



HIPOGONADYZM MĘSKI – ZALECENIA PRAKTYCZNE

Male hypogonadism – practical guidelines



Adam Daniel Durma¹, Marek Saracyn¹, Anna Celina Durma², Maciej Kołodziej¹, Grzegorz Wiktor Kamiński¹

1. Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Polska
2. Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego WUM, Centralny Szpital Kliniczny, Polska

Adam Daniel Durma – 0000-0001-7103-2577

Marek Saracyn – 0000-0002-5800-0500

Grzegorz Wiktor Kamiński – 0000-0002-2357-0634

Streszczenie: Hipogonadyzm męski jest jednostką chorobową związaną z zaburzeniami funkcji plemnikotwórczej lub hormonalnej jąder. Zaburzenia endokrynologiczne związane z niedoborem wydzielanego przez jądra testosteronu prowadzą do wielu powikłań ogólnoustrojowych, które mogą być ograniczane prawidłową suplementacją hormonalną. Podstawą dobrego leczenia jest prawidłowo postawione rozpoznanie po rzetelnie przeprowadzonej diagnostyce. Badania wykazały, że suplementacja testosteronem przynosi realne korzyści jedynie u pacjentów z rzeczywistym hipogonadyzmem. W toku diagnostyki konieczne jest wykluczenie wtórnych przyczyn hipogonadyzmu. W Polsce lekarze dysponują nie tylko różnymi preparatami testosteronu, ale również lekami działającymi na całą oś gonadotropową, które dawkowane indywidualnie, pozwalają osiągnąć sukces terapeutyczny. Powszechna dostępność badań laboratoryjnych i literatury (nie zawsze fachowej) skłaniają pacjentów do samodzielnej diagnostyki i samodzielnego leczenia subiektywnego hipogonadyzmu, co prowadzi do licznych powikłań. Lekarze powinni zwracać uwagę pacjentów na możliwy problem i kierować ich do specjalistów, aby taka terapia była prowadzona zgodnie ze wskazaniami medycznymi i zachowaniem bezpieczeństwa pacjenta.

Abstract: Male hypogonadism is a medical condition associated with disorders of sperm production or testicular hormone function. Endocrine disorders related to a deficiency in testosterone secretion can lead to various systemic complications, which can be alleviated by appropriate hormone supplementation. The key to successful treatment lies in an accurate diagnosis based on thorough diagnostic procedures. Studies have shown that testosterone supplementation provides real benefits only for patients with genuine hypogonadism. During the diagnostic process, it is also necessary to exclude secondary causes of hypogonadism. In Poland, healthcare professionals have access not only to various testosterone preparations but also to medications that act on the gonadotropic axis. These individually dosed treatments allow for therapeutic success. The widespread availability of laboratory tests and literature (not always of a professional nature) may encourage patients to self-diagnose and self-administer subjective hypogonadism treatment, leading to numerous complications. Doctors should alert patients to this potential issue and refer them to specialists to ensure that such therapy is conducted according to medical indications and with patient safety in mind.

Słowa kluczowe: hipogonadyzm, męski, testosteron, gonadotropiny.

Keywords: hypogonadism, male, testosterone, gonadotropins.

DOI 10.53301/lw/157445

Praca wpłynęła do Redakcji: 03.11.2022

Zaakceptowano do druku: 13.12.2022

Autor do korespondencji:

Adam Daniel Durma

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Warszawa

e-mail: adurma@wim.mil.pl

Wstęp

Promowana w środkach masowego przekazu moda na idealną muskulaturę, a także większa świadomość mężczyzn dotycząca możliwych zaburzeń hormonalnych, prowadzą coraz częściej do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku „niedoboru testosteronu”. Większa dostępność badań prywatnych, zlecanych często przez pacjentów samodzielnie, prowadzi do fałszywie dodatnich lub

ujemnych wyników (głównie przez ich niecelowe lub nieprawidłowe wykonanie). Nie tylko diagnostyka, ale także leczenie nie zawsze prowadzone jest zgodnie z zasadami dobrej praktyki lekarskiej i z rzeczywistymi wskazaniami. W przypadku podejrzenia, iż pacjent nadużywa substancji dopingujących, rolą każdego lekarza powinna być jego edukacja oparta na wiedzy o możliwych powikłaniach wynikających z takiego postępowania.

