



Etiopatogeneza, rozpoznawanie i leczenie hipogonadyzmu u mężczyzn

Pathogenesis, evaluation and treatment of hypogonadism in men

Michał Rabijewski, Wojciech Zgliczyński

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Hipogonadyzm u mężczyzn definiuje się jako zespół objawów klinicznych będących następstwem braku lub zmniejszenia wydzielania testosteronu. Występuje u około 1–2% populacji dorosłych mężczyzn. Obraz kliniczny różni się u pacjentów w okresie przed- i popokwitaniowym. Dominującymi objawami są: opóźnienie lub brak dojrzewania płciowego, niedorozwój lub zanik cech płciowych, niepłodność lub zaburzenia spermatogenezy, impotencja oraz ginekomastia. Klasycznie hipogonadyzm dzieli się na pierwotny (hipergonadotropowy) i wtórny (hipogonadotropowy). Najczęstszą przyczyną hipogonadyzmu pierwotnego jest zespół Klinefeltera, a wtórnego — guzy przysadki. Rzadko obserwuje się tak zwany hipogonadyzm „obwodowy” będący następstwem polimorfizmu genu dla receptora androgenowego. Leczenie hipogonadyzmu ma na celu przywrócenie lub podtrzymanie prawidłowej spermatogenezy oraz wyrównywanie niedoboru testosteronu. W leczeniu hipogonadyzmu stosuje się preparaty gonadotropin oraz testosteronu. Strategia leczenia zależy od wieku pacjenta oraz od celu terapii (stymulacja czynności plemnikotwórczej jądra i/lub przywrócenie prawidłowej androgenizacji). Gonadotropiny i GnRH mają zastosowanie w stymulacji spermatogenezy. Leczenie preparatami testosteronu w celach substytucyjnych jest bezpieczne i skuteczne. Najszerzej stosowane formy testosteronu to estry domięśniowe oraz testosteron w żelu. (Endokrynol Pol 2009; 60 (3): 222–233)

Słowa kluczowe: testosteron, jądra, przysadka, hipogonadyzm

Abstract

Hypogonadism in men is defined as a complex of signs and symptoms due to testosterone deficiency or inappropriate production, which occurs in about 1–2%. Symptoms of hypogonadism depend primarily on the age of the male patients at the time of development of the hypogonadism (pre- or postpubertal). The dominant findings are: impaired puberty, decrease of virilization, infertility or decrease of spermatogenesis, impotence and gynecomastia. Classically hypogonadism is divided into primary (hypergonadotropic) and secondary (hypogonadotropic). The most common causes of primary hypogonadism is Klinefelter's syndrome, while secondary — pituitary tumors. "Peripheral" hypogonadism results from androgen receptor polymorphism. The role of therapy of hypogonadism is to restore or maintain proper spermatogenesis as well as testosterone replacement therapy. Gonadotropin and testosterone therapy is available in treatment of hypogonadism in men. The treatment strategy depends on the age of patient and the goals of therapy (restore of fertility and/or produce and maintain of virilization). The gonadotropins and GnRH are useful in spermatogenesis stimulation. The testosterone replacement therapy is efficacious and safe. Testosterone esters and gels are widely applied. (Pol J Endocrinol 2009; 60 (3): 222–233)

Key words: testosterone, testis, hypophysis, hypogonadism

Wstęp

Klasycznie hipogonadyzm definiuje się jako nieprawidłową funkcję gonad, prowadzącą do zaburzeń gametogenezy i/lub wydzielania hormonów gonadowych [1]. Objawy hipogonadyzmu często są dyskretne, a dotychczas do końca nie poznano mechanizmów leżących u podstaw zaburzeń funkcji gonady męskiej. Częstość występowania hipogonadyzmu szacuje się na 1–2% populacji dorosłych mężczyzn [2], nie uwzględniając niedoboru testosteronu u mężczyzn w starszym wieku. Na-

tomiast częstość niedoboru testosteronu występującego u mężczyzn po 45. roku życia szacuje się na 38,3% [3]. Prawidłowa funkcja jąder jest niezbędna do harmonijnego rozwoju i dojrzewania płciowego w wieku dziecięcym i młodzieńczym, który jest etapem procesu różnicowania płciowego. Zaburzenia różnicowania płci oraz dojrzewania płciowego w okresie dziecięcym i młodzieńczym stanowią osobne zagadnienie i w niniejszej pracy krótko o nich tylko wspomniano. W tym artykule omówiono głównie etiopatogenezę, diagnostykę i leczenie hipogonadyzmu w okresie popokwitaniowym.



Dr med. Michał Rabijewski, Klinika Endokrynologii CMKP, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa, e-mail: mirab@cmkp.edu.pl

Oś podwzgórze–przysadka–gonady, synteza i metabolizm testosteronu

Hormonami tropowymi dla jądra są gonadotropiny — lutropina (LH, *luteinizing hormone*) i folitropina (FSH, *follicle stimulating hormone*). Są one syntetyzowane i wydzielane do krwioobiegu przez przedni płat przysadki pod kontrolą podwzgórzowej gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*). Komórkami docelowymi w gonadzie męskiej dla LH są komórki Leydiga, natomiast dla FSH — komórki Sertolego. Testosteron hamuje zwrotnie wydzielanie LH, natomiast wydzielanie FSH jest regulowane przez estradiol. Receptor dla LH stanowi również miejsce wiązania dla ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, *human chorionic gonadotropin*). Fakt ten wykorzystuje się w leczeniu hipogonadyzmu [4].

Androgeny męskie — testosteron i częściowo androstendion — syntetyzowane są w komórkach Leydiga. Substratem do syntezy androgenów jest cholesterol pochodzący z lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) oraz lokalnie syntetyzowany w obrębie komórek Leydiga. Proces pobierania LDL przez komórki Leydiga oraz magazynowania go w mitochondriach, a także sama synteza androgenów kontrolowane są przez LH. W komórkach Leydiga przy udziale wielu specyficznych enzymów i cytochromu P450 następuje synteza pregnenolonu, z którego drogą Δ^4 powstaje progesteron, który następnie ulega przemianom do androstendionu i w końcu testosteronu. Metabolizm drogą Δ^5 prowadzi do powstania z pregnenolonu dehydroepiandrosteronu i ma mniejsze znaczenie. Testosteron przechodzi przez błonę cytoplazmatyczną komórek Leydiga do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, a stamtąd dostaje się do krwioobiegu. W obrębie komórek Sertolego również dochodzi do syntezy testosteronu, a następnie ulega on przy udziale 5 α -reduktazy przemianom do dihydrotestosteronu, bądź przy udziale aromatazy przemianom do 17 β -estradiolu.

Testosteron po przejściu do krwioobiegu (ok. 6–7 mg/d.) jest transportowany do tkanek i komórek docelowych przez syntetyzowaną w wątrobie globulinę wiążącą hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*). Jej powstawanie hamowane jest przez testosteron, a stymulowane przez 17 β -estradiol i tyroksynę. Około 60% całej puli krążącego testosteronu ma związek z SHBG, 1–2% testosteronu związane jest z transkortyną (CBG, *corticosteroid binding globulin*), niecałe 40% z albuminami a niespełna 1–2% stanowi wolny testosteron. Frakcję testosteronu wolnego oraz związanego luźno z albuminami, określa się testosteronem biodostępnym. Jest to frakcja przejawiająca działanie metaboliczne i androgenne na poziomie komórek i tkanek.

Testosteron w komórkach docelowych dla androgenów ulega redukcji do 5 α -dihydrotestosteronu

(DHT). Odbywa się to przy udziale 5 α -reduktazy (3-oxo-5 α -steroidowej Δ^4 -dehydrogenazy NADPH-zależnej). Zidentyfikowano dwa różne geny kodujące izoenzymy 5 α -reduktazy: gen na chromosomie 5., kodujący syntezę izoenzymu typu 1, zlokalizowanego głównie w skórze, wątrobie i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), oraz gen na chromosomie 2., kodujący syntezę izoenzymu 2., zlokalizowanego przede wszystkim w obrębie gruczołu krokowego. Dihydrotestosteron ma aktywność metaboliczną 2-krotnie większą niż testosteron oraz 2–3-krotnie większe powinowactwo do receptorów androgenowych. Testosteron ulega także przemianom w komórkach obwodowych do estrogenów przy udziale aromatazy. Proces ten zachodzi przede wszystkim w adipocytach brzusznej tkanki tłuszczowej, OUN oraz tkance kostnej [5].

