczenie wnętrostwa i niedorozwoju prącia, jeśli występują. 4. Poradnictwo genetyczne dla rodziców. 5. Wsparcie psychologiczne dla rodziców.
Dzieciństwo – okres przeddojrzewaniowy (3.–10. r.ż.)	1. Pomiar wzrostu i wysokości siedzeniowej – raz w roku. 2. Ocena wieku kostnego – co 2–3 lata. 3. Badanie densytometryczne gęstości mineralnej kości metodą DEXA (dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska): 1–2 razy, jeśli dziecko współpracuje. 4. Kontrola odżywiania i aktywności fizycznej. 5. Fizjoterapia, jeśli to potrzebne. 6. Poprawa zaburzeń mowy, jeśli to potrzebne. 7. Praca nad rozwojem społecznym. 8. Pomoc w razie trudności w nauce (kontakt ze szkołą). 9. Wsparcie psychologiczne.
Okres młodzieńczy – dojrzewanie płciowe (11.–18. r.ż.)	1. Do rozważenia podanie androgenów we wczesnym lub środkowym okresie dojrzewania płciowego, odpowiednio stadium GII lub GIII według skali Tannera, jeśli obserwuje się słaby postęp dojrzewania, występuje eunuchoidalna budowa ciała, wysoki wzrost, ginekomastia i kiedy stężenie LH wzrasta ponad wartości prawidłowe. 2. Leczenie ginekomastii, jeśli występuje. 3. Badanie nasienia i bankowanie (krioprezervacja), jeśli znajduje się ruchliwe plemniki. 4. Zalecenia odnośnie zdrowego trybu życia. 5. Badanie densytometryczne metodą DEXA gęstości mineralnej kości i składu ciała – co 2–3 lata. 6. Suplementacja preparatami witaminy D i wapnia, jeśli to konieczne. 7. Wsparcie psychologiczne.
Dorosłość	1. Do rozważenia podanie suplementacji testosteronem. 2. Leczenie ginekomastii, jeśli występuje. 3. Monitorowanie hematokrytu, parametrów czynności wątroby, PSA, stężenia testosteronu we krwi podczas suplementacji testosteronem – 1–2 razy w roku. 4. Badanie densytometryczne metodą DEXA gęstości mineralnej kości i składu ciała – co 2–3 lata. 5. Monitorowanie stężenia HbA_{1c}, wapnia i witaminy D we krwi – raz w roku. 6. Zalecenia odnośnie zdrowego trybu życia. 7. Doradztwo odnośnie problemów związanych z rozrodem. 8. Badanie nasienia i bankowanie (krioprezervacja), jeśli znajduje się ruchliwe plemniki. 9. Do rozważenia poszukiwanie plemników w biopsatach z jąder, jeśli planowany jest rozród, a wcześniej nie znaleziono plemników w nasieniu. 10. Uświadomienie pacjentowi zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi, choroby układu krążenia i autoimmunologiczne oraz zespół metaboliczny. 11. Wsparcie psychologiczne.

AMH – hormon antymüllerowski, DEXA – absorpcjometria podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego, FSH – hormon folikulotropowy, HbA_{1c} – hemoglobina glikolowana, LH – hormon luteinizujący, PSA – antygen specyficzny dla prostaty

Table 2. Recommendations regarding medical procedures in men with Klinefelter syndrome depending on the age

Age	Medical procedures
Infancy and early childhood (0–2 years of age)	1. Karyotype confirmation, if diagnosed prenatally. 2. Blood determinations of testosterone, LH, FSH, inhibin B and AMH in the 3rd month of life. 3. Treatment of cryptorchidism and micropenis, if present 4. Genetic counselling 5. Parental psychological support.

Age	Medical procedures
Childhood – prepuberty (3–10 years of age)	1. Height and sitting height measurement – once a year. 2. Bone age evaluation – every 2–3 years. 3. Bone mineral densitometry by DEXA: 1–2-times, if a child cooperates. 4. Control of nutrition and physical activity. 5. Physiotherapy, if needed. 6. Improvement of speech disorders, if necessary. 7. Social training. 8. Help in learning disabilities (communication with school) 9. Psychological support.
Juvenity – puberty (11–18 years of age)	1. Consider the administration of androgens in the early or middle adolescence, if slow progress of puberty is observed, eunuchoid body proportions, high growth, gynecomastia, and when the concentration of LH rises above normal values. 2. Treatment of gynecomastia, if present. 3. Semen analysis and semen banking (cryopreservation), if motile sperms are found. 4. Recommendations for healthy lifestyle. 5. DEXA scan for bone mineralization and body composition – every 2–3 years. 6. Supplementation with vit. D and calcium, if necessary. 7. Psychological support.
Adulthood	1. Consider testosterone supplementation. 2. Treatment of gynecomastia, if present. 3. Monitor hematocrite, liver parameters, PSA, testosterone blood concentration – 1–2-times per year. 4. DEXA scan for bone mineralization and body composition – every 2–3 years. 5. Monitor HbA_{1c}, calcium and vit. D – 1-time per year. 6. Recommendations for healthy lifestyle. 7. Counseling concerning fertility issues. 8. Semen analysis and semen banking (cryopreservation), if motile sperms are found. 9. Consider seeking sperm in testicular biopsies if reproduction is planned, and sperms were not found in semen. 10. Awareness of increased risk of breast cancer, cardiovascular disease and auto-immune and metabolic. 11. Psychological support.

AMH – anti-Müllerian hormone, DEXA – dual-energy X-ray absorptiometry, FSH – follicle stimulating hormone, HbA_{1c} – glycated hemoglobin, LH – luteinizing hormone, PSA – prostate specific antigen

budowa ciała, wysoki wzrost i ginekomastia. Wówczas konieczne jest wcześniejsze wprowadzenie terapii androgenami, zwykle we wczesnym lub środkowym okresie dojrzewania płciowego, odpowiednio stadium GII lub GIII według skali Tannera ([Romer, 2011](#)). Dawkowanie preparatów testosteronu dostosowuje się do stężenia tego hormonu w surowicy krwi, aby utrzymać go w granicach normy. Do terapii substytucyjnej testosteronem stosuje się preparaty podawane domięśniowo, doustnie i przezskórnie ([Nieschlag i Behre, 2010](#)). Terapię tę stosuje się dożywno w celu uniknięcia następstw deficytu androgenów. Należy kontrolować morfologię krwi (szczególnie hematokryt), stężenie enzymów wątrobowych, antygenu specyficznego dla prostaty (PSA, ang. *prostate specific antigen*) z częstotnością 1–2 razy w roku oraz gęstość mineralną kości metodą DEXA co 2–3 lata ([Aksglaede i wsp., 2013](#)).

Wczesne rozpoznanie i leczenie znacząco polepsza jakość życia pacjentów i chroni ich przed rozwojem chorób towarzyszących, m.in. zespołu metabolicznego, chorób

układu krążenia. Pozwala na uzyskanie pełnego rozwoju wtórnych męskich cech płciowych, prawidłowej masy i siły mięśniowej oraz gęstości mineralnej kości, odpowiedniego poziomu libido i sprawności seksualnej, a także wpływa pozytywnie na nastrój, zachowanie, poczucie własnej wartości, zmniejsza uczucie zmęczenia i drażliwość. Podawanie testosteronu zwykle nie zmniejsza ginekomastii u dorosłych pacjentów z ZK. Jedynym leczeniem jest wówczas usunięcie chirurgiczne nadmiaru tkanki gruczołowej, tłuszczowej, łącznej i skóry ([Nieschlag i wsp., 2010](#)). Skuteczne może być leczenie antyestrogenami, jeśli terapia zostanie zastosowana w okresie dojrzewania płciowego, wkrótce po pojawieniu się powiększenia gruczołów piersiowych. Pod wpływem terapii testosteronem zanika niedokrwistość i poprawia się gęstość mineralna kości. Korzystne efekty działania testosteronu u chorych ze stabilną chorobą wieńcową oraz u tych z przewlekłymi schorzeniami mięśnia sercowego są opisywane zarówno u eugonadalnych mężczyzn, jak i hipogonadyków ([English i wsp., 2000](#)).

Substytucja testosteronu koryguje objawy deficytu androgenów, ale nie wpływa na poprawę płodności. Niektórzy pacjenci z ZK, wytwarzający w jądrach plemniki, mają szansę na ojcostwo dzięki technikom rozrodu wspomaganego (ART, ang. *assisted reproductive technology*), przede wszystkim dzięki technice iniekcji plemnika lub dojrzałej spermatydy do cytoplazmy komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*). Męskie komórki płciowe uzyskuje się z nasienia mężczyzn z ZK (ok. 8–10% mężczyzn ma pojedyncze plemniki w nasieniu, zwłaszcza pacjenci z kariotypem mozaikowym 46,XY/47,XXY). W niektórych przypadkach azoospermii można uzyskać plemniki dzięki mikrochirurgicznej aspiracji z najądrzy (MESA, ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*) lub ich pobraniu z jądra (TESE, ang. *testicular sperm extraction*), gdyż pomimo zaburzonego rozwoju jąder mogą ogniskowo istnieć kanalik z pełną spermatogenezą (*Sciurano i wsp., 2009*). Młodzi mężczyźni mają większą szansę na uzyskanie plemników (*Bryson i wsp., 2014; Ramasamy i wsp., 2009*). Z tego powodu proponuje się zamrażanie nasienia od chłopców z ZK w okresie dojrzewania płciowego lub od młodych mężczyzn (jeśli znajdzie się ruchliwe plemniki w nasieniu), zanim dojdzie do całkowitej degeneracji nabłonka plemnikotwórczego i zanim rozpocznie się substytucję testosteronem. Proponuje się również pobranie bioptatu z jądra i poszukiwanie spermatyd, a następnie ich zamrożenie do wykorzystania w przyszłości w procedurze ICSI (*Plotton i wsp., 2015*). Ocena histopatologiczna bioptatu z jądra jest najlepszym sposobem oszacowania szans na pozyskanie męskich komórek płciowych do ICSI (*Aksglaede i Juul, 2013; Damani i wsp., 2001*). Powodzenie procedury ICSI u pacjentów z ZK, u których nie stwierdzono kariotypu mozaikowego, jest porównywalne z tym, które występuje u mężczyzn z prawidłowym kariotypem cierpiących na azoospermie nieobturacyjną (*Vernaev i wsp., 2004*). W niektórych badaniach stwierdzono, że mężczyźni, którzy dobrze odpowiadają na podanie inhibitorów aromatazy, kłomifenu, ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*), mają większą szansę na pozyskanie plemników z bioptatów (*Ramasamy i wsp., 2009*), jednak inne badania tego nie potwierdziły (*Reifsnnyder i wsp., 2012*). Po raz pierwszy opisano zapłodnienie plemnikami mężczyzny z ZK z kariotypem 47,XXY, uzyskane w sposób naturalny w 1982 r. (*Laron i wsp., 1982*), a skuteczną próbę zapłodnienia metodą ICSI w 1997 r. (*Bourne i wsp., 1997*). Panuje pogląd, że mężczyźni z ZK mają małe szanse na biologiczne ojcostwo. Zatem nie należy tym pacjentom robić zbyt dużych nadziei. Niemniej jednak w tych przypadkach, coraz częściej opisywane są skuteczne próby uzyskania ciąży metodami rozrodu wspomaganego. Z metaanalizy publikacji z lat 1980–2009 przeprowadzonej przez *Fullerton i wsp. (2010)* wynika, że poszukiwania plemników w jądrach mężczyzn z ZK (bez kariotypu mozaikowego) w średnio 44% (16–60%) kończą się sukcesem. Pacjenci, a w przypadku młodzieży także rodzice powinni być poinformowani o takich możliwościach. Jednak opóźniony

rozwój emocjonalny i psychospołeczny pacjentów z ZK, często brak partnerki i odległych planów życiowych, zwłaszcza u młodych osób, może utrudniać decyzję o rozpoczęciu takiego postępowania.

Większość dzieci mężczyzn z ZK ma prawidłowy kariotyp (*Morel i wsp., 2003; Lanfranco i wsp., 2004*). Należy jednak pamiętać, że istnieją doniesienia o zwiększonej częstości autosomalnych aneuploidii w plemnikach mężczyzn z ZK bez kariotypu mozaikowego. Szczególnie częste są disomie chromosomów 13, 18, 21. Błędy chromosomalne mogą być dziedziczone przez potomstwo mężczyzn z ZK, dlatego ważne jest, aby omówić z parami starającymi się o dziecko ryzyko zaburzeń genetycznych u potomstwa oraz potrzebę genetycznej diagnostyki przedimplantacyjnej i diagnostyki prenatalnej (*Nieschlag, 2013*).

■ Badania przesiewowe

Herlihy i wsp. (2010, 2011) w swoich pracach rozważają krótko- i długoterminowe korzyści płynące z populacyjnych badań przesiewowych w kierunku ZK, ponieważ problemem jest obecnie brak diagnostyki i brak lub późne rozpoznanie tego zespołu. Jaki jest jednak odpowiedni wiek do tych badań? W jaki sposób stworzyć odpowiednią opiekę medyczną i psychologiczną dla pacjentów z ZK w różnym wieku? Czy poprawi to ich jakość życia? Nowoczesne metody genetyczne otwierają możliwość prowadzenia badań przesiewowych opartych na olbrzymich populacjach (*Aksglaede i wsp., 2012; Inaba i wsp., 2012*). Jednakże kwestie społeczne, prawne i etyczne oraz potencjalne, pozytywne i negatywne, konsekwencje diagnozy powinny być dokładnie przemyślane, zanim takie badania zostaną wprowadzone.

■ Piśmiennictwo

- Aksglaede L., Andersson A.M., Jorgensen N., Jensen T.K., Carlsen E., McLachlan R.I. i wsp.: Primary testicular failure in Klinefelter's syndrome: The use of bivariate luteinizing hormone/testosterone reference charts. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007a, 66, 276–281. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02722.x. PMID: 17223999.
- Aksglaede L., Christiansen P., Sorensen K., Boas M., Linneberg A., Main K.M. i wsp.: Serum concentrations of Anti-Mullerian Hormone (AMH) in 95 patients with Klinefelter syndrome with or without cryptorchidism. *Acta Paediatr*. 2011a, 100, 839–845. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02148.x. PMID: 21251056.
- Aksglaede L., Garn I., Hollegaard M., Hougaard D., Rajpert-De Meyts E., Juul A.: Detection of increased gene copy number in DNA from dried blood spot samples allows efficient screening for Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2012, 101, 561–563. doi: 10.1111/apa.12008. PMID: 22928958.
- Aksglaede L., Juul A.: Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 2013, 168 (4), 67–76. doi: 10.1530/EJE-12-0934. PMID: 23504510.
- Andersson A.M., Juul A., Petersen J.H., Muller J., Groome N.P., Skakkebaek N.E.: Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: Relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997, 82, 3976–3981. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.12.4449.

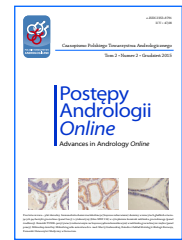
- Aksglaede L., Link K., Giwercman A., Jørgensen N., Skakkebaek N.E., Juul A.: 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013, 163C (1), 55–63. doi: 10.1002/ajmg.c.31349. PMID: 23345262.
- Aksglaede L., Molgaard C., Skakkebaek N.E., Juul A.: Normal bone mineral content but unfavourable muscle/fat ratio in Klinefelter syndrome. *Arch Dis Child.* 2008a, 93, 30–34. doi: 10.1136/adc.2007.120675. PMID: 17916585.
- Aksglaede L., Petersen J.H., Main K.M., Skakkebaek N.E., Juul A.: High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007b, 157, 345–350. doi: 10.1530/EJE-07-0310. PMID: 17766718.
- Aksglaede L., Skakkebaek N.E., Almstrup K., Juul A.: Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: A Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* 2011b, 100, 793–806. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02246.x. PMID: 21362037.
- Aksglaede L., Skakkebaek N.E., Juul A.: Abnormal sex chromosome constitution and longitudinal growth: Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, luteinizing hormone, and testosterone in 109 males with 47,XXY, 47,XXYY, or sex-determining region of the Y chromosome (SRY)-positive 46,XX karyotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008b, 93, 169–176. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1426. PMID: 17940117.
- Aksglaede L., Sorensen K., Boas M., Mouritsen A., Hagen C.P., Jensen R.B. *i wsp.*: Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: A population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95, 5357–5364. doi: 10.1210/jc.2010-1207. PMID: 20843948.
- Aksglaede L., Wikstrom A.M., Rajpert-De Meyts E., Dunkel L., Skakkebaek N.E., Juul A.: Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006, 12, 39–48. doi: 10.1093/humupd/dmi039. PMID: 16172111.
- van Assche E., Bonduelle M., Tournaye H., Joris H., Verheyen G., Devroey P. *i wsp.*: Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod.* 1996, 11, 1–24. doi: 10.1093/humrep/11.suppl_4.1. PMID: 9147109.
- Bardsley M.Z., Falkner B., Kowal K., Ross J.L.: Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011, 100, 866–870. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x. PMID: 21251059.
- Bastida M.G., Rey R.A., Bergada I., Bedecarras P., Andreone L., del Rey G. *i wsp.*: Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007, 67, 863–870. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02977.x. PMID: 17645574.
- Bay K., Hartung S., Ivell R., Schumacher M., Jurgensen D., Jørgensen N. *i wsp.*: Insulin-like factor 3 (INSL3) serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: article american journal of medical genetics part c (seminars in medical genetics) 601 Relationship to the LH-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, 3410–3418. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-2257. PMID: 15755855.
- Bjorn A.M., Bojesen A., Gravholt C.H., Laurberg P.: Hypothyroidism secondary to hypothalamic-pituitary dysfunction may be part of the phenotype in Klinefelter syndrome: A case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94, 2478–2481. doi: 10.1210/jc.2009-0365. PMID: 19401367.
- Bojesen A., Birkebaek N., Kristensen K., Heickendorff L., Mosekilde L., Christiansen J.S. *i wsp.*: Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporos Int.* 2010, 22, 1441–1450. doi: 10.1007/s00198-010-1354-7. PMID: 20658127.
- Bojesen A., Juul S., Birkebaek N., Gravholt C.H.: Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 3830–3834. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0777. PMID: 15292313.
- Bojesen A., Juul S., Birkebaek N.H., Gravholt C.H.: Morbidity in Klinefelter syndrome: A Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006a, 91, 1254–1260. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0697. PMID: 16394093.
- Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H.: Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, 622–626. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021491. PMID: 12574191.
- Bojesen A., Kristensen K., Birkebaek N.H., Fedder J., Mosekilde L., Bennett P. *i wsp.*: The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care.* 2006b, 29, 1591–1598. doi: 10.2337/dc06-0145. PMID: 16801584.
- Bojesen A., Stochholm K., Juul S., Gravholt C.H.: Socioeconomic trajectories affect mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96, 2098–2104. doi: 10.1210/jc.2011-0367. PMID: 21565794.
- Bourne H., Stern K., Clarke G., Pertile M., Speirs A., Baker H.W.: Delivery of normal twins following the intracytoplasmic injection of spermatozoa from a patient with 47,XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod.* 1997, 12, 2447–2450. doi: 10.1093/humrep/12.11.2447. PMID: 9436682.
- Bryson C.F., Ramasamy R., Sheehan M., Palermo G.D., Rosenwaks Z., Schlegel P.N.: Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. *J Urol.* 2014, 191 (1), 175–178. doi: 10.1016/j.juro.2013.07.065. PMID: 23911635.
- Cabrol S., Ross J.L., Fennoy I., Bouvattier C., Roger M., Lahlou N.: Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: Insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96, e746–e753. doi: 10.1210/jc.2010-2103. PMID: 21307139.
- Christiansen P., Andersson A.M., Skakkebaek N.E.: Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, 888–891. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021379. PMID: 12574229.
- Cohen F.L., Durham J.D.: Klinefelter syndrome. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 1985, 23, 19–25. doi: 10.3928/0279-3695-19850101-05. PMID: 3844477.
- Cohen F.L., Durham J.D.: Sex chromosome variations in school-age children. *J Sch Health.* 1985, 55, 99–102. doi: 10.1111/j.1746-1561.1985.tb04089.x. PMID: 3845264.
- Damani M.N., Mittal R., Oates R.D.: Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril.* 2001, 76, 1054–1056. doi: 10.1016/S0015-0282(01)02837-0. PMID: 11704135.
- English K.M., Steeds R.P., Jones T.H., Diver M.J., Channers K.S.: Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation.* 2000, 102, 1906–1911. doi: 10.1161/01.CIR.102.16.1906. PMID: 11034937.
- Ferlin A., Perilli L., Gianesello L., Taghialavoro G., Foresta C.: Profiling insulin like factor 3 (INSL3) signaling in human osteoblasts. *PLoS ONE.* 2011a, 6, e29733. doi: 10.1371/journal.pone.0029733. PMID: 22216350.
- Ferlin A., Schipilliti M., Di Mambro A., Vinanzi C., Foresta C.: Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010, 16 (6), 402–410. doi: 10.1093/molehr/gaq026. PMID: 20348548.
- Ferlin A., Schipilliti M., Foresta C.: Bone density and risk of osteoporosis in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011c, 100, 878–884. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02138.x. PMID: 21214887.
- Ferlin A., Schipilliti M., Vinanzi C., Garolla A., Di Mambro A., Selice R. *i wsp.*: Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: Role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011b, 96, 739–745. doi: 10.1210/jc.2010-1878. PMID: 21270324.
- Finkelstein J.S., Klibanski A., Neer R.M., Greenspan S.L., Rosenthal D.I., Crowley W.F. Jr.: Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med.* 1987, 106, 354–361. doi: 10.7326/0003-4819-106-3-399. PMID: 3544993.

