

Received: 06.02.2020
Accepted: 28.09.2020
Published: 07.04.2021

Diagnostyka i leczenie niedoboru testosteronu u mężczyzn na podstawie wytycznych europejskich i amerykańskich towarzystw urologicznych

Diagnosis and Management of Testosterone Deficiency in men: A review of the European and American Urology Associations

Jarosław Mielewczyk, Elżbieta Świętochowska, Zofia Ostrowska, Igor Miczek

Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie:

Niejednoznaczne dane dotyczące zarówno terminologii, diagnostyki, jak i leczenia niedoboru testosteronu u mężczyzn, skłoniły autorów do podjęcia próby krytycznej analizy dotychczasowej wiedzy. Aktualne wytyczne zarówno Amerykańskiego jak i Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU i AUA) określają terapię testosteronem jako skuteczną i bezpieczną. Jednak wiele doniesień wskazuje na negatywne skutki tej terapii budząc niechęć do jej stosowania przez lekarzy i potencjalnych pacjentów, głównie w obawie przed rozwojem u tych chorych raka gruczołu krokowego i incydentów sercowo-naczyniowych. Najwięcej wątpliwości zaobserwowano po opublikowaniu w 2013 i 2014 r. dwóch badań retrospektywnych, skutkiem czego było przerwanie terapii u wielu pacjentów, u których obserwowano korzystne działanie terapii testosteronem. Ponadto, u wielu mężczyzn ze wskazaniami do leczenia testosteronem, terapii tej nie zastosowano, w obawie o ich bezpieczeństwo. Najnowsze dane obaw tych jednak nie potwierdzają. W ponad 100 opublikowanych niedawno pracach naukowo-badawczych wykazano korzystny wpływ terapii testosteronem. Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (AACE) i Amerykańskie Kolegium Endokrynologii (ACE) opracowały wspólnie własną ocenę piśmiennictwa stwierdzając, że nie ma przekonujących dowodów na to, że terapia testosteronem zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Tożsame wnioski płyną z aktualnych wytycznych EAU i AUA.

Słowa kluczowe:

diagnostyka, terapia, niedobór testosteronu, mężczyźni

Summary:

Ambiguous data on both terminology, diagnostics, and treatment of testosterone deficiency in men prompted us to attempt a critical analysis of existing knowledge on this subject.

Current guidelines of both American and European Association of Urology (AUA, EUA) define testosterone therapy as effective and safe. However, media reports and some scientific reports indicating negative effects of the abovementioned therapy arouse aversion to its use by doctors and potential patients for fear of developing prostate cancer or cardiovascular incidents. The peak of scepticism about testosterone therapy was observed after the publication in 2013 and 2014, respectively, two retrospective data analysis on this topic, which resulted in the discontinuation of therapy in many patients with long histories of benefits from testosterone therapy. In addition, in many men with indications for testosterone therapy, this treatment was not used for fear of patient safety. However, the latest data on these concerns do not confirm any negative effects.

	More than 100 recently published scientific studies have shown the beneficial effects of testosterone therapy on many aspects of health. The American Society of Clinical Endocrinologists (AACE) and the American College of Endocrinology (ACE) have jointly developed their own literature assessment, stating that there is no convincing evidence that testosterone therapy increases the risk of cardiovascular incidents. The same conclusions can be drawn from the current EAU and AUA guidelines.
Keywords:	diagnostic, therapy, testosterone deficiency, men
GICID	01.3001.0014.8308
DOI:	10.5604/01.3001.0014.8308
Word count:	6 222
Tables:	4
Figures:	–
References:	60

Adres autora: Jarosław Mielewczyk, Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze; e-mail: biolmedzab@sum.edu.pl

Wykaz skrótów: **AACE** – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (American Association of Clinical Endocrinologists); **ACE** – Amerykańskie Kolegium Endokrynologii (American College of Endocrinology); **ADAM** – kwestionariusz niedoboru androgenów u starzejących się mężczyzn (Androgen Deficiency in Aging Male questionnaire); **AI** – inhibitory aromatazy (aromatase inhibitors); **AR** – receptor androgenowy (androgen receptor); **AUA** – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (American Association of Urology); **BMD** – gęstość mineralna kości (bone mineral density); **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index); **CBG** – transkortyna (transcortin); **E** – estrogeny (estrogens); **E2** – 17β-estradiol (17β-oestradiol); **ED** – zaburzenia erekcji (erectile dysfunction); **EMA** – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency); **EUA** – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology); **FSH** – hormon folikulotropowy, folikulotropina (follicle-stimulating hormone, folokulotropin); **FT** – wolny testosteron (free testosterone); **GKS** – glikokortykosteroidy (corticosteroids); **Hb** – hemoglobina (hemoglobin); **hCG** – ludzka gonadotropina kosmówkowa (human choriongonadotropin); **Ht** – hematokryt (hematocrit); **LH** – hormon luteinizujący, lutropina (luteinising hormone, lutropin); **LOH** – hipogonadyzm późny (late-onset hypogonadism); **PCa** – rak gruczołu krokowego (prostatic carcinoma); **PSA** – swoisty antygen sterczowy (prostate-specific antigen); **RA** – receptor androgenowy (androgen receptor); **SHBG** – globulina wiążąca hormony płciowe (sex hormone binding globuline); **SERM** – selektywne modulatory receptora estrogenowego (selective estrogen receptor modulators); **T2D** – cukrzyca typu 2 (diabetes type 2); **TD** – niedobór testosteronu (testosterone deficiency); **TT** – testosteron całkowity (total testosterone); **TU** – undecylan testosteronu (undecylane testosterone); **ŻChZZ** – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

METODOLOGIA

Ze względu na mnogość dostępnych danych, a zwłaszcza dużą zmienność interpretacji wyników badań dotyczących wpływu niskiego stężenia testosteronu oraz leczenia tego stanu preparatami testosteronu, w pracy wykorzystano najbardziej wiarygodne źródła. Są to: aktualizacje wytycznych EUA [10] (praca oparta na 197 źródłach, opublikowana w 2018 r.), wytyczne AUA [32] (praca oparta na 449 źródłach, opublikowana w 2018 r.) oraz zawartego jednomyślnie w 2016 r. konsensusu Światowych Eksper-tów pod auspicjami Kliniki Mayo [30] (praca oparta na 87 źródłach).

