



# Hipogonadyzm późny u mężczyzn

Late onset hypogonadism in men

Krzysztof Kula<sup>1</sup>, Jolanta Słowikowska-Hilczer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Andrologii, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## Streszczenie

Hipogonadyzm późny (LOH) to zespół objawów klinicznych i biochemicznych spowodowanych zmniejszonym wydzielaniem lub/i działaniem testosteronu. Występuje u starzejących się mężczyzn. Do niedawna nie znano jego patogenezy i częstości występowania. Zastrzeżenia budził także brak jasnych kryteriów diagnostycznych, przede wszystkim niespecyficzność objawów klinicznych, a także brak ustalonej dolnej granicy normy dla stężenia testosteronu we krwi. W związku z tym występowanie LOH było różnie oceniane. Mimo tego od lat zalecano terapię substytucyjną preparatami testosteronu u starszych mężczyzn. W najobszerniejszych jak do tej pory prospektywnych badaniach klinicznych European Male Aging Study (EMAS) wykazano, że uważane dotychczas za pewne objawy fizyczne i psychiczne nie są związane z zależnymi od wieku zmianami stężenia testosteronu. Okazało się również, że zależne od wieku obniżenie stężenia testosteronu jest mniejsze niż podejrzewano. W przedziale od 40. do 79. roku życia wynosi ono  $-0,4\%$ /rok dla testosteronu całkowitego i  $-1,3\%$ /rok dla testosteronu wolnego. Ponadto zmiany te zależą głównie od modyfikowalnych czynników ryzyka dla zdrowia, a nie od starzenia jako takiego. Współczesna definicja LOH to występowanie 3 objawów seksualnych wraz z obniżeniem stężenia testosteronu we krwi poniżej 11 nmol/L. Objawami tymi są brak porannych erekcji, zaburzenia erekcji i zanik fantazji seksualnych. (**Endokrynol Pol 2012; 63 (zeszyt edukacyjny II) 15–19**)

**Słowa kluczowe:** mężczyźni, testosteron, starzenie się

## Abstract

Late onset hypogonadism (LOH) is clinical and biochemical syndrome associated with advancing age and characterized by symptoms and a deficiency in serum testosterone levels and/or action. Its pathogenesis and incidence has not been known up till now. Controversies have grown upon a lack of clear diagnostic criteria, especially non-specific symptoms and not established lower reference limit of testosterone serum level. Because of these diagnosis of LOH was variously determined. Nevertheless, substitution with testosterone in older men was recommended. European Male Aging Study (EMAS), the biggest prospective clinical study, indicated that physical and psychical LOH symptoms, considered yet as certain, do not show relation with fluctuations of testosterone levels dependent on the age. Moreover, it appears that decrease of testosterone with advancing age is lower than was suspected. Between 40 and 79 year of age it comes to  $-0.4\%$ /year for total testosterone and  $-1.3\%$ /year for free testosterone. It was found also that these changes depend mainly on modified risk factors for health but not specifically on aging. A contemporary definition of LOH is that it is occurrence of three sexual symptoms and decline of serum testosterone level below 11 nmol/L. These symptoms are: absence of morning erections, erectile dysfunction and disappearance of sexual fantasies. (**Endokrynol Pol 2012; 63 (education supplement II) 15–19**)

**Key words:** men, testosterone, aging

## Wstęp

Męski hipogonadyzm jest znany od dawna jako choroba endokrynologiczna. Jest to zespół objawów klinicznych spowodowanych zmniejszonym wydzielaniem lub działaniem androgenów. Przyczyną mogą być zaburzenia czynności podwzgórza, przysadki, jąder lub tkanek docelowych dla androgenów. Większość objawów hipogonadyzmu nie zależy od miejsca, w którym wystąpiło zaburzenie. Największy wpływ na obraz kliniczny ma wiek, w którym wystąpił niedobór androgenów [1]. Jeśli czynnik powodujący niedobór androgenów zadziała po urodzeniu, ale przed okresem dojrzewania płciowego, to głównymi objawami są brak rozwoju wtórnych cech płciowych, eunuchoidalne

proporcje ciała, brak popędu płciowego oraz niska gęstość mineralna kości. Hipogonadyzm powstały po okresie dojrzewania płciowego powoduje zanik popędu płciowego, zaburzenia erekcji i niepłodność lub obniżony potencjał płodności wskutek braku lub zmniejszenia wytwarzania plemników. Mogą wystąpić pogorszenie nastroju, zmniejszenie owłosienia na ciele, zaniki mięśniowe, osłabienie, niedokrwistość, osteopenia lub osteoporoza i ginekomastia.