- Foresta C., Bettella A., Vinanzi C., Dabril P., Meriggiola M.C., Garolla A. i wsp.: A novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 5952–5958. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0575>. PMID: 15579743.
- Fullerton G., Hamilton M., Maheshwari A.: Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod.* 2010, 25 (3), 588–597. doi: [10.1093/humrep/dep431](http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep431). PMID: 20085911.
- Girardin C.M., Lemyre E., Alos N., Deal C., Huot C., Van V.G.: Comparison of adolescents with Klinefelter syndrome according to the circumstances of diagnosis: Amniocentesis versus clinical signs. *Horm Res.* 2009, 72, 98–105. doi: [10.1159/000232162](http://dx.doi.org/10.1159/000232162). PMID: 1969042.
- Herlihy A.S., Gillam L., Halliday J.L., McLachlan R.I.: Postnatal screening for Klinefelter syndrome: Is there a rationale? *Acta Paediatr.* 2011, 100, 923–933. doi: [10.1111/j.1651-2227.2011.02151.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02151.x). PMID: 21226761.
- Herlihy A.S., Halliday J., McLachlan R.I., Cock M., Gillam L.: Assessing the risks and benefits of diagnosing genetic conditions with variable phenotypes through population screening: Klinefelter syndrome as an example. *J Commun Genet.* 2010, 1, 41–46. doi: [10.1007/s12687-010-0006-0](http://dx.doi.org/10.1007/s12687-010-0006-0). PMID: 22422359.
- Horowitz M., Wishart J.M., O'Loughlin P.D., Morris H.A., Need A.G., Nordin B.E.: Osteoporosis and Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992, 36, 113–118. doi: [10.1111/j.1365-2265.1992.tb02910.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02910.x). PMID: 1532769.
- Inaba Y., Herlihy A.S., Schwartz C.E., Skinner C., Bui Q.M., Cobb J. i wsp.: Fragile X-related element 2 methylation analysis may provide a suitable option for inclusion of fragile X syndrome and/or sex chromosome aneuploidy into newborn screening: A technical validation study. *Genet Med.* 2013, 15 (4), 290–298. doi: [10.1038/gim.2012.134](http://dx.doi.org/10.1038/gim.2012.134). PMID: 23060046.
- Klinefelter H.F., Reifenstein E.C., Albright F.: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol.* 1942, 2, 615–627. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-2-11-615>.
- Kula K., Słowikowska-Hilczner J.: Choroby jąder. W: Interna Szczeklika, Gajewski P. (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2014, 1303–1311.
- Lahlou N., Fennoy I., Carel J.C., Roger M.: Inhibin B and anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 1864–1868. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031624>. PMID: 15070957.
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E.: Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004, 364, 273–283. doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16678-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16678-6). PMID: 15262106.
- Laron Z., Dickerman Z., Zamir R., Galatzer A.: Paternity in Klinefelter's syndrome: a case report. *Arch Androl.* 1982, 8, 149–151. doi: [10.3109/01485018208987032](http://dx.doi.org/10.3109/01485018208987032). PMID: 6803694.
- Main K.M., Schmidt I.M., Toppari J., Skakkebaek N.E.: Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol.* 2002, 146, 75–79. doi: [10.1530/eje.0.1460075](http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1460075). PMID: 11751071.
- Morel F., Bernicot I., Herry A., Le Bris M.J., Amice V., De Braekeleer M.: An increased incidence of autosomal aneuploidies in spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2003, 79, 1644–1646. doi: [10.1016/S0015-0282\(03\)00343-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00343-1). PMID: 12801572.
- Nielsen J.: Follow-up of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities to age 12. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990, 26, 201–207. PMID: 2090318.
- Nielsen J., Pelsen B.: Follow-up 20 years later of 34 Klinefelter males with karyotype 47,XXY and 16 hypogonadal males with karyotype 46,XY. *Hum Genet.* 1987, 77, 188–192. doi: [10.1007/BF00272390](http://dx.doi.org/10.1007/BF00272390). PMID: 3653891.
- Nielsen J., Wohlerl M.: Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990, 26, 209–223. doi: [10.1007/BF01213097](http://dx.doi.org/10.1007/BF01213097). PMID: 2090319.
- Nieschlag E.: Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int.* 2013, 110 (20), 347–353. doi: [10.3238/arztebl.2013.0347](http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2013.0347). PMID: 2382548.
- Nieschlag E., Behre H.: Testosterone therapy. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (red.). Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 437–453.
- Nieschlag E., Behre H., Wieacker P., Meschede D., Kamischke A., Kliesch S.: Disorders at the testicular level. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (red.). Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin 2010, 192–238.
- Ottesen A.M., Aksglaede L., Garn I., Tartaglia N., Tassone F., Gravholt C.H. i wsp.: Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: A study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet. Part A.* 2010, 152A, 1206–1212. doi: [10.1002/ajmg.a.33334](http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33334). PMID: 20425825.
- Plotton I., Giscard d'Estaing S., Cuzin B., Brosse A., Benchaib M., Lornage J. i wsp.: Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47,XXY Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100 (3), 961–967. doi: [10.1210/jc.2014-3083](http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3083). PMID: 25423570.
- Ramasamy R., Ricci J.A., Palermo G.D., Gosden L.V., Rosenwaks Z., Schlegel P.N.: Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol.* 2009, 182 (3), 1108–1113. doi: [10.1016/j.juro.2009.05.019](http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.019). PMID: 19616796.
- Rao E., Weiss B., Fukami M., Rump A., Niesler B., Mertz A. i wsp.: Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997b, 16, 54–63. doi: [10.1038/ng0597-54](http://dx.doi.org/10.1038/ng0597-54). PMID: 9140395.
- Rao E., Weiss B., Fukami M., Mertz A., Meder J., Ogata T. i wsp.: FISH-deletion mapping defines a 270-kb short stature critical interval in the pseudoautosomal region PAR1 on human sex chromosomes. *Hum Genet.* 1997a, 100, 236–239. doi: [10.1007/s004390050497](http://dx.doi.org/10.1007/s004390050497). PMID: 9254856.
- Rappold G.A., Durand C., Decker E., Marchini A., Schneider K.U.: New roles of SHOX as regulator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012, 9, 733–738. doi: [10.1297/cpe.23.65](http://dx.doi.org/10.1297/cpe.23.65). PMID: 22946287.
- Ratcliffe S.: Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999, 80, 192–195. doi: [10.1136/ad.80.2.192](http://dx.doi.org/10.1136/ad.80.2.192). PMID: 10325742.
- Ratcliffe S.G.: The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab.* 1982, 11, 703–716. doi: [10.1016/S0300-595X\(82\)80008-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-595X(82)80008-X). PMID: 7139994.
- Ratcliffe S.G., Butler G.E., Jones M.: Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. IV. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990, 26, 1–44. PMID: 2090314.
- Reifsnnyder J.E., Ramasamy R., Hussein J., Schlegel P.N.: Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2012, 188 (2), 532–536. doi: [10.1016/j.juro.2012.04.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.04.002). PMID: 22704105.
- Romer T.E.: Zaburzenia wzrastania i dojrzewania płciowego. *Medical Tribune*, Warszawa 2011.
- Ross J.L., Roeltgen D.P., Stefanatos G., Benecke R., Zeger M.P., Kushner H. i wsp.: Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet. Part A.* 2008, 146A, 708–719. doi: [10.1002/ajmg.a.32232](http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32232). PMID: 18266239.
- Ross J.L., Samango-Sprouse C., Lahlou N., Kowal K., Elder F.F., Zinn A.: Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res.* 2005, 64, 39–45. PMID: 16088206.
- Rovensky J.: Rheumatic diseases and Klinefelter's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006, 6, 33–36. doi: [10.1016/j.autrev.2006.03.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2006.03.005). PMID: 17110314.
- Rovet J., Netley C., Bailey J., Keenan M., Stewart D.: Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: A longitudinal perspective. *Am*

- J Med Genet. Part A. 1995, 60A, 356–363. doi: 10.1002/ajmg.1320600503. PMID: 8546146.
- Rovet J., Netley C., Keenan M., Bailey J., Stewart D.: The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. J Learn Disabil. 1996, 29, 180–196. doi: 10.1177/002221949602900208. PMID: 8820203.
- Salbenblatt J.A., Bender B.G., Puck M.H., Robinson A., Faiman C., Winter J.S.: Pituitary gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. Pediatr Res. 1985, 19, 82–86. doi: 10.1203/00006450-198501000-00022. PMID: 3918293.
- Sawalha A.H., Harley J.B., Scofield R.H.: Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: When men have two X chromosomes. J Autoimmun. 2009, 33, 31–34. doi: 10.1016/j.jaut.2009.03.006. PMID: 19464849.
- Schibler D., Brook C.G., Kind H.P., Zachmann M., Prader A.: Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. Helv Paediatr Acta. 1974, 29 (40), 325–333. PMID: 4372201.
- Sciurano R.B., Luna Hisano C.V., Rahn M.I., Brugo Olmedo S., Rey Valzacchi G., Coco R. i wsp.: Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. Hum Reprod. 2009, 24, 2353–2361. doi: 10.1093/humrep/dep180. PMID: 19443454.
- Seeman E., Melton L.J. III, O'Fallon W.M., Riggs B.L.: Risk factors for spinal osteoporosis in men. Am J Med. 1983, 75, 977–983. doi: 10.1016/0002-9343(83)90878-1. PMID: 6650552.
- Smals A.G., Kloppenborg P.W., Benraad T.J.: Body proportions and androgenicity in relation to plasma testosterone levels in Klinefelter's syndrome. Acta Endocrinol (Copenh). 1974, 77, 387–400. doi: 10.1530/acta.0.0770387. PMID: 4479330.
- Sorensen K.: Physical and mental development of adolescent males with Klinefelter syndrome. Horm Res. 1992, 37, 55–61. doi: 10.1159/000182402. PMID: 1427643.
- Stewart J.S., Mack W.S., Govan A.D., Ferguson-Smith M.A., Lennox B.: Klinefelter's syndrome: Clinical and hormonal aspects. Q J Med. 1959, 28, 561–571. doi: 10.1093/qjmed/28.1.561. PMID: 13834600.
- Stewart D.A., Netley C.T., Park E.: Summary of clinical findings of children with 47,XXY, 47,XYY, and 47,XXX karyotypes. Birth Defects Orig Artic Ser. 1982, 18, 1–5. PMID: 7159715.
- Stochholm K., Bojesen A., Jensen A.S., Juul S., Gravholt C.H.: Criminality in men with Klinefelter's syndrome and XYY syndrome: A cohort study. BMJ Open. 2012, 2, e000650. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000650. PMID: 22357573.
- Swerdlow A.J., Hermon C., Jacobs P.A., Alberman E., Beral V., Daker M. i wsp.: Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: A cohort study. Ann Hum Genet. 2001, 65, 177–188. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S0003480001008569. PMID: 11427177.
- Swerdlow A.J., Higgins C.D., Schoemaker M.J., Wright A.F., Jacobs P.A.: Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: A cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2005a, 90, 6516–6522. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1077. PMID: 16204366.
- Swerdlow A.J., Schoemaker M.J., Higgins C.D., Wright A.F., Jacobs P.A.: Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: A cohort study. J Natl Cancer Inst. 2005b, 97, 1204–1210. doi: 10.1093/jnci/dji240. PMID: 16106025.
- Tanner J.M., Prader A., Habich H., Ferguson-Smith M.A.: Genes on the Y chromosome influencing rate of maturation in man: Skeletal age studies in children with Klinefelter's (XXY) and Turner's (XO) syndromes. Lancet. 1959, 2, 141–144. doi: 10.1016/S0140-6736(59)90558-6. PMID: 13836841.
- Tanner J.M., Whitehouse R.H., Hughes P.C., Carter B.S.: Relative importance of growth hormone and sex steroids for the growth at puberty of trunk length, limb length, and muscle width in growth hormone-deficient children. J Pediatr. 1976, 89, 1000–1008. doi: 10.1016/S0022-3476(76)80620-8. PMID: 993900.
- Timar O., Sestier F., Levy E.: Metabolic syndrome X: A review. Can J Cardiol. 2000, 16, 779–789. PMID: 10863169.
- Topper E., Dickerman Z., Prager-Lewin R., Kaufman H., Maimon Z., Laron Z.: Puberty in 24 patients with Klinefelter syndrome. Eur J Pediatr. 1982, 139, 8–12. doi: 10.1007/BF00442070. PMID: 6816603.
- Van R.S., Aleman A., Swaab H., Kahn R.: Klinefelter's syndrome (karyotype 47,XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. Br J Psychiatry. 2006a, 189, 459–460. doi: 10.1192/bjp.bp.105.008961. PMID: 17077438.
- Van R.S., Aleman A., Swaab H., Krijn T., Vingerhoets G., Kahn R.: What it is said versus how it is said: Comprehension of affective prosody in men with Klinefelter (47,XXY) syndrome. J Int Neuropsychol Soc. 2007, 13, 1065–1070. doi: http://dx.doi.org/10.1017/S1355617707071044. PMID: 17942024.
- Van R.S., Aleman A., Swaab H., Vink M., Sommer I., Kahn R.S.: Effects of an extra X chromosome on language lateralization: An fMRI study with Klinefelter men (47,XXY). Schizophr Res. 2008a, 101, 17–25. doi: 10.1016/j.schres.2008.02.001. PMID: 1837216.
- Van R.S., Swaab H., Aleman A., Kahn R.S.: Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome. J Autism Dev Disord. 2008b, 38, 1634–1641. doi: 10.1007/s10803-008-0542-1. PMID: 18324463.
- Van R.S., Swaab H., Aleman A., Kahn R.S.: X Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with Klinefelter men (47,XXY). Schizophr Res. 2006b, 84, 194–203. doi: 10.1016/j.schres.2006.02.020. PMID: 16603340.
- Vernaev V., Staessen C., Verheyen G., Van Steirteghem A., Devroey P., Tournaye H.: Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? Hum Reprod. 2004, 19, 1135–1139. doi: 10.1093/humrep/deh253. PMID: 15070870.
- Wikstrom A.M., Bay K., Hero M., Andersson A.M., Dunkel L.: Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006a, 91, 4705–4708. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0669. PMID: 16926256.
- Wikstrom A.M., Dunkel L., Wickman S., Norjavaara E., Ankarberg-Lindgren C., Raivio T.: Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys. Pediatr Res. 2006b, 59, 854–859. doi: 10.1203/01.pdr.0000219386.31398.c3. PMID: 16641204.
- Wikstrom A.M., Hoei-Hansen C.E., Dunkel L., Rajpert-De Meyts E.: Immunorepression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: Evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis. J Clin Endocrinol Metab. 2006c, 92, 714–719. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1892. PMID: 17148558.
- Wikstrom A.M., Raivio T., Hadziselimovic F., Wikstrom S., Tuuri T., Dunkel L.: Klinefelter syndrome in adolescence: Onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89, 2263–2270. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031725. PMID: 15126551.
- Zeger M.P., Zinn A.R., Lahlou N., Ramos P., Kowal K., Samango-Sproule C. i wsp.: Effect of ascertainment and genetic features on the phenotype of Klinefelter syndrome. J Pediatr. 2008, 152, 716–722. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.10.019. PMID: 18410780.
- Zuppperger K., Engel E., Forbes A.P., Mantooth L., Claffey J.: Klinefelter's syndrome, a clinical and cytogenetic study in twenty four cases. Acta Endocrinol (Copenh) 1967, 113, 5. doi: 10.1530/acta.0.054S005. PMID: 6071572.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE MEDYCZNE

Rekomendacje medyczne (zwane inaczej wytycznymi lub zaleceniami) są dokumentem, który tworzony jest w celu zapewnienia jednolitego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w danej dziedzinie medycyny. Takie dokumenty stosowane były w medycynie podczas całej jej historii. Jednak w przeciwieństwie do wcześniejszych zaleceń, które oparte były często na tradycyjnych praktykach, niesprawdzonych teoriach i irracjonalnych wierzeniach, nowoczesne wytyczne medyczne oparte są na aktualnych danych uzyskanych w badaniach naukowych, co nazywane jest medycyną opartą na dowodach (EBM, ang. *evidence based medicine*). Rekomendacje są formułowane przez uznanych specjalistów z danej dziedziny i powstają jako konsensus ich opinii na dany temat.