TERMINOLOGIA

Hipogonadyzm męski: klasycznie jest klasyfikowany zgodnie z miejscem zaburzenia na poziomie: jąder (hipogonadyzm pierwotny); podwzgórza i/lub przysadki mózgowej (hipogonadyzm wtórny); podwzgórza, przysadki i gonad (powszechny w hipogonadyzmie późnym – LOH); docelowych organów androgenowrażliwych (niewrażliwość /oporność na androgeny). Klasyczna terminologia wymaga jednak zmian, zwłaszcza rozbudowania o pojęcie: niedobór testosteronu (TD). Konieczne jest także rozróżnienie terminu: niskie stężenie testosteronu – stężenie TT < 300 ng/dL z terminem: niedobór testosteronu – niskie

Tabela 1. Objawy związane z niskim stężeniem testosteronu u mężczyzn

Fizyczne	Seksualne *	Pozostałe
- zmniejszona objętość jąder - niepłodność męska - zmniejszone owłosienie ciała - ginekomastia - zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała - spadek siły mięśniowej - otyłość trzewna - zespół metaboliczny - cukrzyca typu 2 (T2D) ^ - zmniejszenie gęstości mineralnej kości - łagodna niedokrwiłość - utrata włosów, zmniejszenie zarostu - zmniejszenie wydolności - męczliwość (szczególnie zmęczenie popołudniowe)	- spadek libido i aktywności seksualnej - zaburzenia erekcji	- spadek motywacji - spadek zdolności zapamiętywania i koncentracji - objawy depresyjne, depresja - drażliwość, zmiany nastroju - zaburzenia snu - zaburzenia łaknienia - zły ogólny stan zdrowia

* objawy seksualne są najbardziej spójnymi objawami związanymi z niedoborem testosteronu [30, 58]

^ zaleca się, by u mężczyzn z T2D oznaczać stężenie testosteronu całkowitego (TT) [14, 32]

stężenie testosteronu połączone z występowaniem objawów niedoboru testosteronu. Jeżeli występują objawy związane z niskim stężeniem testosteronu, a jego stężenie utrzymuje się np. w granicach 400 ng/dL, można (mimo niespełnienia przesłanki: TT < 300 ng/dL) postawić diagnozę TD na podstawie występowania objawów (mimo iż stężenie TT mieści się w zakresie wartości referencyjnej) [30]. Jako wartość referencyjną przyjmuje się dla mężczyzn zakres stężeń TT 260–1000 ng/dL, a FT 50–210 pg/mL.

Terapia testosteronem: wszystkie terapie mające na celu zwiększenie jego stężenia w krążeniu, w tym testosteronem egzogennym, SERM, hCG, AI.

WSTĘP

Niedobór testosteronu (TD) jest dobrze poznanym, poważnym stanem medycznym, który wpływa negatywnie na seksualność, reprodukcję, ogólny stan zdrowia, jakość życia, sprawność fizyczną, libido oraz powoduje zaburzenia erekcji i upośledza ogólną aktywność seksualną [10, 18, 30, 32]. Objawy wynikają z niewielkiego stężenia testosteronu, niezależnie od pierwotnej przyczyny tego niedoboru [30].

Objawy związane z niskim stężeniem TT, to zarówno objawy fizyczne, poznawcze, jak i seksualne. W żadnym z wymienionych wcześniej źródeł nie znaleziono opisu korzystnych dla zdrowia skutków obniżonego stężenia testosteronu. Natomiast opis następstw negatywnych jest bardzo szeroki; na podstawie wytycznych zebrany w tabeli 1. Ponieważ objawy te są nieswoiste, w procesie diagnostycznym należy wyniki badania klinicznego obowiązkowo poprzeć zleceniem odpowiednich badań hormonalnych. Prawdopodobieństwo obecności wielu z tych objawów znacząco wzrasta wraz z obniżaniem się stężenia TT [10]. Najczęstszymi objawami związanego z wiekiem obniżonego stężenia testosteronu są: zmniejszone pożądanie seksualne i zmniejszona aktywność seksualna, ED, utrata siły, wahania nastroju [10, 18, 58].

Obniżone stężenie TT u mężczyzn często stwierdza się w przedstawionych niżej chorobach i/lub zaburzeniach metabolicznych.

Depresja. U mężczyzn ze zdiagnozowaną depresją częściej obserwuje się niskie stężenie TT niż u mężczyzn bez depresji [1, 12, 17, 32, 38, 45]. Starsi mężczyźni, u których stwierdzono niskie stężenie TT są trzykrotnie bardziej narażeni na depresję w porównaniu do mężczyzn z prawidłowymi stężeniami tego hormonu [32]. Wykazano ponadto, że niskie stężenie TT jest istotnym niezależnym predyktorem początku depresji [32].

Otyłość. Otyli mężczyźni są prawie pięciokrotnie bardziej narażeni na występowanie niskiego stężenia TT niż mężczyźni nieotyli [5, 6, 7, 22, 32, 50]. U około 33% mężczyzn z nadwagą/otyłością stężenia TT były niskie (< 300 ng/dL) w porównaniu do mężczyzn z prawidłową masą ciała, u których odsetek ten wynosił 6,4% [7, 32].

Zaburzenia seksualne. U 23–36% mężczyzn z zaburzeniami seksualnymi stwierdzono obniżone stężenie TT w porównaniu do grupy zdrowych rówieśników [10, 19].

Ginekomastia. Ginekomastia może być oznaką niskiego stężenia TT [32].

Niepłodność męska. Obniżone stężenie TT powszechnie występuje u mężczyzn zgłaszających się do leczenia z powodu niepłodności [32, 48].

HIV. Wśród mężczyzn HIV-seropozytywnych stwierdza się wyższy odsetek pacjentów z TD niż w populacji ogólnej [9, 32].

Obniżone stężenie TT powszechnie występuje u mężczyzn z T2D, zespołem metabolicznym, chorobami sercowo-naczyniowymi [7, 12, 25, 31, 52], a także u mężczyzn z przewlekłą niewydolnością nerek [52].

Tabela 2. Wpływ niezdiagnozowanego/nieleczonego niedoboru testosteronu na zdrowie

wg Kliniki Mayo (w nawiasach wartości progowe)	wg AUA
Spadek libido (TT < 433 ng/dL)	Zwiększone ryzyko osteoporozy, osteopenii, spadku gęstości mineralnej kości
Wzrost tłuszczu trzewnego (TT < 346 ng/dL)	Znaczny wzrost narażenia na nadciśnienie tętnicze
Zwiększona częstość występowania T2D (TT < 288 ng/dL)	W metaanalizach i badaniach retrospektywnych wykazano silną korelację ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych
Zwiększona częstość występowania depresji (TT < 288 ng/dL)	Znacznie zwiększona zapadalność na dyslipidemię
Zaburzenia erekcji (TT < 231 ng/dL)	Zwiększona częstość zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu

Metaanaliza obejmująca pięć badań wykazała, że u mężczyzn po chemioterapii stężenie TT znacznie się obniża w porównaniu do mężczyzn bez chemioterapii (średnia różnica w stężeniach TT wynosiła 109 ng/dL) [32]. Dowiedziono również, że po długotrwałym stosowaniu GKS u mężczyzn bardzo często dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia TT w porównaniu z mężczyznami, którzy nie byli poddani takiemu leczeniu [21, 26, 27]. Niskie stężenia TT u mężczyzn obserwowano także po długotrwałym stosowaniu opioidów, alkoholu, marihuany [10].