Niedobór androgenów może się pojawić już w okresie płodowym. Występują wtedy zaburzenia różnicowania narządów płciowych w kierunku męskim (mikropenis lub obojnacze narządy płciowe), zstępowania jąder (wnętrostwo), a także zaburzenia determinacji męskiej płci psychicznej (identyfikacji,



roli i orientacji płciowej) [2, 3]. Zakres tych zaburzeń jest niejednorodny; może być niekompletny i dlatego zalicza się je do zaburzeń rozwoju płciowego, a nie hipogonadyzmu, nazywanych wcześniej zaburzeniami cielesno-płciowymi. Odosobnionych zaburzeń determinacji płci psychicznej nie zalicza się ani do hipogonadyzmu, ani do zaburzeń rozwoju płciowego, ale do zaburzeń osobowości z podgrupy zaburzeń identyfikacji płciowej (transgenderyzmu).

Niedawno wprowadzono pojęcie hipogonadyzmu późnego u mężczyzn (LOH, *late onset hypogonadism*) [4]. Inne terminy stosowane do określenia tego zjawiska w piśmiennictwie angielskim to: *androgen decline in the aging male* (ADAM), *partial androgen decline in the aging male* (PADAM), *testosterone deficiency syndrome* (TDS), *androgen deficiency in adult men*, *male climacteric*, *andropause* [5]. Hipogonadyzm późny to kliniczne i biochemiczne objawy hipogonadyzmu pojawiające się u starszych mężczyzn (> 40. rż.).

## Kliniczne objawy LOH

Przypuszczano, że najbardziej charakterystyczne dla LOH są takie objawy, jak: utrata energii życiowej, uczucie zmęczenia, ospałość, obniżenie libido, pogorszenie sprawności seksualnej, pogorszenie nastroju, drażliwość i gorsza koncentracja, a także zwiększenie masy tłuszczowej (głównie otyłość centralna), zmniejszenie masy mięśniowej i kostnej, a niekiedy ginekomastia. Jak się okazało, powyższe objawy nie są jednak specyficzne dla hipogonadyzmu. Podobne objawy mogą występować w innych chorobach (np. miażdżycy naczyń tętniczych, zespole metabolicznym, cukrzycy, depresji), które często występują u osób starszych [6–8]. Trudności w różnicowaniu tych zaburzeń może powodować fakt, że w przebiegu niektórych chorób stwierdza się obniżenie stężenia testosteronu, na przykład w depresji, otyłości i w przypadku choroby niedokrwiennej serca [9, 10]. Niektóre ze stosowanych powszechnie u starszych osób leków mogą wykazywać działanie antyandrogenne, na przykład leki zmniejszające stężenie lipidów, diuretyki (spironolakton), antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub>, a także mogą wywoływać niektóre objawy hipogonadyzmu.

Również styl życia może znamienne wpływać na stężenie testosteronu we krwi. Stwierdzono, że nadmierne spożycie alkoholu i mała aktywność fizyczna obniżają stężenie testosteronu, a picie kawy i palenie tytoniu podwyższają je [11–13].

Europejskie Badania nad Starzeniem się Mężczyzn (EMAS, *European Male Aging Study*) prowadzono w latach 2002–2009 w największej, jak dotychczas, grupie

mężczyzn w wieku 40–79 lat (3369 badanych) z 8 krajów, w tym z Polski. Stwierdzono, że spośród wielu objawów, przypuszczalnie typowych dla LOH, tylko 3 związane z funkcjami seksualnymi (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji i mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) wykazują znamienny związek ze stężeniem testosteronu [14].