Andrologia jest dziedziną medycyny, która powstała na pograniczu endokrynologii, urologii, medycyny rozrodu, seksuologii i pediatrii, dlatego rekomendacje odnośnie postępowania w zaburzeniach andrologicznych są często tworzone w ramach różnych specjalizacji. Europejska Akademia Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*), której zadaniem jest m.in. kształcenie w dziedzinie andrologii, poleca lekarzom andrologom oraz kandydatom do zdobycia tytułu androloga klinicznego zapoznanie się z Rekomendacjami

Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*). Przedstawiciele EAA i EAU wypracowali bowiem wspólny program nauczania tematyki andrologicznej.

W 2015 r. ukazało się nowe, zaktualizowane wydanie Rekomendacji EAU. Aby ułatwić polskim lekarzom zapoznanie się z tymi Rekomendacjami, Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA) podjęło się ich tłumaczenia na język polski. Dotychczas zostały przetłumaczone rekomendacje odnośnie postępowania w męskim hipogonadyzmie, zaburzeniach seksualnych u mężczyzn i w męskiej niepłodności. Polskie wersje Rekomendacji EAU będą się ukazywały w częściach w czasopiśmie „Postępy Andrologii Online”, a także będą umieszczone na stronie internetowej PTA. Mamy nadzieję, że Rekomendacje podniosą wiedzę i umiejętności lekarzy zajmujących się problemami andrologicznymi w Polsce, a także będą pomocne w wyjaśnieniu często kontrowersyjnych zagadnień.

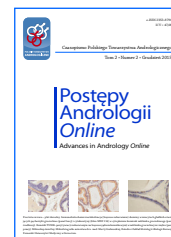
*Prof. dr hab. n. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer
Przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego*



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 Wojnar¹, Elżbieta Oszukowska², Jolanta Słowikowska-Hilcher³¹ Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ² II Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;³ Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilcher, 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-hilcher@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 α -dihydrotestosteron (ang. *5 α -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, folikulotropin*), 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. Przezskórne 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 powtórnią 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 (kieszkowym) 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*)¹.

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, quasi-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

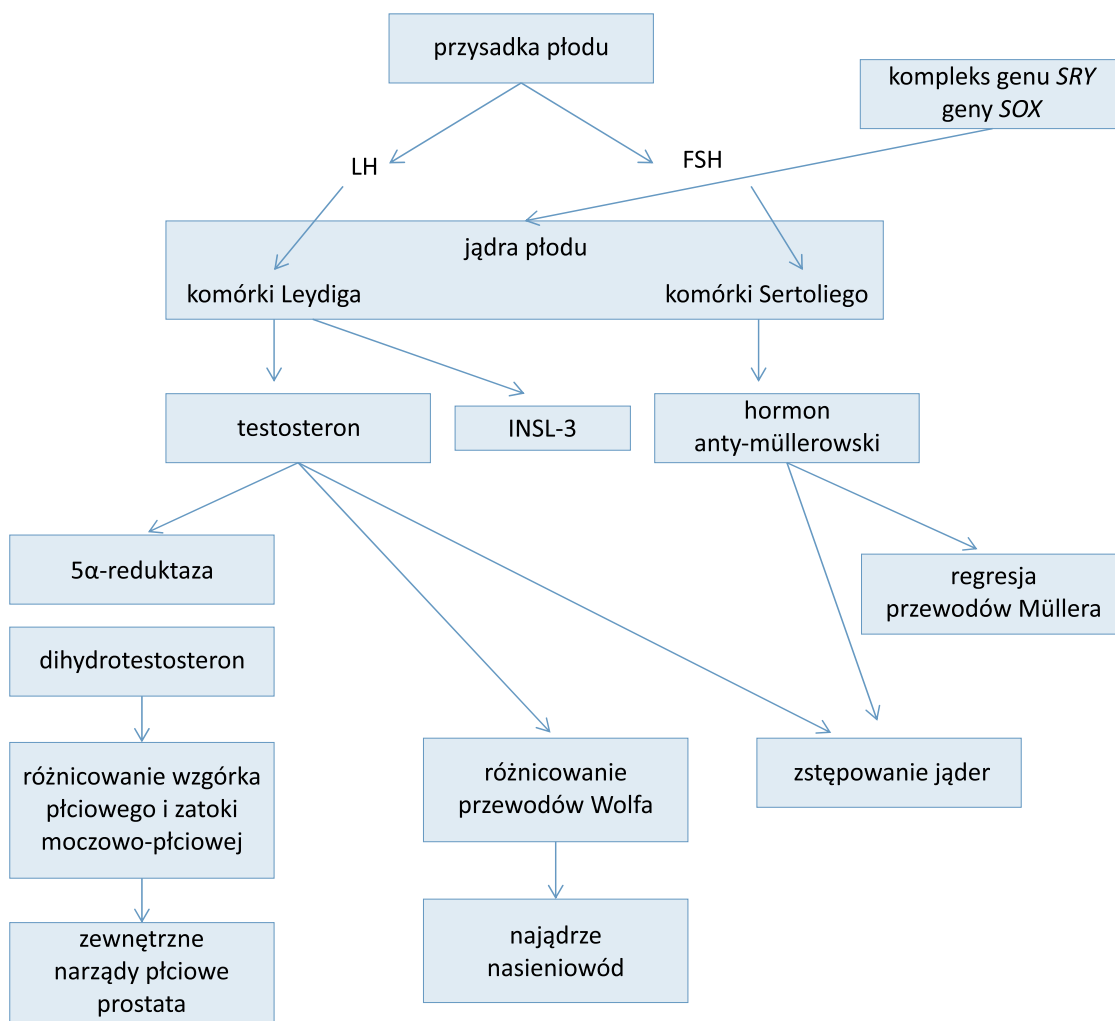
Androgeny, produkowane przez jądra i nadnercza, odgrywają kluczową rolę w męskich funkcjach rozrodczych i seksualnych, mają też ważne znaczenie dla rozwoju męskich narządów płciowych, takich jak najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i prącie. Ponadto hormony te istotne są dla procesu 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 płeć (SR, 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 wewnątrzjądrowego 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 α -dihydrotestosteron (DHT, ang. *5 α -dihydrotestosterone*) przez enzym 5 α -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-dojrzewanie, ang. *minipuberty*). Następnie, aż do okresu dojrzewania poziom testosteronu jest niski, co zapobiega wirylizacji. Dojrzewanie 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

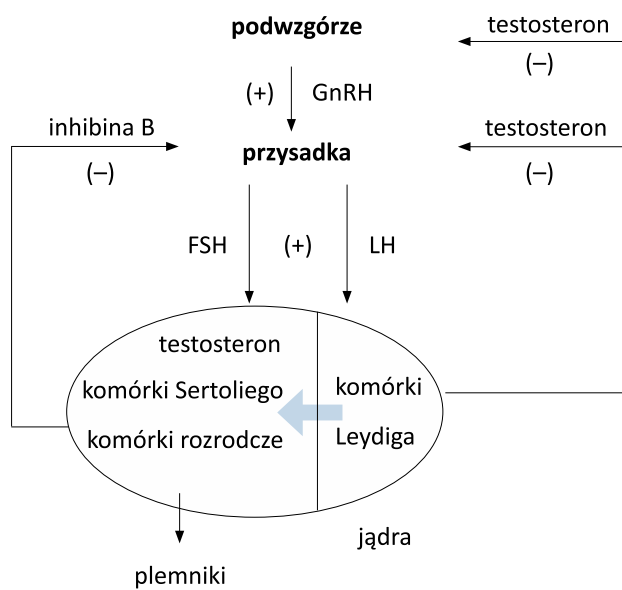
niewrażliwości na androgeny i niepłodność u mężczyzn (Zitzmann, 2007). W eksonie 1 genu *AR* znajduje się transaktywowana domena składająca się z łańcucha trinu-kleotydów – cytozyny, adeniny, guaniny (powtórzenia CAG) o zmiennej długości. Wrażliwość na androgeny zależy od liczby powtórzeń CAG w eksonie 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 matczynych podziałów meiotycznych komórek płciowych (Tuttelmann i Gromoll, 2010).
- Guzy jądra są najczęstszymi nowotworami u młodych mężczyzn po dojrzewaniu płciowym. Czynniki 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 karyotypem 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 karyotypie 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, gruzolaki 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 hipogonadyzm 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 α -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 rozpoczął 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 wzdruy 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 różnicować 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 wrylizacji 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 jajdami 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:	1	A
- poziomem testosteronu całkowitego w pobliżu dolnej granicy normy (8–12 nmol/L) powinien zostać zmierzony poziom testosteronu wolnego w celu wzmocnienia oceny laboratoryjnej; - podejrzewaniem lub znanym nieprawidłowym poziomem globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), oznaczanie poziomu testosteronu wolnego powinno być także wykonane (<i>Bhasin i wsp.</i>, 2011; <i>Vesper i wsp.</i>, 2009).		
Zaleca się ocenę poziomu testosteronu u mężczyzn chorych na schorzenia, w których niedobór testosteronu jest częsty, i w których może być wskazane leczenie substytucyjne.	2	B
Dotyczy to chorych z:		
- otyłością, - zespołem metabolicznym (otyłość, nadciśnienie, hipercholesterolemia), - guzem przysadki, po radioterapii obejmującej region siodła tureckiego i z innymi chorobami okolicy podwzgórza i siodła tureckiego, - schyłkową niewydolnością nerek u pacjentów poddawanych hemodializie, - 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, - cukrzycą typu 2.		
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 mężczyzn
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. New York Heart Association Class IV)

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; Sykietis 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 wielośrodkowym 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 środkowe 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	zmienne poziomy testosteronu powyżej i poniżej średniego poziomu fizjologicznego (<i>Bassil i wsp., 2009</i>); 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 (<i>Bhasin i Bremner, 1997; Wang i wsp., 2010</i>)
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 (<i>Bhasin i Bremner, 1997; Wang i wsp., 2010</i>)
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 (<i>Comhaire, 2000</i>)
Przezskórny testosteron	żel lub plastry codziennie	jednakowy poziom testosteronu, bez wahań	podrażnienie skóry w miejscu aplikacji, ryzyko przeniesienia substancji aktywnej na inne osoby (<i>Lakshman i Basaria, 2009</i>)
Podjęzykowy testosteron	podjęzykowo codziennie	szybkie wchłanianie i osiągnięcie fizjologicznego stężenia	lokalne podrażnienie (<i>Salehian i wsp., 1995; Wang i wsp., 2004</i>)
Podpoliczkowy testosteron	podpoliczkowo 2 razy dziennie	szybkie wchłanianie i osiągnięcie fizjologicznego stężenia	podrażnienie i ból w miejscu podania (<i>Salehian i wsp., 1995; Wang i wsp., 2004</i>)
Testosteron podskórny depot	implantacja podskórna co 5–7 miesięcy	długie działanie i stałe stężenie testosteronu	ryzyko zakażeń i wypadnięcia implantu (<i>Bassil, 2009; Jockenhovel i wsp., 1996; Kelleher i wsp., 2001</i>)

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 przebytym 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 znamienne 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 (Calofi i wsp., 2005).

Leczenie testosteronem jest bezwzględnie przeciwwskazane u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego. Dyskusyjne jest stosowanie TRT u mężczyzn z hipogonadyzmem oraz przebytym 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 trzech niższych kwartylu (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 wybranymi 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 powinien 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 przeciwrzepliwie. U mężczyzn z hipogonadyzmem można rozważyć wykonanie elektrokardiogramu przed rozpoczęciem leczenia testosteronem.

W jednym z badań odnotowano 42 przypadki żylnej 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 rozważą, 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.
- Laufmann 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 polycythæmia/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., McRae 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(ave) 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., Bjørø 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., Sykietis 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.
- 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.
- 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

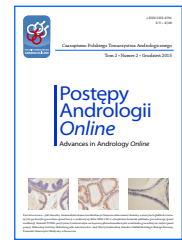
Wszyscy członkowie Panelu Ekspertów EAU opracowującego „Rekomendacje dotyczące męskiego hipogonadyzmu” dostarczyli oświadczenia na temat wszystkich relacji, które mogłyby być odebrane jako konflikt interesów. Informacja ta jest oficjalnie dostępna na stronie internetowej EAU. Przygotowanie rekomendacji 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.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 17. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

Sprawozdanie

W dniach 16–17 października 2015 r. w Hotelu Poznański w Luboniu k. Poznania odbyła się Konferencja – 17. Dzień Andrologiczny organizowana przez Polskie Towarzystwo Andrologiczne. Praktyczną stroną organizacji tego wydarzenia zajęło się Biuro Organizacji Konferencji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przy współpracy Komitetu Organizacyjnego Sympozjum pod przewodnictwem prof. Piotra Jędrzejczaka i Komitetu Naukowego pod przewodnictwem prof. Jolanty Słowikowskiej-Hilczar.

Spotkanie poprzedziły warsztaty poświęcone ocenie plemników w dużym powiększeniu do wykorzystania w rozrodzie wspomaganym (IMSI, ang. *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*) oraz automatycznej ocenie seminologicznej sponsorowane przez firmę TK Biotech.

Część naukową Konferencji rozpoczęło powitanie wygłoszone przez Przewodniczącą Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, a jednocześnie Przewodniczącą Komitetu Naukowego, prof. dr hab. med. Jolantę Słowikowską-Hilczar oraz Przewodniczącego Komitetu Organizacyjnego prof. dr hab. n. med. Piotra Jędrzejczaka z Kliniki Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Następnie dr Anna Lipnicka, Sekretarz Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych, wygłosiła wykład na temat najnowszych aktów prawnych dotyczących diagnostyki andrologicznej. Dr Marta Sochaj przedstawiła możliwości uzyskania tytułu androloga klinicznego poprzez szkolenie i egzamin European Academy of Andrology. Wręczono Nagrodę Młodych Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Michała Bokińca, którą w tym roku otrzymała mgr biol. Ewelina Górowska z Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Sesje naukowe rozpoczęli goście zagraniczni, prof. Aleksander Giwercman i dr hab. Yvonne Lundberg-Giwercman ze Szwecji. Tematyka Konferencji była bardzo różnorodna. Omawiano zagadnienia związane

z męską niepłodnością, infekcjami męskich narządów płciowych, wpływem leków oraz czynników środowiskowych na czynność męskiego układu płciowego, a także nowe metody diagnostyczne w niepłodności i możliwości terapeutyczne. Poruszano także tematykę zaburzeń seksualnych u mężczyzn, chorób prostaty i wad rozwojowych męskiego układu płciowego oraz postępów w naukach podstawowych związanych z zagadnieniami andrologicznymi. Dr Renata Walczak-Jędrzejowska przedstawiła propozycję Rekomendacji odnośnie badania nasienia, opracowaną przez przedstawicieli Polskiego Towarzystwa Andrologicznego we współpracy z Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych. Po raz pierwszy podczas Dnia Andrologicznego była także możliwość przedstawienia własnych wyników badań w postaci krótkich prezentacji. Wykładom towarzyszyły dyskusje klinicystów z diagnostami oraz przedstawicielami nauk podstawowych.

Podczas Konferencji odbyło się Walne Zgromadzenie Członków Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, podczas którego zdecydowano o wyborze na następną kadencję (2015–2019) Zarządu Głównego i Komisji Rewizyjnej w tym samym składzie.

Spotkanie zakończył dr n. med. Mariusz Łukaszk zaproszeniem na Konferencję Polskiego Towarzystwa Andrologicznego w Gdańsku w 2016 r.

Streszczenia wykładów

Maria Beisert

TRAUMA A ROZWÓJ SEKSUALNY CHŁOPCA

Zakład Seksuologii Społecznej i Klinicznej, Instytut Psychologii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; beisert@amu.edu.pl

Pojęcie traumy psychologicznej bywa używane w dwóch znaczeniach: jako zdarzenie, które wywołuje cierpienie, i jako stan cierpienia występujący u uczestników tego zdarzenia. W wystąpieniu scharakteryzowane zostanie

jedno z najczęściej wymienianych wydarzeń traumatycznych: wykorzystanie seksualne chłopca oraz jego konsekwencje dla rozwoju seksualnego. Za czynniki ryzyka wystąpienia traumy uważane są cechy czynu (agresja, wielokrotność, długotrwałość, działania penetracyjne), cechy ofiary (wiek, zasoby), cechy sprawcy (wiek, płeć, bliskość) oraz kontekst i środowisko, w którym wychowuje się ofiara.

Celem wystąpienia jest skonfrontowanie mitów na temat konsekwencji, jakie dla rozwoju seksualnego chłopca i mężczyzny niesie przemoc seksualna, z wynikami badań empirycznych.

Anna Berger¹, Grażyna Taszarek-Hauke¹, Jan Hauke³,
Leszek Pawelczyk², Piotr Jędrzejczak²

PORÓWNANIE WYNIKÓW OCENY NASIENIA WYKONANYCH METODĄ MANUALNĄ I WSPOMAGANĄ KOMPUTEROWO

¹Pracownia Andrologii, ²Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ³Instytut Geografii Społeczno-Ekonomicznej i Gospodarki Przestrzennej, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; aberger@gpsk.am.poznan.pl

Badanie seminologiczne jest niezwykle istotnym elementem diagnostyki niepłodności męskiej. Pozwala ocenić szansę płodności dla pary, jest wskazówką, jaki model leczenia niepłodności męskiej wybrać, oraz czy leczenie przynosi efekt. Właściwa ocena parametrów nasienia ma również kluczowe znaczenie w doborze technik wspomaganej rozrodu. Ze względów praktycznych istotne jest, aby była ona wykonywana według jednolitych kryteriów.

Grupę badaną stanowiło 230 mężczyzn (wiek 27–57 lat, średnia 37,2 lata) z par, u których przeprowadzono zapłodnienie pozaustrojowe. U pacjentów wykonano badanie nasienia metodą manualną według WHO (2010) i metodą wspomaganą komputerowo (CASA, ang. *Computer Aided Semen Analysis*), w tym u 46 mężczyzn wykonano te badania dwukrotnie (dwa razy manualnie i dwa razy CASA). Komputerowo wspomaganą analizę nasienia przeprowadzono z wykorzystaniem systemu Sperm Class Analyzer® – SCA®.

W przypadku badań jednokrotnych ($n = 230$) dla wszystkich badanych parametrów (koncentracja, ruch A, ruch B oraz morfologia) różnice średnich były istotne statystycznie ($p < 0,05$). W przypadku ruchu A plemników średnia wyników otrzymywanych manualnie była wyższa niż w wynikach otrzymywanych poprzez obliczenia CASA. Dla pozostałych parametrów zachodziła relacja odwrotna – średnie wyników otrzymywanych poprzez obliczenia CASA były wyższe niż średnie z obliczeń manualnych.