EPIDEMIOLOGIA I FARMAKOEKONOMIKA NIEDOBORU TESTOSTERONU

Niedobór testosteronu jest globalnym problemem zdrowia publicznego [30]. Badania populacyjne nie wykorzystują standardowej metodologii, co utrudnia ustalenie częstości występowania TD. Częstość występowania niskiego stężenia TT znacznie różni się między poszczególnymi badaniami, wynosi bowiem 2–50% [2, 32, 33, 58].

Wykazano, że zaburzenia erekcji są jednym z głównych powodów podejmowania przez mężczyzn decyzji o podaniu się terapii testosteronem [32]. Potrzebne są badania ewentualnego korzystnego wpływu terapii testosteronem na wydatki ponoszone na ochronę zdrowia publicznego. TD bowiem obciąża bardzo budżet ochrony zdrowia. W jednym z badań amerykańskich wyliczono, iż terapia testosteronem u mężczyzn z TD przyniosłaby w ciągu 20 lat oszczędności dla systemu ochrony zdrowia w USA 190–525 miliardów USD, głównie przez obniżenie wydatków na leczenie otyłości [31].

PODSTAWOWA DIAGNOSTYKA NIEDOBORU TESTOSTERONU

Podstawowe badania laboratoryjne, które należy zlecić po stwierdzeniu objawów sugerujących niedobór testosteronu to:

- TT (dwukrotny, ranny pomiar w kilkudniowych odstępach).

- Ht – wyjściowy Ht > 50% nakazuje wyjaśnienie etiologii (np.: nadkrwistość prawdziwa, obturacyjny bezdech senny, nikotyzm) i normalizację Ht przed rozpoczęciem leczenia.
- LH – może pomóc w ustaleniu etiologii TD, jest także ważnym czynnikiem decydującym o tym, czy należy pogłębić diagnostykę. Niskie lub prawidłowe stężenie LH wskazuje na wtórną przyczynę niskiego stężenia TT, natomiast podwyższone stężenie LH wskazuje na przyczynę pierwotną. Powyższe różnicowanie jest ważnym czynnikiem przy podejmowaniu decyzji o dalszej ocenie stanu pacjenta.

Niektórzy pacjenci z nieadekwatnie niskimi (w stosunku do niskiego stężenia T) stężeniami LH, mogą się okazać kandydatami do zastosowania SERM w leczeniu TD.

Rozpoznanie TD powinno obejmować ocenę stanu klinicznego pacjenta, która powinna być wzbogacona testami biochemicznymi. Stosowanie jednolitego proggu TT u wszystkich osób jako podstawowego narzędzia do diagnozowania TD nie ma podstaw naukowych i jest odradzane [30]. TT < 300 ng/dL jest uzasadnioną granicą do powzięcia podejrzenia TD. Jednak diagnozę TD, zgodnie z zaleceniami, należy postawić dopiero na podstawie wyników dwóch pomiarów stężenia TT w godzinach rannych i obecności objawów TD [32].

W przypadku rozbieżności między wynikami pomiaru TT a objawami, należy oznaczyć FT lub wyliczyć biodostępność T w celu wykluczenia TD przy utrzymywaniu się TT w zakresie referencyjnym.

Należy przy tym pamiętać, że:

- TT reprezentuje łącznie T związany z: albuminami osocza (50% TT), SHBG (44% TT), CBG (4% TT) oraz 2–4% FT
- siła wiązania T przez SHBG jest większa niż przez CBG czy albuminy, dlatego zwiększone stężenie SHBG może znacząco ograniczyć biodostępność T.

Na zwiększenie (a) lub zmniejszenie (b) osocznego stężenia SHBG może mieć wpływ wiele sytuacji klinicznych. Najczęstsze z nich to:

a) starzenie się, przewlekłe choroby wątroby, niektóre leki przeciwpadaczkowe,

b) T2D, otyłość, steroidy anaboliczne, zespół nerczycowy, GKS.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi, badanie prostaty, ocenę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i ewentualne występowanie ginekomastii [10].

W diagnostyce TD nie zaleca się stosowania kwestionariuszy typu ADAM [32].

Czynniki wpływające na wynik oznaczenia stężenia TT

Rytm okołodobowy

Najwyższe wartości TT występują rano, 32-39% dobowego obniżenia TT następuje w ciągu pierwszych 30 minut po przebudzeniu.

Wiek

Z wiekiem wahania TT u mężczyzn zmniejszają się (wartości TT oznaczone o 16:00 u mężczyzn w wieku 30-40 lat są o 20-25% niższe od wartości oznaczonych o 08:00, podczas gdy u mężczyzn w wieku 70 lat występuje jedynie 10% obniżenie stężenia TT).

Ostre infekcje dróg oddechowych

Mogą powodować obniżenie TT o 10-30%.

Pogłębiona diagnostyka TD

W zależności od wyników podstawowych badań laboratoryjnych EUA oraz AUA zalecają wykonanie dodatkowych badań:

E2 - przed rozpoczęciem leczenia testosteronem pacjentów, u których występują objawy ginekomastii.

PRL – u pacjentów z niskim TT połączonym z niskim/prawidłowym LH. Hiperprolaktynemia jest wprawdzie rzadką, ale dobrze poznaną przyczyną wtórnego niedoboru testosteronu. Pacjenci z utrzymującym się wysokim stężeniem PRL o nieznanym etiologii powinni zostać poddani głębszej ocenie pod kątem zaburzeń endokrynologicznych, gdyż hiperprolaktynemia może spowodować niepłodność, zaburzenia seksualne i ginekomastię.

FSH – u pacjentów zainteresowanych zachowaniem płodności (podwyższony poziom FSH sugeruje nieprawidłową spermatogenezę i jest wskazaniem do wykonania spermogramu).

PSA – u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat przed rozpoczęciem leczenia testosteronem w celu wykluczenia PCa.

U mężczyzn z utrzymującą się hiperprolaktynemią łącznie z niskim stężeniem TT (< 150 ng/dL) i nieoznaczalnym stężeniem FSH/LH, należy wykonać badanie przysadki metodą rezonansu magnetycznego.