Receptory androgenowe należą do rodziny receptorów jądrowych. Po połączeniu z ligandem (testosteronem lub DHT) następuje typowa kaskada prowadząca do syntezy odpowiednich genów, odpowiedzialnych z kolei za produkcję czynników wzrostowych, kinaz i enzymów. Aktywacja receptorów androgenowych może odbywać się nie tylko drogą przyłączenia ligandu, ale również drogą niezależną od ligandu (np. za pomocą czynników wzrostowych i kinazy A), co potęguje ekspresję metaboliczną androgenów na komórki docelowe [4, 6]. Gen kodujący receptor androgenowy znajduje się na chromosomie X i składa się z 8 eksonów. Ekson 1 koduje domenę wpływającą na aktywację transkrypcji i charakteryzuje się polimorfizmem liczby powtórzeń sekwencji nukleotydów CAG [(CAG)*n*] kodujących glutaminę. Polimorfizm genu dla receptora androgenowego koreluje z aktywnością transkrypcyjną i powoduje osobnicze różnice w odpowiedzi receptora na androgeny. Im więcej CAG, tym mniejsza jest odpowiedź komórek i tkanek na ligand [7].

Drugą funkcją jądra jest spermatogeneza. Jest to proces złożony, w którym biorą udział komórki Leydiga w tkance śródmiąższowej oraz komórki Sertolego w nabłonku plemnikotwórczym. Oba typy komórek znajdują się pod kontrolą osi podwzgórze–przysadka. Czynność komórek Leydiga jest regulowana przez LH, natomiast komórek Sertolego przez FSH oraz testosteron. Androgeny w mechanizmie sprzężenia zwrotnego regulują wydzielanie GnRH i LH. Uwalnianie FSH regulują niesteroidowe czynniki wydzielane przez komórki Sertolego, takie jak aktywina i inhibina [8]. Obecnie podkreśla się, że komórki Leydiga odpowiadają nie tylko za syntezę hormonów steroidowych, ale także substancji o działaniu neuroendokrynnym (INSL-3 [*insulin-like peptide 3*] i kisspeptyna), które regulują oddziaływanie pomiędzy różnymi strukturami jądra i mogą kontrolować spermatogenezę [9, 10].

Hormonalną kontrolę nad spermatogenezą sprawuje przede wszystkim FSH. Stymuluje ona podziały, hamuje apoptozę oraz pobudza różnicowanie się spermatogonii. Testosteron kontroluje przebieg mejozy, transformację spermatyd i ich adhezję do komórek Sertolego. Także estrogeny i prolaktyna (PRL, *prolactin*) odgrywają istotną rolę w regulacji spermatogenezy, zwiększając liczbę spermatogonii. Należy podkreślić, że komórki nabłonka plemnikotwórczego, w odróżnieniu od komórek Sertolego, nie mają receptorów dla FSH i androgenów. Wydzielają one wiele czynników lokalnie wpływających na proces gametogenezy (IGF-1 [*insulin-like growth factor 1*], aktywina, SGF [*seminiferous growth factor*]) [11].

Definicja hipogonadyzmu

Obecnie hipogonadyzm definiuje się jako zespół objawów klinicznych będących następstwem braku lub zmniejszenia syntezy testosteronu, a objawiający się w okresie przedpokwitaniowym: eunuchoidalną budową ciała, niedorozwojem drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych, małą masą kostną, niepłodnością i impotencją oraz czasem ginekomastią, natomiast w okresie popokwitaniowym: impotencją, zaburzeniami spermatogenezy, osteoporozą, sarkopenią, zanikiem drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych oraz ginekomastią [12].

Podział

Klasycznie hipogonadyzm dzieli się na pierwotny (hipergonadotropowy, związany z upośledzeniem czynności jąder) i wtórny (hipogonadotropowy, związany z upośledzoną czynnością układu podwzgórzowo-przysadkowego). Podział ten ułatwia diagnostykę przyczyn hipogonadyzmu męskiego w aspekcie klinicznym (tab. I). Ekspresja kliniczna hipogonadyzmu zależy od okresu, w którym doszło do powstania niedomogi endokrynnej jąder.

Objawy

Jeżeli hipogonadyzm wystąpi w okresie przedpokwitaniowym, to dominują cechy braku lub opóźnionego dojrzewania płciowego charakteryzujące się: wysokim wzrostem (opóźnione kostnienie chrząstek nasadowych), nieprawidłowymi proporcjami ciała, zmniejszeniem masy tkanki mięśniowej, zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej (szczególnie w okolicy bioder i brzucha), wysokim tembrem głosu, brakiem cech łysienia androgenowego, małymi jądrami i prąciem, brakiem owłosienia typu męskiego oraz czasami ginekomastią.

Jeżeli hipogonadyzm pojawi się w okresie popokwitaniowym, obserwuje się zwykle mniejszą ekspresję cech związanych z niedoborem testosteronu, objawia-

Tabela I. Przyczyny hipogonadyzmu u mężczyzn

Table I. Causes of hypogonadism in men

A. Hipogonadyzm hipergonadotropowy (pierwotny)

1. Liczbowe, strukturalne i czynnościowe zaburzenia chromosomów płciowych na przykład:
 - a) zespół Klinefeltera
 - b) zespół 47XXY
 - c) dysgeneza gonad
2. Wrodzony brak jąder (agenezja)
Zaburzenia rozwoju lub czynności naczyń krwionośnych jąder w życiu płodowym po okresie różnicowania narządów płciowych, dzięki czemu po urodzeniu jest obecny fenotyp męski
3. Nabyty zanik jąder (atrofia) w następstwie:
 - a) urazu
 - b) zapalenia
 - c) niedokrwienia
 - d) nowotworu
 - e) operacji: wnetrostwa, przepukliny pachwinowej lub mosznowej
4. Kastracja:
 - a) chirurgiczna
 - b) farmakologiczna
6. Agenezja komórek Leydiga — zespół Del Castillo (zespół samych komórek Sertolego)

B. Hipogonadyzm hipogonadotropowy (wtórny)

1. Brak GnRH — zespół Kallmana
2. Nowotwory:
 - a) podwzgórza
 - b) przysadki (gruczolaki, torbiele)
 - c) okolicy skrzyżowania wzrokowego (oponiak, glejak)
 - d) przerzutowe
3. Zaburzenia naczyniopochodne:
 - a) udar przysadki
 - b) tętniak tętnicy szyjnej wewnętrznej
4. Urazy czaszki i uszkodzenia jatrogenne (zabieg neurochirurgiczny, radioterapia)
5. Zmiany zapalne i naciekowe podwzgórza i przysadki:
 - a) ziarniniak w przebiegu sarkoidozy, gruźlicy, kiły, histocytozy, ziarniniakowatość Wegenera
 - b) zapalenie limfocytarne (autoimmunologiczne)
 - c) zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych
 - d) hemochromatoza
6. Zaburzenia wrodzone lub rozwojowe:
 - a) niedorozwój części gruczolowej lub szypuły przysadki
 - b) przepukliny mózgowia (m.in. zespół pustego siodła)
7. Idiopatyczne

C. Hipogonadyzm obwodowy

D. Hipogonadyzm związany ze starzeniem

jącą się: przerzedzeniem owłosienia płciowego, osłabieniem libido i dysfunkcją erekcyjną, oligospermią lub azoospermią, rzadko uderzeniami gorącą (obecne przy nagłym wystąpieniu hipogonadyzmu), zmniejszeniem napędu psychicznego i skłonnością do depresji. Stwierdza się także zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy

Tabela II. Objawy hipogonadyzmu u mężczyzn

Table II. Signs of hypogonadism in men

Organ/objaw	Hipogonadyzm przedpokwitaniowy	Hipogonadyzm popokwitaniowy
Krtań	Brak mutacji	Bez zmian
Włosy	Horyzontalna linia owłosienia łonowego, skąpe/brak owłosienia innych okolic	Zmniejszenie owłosienia łonowego i innych okolic
Skóra	Niedorozwój gruczołów łojowych, blada, brak trądziku	Zmniejszona czynność gruczołów łojowych, blada
Kości	Mała masa kostna	Osteoporoza
Sylwetka	Eunuchoidalna, wysoki wzrost, otluszczenie bioder i brzucha	Otyłość
Hematopoeza	Niedokrwistość	Niedokrwistość
Gruczoły piersiowe	Czasami ginekomastia	Czasami ginekomastia
Mięśnie	Nierozwinięte	Sarkopenia
Prącie	Infantylnie	Bez zmian/atrofia
Jądra	Małe/twarde	Zmniejszenie objętości/miękkie
Gruczoł krokowy	Niedorozwinięty	Atrofia
Spermatogeneza	Brak	Zahamowana
Nastrój	Obniżony	Obniżony
Libido/erekcje	Nierozwinięte	Obniżone/brak

i siły mięśniowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, tendencję do zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej, a w konsekwencji zwiększone ryzyko wystąpienia miażdżycy [13]. Charakterystyczne objawy hipogonadyzmu przedstawiono w tabeli II.