W przypadku badań powtórzonych ($n = 46$) przedmiotem zainteresowania były różnice w pomiarach

(między pierwszym a drugim pomiarem). Różnice te okazały się nieistotne statystycznie dla wszystkich badanych parametrów, zarówno w przypadku obliczeń manualnych, jak i w przypadku obliczeń uzyskanych z CASA. Jednakże rozrzut wyników otrzymywanych poprzez obliczenia wspomagane komputerowo był wyraźnie większy.

Dalszy proces walidacji CASA wydaje się niezbędny do rutynowej analizy nasienia w laboratoriach andrologicznych.

Barbara Bilińska, Małgorzata Kotula-Balak, Anna Hejmej, Marta Zarzycka, Katarzyna Chojnacka, Ewelina Górowska, Laura Pardyak

ZNACZENIE SYGNALIZACJI ANDROGENOWEJ W REGULACJI CZYNNOŚCI KOMÓREK MĘSKIEGO UKŁADU ROZRODCZEGO

Zakład Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie;
barbara.bilinska@uj.edu.pl

U wszystkich gatunków ssaków różnicowanie oraz funkcjonalna aktywność jąder pozostają pod kontrolą endokrynną obejmującą oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną (*Teerds i Huhtaniemi: Human Reprod Update. 2015, 3, 310–328*). Również funkcje najądrza i prostaty regulowane są hormonalnie, przede wszystkim przez androgeny. Dlatego prawidłowa sygnalizacja uruchamiana przez te hormony ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu prawidłowej funkcji komórek męskiego układu rozrodczego. Komórki somatyczne gonady (Leydiga, Sertoliego, mioidalne), komórki nabłonkowe najądrza i prostaty oraz komórki stromy obu narządów wyposażone są w receptor androgenowy, co wskazuje na bezpośrednie działanie androgenów: testosteronu i dihydrotestosteronu na komórki męskiego układu rozrodczego.

Flutamid jest antyandrogenem stosowanym w badaniach klinicznych (w terapii raka prostaty) i doświadczalnych prowadzonych na modelach zwierzęcych (*Murphy i wsp.: Cancer. 1991, 68, 821–828; Zarzycka i wsp.: Andrology. 2015, 569–581*), a mechanizm jego działania jest wyjaśniany w warunkach *in vitro*, m.in. w komórkach Sertoliego i liniach komórek nowotworowych prostaty (*Lee i wsp.: Cancer Res. 2005, 62, 6039–6044*).

Badania prowadzone w Zakładzie Endokrynologii Uniwersytetu Jagiellońskiego wykazały, iż ograniczona dostępność androgenów wywołana flutamidem skutkuje zaburzeniami ekspresji receptora androgenowego (AR) i delokalizacją białka receptorowego oraz zaburzonym metabolizmem testosteronu w najądrzu i prostatie, co w konsekwencji prowadzi do funkcjonalnych zmian w komórkach docelowych i całych narządach (*Hejmej i wsp.: Biomed Res Int. 2013, 407–678; Lydka i wsp.: Acta Vet Scand. 53, e12; Górowska i wsp.: Andrology 2014, 2, 186–197*). Najnowsze badania wskazują również

na znaczącą rolę sygnalizacji androgenowej w regulacji funkcjonowania połączeń międzykomórkowych w jądrze, najądrzu i prostatie. Ograniczenie dostępności androgenów przez flutamid skutkuje delokalizacją białek budujących barierę: krew–jądro, krew–najądrze i krew–prostate, co może skutkować zaburzonym dojrzewaniem komórek Sertoliego i zaburzeniami homeostazy w najądrzu i prostatie (Anahara i wsp.: *Reprod Toxicol.* 2008, 25, 139–143; Wong i Cheng: *Curr Top Dev Biol.* 2005, 71, 263–296; Meng i wsp.: *Horm Cancer.* 2011, 2, 145–156; Mital i wsp.: *Biol Reprod.* 2011, 84, 851–858).

W wykładzie zawarto wyniki badań wykonanych w projekcie HARMONIA3 (2012/06/M/NZ4/00146) – NCN (B.B).

Jolanta Chanduszek-Salska

POMOC PSYCHOLOGICZNA W LECZENIU NIEPŁODNOŚCI

Spółeczna Akademia Nauk w Łodzi; Wydział Nauk Społecznych i Humanistycznych, Instytut Psychologii Stosowanej; jolachan@op.pl

Tak jak nie ma jednego sposobu radzenia sobie z problemem niepłodności, tak też nie ma tylko jednej jego przyczyny. Im dłużej trwa faza badań diagnostycznych i proces leczenia, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia negatywnych emocji, szczególnie stresu i lęku, zwiększa się również ryzyko depresji, pojawienia się trudności w relacji małżeńskiej oraz pogorszenia się poziomu funkcjonowania psychospołecznego partnerów. Niemożność poczęcia dziecka sprzyjać może większej koncentracji uwagi na niezaspokojonej potrzebie, powodując często wzrost lęku przed niepowodzeniem i zawężenie uwagi do sfrustrowanego pragnienia poczęcia dziecka. Opieką psychologiczną pacjenci winni być otoczeni wówczas, kiedy starania nie powiodły się (m.in. pomoc w zaakceptowaniu sytuacji trwałej niepłodności, żałobie po nienarodzonym dziecku i utracie nadziei na biologiczne potomstwo, pomoc w podjęciu decyzji odnośnie adopcji lub pozostania małżeństwem bezdzietnym), a także wówczas, kiedy po zastosowaniu metod wspomaganego rozrodu zostało poczęte dziecko. Należy również pamiętać, że niepłodność zawsze powinna być rozpatrywana w kontekście pary, a pomoc w poprawie lub utrzymaniu dobrych relacji partnerskich, komunikacji i budowaniu umiejętności radzenia sobie ze stresem niepłodności warto uwzględnić jako element wspomagający medyczne leczenie niepłodności.

Profesjonalna pomoc oferowana przez psychologów i psychoterapeutów osobom dotkniętym problemem niepłodności może przybierać różne formy: od rozmowy i konsultacji psychologicznej, psychoedukacji, poprzez terapię indywidualną, terapię pary oraz grupową psychoterapię, a także grupy wsparcia, po interwencję psychologiczną i warsztaty podnoszące kompetencje osobiste, ułatwiające radzenie sobie z emocjami i stresem. Pomoc psychologiczna – dostosowana do potrzeb i sytuacji

zdrowotnej pary – wydaje się nie tylko wskazana, ale często niezbędna (Stanton i wsp.: *J Consult Clinic Psychol.* 2002, 70, 3, 751–770; Domar: *Fertil Sertil.* 2004, 81, 2, 271–273; Pook i wsp.: *Hum Reprod.* 2004, 19, 954–959; de Liz i Strauss: *Hum Reprod.* 2005, 20, 5, 1324–1332; Bidzan, „Impuls”, Kraków 2006; Bielawska-Batorowicz, „Śląsk”, Katowice 2006; Campagne: *Hum Reprod.* 2006, 21, 7, 1651–1658; Schmidt i wsp.: *Hum Reprod.* 2006, 20, 11, 3248–3256; Verhaak i wsp.: *Hum Reprod.* 2007, 22, 1, 305–308; Podolska i Bidzan: *Ginek Pol.* 2011, 82, 44–49; Bayar i wsp.: *J Pak Med Assoc.* 2014, 64, 2, 138–145).

Aleksandra Dańczak-Pazdrowska

DERMATOZY MĘSKICH NARZĄDÓW ROZRODCZYCH

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; aleksandra.pazdrowska@onet.eu

Zewnętrzne narządy płciowe z dermatologicznego punktu widzenia stanowią lokalizację szczególną, gdyż skóra w tej okolicy jest cieńsza, stale wilgotna, narażona na częste urazy i kontakt z substancjami drażniącymi. Powoduje to, że dermatozy tam się umiejscawiające postrzegane są jako jedno z większych wyzwań diagnostycznych. Problem dodatkowo pogłębia się z racji cierpienia psychicznego, jakie dotyka większość chorych ze zmianami w tej okolicy. Osoby te cechuje gorsza jakość życia, ograniczanie aktywności seksualnej, a często też oni sami lub ich otoczenie błędnie interpretuje wykwity jako przejaw infekcji przenoszonych drogą płciową. W prezentacji ujęte zostaną wskazówki dotyczące diagnostyki różnicowej najczęstszych dermatoz narządów płciowych u mężczyzn z uwzględnieniem zarówno infekcji przenoszonych drogą płciową, jak i chorób zapalnych czy nowotworowych.

Mirosława Gałęcka

ZASTOSOWANIE CELOWANYCH PROBIOTYKÓW W PRZEWLEKŁYCH ZAPALENIACH UKŁADU MOCZOWEGO I PROSTATY U MĘŻCZYZN

Instytut Mikrobiologii w Poznaniu

Przewlekłe zapalenia układu moczowego i prostaty u mężczyzn są wyzwaniem dla lekarza leczącego. Schorzeniom tym towarzyszy wiele objawów, co sprawia, że problem staje się interdyscyplinarny. W dobie rosnącej lekooporności zastosowanie antybiotyków, szczególnie przy nawrotach zapalenia, powinno być przemyślane. Przy braku poprawy klinicznej, po wielu próbach i kolejnych cyklach antybiotykoterapii warto rozważyć zastosowanie celowanych probiotyków oraz zweryfikować ponownie diagnozę.

Drogi moczowe wysłane są nabłonkiem wchodzącym w skład systemu immunologicznego związanego z błonami śluzowymi (MALT, ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*). Poprzez podawanie doustne odpowiednio dobranych preparatów zawierających żywe bakterie oraz lizaty bakteryjne pobudzane są mechanizmy odpornościowe na śluzówkach i dochodzi do zwiększonej produkcji immunoglobuliny A wydzielniczej (sIgA, ang. *secretory immunoglobulin A*). W ostatnich latach wyizolowano szczepy bakteryjne, które zostały zakwalifikowane do szczepów probiotycznych, charakteryzujące się w badaniach *in vitro* wybitnym przyleganiem do nabłonka jelitowego i hamowaniem rozwoju patogennych form bakterii, takich jak *E. coli*, *Enterococcus*, *Streptococcus* oraz grzybów z rodzaju *Candida*. Warto podkreślić, że wprowadzenie do terapii szczepów probiotycznych może zapobiegać translokacji patogenów z jelita do cewki moczowej i prostaty.

Kamil Gill¹, Aleksandra Rosiak^{1,2}, Anna Kazienko³, Anna Rymaszewska⁴, Joanna Jakubik¹, Rafał Kurzawa^{5,2}, Tomasz Bączkowski³, Małgorzata Piasecka¹

WPLYW STANDARDOWYCH PARAMETRÓW SEMINOLOGICZNYCH ORAZ WYBRANYCH PARAMETRÓW CHROMATYNY PLEMNIKA NA ZAPŁODNIENIE, ROZWÓJ ZARODKA I UZYSKANIE CIĄŻY W LECZENIU METODĄ ICSI

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ²VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności, Szczecin; ³Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ⁴Katedra Genetyki, Uniwersytet Szczeciński; ⁵Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; kamilgill@wp.pl

Wpływ chromatyny plemników na proces zapłodnienia, rozwój zarodka i uzyskanie ciąży jest niejednoznaczny (Garolla i wsp.: *Reprod Biomed Online*. 2015, 31, 100–107). Dlatego też celem badań było znalezienie związku między standardowymi parametrami seminologicznymi, wybranymi markerami chromatyny plemników (protaminacja i zmiany polimorficzne genów protamin 1 – *PRM1* i 2 – *PRM2*) a zapłodnieniem komórki jajowej, rozwojem zarodka i uzyskaniem ciąży w warunkach zastosowania docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*).

Badaniami objęto mężczyzn z niepłodnych par leczonych metodą ICSI (n = 209). Porównanie grupy mężczyzn z par, dla których uzyskano ≤50% prawidłowych parametrów embriologicznych, z grupą mężczyzn, dla których uzyskano >50% prawidłowych parametrów embriologicznych ocenianych w 1., 3. i 5. dobie po zapłodnieniu oraz grupy mężczyzn z par, dla których nie uzyskano ciąży z grupą mężczyzn z par, dla których uzyskano ciążę, nie wykazało istotnych różnic w zakresie standardowych

parametrów seminologicznych, protaminacji chromatyny oraz częstości występowania genotypów zidentyfikowanych zmian polimorficznych. Natomiast istotnie starsi mężczyźni pochodzili z par, które nie uzyskały ciąży. Standardowe parametry seminologiczne i protaminacja chromatyny nie korelowały z parametrami embriologicznymi i nie prezentowały dla nich istotnej i satysfakcjonującej wartości diagnostycznej. Jedynie wiek mężczyzn oraz odsetek zarodków o najwyższej jakości w 5. dobie miał istotną, odpowiednio średnią bądź satysfakcjonującą wartość diagnostyczną dla uzyskania ciąży.

Uzyskane wyniki wskazują na brak związku, w tym wartości diagnostycznej, między badanymi parametrami seminologicznymi oraz zidentyfikowanymi polimorfizmami a parametrami embriologicznymi. Jednakże, wraz ze wzrostem wieku mężczyzn może obniżyć się potencjał płodnościowy nasienia.

Aleksander Giwercman¹, Johannes Bobjer¹, Christos Tsatsanis², Kristina Åkesson³, Yvonne Lundberg Giwercman¹

DECREASED LIFE EXPECTANCY IN MEN FROM INFERTILE COUPLES – CAN IT BE PREVENTED?

¹Department of Translational Science; Lund University, Malmö, Sweden; ²Faculty of Medicine, University of Heraklion, Crete, Greece; ³Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden; aleksander.giwercman@med.lu.se

Infertility affects 15% of all couples and it has been shown that men from infertile couples have a decreased life expectancy, it being most affected in those with poorest sperm parameters (Jensen *et al.*: *Am J Epidemiol*. 2009, 170, 559–65). In the male, the treatment is focusing on retrieving spermatozoa for assisted reproduction. No further investigation for diseases underlying male subfertility is done routinely, although some cases might be associated with hypogonadism, which subsequently may lead to increased morbidity and mortality.

In a recent study of approximately 200 men from infertile couples and a corresponding number of age matched controls (Bobjer *et al.*, submitted) we looked at the prevalence of biochemical signs of hypogonadism (BH) in the former group of patients. BH was defined as high levels of luteinizing hormone (LH). And/or low serum testosterone (T) and/or being on androgen replacement therapy. We also looked at association between BH and signs of metabolic disturbance, dyslipidemia, changes of blood pressure and/or decreased bone mass density (BMD).

As compared to controls, the risk of BH was significantly increased among all subfertile men (OR 10; 95% CI, 5.1, 22), being highest in those with non-obstructive azoospermia. Hypogonadal subfertile men had higher glycated haemoglobin (HbA1c) concentration and lower

lumbar spine BMD compared to eugonadal subfertile men, differences that were further enhanced in subfertile men with subnormal T levels. We also found that the levels of T were inversely associated with serum concentration of several inflammatory markers (Bobjer *et al.*: PLoS One. 2013, 8, e61466), including tumor necrosis factor α (TNF α).

We conclude that young subfertile men have markedly increased prevalence of hypogonadism, which is linked to adverse metabolic pattern and decreased BMD. Low grade systemic inflammation linked to testosterone deficiency may represent the pathogenetic link between male subfertility and decreased life expectancy. Endocrine assessment and, if necessary, measures to prevent metabolic disease and osteoporosis is recommended in the management of men from infertile couples.

Wojciech Hanke

ŚRODOWISKOWE I ZAWODOWE CZYNNIKI RYZYKA OBNIŻONEJ JAKOŚCI NASIENIA

Zakład Epidemiologii Środowiskowej, Pracownia Środowiskowych Zagrożeń Reprodukcyjnych, Instytut Medycyny Pracy w Łodzi; wojt@imp.lodz.pl

Szereg badań wskazuje na znaczące obniżenie się parametrów nasienia w obrębie ostatnich 50 lat. Przeprowadzona przez Carlsen i wsp. (BMJ. 1992, 12, 305, 609–613) analiza badań opublikowanych w latach 1938–1991 dowiodła, że jakość i liczba plemników uległy przez te lata zmniejszeniu. Trend ten nadal jest widoczny, o czym świadczy analiza kolejnych badań przez Jouannet i wsp. (APMIS. 2001, 109, 333–344). Na podstawie tych analiz sformułowano hipotezę, że obserwowane obniżenie płodności mężczyzn może być związane z czynnikami środowiskowymi, w tym z występującymi stresorami psychicznymi oraz środowiskiem pracy.

Najwięcej emocji wywołały informacje dotyczące negatywnego wpływu pracy zawodowej i związanego z nią narażenia, które pojawiły się w 1977 r., kiedy odkryto negatywny wpływ pestycydu 1,2-dibromo-3-chloropropanu (DBCP) na spermatogenezę wśród pracowników pracujących przy produkcji tego związku. W prowadzonych ostatnio badaniach epidemiologicznych odnotowano negatywny wpływ pracy spawacza, ekspozycji na ołów, rozpuszczalniki organiczne, ftalany oraz inne (poza DBCP) pestycydy na jakość nasienia, poziom hormonów płciowych oraz potencję. Opisano również zależność między pracą siedzącą a spermatogenezą, liczbą oraz morfologią plemników. Równowaga psychiczna jest również niezmiernie ważna dla prawidłowego funkcjonowania całego układu płciowego mężczyzny. Stres może zaburzać wydzielanie testosteronu, przez co zmniejsza się spermatogeneza.

Niepłodność to problem diagnozowany najczęściej w wieku dorosłym, ale jego źródła mogą być jeszcze

w okresie płodowym. Wiele badań wskazuje, że styl życia i środowisko życia matki może wpływać na płodność synów. Dotyczy to w szczególności palenia tytoniu przez matki w ciąży oraz ich ekspozycji na ftalany. Dobrym markerem męskiej płodności jest wymiar odbytniczogenitalny (AGD, ang. *anogenital distance*). W badaniach przekrojowych wykazano, iż im mniejsza jego wartość u mężczyzn, tym mniejsza koncentracja plemników. Dotychczas nie przeprowadzono jednak badań prospektywnych określających wartość predykcyjną tego wymiaru w noworodkach.

Mimo iż wymienione wyżej czynniki tylko w wyjątkowych sytuacjach mogą powodować azoospermie, to w wielu sytuacjach mogą wpływać negatywnie na jakość nasienia, doprowadzając do ograniczenia płodności (ang. *subfertility*).