Badanie cytogenetyczne. U pacjentów z bardzo wysokim stężeniem LH (bez oczywistej przyczyny, takiej jak np. chemioterapia) należy zbadać kariotyp celem wykluczenia zespołu Klinefeltera. Tak samo należy postąpić w przypadku pacjentów z niskimi stężeniami gonadotropin – celem wykluczenia zespołu Kallmana.

Polimorfizm genu kodującego AR. Jednym z ważnych zagadnień diagnostycznych są także różne fenotypy wrażliwości na androgeny, głównie ze względu na wrażliwość receptorów androgenowych. Jednym z nich jest polimorfizm powtórzeń CAG w egzonie 1 genu AR. Odpowiedź androgenowa na dowolne stężenie testosteronu w surowicy (endo- lub egzogenne) zmniejsza się ze wzrostem liczby powtórzeń CAG [13, 47].

Wpływ niezdiagnozowanego/nieleczonego TD na zdrowie przedstawiono w tabeli 2.

ZALECENIA, CELE, WSKAZANIA I PRZECIWSKAZANIA DO LECZENIA TESTOSTERONEM

Zalecenia

Przed zaoferowaniem terapii testosteronem zaleca się poinformowanie pacjenta o:

- modyfikacji stylu życia jako jednej ze strategii leczenia. Warto podkreślić, że wytyczne EUA zalecają rozpoczęcie terapii farmakologicznej TD dopiero po braku skuteczności działań nefarmakologicznych,
- oczekiwanych korzyściach i działaniach niepożądanych leczenia,
- zwiększonym ryzyku erytrocytozy,
- braku dowodów łączących leczenie testosteronem z rozwojem PCa,
- braku dowodów łączących terapię testosteronem z częstszym występowaniem ŻChZZ,
- konieczności zgłaszania podczas wizyt kontrolnych wszelkich objawów sercowo-naczyniowych, takich jak ból w klatce piersiowej, duszność, zawroty głowy, przemijająca utrata przytomności,
- terapii testosteronem może spowodować poprawę funkcji erekcji, zwiększyć popęd płciowy, BMD oraz beztłuszczową masę ciała, zmniejszyć objawy depresyjne,

Tabela 3. Wpływ terapii testosteronem na zdrowie

wg EUA	wg AUA	wg Kliniki Mayo
- rzadsze występowanie migotania przedsionków - rzadsze objawy depresyjne - korzystny wpływ na niektóre czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego - rzadsze występowanie zawału mięśnia sercowego - zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej - zmniejszenie tkanki tłuszczowej, obwodu w pasie, BMI i poprawa profilu lipidowego - pozytywny wpływ na nastrój	- poprawa funkcji erekcji - wzrost popędu seksualnego (o 31%) - zwiększenie masy mięśniowej i zmniejszenie masy tłuszczowej bez ogólnych zmian BMI - łagodna poprawa wskaźników depresji - poprawa nastroju	- pozytywny wpływ na BMD - wzrost masy mięśniowej u młodszych jak i starszych mężczyzn - poprawa funkcji seksualnych (mniejsza u mężczyzn starszych, ale obecna niezależnie od wieku) - starsi mężczyźni dobrze reagują na terapię testosteronem, podobnie jak młodszy mężczyźni

- niskie stężenie testosteronu jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, nie można jednak ostatecznie stwierdzić czy terapia testosteronem zwiększa lub zmniejsza ryzyko tych chorób,
- u pacjentów zainteresowanych przyszłą płodnością, należy podkreślić bardzo duże prawdopodobieństwo bezpłodności jako następstwo terapii testosteronem oraz poinformować o alternatywie w postaci terapii z użyciem hCG i SERM,
- omówić z pacjentami stosującymi testosteronowe preparaty miejscowe (żele, kremy) ryzyko przypadkowego przeniesienia leku na inne osoby,
- preparat leczniczy wybierać na podstawie wspólnej decyzji z pacjentem [10, 32].

Cele

Podstawowym celem leczenia TD jest złagodzenie objawów klinicznych, przywrócenie fizjologicznych funkcji zależnych od androgenów oraz poprawa jakości życia, np. dobrego samopoczucia, funkcji seksualnych, siły mięśni [10].

Za biochemiczny cel terapii należy przyjąć TT w zakresie 450–600 ng/dL dla wszystkich grup wiekowych, z towarzyszącą poprawą lub ustąpieniem objawów TD. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych przemawiających za zwiększeniem dawki testosteronu do zakresu ponadfizjologicznego w dążeniu do zwiększenia skuteczności leczenia.

W tabeli 3 zestawiono dane odnoszące się do wpływu terapii testosteronem na stan zdrowia leczonych pacjentów. Opinia o terapii testosteronem, że: „korzyści nie są udowodnione”, jest fałszywa [30].

Wskazania

Wytyczne zamieszczone w analizowanych źródłach są prawie jednomyślne, kiedy należy włączyć farmakologiczne leczenie TD. Ważnym odstępstwem od tej jednomyślności są wytyczne EUA, które jednoznacznie formułują

zalecenie leczenia testosteronem tylko wtedy, gdy normalizacja masy ciała/stylu życia/chorób współistniejących nie przyniosła normalizacji stężenia TT. Zarówno wytyczne AUA jak i Mayo Clinic dopuszczają leczenie testosteronem jako pierwszą linię terapii TD, uwzględniając te, które nieuwzględniono w wytycznych EUA: TD może nie tylko być skutkiem braku normalizacji masy ciała/stylu życia/chorób współistniejących, ale może też być ich przyczyną.

Przeciwwskazania do terapii testosteronem:

- zaawansowany PCa,
- Ht > 54%,
- ciężka przewlekła niewydolność serca (NYHA IV),
- nowotwór piersi w wywiadzie,
- pacjent pragnie zachować płodność,
- okres 3–6 miesięcy od wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [10, 32].

Nadmierny wzrost Hb/Ht jest najczęstszym niepożądanym skutkiem terapii testosteronem, jego następstwem jest bowiem zwiększone ryzyko zakrzepicy. Podczas terapii testosteronem wartości Hb/Ht wzrastają w pierwszych 6 miesiącach, a następnie wykazują tendencję do plateau [32]. Stymulację erytropoezy obserwuje się zarówno u mężczyzn młodszych jak i starszych, jednak u starszych mężczyzn zjawisko to jest bardziej nasilone [10].