## Objawy biochemiczne i diagnostyka laboratoryjna

Do rozpoznania LOH konieczne jest stwierdzenie, oprócz objawów klinicznych, obniżenia stężenia testosteronu we krwi. Krew do oznaczeń należy pobierać w godzinach porannych (7:00–11:00). W godzinach popołudniowych stężenie testosteronu jest około 20% niższe. Taką fluktuację stężenia tego hormonu w ciągu dnia obserwuje się aż do 7. dekady życia [15]. Obecnie stosowane do oznaczania testosteronu metody immunometryczne są wystarczająco precyzyjne, by rozpoznać hipogonadyzm. Jednak dokładniejsze i obecnie polecane są metody oparte na spektrometrii masowej [16, 17].

Według konsensusu towarzystw *International Society of Andrology* (ISA), *International Society for the Study of the Aging Male* (ISSAM), *European Association of Urology* (EAU), *European Academy of Andrology* (EAA) i *American Society of Andrology* (ASA) z 2009 roku nie ma ostatecznie ustalonej dolnej granicy normy dla stężenia testosteronu całkowitego u mężczyzn [18]. Zaproponowano, by stężenie powyżej 12 nmol/L (3,5 ng/mL) uznawać za niewymagające leczenia. U pacjentów ze stężeniem testosteronu całkowitego poniżej 8 nmol/L (2,5 ng/mL) można z dobrym skutkiem klinicznym stosować substytucję testosteronem. Przy stężeniach między 8 a 12 nmol/L (2,5–3,5 ng/mL) powinno się powtórzyć oznaczenie i zdecydować o leczeniu androgenami po ocenie nasilenia objawów klinicznych. Należy podkreślić, że konsensusu z 2009 roku nie zmodyfikowano po ustaleniu nowej definicji LOH na podstawie badań EMAS, które są dalekie od zaleceń co do stosowania terapii zastępczej, zwłaszcza że większość objawów klinicznych może zależeć od modyfikowalnych czynników ryzyka chorób niekoniecznie związanych z procesem starzenia.

Testosteron aktywny biologicznie to testosteron niezwiązany z białkami krwi — globuliną wiążącą steroidy płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) i z albuminami. Testosteron całkowity oznaczany we krwi składa się z frakcji wolnej (2–3%) i związanej z białkami — około 45% z SHBG i 50% z albuminami [19]. Testosteron wolny i luźno związany z albuminami jest nazywany bioaktywnym, ponieważ jest łatwo dostępny dla tkanek docelowych.

Stwierdzono, że stężenie testosteronu wolnego i bioaktywnego silniej koreluje z objawami klinicznymi, na przykład gęstością mineralną kości i siłą mięśni [20]. Oznaczenie wolnego i bioaktywnego testosteronu wykonuje się w przypadkach wątpliwych, na przykład przy stężeniu testosteronu całkowitego w granicach 8–12 nmol/L lub u mężczyzn otyłych. Nie ma także ustalonej dolnej granicy normy dla testosteronu wolnego, ale zaproponowano, by stężenie poniżej 225 pmol/L (65 pg/mL) uważać za wymagające leczenia testosteronem.

W powszechnej diagnostyce endokrynologicznej do oznaczeń testosteronu wolnego zaleca się jedynie metodę dializy ekwilibracyjnej, a inne powszechnie stosowane metody są uważane za mało precyzyjne [4, 17]. Doskonałą alternatywą dla oznaczenia testosteronu wolnego we krwi jest wyliczenie wskaźnika wolnego testosteronu (FTI, *free testosterone index*), który dodatnio koreluje z wartościami wolnego testosteronu uzyskanymi metodą dializy ekwilibracyjnej. Wskaźnik wolnego testosteronu to iloraz stężenia testosteronu całkowitego i SHBG (w tych samych jednostkach)  $\times 100$  (norma 15–300).