Definicja i objawy kliniczne hipogonadyzmu

Pod pojęciem hipogonadyzmu męskiego rozumie się zarówno zaburzenia hormonalne (nieprawidłowa produkcja testosteronu), jak również niepłodność (zaburzona produkcja plemników). Zaburzenia te mogą współistnieć, bądź występować może tylko jedno z nich. Podstawowymi objawami hipogonadyzmu hormonalnego, którego dotyczy ta praca, są: zmniejszone libido, zaburzenia erekcji, zmęczenie, zaburzenia depresyjne, zaburzenia snu, brak motywacji, niepłodność, zmniejszone owłosienie ciała, ginekomastia, otyłość czy zespół metaboliczny/insulinooporność [1, 2]. Są to objawy niespecyficzne – mogą występować również w innych chorobach endokrynych (np. niedoczynność tarczycy) i nieendokrynych (np. niedokrwistość), które powinny być wykluczone w pierwszej kolejności.

Podział hipogonadyzmu

Hipogonadyzm dzieli się na:

- pierwotny – dotyczący zaburzeń czynności jąder,
- wtórny – dotyczący zaburzeń osi podwzgórzowo-przysadkowej,
- obwodowy – związany z zaburzeniami receptorowymi i odpowiedzią tkankową.
- Wyróżnia się także hipogonadyzm czynnościowy, niezwiązany bezpośrednio z osią podwzgórze – przysadka – gonady, a wynikający z innych chorób i stanów mogących wpływać na pracę jąder [3].

Diagnostyka

Podstawowym badaniem służącym diagnostyce hipogonadyzmu pozostaje oznaczenie testosteronu całkowitego w surowicy krwi. Punktem odcięcia, służącym do rozpoznania nieprawidłowości, jest wartość poniżej 12 nmol/l (wynik taki uznawany jest za „małe prawdopodobieństwo hipogonadyzmu”) oraz poniżej 8 nmol/l (uznawany za „wysokie prawdopodobieństwo hipogonadyzmu”) [1]. Pamiętać należy, iż rozpoznanie hipogonadyzmu męskiego opiera się na stwierdzeniu objawów niedoboru androgenów oraz stale obniżonego stężenia testosteronu w surowicy krwi, dlatego badanie testosteronu należy wykonać dwukrotnie w odstępie ok. 1-2 tygodni. Pobranie krwi powinno zostać wykonane rano (do godz. 11.00), najlepiej na czczo. Należy pamiętać o poinformowaniu pacjenta o konieczności wyspania się, unikania nadmiernego wysiłku i pracy nocnej przed wykonaniem badania. W przypadku stwierdzenia stężenia testosteronu całkowitego w zakresie 8-12 nmol/l należy wykonać badanie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Nie jest zalecane wykonywanie badań testosteronu wolnego (*free testosterone* - fT), ze względu na brak standaryzacji badania. Proponowane jest użycie kalkulatorów fT (np. <http://www.pctag.uk/testosterone-calculator/>) [3]. Według wytycznych europejskich stężenie fT, sugerowane jako punkt odcięcia rozpoznania hipogonadyzmu, powinno wynosić mniej niż 225 pmol/l.

Mając na uwadze powyższe informacje diagnostyczne oraz to, iż metaanalizy wykazały korzyść kliniczną jedynie u pacjentów hipogonadalnych leczonych preparatami testosteronu, nie powinno proponować się leczenia

preparatami anaboliczno-androgenowymi pacjentom z „subiektywnie niskim”, ale mieszczącym się w granicach normy stężeniem testosteronu [4]. Pamiętać należy również o czynnikach i chorobach wpływających na fizjologiczne obniżenie testosteronu. Otyłość, zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, farmakoterapia pewnymi grupami leków (min. leki antypsychotyczne, przeciwdepresyjne, opioidy), nadmierny wysiłek fizyczny, nieprawidłowa dieta, powinny być leczone i optymalizowane w pierwszej kolejności [5, 6, 7, 8]. Starszy wiek pacjenta również wpływa na fizjologiczne obniżanie się stężenia testosteronu (tzw. *late onset hypogonadism* - LOH). W diagnostyce różnicowej wskazane jest także wykluczenie niedoczynności tarczycy (TSH, fT4) i hiperprolaktynemii związanej z gruczolakiem przysadki lub przyjmowaniem leków działających na układ dopaminergiczny (różnicowanie na podstawie: wywiadu, stężenia prolaktyny, rezonansu magnetycznego przysadki z kontrastem) – podanie testosteronu w takich przypadkach może zaostrzyć chorobę podstawową [2, 9].