Grzegorz Jakiel

ROLA CZYNNIKA MĘSKIEGO W NIEPOWODZENIACH CIĄŻY

I Klinika Ginekologii i Położnictwa SPSK im. Prof. W. Orłowskiego CMKP; grzegorz.jakiel1@o2.pl

Ok. 50% ciąży ulega zakończeniu przed uzyskaniem przez płód zdolności życia poza organizmem matki. Postęp w dziedzinie neonatologii nie zmienia złego rokowania w tych przypadkach. Następne 25% ciąży kończy się na etapie przedklinicznym. Uważa się, że za większość tych zdarzeń odpowiedzialna jest aneuploidia zarodka. Dotychczasowe ustalenia wskazują na przewagę zaburzeń komórki jajowej w stosunku do plemników wyrażonej współczynnikiem 1/9. Wobec niemożliwości bezpośredniej oceny plemnika zapładniającego, istnieje konieczność wykorzystania metod pośrednich. W próbie predykcji zagrożenia wykorzystywane są dostępne metody oceny chromatyny plemnika, takie jak np. fragmentacja DNA, oraz cechy kliniczne mężczyzny, takie jak wiek czy schorzenia mogące wpływać na zmiany zwłaszcza epigenetyczne, np. żyłaki powrózka nasiennego. Obok poradnictwa populacyjnego parom narażonym na zwiększone ryzyko można proponować zapłodnienie pozaustrojowe z badaniem preimplantacyjnym zarodka.

Jadwiga Jaruzelska

BADANIA NAD FUNKCJONALNYM ZNACZENIEM MUTACJI NIEKTÓRYCH GENÓW ZAANGAŻOWANYCH W GAMETOGENEZĘ CZŁOWIEKA

Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauk w Poznaniu; jaruzjad@man.poznan.pl

Identyfikacja mutacji w genomie jest w dużym stopniu zautomatyzowana i prosta, podczas gdy pokazanie sprawnego znaczenia mutacji stanowi znacznie trudniejsze

wyzwanie. Problemy te zaprezentowane zostaną w kontekście wieloletnich badań nad genetycznymi przyczynami niepłodności męskiej prowadzonych we współpracy z Kliniką Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Nie wykonywano analizy całego genomu, lecz analizowano wybrane geny, które wydawały się istotne w procesie potranskrypcyjnej regulacji specyficznych mRNA w komórkach germinalnych. Kluczowymi genami w tym procesie są *nanos* oraz *pumilio* poznane w modelu muszki owocowej. Gen *nanos* uległ powieleniu w ewolucji i w efekcie występują 3 autosomowe geny *NANOS* u mężczyzn – *NANOS* 1, 2 oraz 3. Poszukiwanie przyczyny niepłodności męskiej w tych genach doprowadziło do identyfikacji mutacji genu *NANOS1*. Dziedziczone są dominująco i powiązane z brakiem komórek germinalnych w kanalikach plemnikotwórczych. Mutacja genu *P34T/delS78* występuje w regionie białka *NANOS1*, który pojawił się u naczelników i nie jest obecny u myszy. Białko *NANOS1* zawiera domenę wiązania RNA i funkcjonuje w kompleksie z innymi białkami w regulacji translacji. Mutacja *P34T/delS78* obniża interakcję białka *NANOS1* z białkiem *GEMIN3*. Kompleks białek *NANOS1/GEMIN3* występuje w kilku stadiach komórek spermatogenicznych myszy i człowieka. Kompleks *NANOS1/GEMIN3* zlokalizowany jest w ciele chromatoidowym człowieka – ewolucyjnym przetrwalniku plazmy zarodkowej zwierząt niższych. Białka *NANOS* funkcjonują jako kofaktory innych białek w potranskrypcyjnej regulacji mRNA. Zmutowane białko *NANOS1 P34T/delS78* obniża represję translacji mRNA kodującego supresor nowotworowy *SIAH1*, w porównaniu z dzikim białkiem *NANOS1*. Ponadto *NANOS1* działa antyapoptotycznie na komórki. Mutacja *P34T/delS78* zmniejsza ową antyapoptotyczną aktywność białka *NANOS1* w komórkach nasieniaka – *Tcam-2*. Badania nad genetycznymi przyczynami chorób winny być prowadzone w powiązaniu z badaniami podstawowymi, ponieważ połączenie wyników obu badań może przyczynić się do ujawnienia mechanizmów działania i molekularnych skutków mutacji. Poznanie sposobu współdziałania genów w gametogenezie może stanowić podstawę do opracowania przyszłych terapii.

Źródło finansowania: NCN nr 2013/09/B/NZ1/01878

Piotr Jędrzejczak

NADWRAŻLIWOŚĆ NA MĘSKIE NASIENIE

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; piotrjdrzejczak@gmail.com

Zespół nadwrażliwości na męskie nasienie (ang. *seminal plasma hypersensitivity reactions*) to jednostka chorobowa charakteryzująca się występowaniem u kobiet szeregu objawów lokalnych oraz ogólnych po ekspozycji na niektóre białka płynu nasiennego. Nie u wszystkich kobiet występuje pełne spektrum objawów, niemniej jednak

u niektórych pacjentek reakcja uczuleniowa może mieć gwałtowny przebieg, czego efektem może być brak chęci współżycia i trudności w zajściu w ciążę. Nie jest dokładnie znane rozpowszechnienie tej choroby, lecz przypuszcza się, że może dotyczyć do kilku tysięcy kobiet w Polsce. Czynnikiem sprawczym są alergen syn- tetyzowane w gruczole krokowym. U połowy chorych odczyn pojawia się po pierwszym stosunku płciowym. Brak objawów po stosowaniu prezerwatywy potwierdza rozpoznanie. Podczas wykładu omówione zostaną prak- tyczne sposoby terapii tego schorzenia.

Na osobne omówienie zasługuje również reakcja uczu- leniowa pojawiająca się u mężczyzn po ejakulacji (ang. *postorgasmic illness syndrome*).

Marta Diana Komarowska¹, Adam Hermanowicz¹,
Urszula Czyżewska², Robert Milewski³,
Ewa Matuszczak¹, Wojciech Miłyk², Wojciech Dębek¹

OCENA STĘŻENIA BISFENOLU A U CHŁOPCÓW Z JEDNOSTRONNYM WNĘTROSTWEM

¹Klinika Chirurgii Dziecięcej, ²Samodzielna Pracownia Analizy Leków, ³Zakład Statystyki i Informatyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; m.komarowska@vp.pl

Wstęp: Wnętrostwo jest najczęstszą wadą wrodzoną u chłopców. Dotyczy 3–4% donoszonych noworodków (*Barthold i wsp.*: J Urol. 2003, 170, 2396–2401). Pomimo powszechności choroby nieznany jest wciąż mechanizm regulujący proces zstępowania jąder. Obecnie uważa się, że jest to zjawisko wieloczynnikowe, kontrolowane przez czynniki hormonalne, genetyczne, jak również środowiskowe. Coraz więcej doniesień dotyczy wpływu ksenoestrogenów, w tym bisfenolu A, na układ hormonalny człowieka. Celem badania była ocena stężenia bisfenolu A (BPA) w surowicy krwi chłopców z wnę- trostwem w powiązaniu z oceną ryzyka narażenia pacjentów na BPA w środowisku.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 98 chłopców w wieku 1–4 lat operowanych z powodu wną- trostwa jednostronnego. Grupę kontrolną stanowiło 57 pacjentów w tym samym przedziale wiekowym opero- wanych z powodu przepukliny pachwinowej. Wszystkim pacjentom oznaczono stężenie BPA. Śródoperacyjnie oce- niano wielkość jądra, spoistość, położenie oraz anomalie w obrębie najądrza. Rodzice wypełniali kwestionariusz dotyczący potencjalnego narażenia dziecka na bisfenol A.

Wyniki: Wymiary niezstąpionych jąder były porówny- walne do jąder zstąpionych, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy. W 29 przypadkach spoistość jądra nie- zstąpionego była zmniejszona. Stężenie związanej formy BPA u pacjentów z wnętrostwem było statycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p \leq 0,05$). Podobnie stężenie całkowite BPA w surowicy było wyższe w grupie badanej ($p < 0,05$). Natomiast stężenie wolnej formy BPA w surowicy w obu grupach były porównywalne.

W grupie pacjentów z wewnątrzmacicznym z wyższym stężeniem całkowitym BPA obserwowano częściej separację najądra w porównaniu z pacjentami z wewnątrzmacicznym, lecz z niższym poziomem całkowitego BPA. Różnica była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,056$).

Wnioski: Uzyskane wyniki mogą wskazywać na wpływ czynników środowiskowych na proces zstępowania jądra u chłopców. Bisfenol A jako substancja zbliżona budową chemiczną do estrogenów i wywierająca słaby efekt estrogenowy (*Schrader i wsp.*: *Reprod Toxicol.*, 17, 15–23) może być jednym z czynników odpowiedzialnych za nieprawidłowości w procesie zstępowania jąder. Towarzyszące wewnątrzmacicznej patologii jak obniżony turgor jądra czy odsznurowanie najądra są częstsze u pacjentów z wyższym stężeniem bisfenolu A w surowicy krwi.

Małgorzata Kotwicka

DROGI TRANSDUKCJI SYGNAŁU ESTROGENÓW W PLEMNIKACH

Pracownia Biologii Rozrodu, Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; mkotwic@ump.edu.pl

Postuluje się, że estrogeny wpływają na przebieg procesu kapacytacji i reakcji akrosomowej plemników różnych ssaków. Steroidy te wywierają swój efekt na komórki docelowe za pośrednictwem receptorów estrogenowych ESR1 i ESR2, których ekspresję wykazują dojrzałe plemniki. Tradycyjna droga transdukcji sygnału estrogenów, związana z regulacją ekspresji genów jądrowych, jest nieobecna w plemnikach ze względu na ich strukturę. Fakt, że pewne obserwowane w plemnikach efekty biologiczne wywoływane przez estrogeny nie są hamowane przez tamoxifen, wskazuje, że nie tylko „klasyczne” ESR są zaangażowane w transdukcję sygnału tych hormonów. W plemnikach obserwowane są szybkie mechanizmy działania estrogenów, zwane niegenomowymi, w których regulacja aktywności komórki odbywa się przez interakcje z białkami regulatorowymi w błonie komórkowej i cytoplazmie.

Wskazuje się, że w błonie komórkowej plemników obecny jest transbłonowy receptor dla estrogenów związany z białkiem G (GPER, ang. *G protein-coupled estrogen receptor*). Białko GPER o masie ~42 kDa zlokalizowano w błonie komórkowej wstawek plemników ludzkich, natomiast w plemnikach knura ekspresja białka rejestrowana była zarówno w rejonie akrosomowym, segmencie równikowym, jak i we wstawkach (*Rago i wsp.*: *J Anat.* 2014, 224, 732–736).

Inny białkiem, które może być zaangażowane w transdukcję sygnału estrogenów w plemnikach, jest białko 1 bogate w prolinę, kwas glutaminowy i leucynę (PELP1, ang. *proline leucine glutamic acid rich protein 1*). Białko to nazwano początkowo modulatorem niegenomowego działania receptorów estrogenowych (MNAR,

ang. *modulator of nongenomic actions of estrogen receptor*). W sygnalizacji pozagenomowej PELP1 odgrywa rolę mediatora między ESR a kinazą SRC, co sprawia, że jest kluczowym czynnikiem w dwóch podstawowych szlakach zależnych od estrogenów, aktywacji PI3K/AKT i MAPK. W przeprowadzonych badaniach stwierdziliśmy obecność w plemnikach ludzkich transkryptu genu *PELP1*, a ekspresję białka PELP1 zaobserwowaliśmy w okolicy wstawek.

Badanie molekularnych mechanizmów transdukcji sygnału estrogenów w plemnikach jest ważne nie tylko dla zrozumienia ich roli w warunkach fizjologicznych, ale też dla poznania mechanizmów patologii związanych np. z ekspozycją na ksenoestrogeny.

Krzysztof Kula

MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE W ANDROLOGII

Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; krzysztof.kula@umed.lodz.pl

Celem andrologii jest diagnostyka i leczenie hipogonadyzmu patologicznego i późnego u mężczyzn, zaburzeń erekcji i ejakulacji, ginekomastii, wczesna diagnostyka przedinwazyjnego nowotworu komórek płciowych, innych nowotworów jąder i zmian okołojądrowych, opracowanie diagnostyczne i lecznicze dojrzewania płciowego u chłopców, wewnątrzmacicznego, zaburzeń rozwoju płciowego i identyfikacji płciowej, leczenie zaburzeń jatrogennych w sporcie oraz usunięcie potencjalnie odwracalnych przyczyn niepłodności. Ustalono bowiem arbitralnie, że u 50% par za brak ciąży odpowiada mężczyzna. Wśród 387 kolejnych niepłodnych par jednego z centrum w 36% występowała azoospermia, w 48% różne anomalie spermiogramu, a u 11,4% brak zaburzeń. U 40% mężczyzn nie ustalono przyczyny zaburzeń, 21% miało żylaki powrózka nasiennego, 8% wrodzony brak nasieniowodów, 8% przebyło świnke po dojrzewaniu, 7% miało zaburzenia erekcji i ejakulacji, 5% infekcje układu płciowego, 3,4% przebyło wewnątrzmaciczne. Wśród kolejnych 3,1% odnotowano: niedrożność układu ejakulacyjnego, wazektomię, obustronną przepuklinę pachwinową i rak jądra. 2,6% mężczyzn miało endokrynopatię (hipogonadyzm z niedoboru gonadotropin i zespół Klinefeltera). Nie diagnozowano par w kierunku innych endokrynopatii, zespołu metabolicznego, ani zaburzeń czynności plemników. Tymczasem badanie 36 parametrów nasienia u 501 par po roku od zakończenia antykoncepcji wykazało, że wiele indywidualnych parametrów (ale nie łączonych) znamienne skraca czas do uzyskania ciąży (CDC). Są to: odsetek plemników ruchliwych, odsetek plemników z prawidłową morfologią, szerokość główki i powierzchnia akrosomu. Sugeruje to, że dla zapłodnienia wiele parametrów nasienia może się wzajemnie kompensować. Czas do uzyskania ciąży wydłużały cechy ogólnoustrojowe, jak wiek mężczyzny i wyższa masa ciała kobiet (ale

nie mężczyźni), wskazując, że stan metaboliczny kobiet wpływa niekorzystnie na CDC. Występowanie spontanicznych ciąży przy nieustalonej przyczynie niepłodności wynosi 15% w ciągu 1. roku oczekiwania, wzrasta do 35% w ciągu 2 lat, a u młodych par wzrasta do 80% w ciągu 3 lat. Nowe wytyczne NIH (ang. *National Institutes of Health*) postulują więc przyjęcie 2-letniego okresu spokoju przed wdrożeniem leczenia. Przy leczeniu należy uwzględnić nie tylko lokalne czynniki ginekologiczne lub andrologiczne, ale głównie choroby ogólnoustrojowe, takie jak nadczynność i niedoczynność tarczycy, hiperandrogenizm, hipogonadyzm, czynniki środowiskowe i choroby afektywne, a przede wszystkim zespół metaboliczny z otyłością lub bez. Leczenie niepłodnej pary powinno być więc interdyscyplinarne i tanie.

Łukasz Kupis^{1,2}, Piotr Dobroński^{1,2}, Paweł Ostaszewski²,
Piotr Radziszewski¹

PODPIERŚCIENIOWA WARIKOCELEKTOMIA MIKROCHIRURGICZNA W NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ – DONIESIENIE WSTĘPNE

¹Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ²Lecznica „Iatros”, Warszawa; kupis.l@interia.pl

Żyłaki powrózka nasiennego (ŻPN, ang. *varicocele*) występują u ok 15% mężczyzn, są jedną z najczęstszych przyczyn interwencji zabiegowych w andrologii. Wskazaniami do leczenia są niepłodność i/lub dolegliwości bólowe moszny. ŻPN są jedną z najczęstszych przyczyn pierwotnej niepłodności męskiej (ok 30%) i najczęstszą przyczyną niepłodności wtórnej (ok 80%). Wprowadzona w 1985 r. przez Marmara i wsp. podpierścieniowa lub pachwinowa mikrochirurgiczna warikelektomia (PWM, ang. *subinguinal microsurgical varicoelectomy*) przez wielu autorów jest obecnie uważana za najlepszą metodę operacyjną ŻPN m.in. ze względu na brak konieczności naruszania ciągłości struktur mięśniowo-powięziowych oraz na możliwość identyfikacji i oszczędzenia naczyń chłonnych. Powoduje to najradsze występowanie pooperacyjnego wodniaka jądra (0,5–1%) spośród wszystkich stosowanych technik. Trudnością jednak jest dość duża liczba żył oraz rozgałęzianie się tętnicy nasiennej na tym poziomie. Do niedawna PWM nie była stosowana w Polsce.

W okresie 27.09.2014–31.08.2015 poddaliśmy PWM 20 mężczyzn w wieku 26–53 lat (średnio 35,9) z powodu niepłodności małżeńskiej. Wszyscy pacjenci mieli wykonane co najmniej dwukrotnie badanie nasienia, badania hormonalne (testosteron, folikulotropina, lutropina, hormon tyreotropowy) oraz badanie ultrasonograficzne narządów moszny z oceną szerokości żył spłotu wiciowego oraz odpływu wstecznego w prezentacji kolor Doppler. We wczesnym okresie pooperacyjnym obserwowaliśmy ropienie rany u 1 chorego skutecznie leczone

zachowawczo. Nie stwierdzono rozwoju wodniaka jądra ani zaniku jądra u żadnego chorego. Nawrót żyłaków obserwowano u 1 chorego w rok po zabiegu, u którego wystąpiły dolegliwości bólowe *de novo* po stronie operowanej (lewej) oraz objawowe ŻPN po nieoperowanej stronie. Przewlekłe dolegliwości bólowe okolicy lewej pachwiny w ok 3 tyg. po zabiegu pojawiły się u 1 chorego.

PWM jest operacją z powodzeniem stosowaną w innych europejskich klinikach urologii. Obecnie jest uznawana za złoty standard leczenia operacyjnego żyłaków powrózka nasiennego, gdzie wskazaniem są zarówno dolegliwości bólowe, jak i niepłodność męska. Do techniki tej wystarczającym i bezpiecznym znieczuleniem jest znieczulenie regionalne (blokada centralna lub znieczulenie miejscowe połączone z sedacją dożylną), którego nie można wykorzystać przy technice laparoskopowej. Krótki czas hospitalizacji, rekonwalescencji oraz minimalizacja powikłań miejscowych są kolejnymi zaletami tej operacji. Dotychczasowe doniesienia w urologicznym piśmiennictwie dotyczące skuteczności PWM są bardzo obiecujące. Mikrochirurgia trzykrotnie przewyższa skuteczność obserwacji pacjentów, a technikę laparoskopową dwukrotnie. Dane dotyczące skuteczności w naszej grupie chorych nadal pozostają w opracowaniu.

Maciej Kurpisz, Agnieszka Malcher,
Natalia Rozwadowska, Piotr Jędrzejczak¹,
Alexander Yatsenko²

MIKROMACIERZE EKSPRESYJNE W DIAGNOSTYCE, PROGNOZOWANIU I LECZENIU AZOOSPERMII

Zakład Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych, Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu, ¹Katedra i Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ²Zakład Położnictwa Ginekologii i Biologii Rozrodu, Uniwersytet w Pittsburgu; kurpimac@man.poznan.pl

Azoospermia jest zespołem objawiającym się brakiem plemników w ejakulacie i obejmuje ok. 1% mężczyzn. Niewydolność gonady objawiająca się brakiem plemników może występować pod postacią hipogonadyzmu pierwotnego (wysokie poziomy gonadotropin, niski testosteron) lub wtórnego (centralnego) z niskimi poziomami gonadotropin i testosteronu. Azoospermia zatem jest objawem, pod którym kryją się złożone zespoły chorobowe, często o podłożu genetycznym. Zatem określenie molekularnego tła zaburzeń w azoospermii wymaga narzędzi biologii systemowej makromacierzy (aCGH) lub mikromacierzy (transkryptom).

