

هیپوگنادیسم

مقدمه

هدف

آندروژن‌ها نقش بسیار مهمی در گسترش و حفظ عملکردهای باروری و جنسی مرد، ترکیب بدن، سلامت استخوان و رفتار ایفا می‌کنند. پایین بودن سطح آندروژن‌های در گردش خون در رحم می‌تواند باعث ایجاد اختلالات در رشد جنسی مردان، و در نتیجه ایجاد اختلالات مادرزادی در دستگاه تناسلی مرد شود. بعدها در زندگی، این اختلال ممکن است باعث کاهش باروری، اختلال عملکرد جنسی، کاهش تشکیل عضله و مینرالیزاسیون^۱ استخوان، اختلالات متابولیسم چربی و اختلالات شناختی شود. سطح تستوسترون با پیری اندکی کاهش می‌یابد؛ علائم و نشانه‌های ایجاد شده در اثر این کاهش می‌تواند یک بخش طبیعی از پیری محسوب شود. با این حال، سطح پایین تستوسترون با چاقی و بیماری‌های مزمن و متعدد همراه است و برخی از بیماران علامت‌دار ممکن است از درمان با تستوسترون نفع ببرند.

اپیدمیولوژی

تعریف: هیپوگنادیسم مردان یک سندرم بالینی است که در اثر کمبود آندروژن ایجاد می‌شود و ممکن است اثرات نامطلوبی بر عملکرد اندام‌های مختلف و کیفیت زندگی (QoL) داشته باشد [۱]. کمبود آندروژن با افزایش سن، همچنین در مردان سالم اندکی افزایش می‌یابد [۲،۳]. در مردان میانسال، میزان بروز هیپوگنادیسم بیوشیمیایی از ۲/۱ تا ۱۲/۸ درصد متغیر است [۴]. بروز تستوسترون کم و علائم هیپوگنادیسم در مردان ۴۰-۷۹ ساله از ۲/۱ تا ۵/۷ درصد متغیر است [۳،۴]. هیپوگنادیسم بیشتر در مردان مسن، در

مردان چاق، مردان همزمان مبتلا به بیماری‌های دیگر و در مردانی که وضعیت سلامتی خوبی ندارند، شایع است.

نقش تستوسترون در سلامت تناسلی مردان

آندروژن‌ها (که توسط بیضه‌ها و غدد آدرنال تولید می‌شوند) نقش بسیار مهمی در عملکرد تناسلی و جنسی مردان ایفا می‌کنند. آندروژن‌ها اهمیت زیادی در توسعه اندام‌های تناسلی مردان (مانند اپیدیدیم، واژدفران، کیسه منی، پروستات و پنیس) دارند. علاوه بر این، آندروژن‌ها برای بلوغ، باروری مردان، عملکرد جنسی مردان، تشکیل عضله، ترکیب بدن، مینرالیزه شدن استخوان، متابولیسم چربی، و عملکردهای شناختی مورد نیاز هستند [۵].

فیزیولوژی

رشد جنسی مردان بین هفته هفتم و دوازدهم بارداری شروع می‌شود. غدد جنسی تمایز نیافته، از طریق بیان ژن‌های متعدد واقع بر روی بازوی کوتاه کروموزوم Y، از جمله منطقه تعیین کننده جنسیت کروموزوم Y (کمپلکس ژن SRY) و ژن‌های SOX بر روی کروموزوم ۱۷ به بیضه‌های جنین تبدیل می‌شوند [۶]. بیضه‌های جنین سه نوع هورمون تولید می‌کند: تستوسترون، پپتید شبه انسولین ۳ (INSL3) و هورمون آنتی مولرین (AMH). تستوسترون برای تثبیت مجرایOLF مورد نیاز است که منجر به تشکیل اپیدیدیم‌ها، مجرای دفران و کیسه منی می‌شود. فعالیت AMH منجر به رگرسیون^۲ مجرای مولرین می‌شود (شکل ۱). INSL3 و AMH نزول بیضه را تنظیم می‌کنند. تحت تاثیر تستوسترون داخل بیضه‌ای، تعداد گنوسیت‌ها در طول دوره جنینی در هر لوله به میزان سه برابر افزایش می‌یابد [۷].

۲. پس روی به عقب

۱. mineralization معنی شدن

تولید تستوسترون، ایجاد ویژگی‌های جنسی مرد و اسپرماتوژنز آغاز می‌شود [۱۴]. شکل ۱ رشد سیستم تناسلی مرد را نشان می‌دهد.

رستور آندروژن

تستوسترون اثر خود را از طریق رستور آندروژن (AR) واقع در سیتوپلاسم و هسته سلول‌های هدف اعمال می‌کند. در طی دوره جنینی، تستوسترون تعداد ARها را با افزایش تعداد سلول‌ها با AR، همچنین با افزایش تعداد ARها در هر سلول انفرادی افزایش می‌دهد [۸، ۱۳]. زن AR بر روی کروموزوم X (11-12 Xq) قرار دارد: نواقص و جهش‌ها در زن AR می‌تواند منجر به رشد بد و ناصحیح جنسی مردان شود که ممکن است باعث ایجاد ویژگی‌های بیضه‌ای زن‌ساز یا مردانه شدن^۲ کم (به‌عنوان مثال اختلال تکامل جنسی [DSD]) شود. جهش‌های با شدت کمتر در زن AR ممکن است باعث ایجاد انواع خفیف مقاومت آندروژن و ناباروری مردان شود [۱۵]. در اگزون ۱ زن، دُمین فعال سازی متقاطع^۳ از یک قطعه تری نوکلئوتید (سیتوزین-آدنین-گوانین [تکراری‌های CAG]) با طول متغیر تشکیل شده است. میزان حساسیت آندروژن ممکن است تحت تاثیر طول تکراری‌های CAG در اگزون ۱ زن AR قرار گیرد [۱۵]. طول تکراری CAG AR، رابطه معکوسی با تستوسترون توتال سرم و زیست‌فراهمی و کورتیزول در مردان دارد. تکراری‌های کوتاه‌تر با افزایش خطر بیماری پروستات، و تکراری‌های بلندتر با کاهش عمل آندروژن در بافت‌های متعدد مرتبط هستند [۱۶]. تعداد تکراری CAG ممکن است تحت تاثیر اثرات فنوتیپی آندروژنی قرار گیرد (حتی در مورد سطوح نرمال تستوسترون) [۱۷].

نتیجه‌گیری

تستوسترون برای رشد طبیعی مردان ضروری است.

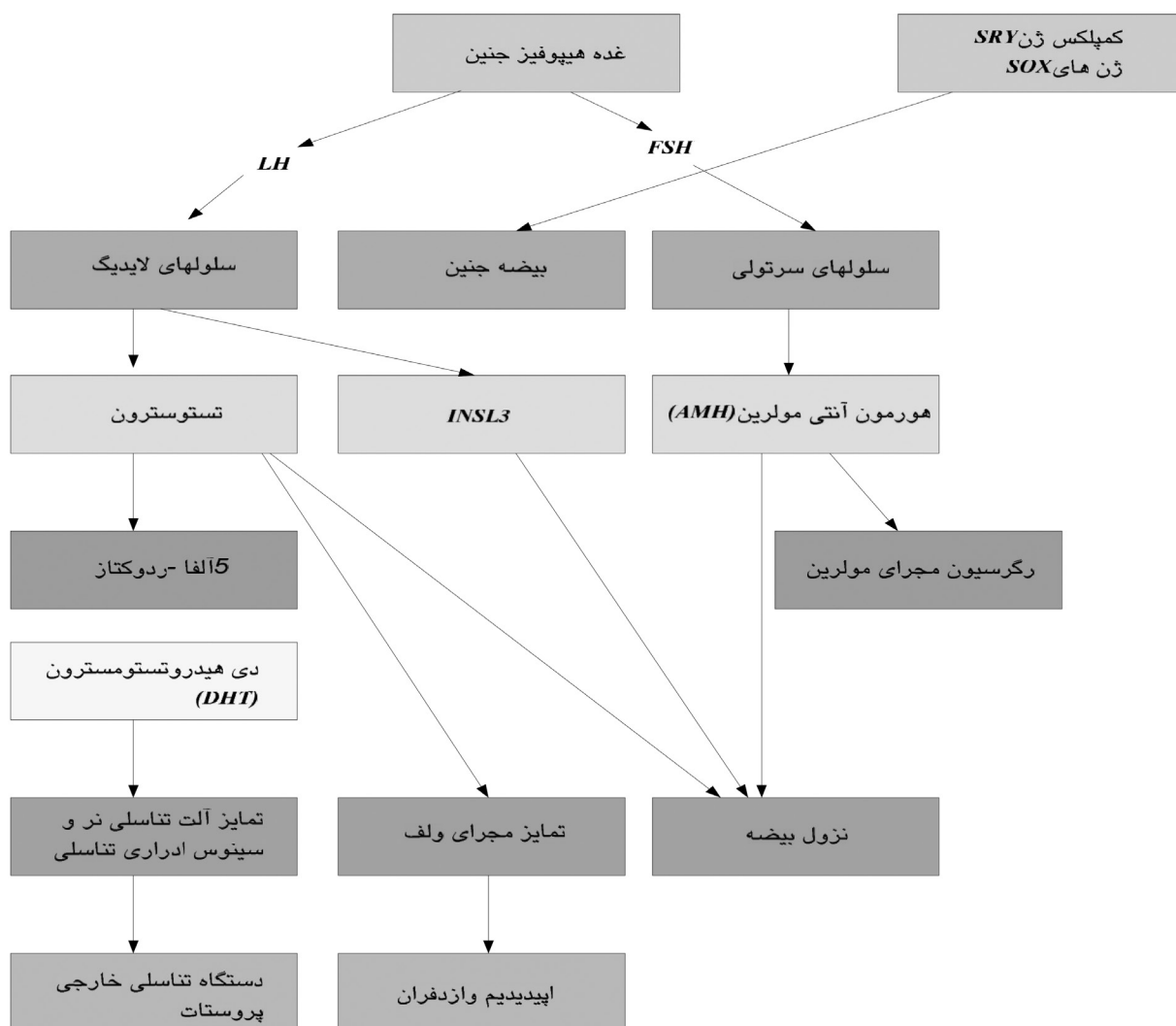
علاوه بر این، تستوسترون برای رشد پروستات، پنیس و اسکروتوم (کیسه بیضه) مورد نیاز است. با این حال، تستوسترون در این اندام‌ها به وسیله آنزیم ۵-آلفا-ردوکتاز به متابولیت قوی‌تر ۵-آلفا-دی هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌شود. تستوسترون و DHT (هر دو رستور آندروژن را فعال می‌کنند) برای رشد آلت تناسلی مردان مورد نیاز هستند [۸].