Wskazania do terapii

Bezdiskusyjnymi wskazaniami do leczenia testosteronem są:

- opóźnione dojrzewanie płciowe (hipogonadyzm wtórny, zespół Kallmanna),
- zespół Klinefeltera z hipogonadyzmem,
- gonadotropowa niedoczynność przysadki,
- niska masa kostna z towarzyszącym hipogonadyzmem.

Dwa kolejne wskazania muszą być spełnione równocześnie:

- dorośli mężczyźni ze zmniejszonym stężeniem testosteronu (< 12 nmol/l), stałymi i licznymi objawami hipogonadyzmu po nieskutecznym leczeniu otyłości i chorób współistniejących,
- zaburzenia seksualne ze zmniejszonym stężeniem testosteronu nieodpowiadające na działanie inhibitorów fosfodiesterazy 5 (np. Tadalafil, Sildenafil, które są lekami pierwszego rzutu) [2].

Przeciwwskazania do terapii

Leczenie egzogennym testosteronem przeciwwskazane jest u pacjentów planujących potomstwo, z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem stercza, z rakiem piersi, hematokrytem > 54% i ciężką przewlekłą niewydolnością serca (NYHA IV) [2].

Powikłania nieprawidłowego leczenia lub leczenia bez wskazań

Do możliwych powikłań stosowania testosteronu i pochodnych należą: trądzik, bóle głowy, wzrost hematokrytu, zaburzenia nastroju, zaburzenia libido, agresja, zmniejszenie objętości jąder, niepłodność, wzrost masy ciała, łysienie, ginekomastia [1]. Objawy te nasilają się szczególnie przy stosowaniu dużych, niekontrolowanych dawek leków (np. preparaty o nieznanym lub niepewnym składzie chemicznym).

Leczenie

Preparaty testosteronu

Podstawowym sposobem leczenia hipogonadyzmu są preparaty testosteronu dawkowane indywidualnie w celu uzyskania wartości mieszczących się w zakresie prawidłowym dla wieku. Należy pamiętać, iż utrzymywanie stężenia testosteronu powyżej górnej granicy normy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań.

Na rynku polskim można znaleźć następujące preparaty testosteronu:

- Heptanian/enantan testosteronu (Testosteronum prolongatum® 100mg/ml) – dawkowanie: 1 ampułka domięśniowo (i.m.) co 1-4 tygodnie.
- Mieszanek estrów testosteronu (dekanian, izokapronian, fenylopropionian, propionian) (Omnadren 250®) – dawkowanie: 1 amp i.m. co 1-4 tyg.
- Undecylan testosteronu (Nebido® 250 mg/ml) – dawkowanie: 1 amp. i.m. co 10-14 tyg.
- Testosteron (Androtop®, Testavan®), forma aplikatora z pompką – do codziennego stosowania na skórę (żele wcierane w skórę ramion, barków).

Formy przezskórne pozwalają na zachowanie bardziej fizjologicznego stężenia testosteronu przez cały okres stosowania preparatu i są wygodniejsze w stosowaniu. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, odstawienie tych preparatów daje szybsze ustąpienie dolegliwości. Ich wadą, w porównaniu do preparatów w iniekcjach, jest wyższa cena, konieczność codziennej aplikacji i możliwość kontaminacji hormonem dzieci i kobiet.

Kontrola stężenia testosteronu we krwi powinna odbywać się:

- w przypadku preparatów w żelu – po ok 14-28 dniach stosowania, 2-4 godziny po aplikacji na skórę,
- w przypadku enantanu testosteronu – po tygodniu od iniekcji,
- w przypadku undecylanu testosteronu – przed kolejną iniekcją [8].

Należy pamiętać (i informować pacjentów), iż preparaty testosteronu przeciwwskazane są u mężczyzn planujących potomstwo ze względu na potencjalne blokowanie osi gonadotropowej i hamowanie endogennych gonadotropin, co wpłynąć może na ograniczenie płodności.