Oznaczenie stężenia lutropiny (LH, *luteinizing hormone*) we krwi może pomóc w różnicowaniu hipogonadyzmu pierwotnego (jądrowego) i wtórnego (podwzgórzowo-przysadkowego). Jeśli stężenie testosteronu całkowitego wynosi poniżej 5,2 nmol/L (150 ng/dL) lub gdy podejrzewa się hipogonadyzm wtórny, powinno się oznaczyć także stężenie prolaktyny [4]. W przypadku prawidłowych stężeń testosteronu całkowitego i objawów hipogonadyzmu należy wykluczyć nadczynność tarczycy, ponieważ hormony tarczycy stymulują produkcję SHBG w wątrobie, a przez to powodują obniżenie stężenia testosteronu wolnego. Oznaczenie stężenia innych hormonów, na przykład estradiolu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*), hormonu wzrostu czy insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin like growth factor 1*), jest uzasadnione tylko przy podejrzeniu innych zaburzeń endokrynologicznych na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych.

## Patofizjologia

W badaniach w populacji starzejących się mężczyzn wielokrotnie wykazano, że stężenie testosteronu we krwi statystycznie znamienne obniża się z wiekiem [13, 21, 22]. Spadek ten rozpoczyna się od około 30. roku życia. W badaniach EMAS dowiedziono, że stężenie testosteronu całkowitego we krwi zmniejsza się tylko  $-0,4\%/rok$ , natomiast testosteronu wolnego  $-1,3\%/rok$ . Wartości te są niższe niż wykazywane we wcześniejszych amerykańskich badaniach *Massachusetts Male*

*Aging Study* (MMAS), przeprowadzonych w grupie 1000 mężczyzn ochotników, w których stwierdzono zmniejszenie się stężenia testosteronu całkowitego o  $1,6\%/rok$ , a wolnego o  $2-3\%/rok$  [21].

Wiele badań poświęcono również mechanizmowi, które prowadzą do zmniejszenia wytwarzania testosteronu przy każdej formie hipogonadyzmu. Stwierdzono wzrost stężenia gonadotropin [13, 20], a także gorszą odpowiedź w teście stymulacyjnym z rekombinowanym LH [23]. W przypadku LOH może to wskazywać na zaburzenie czynności wydzielniczej komórek Leydiga. Inny możliwy mechanizm LOH to zmniejszenie częstości pulsacji i amplitudy wydzielania LH, chociaż rezerwa wydzielnicza badana w teście z zastosowaniem hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, *gonadotrophin-releasing hormone*) jest zachowana [24].

Wydaje się więc prawdopodobne, że pojawiają się zmiany w endogennej produkcji GnRH, których konsekwencją są zmiany w wydzielaniu LH przez przysadkę i testosteronu przez jądra. Zatem obniżenie stężenia testosteronu we krwi u starszych mężczyzn może się wiązać z zaburzeniem czynności układu podwzgórze-przysadka-jądra na różnych poziomach. Z wiekiem zmniejsza się również gęstość receptorów androgenowych w tkankach obwodowych, co również może wpływać na ujawnienie się klinicznych objawów LOH [25]. W badaniach EMAS zweryfikowano również ten obszar zagadnień endokrynologicznych. Tajar i wsp. [26] podzielili umownie 3369 mężczyzn w wieku 40–79 lat na eugonadalnych (stężenia testosteronu  $\geq 10,5$  nmol/L i LH  $\leq 9,4$  U/L), z hipogonadyzmem wtórnym (stężenia testosteronu  $< 10,5$  nmol/L i LH  $\leq 9,4$  U/L), hipogonadyzmem pierwotnym (stężenia testosteronu  $< 10,5$  nmol/L i LH  $> 9,4$  U/L) i hipogonadyzmem skompensowanym (stężenia testosteronu  $\geq 10,5$  nmol/L i LH  $> 9,4$  U/L). Za hipogonadyzm skompensowany uznano stan, w którym podwyższone stężenie LH sugerowało kompensację niedomogi dokrewnej jąder przez LH. Jest to stan, który może być przejściowy dla rozwoju hipogonadyzmu pierwotnego. Wśród badanych mężczyzn występowały hipogonadyzm wtórny, pierwotny i skompensowany, z częstością odpowiednio: 11,8%, 2% i 9,5%. U starszych mężczyzn najczęstsze były hipogonadyzm pierwotny i skompensowany.