Przyczyny

Hipogonadyzm hipergonadotropowy

Charakteryzuje się on zwiększonym stężeniem LH i FSH, niskim stężeniem testosteronu i zaburzeniami spermatogenezy. Spowodowany jest pierwotnym uszkodzeniem gonady, ale może też towarzyszyć różnym chorobom ogólnoustrojowym. W tych przypadkach kliniczne objawy hipogonadyzmu występują na dalszym planie.

Zespół Klinefeltera stanowi najczęstszą przyczynę hipogonadyzmu hipergonadotropowego. Ma on związek z występowaniem dodatkowego chromosomu X (kariotyp 47,XXY). Występuje z częstością 0,1–0,2% w ogólnej populacji (1/400–1/1000 płodów męskich wg różnych danych) i u 20% mężczyzn z azoospermią. Około 80% prezentuje kariotyp 47,XXY, natomiast 20% — 47,XXX, 47,XXXXY, 48,XXYY, 46XY/47XXY lub nieprawidłowe chromosomy X. W około 10% przypadków diagnozuje się go prenatalnie, w 25% w dzieciństwie i młodości, ale aż w 65% nie jest zdiagnozowany. Mozaycznym może być obecny tylko w obrębie jąder (leukocyty prawidłowe). Przebiega on z dysgenезją, zwłóknieniem i hialinizacją kanalików plemnikotwórczych,

powodując ich zarośnięcie i w konsekwencji azoospermię. Występuje też nieprawidłowa budowa komórek Leydiga i zmniejszenie syntezy testosteronu. Przyczyną zespołu Klinefeltera jest brak rozdzielania się chromosomów podczas mejozy u matki i jego ryzyko pozytywnie koreluje z jej wiekiem [14].

Objawy zespołu Klinefeltera są bardzo zróżnicowane. Zwykle nie występują przed okresem dojrzewania. Rzadko występuje opóźnione dojrzewanie płciowe o 1–2 lat. Po okresie dojrzewania prącie i moszna pozostają małe (ale mogą być prawidłowe), jądra także są małe (do 4 ml) i twarde. U 80% chorych zmniejszone jest owłosienie twarzy i tułowia, ginekomastia występuje w 70%. Charakterystyczną cechą są zaburzenia proporcji ciała (ale rzadko wyraźne cechy eunuchoidalne), dlatego należy zwrócić uwagę na długie kończyny dolne w stosunku do długości tułowia oraz na małą masę kostną. Najczęściej występuje azoospermia, ale jeżeli genotyp 47,XXY występuje tylko w jądrach to może być zachowana płodność. Niektórzy pacjenci mają problemy z nauką i mogą przejawiać zachowania społeczne, a mozaicyzm 46 XXX(X)Y charakteryzuje się upośledzeniem umysłowym [15]. Identyfikacja psychoseksualna jest prawidłowa. Ze względu na niedobór testosteronu podwyższone są stężenia LH i FSH, co powoduje wzrost stężenia estradiolu i ginekomastię. Podwyższone stężenia estrogenów stymulują syntezę SHBG, co wpływa na dodatkowe zmniejszenie puli wolnego testosteronu. U pacjentów z zespołem Klinefeltera ryzyko raka gruczołów piersiowych wzrasta 20-krotnie.

Często też występują pozagonadalne guzy z komórek zarodkowych, zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz pierwotna niedoczynność tarczycy. Niektórzy pacjenci prezentują oporność receptorową na leczenie androgenami. Ginekomastię leczy się operacyjnie.

Zespół 47,XXY występuje u około 0,1% mężczyzn. Wbrew wczesnym doniesieniom zespół ten rzadko charakteryzuje się skłonnością do agresywnych zachowań. Objawia się azoospermią i niewielkiego stopnia hipogonadyzmem. Stężenie testosteronu jest obniżone lub w dolnej granicy normy, FSH jest podwyższone, a LH w granicach normy.

Anorchizm (brak obu jąder) stwierdza się w 1 przypadku na 20 tys. mężczyzn. Różnicując anorchizm z wnetrostwem, należy potwierdzić brak tkanek jądro pochodnych w obrębie jamy brzusznej i kanałów pachwinowych. Rozpoznanie dokonuje się często dopiero w okresie dojrzewania w przypadku jego opóźnienia. Stwierdza się wówczas skrajnie wysokie stężenia gonadotropin i niedobór testosteronu. W wątpliwych przypadkach pomocny jest test z GnRH (wzmożona rezerwa przysadkowa LH i FSH) lub hCG (brak wzrostu stężenia testosteronu). U dorosłych mężczyzn obserwuje się bardzo wysokie stężenia gonadotropin i skrajnie niskie testosteronu, wymagające długotrwałej i indywidualizowanej terapii androgenami.

Wnetrostwo to patologiczne zatrzymanie jądra (lub obu) w obrębie brzucha, kanału pachwinowego albo położenie ektopowe, poza drogą naturalnego zstępowania. Jednostronne lub obustronne wnetrostwo obserwuje się u 3–4% noworodków, ale w większości przypadków dochodzi do zstąpienia jąder do ukończenia 1. roku życia. Potem występuje już tylko w około 0,8% przypadków. Należy różnicować je z jądrami wędrującymi. Zbyt późne leczenie może skutkować w przyszłości hipogonadyzmem lub zaburzeniami spermatogenezy. Do zstąpienia jąder potrzebne są LH/FSH, DHT oraz niedawno opisany insulinopodobny czynnik 3 (INSL3, *insulin-like factor 3*) [10]. Dobre rezultaty uzyskuje się leczeniem hCG, które należy podjąć zawsze (przez okres 4 tygodni) przed ewentualną operacją sprowadzenia jąder [16].

Zespół Del Castillo (zespół samych komórek Sertolego) rozpoznaje się najczęściej podczas diagnostyki niepłodności. Androgenizacja, a zatem funkcja komórek Leydiga jest prawidłowa. W biopsjach z jąder występuje całkowity brak komórek spermatogenezy w obrębie kanalików plemnikotwórczych. Rozpoznanie można ustalić na podstawie biopsji jądra oraz oznaczeń hormonalnych (prawidłowe stężenie testosteronu i LH oraz prawidłowe lub podwyższone FSH) [13].

Hipogonadyzm pierwotny może być także spowodowany: urazami jąder, ich niedokrwieniem (żylaki powrózka nasiennego), zapaleniem (wirus zapalenia

przyusznic, ospy wietrznej, mononukleozą) oraz kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną.

Niektóre ciężkie schorzenia ogólnoustrojowe mogą przebiegać z hipogonadyzmem. W marskości wątroby obserwuje się wyraźne zmniejszenie androgenizacji, ginekomastię, zmniejszenie objętości jąder, zaburzenia spermatogenezy i erekcji. Ma to związek z względnym nadmiarem estrogenów w stosunku do androgenów i wzrostem SHBG. Również w przewlekłej niewydolności nerek obserwuje się podobne objawy somatyczne. Zmniejsza się stężenie testosteronu, a zwiększa LH, FSH, estradiolu i prolaktyny. Zmiany hormonalne i somatyczne cofają się zwykle po przeszczepieniu nerki [13].

Hipogonadyzm hipogonadotropowy

Charakteryzuje się on zmniejszonym lub prawidłowym stężeniem LH i FSH, zmniejszonym stężeniem testosteronu oraz niepłodnością lub zaburzeniami spermatogenezy.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy (wtórny, podwzgórzowo-przysadkowy) jest wyrazem uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego lub zaburzenia jego funkcji. Upośledzeniu czynności komórek gonadotropowych przysadki może towarzyszyć wtórna niedoczynność nadnerczy, tarczycy i moczówka prosta, zaburzenia łaknienia i termoregulacji.