تستوسترون داخل بیضه‌ای برای حفظ پروسه اسپرماتوژنز و برای مهار آپوپتوزیس سلول تخم مورد نیاز است [۹]. لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه‌ها در معرض غلظت‌های تستوسترون بالا (۲۵-۱۰۰ برابر بیشتر از میزان در گردش) قرار می‌گیرند. سرکوب گنادوتروپین‌ها (به‌عنوان مثال، از طریق مصرف بیش از حد تستوسترون) منجر به کاهش تعداد اسپرماتوزاها در انزال و هیپواسپرماتوژنز می‌شود [۱۰]. مهار کامل تستوسترون داخل بیضه‌ای منجر به توقف کامل میوز تا سطح اسپرماتیدهای گرد می‌شود [۱۱، ۱۲]. به نظر نمی‌رسد تستوسترون مستقیماً بر روی سلول‌های تخم عمل کند، اما از طریق سلول‌های سرتولی با سرکوب رستور آندروژن (AR) عمل می‌کند و بر ریز محیط لوله اسپرم‌ساز تاثیر می‌گذارد [۱۱]. همچنین تستوسترون می‌تواند توسط آنزیم آروماتاز به استرادیول متابولیزه شود که در بافت چربی، پروستات، بیضه‌ها و استخوان وجود دارد. استرادیول برای معدنی شدن استخوان، همچنین در مردان ضروری است [۱۳]. تولید تستوسترون در جنین توسط گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) و بعد از تولد توسط هورمون لوتیئزه‌کننده (LH) از غده هیپوفیز کنترل می‌شود. بلافاصله بعد از تولد، سطح تستوسترون سرم در مدت چند ماه به غلظت افراد بزرگسال می‌رسد (بلوغ کم). پس از آن و تا زمان بلوغ، سطح تستوسترون پایین است، از اینرو مانع از ظاهر شدن صفات ثانویه مردانه در مردان می‌شود. بلوغ با تولید گنادوتروپین‌ها شروع می‌شود، با ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروف (GnRH) از هیپوتالاموس و در نتیجه

۲. virilisation

۳. transactivation

۱. تولید اسپرم



شکل ۱. تکامل سیستم تناسلی مردان FSH = هورمون محرک فولیکول، LH = هورمون لوتئینه کننده، SRY = منطقه تعیین کننده جنسیت کروموزوم Y ، $INSL3$ = پپتید شبه انسولین ۳.

طبقه‌بندی

هیپوگنادیسم با منشأ بیضه‌ای در مردان (هیپوگنادیسم اولیه)

نارسایی بیضه‌ای اولیه شایع‌ترین علت هیپوگنادیسم است و منجر به سطوح کم تستوسترون، تضعیف اسپرماتوژنز و افزایش گنادوتروپین‌ها می‌شود. مهم‌ترین انواع بالینی هیپوگنادیسم اولیه شامل سندرم کلاین فلتر و تومورهای بیضه‌ای هستند.

- سندرم کلاین فلتر ۰/۲ درصد از جمعیت مردان را تحت تاثیر قرار می‌دهد و شایع‌ترین نوع هیپوگنادیسم در مردان و رایج‌ترین ناهنجاری کروموزومی عددی با $47, XXY$ (در ۹۰

اتیولوژی

هیپوگنادیسم در اثر نارسایی بیضه‌ای، یا در اثر اختلال و بی‌نظمی در یک یا سطوح متعدد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد ایجاد می‌شود (شکل ۲).

هیپوگنادیسم را می‌توان با توجه به اختلال در سطح طبقه‌بندی کرد:

- بیضه‌ها (هیپوگنادیسم اولیه)
- هیپوتالاموس و هیپوفیز (هیپوگنادیسم ثانویه)
- هیپوتالاموس/هیپوفیز و گنادها (هیپوگنادیسم در مردان بالغ)
- اندام‌های هدف آندروژن (عدم حساسیت و مقاومت آندروژن).

(پاتوفیزیولوژی مشترک بیماری‌ها) و در نتیجه تضعیف ترشح هیپوفیزی LH و FSH مشخص می‌شوند. خطای مادرزادی دیگر در مهاجرت یا لانه‌گزینی نوروهای ترشح‌کننده GnRH منجر به سندرم کالمن می‌شود [۲۳, ۳۴]. مهم‌ترین علامت، تأخیر اساسی در بلوغ است که متداول‌ترین علت به تأخیر افتادن بلوغ است (pubertas tarda) [۲۵]. سایر انواع نادر هیپوگنادیسم ثانویه به صورت لیستی در جدول ۲ ارائه شده است.

هیپوگنادیسم مردان ناشی از نقص در عملکرد مختلط هیپوتالاموس/هیپوفیز و گنادها

ترکیب نارسایی بیضه‌ای اولیه و ثانویه منجر به سطوح کم تستوسترون و سطوح متغیر گنادوتروپین می‌شود. سطح گنادوتروپین به نارسایی اولیه یا ثانویه وابسته است. همچنین این بیماری به عنوان هیپوگنادیسم با شروع دیررس و هیپوگنادیسم مرتبط با سن شناخته شده است [۲۶, ۲۷].

هیپوگنادیسم مردان ناشی از نواقص اندام‌های هدف آندروژن

این نوع از بیماری اساساً نادر است و در این دستورالعمل‌ها به‌طور مفصل بحث نخواهد شد. نواقص AR با سندرم عدم حساسیت کامل، نسبی و حداقل آندروژن؛ سندرم رایفنستین^۵؛ آتروفی عضلانی پیازی-نخاعی^۶ (بیماری کندی^۷)، همچنین نقص ۵-آلفا-ردوکتاز وجود دارد (برای بررسی به مطالعه Nieschlag و همکاران، ۲۰۱۰ رجوع کنید) [۲۸].

طبقه‌بندی هیپوگنادیسم استلزامات درمانی دارد. در بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم ثانویه، تحریک هورمونی با hCG یا FSH یا تجویز درمان GnRH به صورت پالسی می‌تواند باروری را در اکثر موارد بازگرداند [۲۹, ۳۰]. به عنوان مثال ارزیابی دقیق ممکن است تورمورهای هیپوفیزی، بیماری سیستمیک، یا تومورهای بیضه‌ای را شناسایی کند. انواع ترکیبی هیپوگنادیسم اولیه و ثانویه می‌تواند در مردان مسن، اکثراً چاق، با کاهش همزمان وابسته به سن در سطح تستوسترون در نتیجه‌ی نواقص بیضه همچنین عملکرد هیپوفیزی-هیپوتالاموسی مشاهده شود.

درصد از موارد) است [۱۸]. این سندرم به دلیل عدم جدایی در طی تقسیم میوتیک پدری یا مادری سلول‌های زایای ایجاد می‌شود [۱۹].

- تومورهای بیضه‌ای، شایع‌ترین نوع سرطان در مردان جوان بعد از بلوغ هستند. ریسک فاکتورها شامل سرطان طرف مقابل^۱ سلول تخم، عدم نزول بیضه، دیس ژنز گنادی^۲، ناباروری، آتروفی بیضه و بدخیمی‌های ژرم سل خانوادگی است. در ۲۵ درصد از مردان مبتلا به تومورهای بیضه، کمبود تستوسترون بعد از درمان ایجاد می‌شود [۲۰-۲۲].

دلایل اصلی نارسایی بیضه‌ای اولیه به‌طور خلاصه در جدول ۱ ارائه شده است.

هیپوگنادیسم مردان با منشأ هیپوتالاموس-هیپوفیز (هیپوگنادیسم ثانویه)

نواقص اصلی هیپوتالاموس یا هیپوفیز باعث نارسایی بیضه‌ای ثانویه می‌شود. شناسایی هیپوگنادیسم اهمیت بالینی زیادی دارد چرا که می‌تواند پیامد پاتولوژی هیپوفیز (از جمله پرولاکتینمی) باشد و باعث ناباروری شود که می‌توان با تحریک هورمونی در اکثر بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم ثانویه به حالت اول بازگرداند.

مطرح‌ترین انواع هیپوگنادیسم ثانویه عبارتند از:

- هیپرپرولاکتینمی (HP)، در اثر تومورهای خوش‌خیم هیپوفیزی ترشح‌کننده پرولاکتین (پرولاکتینوماها) (میکروپرولاکتینمی < 10 mm در قطر در برابر ماکروپرولاکتینمی) یا در اثر دارو (با اثرات مواد ضدآگونیستی دوپامین مانند فنوتیازین، ایمپرامین، رسپریدون و متوکلوپرامید) ایجاد می‌شود. دلایل دیگر ممکن است نارسایی مزمن کلیه یا هیپوتیروئیدیسم باشد.

- هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایزوله (IHH) (قبلاً ایدئوپاتیک نامگذاری شده است)

- سندرم کالمن^۳ (هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک با نابویایی^۴، به‌طور ژنتیکی تعیین شده است و شیوع آن یک در ۱۰۰۰۰ مرد است).

این اختلالات با اختلال در ترشح هیپوتالاموس یا عمل GnRH

1. *contralateral*

۲. *gonadal dysgenesis* ناهنجاری غدد جنسی

3. *Kallmann*

۴. *Anosmia* از دست دادن حس شامه

5. *Reifenstein*

6. *bulbospinal*

7. *Kennedy*

جدول ۱: شایع‌ترین انواع هیپوگنادیسم اولیه

بیماری	پاتوفیزیولوژی
بیضه‌های اکتوپیک یا بدنزول یافته	نارسایی نزول بیضه، تکامل بد و ناصحیح
سرطان بیضه	رشد ناصحیح بیضه
اورکیت (التهاب بیضه)	اورکیت ویروسی یا نامشخص
فقدان اکتسابی بیضه	تروما، تومور، پیچ خوردگی، التهاب، ناشی از دخالت پزشکی، برداشتن با جراحی
اختلال ثانویه در عملکرد بیضه	داروها، توکسین‌ها، بیماری‌های سیستمیک
آتروفی بیضه (ایدیوپاتیک)	ناباروری مردان (ایدیوپاتیک یا دلایل ویژه)
فقدان مادرزادی بیضه (دو طرفه در ۲۰۰۰۰ مردان، یک طرفه اغلب ۴ برابر)	پیچ خوردگی داخل رحمی محتمل‌ترین علت است
سندرم کلاین فلتر	عدم جداسازی کروموزومی-جنسی در سلول‌های تخم
اختلالات تکامل جنسی 46,XY (DSD) (قبلاً هرمافروdit کاذب مردان نامگذاری شده است)	اختلال سنتز تستوسترون ناشی از نواقص آنزیمی بیوسنتز استروئید (نقص 17,20lyae، نقص ۱۷-هیدروکس استروئید دهیدروناز)
دیس ژنز گنادی (سندرم گنادهای Streak)	دیس ژنز گنادی XY می‌تواند در اثر جهش در ژن‌های مختلف ایجاد شود
سندرم 46,XX مردان (شیوع ۱ در ۱۰۰۰۰-۲۰۰۰۰)	مردان با حضور اطلاعات ژنتیکی از کروموزوم Y بعد از انتقال قطعه DNA از کروموزوم Y به کروموزوم X در طی میوز پدری
سندرم نونان ^۱ (شیوع ۱ در ۱۰۰۰ تا ۱ در ۵۰۰۰)	کوتاهی قد، بیماری‌های قلبی مادرزادی، پنهان بودن بیضه‌ها
غیرفعال شدن جهش‌های رسپتور LH، هیپوپلازی سلول لایدیدگ (شیوع ۱ در ۱۰۰۰۰۰ تا ۱ در ۲۰۰۰۰)	سلول‌های لایدیدگ به دلیل جهش قادر به توسعه نیستند [۳۱]