Koncentrując się na mikromacierzach ekspresyjnych, dokonano analizy transkryptomowej u 49 niepłodnych osobników z azoospermia (używając tkanek po ekstrakcji gonady) na różnych poziomach bloku różnicowania spermatogenezy. Analizę genetyczną wykonano

w 3 kierunkach: a) dla identyfikacji genów systemowych (gonady męskiej) różnicujących bloki dojrzewania spermatogenezy, b) dla określenia tzw. genów immunomodulujących, w tym interleukiny 1, 6, 10 (IL-1, IL-6, IL-10, ang. *interleukin* 1, 6, 10), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor* α) i ich receptorów, c) dla zidentyfikowania genów prognostycznych leczenia gonadotropinami.

Badania transkryptomowe gonady u osobników z azoospermia zidentyfikowały różnice w 5 000 genach używając systemu Affymetrix, przy czym w najwyższych odchyleniach od tła było 14 genów, z czego 7 było najbardziej znacząco obniżonych (AKAP-4, UBQLN3, CAPN11, SPOACA4, SPATA3, FAM71F1) i 7 najbardziej znacząco podwyższonych w ekspresji (WBSCR28, ADCY10, TMEM225, SPOATS1, FSCN3, GTSF1L). W relacji do genów immunomodulujących zaobserwowano nowy algorytm molekularny jako proporcji genu IL-1 α do białka dodatkowego receptora interleukiny 1 (IL-1RAcP). W trzecim celu zidentyfikowano prognostyczne znaczenie genu HLA-DQB1, którego allele dyskryminowały prognozę dla aplikacji gonadotropin w podjętym leczeniu. Wskazuje się także na istotną rolę genu TEX11 i jego mutacji w genezie azoospermii z blokami mejotycznymi.

Kamila Kusz-Zamelczyk¹, Pierre Calvel^{2,3}, Damian Janecki¹, Anna Spik¹, Periklis Makrythanasis^{2,3}, Christelle Borel^{2,3}, Béatrice Conne^{2,3}, Anne Vannier^{2,3}, Frédérique Béna^{2,3}, Stefania Gimelli^{2,3}, Maria Szarras-Czapnik⁴, Piotr Fichna⁵, Tamara Sarkisian⁶, Ludmila Livshits⁷, Piotr Jędrzejczak⁸, Leszek Pawelczyk⁸, Serge Nef^{2,3}, Jadwiga Jaruzelska¹

POSZUKIWANIE GENÓW ISTOTNYCH DLA ROZWOJU GONAD

¹Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu; ²Zakład Genetyki Medycznej i Rozwoju, Genewski Uniwersytet Medyczny, Szwajcaria; ³Instytut Genetyki i Genomiki, Uniwersytet Genewski, Szwajcaria; ⁴Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie; ⁵Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ⁶Klinika Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Erywaniu; ⁷Instytut Biologii Molekularnej i Genetyki, Narodowa Akademia Nauk Ukrainy w Kijowie; ⁸Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; kamikusz@man.poznan.pl

Za determinację gonad odpowiadają liczne geny, a występujące w nich mutacje stanowią przyczynę zaburzeń rozwoju płci (DSD, ang. *Disorders of Sex Development*). Pomimo ogromnego postępu w poznawaniu nowych genów, większość przypadków patologicznych pozostaje niewyjaśniona. Stąd celem naszej pracy było zastosowanie nowoczesnych technologii analizy genomu, by zrozumieć podłoże kolejnych przypadków DSD. W ramach współpracy szwajcarsko-polsko-ukraińsko-armeńskiej zgromadziliśmy 54 pacjentów charakteryzujących się czystą lub częściową dysgenezą gonad 46,XY, 46,XX jądrowym DSD lub 46,XX jajnikowo-jądrowym DSD. Potencjalne

przyczyny braku rozwoju jąder wykryliśmy u dwóch pacjentek z czystą dysgenezą gonad 46,XY. Jedna z nich odziedziczyła po matce hemizygotyczną mutację genu STARD8 zlokalizowanego na chromosomie X. Mutacja ta wystąpiła również u siostry probantki charakteryzującej się 46,XY jądrowym DSD. Z kolei druga pacjentka posiadała heterozygotyczne mutacje genów autosomalnych. Pierwsza z nich to dziedziczona po matce częściowa duplikacja genu DAAM2, obecna również u brata pacjentki obciążonego spodziestwem, podczas gdy druga mutacja zmiany sensu w genie LRRC33/NRROS wystąpiła *de novo*. Nasze wyniki uzasadniają podjęcie badań w modelach zwierzęcych, by wskazać rolę STARD8, DAAM2 oraz LRRC33/NRROS w determinacji płci.

Źródło finansowania: Swiss National Science Foundation SCOPES 2013–2016

Maria Laszczyńska¹, Aleksandra Rył¹, Iwona Rotter², Marcin Słojewski³, Katarzyna Kaczmarczyk¹, Marta Grabowska¹

ŁAGODNY ROZROST PROSTATY – BADANIA HORMONALNE, METABOLICZNE, HISTOCHEMICZNE I IMMUNOHISTOCHEMICZNE

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ²Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Medycznej; ³Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; maria@laszczynska.pl

Łagodny rozrost prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) dotyczy obecnie co drugiego mężczyzny po 50. r.ż. Nie jest to choroba śmiertelna, a leczenie farmakologiczne i operacyjne może przyczynić się do ustąpienia objawów i wyleczenia pacjenta (Aoun i wsp.: Res Rep Urol. 2015, 7, 125–136). Zaburzenia hormonalne i metaboliczne, które często towarzyszą starzejącym się mężczyznom, mogą prowadzić do zmian w budowie i funkcji prostaty. Celem badań była ocena zmian stężeń hormonów i parametrów metabolicznych w surowicy pacjentów z BPH z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu oraz ocena identyfikacji apoptozy i proliferacji w komórkach prostaty mężczyzn z BPH.

Badanie przeprowadzono w grupie 128 mężczyzn poddanych operacyjnemu leczeniu BPH. Pacjentów podzielono na 2 grupy, stosując jako kryterium występowanie zespołu metabolicznego. W surowicy oznaczono stężenie parametrów metabolicznych: cholesterolu HDL (ang. *high density lipoprotein*), triglicerydów (TG) i glukozy. Zespół metaboliczny diagnozowano wg kryteriów IDF (ang. *International Diabetes Federation*) z 2005 r. W surowicy, metodą ELISA, oznaczono stężenia: testosteronu całkowitego (TT, ang. *testosterone total*), testosteronu wolnego (TF, ang. *testosterone free*), estradiolu, insuliny, insulinoподобnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor*), siarczanu dehydroepiandrosteronu

(DHEAS, ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*) i białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*). Oceniono również lokalizację i ekspresję markerów apoptozy w komórkach prostaty z zastosowaniem metody TUNEL (ang. *terminal deoxynucleotide transferase dUTP nick end labeling*) oraz obecność jądrowego białka proliferacyjnego (PCNA, ang. *proliferating cell nuclear antigen*).

Wykazano istotnie statystyczne różnice w stężeniach TT i SHBG oraz istotne korelacje pomiędzy stężeniem TT, TF, DHEAS i SHBG a parametrami metabolicznymi u pacjentów z BPH z zespołem metabolicznym i bez tego zespołu. W grupie pacjentów z BPH i z zespołem metabolicznym obserwowano w prostacie większą liczbę komórek PCNA-pozytywnych oraz mniejszą liczbę komórek TUNEL-pozytywnych w porównaniu do liczby komórek w prostacie pacjentów z BPH i bez zespołu metabolicznego.

Yvonne Lundberg Giwerzman

ANDROGEN RECEPTOR VARIANTS INFLUENCE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MALE INFERTILITY

Department of Translational Medicine, Lund University, Malmö, Sweden; Yvonne.Giwerzman@med.lu.se

High androgen concentration as well as a functional androgen receptor (AR) is required for normal sexual differentiation of karyotypic males, secondary characteristics at puberty and spermatogenesis thereafter. Ever since the finding of vanishing sperm production in men with Spinal Bulbar Muscular Atrophy, also known as Kennedy's disease, which is a late-onset neuro muscular disorder caused by abnormal expansion of the AR's polymorphic glutamine repeat (*La Spada et al.*: Nature. 1991, 352, 77–79), this stretch has been extensively studied in particular with respect to male infertility, but also in cancers of the reproductive system and other androgen dependent disorders. Nevertheless, and despite the fact that triplet repeat expansion and anticipation is the molecular basis for many human disorders, linking this segment to male infertility has been extremely difficult and over the years numerous conflicting reports have been generated. In a meta-analysis from year 2007 comprising 33 studies, less than one repeats difference between infertile men and controls was found when analysed in a linear regression model, assuming that AR function diminishes with increasing glutamine repeat length (*Davis-Dao et al.*: J Clin Endocrinol Metab. 2007, 92, 4319–4326). A subsequent stratified reanalysis of the data from the mentioned meta-analysis revealed that both longer and shorter repeats than median lengths were associated with increased risk of infertility (*Nenonen et al.*: Mol Hum Reprod. 2010, 16, 153–157), which could be difficult to explain. However, the AR's glutamine stretch lies in its transactivating domain, which interacts with

the hormone binding domain and this interplay has previously been shown to be significantly reduced by shorter or longer glutamine repeats than the normal range, generating the hypothesis that polyglutamine tracts serve as flexible spacers to separate regions of biological activity while maintaining the capacity to interact with co-regulators and the transcription machinery (*Buchanan et al.*: Hum Mol Genet. 2004, 13, 1677–1692). This would be a mechanism that could explain how both increased and decreased CAG lengths can influence AR function and why so many conflicting results have been reported. This finding indicates that a reevaluation of existing data on male infertility and on other androgen dependent disorders is warranted.

Katarzyna Marchlewska¹, Eliza Filipiak¹,
Renata Walczak-Jędrzejowska¹, Elżbieta Oszukowska²,
Krzysztof Kula¹, Jolanta Słowikowska-Hilczner¹

OCENA INTEGRALNOŚCI CHROMATYNY PLEMNIKOWEJ ORAZ DOJRZAŁOŚCI CZYNNOŚCIOWEJ PLEMNİKÓW U MĘŻCZYZN Z NIEPŁODNYCH PAR

¹Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, ²II Klinika Urologii, Katedra Zabiegowych Nauk Klinicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; katarzyna.marchlewska@umed.lodz.pl

Przyczyny męskiej niepłodności to problem, którego wciąż nie udaje się rozwiązać. Niepłodność dotyczy 1 na 20 mężczyzn w wieku reprodukcyjnym (*McLachlan i Kretser*: Med J Aust. 2001, 174, 116–117), ale tylko ok. 15% tej grupy stanowią mężczyźni z azoospermią. Zdecydowana więc większość prezentuje inne zaburzenia, które utrudniają proces zapłodnienia. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie badaniami dotyczącymi funkcji plemników, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których wszystkie podstawowe parametry nasienia (liczba, ruchliwość, żywotność, morfologia plemników) są prawidłowe.

W naszych badaniach skoncentrowaliśmy się na ocenie integralności genomu plemników przy użyciu testu dyspersji chromatyny (*Fernandez i wsp.*: J Androl. 2003, 24, 59–66) oraz ocenie dojrzałości plemników przy użyciu testu wiązania z kwasem hialuronowym (HBA, ang. *Hyaluronan Binding Assay*). W przypadku fragmentacji DNA zapłodnienie może być utrudnione lub po zapłodnieniu dalszy rozwój zarodka niemożliwy. Z kolei test HBA świadczy bezpośrednio o zdolności plemników do połączenia z komórką jajową, a pośrednio o dojrzałości plemników (*Huszar i wsp.*: Reprod BioMed Online. 2007, 14, 650–663).

Zbadaliśmy 226 mężczyzn zgłaszających się do Poradni Andrologii i Endokrynologii Płodności w Łodzi. W tej grupie 63 (27,9%) mężczyzn miało indeks fragmentacji DNA (DFI, ang. *DNA fragmentation index*)

powyżej wartości referencyjnej (30%), natomiast 160 (70,8%) miało wynik testu HBA poniżej wartości referencyjnej (80%). Wykazano niską, statystycznie istotną korelację ($R = -0,19$; $p < 0,05$) pomiędzy tymi testami. Co oznacza, że 11 spośród 63 (17,5%) pacjentów z wysoką fragmentacją DNA miało również nieprawidłowy wynik testu HBA, natomiast wśród 160 mężczyzn z nieprawidłową czynnością plemników 53 (33,1%) prezentowało jednocześnie podwyższoną fragmentację DNA.

Wyniki wskazują, że nie ma ścisłej zależności pomiędzy integralnością genomu a czynnością plemników. Przyczyny obu tych zjawisk mogą być różne i tylko w części przypadków wywołują zaburzenia obu badanych parametrów.

Katarzyna Olszak-Wąsik¹, Aleksandra Kasperczyk²,
Artur Wdowiak³, Stanisław Horák¹

PARAMETRY SEMINOLOGICZNE A STĘŻENIE METALI CIĘŻKICH W NASIENIU MĘŻCZYZN REGIONU GÓRNOŚLĄSKIEGO I LUBELSKIEGO

¹I Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej, ²Katedra Biochemii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ³Pracownia Technik Diagnostycznych Lubelski Uniwersytet Medyczny; olszakwasik@o2.pl

Cel pracy: W związku ze stosunkowo dużą liczbą doniesień, o niejednokrotnie sprzecznym charakterze, na temat powiązań metali ciężkich z płodnością męską oraz pogarszającej się jakości nasienia, postanowiono zbadać, jaka jest korelacja pomiędzy jakością nasienia a obecnością w nim takich metali ciężkich jak kadm i ołów oraz ustalić, czy parametry seminologiczne i stężenia wyżej wymienionych metali zależą od środowiska, w którym badani mężczyźni zamieszkują. Postanowiono ponadto stworzyć model matematyczny, który umożliwiłby symulację i prognozowanie powyższych zależności.

Materiał i metody: Do badania włączono pacjentów diagnozowanych z powodu upośledzonej płodności pary: 97 pacjentów przyjmowanych ambulatoryjnie z Górnośląskiego Okręgu Przemysłowego oraz 91 pacjentów z województwa lubelskiego o znanym stopniu zanieczyszczenia metalami ciężkimi. Wykluczono mężczyzn, u których stwierdzono zawodową ekspozycję na metale ciężkie. Parametry nasienia oceniano zgodnie z wytycznymi WHO z 2010 r. Stężenia kadmu i ołowiu w osoczu nasienia oznaczano metodą bezpłomieniowej absorpcyjnej spektrometrii masowej. Zastosowane techniki statystyczne posłużyły do analizy numerycznej przy pomocy sieci neuronowej.

Wyniki: W regionie lubelskim stężenie kadmu w badanym nasieniu wynosiło $0,32 \pm 0,11 \mu\text{g/L}$, a w regionie śląskim $0,26 \pm 0,11 \mu\text{g/L}$ ($p = 0,0003$). Znamienne niższe stężenie plemników ($25,66 \pm 22,08 \text{ mln/mL}$), niższy odsetek prawidłowych morfologicznie plemników ($7,67 \pm 6,9\%$) oraz wyższy odsetek plemników

pozbawionych ruchu ($59,02 \pm 14,84\%$) odnotowano w nasieniu mężczyzn z regionu lubelskiego w porównaniu z regionem śląskim (odpowiednio $65,95 \pm 73,58 \text{ mln/mL}$, $13,58 \pm 6,11\%$ oraz $49,64 \pm 14,62\%$). U wszystkich pacjentów (bez podziału na regiony) zaobserwowano występowanie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem kadmu a odsetkiem plemników o prawidłowej morfologii oraz żywotności. Nie odnotowano istotnych różnic w stężeniu ołowiu w nasieniu mężczyzn z obu regionów oraz jego wpływu w badanym zakresie stężeń na parametry nasienia.

Wnioski: Kadm w przeciwieństwie do ołowiu w badanym zakresie stężeń, odpowiadającym narażeniu środowiskowemu, wywiera negatywny wpływ na parametry seminologiczne. Gorsze parametry seminologiczne oraz wyższe stężenia kadmu w osoczu nasienia u mężczyzn z Lubelszczyzny w porównaniu z Górnośląskim Okręgiem Przemysłowym nie wydają się mieć związku z dotychczas zbadanym zanieczyszczeniem środowiska. Model matematyczny zastosowany w obecnej pracy może okazać się przydatny również w innych badaniach dotyczących powiązań warunków środowiskowych z określonymi zjawiskami biologicznymi.

Małgorzata Piasecka¹, Aleksandra Rosiak¹, Kamil Gill¹,
Mariola Marchlewicz²

PARAMETRY SEMINOLOGICZNE A WIEK MĘŻCZYZNY

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, ²Zakład Dermatologii Estetycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; mpiasecka@ipartner.com.pl

Wiek mężczyzny może być czynnikiem ryzyka uszkodzeń jakościowych i ilościowych męskich komórek rozrodczych, w wielu przypadkach prowadząc do niepłodności wtórnej. U podłoża zmian poszukuje się patomechanizmów związanych z zaburzeniem równowagi pro- i antyoksydacyjnej, której konsekwencją jest generowanie nadmiaru reaktywnych form tlenu uszkadzających komórki nabłonka plemnikotwórczego (np. uszkodzenie jądrowego i mitochondrialnego DNA) i w dalszej kolejności powodujących obniżenie parametrów seminologicznych (Johnson i wsp.: Ageing Res Rev. 2015, 19, 22–33; Zitzmann i wsp.: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013, 27, 617–628).