Zespół Kallmana to genetycznie uwarunkowany, izolowany niedobór GnRH połączony z zaburzeniami węchu. Występuje z częstością 1/10 tys. urodzeń. Jest formą hipogonadyzmu przedpokwitaniowego dziedziczonego autosomalnie dominująco lub recesywnie. Właściwy zespół Kallmana jest dziedziczony autosomalnie dominująco (X-linked, defekt w regionie Xp22.3 genu *KAL*). Wiąże się on z upośledzeniem uwalniania LH i FSH w wyniku zaburzonej syntezy i wydzielania podwzgórzowego GnRH. Klasycznym objawem jest anosmia lub hiposomia (niedorozwój opuszki węchowej) oraz hipogonadyzm przedpokwitaniowy. Stwierdza się małe jądra (do 2 ml) lub wnetrostwo, wysoki wzrost, mikropenis, wnetrostwo oraz często inne wady, takie jak: zaburzenia widzenia (daltonizm) i słuchu, nieprawidłowości budowy układu kostnego oraz części twarzowej czaszki. Obserwuje się też często ginekomastię oraz anomalie budowy nerek [17].

W odróżnieniu od zespołu Klinefeltera do okresu pokwitania wielkość jąder jest adekwatna do wieku. Stężenie testosteronu jest obniżone, natomiast LH i FSH bardzo obniżone. W teście z GnRH odpowiedź LH i FSH zwykle nie występuje lub jest niewielka, ale długotrwała stymulacja GnRH może dać wynik pozytywny. Podawanie GnRH za pomocą pompy lub leczenie hCG/hMG może doprowadzić do spermatogenezy.

Jeszcze do niedawna przypadki hipogonadyzmu hipogonadotropowego u mężczyzn, u których nie roz-

poznano zespołu Kallmana uważano za **idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy**. W ostatnich latach udało się jednak zidentyfikować wiele mutacji genetycznych prowadzących do tej anomalii. Przyczyną hipogonadyzmu u tych pacjentów jest upośledzone wydzielanie GnRH lub wydzielanie bądź samo działanie gonadotropin. Dziedziczenie może mieć związek z płcią (X-linked), może być autosomalne dominujące i recesywne oraz sporadyczne. Dotychczas stwierdzono liczne mutacje w podwzgórzu (KAL-1, KAL-2, LEP, LEPR, GNRHR, NR0B1, PCSK1, GPR54, KISS1) oraz przysadce (PROP1, LHX3, HESX1 — niedobór LH β i FSH β). Nadal jednak w 80% przypadków hipogonadyzmu ma niejasne podłoże [18–20]. Występuje z częstością 1/10 tys. urodzeń. Klinicznie objawia się hipogonadyzmem, azoospermią i często ginekomastią. Obserwuje się bardzo niskie stężenia testosteronu (< 1 ng/ml) oraz obniżone, ale też prawidłowe stężenia LH i FSH. Odpowiedź na stymulację GnRH jest nieprawidłowa, obserwuje się natomiast prawidłowy przyrost testosteronu po stymulacji hCG. Hipogonadyzmowi mogą towarzyszyć zaburzenia wzroku i słuchu, rozwoju mózdzku oraz wnetrostwo i spodziectwo [18]. Hipogonadyzm hipogonadotropowy może ujawnić się także po okresie dojrzewania (późno ujawniający się hipogonadyzm hipogonadotropinowy). Dotychczas nie do końca poznano podłoże tych zaburzeń, ale prawdopodobnie ma ono charakter autoimmunologiczny. Wykazano, że u około 10% pacjentów z idiopatycznym hipogonadyzmem hipogonadotropowym i zespołem Kallmana czasowe odstawienie leczenia testosteronem powoduje ustąpienie objawów, zaleca się zatem takie postępowanie [21].

Izolowany niedobór LH (zespół „płodnego eunucha”) — charakteryzuje się różnego stopnia niedoborem LH i obniżeniem stężenia testosteronu. Obserwuje się umiarkowane cechy somatyczne hipogonadyzmu. Wobec prawidłowych stężeń FSH jądra są na ogół prawidłowo rozwinięte, z zachowaną spermatogenezą. Zachowana jest słaba odpowiedź gonadotropin na GnRH oraz prawidłowa odpowiedź testosteronu na hCG. Chorzy dobrze reagują na stymulację spermatogenezy hCG/hMG oraz GnRH. Jeżeli celem leczenia nie jest reprodukcja, konieczne jest długotrwałe stosowanie testosteronu.

Nabyty hipogonadyzm hipogonadotropowy może być objawem **chorób podwzgórza i przysadki**. W takich przypadkach konieczne są badania obrazowe, aby potwierdzić obecność nowotworu, zmian przerzutowych, zapalnych bądź zaburzeń rozwojowych podwzgórza i przysadki.

W każdym przypadku hipogonadyzmu hipogonadotropowego należy oznaczyć stężenie PRL. Znacznie podwyższone wartości mogą świadczyć o gruczolaku

przysadki autonomicznie wydzielającym PRL — *prolactinoma* [12].

Hiperprolaktynemia o niewielkim stopniu może mieć związek z brakiem hamującego oddziaływania podwzgórzowej dopaminy na prawidłowe komórki laktotropowe przysadki w następstwie upośledzenia jej syntezy lub transportu z podwzgórza do przysadki w przebiegu guzów podwzgórza, chorób naciekowozapalnych i urazów czaszki. Może się również wiązać z przyjmowaniem leków wpływających na podwzgórzowo-przysadkowe wydzielanie PRL.

Wysokie stężenia PRL, przekraczające 150–200 ng/ml przemawiają za *prolactinoma*. Objawami *prolactinoma*, poza występującym często zmniejszeniem libido i dysfunkcją erekcyjną oraz ginekomastią, mogą być bóle głowy i ograniczone pole widzenia związane z obecnością guza przysadki. Hiperprolaktynemia może upośledzać wydzielanie GnRH, a przez to gonadotropin, hamuje także receptory gonadotropinowe w gonadach, co w konsekwencji upośledza spermatogenezę i czynność dokrewną jąder. *Prolactinoma* u mężczyzn jest rozpoznawana późno, gdy guz ma charakter makrogruczolaka, ale z reguły dobrze reaguje na leczenie agonistami dopaminy [22, 23].

Hipogonadyzm może także występować w przebiegu innych nowotworów okolicy siodła tureckiego upośledzających czynność podwzgórza i przysadki. Należy tu wymienić guzy pochodzenia dysontogenetycznego, głównie czaszko gardłaki (*craniopharyngioma*), guzy wydzielające podjednostkę α hormonów glikoproteinowych lub ich podjednostki — β LH i β FSH oraz nieczynne hormonalnie gruczolaki przysadki. Rozpoznanie *gonadotropinoma* ułatwia wykazanie podwyższonego stężenia podjednostki α i podwyższonego stężenia FSH wobec niskich wartości LH oraz paradoksalnego przyrostu wydzielania α -podjednostki i gonadotropin po TRH. Wyrazem klinicznym są zaburzenia neurologiczne, bóle głowy z ograniczonym polem widzenia i niedoczynność przysadki, w tym hipogonadyzm z zaburzeniami potencji. Przeprowadza się leczenie operacyjne, wspomagane agonistami dopaminy [23].

Hipogonadyzm może być objawem chorób naciekowych podwzgórza i przysadki (sarkoidoza, gruźlica, histiocytoza i hemochromatoza), a także zapaleń limfocytarnych (autoimmunoagresja) i nieswoistych mózgu [24].

