

# Гіпогонадізм у чоловіків (за матеріалами Європейської асоціації урологів)

*I.I. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко*

ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Гіпогонадізм у чоловіків – це клінічний синдром, який є результатом недостатньої продукції яєчками статевого гормону тестостерону та кількості сперматозоїдів.

У статті розкрито сучасні уявлення про фізіологію та патофізіологію тестостероногенезу в організмі чоловіка, надано інформацію щодо етіології, патогенезу, класифікації, діагностики та сучасного лікування гіпогонадізму у чоловіків. В якості матеріалів використана література про результати світових та європейських досліджень останніх років, а також матеріали Гайдлайну Європейської асоціації урологів за 2022 рік.

Продемонстровано індивідуальний терапевтичний підхід до кожного пацієнта з гіпогонадізмом. Доведено важливість діагностування хронічних і системних супутніх захворювань, що спричинюють ризик розвитку гіпогонадізму, необхідність визначення індексу маси тіла і вимірювання окружності талії, розміру яєчок, статевого члена та наявності вторинних статевих ознак.

У статті продемонстровано необхідні біохімічні та інструментальні дослідження для діагностики гіпогонадізму.

Визначено конкретні протипоказання для замісної гормонотерапії. Зазначено абсолютні протипоказання для тестостеронотерапії: місцево поширений або метастатичний рак передміхурової залози (РПЗ), рак грудних залоз чоловіків; чоловіки з бажанням мати дітей; рівень гематокриту  $\geq 54\%$ ; неконтрольована або погано контрольована застійна серцева недостатність. До відносних протипоказань належать: оцінка IPSS  $>19$ , початковий гематокрит 48–50%, венозна тромбоемболія в сімейному анамнезі.

Також у статті викладено рекомендації щодо результату терапії тестостероном. Доведено, що терапія тестостероном покращує легкі форми еректильної дисфункції (ЕД) та лібідо у чоловіків з гіпогонадізми станами; покращує частоту статевих актів, оргазм і загальне задоволення; збільшує нежирову масу, зменшує жирову масу та покращує резистентність до інсуліну; нормалізує масу тіла, окружність талії та ліпідний профіль; полегшує симптоми депресії у чоловіків з гіпогонадізмом; покращує мінеральну щільність кісток.

Продемонстровано, що застосування терапії тестостероном у еугонадальних чоловіків не показано. Терапію тестостероном необхідно використовувати як лікування першої лінії у пацієнтів із симптоматичним гіпогонадізмом і помірною ЕД. Крім того, потрібно використовувати комбінацію інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу і терапії тестостероном при більш важких формах ЕД. Також необхідно використовувати стандартні медичні методи лікування важких симптомів депресії та остеопорозу.

Широко освітлено питання терапії гіпогонадізму, немедикаментозних та медикаментозних методів, необхідних лікарських засобів та особливості їх використання. У статті показано, що втрата маси тіла, отримана завдяки низькокалорійній дієті та регулярній фізичній активності, призводить до невеликого покращення рівня тестостерону, тестостеронові гелі та ін'єкційні препарати тривалої дії представляють препарати тестостерону з найкращим профілем безпеки, а лікування гонадотропінами можна використовувати для відновлення фертильності у чоловіків із вторинним гіпогонадізмом.

Зазначено, що перед терапією тестостероном необхідно лікувати органічні причини гіпогонадізму (наприклад, пухлини гіпофіза, гіперпролактинемія тощо), поліпшити спосіб життя і знизити масу тіла при ожирінні; відмінити препарати, які можуть погіршити вироблення тестостерону.

Значну увагу у статті приділено факторам ризику при лікуванні тестостероном. Доведено, що терапія тестостероном протипоказана чоловікам із вторинним гіпогонадізмом, які бажають фертильності, чоловікам з активним РПЗ або раком грудної залози.

Відновлення концентрації тестостерону в сироватці крові полегшує симптоми та ознаки гіпогонадізму у чоловіків вже через 3 місяці лікування. Отже, тестостеронотерапія приводить до покращення якості життя пацієнтів.

*Ключові слова:* тестостерон, гіпогонадізм у чоловіків, лікування.

## Male hypogonadism (according to the materials of the European Association of Urology)

*I.I. Gorpynchenko, Y.M. Gurzhenko, V.V. Spyridonenko*

Male hypogonadism is a clinical syndrome which is the result of insufficient production of the sex hormone testosterone by the testicles and the number of spermatozoa.