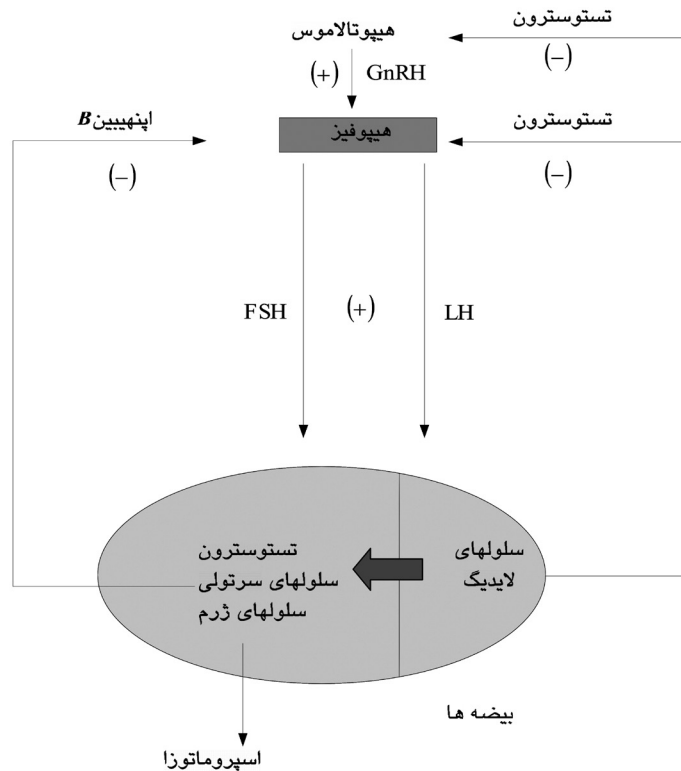
جدول ۲: رایج‌ترین انواع هیپوگنادیسم ثانویه

بیماری	پاتوفیزیولوژی
هیپرپرولاکتینمی	آدنوماهای هیپوفیزی ترشح کننده پرولاکتین (پرولاکتینوما) یا القا شده با دارو
هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایزوله (IHH) (قبلاً هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایدیوپاتیک نامگذاری شده است)	جهش‌های ویژه نقص SGNRH (یا ناشناخته) بر سنتز و عمل GnRH تاثیر می‌گذارد
سندرم کاملن (هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک با نابویابی) (شیوع ۱ در ۱۰۰۰)	کمبود GnRH و از دست دادن حس بویابی، به صورت ژنتیکی تعیین شده است
نقص ثانویه GnRH	داروها، سم‌ها، بیماری‌های سیستمیک
کم کاری غده هیپوفیز	رادیوتراپی، تروما، عفونت‌ها، هموکروماتوزیس و ناکافی بودن عروقی یا مادرزادی
آدنومای هیپوفیز	آدنومای ترشح کننده هورمون؛ آدنومای هیپوفیزی هورمون-غیرفعال؛ متاستازهای هیپوفیز یا ساقه هیپوفیز
سندرم پرادر-ویلی (PWS) (قبلاً سندرم پرادر-لابهارت-ویلی ^۱ نامگذاری شده است) (شیوع ۱ در ۱۰۰۰ نفر)	اختلال مادرزادی ترشح GnRH
هیپوپلازی آدرنال مادرزادی با هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک (شیوع ۱ در ۱۲۵۰۰ نفر)	بیماری مغلوب X-کروموزومی، در بیشتر بیماران در اثر جهش در ژن DAX1 ایجاد می‌شود
سندرم Pasqualini	کمبود LH ایزوله

GR	LE	توصیه
B	1b	دو نوع هیپوگنادیسم (اولیه یا ثانویه) باید از هم تشخیص داده شوند (سطوح LH)، زیرا امکانات برای ارزیابی و درمان بیمار وجود دارد و شناسایی بیماران با مشکلات سلامتی وابسته و ناباروری را امکانپذیر می‌سازد.

LH=هورمون لوتئینه کننده

- Noonan
- prader-Labhart-Willi



شکل ۲. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه FSH = هورمون محرک فولیکول؛ $GnRH$ = هورمون آزادکننده گنادوتروپین؛ LH = هورمون لوتئینه کننده

ارزیابی تشخیصی

هیپوگنادیسم براساس علائم ماندگار و نشانه‌های مربوط به کمبود آندروژن و ارزیابی سطوح همواره کم تستوسترون (حداقل در دو نوبت) با یک روش معتبر تشخیص داده می‌شود [۳۵-۴، ۳۲].

علائم بالینی

کم بودن سطح آندروژن‌های در گردش ممکن است با علائم و نشانه‌هایی همراه باشد (جدول ۳) [۴، ۳۶، ۳۷].

جدول ۳: علائم بالینی و نشانه‌های دلالت‌کننده بر کمبود آندروژن

تاخیر در بلوغ
بیضه‌های کوچک
ناباروری مربوط به فاکتورهای مرد
کاهش موی بدن
ژنیکوماستی ^۱
کاهش توده بدون چربی بدن و قدرت عضله

۱. *Gynaecomastia* بزرگ شدن پستان در مردان

چاقی احشایی
کاهش در تراکم ماده معدنی استخوان (استئوپورز) با شکستگی‌های کم تروما
کاهش میل و فعالیت جنسی
اختلال در نعوظ
نعوظ شبانه کمتر یا تقلیل یافته
گرگرفتگی
تغییرات در خلق و خو، خستگی و عصبانیت
اختلال در خواب
سندرم متابولیک
مقاومت به انسولین و دیابت ملیتوس نوع ۲
کاهش عملکرد شناختی

شایع‌ترین علائم هیپوگنادیسم مردان در مردان مسن شامل کاهش میل و فعالیت جنسی، اختلال در نعوظ و گرگرفتگی است [۴، ۳۷]. سایر فاکتورهای مشاهده شده وابسته با تستوسترون کم، اندازه دور کمر و وضعیت سلامتی هستند [۴]. علائم و

بالینی یا جبرانی در نظر گرفته شود. پیامد بالینی افزایش LH ایزوله هنوز مشخص نشده است، اما این مردان ممکن است در آینده به طور بالقوه هیپوگناد شوند.

برای افتراق بین انواع اولیه و ثانویه هیپوگنادیسم و برای مشخص شدن هیپوگنادیسم در مردان بالغ، تعیین سطح سرمی LH لازم است. سطح سرمی LH و تستوسترون باید دو بار آنالیز شود.

گرفتن شرح حال و ارائه پرسشنامه

علائم هیپوگنادیسم به صورت لیستی در جدول ۳ ارائه شده است و در هنگام گرفتن شرح حال بایستی مورد توجه قرار گیرند. شروع اولیه هیپوگنادیسم باعث عدم رشد یا حداقل رشد، عدم ایجاد ویژگی‌های جنسی ثانویه (احتمالاً قسمت‌های *eunuchoid* بدن و صدای خیلی ریز) می‌شود. این علائم و نشانه‌ها قویاً پیشنهادکننده هیپوگنادیسم اولیه هستند. هیپوگنادیسم با شروع در بزرگسالی، با اختلال عملکرد جنسی، چاقی و از دست رفتن قدرت مشخص می‌شود. پرسشنامه‌های منتشر شده غیرقابل اعتماد هستند و ویژگی کمی دارند و برای بیماری یابی موثر نیستند [۴۰-۴۳]. ارزیابی و حذف بیماری‌های سیستمیک، علائم سوء تغذیه و سوء جذب، همچنین بیماری‌های حاد در حال پیشرفت اهمیت زیادی دارد. درمان‌های فارماکولوژیکی با کورتیکواستروئیدها، سوء مصرف داروها (مانند ماری جوانا، مواد مخدر و الکل) و درمان قبلی یا استفاده از تستوسترون یا سوء مصرف استروئیدهای آنابولیک نیز بایستی در هنگام گرفتن شرح حال در نظر گرفته شوند.

معاینه فیزیکی

ارزیابی شاخص توده بدن (BMI)، نسبت کمر به باسن (یا قطر پیکانی شکم)، موی بدن، الگوی مردانه ریزش مو، وجود ژینکوماستی یا اندازه بیضه (با اریکدومتر یا اولتراسوند [US] اندازه‌گیری شده است) و بررسی ساختاری پنیس همچنین معاینه دیجیتالی مقعد (DRE) پروستات باید در نظر گرفته شود.

نشانه‌های کمبود آندروژن بسته به سن شروع، مدت و شدت کمبود متغیر است. مقادیر مرجع برای سطوح نرمال کمتر تستوسترون (۲/۵ درصد) اخیراً جمع‌آوری شده از سه نمونه مبتنی بر جامعه بزرگ، 12.1 cut-off نانومول بر لیتر برای تستوسترون توتال سرم و برای تستوسترون آزاد ۲۴۳ پیکومول بر لیتر، برای افتراق بین سطوح نرمال و سطوح احتمالاً وابسته با کمبود را نشان می‌دهد [۳۶]. علائم پیشنهاد کننده وقوع هیپوگنادیسم [۴۰،۳۷] به طور خلاصه در جدول ۳ ارائه شده است. با این حال باید توجه داشت که این علائم در مردان با سطوح نرمال تستوسترون نیز مشاهده می‌شود و ممکن است دلایلی غیر از کمبود آندروژن داشته باشد.

در مردان ۴۰ تا ۷۹ ساله، آستانه‌ی تستوسترون توتال ۸ نانومول بر لیتر برای کاهش تکرار افکار جنسی، ۸/۵ نانومول بر لیتر برای اختلال در نعوظ، ۱۱ نانومول بر لیتر برای کاهش تکرار نعوظ‌های صبحگاهی و ۱۳ نانومول بر لیتر برای کاهش قدرت بود [۳۸]. قوی‌ترین پیش‌بینی کننده برای هیپوگنادیسم در این گروه سنی، سه علامت جنسی (کاهش افکار جنسی، نعوظ‌های صبحگاهی ضعیف، اختلال در نعوظ) و سطح تستوسترون توتال کمتر از ۸ نانومول بر لیتر یا تستوسترون سرم در رنج ۸-۱۱ نانومول بر لیتر و تستوسترون آزاد کمتر از ۲۲۰ پیکومول بر لیتر بود. این داده‌ها بر اساس نمونه‌های سرمی گرفته شده در هنگام صبح استوار هستند، که در مردان جوان‌تر میانگین سطح در بالاترین مقدار و قابل تکرار است [۳۹]. سنجش‌های ایمنواسی و سنجش‌های مبتنی بر طیف سنجی جرمی، هردو می‌توانند (تا زمانی که به خوبی تأیید شده باشند) نتایج معتبری ارائه دهند. ارزیابی بایستی بر اساس مقادیر مرجع برای مردان نرمال (که توسط آزمایشگاه اندازه‌گیری کننده نمونه‌ها فراهم می‌شود) انجام شود.

هیپوگنادیسم ممکن است نامحسوس‌تر باشد و همیشه با سطوح کم تستوسترون آشکار نمی‌شود. برای مثال، در مردان مبتلا به آسیب بیضه‌ای اولیه اغلب سطح تستوسترون طبیعی است و LH بالاست که می‌تواند یک نوع هیپوگنادیسم تحت

نتیجه‌گیری و پیشنهادات برای ارزیابی تشخیصی

نتیجه‌گیری

تشخیص هیپوگنادیسم مردان برپایه علائم و نشانه‌های کمبود آندروژن، همراه با سطح کم تستوسترون سرم استوار است.