Otyłość wiązała się z wtórnym hipogonadyzmem niezależnie od wieku, a choroby współistniejące — zarówno z hipogonadyzmem pierwotnym, jak i wtórnym. Zarówno z pierwotnym, jak i wtórnym hipogonadyzmem związane były także objawy seksualne, a ze skompensowanym — tylko fizyczne. Autorzy konkludują, że wtórny hipogonadyzm jest wynikiem głównie otyłości, a pierwotny — głównie starszego wieku.

## Epidemiologia

Dane na temat częstości występowania LOH są rozbieżne w zależności od tego, jakie przyjmie się kryteria rozpoznawania tego zaburzenia. W amerykańskich badaniach MMAS LOH diagnozowano u mężczyzn w wieku 40–70 lat [27]. Uczestnicy byli obserwowani przez 7–10 lat. Jeśli nie brano pod uwagę objawów klinicznych, a jedynie samo stężenie testosteronu, to na początku badania stwierdzono, że u 25,3% mężczyzn stężenie testosteronu całkowitego we krwi jest niższe niż 400 ng/dL, a na końcu badania odsetek ten wzrósł do 39,3% mężczyzn. Jeżeli natomiast brano pod uwagę obecność co najmniej 3 objawów klinicznych, oprócz niskiego stężenia androgenów we krwi, to częstość występowania LOH wynosiła 6% na początku badania i 12% przy jego zakończeniu. Częstość LOH zwiększała się z wiekiem (3,1–7% u mężczyzn wieku 40–69 lat i 18,4% u mężczyzn wieku  $\geq 70$  lat) i nie zależała od rasy czy też grupy etnicznej.

Wstępne, na razie przekrojowe, wyniki europejskich badań EMAS wskazywały na częstość występowania LOH wynoszącą 1–7,8%, jeśli weźmie się pod uwagę stężenie testosteronu całkowitego poniżej 8 nmol/L lub testosteronu wolnego poniżej 0,2 nmol/L i obecność 3 lub więcej objawów klinicznych [28]. Jednak po przeanalizowaniu wszystkich objawów klinicznych, podawanych jako typowe dla LOH, oraz ich korelacji ze stężeniem testosteronu uznano, że obiektywne kryteria rozpoznania LOH to występowanie co najmniej 3 objawów z kategorii zaburzeń seksualnych (zaburzenia erekcji, brak porannych erekcji, mniejsza częstotliwość myślenia o seksie) równocześnie ze stężeniem testosteronu całkowitego we krwi poniżej 11 nmol/l. Przy takich kryteriach częstość występowania LOH u mężczyzn między 40. a 79. rokiem życia wynosiła 2,1%, przy czym obserwowano jej wzrost z wiekiem: u mężczyzn w wieku 40–49 lat — 0,1%, w wieku 50–59 lat — 0,6%, w wieku 60–69 lat — 3,2%, zaś w wieku 70–79 lat — 5,1%. Stwierdzono przy tym, że uważane dotychczas za pewne objawy fizyczne i psychiczne nie wykazują związku z zależnymi od wieku zmianami stężenia testosteronu we krwi [14].

Andersson i wsp. [29] przeprowadzili metaanalizę wyników badań stężenia testosteronu całkowitego i SHBG wykonanych w latach 1982–2001. Stwierdzili, że niezależnie od wieku obserwuje się sekularny trend polegający na obniżaniu się stężeń testosteronu całkowitego oraz SHBG, ale nie testosteronu wolnego. Zjawisko to tłumaczy się obserwowanym w tym samym czasie sekularnym trendem wzrostu częstości występowania otyłości i zespołu metabolicznego. Autorzy ci przypuszczają także, że cywilizacyjna zmiana stylu życia i naturalnego środowiska jest przyczyną mniejszego wytwarzania testosteronu u współczesnego pokolenia mężczyzn.