The article reveals modern views on the physiology and pathophysiology of testosteroneogenesis in the male organism, provides information on the etiology, pathogenesis, classification, diagnosis and modern treatment of hypogonadism in men. Literature on the results of global and European researches in recent years, as well as materials of the Guideline of the European Association of Urology for 2022, were used in the article.

An individual therapeutic approach to each patient with hypogonadism was demonstrated. The importance of diagnosis of chronic and systemic comorbid diseases that cause the risk of hypogonadism, the need to determine the body mass index and

the measurement of waist circumference, the size of the testicles, the penis and the presence of secondary sexual characteristic was established.

The article includes necessary biochemical and instrumental studies for the diagnosis of hypogonadism.

Specific contraindications for hormone replacement therapy are identified. Absolute contraindications for testosterone therapy are indicated: topically widespread or metastatic prostate cancer (PC), breast cancer of men; men who desire to have children; hematocrit level  $\geq 54\%$ ; uncontrolled or poorly controlled stagnant heart failure. Relative contraindications include IPSS $>19$ , initial hematocrit of 48-50 %, venous thromboembolism in a family history.

The article also provides recommendations for testosterone therapy. It has been proven that testosterone therapy improves mild forms of erectile dysfunction (ED) and libido in men with hypogonade states; improves the frequency of sexual intercourses, orgasm and general pleasure; increases low-fat mass, reduces fat and improves insulin resistance; normalizes body weight, waist circumference and lipid profile; relieves the symptoms of depression in men with hypogonadism; improves bone mineral density. It has been demonstrated that the use of testosterone therapy in eugonadal men is not indicated. Testosterone therapy should be used as first-line treatment in patients with symptomatic hypogonadism and moderate ED. In addition, it is necessary to use a combination of type 5 phosphodiesterase inhibitors and testosterone treatment in more severe ED forms. It is also necessary to use standard medical treatments for severe symptoms of depression and osteoporosis.

The therapy of hypogonadism, non-medication and medication, the necessary medicines and the peculiarities of their use are widely described. The article shows that weight loss due to low-calorie diet and regular physical activity leads to a slight improvement in testosterone levels, testosterone gels and prolonged injection drugs are testosterone drugs have the best safety profile, and gonadotropin treatment can be used in men with secondary hypogonadism.

It is noted that before the treatment with testosterone, it is necessary to treat organic causes of hypogonadism (for example, pituitary tumors, hyperprolactinemia, etc.), improve lifestyle and reduce body weight in persons with obesity; cancel drugs that can impair testosterone production.

Much attention is paid to the risk factors by the treatment with testosterone. Testosterone therapy is contraindicated for men with secondary hypogonadism who wish fertility, men with active PC or breast cancer.

Restoration of testosterone concentration in serum relieves the symptoms and signs of hypogonadism in men after 3 months of treatment. Therefore, testosterone therapy leads to improvement of the quality of patient's life.

**Keywords:** testosterone, male hypogonadism, treatment.

Чоловічий гіпогонадізм пов'язаний із зниженою функцією яєчок, з недостатнім виробленням андрогенів та/або порушенням вироблення еякуляту, що спричинено поганою функцією яєчок або в результаті неадекватної стимуляції яєчок гіпоталамо-гіпофізарною віссю [1]. Гіпогонадізм негативно впливає на якість життя (QoL) чоловіків [2]. Вторинний гіпогонадізм, тобто гіпогонадізм із пізнім початком (ЛОН), – це клінічний стан у чоловіків похилого віку, який проявляється як стійкими специфічними симптомами, так і біохімічними ознаками дефіциту тестостерону [1, 3]. ЛОН часто діагностується за відсутності класичної причини гіпогонадізму, яка стає більш поширеною у чоловіків віком понад 40 років.

Поширеність гіпогонадізму зростає з віком, і основними причинами цього є центральне ожиріння, тяжкі супутні захворювання і загальний поганий стан здоров'я [4]. У здорових літніх чоловіків спостерігається лише невелике поступове зниження рівня тестостерону, до 80 років фіксують низький відсоток гіпогонадізму [4]. У чоловіків віком 40-79 років частота симптоматичного гіпогонадізму коливається у межах 2,1–5,7% [5–7].

Існує висока поширеність гіпогонадізму в популяціях пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), метаболічним синдромом (МетС), ожирінням, серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), хронічними обструктивними захворюваннями легень, захворюваннями нирок, онкопатологією [7]. Синдром Клайнфельтера, трисомія, пов'язана з каріотипом 47XXY, є найпоширенішою генетичною причиною первинного гіпогонадізму (гіпергонадотропного гіпогонадізму) з глобальною поширеністю 1:500–1000 живонароджених чоловічої статі [8–10].