OR	LE	پیشنهادات
C	3	تشخیص کمبود تستوسترون باید به مردان دارای علائم ماندگار پیشنهاد کننده‌ی هیپوگنادیسم محدود شود.
A	2	تستوسترون باید هنگام صبح قبل از ساعت ۱۱ در حالت ناشتا اندازه‌گیری شود.
A	1	ارزیابی تستوسترون توتال باید حداقل در دو نوبت با یک روش معتبر دوباره تکرار شود. علاوه بر این در مردان با: • سطوح تستوسترون توتال نزدیک به رنج نرمال کمتر (۸-۱۲ نانومول برلیتر)، سطح تستوسترون آزاد باید برای تقویت ارزیابی آزمایشگاهی اندازه‌گیری شود. • سطح گلبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) غیرنرمال مشخص یا مشکوک، تستوسترون‌های آزاد نیز باید در نظر گرفته شوند [۴۴].
B	2	ارزیابی تستوسترون در مردان مبتلا به یک بیماری یا درمان (که در آن کمبود تستوسترون رایج است) و در کسانی که درمان ممکن است تجویز شود، پیشنهاد می‌شود. این دربر می‌گیرد مردان با: • چاقی • سندرم متابولیک (چاقی، هیپرتانسیون ^۱ ، هیپرکلسترولمی ^۲) • توده هیپوفیزی، پس از پرتو‌دهی شامل منطقه سلار ^۳ یا سایر بیماری‌ها در هیپوتالامیک یا منطقه سلار. • بیماری کلیوی پیشرفته دریافت کننده همودیالیز • درمان با داروهایی که باعث سرکوب سطح تستوسترون می‌شوند (مانند کورتیکواستروئیدها و مواد مخدر). • بیماری انسداد ریوی مزمن متوسط تا شدید • ناباروری • استئوپورز یا شکستگی‌های کم-تروما • عفونت HIV با سارکوپنی • دیابت ملیتوس نوع ۲
A	2	سطح سرمی LH باید برای تمایز بین انواع اولیه و ثانویه هیپوگنادیسم آنالیز شود.

باعث رشد غیرطبیعی دستگاه تناسلی (اعم از هیپوسپادیاس^۴ تا دستگاه تناسلی خارجی زن با بیضه داخل شکمی) شود. غالباً، بیماران مبتلا به بیماری‌های تکامل جنسی، به دلیل دستگاه تناسلی خارجی آشکارا غیر طبیعی در سنین کودکی تشخیص داده می‌شوند. با این حال، بیماران در هردو پایان طیف فنوتیپی ممکن است در دوران کودکی مورد توجه قرار نگیرند و به دلیل تأخیر در تکامل بلوغ در مردان فنوتیپی یا آمنوره اولیه در زنان XY در طی بلوغ تشخیص داده شوند.

شروع کمبود آندروژن قبل از بلوغ

در شروع بلوغ، افزایش سطح گنادوتروپین باعث افزایش حجم

۴. *hypospadias* یک نقص مادرزادی در پیشابراه (اغلب مردان) است که سوراخ خارجی پیشابراه قبل از گلنس و در سطح تحتانی پنیس قرار دارد. این سوراخ می‌تواند در تنه آلت، اسکروتوم یا حتی میاندوراه باشد

پیامدهای بالینی هیپوگنادیسم

پیامدهای بالینی هیپوگنادیسم توسط سن شروع و شدت هیپوگنادیسم تعیین می‌شوند.

کمبود آندروژن قبل از تولد

در طی ۱۴ هفته اول بارداری، وجود تستوسترون برای ایجاد صفات ثانویه جنسی طبیعی دستگاه تناسلی خارجی مرد بسیار مهم است. کمبود آندروژن یا مقاومت آندروژن ناشی از نقص AR یا عملکرد رسپتور LH در طی این مرحله از زندگی ممکن است

۱. افزایش فشارخون

۲. افزایش کلسترول خون

حالت eunuchoid
موی بدن/موی صورت کم پشت و پراکنده
ناباروری
توده استخوانی کم
سارکوپینی ^۷
کاهش میل و فعالیت جنسی

هیپوگنادیسم با شروع در بزرگسالی

تعریف: هیپوگنادیسم با شروع در بزرگسالی به صورت کمبود تستوسترون (معمولاً همراه با علائم یا نشانه‌های بالینی در فردی که سطح تستوسترون بلوغ دارد و در نتیجه، ویژگی‌های جنسی ثانویه به‌طور طبیعی توسعه یافته) تعریف می‌شود.

بسته به علت زمینه‌ای هیپوگنادیسم، کاهش در عملکرد گنادها ممکن است به صورت تدریجی و جزئی مشاهده شود. تصویر بالینی حاصل ممکن است متغیر باشد و علائم و نشانه‌ها ممکن است توسط تغییرات فنوتیپی فیزیولوژیکی نامشخص باشند. علائمی که با هیپوگنادیسم با شروع در بزرگسالی همراه است شامل: از دست دادن میل جنسی، اختلال در نعوظ، سارکوپینی، توده استخوانی کم، افکار افسرده، خستگی، از دست دادن قدرت، از دست دادن موی بدن، گرگرفتگی و کاهش باروری است (جدول ۳). بیشتر این علائم یک اتیولوژی چندعاملی دارند و نشان‌دهنده‌ی پیری طبیعی هستند و می‌توانند در مردان با سطوح تستوسترون کاملاً نرمال نیز مشاهده شوند [۲]. در نتیجه، علائم و نشانه‌های هیپوگنادیسم با شروع در بزرگسالی ممکن است غیراختصاصی باشد، و تأیید احتمال بالینی با آزمایش هورمونی الزامی است. برای بسیاری از علائم فوق الذکر، احتمال حضور آنها با سطح کم تستوسترون پلاسمایی افزایش می‌یابد. اکثر مطالعات یک سطح آستانه نشان می‌دهند که کمتر از این سطح، شیوع علائم شروع به افزایش می‌کند [۳۷، ۴۷]. این سطح آستانه نزدیک سطح کمتر از رنج نرمال برای سطح تستوسترون پلازما در مردان جوان است، اما به نظر می‌رسد این سطح بین افراد متفاوت باشد و حتی در یک فرد سطح آستانه ممکن است برای اندام‌های هدف مختلف نیز متفاوت باشد.

بیضه و فعال شدن اسپرματοژنز و ترشح تستوسترون می‌شود. در طی بلوغ، افزایش سطح تستوسترون باعث ایجاد ویژگی‌های جنسی ثانویه مردان (اعم از بم شدن صدا، رشد مو در قسمت انتهایی بدن، تحریک رشد مو در نواحی خاص، موی صورت، افزایش اندازه آلت تناسلی، افزایش در توده عضله و اندازه و توده استخوان، القای شدید رشد و در نهایت بسته شدن اپی فیزها) می‌شود. علاوه بر این، تستوسترون اثرات روانی جنسی آشکاری (از جمله افزایش میل جنسی) دارد. تأخیر در بلوغ با عدم بزرگی بیضه‌ها در سن ۱۴ سالگی مشخص می‌شود [۴۵]. از آنجا که این یک تعریف «آماری»، بر اساس مقادیر مرجع برای شروع بلوغ در جمعیت نرمال است، تأخیر در بلوغ لزوماً بیانگر حضور یک بیماری نیست. در موارد کمبود شدید آندروژن، تصویر بالینی هیپوگنادیسم با شروع قبل از بلوغ، مشهود است (جدول ۴) و تشخیص و درمان نسبتاً ساده است. چالش اصلی در افراد جوان‌تر مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ایدیوپاتیک فرضی، افتراق بیماری از تأخیر اساسی در بلوغ و تعیین زمان شروع درمان آندروژن است. در موارد خفیف تر کمبود آندروژن (همان‌طور که در بیماران با سندرم کلاین فلتر مشاهده می‌شود) تکامل بلوغی می‌تواند به صورت ناکامل یا تاخیر یافته باشد، که منجر به تصویر فنوتیپی پیچیده‌تر می‌شود. در این بیماران، علائم متعدد ممکن است منجر به تشخیص هیپوگنادیسم شود که شامل: بیضه‌های کوچک، (سابقه) پنهان شدن بیضه، ژینکوماستی، موی پراکنده بدن، عادت eunuchoid، توده استخوانی کم و باروری کم است [۴۶].

جدول ۴: علائم و نشانه‌های پیشنهادکننده‌ی هیپوگنادیسم با شروع قبل از بلوغ

بیضه‌های کوچک
پنهان شدن بیضه
ژینکوماستی
صدای بسیار ریز
اپی فیزهای بسته نشده
رشد خطی در بزرگسالی

پیشنهادهایی برای غربال مردان مبتلا به هیپوگنادیسم با شروع در بزرگسالی

GR	LE	پیشنهادات
C	3	غربال کمبود تستوسترون فقط در مردان بالغ با علائم پایدار و متعدد و نشانه‌های لیست شده در جدول ۳ پیشنهاد می‌شود
B	2	مردان بالغ مبتلا به هیپوگنادیسم تأیید شده باید برای استئوپوروز همزمان غربال شوند

مدیریت بیماری

موارد استعمال و عدم استعمال درمان با تستوسترون

هدف از درمان بازگرداندن سطح تستوسترون به مقدار فیزیولوژیکی در مردان با سطح همواره کم تستوسترون سرم و علائم وابسته به کمبود آندروژن است. هدف بهبود کیفیت زندگی (QoL)، حس خوب بودن عملکرد جنسی، تقویت عضله و تراکم ماده معدنی استخوان است. جدول ۵ موارد اصلی استعمال درمان تستوسترون را نشان می‌دهد. در جدول ۶ موارد منع استفاده از روش تستوسترون درمانی به صورت لیست ارائه شده است.

جدول ۵: موارد استعمال درمان با تستوسترون

تاخیر در بلوغ (ایدیوپاتیک، سندرم کالمن)
سندرم کلاین فلتز با هیپوگنادیسم
اختلال عملکرد جنسی و تستوسترون کم
توده استخوانی کم در هیپوگنادیسم
مردان بالغ با تستوسترون کم و علائم متعدد ارجح و سازگار و علائم هیپوگنادیسم پس از درمان ناموفق چاقی و ابتلای همزمان به چند بیماری (لیست شده در جدول ۵)
کم کاری هیپوفیز
دیس ژنز بیضه و هیپوگنادیسم
دیابت ملیتوس نوع ۲ با هیپوگنادیسم

جدول ۶: موارد منع استعمال درمان با تستوسترون

سرطان پروستات
سرطان پستان مردان
آپنه شدید خواب
ناباروری مردان-تمایل شدید برای داشتن فرزند
هماتوکریت بیش از ۵۴٪ درصد
علائم مجاری ادراری با شدت کمتر ناشی از هیپریلازی خوش خیم پروستات
نارسایی مزمن قلبی شدید/ کلاس IV انجمن قلب نیویورک

مزایای درمان

معمولاً درمان با تستوسترون در بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مادرزادی تجویز می‌شود. در این بیماران تحریک هورمونی با hCG و FSH یا درمان متناوب پالسی با GnRH می‌تواند بلوغ را القا کرده و در اکثر موارد باروری را بازگرداند و معدنی شدن استخوان را به حالت عادی برگرداند [۲۹،۳۰].