## Postępowanie terapeutyczne

Rozpoczęcie terapii testosteronem musi być poprzedzone dokładną oceną występowania i nasilenia objawów klinicznych LOH oraz stwierdzeniem obniżenia stężenia testosteronu we krwi. Powinno się uwzględnić choroby współistniejące, stosowane dotychczas leki, a także styl życia pacjenta. Leczenie choroby współistniejącej, zmiana stosowanych leków lub zmiana stylu życia często prowadzą do znaczącej poprawy klinicznej. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii testosteronem należy omówić z pacjentem płynące z niej korzyści, ale także przedstawić możliwość wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych preparatów o działaniu androgennym.

Obecnie w terapii substytucyjnej testosteronem w Polsce dostępne są następujące preparaty: 1) enantan testosteronu podawany domięśniowo, zwykle w dawce 100–200 mg co 2 tygodnie; 2) undecylenian testosteronu podawany doustnie, zwykle w dawce 40–80 mg 2–3 razy/dobę lub 3) domięśniowo w dawce 1000 mg co 3 miesiące; 4) mieszanina estrów testosteronu (propionian, fenylopropionian, izoheksanian, dekanian) podawana domięśniowo, zwykle w dawce 200 mg co 3 tygodnie; 5) testosteron podawany przezskórnie w postaci żelu, w dawce 5–10 mg/dobę [1, 4, 30]. Dawkowanie dostosowuje się indywidualnie, aby utrzymać stężenie testosteronu w dolnych lub średnich granicach normy dla młodych mężczyzn. Należy unikać stężeń ponadfizjologicznych ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, na przykład zwiększenia wartości hematokrytu i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przynajmniej raz w roku, należy kontrolować morfologię krwi (możliwość wystąpienia poliglobulii), stężenie enzymów wątrobowych i lipidogram.

Wykazano, że terapia testosteronem powoduje zwiększenie prostaty u mężczyzn z LOH, ale tylko do rozmiarów typowych dla zdrowych mężczyzn, a także wzrost stężenia antygenu swoistego prostaty (PSA, *prostate specific antigen*), ale w granicach normy [31]. Stwierdzono także, że podawanie testosteronu nie prowadzi do wzrostu częstości występowania raka prostaty [32], ale ponieważ nie jest to do końca potwierdzone, a częstość raka prostaty u starzejących się mężczyzn pozostaje wysoka, wymagana jest kontrola prostaty *per rectum* i oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie raz w roku [4]. U pacjentów, u których wynik badania *per rectum* jest nieprawidłowy, sugerując raka prostaty, a stężenie PSA przekracza normę lub zwiększa się o więcej niż 0,75 ng/mL/rok, powinno się wykonać biopsję prostaty i badanie histopatologiczne.

Podczas substytucji testosteronem, co 2 lata, zaleca się badania densytometryczne kości. Terapia ta poprawia gęstość mineralną kości, ale w przypadku osteoporozy może być niewystarczająca i wówczas konieczne jest zastosowanie leczenia uzupełniającego preparatami antyosteoporotycznymi [33].

W przypadku zaburzeń erekcji i współistniejącego hipogonadyzmu obserwuje się synergistyczne działanie testosteronu i inhibitorów fosfodiesterazy 5 (PDE-5, *phosphodiesterase 5*) [34]. Osłabienie działania testosteronu powoduje między innymi zmniejszenie aktywności syntazy tlenu azotu w śródbłonku ciał jamistych [35], dlatego wskazane jest oznaczanie stężenia testosteronu u wszystkich mężczyzn z zaburzeniami wzrodu i obniżonym libido.

Dotychczas nie są znane, oparte na dowodach, odległe wyniki substytucji testosteronem u mężczyzn z LOH. Najnowsze prospektywne badania kliniczne nad rocznym stosowaniem preparatów testosteronu u starszych mężczyzn (105 mężczyzn średnio w wieku 65 lat z zaburzeniami ruchu i stężeniem testosteronu całkowitego 1,0–3,5 ng/mL) zostały przerwane w połowie trwania projektu ze względów etycznych, z powodu gwałtownego wzrostu liczby powikłań sercowo-naczyniowych i skórnych [36].