Чоловічий гіпогонадізм пов'язаний з ожирінням, тобто з більшим відсотком жирової маси та меншою сухою масою порівняно з чоловіками з адекватним

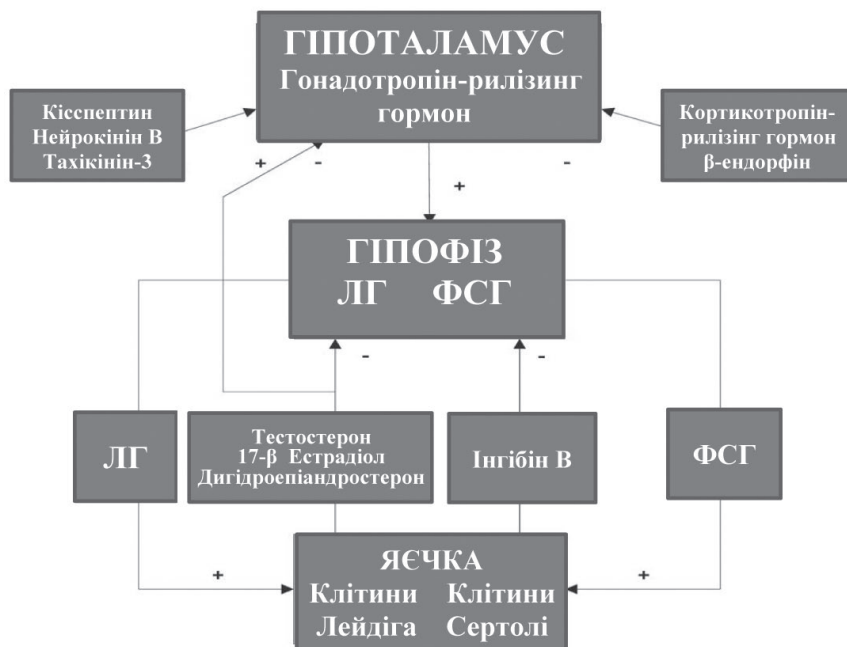
рівнем тестостерону [11]. Водночас низький рівень тестостерону тісно пов'язаний із збільшенням вісцерального ожиріння, але він також призводить до відкладення ліпідів у печінці і м'язах та пов'язаний з атеросклерозом [11]. Гіпогонадізм порушує поглинання глюкози та тригліцеридів у підшкірних жирових депо [11], що посилює поглинання глюкози та тригліцеридів в ектопічні жирові депо.

Терапія тестостероном була пов'язана зі зниженням відсотка жиру в організмі та збільшенням нежирової маси тіла [12]. Тестостерон також зменшує вміст жиру в печінці та накопичення жиру у м'язах [11].

Метаболічний синдром (МетС) характеризується кількома специфічними компонентами, включаючи збільшення окружності талії, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію та порушення толерантності до глюкози. Гіпогонадізм пов'язаний із центральним ожирінням, гіперглікемією, резистентністю до інсуліну та дисліпідемією [холестерином низьких ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)], підвищеним рівнем загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів], гіпертензією та схильністю до ЦД2, які є компонентами МетС [13].

Терапія тестостероном покращує резистентність до інсуліну та гіперглікемію, знижує рівень холестерину та холестерину ЛПНЩ [14–18], а при гіпогонадальному ЦД2 покращує глікемічний контроль [15, 19, 20]. Терапія тестостероном у чоловіків із МетС і низьким рівнем тестостерону знижує смертність порівняно з такою у чоловіків, які не отримували лікування [21, 22].

Еректильна дисфункція (ЕД) поширена у чоловіків із МетС і ЦД2 (до 70% пацієнтів). Причини ЕД багатofакторні, а 30% чоловіків з ЕД мають супутній гіпогонадізм з дефіцитом тестостерону ( $< 8$  нмоль/л або 2,31 нг/мл) [23]. Терапія тестостероном при ЦД2 про-



**Рис. 1. Фізіологія вироблення тестостерону**

демонструвала покращення сексуального бажання та задоволення, але не еректильної функції [15, 23].