در هیپوگنادیسم با شروع در بزرگسالی، درمان جایگزینی با

تستوسترون (TRT) ممکن است علائم را بهبود بخشد، اما بسیاری از مردان هیپوگنادال، بیمار یا چاق هستند و کاهش وزن، اصلاح شیوه زندگی و درمان مناسب بیماری‌های همراه، مهم‌تر از درمان فقط با TRT هستند.

TRT ممکن است فواید متعددی در ترکیب بدن، کنترل متابولیسم و پارامترهای روان شناختی و جنسی نشان دهد. کارآزمایی‌های تصادفی رابطه‌ای بین سطح تستوسترون فیزیولوژیکی حفظ شده، توده عضله و توانایی (که به صورت قدرت فشار دادن پا و حجم عضله چهارسر ران اندازه‌گیری شده است) نشان می‌دهد [۴۸، ۳۶، ۵۰]. نتایج مثبت مشابه در متآنالیز مشاهده شده است که نقش تستوسترون آگزوزن در تراکم ماده معدنی استخوان را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که درمان با تستوسترون به چه نحو تراکم مواد معدنی در ستون فقرات کم‌ری کاهش دهنده ی مارکرهای جذب مجدد استخوان را بهبود می‌بخشد. کارآزمایی‌های موجود نتوانستند اثر مشابه را در گردنه استخوان ران نشان دهند [۴۹، ۵۱، ۵۲]. ترکیب بدن تحت تاثیر درمان با تستوسترون در مردان هیپوگنادال (با کاهش متعاقب توده چربی و افزایش توده بدون چربی بدن) قرار می‌گیرد [۴۹]. مطالعات متعدد براساس تجربه با تستوسترون آندکانوات^۱، کاهش معنی دار در چربی تنه و کمر با کاهش مشهود در اندازه دور کمر را نشان می‌دهد [۵۳، ۵۴]. تزریق آندکانوات تستوسترون در کارآزمایی‌های مشابه بهبود در وزن بدن، شاخص توده بدن و پروفایل لیپید بعد از ۳ ماه درمان نشان داد [۵۳]. اثرات مثبت در گلیسمیک و کنترل لیپید، مقاومت انسولین و چاقی احشایی در مردان هیپوگنادال با اختلال تحمل گلوکز و پروفایل لیپید با کاهش متعاقب مرگ و میر نشان می‌دهد [۵۵، ۵۶]. رابطه قوی بین کاهش سطح تستوسترون و افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی گزارش شده در متآنالیزها و مطالعات گذشته‌نگر نشان می‌دهد که نرمال بودن مقدار تستوسترون توتال و تستوسترون آزاد با کاهش تمام علل مرگ و میر مرتبط است [۵۷-۶۱].

در مطالعات گذشته‌نگر متعدد و گزارش‌های موردی، مزایای مربوط به میل جنسی، نعوظ و انزال در مردان هیپوگنادال گزارش شده است: بهبودهای جزئی در رضایت با عملکرد نعوظ و بهبود متوسط در میل جنسی توسط متآنالیز ۱۷ کارآزمایی کنترل شده با دارونما مشاهده شد [۶۲-۴۹، ۶۴].

در مطالعه گذشته‌نگر چندمرکزی اخیر افزایش معنی دار در IIEF (شاخص بین‌المللی عملکرد نعوظ) در مورد میل جنسی،

کمک کند [۶۵].

در یک کارآزمایی تصادفیِ اخیر بهبود معنی دار در علائم افسردگی در مردان درمان شده با تستوسترون آندکانوات گزارش شد [۶۶] (درست همانند مزایای طیف شناختی) [۶۷]. متآنالیز داده‌ها از کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده با دارونما، اثر مثبت معنی دار تستوسترون بر روی خلق و خو را نشان داد [۶۸]. در مطالعات گزارش شده است که تستوسترون مزایای کمتری در طیف شناختی دارد.

رضایت از مقاربت و رضایت کلی گزارش شد که ۶ هفته پس از شروع درمان مشاهده شد [۶۳]. TRT نتایج امیدوارکننده‌ای در مطالعات متعدد نشان داد و مقاربت‌های جنسی رضایت بخش حداقل پس از سه ماه القای درمان در مردان هیپوگنادال مبتلا به اختلال نعوظ گزارش شد [۴۹,۶۴]. بهبود علائم جنسی عمدتاً به اتیولوژی اختلال بستگی دارد: به نظر نمی‌رسد TRT در مردان با سطح تستوسترون نرمال چندان موثر باشد اما TRT ممکن است به بهبود پاسخ به مهارکننده‌های PDE5 در مردان هیپوگنادال

LE	نتیجه‌گیری‌ها
2	درمان جایگزینی تستوسترون (TRT) ممکن است علائم را بهبود بخشد، اما بسیاری از مردان هیپوگنادال، بیماری مزمن دارند و چاق هستند: کاهش وزن، اصلاح شیوه زندگی و درمان مناسب بیماری‌های همراه مهم‌تر از فقط درمان با TRT است.
3	درمان جایگزینی تستوسترون می‌تواند ترکیب بدن، معدنی شدن استخوان، علائم سندرم متابولیک و مشکلات جنسی مردان را بهبود بخشد
2a	کاهش در BMI و اندازه کمر، بهبود کنترل گلیسمیک و پروفایل لیپید در مردان هیپوگنادال دریافت کننده‌ی TRT مشاهده می‌شود.

نرمال سطح سرمی تستوسترون را برای کل دوره تضمین می‌کند، اما در صورت ظهور پیامدها، دوره‌ی نسبتاً طولانی شستشو ممکن است باعث ایجاد مشکلاتی شود [۷۲].

سیپیونات^۱ و انانتات^۲ تستوسترون

سیپیونات و انانتات تستوسترون به صورت سیستم‌های رسانش داخل عضلانی کوتاه اثر در دسترس هستند (در فواصل ۲-۳ هفته) که فرآورده‌های دارویی ایمن و معتبری هستند. با این حال، این داروها ممکن است باعث ایجاد نوسانات در تستوسترون سرم (از سطح بالا تا سطح کمتر از نرمال) شوند و متعاقباً با دوره‌های متناوب سلامتی و دوره‌های پاسخ بالینی غیررضایت بخش همراه هستند [۷۳,۷۴]، همچنین با افزایش سرعت اریتروسیتوز همراه هستند.

تستوسترون ترانس درمال

فرآورده‌های تستوسترون ترانس درمال به صورت چسب یا ژل‌های پوستی در دسترس هستند. این داروها یک سطح تستوسترون سرم نرمال و یکدست به مدت ۲۴ ساعت فراهم می‌کنند (فاصله روزانه). اثرات جانبی رایج شامل سوزش پوست در محل استفاده (چسب‌ها) و احتمال انتقال بین افراد در صورت عدم اتخاذ اقدامات احتیاطی مناسب (ژل) می‌باشد [۷۵,۷۶].

1. cypionat
2. enanthate

انتخاب نوع درمان

هدف TRT بازگرداندن سطح تستوسترون در مردان هیپوگنادال به مقدار فیزیولوژیک نرمال است [۶۹]. فرآورده‌های دارویی متعدد در دسترس هستند که در مسیر تجویز و فارماکوکینتیک و عوارض جانبی با هم فرق دارند و بایستی با تصمیم مشترک پزشک و بیمار انتخاب شوند [۷۰]. در مرحله اول درمان، فرآورده‌های دارویی کوتاه اثر به داروهای طولانی اثر ترجیح داده می‌شوند، که ایجاد هرگونه عارضه جانبی را می‌توان فوراً مشاهده کرد و در صورت نیاز درمان را متوقف کرد [۷۱]. داروهای موجود شامل فرآورده‌های دارویی خوراکی، تزریقی‌های داخل عضلانی و ژل و چسب‌های ترانس درمال (بین جلدی) هستند.

فرآورده‌های دارویی

آندکانوات تستوسترون

آندکانوات تستوسترون، به طور گسترده استفاده می‌شود و مطمئن‌ترین سیستم رسانش خوراکی دارو است و به ندرت باعث افزایش سطح تستوسترون بالای رنج متوسط می‌شود از این رو، به ندرت با عوارض جانبی همراه است [۶۹]. در تجویز خوراکی، جذب دارو به دریافت همزمان غذای چرب بستگی دارد. همچنین آندوکانونات تستوسترون به صورت تزریقی داخل عضلانی طولانی اثر در دسترس است (در فواصل ۳ ماه). این دوره طولانی عمل، غلظت

منفی بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد کاهش می‌دهد. اگر هیپوگنادیسم ثانویه همزمان با مشکلات باروری باشد، درمان با hCG (به ویژه در مردان با گنادوتروپین‌های کم) باید در نظر گرفته شود. گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) تولید تستوسترون سلول‌های لایدیگ را تحریک می‌کند. در صورت مهم بودن مشکلات باروری، تجویز آن باید به بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم ثانویه محدود شود. سطح فیزیولوژیکی نرمال تستوسترون سرم می‌تواند با تجویز دوز استاندارد 1500-5000 IU به صورت داخل عضلانی یا زیرجلدی (دو بار در هفته) حاصل شود.

در بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم ثانویه، برای القای اسپرماتوژنز در بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم ثانویه و دارای مشکلات باروری، درمان با hCG با درمان با FSH ترکیب می‌شود (معمولاً ۱۵۰ IU سه بار در هفته، داخل عضلانی یا زیرجلدی). هزینه درمان با گنادوتروپین جفتی انسان بیشتر از درمان با تستوسترون است. اطلاعات ناکافی در مورد اثرات درمانی و نامطلوب درمان طولانی مدت با hCG وجود دارد. از این رو، این نوع درمان برای هیپوگنادیسم مردان توصیه نمی‌شود (به جز در بیماران که مشکل باروری دارند).

مصرف تستوسترون موضعی ۲٪ به اگزایلا (axillae) اخیراً محبوبیت بیشتری پیدا کرده است: در مطالعه بالینی برچسب دار چندملیتی در ایالات متحده و اروپا مشخص شده است که مصرف تستوسترون موضعی پروفایل ایمن و موثری نشان می‌دهد [۷۷-۷۹].

تستوسترون دهانی و زیربانی

تستوسترون دهانی و زیربانی، سیستم‌های رسانش موثری هستند که به خوبی قابل تحمل هستند و می‌توانند یک دستاورد یکنواخت و موثر سطح تستوسترون فیزیولوژیکی با تجویز روزانه ارائه دهند [۸۰،۸۱].

depot های زیرجلدی

Depot های زیرجلدی باید هر ۵-۷ ماه ایمپلنت شوند که یک دوره عمل طولانی بدون نوسان معنی دار سطح تستوسترون سرم نشان می‌دهند. خطر استفاده از این نوع سیستم رسانش دارو، شامل عفونت و خارج شدن ایمپلنت می‌باشد که ممکن است در ۱۰ درصد موارد اتفاق افتد [۸۳،۸۲،۶۹].