Gonadotropiny

Gonadotropina kosmówkowa ma działanie tożsame z hormonem luteinizującym (i nieznaczne działanie folikulotropowe). Jest to substancja, która podana u płci męskiej spowoduje pobudzenie komórek Leydiga do produkcji endogennego testosteronu. Obecnie na rynku polskim dostępny jest jeden preparat gonadotropiny kosmówkowej rekombinowanej (Ovitrelle®) i jeden wysokooczyszczony (Zivafert®), oba zarejestrowane tylko do stosowania u kobiet. Do niedawna dostępny był także preparat zarejestrowany do leczenia hipogonadyzmu hipogonadotropowego u mężczyzn – Pregnyl®. Okresowo zastępowany jest preparatami innych firm (Eutrig®, Choragon®, Chorapur®, Biogonadyl®) i dostępny w niektórych aptekach. Lek stosuje się w iniekcjach domięśniowych

w dawce 1000-2000 jm 2-3 x w tygodniu. Stosowany jest głównie w przypadku hipogonadyzmu hipogonadotropowego lub w hipogonadyzmie czynnościowym u pacjentów starających się o potomstwo. Preparat jest używany również w celu odblokowania osi gonadotropowej po stosowaniu testosteronu i innych preparatów anaboliczno-androgenowych.

Selektywne modulatory receptorów estrogenowych (*Selective Estrogen Receptor Modulators* - SERM)

Kłomifen i tamoksifen należą do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Ich wskazania rejestracyjne w Polsce to indukcja owulacji w przypadku kłomifenu i leczenie raka sutka w przypadku tamoksifenu. Działanie tych substancji opiera się na modulowaniu (działanie zarówno ago-, jak i antagonistyczne) receptorów estrogenowych. Dzięki blokadzie ww. receptorów w przysadce i podwzgórzu u mężczyzn, w mechanizmie sprzężenia zwrotnego, dochodzi do pobudzenia produkcji endogennego testosteronu. SERM zwiększając śródjądrowe stężenie testosteronu, doprowadzają do poprawy jakości nasienia. Lek dawkuje się indywidualnie (w przypadku kłomifenu zazwyczaj 25-50 mg co 1-2 dni). Ze względu na brak ich rejestracji u mężczyzn i konieczność zachowania procedur związanych z leczeniem poza wskazaniami (off-label), zalecane jest stosowanie tych leków pod nadzorem endokrynologa, urologa lub androloga.

Inhibitory aromatazy (IA)

Podobną pod względem aspektów prawnych sytuacją jest stosowanie inhibitorów aromatazy (letrozolu i anastrozolu). Wskazania rejestracyjne są tożsame do SERM u kobiet, natomiast leki te nie są zarejestrowane w Polsce do leczenia hipogonadyzmu u mężczyzn. Stosuje się je off-label w uzasadnionych przypadkach w celu ograniczenia aromatyzacji (przekształcania androgenów w estrogeny) i regulacji osi gonadotropowej.

Nadużycia i doping

Pokusa uzyskiwania lepszych efektów sportowych, przy większej dostępności środków dopingujących, często prowadzi do nadużyć farmakologicznych. Sportowcy i amatorzy uzyskiwania szybkich efektów związanych z masą mięśniową i sylwetką stosują preparaty ze wszystkich wymienionych w artykule grup (pochodne testosteronu, SERM, IA), ale także nowe i nieokreślone substancje farmakologiczne [11]. Jedną z nich są selektywne modulatory receptorów androgenowych (SARM) [12, 13]. Reprezentantem tej grupy jest ostaryna – obecnie coraz częściej używana jest jako doping ze względu na jej dostępność i rzekomy brak powikłań podczas stosowania. SARM to relatywnie młode substancje i na wstępie należy zaznaczyć, iż żadna z nich nie została dopuszczona do obrotu przez FDA, ani nie udowodniono ich pełnego profilu bezpieczeństwa, zatem spektrum powikłań tych substancji może być bardzo szerokie i niejasne. Częstymi pacjentami są funkcjonariusze różnych służb, którzy poza oczywistymi względami związanymi z koniecznością utrzymania wysokiej sprawności fizycznej i obowiązkowymi egzaminami z wychowania fizycznego, przez presję otoczenia skłaniać się mogą ku włączaniu

suplementacji preparatami anabolicznymi. Należy informować ich o wysokim ryzyku takiej terapii bez kontroli lekarskiej i możliwych powikłaniach takich działań.