**ФІЗІОЛОГІЯ СИНТЕЗУ ТЕСТОСТЕРОНУ**

Гіпофіз регулює активність яєчок за допомогою секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ), який регулює вироблення тестостерону в клітинах Лейдіга, і фолікулостимулювального гормону (ФСГ), який переважно контролює продукцію сперми в сім'яних каналцях [24, 25]. Виробництво та секреція гонадотропінів стимулюється гіпоталамічним гонадотропін-релізінг-гормоном (GnRH) і пригнічується негативним зворотним зв'язком, опосередкованим центральною дією статевих стероїдів та інгібіну В (рис. 1) [24, 25].

Гонадотропін-релізінг-гормон виділяється пульсуючим чином і негативно контролюється активністю нейронів гіпоталамуса, включаючи кортикотропін-релізінг-гормон (CRH) і β-ендорфінові нейрони [24, 25]. І навпаки, нейрони кіспептину-1 (Kiss-1), нейрокінін-В і тахікінін-3 беруть участь у стимуляції GnRH. Лептин бере участь в активації передачі сигналів Kiss-1 [26]. Близько 25 мг тестостерону присутне в нормальних яєчках, і, в середньому, 5–10 мг тестостерону секретується щодня [24, 25]. Яєчка також виробляють меншу кількість інших андрогенів, таких, як андростендіон і дигідротестостерон (ДГТ). Невелика кількість екстрагонадного тестостерону походить від циркулюючого слабкого попередника андрогенів надниркових залоз дегідроепіандростерону (DHEA), хоча його специфічний внесок у щоденне виробництво тестостерону обмежений у чоловіків [26, 27].

У фізіологічному плані на утворення ДГТ припадає 6–8% метаболізму тестостерону, а співвідношення тестостерон/ДГТ у плазмі становить приблизно 1:20 [24, 25]. Тестостерон і його попередник Δ 4 андростендіон

можуть бути ароматизовані ароматазою P450 до інших біологічно активних метаболітів, таких, як естрон (E<sub>1</sub>) і 17-β-естрадіол (E<sub>2</sub>), із щоденним виробництвом ~ 45 мкг [24, 25]. Клітини Лейдіга також можуть безпосередньо виробляти і вивільняти в кровотік невеликі кількості естрогенів, з добовою швидкістю виробництва 5–10 мкг (до 20% циркулюючих естрогенів) [26].

**ЦИРКУЛЯЦІЯ І ТРАНСПОРТ ТЕСТОСТЕРОНУ**

У здорових чоловіків 60–70% циркулюючого тестостерону зв'язується з високоафінним глобуліном, що зв'язує статеві гормони (SHBG), білком, який виробляється в печінці. Це перешкоджає біологічній дії зв'язаної субфракції тестостерону. Залишок циркулюючого тестостерону зв'язується з нижчою спорідненістю, високоємними зв'язуючими білками (альбуміном, α-1-кислим глікопротеїном і кортикостероїд-зв'язуючим білком), і лише 1–2% тестостерону залишаються незв'язаними з білками [27]. Тестостерон, пов'язаний з білками з меншою спорідненістю, може легко дисоціювати в капілярному руслі багатьох органів, враховуючи так званий біодоступний тестостерон [27].

Важливо визнати, що кілька клінічних станів і старіння можуть змінювати рівні SHBG, таким чином змінюючи циркулюючий загальний рівень тестостерону (табл. 1). Якщо їх не розпізнати, ці фактори можуть призвести до неправильної оцінки чоловічого андрогенного статусу. Саме тому при гіпогонадізмі слід перевірити рівень SHBG і підрахувати вільний тестостерон. Підвищення SHBG може бути викликаним наступними факторами:

- ліки (протисудомні засоби, естрогени, тиреоїдний гормон),

- гіпертиреоз,
- захворювання печінки,
- інволюція,
- куріння,
- СНІД/ВІЛ.

Зниження SHBG індукується такими факторами:

- препарати (гормон росту (ГР), глюкокортикоїди, тестостерон, анаболічні андрогенні стероїди),
- гіпотиреоз,
- ожиріння,
- акромегалія [28],
- хвороба Кушинга,
- інсулінорезистентність (MetC/T2DM),
- неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП),
- нефротичний синдром.

### Андрогенний рецептор

Тестостерон і ДГТ здійснюють свою біологічну дію через активацію специфічного рецептора. Ген рецептора андрогену (AR) на X-хромосомі (Xq11-12) закодований у восьми екзонах [29]. Екзон 1 включає два поліморфні сегменти тринуклеотидного повтору, що кодують поліглутамінові (CAG) і полігліцинові (GGN) тракти в N-кінцевому домені трансактивації його білка. Активність AR обернено пов'язана з довжиною ланцюгів повторів CAG [29], але конкретна роль кількості повторень AR CAG у зв'язку з гіпогонадальними симптомами або клінічним лікуванням дефіциту тестостерону залишається неясною [30, 31].