هیپوگنادیسم و مشکلات باروری

تستوسترون اگزوزن تولید تستوسترون اندوزن را با فیدبک

جدول ۷: فرآورده‌های دارویی تستوسترون برای درمان جایگزینی

فرمولاسیون	تجویز	مزایا	معایب
تستوسترون آندکانوات	خوراکی؛ ۲-۶ کپسول هر ۶ ساعت	از سیستم لنفاوب گوارش جذب و در کبد متابولیزه می‌شود و دوز کمی به خون می‌رسد	سطح متغیر تستوسترون بالا و کمتر از رنج متوسط [۶۹]. نیاز به دوزهای متعدد هر روز با دریافت غذای چرب
تستوسترون سیپیونات	داخل عضلانی، یک تزریق هر ۲-۳ هفته	کوتاه اثر است. در صورت عوارض جانبی زود کنترل می‌شود	نوسان احتمالی سطح تستوسترون [۷۲،۷۲].
تستوسترون انانتات	داخل عضلانی، یم تزریق، هر ۲-۳ هفته	کوتاه اثر است. در صورت عوارض جانبی زود کنترل می‌شود	نوسان سطح تستوسترون [۷۳،۷۲].
تستوسترون آندکانوات	داخل عضلانی، یک تزریق، هر ۱۰-۱۴ هفته	سطح ثابت تستوسترون بدون نوسان	داروی طولانی اثر که امکان ترک دارو را با شروع اثرات جانبی وجود ندارد [۷۴].
تستوسترون جلدی	ژل یا چسب‌های پوست؛ استعمال روزانه	سطح ثابت تستوسترون بدون نوسان	سوزش پوست در محل استفاده و خطر انتقال بین افراد [۷۵،۷۶].
تستوسترون زیربانی	زیربانی، دوزهای روزانه	جذب سریع و دستیابی به سطح فیزیولوژیکی تستوسترون سرم	سوزش ناحیه [۸۰،۸۱].
تستوسترون دهانی	قرص دهانی؛ دو دوز در هر روز	جذب سریع و دستیابی به سطح فیزیولوژیکی تستوسترون سرم	سوزش و درد در محل استعمال [۸۰،۸۱].
Depot های زیرجلدی	ایمپلنت زیرجلدی هر ۵-۷ ماه	دوره طولانی و سطح تستوسترون سرم ثابت	خطر عفونت و خروج ایمپلنت‌ها [۸۳،۸۲،۶۹].

پیشنهادهایی برای درمان جایگزینی تستوسترون

GR	LE	پیشنهادات
A	3	بیمار باید درمورد مزایای موردانتظار و اثرات جانبی روش‌های درمان کاملاً مطلع باشد. دارو باید با تصمیم مشترک بیمار و پزشک انتخاب شود.
B	3	هنگام شروع اولیه درمان، داروهای کوتاه اثر به depot طولانی اثر ترجیح داده می‌شوند که با ظهور اثرات جانبی نامطلوب، می‌توان روش درمانی را متوقف یا تعدیل کرد.
A	1b	درمان با تستوسترون در مردان نابارور که تمایل زیادی برای داشتن بچه دارند، منع شده است زیرا ممکن است اسپرماتوزن را سرکوب کند.
B	1b	درمان با HCG می‌تواند فقط برای بیماران هیپوگنادال هیپوگنادوتروفیک با درمان همزمان باروری توصیه شود.
A	2	در بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم با شروع در بزرگسالی، درمان با تستوسترون باید فقط در مردان دارای علائم زیاد انجام شود و مشخص شده است که در صورت ازدست دادن وزن، شیوه زندگی و درمان مناسب تعادل بیماری‌های همراه می‌تواند موفقیت آمیز باشد.

به سرطان پروستات را افزایش نمی‌دهد [۸۸-۹۱]، اما داده‌های فالوآپ طولانی مدت هنوز در دسترس نیستند. در متآنالیز اخیر درصد بالایی (اما نه از لحاظ آماری معنی‌دار) از مشکلات پروستات در مردان میانسال و مسن با TRT مشاهده شد، اما به احتمال زیاد آنها بیوپسی پروستاتیک (به دلیل مقداری افزایش در PSA) دارند که در مردان درمان شده با تستوسترون رایج است [۷۰].

درمان با تستوسترون در مردان مبتلا به سرطان پروستات پیشرفته منع شده است. یکی از موارد مورد بحث، استفاده از TRT در مردان هیپوگنادال است که سابقه سرطان پروستات دارند و هیچ نشانه‌ای از بیماری فعال ندارند. مطالعات با تعداد محدود بیماران و دوره نسبتاً کوتاه فالوآپ در دسترس هستند که درمان با تستوسترون هیچ‌گونه افزایش خطری برای بازگشت سرطان پروستات نشان نمی‌دهد [۸۹]. براساس مطالعه گذشته‌نگر اخیر که بر روی مردان هیپوگنادال با سابقه قبلی سرطان پروستات دریافت کننده TRT به دنبال تشخیص سرطان انجام شده است، درمان با افزایش مرگ و میر کلی یا خاص سرطان همراه نبود اما TRT به احتمال زیاد در بیماران دارای تومورهای تمایز یافته که تحت پروستاتکتومی رادیکال قرار می‌گیرند، تجویز می‌شود [۹۲]. هیچ کارآزمایی تصادفی کنترل شده با دارونما هنوز برای اثبات ایمنی طولانی مدت آن در این بیماران در دسترس نیست [۶۹]. مردان هیپوگنادال علامت‌دار که برای سرطان پروستات منطقه‌ای با جراحی درمان شدند و مردانی که در حال حاضر نشانه‌ای از بیماری فعال ندارند (مانند PSA قابل اندازه‌گیری، بررسی مقعدی غیرنرمال، شواهدی از متاستاز استخوان/احشایی) می‌توانند با احتیاط با تستوسترون درمان شوند [۹۳-۹۵]. در این مردان درمان باید به بیماران با ریسک کم برای

ریسک فاکتورها در درمان با تستوسترون

به دلیل خطر بالقوه این روش درمانی، پزشکان اغلب مخالف استفاده از روش TRT (به ویژه در مردان مسن) هستند. بیشترین علت تردید آنها، عواقب احتمالی بروی پروستات، خطرهای قلبی عروقی و آپنه خواب است.

سرطان پستان در مردان

سرطان پستان در مردان، بیماری نادری است (شیوع کمتر از ۱ درصد تمام سرطان‌های مردان) [۸۴]. در مردان مبتلا به سندرم کلاین فلتر شیوع این سرطان بیشتر است. درمان با تستوسترون در مردانی که سابقه سرطان پستان دارند، منع شده است [۲۷]. رابطه بین TRT و توسعه سرطان پستان توسط شواهد قوی تأیید نشده است اگرچه گزارش‌هایی درمورد تعداد کوچکی از بیماران وجود دارد [۸۵].

احتمال ابتلا به سرطان پروستات

رشد سرطان پروستات ممکن است تحت تاثیر تستوسترون قرار گیرد؛ در مطالعات گزارش شده است که هیپوگنادیسم با شیوع کمتر سرطان پروستات همراه است، اما در صورت ایجاد سرطان پروستات در مردان هیپوگنادال، معمولاً یک مرحله پیشرفته و نمره گلیسون بالاتر دارد [۸۶، ۸۷]. کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی کوتاه مدت این فرضیه را تأیید می‌کنند که TRT باعث ایجاد تغییرات در بافت پروستات نمی‌شود همچنین باعث افزایش معنی دار در تستوسترون داخل پروستاتی و DHT نمی‌شود [۸۸، ۸۹]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تستوسترون درمانی احتمال ابتلا

سکته مغزی و نارسایی قلبی تعریف می‌شود. با این حال، در سه مطالعه اخیر (یک کارآزمایی کنترل شده با دارونما [۱۰۵] و دو مطالعه مشاهده‌ای [۱۰۶، ۱۰۷]) مشاهده شد که TRT ممکن است با افزایش ریسک وقایع قلبی عروقی همراه باشد. این مطالعات اخیراً توسط FDA بررسی شده‌اند و نتیجه‌گیری کردند که «هریک از این مطالعات محدودیت‌های عمده ای دارند که مانع از نتیجه‌گیری قطعی می‌شود» [۱۰۸]. این یافته‌ها توسط نوشته‌های Viglen و همکاران تأیید شده است [۱۰۹]. آژانس دارویی اروپا (EMA) عنوان کرده است که «CMDh (یک نهاد زیرصلاح قانونی نماینده ی کشورهای اعضای EU) با توافق عام اعلام کردند که هیچ شواهدی از افزایش خطر مشکلات قلبی عروقی با استفاده از داروهای تستوسترون در مردان فاقد این هورمون (بیماری که به نام هیپوگنادیسم شناخته می‌شود) وجود ندارد. با این حال، در راستای شواهد دردسترس اخیر در مورد ایمنی این دارو، اطلاعات فراورده باید به روز شود و با این هشدار که قبل از درمان مردان با این دارو، فقدان تستوسترون باید توسط علائم و نشانه‌ها و تست‌های آزمایشگاهی تأیید شود».

کارآزمایی TOM (Basaria) و همکاران از دوز دو بار در روز تستوسترون دوبار استفاده شد علاوه براین، مطالعات برای تعیین افزایش خطر وقایع قلبی عروقی انجام می‌شود. در متآنالیز جامع و دقیق اخیر کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده با دارونما نتیجه‌گیری شده است که داده‌ها نقش علی بین TRT و عوارض جانبی قلبی عروقی را تأیید نمی‌کنند [۵۸]. با این حال هیچ مطالعه طولانی مدت یا RCT,s وجود ندارد که یک پاسخ قطعی ارائه دهد. در مطالعات مشاهده‌ای گزارش شده است که TRT میزان بقا را در افراد درمان شده با تستوسترون، درمقایسه با افراد درمان نشده با تستوسترون، را بهبود می‌بخشد [۵۶، ۱۱۰]. این یافته‌ها توسط یک آنالیز گذشته‌نگر بزرگ تأیید شده است که در ۶۳۵۵ مرد درمان شده با TRT درمقایسه با ۱۹۰۶۵ فرد درمان نشده با TRT، افزایش خطر انفارکتوس میوکارد با TRT مشاهده نشد [۱۱۱].

با این حال، درمان با تستوسترون در مردانی که از قبل به بیماری قلبی عروقی مبتلا شده‌اند، باید با احتیاط استفاده شود. درابتدا، هیپوگنادیسم باید به دقت تشخیص داده شود. دوماً، اگر TRT تجویز شود پس سطح تستوسترون نباید از نصف مقدار طبیعی فراتر رود و هماتوکریت نباید از ۵۴٪ فراتر رود. تعدیل دوز تستوسترون ممکن است نیاز شود و یا خون‌گیری (۵۰۰ میلی‌لیتر) باید درنظر گرفته شود و درصورت لزوم تکرار شود (اگر هماتوکریت

عود سرطان پروستات محدود شود (به‌عنوان مثال، نمره گلیسون <8؛ مرحله پاتولوژیکی PSA؛ 2-pT1 قبل از عمل <10ng/ml). درمان نباید قبل از یک سال پی‌گیری بعد از جراحی شروع شود و بیماران باید بدون عود PSA باشند [۹۳، ۹۴، ۹۶].

بیمارانی که تحت پرتودرمانی داخلی یا تابش پرتوهای خارجی (EBRT) برای سرطان پروستات با ریسک کم قرار می‌گیرند نیز می‌توانند با احتیاط برای TRT درنظرگرفته شود (در مورد هیپوگنادیسم علامت‌دار با نظارت دقیق عود سرطان پروستات) [۹۲، ۹۳، ۹۴، ۹۷]. اگرچه هیچ اطلاعاتی در مورد ایمنی طولانی مدت درمان با تستوسترون در این بیماران دردسترس نیست.