Opinie co do wpływu wieku na potencjał płodnościowy nasienia są jednak niejednoznaczne. Przedmiotem licznych badań są bowiem zróżnicowane grupy mężczyzn (pod względem wiekowym i liczebności, kategorii seminologicznych, współistniejących chorób), a wpływ wieku na płodność męską ma charakter indywidualny (Brahem i wsp.: J Assist Reprod Genet. 2011, 28, 425–432; Sharma i wsp.: Reprod Biol Endocrinol. 2015, 13, 35). Wraz z wiekiem (>40. r.ż., niekiedy >35. r.ż.) może dochodzić do zmian w strukturze gonady męskiej, czego konsekwencją będą nieprawidłowe standardowe parametry

seminologiczne, którym towarzyszyć mogą liczne uszkodzenia chromatyny plemników, a także zaburzenia genetyczne. Obserwuje się (>40., 50., 55. r.ż.) wzrost duplikacji i delecji, zmian epigenetycznych, disomii i diploidii chromosomów płciowych. Konsekwencją tych nieprawidłowości są pojawiające się u potomstwa zespoły genetyczne i wady rozwojowe (np.: achondroplazja, zespół Aperta, Pfeiffera, Crouzona, Waiderburga i Marfana) oraz zaburzenia neurobehawioralne (autyzm, schizofrenia, zaburzenia poznawcze – neurokognitywne). Do innych konsekwencji późnego ojcostwa należy dłuższy czas oczekiwania na ciążę, niższy odsetek zapłodnionych oocytów, zmniejszenie szansy na uzyskanie ciąży (>45. r.ż.), obniżona jakość zarodka, spowolniony rozwój późnej blastocysty (>55. r.ż.), a w ostateczności idiopatyczne nawracające poronienia, śmierć płodu i przedwczesne porody (>40., 45., 50. r.ż.) (*Belloc i wsp.*: *Maturitas*. 2014, 78, 22–29; *Johnson i wsp.*: *Ageing Res Rev*. 2015, 19, 22–33; *Katib i wsp.*: *Cent European J Urol*. 2014, 67, 184–188.; *Sharma i wsp.*: *Reprod Biol Endocrinol*. 2015, 13, 35; *Zitzmann i wsp.*: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013, 27, 617–628).

Aleksandra Rosiak^{1,2}, Kamil Gill¹, Anna Kazienko³,
Joanna Jakubik¹, Rafał Kurzawa^{2,4},
Tomasz Bączkowski³, Małgorzata Piasecka¹

CZY PARAMETRY SEMINOLOGICZNE MĘŻCZYZN OBNIŻAJĄ SIĘ WRAZ Z WIEKIEM?

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ²VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności w Szczecinie; ³Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii; ⁴Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; rosiak.aleksandra@yahoo.com

Jednym z najważniejszych czynników wpływających na płodność męską, którego nie możemy kontrolować, jest wiek. Z upływającym czasem mogą obniżać się zarówno standardowe, jak i molekularne parametry seminologiczne oraz stężenie hormonów płciowych (*Johnson i wsp.*: *Ageing Res Rev*. 2015, 19, 22–33; *Katib i wsp.*: *Cent European J Urol*. 2014, 67 (2), 184–188). Celem badań było znalezienie związku między standardowymi parametrami seminologicznymi, protaminacją chromatyny plemników a wiekiem mężczyzn.

Badania wykonano na ejakulowanych plemnikach mężczyzn (n = 643) zgłaszających się do Kliniki Medycyny Rozrodu i Ginekologii oraz Pracowni Andrologicznej Katedry i Zakładu Histologii i Biologii Rozwoju Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, a także do Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności VitroLive w Szczecinie. Dokonano standardowej analizy seminologicznej wg kryteriów WHO (2010) oraz oceny protaminacji chromatyny plemników przy użyciu fluorochromu chromomycyny A3 (CMA3).

Mężczyźni ≥40. r.ż. charakteryzowali się statystycznie istotnie mniejszą objętością ejakulatu, mniejszym

odsetkiem plemników morfologicznie prawidłowych oraz żywych w porównaniu do mężczyzn <40. r.ż. (odpowiednio mediana: 3,00 vs. 3,5 mL; 3 vs. 5%; 60 vs. 67%). Grupy mężczyzn nie różniły się statystycznie istotnie odsetkiem plemników z obniżoną protaminacją chromatyny (12,50 vs. 17,00). Wiek badanych korelował ujemnie statystycznie istotnie z całkowitą liczbą plemników w ejakulacie ($r_s = -0,08$), odsetkiem plemników morfologicznie prawidłowych ($r_s = -0,15$), odsetkiem plemników wykazujących ruch całkowity ($r_s = -0,16$), natomiast dodatnio z indeksem teratozoospermii ($r_s = 0,10$). Protaminacja chromatyny plemników nie korelowała statystycznie istotnie z wiekiem badanych ($p = 0,2$).

Wykazano słaby związek między standardowymi parametrami seminologicznymi a wiekiem mężczyzn oraz brak zależności między protaminacją chromatyny plemników a wiekiem badanych. Wyniki wskazują jednak, że po 40. r.ż. u mężczyzn standardowe parametry seminologiczne mogą się obniżać. Wartości median nie były poniżej dolnych wartości referencyjnych proponowanych przez WHO (2010), z wyjątkiem parametru określającego prawidłową strukturę plemnika. Zatem można sądzić, że ten parametr wraz z wiekiem może być czynnikiem ryzyka obniżenia potencjału płodnościowego plemników.

Iwona Rotter

WPŁYW LEKÓW NEUROLOGICZNYCH NA MĘSKI UKŁAD PŁCIOWY I FUNKCJE SEKSUALNE

Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; iwona.rotter@pum.edu.pl; iwrot@wp.pl

Nowoczesne leki neurologiczne wymagają często wieloletniego stosowania i zazwyczaj przyczyniają się do złagodzenia objawów chorobowych, nie są jednak pozbawione efektów ubocznych. Część z nich wykazuje wpływ na męski układ płciowy i funkcje seksualne.

Leki przeciwpadaczkowe (LPP), które obecnie znajdują też zastosowanie m.in. w leczeniu przewlekłych bólów głowy, neuropatii, zaburzeń nastroju, mają udowodniony wpływ na męski układ płciowy. Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy wątrobowe (np. karbamazepina) podwyższają stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding protein*), folikulotropiny (FSH, ang. *follicle stimulating hormone*) i lutropiny (LH, ang. *luteinizing hormone*), a obniżają stężenie testosteronu biologicznie dostępnego, co negatywnie wpływa na płodność i funkcje seksualne (*Asadi-Pooya i wsp.*: *Med J Islam Repub Iran*. 2014, 29, 139 eCollection). Z kolei walproiniany podnoszą stężenie 5-dihydroksytestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), androsteronu i dehydroepiandrosteronu (DHEA, ang. *dehydroepiandrosterone*), a obniżają FSH. Stosowanie lamotryginy – blokera kanałów sodowych może wiązać

się z wystąpieniem nadmiernego pobudzenia seksualnego, co tłumaczy się korzystnym wpływem tego leku na nastrój, działaniem przeciwłękowym i redukcją częstości napadów padaczkowych. Neuroleptyki stosowane w objawowym leczeniu schorzeń układu pozapiramidowego przebiegających pod postacią zespołów hipotoniczno-hiperkinetycznych hamują ośrodkowe struktury dopaminergiczne, co wpływa ujemnie na motywację seksualną oraz procesy pobudzenia seksualnego (Rybakowski: *Psychiatr Prakt Ogólnolek*. 2003, 3, 17–22), ponadto przyczyniają się do wzrostu stężenia prolaktyny. Popularne w leczeniu depresji, często towarzyszącej schorzeniom neurologicznym, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin re-uptake inhibitors*) nawet u 20–50% osób powodują zaburzenia funkcji seksualnych, przede wszystkim zaburzenia ejakulacji, ale też erekcji i obniżenie libido, co jest efektem pobudzenia receptora serotonergicznego 5HT₂. Natomiast leki przeciwdepresyjne wykazujące działanie prodopaminergiczne (moklobemid, bupropion, tianeptyna) wpływają korzystnie na funkcje seksualne. Podobne działanie mają leki będące agonistami receptora dopaminergicznego stosowane w farmakoterapii choroby Parkinsona.

Aleksandra Rył¹, Iwona Rotter², Marcin Słojewski³,
Katarzyna Kaczmarczyk¹, Marta Grabowska¹,
Maria Laszczyńska¹

BADANIA IMMUNOHISTOCHEMICZNE RECEPTORÓW HORMONÓW STEROIDOWYCH W PROSTACIE MĘŻCZYZN Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM I Z ŁAGODNYM ROZROSTEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

¹Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, ²Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Medycznej, ³Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; rył.ola@gmail.com

Wstęp: Dokładna natura związku pomiędzy łagodnym rozrostem prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) a zespołem metabolicznym (MetS, ang. *metabolic syndrome*) jest słabo poznana. Wykazano, że u mężczyzn z zespołem metabolicznym szybciej nasilają się objawy ze strony dolnych dróg moczowych i częściej mężczyźni ci poddawani są zabiegom operacyjnym z powodu BPH. Udowodniono również związek pomiędzy zaburzeniami diagnozowanymi w przebiegu zespołu metabolicznego a objętością prostaty oraz stopniem nasilenia stanu zapalnego (Vignozzi i wsp.: *J Endocrinol*. 2012, 212, 71–84). Celem naszych badań była ocena immunolokalizacji i immunoekspresji receptorów androgenowych (AR) i estrogenowych α (ER α) w prostacie mężczyzn z BPH i współistniejącym MetS.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono u 150 mężczyzn. Grupa badana obejmowała mężczyzn ze zdiagnozowanym BPH z MetS, a grupa kontrolna pacjentów

z BPH bez MetS. W grupach badanej i kontrolnej dokonano pomiaru obwodu brzucha, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego krwi. W surowicy oznaczono parametry metaboliczne – stężenie glukozy na czczo, stężenie lipoproteiny o wysokiej gęstości oraz trójglicerydów. W celu oznaczenia immunolokalizacji i immunoekspresji AR and ER α w prostacie mężczyzn z BPH skrawki prostat, inkubowano z monoklonalnymi przeciwciałami pierwszorzędowymi. Preparaty oceniano w mikroskopie świetlnym.

Wyniki: Analiza wykazała większą liczbę komórek AR-pozytywnych w nabłonku gruczołowym i w zrębie prostaty u pacjentów bez MetS w porównaniu do liczby tych komórek u pacjentów z MetS. Nie stwierdzono natomiast różnic w ekspresji ER α w zrębie i komórkach nabłonka gruczołowego prostaty w obu porównywanych grupach.

Wnioski: Wyniki wskazują, że w prostacie mężczyzn z BPH i bez MetS występuje więcej komórek AR-pozytywnych, aniżeli w prostacie pacjentów z BPH i z MetS. Może to sugerować hamujący wpływ badanych czynników metabolicznych na immunoekspresję AR, bez wpływu na immunoekspresję ER α .

Jolanta Słowikowska-Hilczer

NIEDOROZWÓJ PRĄCIA – WYZWANIE DIAGNOSTYCZNE I TEAPEUTYCZNE

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Niedorozwój prącia (łac. *micropenis*) jest wadą rozwojową męskich narządów płciowych występującą z częstością ok. 0,5–1,5 / 10 tys. męskich noworodków. Za małe uznaje się prącie, którego długość jest mniejsza o 2,5 odchylenia standardowe (SD) od średniej długości rozciągniętego prącia u dzieci i prącia podczas erekcji u dorosłych (rasa kaukaska: noworodki – średnia 3,9 $\pm$ 0,8 cm, 2SD – 1,9 cm; dorośli – średnia 13,3 $\pm$ 1,6 cm, 2SD – 9,3 cm). Rozwój prącia jest zależny od testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), dlatego przyczyny zaburzenia mogą być związane z brakiem lub niedoborem wydzielania i działania tych androgenów, np. w dysgenezji jąder, niedoborze 5-alfa reduktazy, niewrażliwości na androgeny, hipogonadyzmie hipogonadotropowym. Małe prącie bywa częścią złożonych wad rozwojowych np. wynicowania kłoki, może być też efektem działania zanieczyszczeń środowiskowych, ale również może mieć przyczynę idiopatyczną (Wood i Woodhouse: *Scient World J*. 2011, 11, 614–623).

Rozpoznanie niedorozwoju prącia wymaga różnicowania z prąciem płetwistym i ukrytym w nadmiarze skóry, tkanki tłuszczowej i łącznej. Po wykluczeniu tych przyczyn konieczna jest diagnostyka endokrynologiczna i genetyczna. Leczenie polega na stymulowaniu rozwoju prącia poprzez miejscowe podawanie androgenów

(testosteronu lub DHT) lub pobudzaniu jąder do produkcji testosteronu preparatami gonadoliberyny (ang. *gonadotropin releasing hormone* – GnRH) lub LH/hCG (ang. *luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin*) w okresie przeddojrzewaniowym. Jeśli terapia hormonalna jest nieskuteczna proponuje się chirurgiczną korekcję wielkości prącia po okresie dojrzewania płciowego (Wiygul i Palmer: *Scient World J.* 2011, 1462–1469). Dorośli pacjenci są często niezadowoleni z wyglądu narządów płciowych, ale czynnościowo małe prącie jest zazwyczaj sprawne (Lee i Houk: *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004, 17 (8), 1043–1053).

Joanna Talarczyk-Desole¹, Małgorzata Kotwicka²,
Magdalena Jendraszek², Leszek Pawelczyk¹,
Marek Murawski³, Piotr Jędrzejczak¹

OCENA ZWIĄZKU WYKŁADNIKÓW APOPTOZY PLEMNİKÓW Z POTENCJAŁEM ZAPŁODNIAJĄCYM GAMET MĘSKICH W MODELACH ZAPŁODNIENIA POZAUSTROJOWEGO METODĄ KLASYCZNEGO IN VITRO I ICSI

¹Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, ²Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ³I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu; joanna.talarczyk@gmail.com

Celem badania było określenie związku obecnych w gametach męskich wykładników apoptozy – błonowej translokacji fosfatydylseryny (PST, ang. *phosphatidylserine translocation*) i aktywnej formy kaspazy-3 (c3, ang. *caspase-3*) z ich potencjałem zapłodniającym w modelach zapłodnienia pozaustrojowego metodą klasycznego in vitro (IVF, ang. *in vitro fertilization*) i metodą mikroiniekcijną (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*).

Gрупę badaną stanowiło 116 mężczyzn leczonych wraz z partnerkami z powodu niepłodności partnerkiej metodą zapłodnienia pozaustrojowego. Zostali oni poddani standardowej ocenie parametrów seminologicznych oraz obecności PST i c3 w plemnikach. U 40 par wykonano IVF (grupa A), zaś u 76 par ICSI (grupa B). U każdej pary zapłodnieniu poddano co najmniej dwie dojrzałe komórki jajowe. Skuteczność zapłodnienia mierzone odsetkiem komórek jajowych, w których po 16–18 godz. od procedury IVF bądź ICSI potwierdzono obecność dwóch przedjądrzy. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p = 0,05$.

Stwierdzono silną ujemną korelację koncentracji, ruchliwości i żywotności plemników z obydwoma badanymi wykładnikami apoptozy. W grupie A zaobserwowano ujemną korelację wykładników apoptozy z wynikami zapłodnienia metodą klasycznego IVF ($r = -0,4$, $p = 0,04$ dla PST i $r = -0,4$, $p = 0,02$ dla c3). W grupie B nie stwierdzono zależności między obecnością badanych wykładników apoptozy a wynikami zapłodnienia

metodą ICSI ($r = -0,2$, $p = 0,85$ dla PST i $r = 0,1$, $p = 0,51$ dla c3).

Nasilenie procesu apoptozy w plemnikach może wpływać nie tylko na obniżenie parametrów nasienia, ale także na zmniejszenie prawdopodobieństwa zapłodnienia, prawdopodobnie na etapie penetracji błony komórkowej komórki jajowej przez plemnik. Ocena wykładników apoptozy plemników może mieć zastosowanie w praktyce klinicznej w zakresie prognozowania wyniku zapłodnienia i doboru odpowiedniej metody leczenia niepłodności męskiej.

Renata Walczak-Jędrzejowska¹, Szymon Bakalczuk²,
Anna Berger³, Leszek Bergier⁴, Eliza Filipiak¹,
Stanisław Frącki⁵, Piotr Jędrzejczak³, Krzysztof Kula¹,
Katarzyna Marchlewska¹, Małgorzata Piasecka⁶,
Elżbieta Puacz⁷, Jolanta Słowikowska-Hilczner¹,
Grażyna Taszarek-Hauke³, Ewa Zagocka⁸

PODSTAWOWE BADANIE NASIENIA – REKOMENDACJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO I KRAJOWEJ IZBY DIAGNOSTÓW LABORATORYJNYCH

¹Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ²Specjalistyczne Centrum Medyczne „Ovum”, Lublin; ³Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; ⁴Centrum Medyczne „Macierzyństwo”, Kraków; ⁵I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie; ⁶Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie; ⁷Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, Warszawa; ⁸Dział Diagnostyki Laboratoryjnej, Państwowy Szpital Kliniczny nr 1, Wrocław; renata.walczak-jedrzejowska@umed.lodz.pl

Podstawowe badanie nasienia jest pierwszym badaniem laboratoryjnym u mężczyzny z niepłodnej pary. Jego wynik służy do wstępnej oceny płodności mężczyzny i ukierunkowuje dalsze działania diagnostyczne w celu wyjaśnienia przyczyn jej zaburzenia oraz podjęcia ewentualnego leczenia przyczynowego.

Badanie nasienia jest badaniem wieloetapowym i wieloparametrowym, a jego wykonanie powinno odbywać z zastosowaniem ujednoliconych, wystandaryzowanych procedur. Już w latach 80. XX w. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) podjęła się standaryzacji metod badania nasienia i opracowała pierwszy podręcznik opisujący wykorzystywane procedury, wartości referencyjne, nomenklaturę zaburzeń oraz procedury kontrolne. Od tego czasu podręcznik ten był nowelizowany czterokrotnie (w 1987, 1992, 1999 r. i ostatnio w 2010 r.), a wytyczne w nim zamieszczane stały się podstawą standaryzacji podstawowego badania nasienia w laboratoriach na całym świecie.

Niestety jednak nie wszystkie laboratoria seminologiczne w naszym kraju stosują wytyczne WHO (Walczak-Jędrzejowska i wsp.: *Asian J Androl.* 2013, 15, 616–621),

tym samym, poddając w wątpliwość lub wręcz uniemożliwiając porównywanie wyników danego pacjenta pochodzących z różnych laboratoriów (*Jedrzejczak i wsp.*: Ginekol Pol. 2012, 83, 835–840). Dlatego też istnieje pilna potrzeba ujednolicenia procedur badania nasienia, aby we wszystkich laboratoriach seminologicznych w kraju wykonywane było ono w jednakowy sposób. Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA) oraz Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL), wychodząc naprzeciw tym potrzebom, opracowały szczegółowe rekomendacje dotyczące badania nasienia zgodne z aktualnymi wytycznymi WHO z 2010 r.