Znane jest zjawisko występowania hipogonadyzmu hipogonadotropowego podczas długotrwałego stresu i wysiłku fizycznego. Podłożem tych zmian jest wpływ kortykoliberyny (CRF, *corticotrophin releasing factor*) wydzielanej w dużych ilościach, która poprzez zwiększenia aktywności β -endorfin w podwzgórzu hamuje wydzielanie GnRH. Z drugiej strony natomiast zwiększa ona stężenie kortyzolu, który hamuje czynność go-

nadotropową przysadki, zmniejszając produkcję testosteronu [25]. Również niedobór masy ciała w przebiegu anoreksji może prowadzić do obniżenia stężenia LH i niedoboru testosteronu. Z drugiej zaś strony, znaczna otyłość powoduje nasilenie aromatyzacji testosteronu do estradiolu w obwodowej tkance tłuszczowej i w konsekwencji zahamowanie syntezy gonadotropin.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy może być wyrazem ciężkich schorzeń ogólnoustrojowych (cukrzyca, niewydolność nerek i wątroby, AIDS), depresji czy choroby alkoholowej [26].

Hipogonadyzm „obwodowy”

Od pewnego czasu wyróżnia się pojęcie hipogonadyzmu „obwodowego”. Wynika on z braku lub nieprawidłowej wrażliwości tkanek obwodowych (docelowych) na działanie androgenów [7, 27]. Klasyfikowanie hipogonadyzmu obwodowego jako przyczyny hipogonadyzmu w ujęciu klasycznym budzi kontrowersje w związku z odmiennym obrazem klinicznym. Zaburzenia te prowadzą do somatycznych zaburzeń różnicowania płci. Przykładem jest zespół feminizujących jąder (zespół Morrisa), w którym występuje niewrażliwość lub brak receptorów dla androgenów i fenotyp żeński albo pseudohermafrodytyzm na tle niedoboru 5 α -reduktazy typu 2.

Natomiast mutacje receptora androgenowego (tzw. „długi” gen, tj. > 25 sekwencji CAG) mogą istotnie zmniejszać obwodowe działanie androgenów i powodować kliniczne cechy różnie nasilonego hipogonadyzmu [28].

Do hipogonadyzmu obwodowego należy zaliczyć także przypadki **niedoboru aromatazy i defekt receptorów estrogenowych**. Defekt receptorów estrogenowych (ER α) przebiega z prawidłowym stężeniem estradiolu, gonadotropin i testosteronu, natomiast fenotypowo objawia się wysokim wzrostem (niezarośnięcie nasad wzrostowych kości), cechami eunuchoidalnymi, opóźnionym wiekiem kostnym i znacznego stopnia osteoporozą. Podobnie przebiega zespół niedoboru aromatazy, a dodatkowymi objawami są zaburzenia metaboliczne (hiperinsulinizm, cukrzyca, hiperlipidemia, zaburzenia spermatogenezy), zwiększone ryzyko miażdżycy i stłuszczenie wątroby. Defekt aromatazy leczony jest estradiolem (1 mg doustnie), natomiast defekt receptora estrogenowego nie poddaje się leczeniu [27].

Hipogonadyzm związany z wiekiem

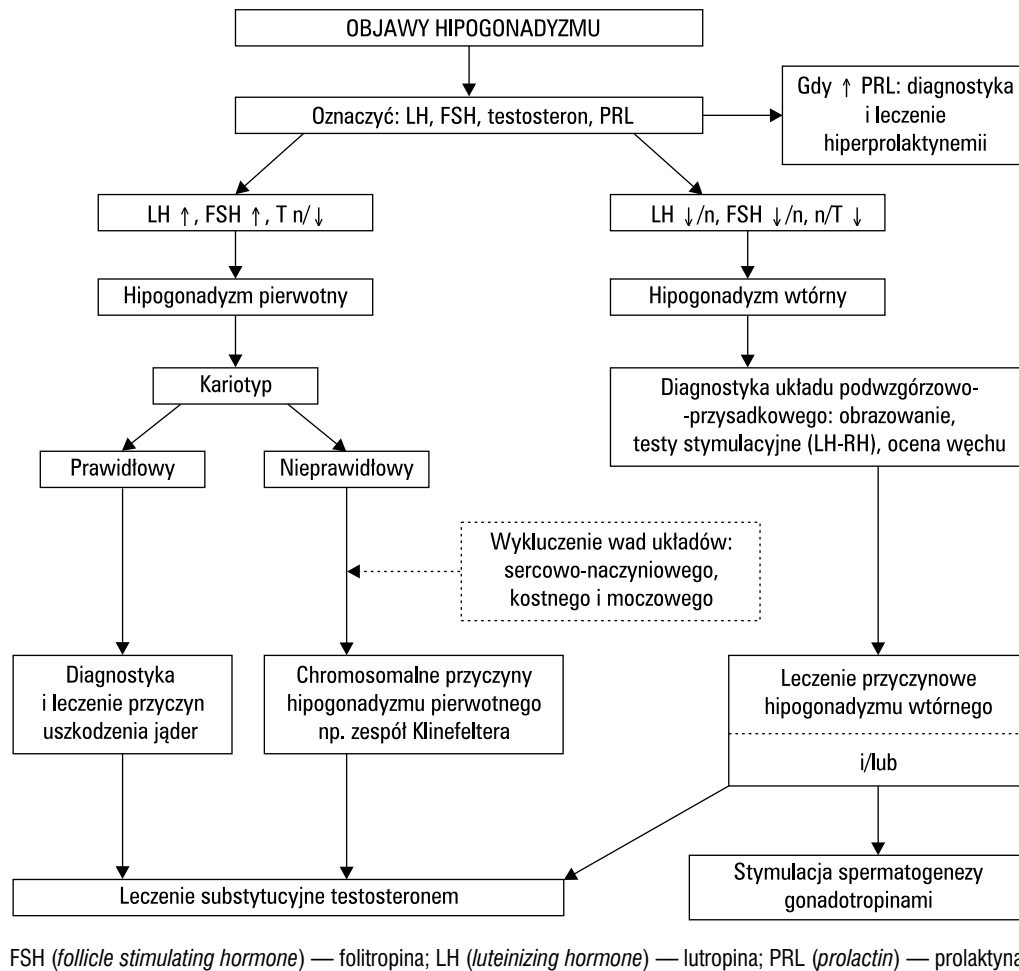
Wraz z wiekiem zmniejsza się synteza testosteronu całkowitego o około 0,8–1% rocznie, a uwzględniając wzrost stężenia SHBG o 2% rocznie, stężenie wolnego testosteronu zmniejsza się 1–2% rocznie [29]. Przyczyna tego zjawiska jest złożona: z jednej strony zmiany

wsteczne w komórkach Leydiga, z drugiej natomiast dysregulacja podwzgórzowego generatora pulsów GnRH i zwiększenie stężenia SHBG, a także nasilona konwersja obwodowa testosteronu do estradiolu [30]. Powoduje to, że ponad 30% mężczyzn po 65. roku życia spełnia hormonalne kryteria hipogonadyzmu [31]. Jeżeli tym zmianom hormonalnym towarzyszą charakterystyczne objawy kliniczne (dysfunkcja erekcyjna i zmniejszenie libido, pogorszenie jakości życia, zaburzenia snu, rozdrażnienie lub stany depresyjne, uczucie przewlekłego zmęczenia, otyłość brzuszna, zmniejszenie masy i siły mięśniowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości), rozpoznaje się hipogonadyzm związany z wiekiem (LOH, *late-onset hypogonadism*) [32]. Należy podkreślić, że nie ma patognomonicznych objawów zespołu LOH, a za najbardziej czuły i swoisty objaw uważa się dysfunkcję erekcyjną, która występuje jednak najczęściej dopiero przy stężeniach testosteronu poniżej 2 ng/ml. Częstość zespołu LOH (objawy kliniczne oraz stężenie testosteronu < 3 ng/ml) ocenia się na 6–12% w grupie mężczyzn po 45. roku życia i 18% powyżej 70. roku życia [31]. Wyrównywanie niedoboru testosteronu w tej grupie mężczyzn może przyczynić się do poprawy jakości życia, libido i potencji oraz korzystnie wpływać na parametry metaboliczne, w tym gospodarkę węglowodanową, skład ciała i gęstość mineralną kości [33, 34]. Kwalifikując pacjenta do leczenia, należy wykluczyć inne schorzenia, które mogą powodować objawy zbliżone do zespołu LOH — na przykład cukrzyce i depresję. Stwierdzenie obniżonego stężenia testosteronu bez współistniejących objawów klinicznych nie jest w tej chwili uważane za wskazanie do leczenia testosteronem. Należy natomiast zawsze wykonać badania hormonalne u pacjenta z zaburzeniami erekcji. W przypadku stwierdzenia niskich stężeń testosteronu, leczenie androgenami jest postępowaniem pierwszego rzutu, przed wdrożeniem inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, *phosphodiesterase type 5*). Zaleca się także, aby wykluczyć zespół LOH u chorych na cukrzyce typu 2, pacjentów z zespołem metabolicznym i otyłością.