بیماری‌های قلبی عروقی

شواهد خوبی وجود دارد که کمبود تستوسترون، همچنین اختلال در نعوظ، هردو بیومارکرهای مستقلی هستند (اما نه لزوماً علتی برای بیماری قلبی عروقی همچنین برای تمام علل و مرگ و میر قلبی عروقی) [۹۸]. سطح تستوسترون اندوژن در نصف مقدار طبیعی با کمترین ریسک مرگ و میر همراه است [۶۱]. در دو مطالعه گزارش شده است که مردان با سطح تستوسترون در چارک بالایی رنج نرمال، تعداد کمی از وقایع قلبی عروقی درمقایسه با داده‌های تلفیقی از کمتر از سه چارک دارند [۹۹، ۱۰۰]. این موضوع که هیپوگنادیسم و اختلال در نعوظ، بیومارکرهای بیماری قلبی عروقی هستند نشان می‌دهد که بیماران باید برای ریسک فاکتورهای قلبی عروقی ارزیابی شوند و بهتر است به متخصص قلب ارجاع داده شوند. ریسک فاکتورهای قلبی عروقی فردی (مانند شیوه زندگی، رژیم غذایی، ورزش، سیگارکشیدن، هیپرتانسیون، دیابت، دیس لیپیدمی) باید در مردانی که از قبل به بیماری‌های قلبی عروقی مبتلا شده‌اند، درمان شود. این پیشگیری ثانویه باید به بهترین شکل ممکن استفاده شود.

همچنین در برخی مطالعات مشاهده شده است که TRT اثرات مفیدی برروی ریسک فاکتورهای قلبی عروقی خاص دارد [۱۰]. در مردانی که بیماری قلبی آنها به‌وسیله آنژیوگرافی ثابت شده است و تستوسترون کمی دارند، احتمال مرگ و میر در آنها بیشتر است [۱۰۲، ۱۰۳]. بیش از چندسال از زمان دردسترس بودن TRT تاکنون هیچ مطالعه بالینی در مقاله‌های پزشکی وجود ندارد که افزایش خطر وقایع قلبی عروقی عمده (MACE) غیر از نارسایی قلب بررسی شده باشد [۱۰۴].

MACE به‌صورت ترکیبی از مرگ و میر قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد حاد غیرکشنده، سندرم‌های کرونری حاد،

است منجر به تشدید بیماری شود. در برخی مطالعات (۱۲ ماهه) مشاهده شد که مردان مبتلا به نارسایی قلبی مزمن متوسط (NYHA کلاس III) ممکن است از دوزهای کم تستوسترون نفع ببرند، که سطح تستوسترون به نصف مقدار طبیعی می‌رسد [۴۸،۱۱۶،۱۱۷]. در صورت تصمیم برای درمان هیپوگنادیسم در مردان مبتلا به نارسایی قلبی مزمن با تستوسترون، لازم است بیمار به دقت با ارزیابی بالینی و اندازه‌گیری تستوسترون و هماتوکریت، به‌طور منظم پی‌گیری شود.

آپنه انسدادی خواب

هیچ شواهدی در مورد ارتباط TRT با آپنه انسدادی خواب (OSA) وجود ندارد. همچنین هیچ شواهدی وجود ندارد که نشان دهد TRT باعث شروع یا وخیم تر شدن بیماری می‌شود [۱۱۸].

بیشتر از ۵۴٪ (باشد). مقدار >54 براساس افزایش خطر مرگ و میر قلبی عروقی از مطالعه قلب فرامینگهام استوار است [۱۱۳] که اخیراً در مطالعه دیگری تأیید شده است [۱۱۳]. همچنین این مقدار با افزایش مشخص خطر ترومبوز در بیماری اریتروپوئیزیس ایدئوپاتیک مادرزادی تأیید می‌شود [۱۱۴]. اکثر بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی درمان ضدپلاکت دریافت می‌کنند. یک الکتروکاردیوگرام قبل از TRT در ارزیابی هیپوگنادیسم می‌تواند در نظر گرفته شود. ترومبوآمبولی وریدی در مطالعه ۴۲ مرد در TRT گزارش شد که در ۴۰ مورد شواهدی از ترومبوفیلی زمینه‌ای (که شامل کمبود فاکتور V Leiden، جهش‌های پروترومبین، هموسیستینوری) مشاهده شد، در ۳۹ نفر بیماری بعد از یک واقعه تشخیص داده شد. سطح آندوژنوس بالای تستوسترون و یا استرادیول با افزایش خطر ترومبوآمبولی وریدی همراه نیست [۱۱۵]. TRT در مردان مبتلا به نارسایی قلبی مزمن شدید منع مصرف دارد زیرا احتباس مایع ممکن

نتیجه‌گیری‌ها و پیشنهادات در مورد ریسک فاکتورهای درمان با تستوسترون

LE	نتیجه‌گیری‌ها
3	گزارش‌های موردی و مطالعات گروه کوچک، رابطه احتمالی بین TRT و شروع سرطان پستان را نشان داد اما هنوز شواهد قوی برای این رابطه وجود ندارد
1b	کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی این فرضیه را تأیید می‌کنند که TRT منجر به ایجاد تغییرات در بافت پروستات نمی‌شود.
3	مطالعات اخیر نشان می‌دهد که درمان با تستوسترون خطر سرطان پروستات را افزایش نمی‌دهد، اما داده‌های فالوآپ درازمدت هنوز در دسترس نیستند.
3	هیچ شواهدی در مورد رابطه بین TRT و آپنه انسدادی خواب وجود ندارد
1a	هیچ شواهد اساسی در مورد ارتباط درمان جایگزینی تستوسترون (با رنج فیزیولوژیکی نرمال) با ایجاد عوارض جانبی قلبی عروقی وجود ندارد
1b	ریسک فاکتورهای قلبی عروقی قابل اصلاح مهم و متعدد را بهبود می‌بخشد
	TRT (در صورت تجویز) در مردان مبتلا به بیماری قلبی عروقی از قبل موجود، ترومبوآمبولی وریدی قلبی (به ویژه همراه با ترومبوفیلی) یا نارسایی قلبی مزمن باید با احتیاط استفاده شود.

GR	LE	پیشنهادات
A	1a	ارزیابی هماتولوژیکی، قلبی عروقی و پروستاتیک باید قبل از شروع درمان انجام گیرد.
A	3	کنترل هماتوکریت و هموگلوبین و PSA، ارزیابی‌های توصیه شده در شروع و طی درمان با TRT هستند.
B	3	مردان هیپوگنادال علامت‌دار که برای درمان سرطان پروستات موضعی با جراحی درمان شدند و کسانی که اخیراً شواهدی از بیماری فعال ندارند (مانند PSA قابل اندازه‌گیری، بررسی رکتال غیرطبیعی، شواهدی از متاستازهای استخوان و احشایی) می‌توانند با احتیاط برای TRT در نظر گرفته شوند: درمان باید به بیماران با ریسک کم برای عود سرطان پروستات محدود شود (مانند امتیاز گلیسون >8 ؛ مرحله پاتولوژیکی 2-pT1؛ PSA قبل از عمل $<10\text{ng/ml}$) و نباید قبل از ۲ سال فالوآپ آغاز شود.
A	1a	ارزیابی برای ریسک فاکتورهای قلبی عروقی باید قبل از شروع TRT انجام شود و بهینه‌سازی پیشگیری ثانویه در مردان مبتلا به بیماری قلبی عروقی از قبل موجود، باید انجام گیرد.
A	1b	مردان مبتلا به هیپوگنادیسم و بیماری قلبی عروقی از قبل موجود، ترومبوآمبولی وریدی یا نارسایی مزمن قلبی، که نیازمند TRT هستند باید با احتیاط درمان شوند و بادقت با ارزیابی بالینی کنترل شوند، سطح هماتوکریت (از ۵۴٪ فراتر نرود) و تستوسترون باید به بهترین شکل ممکن برای سن در رنج متوسط نرمال حفظ شود.

PSA: آنتی ژن ویژه پروستات؛ TRT: درمان جایگزینی تستوسترون

قابل مشاهده باشد و ممکن است تا ۳ سال بعد ادامه یابد.

پیگیری

هماتوکریت

هنگام گرفتن نمونه خون برای اندازه‌گیری‌های هماتوکریت، لازم است توجه شود که فقط از وریدهای با انسداد کم یا بدون انسداد استفاده شود [۱۱۴]. افزایش هماتوکریت شایع‌ترین عارضه جانبی TRT است. اهمیت بالینی بالابودن سطح هماتوکریت مشخص نیست، اما ممکن است با افزایش شدید ویسکوزیته و ترومبوز وابسته باشد [۱۱۵]. اثر اریتروپوئیس ممکنه ۳ ماه بعد از درمان با تستوسترون مشاهده شود و در مدت ۱۲ ماه به پیک برسد [۴۹].

پروستات

TRT باعث افزایش جزئی در PSA و حجم پروستات می‌شود و در مدت ۱۲ ماه به وضعیت ثابت می‌رسد [۴۹]. نگرانی‌های قبلی که TRT ممکن است خطر سرطان پروستات را افزایش دهد، توسط تعدادی از متآنالیزها نقض شده است [۷۰، ۸۸، ۸۹، ۹۱]. با این حال، داده‌های درازمدت کافی وجود ندارد که به‌توانیم نتیجه‌گیری کنیم درمان با TRT می‌تواند فرد را از سرطان پروستات ایمن کند. بنابراین کنترل پروستات باید تجویز شود. در بیماران که سطح PSA همواره در حال افزایش است، باید برای سرطان پروستات بررسی شوند.

کنترل قلبی عروقی

TRT باید در مردان مبتلا به بیماری قلبی عروقی از قبل موجود، با احتیاط استفاده شود. در مردان مبتلا به نارسایی مزمن قلبی، TRT می‌تواند منجر به احتباس مایع و تشدید بیماری شود [۱۱۶، ۱۱۷]. در صورت تصمیم به درمان هیپوگونادیسیم در مردان با بیماری‌های مزمن قلبی با روش TRT لازم است که بیمار با ارزیابی بالینی و اندازه‌گیری‌های تستوسترون و هماتوکریت، به‌طور منظم پی‌گیری شود.

کنترل بیماران دریافت‌کننده درمان جایگزینی تستوسترون

فالوآپ منظم در بیماران دریافت‌کننده تستوسترون درمانی ضروری است زیرا علائم به‌طور بالقوه وابسته به آندروژن و بیماری‌ها ممکن است در نتیجه‌ی TRT رخ دهند. اثرات جانبی TRT محدود هستند، اما شیوع و رابطه بالینی آنها هنوز مشخص نشده است. هدف اولیه TRT کاهش علائم بالینی کمبود تستوسترون است. از اینرو کنترل دقیق تغییرات در تظاهرات بالینی کمبود تستوسترون باید بخش ضروری از هر ویزیت فالوآپ باشد. اثرات TRT بر روی میل جنسی ممکن است بعد از ۳ هفته درمان ظاهر شود و در مدت ۶ هفته ثابت بماند [۴۹]. تغییرات در عملکرد نعوظ و انزال ممکن است به ۶ ماه زمان نیاز داشته باشد [۴۹]. اثرات بر روی کیفیت زندگی، همچنین بر روی خلق و خوی افسرده ممکن است در مدت ۱ ماه قابل مشاهده باشد، اما برای مشاهده حداکثر تاثیرات ممکن است به زمان زیادی نیاز باشد [۴۹].