Niektóre badania wykazały, że mężczyźni z umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca (NYHAIII) mogą odnieść korzyści z niskich dawek testosteronu. Dawki te przywracają fizjologiczny zakres stężenia tego hormonu [4, 25, 39]. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o leczeniu mężczyzn z przewlekłą niewydolnością serca, ważne jest, aby pacjent był poddawany regularnym badaniom dotyczącym zarówno oceny klinicznej, jak i regularnym pomiarom wartości TT i Ht. Istotnym jest spostrzeżenie, że obniżone stężenie testosteronu zwiększa liczbę ponownych hospitalizacji oraz zwiększa śmiertelność mężczyzn z niewydolnością serca [44].

Terapia egzogennym testosteronem zakłóca spermatogenezę i może wywołać oligospermie lub azospermie. Dlatego nie powinna być stosowana u mężczyzn chcących

Tabela 4. Dostępne w Polsce preparaty testosteronu, hCG, SERM i AI (06.05.2020)

Grupa	Nazwa handlowa	Wskazanie do stosowania w leczeniu TD wg ChPL	Droga podania	Odstępy między dawkami	Mechanizm działania	Zalety	Wady	Substancja czynna
Testosteron	Andropo, Testavan, Testim		żel	1 dzień		umożliwia zachowanie fizjologicznego rytmu okołodobowego	koszt, możliwość przeniesienia leku na inne osoby	testosteron
	Testosteronum prolongatum	TAK	i.m.	2-4 tyg.	analogiczny do testosteronu endogennego	• najczęściej w TD stosowany w praktyce lekarskiej preparat testosteronu • zalety: koszt, odstępy między dawkami		enantian testosteronu
	Nebido		i.m.	10-14 tyg.		odstępy między dawkami	koszt	
	Undestor Testocaps		p.o.	0,5 dnia		najlepiej tolerowana przez pacjentów droga podania	koszt	undecylan testosteronu
	Omnadren		i.m.	1-4 tyg.			duże wahania TT w czasie terapii	mieszanina czterech estrów testosteronu
hCG	Ovitrelle		s.c.		analogiczny do LH (stymulacja komórek Leydiga do syntezy testosteronu)			rekombinowana gonadotropina kosmówkowa
	Pregnyl	NIE	i.m. s.c.					
SERM	Tamoxifen (różni producenci), Nolvadex		p.o.		kompetycyjna inhibicja podwzgórzowych i przysadkowych receptorów estrogenowych, zwiększające wydzielanie gonadotropin			tamoksyfen
	Faslodex, Fulvestrant	NIE	i.m.					fulwestrant
	Clostilbegyt		p.o.	ustalane indywidualnie		Brak rejestracji do leczenia mężczyzn w Polsce		cytrynian kłomifenu
AI	Anastrozol (różni producenci), Apo-Nastrol, Arimidex, Atrozol, Egistrozol		p.o.		inhibicja aromatazy w szlaku steroidogenezy, hamująca syntezę E2 i estronu (w >80%) z androstendionu i testosteronu, a to zwiększa dostępność substratu do syntezy DHT			anastrozol
	Symex, Etadron, Glandex Aromek Clarzole, Etruzil, Lametta, Letrozole Bluefish, Lortanda, Symletrol	NIE						eksemetan letrozol

zachować płodność. W ciągu 12-miesięcznej obserwacji (średnio po 120 dniach), stwierdzono hamowanie spermatogenezy aż u 98% badanych mężczyzn, a azoospermie – u 40% pacjentów [57]. Domięśniowe podawanie enantanu testosteronu w dawkach 200 mg/tydzień spowodowało zmniejszyło stężenie T wytwarzanego w gonadach o 94% w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia [60].

Przeciwwskazaniami do terapii testosteronem nie są: sytuacje rozumiane jako przeciwwskazania do leczenia testosteronem, co do których wg m.in. wytycznych EUA, AUA oraz Kliniki Mayo istnieją obecnie jednoznaczne dowody na to, że nimi nie są:

- nie ma podstaw naukowych do ograniczeń stosowania terapii testosteronem w związku z wiekiem,
- obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia terapii testosteronem,
- dowody nie potwierdzają zwiększonego ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii testosteronem,
- dwa duże badania retrospektywne nie wykazały żadnych dowodów na to, że leczenie testosteronem wiąże się ze zwiększoną częstością występowania ŻChZZ [3, 46],
- leczenie testosteronem w szerokim zakresie dawek nie wykazuje działania proaterogenego [42].

Przez wiele dziesięcioleci największą obawę przed stosowaniem terapii testosteronem budziła szeroko rozpowszechniana opinia, że terapia ta sprzyja rozwojowi PCa lub przyspiesza rozwój już istniejącego PCa. Należy podkreślić, że błędna opinia opierała się głównie na interpretacji danych pochodzących wyłącznie z publikacji wydanej w 1941 r. Ponadto:

- kontrolowane randomizowane badania potwierdzają hipotezę, że leczenie testosteronem nie powoduje zmian histologicznych gruczołu krokowego,
- leczenie testosteronem nie zwiększa ryzyka PCa,
- nie wykazano zwiększonego ryzyka nawrotu PCa u pacjentów po prostatektomii/radioterapii. Wcześniej sze obawy, że leczenie testosteronem może zwiększyć ryzyko PCa są sprzeczne z wynikami wielu metaanaliz [10, 30, 32],

LEKI WYKORZYSTYWANE W TERAPII NIEDOBORU TESTOSTERONU

Wszystkie produkty wykorzystywane w leczeniu TD zawierają tę samą substancję czynną – testosteron, różnią się jednak właściwościami farmakokinetycznymi i drogą podania.

W początkowym okresie terapii należy stosować krótko działające preparaty, co umożliwi szybkie przerwanie

leczenia w razie wystąpienia działań niepożądanych oraz pozwala na szybkie korekty i precyzyjne dobieranie dawek.

Po ustaleniu właściwej dawki, należy stosować TU, który jest dostępny jako domięśniowy preparat długo działający (okres półtrwania 90 ±40 dni).

W ogólnosiłowym badaniu IPASS, obejmującym 1438 mężczyzn, oceniono wpływ domięśniowego podawania TU przez 9-12 miesięcy. Terapia była skuteczna i dobrze tolerowana przez badanych mężczyzn z wyraźną poprawą funkcji psychoseksualnych i zmniejszeniem obwodu talii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: wzrost Ht, zwiększenie stężenia PSA (bez zaobserwowania PCa) oraz ból w miejscu wstrzyknięcia, które zaobserwowano odpowiednio u: 12 i 6% mężczyzn [60]. Przepisując pacjentom krótko działające, domięśniowe preparaty testosteronu (cypionat, enantan), należy zachować ostrożność, gdyż częściej niż preparaty długo działające wywołują erytrocytozę [37].