Rozpoznawanie i diagnostyka różnicowa

Wywiady i badanie kliniczne

W wywiadach u mężczyzn z podejrzeniem hipogonadyzmu należy zwrócić uwagę na pogorszenie libido, zaburzenia erekcji i zmniejszenie objętości ejakulatu. Zawsze trzeba uwzględniać hipogonadyzm jako przyczynę niepłodności męskiej. Szczególnie u chłopców należy ocenić krzywą wzrastania (siatka centylowa), powonienie oraz rodzinne występowanie opóźnionego dojrzewania płciowego i wad wrodzonych.



Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w hipogonadyzmie u mężczyzn [12]

Figure 1. Diagnostic and therapeutic management of hypogonadism in men

Badanie kliniczne powinno obejmować ocenę: budowy ciała (wzrost, proporcje ciała, stosunek zasięgu kończyn górnych do wzrostu), narządów płciowych (obecność, wielkość i konsystencja gonad), skóry i owłosienia, rozmieszczenia tkanki tłuszczowej i rozwoju tkanki mięśniowej, gruczołów piersiowych, pola widzenia oraz pomiar ciśnienia tętniczego po pionizacji w celu wykluczenia hipotonii ortostatycznej związanej z niedoczynnością nadnerczy.

Badania hormonalne

Badania hormonalne powinny uwzględniać ocenę stężeń LH, FSH, testosteronu i PRL (ryc. 1). W związku z obecnością rytmu dobowego wydzielania hormonów, oznaczenia testosteronu powinny być wykonywane w godzinach porannych i zweryfikowane, szczególnie u pacjentów z jego niskimi wartościami i bez towarzyszących klinicznych cech hipogonadyzmu. Przy podejrzeniu zespołu LOH można posługiwać się 2-krotnie wykonanymi przygodnymi oznaczeniami stężenia testosteronu (zanik rytmu dobowego). Rutynowo w diagnostyce

ce hipogonadyzmu posługujemy się oznaczeniami testosteronu całkowitego, należy jednak pamiętać, że na jego wartości istotny wpływ ma stężenie SHBG [35, 36]. W przypadku niskich wartości testosteronu i podwyższonego stężenia estradiolu wzrasta wątrobowa synteza SHBG, co powoduje wzrost stężenia testosteronu całkowitego, a zmniejszenie stężenia testosteronu wolnego. Globulina wiążąca hormony płciowe wzrasta również w nadczynności tarczycy, chorobach wątroby, głębokim niedoborze testosteronu, a także wraz z wiekiem (ok. 1% rocznie). Dostępne metody oznaczania wolnego testosteronu są mało precyzyjne i pracochłonne [37]. Wymagają one precypitacji frakcji związanej z SHBG oraz dializy frakcji związanej słabo z albuminami. Komercyjne zestawy do oznaczeń wolnego testosteronu mają ograniczoną wartość ze względu na niewystarczającą powtarzalność i precyzję. Natomiast zestawy do oznaczeń LH i FSH cechują się dużą swoistością i czułością. U pacjentów z postępującym hipogonadyzmem pierwotnym, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego najpierw podwyższeniu ulega stężenie FSH, a następnie LH.

Wiele kontrowersji wzbudza określenie dolnej normy dla stężeń testosteronu. Normy te różnią się w zależności od odpowiednich rekomendacji i wahają się między 2,3 ng/ml a 3,5 ng/ml (między 8 nmol/l a 12 nmol/l) [32, 33, 38]. Wiąże się to z faktem przeprowadzenia badań w różnych populacjach i z zastosowaniem różnych metod laboratoryjnych oceny stężeń tego hormonu. Nie ma prostej, liniowej korelacji między objawami klinicznymi hipogonadyzmu a stężeniami testosteronu całkowitego. W przypadkach hipogonadyzmu pierwotnego i wtórnego wartości oznaczeń testosteronu całkowitego wynoszą zwykle poniżej 2,3 ng/ml (8 nmol/l) i posiłkując się stężeniami LH i FSH oraz objawami klinicznymi ustalenie rozpoznania nie stanowi zazwyczaj problemu. U pacjentów z hipogonadyzmem związanym z wiekiem według zaleceń ISSAM (*International Society for the Study of Aging Male*) [32] należy rozpoznawać LOH przy wartościach testosteronu całkowitego poniżej 3,5 ng/ml (12 nmol/l) albo testosteronu wolnego poniżej 250 pmol/l (73 pg/ml) oraz współistnieniu objawów klinicznych. W wątpliwych przypadkach, gdy objawom klinicznym zespołu LOH towarzyszą stężenia testosteronu całkowitego między 3,5 ng/ml a 4 ng/ml pomocne jest stosowanie zaproponowanego przez Zgliczyńskiego i wsp. wskaźnika T (ng/ml)/LH (jm./ml), tak zwanego wskaźnika „andropauzy”, odzwierciedlającego złożoną, podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową etiopatogenezę tego zespołu. Przy wartościach T/LH mniejszych lub równych 1 należy zastosować leczenie zastępcze testosteronem przez okres 3–6 miesięcy i ponownie zweryfikować wskazania do leczenia [39].

Próby czynnościowe

W wątpliwych przypadkach ustalenie rozpoznania ułatwiają próby czynnościowe.

1. Próba z gonadoliberyną (GnRH) służy do oceny zdolności wydzielania gonadotropin przez przysadkę. Po dożylnym podaniu 100 mg GnRH ocenia się ich przyrost. Prawidłowe jest co najmniej 2-krotne zwiększenie stężenia LH i 1,5-krotne FSH po 30–45 minutach.
2. Próba z ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG) służy do oceny zdolności wydzielania testosteronu przez komórki Leydiga jąder. Prawidłowym jest co najmniej 2-krotny przyrost stężenia testosteronu po 72 godzinach po podaniu 5000 j. hCG *i.m.* jednorazowo lub 4000 j. przez 4 dni.
3. Test z klomifenem (antyestrogen) służy do oceny rezerwy wydzielniczej przysadki w zakresie gonadotropin. Prawidłowy jest przyrost stężenia LH o 100%, FSH o 20–50% i testosteronu o 30–220% po 7–10 dniach podawania doustnie 50 mg cytrynianu klomifenu.

Inne badania

W niektórych przypadkach pomocna jest ocena wieku kostnego oraz USG jąder i gruczołów piersiowych. W przypadku podejrzenia patologii w obrębie układu podwzgórzowo-przysadkowego należy wykonać rezonans magnetyczny okolicy siodła tureckiego. Każdy przypadek zaburzeń płodności wymaga badania semilogicznego. Wskazane jest ono również w przypadkach hipogonadyzmu u pacjentów młodych i planujących ojcostwo w celu wyboru metody leczenia umożliwiającej poprawę spermatogenezy.

Dodatkowymi badaniami powinny być ocena gęstości mineralnej kości (DXA, *Dual Energy X-Ray Absorptiometry*), morfologii krwi, lipidogramu i gospodarki węglowodanowej [12].

Leczenie

W każdym przypadku hipogonadyzmu powinno się dążyć do leczenia przyczynowego choroby podstawowej. W zależności od typu hipogonadyzmu i wieku chorego leczenie zmierza do wyrównania niedoboru testosteronu lub także do indukcji spermatogenezy.

Leczenie gonadotropinami

W leczeniu zaburzeń spermatogenezy i hipogonadyzmu stosuje się ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG — odpowiednik ludzkiego LH), która występuje w dawkach 500–5000 jm. Odpowiednikiem FSH jest gonadotropina menopauzalna (HMG, *human menopausal gonadotrophin*) występująca w handlu w dawkach 75–150 jm. w ampułce. Obecnie stosuje się również ludzką rekombinowaną gonadotropinę FSH (rFSH, *recombinant follicle stimulating hormone*). Są to leki skuteczne i bezpieczne, ale drogie. Celem leczenia hCG/HMG jest wpływ na komórki Leydiga (produkcja testosteronu) i komórki Sertolego (spermatogeneza). Stosowanie leczenia hCG/HMG stanowi postępowanie z wyboru u pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym i ma na celu indukcję spermatogenezy. W tych przypadkach często jako wstępny, kilkuletni okres leczenia stosuje się preparaty testosteronu w celu uzyskania i utrzymania męskich wtórnych cech płciowych. Takie postępowanie nie uszkadza komórek płciowych, ale może spowodować zahamowanie spermatogenezy, jeżeli wyjściowo jest ona prawidłowa. Po kilkuletnim leczeniu testosteronem, jeżeli pacjent pragnie posiadać własne dzieci, stosuje się leczenie hCG/HMG, aby uzyskać płodność. Następnie ponownie stosuje się leczenie zastępcze preparatami testosteronu.