Hipogonadyzm jatrogeny

Hipogonadyzm wywołany środkami farmakologicznymi (zarówno legalnymi, jak i nieznanego składu) leczy się indywidualnie z zastosowaniem wszystkich grup leków wymienionych w artykule. Leczenie zależy od długości stosowanej terapii, środków, które chory przyjmował, a także ich dawki oraz wyników badań klinicznych i laboratoryjnych. Wskazana jest duża ostrożność takiej terapii i świadomość potencjału uzależniającego preparatów anaboliczno-androgenowych. Takie leczenie często sprowadza się do zmiany preparatów na apteczne i stopniowej redukcji dawki, aż do uzyskania możliwości bezpiecznego ich odstawienia.

Podsumowanie

Leczenie hipogonadyzmu może przynieść wiele korzyści metabolicznych i pozametabolicznych dla chorych z rzeczywistym i potwierdzonym hipogonadyzmem. W innych przypadkach, po początkowej fazie euforii wywołanej działaniem leków, może pojawić się szereg przykrych i często nieodwracalnych dolegliwości. Rekomendujemy każdemu lekarzowi zaangażowanemu w taką „terapię” ostrożność w stawianiu rozpoznania i prowadzeniu leczenia, a w przypadku wątpliwości, kierowanie pacjentów do specjalistów: endokrynologów, urologów lub andrologów. Pozwoli to zredukować liczbę powikłań i pozwoli wyodrębnić grupę osób, którzy uzyskają rzeczywiste, kliniczne korzyści z leczenia.

Piśmiennictwo

1. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, Barth JH, MacKenzie F, Wilkes S, Smith N, Sooriakumaran P, Minhas S, Wu FCW, Tomlinson J, Quinton R. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022 Feb; 96 (2): 200-219. doi: 10.1111/cen.14633. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34811785
2. G.R. Dohle, S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch. Guidelines on male hypogonadism. Rekomendacje dotyczące postępowania w męskim hipogonadyzmie, 2019. Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej: Katarzyna Jankowska, Jolanta Słowikowska-Hilczner
3. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*, 2021 Sep; 80 (3): 333-357. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34183196
4. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on International Index of Erectile Function scores. *Eur Urol*, 2017; 72: 1000-11
5. Wade CE, Stanford KI, Stein TP, Greenleaf JE. Intensive

- exercise training suppresses testosterone during bed rest. *J Appl Physiol* (1985), 2005 Jul; 99 (1): 59-63. doi: 10.1152/jappphysiol.00332.2004. Epub 2005 Feb 10. PMID: 15705732
6. Carrageta DF, Oliveira PF, Alves MG, Monteiro MP. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obes Rev*, 2019 Aug; 20 (8): 1148-1158. doi: 10.1111/obr.12863. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31035310
7. Crisóstomo L, Pereira SC, Monteiro MP, Raposo JF, Oliveira PF, Alves MG. Lifestyle, metabolic disorders and male hypogonadism - A one-way ticket? *Mol Cell Endocrinol*, 2020 Oct 1; 516: 110945. doi: 10.1016/j.mce.2020.110945. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32707080
8. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology*, 2020 Nov; 8 (6): 1551-1566. doi: 10.1111/andr.12774. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32068334
9. Kumar A, Chaturvedi PK, Mohanty BP. Hypoandrogenaemia is associated with subclinical hypothyroidism in men. *Int J Andrology*, 2007 Feb; 30 (1): 14-20. doi: 10.1111/j.1365-2605.2006.00705.x. Epub 2006 Jul 24. PMID: 16879621
10. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martínez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Salonia A. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol*, 2021 Nov; 80 (5): 603-620. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.014. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34511305
11. Rochoy M, Danel A, Chazard E, Gautier S, Berkhout C. Doping with aromatase inhibitors and oestrogen receptor modulators in steroid users: Analysis of a forum to identify dosages, durations and adverse drug reactions. *Therapie*, 2022 Apr; 20: S0040-5957 (22) 00064-6. doi: 10.1016/j.therap.2022.03.004. Epub ahead of print. PMID: 35660259
12. Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications. *Sex Med Rev*, 2019 Jan; 7 (1): 84-94. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.09.006. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30503797; PMCID: PMC6326857
13. Christiansen AR, Lipshultz LI, Hotaling JM, Pastuszak AW. Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy? *Transl Androl Urol*, 2020 Mar; 9 (Suppl 2): S135-S148. doi: 10.21037/tau.2019.11.02. PMID: 32257854; PMCID: PMC7108998