Pacjentów z TD, u których stwierdzono niskie stężenie LH, można uznać za odpowiednich do zastosowania terapii SERM. Dotyczy to zwłaszcza tych pacjentów, którzy chcą zachować płodność [27]. SERM to środki doustne, które blokują sprzężenie zwrotne E2, zwiększając wydzielanie LH. Cytrynian klomifenu, najpowszechniej stosowany SERM, ma bardzo dużą skuteczność biochemiczną i kliniczną. Wywołuje wzrost stężenia testosteronu podobny do tego, jaki uzyskuje się po zastosowaniu żelu testosteronowego [49], zapobiegając jednocześnie oligospermii [40, 54, 55, 56]. Jest ponadto znacznie tańszy niż żel testosteronowy. U mężczyzn z TD, którzy chcą utrzymać płodność można też stosować AI, hCG, SERM lub ich kombinacje [32]. Leki te są stosowane w celu pobudzenia endogennej wytworzenia testosteronu, mają jednak inny mechanizm działania:

- hCG – jest analogiem LH, dzięki temu stymuluje wytworzenie testosteronu przez komórki Leydiga. Leczenie z użyciem hCG wiąże się z wyższymi kosztami niż testosteronem,
- AI – blokują konwersję testosteronu do E2,
- SERM – hamują realizowane na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego oddziaływanie E2 na wytwarzanie LH na poziomie podwzgórza i przysadki mózgowej.

Należy podkreślić, że najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej SERM jest tamoksyfen, stosuje się też AI (np. anastrozol), jednak leki te wciąż nie są w Polsce zarejestrowane; i są stosowane u mężczyzn na zasadzie off-label. Cytrynian klomifenu zwiększa stężenie testosteronu znacznie bardziej niż anastrozol, jednak stosowanie anastrozolu skutkuje znacznie wyższym stosunkiem testosteronu do estrogenów, niż w przypadku stosowania cytrynianu klomifenu [32]. Wykazano, że terapia hCG lub hCG w skojarzeniu z SERM ułatwia przywrócenie endogennej syntezy testosteronu, przywraca również spermatogenezę u mężczyzn, u których stosowano wcześniej egzogeny

testosteron [24] lub nadużywano steroidów anabolicznych [53]. Nie dotyczy to jednak wszystkich pacjentów.

Monitorowanie pacjenta w czasie terapii testosteronem

Podczas terapii testosteronem należy:

- ocenić odpowiedź na leczenie testosteronem 3, 6 i 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a następnie co roku [10],
- omówić z pacjentem przerwanie terapii, jeżeli po 3-6 miesiącach normalizacji stężenia TT nie osiągnięto poprawy objawów [32],
- kontrolować wartości TT, Ht, Hb i PSA. Szczególnie uważnie należy kontrolować Ht u pacjentów z historią chorób sercowo-naczyniowych, ŻChZZ lub przewlekłej niewydolności serca. Jeżeli Ht przekroczy 54%, należy zmniejszyć dawkę testosteronu lub zmienić preparat z domięśniowego na miejscowy. Jeżeli wartość Ht utrzymuje się na podwyższonym poziomie, należy przerwać terapię testosteronem i wznowić ją w niższej dawce dopiero wtedy, gdy wartość Ht się unormuje [10],
- monitorować BMD tylko u tych pacjentów, u których wartość BMD była nieprawidłowa przed rozpoczęciem leczenia [43],
- w razie pojawienia się objawów ginekomastii należy rozważyć okres monitorowania, ponieważ te objawy mogą ustąpić samoistnie. Jeśli jednak utrzymują się, a stężenie E2 jest podwyższone, zmniejszenie objawów można osiągnąć przez obniżenie dawki testosteronu, jeżeli TT podczas leczenia mieści się w górnym zakresie wartości referencyjnej. Jeżeli jednak stężenie TT podczas leczenia jest niskie, obniżenie stężenia E2 można osiągnąć przez zastosowanie AI [32],
- wytyczne AUA zalecają omówienie przerwania terapii testosteronem u pacjentów, u których mimo osiągnięcia docelowego TT nie osiągnięto zmniejszenia objawów [32]. Autorzy, na podstawie doświadczenia podkreślają konieczność przynajmniej rozważenia kontynuacji terapii u takich pacjentów. Przemawia za takim stanowiskiem zakres normalizacja TT, które przedstawiono w tabeli 3.

Monitorowanie pacjenta w czasie farmakoterapii AI/SERM (według AUA):

- oznaczenie stężenia LH może pomóc w podejmowaniu decyzji klinicznych po rozpoczęciu leczenia SERM,
- jeżeli po rozpoczęciu leczenia SERM stężenia TT i LH pozostają niskie należy rozważyć zwiększenie dawki SERM, a to może zwiększyć stężenie TT,

- jeżeli po rozpoczęciu leczenia SERM stężenie TT jest niskie, ale stężenie LH jest wysokie, u pacjenta prawdopodobnie występują zaburzenia czynności jąder. Zwiększenie dawki SERM w tym przypadku raczej nie zwiększy stężenia TT,
- AI nie powinny być używane przez dłuższy czas ze względu na objawy związane ze zmniejszeniem BMD. AI mogą znacznie tłumić E2, który jest niezbędny do utrzymania prawidłowej wartości BMD,
- przy regularnym monitorowaniu i starannym dostosowywaniu dawki AI, E2 często utrzymuje się w zakresie terapeutycznym, minimalizując w ten sposób ryzyko zmniejszenia BMD,
- jeżeli leczenie AI stale podwyższa stężenie E2, podawanie AI należy przerwać z powodu braku skuteczności klinicznej.

Aktualnie dostępne w Polsce preparaty testosteronu, hCG, SERM i AI zestawiono w tabeli 4.

PODSUMOWANIE

Nie występuje określony próg stężenia TT niezawodnie oddzielający mężczyzn z TD od mężczyzn bez TD. Nie można przewidzieć kto zareaguje na leczenie, a kto nie, wynika to prawdopodobnie ze znacznej zmienności międzyosobniczej, związanej zwłaszcza z biodostępnością testosteronu, w dużej mierze opartą o stężenia SHBG oraz zmienność genetyczną liczby powtórzeń CAG w genie kodującym AR, co wydaje się wpływać na wrażliwość osobniczą na androgeny.

Terapia testosteronem jest skuteczna, racjonalna i oparta na dowodach. Należy jednak zachować ostrożność przy sztywnym stosowaniu progów testosteronu podczas ustalania kto może być leczony tym hormonem.

Nie ma podstaw do ograniczenia terapii testosteronem wyłącznie na podstawie wieku. Mimo że związane z wiekiem osłabienie słuchu czy też wzroku uznaje się za naturalne – włącza się leczenie. Podobnie powinno się postępować w przypadku TD.