Leczenie hCG/HMG polega na podawaniu 2–3 razy w tygodniu 1000–5000 jm. hCG przez okres 3–6 miesięcy i dołączeniu po tym czasie HMG w dawce 2–3 razy w tygodniu 75 jm. Stosuje się także schemat równocze-

snego leczenia hCG/HMG w dawkach 3 razy 1500 j.m. hCG oraz 2 razy 75 j.m. HMG przez tydzień, a następnie 2 razy 1500 j.m. hCG i 3 razy 75 j.m. HMG w następnym tygodniu i tak na zmianę przez okres około 3 miesięcy. Gdy nie ma poprawy (< 1 miliona plemników/ml), należy zwiększyć dawkę HMG do 150 j.m. 3 razy na tydzień [40].

Trzeba podkreślić, że stosowanie samej hCG, która ma głównie aktywność LH, nie doprowadzi do wywołania pełnej spermatogenezy z odpowiednią do zapłodnienia liczbą plemników. Obecnie uważa się, że preparaty hCG powinno stosować się krótko i tylko łącznie z preparatami FSH (rFSH/HMG), ponieważ wykazano, że hCG może uszkadzać krążenie wewnątrzjądrowe oraz wywoływać rozległą martwicę jąder [41]. Wcześniej wykazano także, że hCG może wywoływać zmiany zapalne w jądrze i nasilać apoptozę komórek spermatogenezy [42].

Leczenie GnRH

U wielu pacjentów stosowanie pulsacyjne rekombinowanego GnRH jest bardziej efektywne od leczenia gonadotropinami. Podaje się ją podskórnie za pomocą pompy w pulsach co 2 godziny, naśladując fizjologiczne wydzielanie podwzgórzowej gonadoliberyny. Dla oceny skuteczności leczenia kontroluje się stężenia LH, FSH i testosteronu. Tego typu leczenie można proponować pacjentom z opóźnionym dojrzewaniem płciowym w celu inicjacji dojrzewania i spermatogenezy [43, 44]. Dostępność tej formy terapii jest ograniczona z powodu wysokich kosztów.

Leczenie testosteronem

Chorych z hipogonadyzmem zarówno pierwotnym, jak i wtórnym, u których nie stymuluje się spermatogenezy, należy leczyć preparatami testosteronu. Celem terapii jest odtworzenie prawidłowego stężenia testosteronu w surowicy (wartości średnie i niskie normy dla zdrowych, młodych mężczyzn). Obecnie jest dostępnych kilka form preparatów testosteronu.

Estry domięśniowe

Stanowią olejową zawiesinę enantanu, cypionianu, propionianu lub undecylanu testosteronu [45]. Są to preparaty długodziałające, podawane domięśniowo. Ich wadą są istotne wahania stężeń testosteronu w surowicy występujące w okresie pomiędzy wstrzyknięciami. Przez około 72 godziny po iniekcji stężenia testosteronu w surowicy są suprafizjologiczne, a zwykle 24–48 godzin przed następnym wstrzyknięciem spadają poniżej dolnej granicy normy. Optymalny okres pomiędzy iniekcjami wynosi 10–14 dni. Taki schemat sprawia, że w dniu poprzedzającym wstrzyknięcie przy prawidłowym doborze dawki stężenie testosteronu w surowicy

wynosi 2,5–3 ng/ml. Częstsze podawanie jest kłopotliwe dla pacjenta, natomiast wydłużenie odstępów pomiędzy iniekcjami sprawia, że okres zbyt niskich stężeń testosteronu w surowicy wydłuża się. U pacjentów z hipogonadyzmem przedpokwitaniowym powinno się rozpocząć leczenie od dawki 50 mg co 3–4 tygodnie i stopniowo zwiększać ją do 100–200 mg co 2–3 tygodnie. Pełne cechy dojrzewania powinny pojawić się po 2–3 terapii. Inną propozycją jest schemat rozpoczęcia leczenia od dawki 200 mg co 1–2 tygodni do uzyskania cech pełnej substytucji, a następnie zmniejszanie dawki. W innych przypadkach hipogonadyzmu zalecane dawki testosteronu wynoszą 100–200 mg co 14 lub 21 dni i są dobierane na podstawie oznaczeń jego stężenia w surowicy w odpowiednio 7. lub 10. dobie po iniekcji. Poza wahaniami stężeń testosteronu istotnym działaniem niepożądanym są zrosty powstające w miejscu wstrzyknięć. Dostępne są także preparaty undecylanu testosteronu w dawce 1000 mg do podawania parenteralnego co 3 miesiące [46]. Ta forma leczenia jest przeciwwskazana u mężczyzn z zespołem LOH [32].

Preparaty doustne

Obecnie zastosowanie ma undecylan testosteronu, czyli testosteron zestryfikowany w pozycji 17 β o właściwościach lipofilnych. Po podaniu doustnym przechodzi do układu limfatycznego z pominięciem wątroby. W związku z krótkim okresem półtrwania (1,6 h) wymaga podawania 2–3 razy na dobę. Dawkowanie początkowo wynosi 120–180 mg/dobę przez 3 tygodnie, a następnie 40–120 mg w zależności od stanu klinicznego. W związku z koniecznością podawania łącznie z pokarmami zawierającymi tłuszcze stężenia testosteronu osiąmane w surowicy różnią się istotnie u poszczególnych pacjentów [45]. Innym lekiem doustnym jest mesterolone stosowany w dawce 25 mg 3 razy dziennie. Preparat ten nie ulega aromatyzacji do estrogenów, a więc wykazuje tylko działanie zależne od dihydrotestosteronu. Doustnych 17 α -metylo pochodnych testosteronu (np. metylotestosteron) ze względu na ryzyko wywołania żółtaczki cholestatycznej nie powinno się stosować w leczeniu zastępczym.

Preparaty przezskórne

Do niedawna w krajach zachodnich i Stanach Zjednoczonych szeroko stosowano w leczeniu hipogonadyzmu plastry zawierające testosteron [47, 48]. Jednak w związku z działaniami niepożądanymi (podrażnienia skóry), kłopotliwym stosowaniem (zwłaszcza plastry przyklejane na skórę moszny) oraz wysoką ceną obecnie stosuje się je rzadziej.

Alternatywą dla tej formy leczenia było wprowadzenie testosteronu w żelu. Aktualnie te preparaty testosteronu znajdują coraz szersze zastosowanie w lecze-

niu hipogonadyzmu [49]. Dostępne są preparaty 1-procentowe i 2-procentowe, co oznacza, że w 1 g żelu znajduje się odpowiednio 10 mg lub 20 mg testosteronu. Podaje się je raz na dobę na skórę barków, ramion lub brzucha, unikając okolicy narządów płciowych. Do krążenia ustrojowego dostaje się około 10–12% testosteronu. Wzrost stężenia testosteronu stwierdza się już po 30 minutach, a po 4 godzinach od pierwszej aplikacji u 80% pacjentów jego stężenia uzyskują zakres fizjologicznej normy. Wchłanianie testosteronu do krwi odbywa się w ciągu całego 24-godzinnego okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek. Stan bliski równowagi uzyskuje się już pod koniec pierwszych 24 godzin, natomiast stan pełnej równowagi — w 2. lub 3. dniu stosowania leku. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 60 mg na dobę. Po 14 dniach leczenia w 2 godziny po podaniu należy oznaczyć stężenie testosteronu i w miarę potrzeby zweryfikować dawkę. Podrażnienia skóry stwierdza się u około 10% pacjentów, ale po około 4 tygodniach leczenia objawy te zazwyczaj ustępują. Po przerwaniu leczenia stężenie testosteronu w surowicy powraca do wartości wyjściowych po 2–3 dniach [50, 51].