Jan Karol Wolski, Grzegorz Kapuściński,
Katarzyna Kozioł, Marta Radziejewicz-Pigiel,
Marta Izdebska-Książek, Ada Strzałkowska,
Ewa Stachowiak, Karolina Kubiak, Karolina Leśniewska,
Sylwia Trubacz, Hanna Marszał,
Martyna Korzeniewska, Katarzyna Klimczewska,
Bogdan Biarda, Piotr Lewandowski

M-TESE – BIOPSJA JĄDER Z UŻYCIEM MIKROSKOPU OPERACYJNEGO W PRZYPADKACH AZOOSPERMII

Przychodnia Lekarska „Novum”, Warszawa

Wprowadzona przez Petera Schlegela technika biopsji jąder z użyciem mikroskopu operacyjnego M-TESE (ang. *microsurgical testicular sperm extraction*) umożliwiła włączenie do rozrodu wspomaganego IVF-ICSI (ang. *in vitro fertilization – intracytoplasmic sperm injection*) kolejnej grupy mężczyzn z azoospermia, często z negatywnymi wcześniej biopsjami (*Schlegel*: Hum Reprod. 1999, 14, 131–135). Według danych z piśmiennictwa skuteczność M-TESE ocenia się na 30–66%. Autorzy zastosowali tę technikę z sukcesem po raz pierwszy w Polsce w październiku 2012 r. (*Wolski i wsp.*: CEJU. 2013, Supl. 1, 105–106). Celem badań była ocena skuteczności biopsji M-TESE w pozyskaniu plemników do IVF-ICSI.

W okresie od października 2012 r. do sierpnia 2015 r. wykonano 83 procedury M-TESE w niehomogennej grupie 79 mężczyzn z azoospermia, w wieku 26–43 lata (śr. 34): u 11 jako biopsję pierwszą (9 – z. Klinefeltera 47,XXY; 1 – po TURED; 1 – zaburzenie rozwoju płciowego (DSD, ang. *disorders of sex development*) 46,XY, u 61 – jako drugą (w tym 1 z DSD 46,XY), u 3 – jako trzecią; 4 miało powtórzoną M-TESE. Każdy pacjent w okresie poprzedzającym biopsję (6–12 tygodni) poddany był hormonalnej stymulacji spermatogenezy – androgenem i antyestrogenem (wg *Adamopoulos i wsp.*: Fert Steril. 1997, 67, 756–762) z dodatkiem wazodilatatora i mikroelementów z witaminami. Monitorowano poziomy lutropiny (LH, ang. *luteinizing hormone*), folikulotropiny (FSH, ang. *follicle stimulating hormone*) i testosteronu we krwi. Pierwsze 5 procedur przeprowadzono w znieczuleniu ogólnym, w ramach jednodobowej

hospitalizacji; 78 jako „chirurgię jednego dnia”. Użyto mikroskopu operacyjnego Seler Evolution XR6 (64) i Carl Zeiss S7 (19), powiększenie 20×. Z każdego jądra pobierano tkankę z 3 poziomów (modyfikacja wg *Marconi i wsp.*: Eur Urol. 2012, 62, 713–719) do badania histologicznego (utrwalenie w płynie Bouina) oraz do oceny doraźnej z następową kriokonserwacją w temperaturze ciekłego azotu –196°C, na poczet ewentualnego IVF.

Plemniki znaleziono w 23/72 M-TESE (32%); nie stwierdzono ich u 11 mężczyzn z grupy 47,XXY (9) i DSD (2). Do tej pory przeprowadzono 23 procedury IVF – ICSI, zarejestrowano 12 ciąż (3 aktualnie trwające), 2 poronienia, do tej pory urodziło się 5 dzieci.

Biopsja M-TESE jest przydatnym narzędziem pozyskiwania plemników dającym kolejne szanse mężczyznom z azoospermia po uprzednich niepowodzeniach w rozrodzie.

Jan Karol Wolski

METODY OPERACYJNE POWIĘKSZANIA PRĄCIA

Przychodnia Lekarska „Novum” w Warszawie; Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; jkwolski@op.pl

Pomysł powiększania prącia ma swoje korzenie już w zamierzchłej przeszłości. Odniesieniem wielkości penisa dla starożytnych Greków i Rzymian był bożek Priap. Na wizerunkach z epoki na pierwszym planie eksponowano jego znacznej wielkości prącie w stanie erekcji. Przez stulecia mężczyźni patrzyli na to ze swoistym pożądaniem, marząc o takim rozmiarze. Nic więc dziwnego, że wraz ze stworzeniem podstaw nowoczesnej chirurgii i aseptyki zaczęły się rozwijać techniki operacyjne korygujące tę część ciała mężczyzny.

W pierwszej kolejności chirurgia prącia zajmowała się niwelowaniem skutków urazów, potem korekcją wad rozwojowych, a od wielu już lat także kosmetycznym powiększaniem penisa lub zmianą jego kształtu (ang. *cosmetic penile surgery*), co ma wpływać na zmianę lub poprawę jakości życia seksualnego.

Dzisiaj punktami odniesienia rozmiaru prącia są wyniki badań populacyjnych, a nie wizja artystyczna. *Ponchietti i wsp.* (Eur Urol. 2001, 39, 183–186) opublikowali „parametry techniczne” przeciętnego mężczyzny: długość w czasie zwiotczenia 5–13 cm (śr. 9 cm), w czasie erekcji 7,5–17,5 cm (śr. 12,5 cm) oraz obwód 8,5–11,5 cm (śr. 10 cm). Te wskaźniki są używane w czasie dyskusji z pacjentem na temat wielkości jego członka i możliwości powiększenia. Przed podjęciem postępowania chirurgicznego rozważa się użycie pompy próżniowej (ang. *vacuum*), rozciągaczy (ang. *penile stretcher*) lub iniekcji pod skórę prącia autologicznego tłuszczu pobranego drogą odsysania tkanki tłuszczowej (ang. *liposuction*) z okolic uda, podbrzusza lub pośladka.

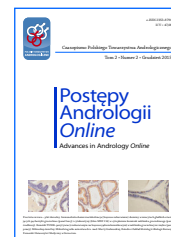
W środowisku urologów przyjęto wskazanie do chirurgicznego powiększenia prącia, jeśli długość penisa w czasie zwiotczenia nie przekracza 4 cm, choć generalnie jest to problem bardzo zindywidualizowany. Poza badaniem fizykalnym, niezwykle ważna jest rozmowa z mężczyzną o pogodzeniu jego oczekiwań z możliwościami chirurgii, a także ocena psychoseksualna, aby uniknąć operowania pacjenta z zaburzeniami psychicznymi.

Stosowane są techniki operacyjne wpływające na wielkość prącia: przecięcie więzadła wieszadłowego

prącia, plastyka Y-V skóry napletka, przecięcie wędzielka napletka, użycie płatów skórnych przemieszczonych, liposukcja, lipektomia, implant podżołądździowy, implanty błony białawej ciał jamistych, plastyka żołądździ. Ostatecznością jest implant ciał jamistych, który jest operacją radykalną. Według różnych źródeł, wspomniane techniki pozwalają na uzyskanie przyrostu długości od 2 do 5 cm. Pośród powikłań najpoważniejsze są martwica skóry i żołądździ, wymagające wieloetapowych zabiegów naprawczych.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

Informacje ogólne

Czasopismo „Postępy Andrologii Online” jest periodykiem ukazującym się co 6 miesięcy (półrocznik) w wersji elektronicznej. Czasopismo publikuje prace z zakresu fizjologii i patologii męskiego układu płciowego. Tematyka obejmuje zarówno zagadnienia kliniczne (etiopatogeneza, diagnostyka i terapia zaburzeń), jak i wyniki badań doświadczalnych. Czasopismo przyjmuje prace oryginalne, poglądowe oraz kazuistyczne. Ponadto będą zamieszczane listy do Redakcji, streszczenia i tłumaczenia publikacji anglojęzycznych, informacje o działalności Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, komunikaty informujące o konferencjach naukowych oraz sprawozdania i streszczenia prezentacji z kongresów i konferencji naukowych w Polsce i zagranicą.

Zasady recenzowania prac

Nadsyłane manuskrypty wstępnie ocenia Komitet Redakcyjny czasopisma. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi poniżej Redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły zostają zarejestrowane i są następnie przekazywane do oceny dwóm niezależnym recenzentom, z zachowaniem anonimowości autorów pracy i recenzentów. Przyjęcie pracy odbywa się na podstawie pozytywnych opinii obydwóch recenzentów. W przypadku rozbieżnych opinii Redakcja prosi o opinię trzeciego recenzenta. Autorzy zobowiązani są odnieść się do uwag recenzentów w ciągu 3 tygodni od daty otrzymania recenzji. Wszelka korespondencja z Autorami odbywa się drogą e-mailową.

Konflikt interesów

W pracy powinny być ujawnione wszelkie zobowiązania finansowe między Autorami i firmą, której produkt ma istotne znaczenie w nadesłanej pracy. Informacje te nie będą ujawniane recenzentom i nie wpłyną na decyzję o opublikowaniu pracy. Po akceptacji manuskryptu

informacje o źródłach finansowania powinny być umieszczone w stopce na pierwszej stronie manuskryptu.

Informacje o prawach autorskich

Autor/autorzy przesyłając manuskrypt wraz z ilustracjami i tabelami, automatycznie i nieodpłatnie przenosi/przenoszą na „Postępy Andrologii Online” i Polskie Towarzystwo Andrologiczne wszelkie prawa autorskie do wydawania oraz rozpowszechniania nadesłanych materiałów we wszystkich znanych formach i na wszystkich znanych polach eksploatacji, bez ograniczeń terytorialnych i językowych, pod warunkiem, że materiały te zostaną zaakceptowane do publikacji. Publikacja w całości ani żadna z jej części nie może być powielana, ani upowszechniana w jakikolwiek mechaniczny lub elektroniczny sposób bez pisemnej zgody Redaktora Naczelnego.

Ochrona danych osobowych

Nazwiska i adresy e-mail wprowadzane do serwisu czasopisma „Postępy Andrologii Online” będą wykorzystywane wyłącznie do celów publikacji ich prac i nie będą udostępniane do żadnych innych celów.

Sposób przygotowania manuskryptu

Nadsyłane prace mogą być pisane w **języku polskim** lub **angielskim**.

Wszystkie prace odnoszące się do badań na ludziach lub zwierzętach muszą być zaakceptowane przez odpowiednią Komisję Etyczną. Informacja o zgodzie właściwej Komisji Etycznej na przeprowadzenie badania i świadomej zgodzie pacjentów na udział w badaniu powinna znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody” w każdej pracy. Autorzy opisów przypadków są zobowiązani do nieujawniania personaliów opisywanych pacjentów, a w przypadku fotografii umożliwiających identyfikację pacjenta zawsze należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta na publikację jego wizerunku.

Liczbowe wartości i symbole wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI.

W manuskrypcie należy używać 12-punktowego fontu **Times New Roman**, z zachowaniem **1,5-punktowego odstępu** między wierszami i marginesami 2,5 cm z każdej strony. Strony należy numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron należy umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Należy zachować następujący **układ**: strona tytułowa (osobna strona), stosowane skróty (osobna strona), streszczenie i słowa kluczowe (do 5) w języku polskim i angielskim (osobna strona), tekst podstawowy, piśmiennictwo, podpisy rycin i tabel, materiał ilustracyjny.

Strona tytułowa powinna zawierać: stopień naukowy, imię i nazwisko autora (autorów) wraz z afiliacją, adres e-mail, kontaktowy numer telefonu każdego autora (należy podkreślić nazwisko autora do korespondencji), tytuł artykułu i skróconą wersję tytułu (w języku polskim i angielskim) (40 znaków ze spacjami).

Spis skrótów należy podać w języku polskim i angielskim w jednym akapicie, według kolejności alfabetycznej np.:

hESC – ludzkie embrionalne komórki macierzyste (ang. *human embryonic stem cells*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); RT-PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); itd.

Skróty użyte w tekście podstawowym po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu.

Streszczenie powinno zawierać najistotniejsze informacje wprowadzające czytelnika w publikowaną tematykę oraz wnioski końcowe (do 250 wyrazów). Nie należy używać skrótów.

Tekst podstawowy

Artykuł poglądowy powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki. Zaleca się uwzględnienie prac publikowanych w ostatnich 5–10 latach (ok. 60%) oraz w latach wcześniejszych (ok. 40%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 70. W manuskrypcie autorzy powinni zawrzeć własne przemyślenia, opinie i wnioski, a istotne informacje przedstawić w postaci schematów, tabel i rycin. Ponadto, artykuł mogą wzbogacić wyniki badań autorskich. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Artykuł oryginalny powinien zawierać opis własnych badań klinicznych lub doświadczalnych Autorów. Powinien składać się z takich podrozdziałów jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie. Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 20. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Praca kazuistyczna to krótka forma publikacji prezentująca ciekawe przypadki kliniczne i ich omówienie

oparte na własnych doświadczeniach praktyka klinicyści i doświadczeniach innych autorów. Streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Komunikat to krótka praca oryginalna zawierająca wstępne, ale istotne wyniki badań. W tego typu publikacjach streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Artykuł będący tłumaczeniem publikacji z języka angielskiego powinien dotyczyć najnowszych i istotnych pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego. Należy dołączyć zgodę redaktora naczelnego czasopisma, w którym artykuł został opublikowany i autora na tłumaczenie artykułu. Streszczenie artykułu powinno zawierać treść istotną do przekazania dla czytelników polskich (do 250 wyrazów).

List do Redakcji jest formą wyrażenia swojej opinii, a jednocześnie głosem w dyskusji na temat współczesnych zjawisk w świecie medycyny i nauki. Dopuszczalna liczba stron manuskryptu nie większa niż 3.

Piśmiennictwo należy podać w kolejności alfabetycznej, nie wprowadzając kolejnych numerów. Każdą pozycję piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Należy podać nazwisko autora (autorów) pisane kursywą z inicjałami imion, po których stawiana jest kropka. Jeśli jest do sześciu autorów, należy przytoczyć wszystkich. Powyżej tej liczby należy podać pierwszych sześciu autorów z dopiskiem i wsp. Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Oto przykłady, jak należy cytować książkę: 1) w całości, 2) fragment konkretnego rozdziału wraz z podaniem numerów stron, 3), 4) oryginalną pracę naukową, 5) oryginalną pracę naukową w czasopiśmie elektronicznym (data przeglądania i adres URL) i 6) stronę internetową (nazwa strony – materiału źródłowego, adres URL i datę wejścia na stronę):

1. Semczuk M., Kurpisz M. (red.): Andrologia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. Woźniak W., Bruska M., Kromer P.: Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe. W: Andrologia. Red. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.
3. Bungum M., Bungum L., Giwercman A.: Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. Asian J Androl. 2011, 13, 69–75.

4. Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. i wsp.: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. Arch Ital Urol Androl. 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638
5. Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. Postępy Androl Online. 2015, 2, 5–15. [przeglądany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
6. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.

Cytowane w tekście piśmiennictwo należy podać alfabetycznie w **okrągłych nawiasach, wymieniając pierwszego autora i podając rok publikacji**, np. (*Bungum i wsp.*, 2011; *Cheng i wsp.*, 2011).

Nazwiska autorów prac wprowadzone w tekście powinny być napisane kursywą, np.

„Według *Bungum i wsp.* (2011) należy wprowadzić określony algorytm leczenia niepłodności męskiej w zależności od standardowych parametrów seminologicznych i wyników otrzymanych na podstawie testu z wykorzystaniem oranżu akrydyny ujawniającego zaburzenia kondensacji chromatyny plemników (SCSA)...”

Materiał ilustracyjny obejmuje ryciny (wykresy, diagramy, zdjęcia, schematy) oraz tabele opatrzone tytułami i podpisami. W przypadku rycin zarówno tytuł, jak i opis powinny być umieszczone pod rycinami, a w przypadku tabel nad tabelami. Tytuł tabeli należy wytłuszczyć. Podpisy rycin i tabel oraz ich tytuły, a także informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim (dotyczy prac w języku polskim). Ryciny i tabele powinny być opatrzone numerami zgodnie z kolejnością odniesień w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele (numery arabskie). Skrót Ryc. (pisany kursywą) wprowadzamy w podpisie pod rycinami, natomiast w tytule tabeli nie stosujemy skrótu Tab., lecz Tabela. Nie stosujemy w tekście podstawowym skrótów ryc. lub tab., lecz rycina lub tabela.

Mikrofotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery muszą być wyraźnie uwidocznione na tle. Zdolność

rozdzielcza mikrofotografii nie powinna być mniejsza niż 300 dpi. Stosowane znaki do opisu danej ryciny powinny być ujednolicone w całym artykule.

Stosowane oznaczenia i skróty na rycinach i w tabelach powinny być wyjaśnione w opisie rycin i tabel, niezależnie do ich rozwinięcia w tekście podstawowym.

Uwaga: pojedyncze ryciny bądź ryciny złożone z kilku zdjęć, wykresów, diagramów lub schematów należy zintegrować z wewnętrznymi oznaczeniami.

Rozmiary rycin i tabel: szerokość rycin i tabel powinna wynosić **17,3 cm** lub **8,3 cm**, natomiast ich długość nie powinna przekraczać **24,5 cm**. Tekst będzie składany dwukolumnowo, dlatego też szerokość rycin i tabel nie może przekraczać szerokości jednego lub dwóch łamów, z kolei długość może być dowolna, ale nie większa niż długość łamu; wielkość powierzchni zadrukowanej na stronie formatu A4 będzie wynosiła **24,7 cm/17,5 cm**.

■ Przesyłanie prac do Redakcji

Prace należy przesłać elektronicznie na adres redaktora naczelnego: mpiasecka@ipartner.com.pl

Tekst podstawowy, piśmiennictwo oraz podpisy rycin i tabel powinny być umieszczone w jednym pliku (*Word*), natomiast każda rycina (format *CDR*, *TIF*, *JPG*) i tabele (*Word*) w osobnych plikach. Tytuł pliku zawierający tekst manuskryptu powinien zawierać nazwisko autora do korespondencji oraz pierwsze słowa tytułu artykułu, natomiast tytuły plików zawierające ryciny i tabele, obok nazwiska autora, powinny zawierać numery rycin i tabel.

Do pracy należy dołączyć oświadczenie, że m.n. praca nie została opublikowana lub skierowana do publikacji w innym czasopiśmie, została zaaprobowana przez wszystkich współautorów (**wymagane są podpisy wszystkich autorów**) oraz zostały ujawnione wszelkie źródła finansowania (oświadczenie dostępne na stronie internetowej <http://www.postepyandrologii.pl>).

■ Inne uwagi

Prace będą publikowane w kolejności otrzymywania, jednak redakcja zastrzega sobie prawo zmian uzasadnionych treścią drukowanego numeru. Ponadto zastrzega sobie prawo wprowadzenia poprawek stylistycznych i dotyczących mianownictwa oraz stosowanych skrótów bez uzgodnienia z autorem.

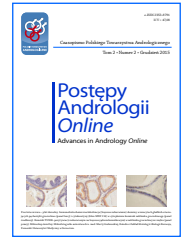


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



RECENZENCI PRAC OPUBLIKOWANYCH W 2015 R.

Szymon Bakalczuk
Małgorzata Dobrzyńska
Monika Frączek
Grzegorz Jakiel
Małgorzata Kotwicka
Małgorzata Kotula-Balak
Krzysztof Kula
Maciej Kurpisz
Gabriela Meleń-Mucha
Maria Szarras-Czapnik
Renata Walczak-Jędrzejowska