Aktualne dane nie potwierdzają zwiększonego ryzyka PCa, ani też chorób sercowo-naczyniowych podczas terapii testosteronem, a wręcz wskazują na kardioprotekcyjne skutki leczenia testosteronem mężczyzn z chorobami metabolicznymi, w tym pacjentów chorujących na cukrzycę.

Terapia testosteronem, jak każda inna, zawiera element ryzyka – jednak nazywanie jej ryzykowną jest na podstawie dostępnej wiedzy bezpodstawne. Wszystkie zabiegi medyczne wiążą się z pewnym ryzykiem. Znane ryzyka terapii testosteronem obejmują trądzik, ginekomastię, bezpłodność, erytrocytozę.

PIŚMIENICTWO

- [1] Almeida O.P., Yeap B.B., Hankey G.J., Jamrozik K., Flicker L.: Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depressive symptoms in older men. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2008; 65: 283–289
- [2] Araujo A.B., O'Donnell A.B., Brambilla D.J., Simpson W.B., Longcope C., Matsumoto A.M., McKinlay J.B.: Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: Estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 5920–5926
- [3] Baillargeon J., Urban R.J., Morgentaler A., Glueck C.J., Baillargeon G., Sharma G., Kuo Y.F.: Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. *Mayo Clin. Proc.*, 2015; 90: 1038–1045
- [4] Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F., Marazzi G., Massaro R., Miceli M., Mammi C., Piepoli M., Fini M., Rosano G.M.: Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 54: 919–927
- [5] Chao J.K., Hwang T.I., Ma M.C., Kuo W.H., Liu J.H., Chen Y.P., Lin Y.C.: A survey of obesity and erectile dysfunction of men conscripted into the military in Taiwan. *J. Sex. Med.*, 2011; 8: 1156–1163
- [6] Corona G., Mannucci E., Fisher A.D., Lotti F., Petrone L., Balercia G., Bandini E., Forti G., Maggi M.: Low levels of androgens in men with erectile dysfunction and obesity. *J. Sex. Med.*, 2008; 5: 2454–2463
- [7] Corona G., Rastrelli G., Monami M., Melani C., Balzi D., Sforza A., Forti G., Mannucci E., Maggi M.: Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: Results from a cohort of subjects with erectile dysfunction. *J. Sex. Med.*, 2011; 8: 2098–2105
- [8] Coviello A.D., Matsumoto A.M., Bremner W.J., Herbst K.L., Amory J.K., Anawalt B.D., Sutton P.R., Wright W.W., Brown T.R., Yan X., Zirkin B.R., Jarow J.P.: Low-dose human chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men with testosterone-induced gonadotropin suppression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 2595–2602
- [9] Crum-Cianflone N.F., Bavaro M., Hale B., Amling C., Truett A., Brandt C., Pope B., Furtek K., Medina S., Wallace M.R.: Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS Patient Care STDS*, 2007; 21: 9–19
- [10] Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C., Jones T.H., Kliesch S.: European association of urology guidelines on male hypogonadism: The 2018 update. <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/> (05.02.2020)
- [11] Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K., Adams J.L., Frasco M.A., Cook M.B., Fraumeni J.F.Jr, Hoover R.N.: Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*, 2014; 9: e85805
- [12] Ford A.H., Yeap B.B., Flicker L., Hankey G.J., Chubb S.A., Handelsman D.J., Gollidge J., Almeida O.P.: Prospective longitudinal study of testosterone and incident depression in older men: The Health In Men Study. *Psychoneuroendocrinology*, 2016; 64: 57–65
- [13] Francomano D., Greco E.A., Lenzi A., Aversa A.: CAG repeat testing of androgen receptor polymorphism: Is this necessary for the best clinical management of hypogonadism? *J. Sex. Med.*, 2013; 10: 2373–2381
- [14] Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., Garber A.J., Hurley D.L., Jastreboff A.M., Nadolsky K., Pessah-Pollack R., Plodkowski R., Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines: Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr. Pract.*, 2016; 22: 1–203
- [15] Gianatti E.J., Dupuis P., Hoermann R., Zajac J.D., Grossmann M.: Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: 3821–3828
- [16] Goodman N., Guay A., Dandona P., Dhindsa S., Faiman C., Cunningham G.R., AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of testosterone and cardiovascular risk. *Endocr. Pract.*, 2015; 21: 1066–1073
- [17] Halabi S., Collins E.G., Thorevska N., Tobin M.J., Laghi F.: Relationship between depressive symptoms and hypogonadism in men with COPD. *COPD*, 2011; 8: 346–353
- [18] Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B., Travison T.G., Clark R.V., Williams R.E., McKinlay J.B.: Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 3870–3877
- [19] Isidori A.M., Buvat J., Corona G., Goldstein I., Jannini E.A., Lenzi A., Porst H., Salonia A., Traish A.M., Maggi M.: A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: From pathophysiology to treatment – A systematic review. *Eur. Urol.*, 2014; 65: 99–112
- [20] Jones T.H., Arver S., Behre H.M., Buvat J., Meuleman E., Moncada I., Morales A.M., Volterrani M., Yellowlees A., Howell J.D., Channer K.S., TIMES2 Investigators.: Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*, 2011; 34: 828–837
- [21] Kamischke A., Kemper D.E., Castel M.A., Lüthke M., Rolf C., Behre H.M., Magnussen H., Nieschlag E.: Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 41–45
- [22] Kaplan S.A., Lee J.Y., O'Neill E.A., Meehan A.G., Kusek J.W.: Prevalence of low testosterone and its relationship to body mass index in older men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Aging Male*, 2013; 16: 169–172
- [23] Kelsey T.W., Li L.Q., Mitchell R.T., Whelan A., Anderson R.A., Wallace W.H.: A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One*, 2014; 9: e109346
- [24] Kohn T.P., Louis M.R., Pickett S.M., Lindgren M.C., Kohn J.R., Pas-tuszak A.W., Lipshultz L.I.: Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertil. Steril.*, 2017; 107: 351–357
- [25] 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: 57–64
- [26] Martens H.F., Sheets P.K., Tenover J.S., Dugowson C.E., Bremner W.J., Starkebaum G.: Decreased testosterone levels in men with rheumatoid arthritis: Effect of low dose prednisone therapy. *J. Rheumatol.*, 1994; 21: 1427–1431