Bezpieczeństwo leczenia preparatami testosteronu

Leczenie preparatami testosteronu jest bezpieczne pod warunkiem utrzymywania w surowicy stężeń w zakresie normy. U niektórych pacjentów obserwuje się proporcjonalny do dawki wzrost hematokrytu [52] oraz stężenia specyficznego antygeny sterczowego (PSA, *prostate-specific antigen*) [53]. Gdy hematokryt przekroczy wartość 55% należy przerwać leczenie i zweryfikować dawkę. Nie wykazano, aby stosowanie preparatów testosteronu zwiększało ryzyko raka, ani nasilało objawy łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH, *benign prostatic hyperplasia*) [54]. Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia testosteronem są rak gruczołu krokowego oraz gruczołów piersiowych. Względny przeciwwskazaniem są zespół obturacyjnego bezdechu sennego oraz objawy BPH (tzn. z istotnym zaleganiem moczu po mikcji). Opiswane liczne działania niepożądane stosowania androgenów (żółtaczkę cholestatyczną, retencja płynów, priapizm, podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego czy ryzyko pierwotnego raka wątroby) miały związek ze stosowaniem metylotestosteronu, dawek suprafizjologicznych testosteronu lub leczeniem mężczyzn eugonadalnych. W czasie leczenia obowiązuje systematyczna ocena stanu klinicznego gruczołu krokowego polegająca na ocenie stężeń PSA oraz badaniu palpacyjnym. Należy te badania wykonywać w pierwszym roku terapii co 3–4 miesiące, a następnie co 6–12 miesięcy. Zasada ta powinna obowiązywać wszystkich pacjentów bez względu na wiek. Należy również kontrolować morfologię krwi, czynność wątroby, układ krzepnięcia i lipidogram [12, 32, 33].

Piśmiennictwo

1. Stedman's Medical Dictionary. Wyd. 26. Williams & Wilkins, Baltimore 1995: 836.
2. Plymate S. Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 749–772.
3. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC i wsp. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM Study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762–769.
4. Rommerts FFG. Testosterone: an overview of biosynthesis, transport, metabolism and nongenomic action. W: Nieschlag E, Behre HM (red.). *Testosterone — action, deficiency, substitution*. Springer-Verlag 1998: 1–33.
5. Trzeciak WH. Synteza, transport i mechanizm działania androgenów. W: Semczuk M, Kurpisz M (red.). *Andrologia*, PZWL 2007: 68–88.
6. Quigley CA. The androgen receptor; physiology and pathophysiology. W: Nieschlag E, Behre HM (red.). *Testosterone — action, deficiency, substitution*. Springer-Verlag 1998: 33–107.
7. Canale D, Caglieri C, Moschini CD i wsp. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clinical Endocrinol* 2005; 63: 356–361.
8. Łukaszyk A. Plemnikotwórcza i dokrewna czynność jądra. W: Semczuk M, Kurpisz M (red.). *Andrologia*. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2007: 31–50.
9. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M i wsp. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6609–6615.
10. Foresta C, Bettella A, Vinanzi C i wsp. Insulin-like factor 3: a novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5952–5958.
11. Randall VA. The role of testosterone in spermatogenesis. W: Nieschlag E, Behre HM (red.). *Testosterone — action, deficiency, substitution*. Springer-Verlag 1998: 143–169.
12. Rabijewski M, Zgliczyński W. Hipogonadyzm u mężczyzn. W: Zgliczyński W, Zgliczyński S (red.). *Standarty Endokrynologii*. Narodowa Fundacja Endokrynologii, Warszawa 2007.
13. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients — 2002 update. *Endocrine Practice* 2002; 8: 440–456.
14. Plymate SR, Paulsen CA. Klinefelter's syndrome. W: King R, Motulsky A (red.). *The Genetic Basis of Common Disease*. Oxford University Press, New York 1989: 876–894.
15. Canfranco F, Kamischke A, Zitzmann M i wsp. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–283.
16. Saenger P, Reiter EO. Management of cryptorchidism. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 249.
17. Hardelin JP, Petit C. A molecular approach to the pathophysiology of the X chromosome-linked Kallmann's syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 489–507.
18. Bhagavath B, Podolsky RH, Ozata M i wsp. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and Sterility* 2006; 85: 706–713.
19. Layman L. The molecular basis of human hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Gen Metab* 1999; 68: 191–199.
20. Wolczyński S, Laudański P, Jarząbek K i wsp. A case of complete hypogonadotropic hypogonadism with a mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor gene. *Fertility and Sterility* 2003; 79: 442–444.
21. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A i wsp. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Eng J Med* 2007; 357: 863–873.
22. Leonard MP, Nickel CJ, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 1989; 142: 992–994.
23. Zgliczyński W. Prolaktynoma. W: Zgliczyński W (red.). *Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu chorób podwzgórza i przysadki*. Narodowa Fundacja Endokrynologii, Warszawa 2003: 31–42.
24. Siemons LJ, Mahler CH. Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis: recovery of reproductive function after iron depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 585–587.
25. Warren MP, Goodman LR. Exercise-induced endocrine pathologies. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 873–878.
26. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV i wsp. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 444–450.
27. Rochira V, Faustini-Fustini M, Balestrieri A i wsp. Estrogen replacement therapy in a men with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1841–1845.
28. Hiort O, Holterhus PM, Horter T i wsp. Significance of mutations in the androgen receptor gene in males with idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2810–2815.
29. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD i wsp. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men: Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724–731.
30. Kaufmann JM, Vermeulen A. The decline of androgens levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Review* 2005; 26: 833–876.

31. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ i wsp. 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.
32. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM i wsp. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM and EAU recommendations. *Int J Andrology* 2005; 28: 125–127.
33. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ i wsp. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995–2010.
34. Rabijewski M, Kubuj M, Zgliczyński S. Skuteczność i bezpieczeństwo hormonalnego leczenia zastępczego (HLZ) testosteronem u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem. *Endokrynologia Polska* 2003; 3: 293–300.
35. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA i wsp. Low serum testosterone and sex-hormone binding globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 1211–1219.
36. Peiris A, Stagner J, Playmate S i wsp. Sex hormone-binding globulin levels in normal men: role of pulsatile insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 279–282.
37. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–3672.
38. Zitzmann M, Nieschlag E. Testosterone substitution: current modalities and perspectives. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2006; 3: 109–116.
39. Zgliczyński S, Rabijewski M, Wiktorowicz-Dudek A. Wskaźnik andropauzy w rozpoznawaniu i leczeniu ujawniającego się z wiekiem hipogonadyzmu. *Endokrynologia Polska* 2003; 2: 148–154.
40. Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 857–875.
41. Chatani F. Possible mechanism for testicular focal necrosis induced by hCG in rats. *J Tox Sci* 2006; 31: 291–303.
42. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta I i wsp. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest* 1997; 100: 2341–2346.
43. Aulitzky W, Frick J, Galvan G. Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1988; 50: 480–486.
44. Schopohl J. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone versus gonadotrophin treatment of hypothalamic hypogonadism in males. *Hum Reprod* 1993; 8 (supl. 2): 175–179.
45. Behre HM, Wang C, Handelsman DJ i wsp. Pharmacology of testosterone preparations. W: Nieschlag E, Behre HM (red.). *Testosterone — action, deficiency, substitution*. Cambridge University Press, United Kingdom 2004: 405–444.
46. Schubert M, Minemann T, Hubler D i wsp. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5429–5934.
47. Meikle AW, Mazer NA, Moellmer JF i wsp. Enhanced transdermal delivery of testosterone across non-scrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 623–628.
48. Findlay JC, Place V, Snyder PJ. Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 369–373.
49. Parker S, Armitage M. Experience with transdermal testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 57–62.
50. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G i wsp. Long term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4500–4510.
51. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A i wsp. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. (Testosterone Gel Study Group) *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2839–2853.
52. Palacios A, Campfield LA, McClure RD i wsp. Effect of testosterone enanthate on hematopoiesis in normal men. *Fertil Steril* 1983; 40: 100–104.
53. Douglas TH, Connelly RR, McLeod DG i wsp. Effect of exogenous testosterone replacement on prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen levels in hypogonadal men. *J Surg Oncol* 1995; 59: 246–250.
54. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E i wsp. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 341–349.