## Piśmiennictwo

- Kula K, Słowikowska-Hilczler J. Choroby jąder. W: Szczeklik A, red. Choroby wewnętrzne. T. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1139–1147.
- Kula K, Słowikowska-Hilczler J. Zaburzenia determinacji i różnicowania płci. W: Szczeklik A, red. Choroby wewnętrzne. T. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1139–1147.
- Kula K, Słowikowska-Hilczler J. Determination and differentiation of sex: the role of androgens and estrogens. *Ann Diagn Paed Pathol* 2005; 9: 103–107.
- Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in male: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006; 27: 135–137.
- Morales A, Schulman CC, Tostain J, Wu FCW. Testosterone deficiency syndrome (TDS) needs to be named appropriately — the importance of accurate terminology. *Eur Urol* 2006; 50: 407–409.
- Nease DE, Malouin JM. Depression screening: a practical strategy. *J Fam Pract* 2003; 52: 118–124.
- Wu FCW, Von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 183–217.
- Liu PY, Heath AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *End Rev* 2003; 24: 313–340.
- Carnahan RM, Perry PJ. Depression in aging men: the role of testosterone. *Drugs Aging* 2004; 21: 361–376.
- Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Aging Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 125–131.
- Muller M, Den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 583–589.
- Svanberg J, Midtby M, Bonna KH, Sundsfjord J, Joakimsen RM, Jorde R. The associations of age, life style factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 145–152.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR et al.; the EMAS study group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2737–2774.
- Wu FC, Tajar A, Beynon J et al.; the EMAS study group. Evidence based criteria for the identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men: results from the European Male Aging Study. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–135.
- Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM, Vora JP, Fraser WD. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 710–717.
- Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 534–543.
- Bergier L, Słowikowska-Hilczler J. Hipogonadyzm męski — diagnostyka laboratoryjna. *Blżej Diagnostyki* 2007; 14: 19–24.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009; 21: 1–8.
- Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol* 1981; 87: 589–598.
- Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E284–E294.
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589–598.
- Liu PY, Beilin J, Meier C et al. Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3599–3603.
- Mulligan T, Iranmanesh A, Veldhuis JD. Pulsatile iv infusion of recombinant human LH in leuproide-suppressed men unmasks impoverished Leydig-cell secretory responsiveness to midphysiological LH drive in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5547–5553.
- Veldhuis JD, Keenan DM, Iranmanesh A. Mechanisms of ensemble failure of the male gonadal axis in aging. *J Clin Invest* 2005; 28: 8–13.
- Ono K, Haji M, Nawata H, Maki T, Kato K, Ibayashi H. Age-related changes in glucocorticoid and androgen receptors of cultured human pubic skin fibroblasts. *Gerontology* 1988; 34: 128–133.
- Tajar A, Forti G, O'Neill TW et al.; EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1810–1818.
- Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4241–4247.
- Wu FC, Arnott JM, Finn JD et al. What is the real prevalence of androgen deficiency of the aging male in Europe? Estimates from the European Male Aging Study (EMAS). *Endo 2006: 88<sup>th</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston 2006*.
- Andersson AM, Jensen TK, Juul A, Petersen JH, Jorgensen T, Skakkebaek N. Secular decline in male testosterone and sex hormone binding globulin serum levels in Danish population surveys. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4696–4705.
- Behre HM, Wang C, Handelsman DJ, Nieschlag E. Pharmacology of testosterone preparations. W: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, red. Testosterone: action, deficiency, substitution. 3rd ed. Cambridge University Press, Cambridge 2004; 405–444.
- Rhoden EL, Morgentaler A. Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res* 2006; 18: 201–205.
- Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations of for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482–492.
- Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA et al. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *J Am Med Assoc* 2004; 1: 69–81.
- Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004; 172: 658–663.
- Kula K, Słowikowska-Hilczler J, Kula W. Pathophysiology of erectile dysfunction — an organization/activation concept. *J Reprod Med Endocrinol* 2005; 4: 246–250.
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109–122.