- [27] Mateo L., Nolla J.M., Bonnin M.R., Navarro M.A., Roig-Escofet D.: Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1995; 22: 1455–1460
- [28] Mazzola C.R., Katz D.J., Loghmanieh N., Nelson C.J., Mulhall J.P.: Predicting biochemical response to clomiphene citrate in men with hypogonadism. *J. Sex. Med.* 2014; 11: 2302–2307
- [29] Morgentaler A., Miner M.M., Caliber M., Guay A.T., Khera M., Traish A.M.: Testosterone therapy and cardiovascular risk: Advances and controversies. *Mayo Clin. Proc.*, 2015; 90: 224–251
- [30] Morgentaler A., Zitzmann M., Traish A.M., Fox A.W., Jones T.H., Maggi M., Arver S., Aversa A., Chan J.C., Dobs A.S., Hackett G.I., Hellstrom W.J., Lim P., Lunenfeld B., Mskhalaya G. i wsp.: Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: International expert consensus resolutions. *Mayo Clinic Proc.*, 2016; 91: 881–896
- [31] Moskovic D.J., Araujo A.B., Lipshultz L.I., Khera M.: The 20-year public health impact and direct cost of testosterone deficiency in U.S. men. *J. Sex. Med.*, 2013; 10: 562–569
- [32] Mulhall J.P., Trost L.W., Brannigan R.E., Kurtz E.G., Redmon J.B., Chiles K.A., Lightner D.J., Miner M.M., Murad M.H., Nelson C.J., Platz E.A., Ramanathan L.V., Lewis R.W.: Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J. Urol.*, 2018; 200: 423–432
- [33] Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C., Stemhagen A., McWhirter C.: Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. *Int. J. Clin. Pract.*, 2006; 60: 762–769
- [34] 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: 725–733
- [35] Nieschlag E., Bouloux P.G., Stegmann B.J., Shankar R.R., Guan Y., Tzontcheva A., McCrary Sisk C., Behre H.M.: An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2017; 15: 17
- [36] Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morley J.E., Schulman C., Wang C., Weidner W., Wu F.C.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int. J. Androl.*, 2005; 28: 125–127
- [37] Ohlander S.J., Varghese B., Pastuszak A.: Erythrocytosis following testosterone therapy. *Sex. Med. Rev.*, 2017; 61: 1038–1045
- [38] Pastuszak A.W., Badhiwala N., Lipshultz L.I., Khera M.: Depression is correlated with the psychological and physical aspects of sexual dysfunction in men. *Int. J. Impot. Res.*, 2013; 25: 194–199
- [39] 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: 446–447
- [40] Ramasamy R., Scovell J.M., Kovac J.R., Lipshultz L.I.: Testosterone supplementation versus clomiphene citrate for hypogonadism: An age matched comparison of satisfaction and efficacy. *J. Urol.*, 2014; 192: 875–879
- [41] Rao P.M., Kelly D.M., Jones T.H.: Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2013; 9: 479–493
- [42] Roberts C.K., Chen B.H., Pruthi S., Lee M.L.: Effects of varying doses of testosterone on atherogenic markers in healthy younger and older men. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2014; 306: R118–R123
- [43] 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: 675–685
- [44] Santos M.R., Sayegh A.L., Groehs R.V., Fonseca G., Trombetta I.C., Barretto A.C., Arap M.A., Negrão C.E., Middlekauff H.R., Alves M.J.: Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2015; 105: 256–264
- [45] Sato Y., Tanda H., Kato S., Onishi S., Nakajima H., Nanbu A., Nitta T., Koroku M., Akagashi K., Hanzawa T.: Prevalence of major depressive disorder in self-referred patients in a late onset hypogonadism clinic. *Int. J. Impot. Res.*, 2007; 19: 407–410
- [46] Sharma R., Oni O.A., Chen G., Sharma M., Dawn B., Sharma R., Parashara D., Savin V.J., Barua R.S., Gupta K.: Association between testosterone replacement therapy and the incidence of DVT and pulmonary embolism: A retrospective cohort study of the veterans administration database. *Chest*, 2016; 150: 563–571
- [47] Stanworth R.D., Akhtar S., Channer K.S., Jones T.H.: The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2013; 170: 193–200
- [48] Sussman E.M., Chudnovsky A., Niederberger C.S.: Hormonal evaluation of the infertile male: Has it evolved? *Urol. Clin. North Am.*, 2008; 35: 147–155
- [49] Taylor F., Levine L.: Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: Efficacy and treatment cost. *J. Sex. Med.*, 2010; 7: 269–276
- [50] Vandenput L., Mellström D., Karlsson M.K., Orwoll E., Labrie F., Ljunggren Ö., Ohlsson C.: Serum estradiol is associated with lean mass in elderly Swedish men. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010; 162: 737–745
- [51] Vigen R., O'Donnell C.I., Barón A.E., Grunwald G.K., Maddox T.M., Bradley S.M., Barqawi A., Woning G., Wierman M.E., Plomondon M.E., Rumsfeld J.S., Ho P.M.: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*, 2013; 310: 1829–1836
- [52] Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Hellstrom W.J., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morales A., Morley J.E., Schulman C., Thompson I.M., Weidner W., Wu F.C. i wsp.: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur. Urol.*, 2009; 55: 121–130
- [53] Wenker E.P., Dupree J.M., Langille G.M., Kovac J., Ramasamy R., Lamb D., Mills J.N., Lipshultz L.I.: The use of HCG-based combination therapy for recovery of spermatogenesis after testosterone use. *J. Sex. Med.*, 2015; 12: 1334–1337
- [54] Wiehle R., Cunningham G.R., Pitteloud N., Wike J., Hsu K., Fontenot G.K., Rosner M., Dwyer A., Podolski J.: Testosterone restoration using enclomiphene citrate in men with secondary hypogonadism: Pharmacodynamics and pharmacokinetics. *BJU Int.*, 2013; 112: 1188–1200
- [55] Wiehle R.D., Fontenot G.K., Michael M.S., Willett M.S., Garcia W.D., Podolski J.S.: Enclomiphene citrate stimulates serum testosterone in men with low testosterone within 14 days. *J. Men's Health*, 2014; 11: 196–205
- [56] Wiehle R.D., Fontenot G.K., Wike J., Hsu K., Nydell J., Lipshultz L., ZA-203 Clinical Study Group: Enclomiphene citrate stimulates testosterone production while preventing oligospermia:

A randomized phase II clinical trial comparing topical testosterone. *Fertil. Steril.*, 2014; 102: 720–727

[57] World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility: Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil. Steril.*, 1996; 65: 821–829

[58] Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D., O'Neill T.W., Bartfai G., Casanueva F.F., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Kula K., Lean M.E., Pendleton N. i wsp.: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 363: 123–135

[59] Xu L., Freeman G., Cowling B.J., Schooling C.M.: Testosterone therapy and cardiovascular events among men: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.*, 2013; 11: 108

[60] Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J., Gooren L., Jones H., Maggi M.: IPASS: A study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J. Sex. Med.*, 2013; 10: 579–588

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.