سطح تستوسترون

اطلاعات کافی برای مشخص کردن سطح سرمی مطلوب تستوسترون در طی TRT وجود ندارد. کارشناسان پیشنهاد می‌کنند که TRT باید سطح تستوسترون سرم را تا نصف مقدار نرمال گروه‌های سنی خاص مردان بازگرداند که معمولاً برای تسکین تظاهرات مختلف کمبود هورمون کافی هستند. برنامه کنترل بهینه سطح تستوسترون سرم به فرمولاسیون TRT مورد استفاده بستگی دارد.

تراکم استخوان

تراکم ماده معدنی استخوان (BMD) باید تنها در مردانی که BMD قبل از شروع TRT غیرطبیعی است، کنترل شود. افزایش در BMD کانال کمتری ممکن است بعد از ۶ ماه درمان با TRT

توصیه‌هایی برای فالوآپ

GR	LE	پیشنهادات
C	4	پاسخ به درمان باید ۳، ۶ و ۱۲ ماه بعد از شروع درمان و بعد از آن هر سال بررسی شود.
C	4	هماتوکریت باید ۳، ۶ و ۱۲ ماه و بعد از آن هر سال کنترل شود. در صورت افزایش هماتوکریت به بیش از ۵۴٪، دوز تستوسترون باید کاهش داده شود یا درمان متوقف شود.
C	4	سلامت پروستات باید با ارزیابی دیجیتالی مقعد و PSA قبل از شروع TRT بررسی شود. PSA در ۳، ۶ و ۱۲ ماه و بعد از آن هر سال پی‌گیری شود.
A	1B	مردان مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی باید برای داشتن علائم قلبی عروقی قبل از آغاز TRT بررسی شوند. ارزیابی بالینی باید در طی TRT دقیق باشد.

BMD: تراکم ماده معدنی استخوان؛ **PSA:** آنتی ژن ویژه پروستات؛ **TRT:** درمان جایگزینی تستوسترون.

- Nieschlag, E., et al., *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. 2010, Heidelberg. ISBN 978-3-540-78354-1
- Kaufman, J.M., et al. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 2005. 26: 833.
- Wu, F.C., et al. 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.
- Hall, S.A., et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93: 3870.
- Nieschlag, E., et al., *Testosterone: action, deficiency, substitution*. 2004, Cambridge. University Press. ISBN 9780521833806
- Parker, K.L., et al. Genes essential for early events in gonadal development. *Cell Mol Life Sci*, 1999. 55: 831.
- Brinkmann, A.O. Molecular mechanisms of androgen action—a historical perspective. *Methods Mol Biol*, 2011. 776: 3.
- Bentvelsen, F.M., et al. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol*, 1994. 105: 21.
- Singh, J., et al. Induction of spermatogenesis by androgens in gonadotropin-deficient (hpg) mice. *Endocrinology*, 1995. 136: 5311.
- Sun, Y.T., et al. The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology*, 1989. 125: 1000.
- McLachlan, R.I., et al. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl*, 2002. 23: 149.
- Weinbauer, G.F., et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue-induced manipulation of testicular function in the monkey. *Hum Reprod*, 1993. 8 Suppl 2: 45.
- de Ronde, W., et al. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011. 9: 93.
- Brinkmann, A.O. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol*, 2001. 179: 105.
- Zitzmann, M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol*, 2007. 4: 161.
- Rajender, S., et al. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*, 2007. 9: 147.
- Canale, D., et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 63: 356.
- Bojesen, A., et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88: 622.
- Tuttelmann, F., et al. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*, 2010. 16: 386.
- Eberhard, J., et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol*, 2008. 158: 561.
- Nord, C., et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol*, 2003. 44: 322.
- Puhse, G., et al. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl*, 2011. 34: e351.
- Behre, H., et al., *Andrology - male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn., in Springer. 2010: Berlin. Heidelberg. ISBN 978-3-540-78354-1 2010. 169.
- Pitteloud, N., et al. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res*, 2010. 39: 142.
- Sedlmeyer, I.L., et al. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: 5581.
- Nieschlag, E., et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol*, 2005. 48: 1.
- Wang, C., et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol*, 2009. 55: 121.
- Nieschlag, E., et al., *Disorders at the testicular level*. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). *Andrology - male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn., in *Andrology - male reproductive health and dysfunction*. 2010, Springer: Berlin. Heidelberg. ISBN 978-3-540-78354-1. 2010. 193
- Buchter, D., et al. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol*, 1998. 139: 298.
- Sykiotis, G.P., et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 3019.
- Huhtaniemi, I., et al. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006. 20: 561.
- Bhasin, S., et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 2536.
- Rosner, W., et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92: 405.
- Rosner, W., et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 4542.
- Wang, C., et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89: 534.
- Bhasin, S., et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001. 281: E1172. MALE HYPOGONADISM - TEXT UPDATE MARCH 2015 21
- Wu, F.C., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*, 2010. 363: 123.
- Bhasin, S., et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96: 2430.
- Vesper, H.W., et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids*, 2009. 74: 498.
- Bremner, W.J., et al. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983. 56: 1278.
- Buvat, J., et al. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol*, 1997. 158: 1764.
- Moore, C., et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*, 2004. 46: 80.
- Morley, J.E., et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males.
- Metabolism, 2000. 49: 1239. 44. Smith, K.W., et al. Construction and

- field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000. 53: 703.
45. Traggiai, C., et al. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002. 16: 139.
 46. Lanfranco, F., et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 2004. 364: 273.
 47. Zitzmann, M., et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91: 4335.
 48. Caminiti, G., et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a doubleblind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54: 919.
 49. Saad, F., et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*, 2011. 165: 675.
 50. Storer, T.W., et al. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56: 1991.
 51. Isidori, A.M., et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 63: 280.
 52. Tracz, M.J., et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91: 2011.
 53. Saad, F., et al. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. 21: 1975.
 54. Traish, A.M., et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract*, 2014. 68: 314.
 55. Kapoor, D., et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154: 899.
 56. Muraleedharan, V., et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2013. 169: 725.
 57. Araujo, A.B., et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96: 3007.
 58. Corona, G., et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*, 2014. 13: 1327.
 59. Haring, R., et al. Association of low testosterone levels with all-cause mortality by different cut-offs from recent studies. *European Heart Journal* 2010. 31.
 60. Morgentaler, A. Testosterone, cardiovascular risk, and hormonophobia. *J Sex Med*, 2014. 11: 1362.
 61. Yeap, B.B., et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99: E9.
 62. Bolona, E.R., et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*, 2007. 82: 20.
 63. Moon du, G., et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido (R)) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *J Sex Med*, 2010. 7: 2253.
 64. Yassin, A.A., et al. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. *J Sex Med*, 2006. 3: 727.
 65. Corona, G., et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med*, 2014. 11: 1577.
 66. Giltay, E.J., et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med*, 2010. 7: 2572.
 67. Zitzmann, M., et al. Changes in cerebral glucose metabolism and visuospatial capability in hypogonadal males under testosterone substitution therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001. 109: 302.
 68. Amanatkar, H.R., et al. Impact of exogenous testosterone on mood: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry*, 2014. 26: 19.
 69. Bassil, N., et al. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag*, 2009. 5: 427.
 70. Calof, O.M., et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. 60: 1451.
 71. Parsons, J.K., et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14: 2257.
 72. Wang, C., et al. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl*, 2010. 31: 457.
 73. Bhasin, S., et al. Clinical review 85: Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82: 3.
 74. Comhaire, F.H. Andropause: hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol*, 2000. 38: 655.
 75. Lakshman, K.M., et al. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*, 2009. 4: 397.
 76. Swerdloff, R.S., et al. Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men. *J Endocrinol Invest*, 2005. 28: 112.
 77. Muram, D., et al. Comparability of single measurements of serum testosterone to the 24-hour avg in patients using testosterone 2% solution. *J Sex Med*, 2014. 11: 2826.
 78. Muram, D., et al. Skin reactions in a phase 3 study of a testosterone topical solution applied to the axilla in hypogonadal men. *Curr Med Res Opin*, 2012. 28: 761.
 79. Wang, C., et al. Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. 75: 836.
 80. Salehian, B., et al. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80: 3567.
 81. Wang, C., et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89: 3821.
 82. Jockenhovel, F., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous testosterone implants in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996. 45: 61.
 83. Kelleher, S., et al. Influence of implantation site and track geometry on the extrusion rate and pharmacology of testosterone implants. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001. 55: 531.
 84. Johansen Taber, K.A., et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep*, 2010. 24: 1115.
 85. Medras, M., et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat*, 2006. 96: 263.
 86. Severi, G., et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer.

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. 15: 86.
87. Stattin, P., et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer*. 2004. 108: 418.
 88. Marks, L.S., et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006. 296: 2351.
 89. Shabsigh, R., et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res*, 2009. 21: 9.
 90. Cooper, C.S., et al. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol*. 1998. 159: 441.
 91. Fernandez-Balsells, M.M., et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95: 2560.
 92. Kaplan, A.L., et al. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med*, 2014. 11: 1063.
 93. Aversa, A., et al. Cardiometabolic complications after androgen deprivation therapy in a man with prostate cancer: effects of 3 years intermittent testosterone supplementation. *Front Endocrinol (Lausanne)* . 2012. 3: 17.
 94. Morgentaler, A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol*, 2009. 181: 972.
 95. Morgentaler, A., et al. Should hypogonadal men with prostate cancer receive testosterone? *J Urol*, 2010. 184: 1257. MALE HYPOGONADISM - TEXT UPDATE MARCH 2015 23
 96. Kaufman, J.M., et al. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*, 2004. 172: 920.
 97. Sarosdy, M.F. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*. 2007. 109: 536.
 98. Muraleedharan, V., et al. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 2014. 81: 477.
 99. Ohlsson, C., et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58: 1674.
 100. Soisson, V., et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas*, 2013. 75: 282.
 101. Jones, T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab*, 2010. 21: 496.
 102. Corona, G., et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*, 2011. 165: 687.
 103. Malkin, C.J., et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart*, 2010. 96: 1821.
 104. Haddad, R.M., et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*, 2007. 82: 29.
 105. Basaria, S., et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*, 2010. 363: 109.
 106. Finkle, W.D., et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*, 2014. 9: e85805.
 107. Vigen, R., et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*, 2013. 310: 1829.
 108. FDA. Briefing Information for the September 17, 2014 Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee Meeting.
 109. FDA. Advisory committee industry briefing document. Testosterone therapy. Bone, reproductive and urologic drugs advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee. 2014.
 110. Shores, M.M., et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97: 2050.
 111. Baillargeon, J., et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother*, 2014. 48: 1138.
 112. Gagnon, D.R., et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Framingham study: a 34-year followup. *Am Heart J*, 1994. 127: 674.
 113. Boffetta, P., et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 2013. 42: 601.
 114. McMullin, M.F., et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/ erythrocytosis. *Br J Haematol*, 2005. 130: 174.
 115. Holmegard, H.N., et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost*, 2014. 12: 297.
 116. Malkin, C.J., et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*, 2006. 27: 57.
 117. Pugh, P.J., et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*, 2004. 90: 446.
 118. Hanafy, H.M. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med*, 2007. 4: 1241.