Більшість повторів CAG позитивно пов'язана зі зміною інсуліну натще, тригліцеридів і діастолічного артеріального тиску, демонструючи, що чим чутливіший рецептор, тим більша користь [32].

## РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНУ У ЧОЛОВІЧОМУ СЕКСУАЛЬНОМУ ТА РЕПРОДУКТИВНОМУ ЗДОРОВ'І

### Статевий розвиток і дозрівання

Виробництво тестостерону в яєчках плода починається між восьмим і дев'ятим тижнем вагітності після експресії гена SRY, який регулює організацію недиференційованого гонадного відростка в яєчку [33]. Протягом I триместра сім'яники стимулюють вірилізацію внутрішніх і зовнішніх статевих органів через плацентарну секрецію андрогенів клітинами Лейдіга, стимульовану хоріонічним гонадотропіном людини (ХГЧ). Під час внутрішньоутробного життя тестостерон переважно контролює диференціацію внутрішніх статевих органів і опущення яєчок, тоді як ДГТ головним чином бере участь у розвитку зовнішніх чоловічих статевих органів [34].

Під час статевого дозрівання реактивація гіпоталамус-гіпофізарно-гонадної (HPG) осі забезпечує розвиток вторинних статевих ознак, дозрівання сперматогенезу та, разом із внеском інших гормональних осей, завершення стрибка росту підлітка [1, 35]. Дефіцит ароматази та нечутливість рецепторів до естрогенів показали, що перетворення тестостерону в естрадіол має важливе значення для закриття епіфіза та зупинки росту [36].

### Статева функція

Тестостерон бере участь у регуляції всіх етапів чоловічої статеві реакції. Сексуальні думки та мотивація – найбільш залежні від тестостерону аспекти чоловічої сексуальної поведінки [12]. Порушення сексуального бажання, ЕД і зниження частоти ранкових ерекцій є найбільш специфічними симптомами, пов'язаними з віковим зниженням рівня тестостерону [6]. Кілька ділянок мозку, включаючи мигдалеподібне тіло, медіальну преоптичну ділянку, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса та періакведуктальну сіру речовину, експресують андрогенні рецептори [37, 38].

Тестостерон відіграє вирішальну роль у регулюванні функції статевого члена, контролює структурну цілісність, необхідну для ерекції статевого члена, а також декілька ферментативних реакцій у кавернозному тілі, включаючи позитивну дію на утворення оксиду азоту (NO) і негативний вплив на активність члена сімейства гомологів гена Ras A, а також шляхи /Rho-асоційованої кінрази (RhoA/ROCK) [37, 39]. Тестостерон бере участь в адренергічній відповіді статевого члена та обміні клітин кавернозних гладких м'язів [37, 39]. Описана позитивна роль тестостерону в регуляції експресії та активності фосфодіестерази-5 статевого члена (PDE5), але інші автори зазначили інгібіторну роль естрогенів при цьому [37, 40].

Можлива роль тестостерону також у регуляції еякуляції. Діючи на центральному або периферичному рівні, рецептори андрогенів експресуються в кількох центральних спинномозкових і суперспінальних областях, які беруть участь у контролі рефлексу еякуляції [41]. Крім того, чоловічі статеві шляхи експресують шляхи NO-PDE5 і RhoA/ROCK, які модулюються тестостероном [41].

## КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ПРИЧИНИ ЧОЛОВІЧОГО ГІПОГОНАДИЗМУ

Чоловічий гіпогонадизм можна класифікувати на первинний, як наслідок дисфункції яєчок, та вторинний, що спричинений дисфункцією гіпофіза або гіпоталамуса (табл. 2).

**Первинний гіпогонадизм** називають гіпергонадотропним гіпогонадизмом, оскільки гіпофіз намагається компенсувати дисфункцію яєчок шляхом посилення центральної стимуляції. При вторинному гіпогонадизмі яєчка неадекватно стимулюються гонадотропінами з неадекватно нормальним або зниженим рівнем гонадотропіну [1, 25]. Існує також компенсована або субклінічна форма гіпогонадизму, з нормальним рівнем тестостерону в сироватці крові та підвищеною продукцією ЛГ [42]. Водночас клінічне значення останнього стану незрозуміле [42–44]. Гіпогонадизм також може бути наслідком кількох станів, що призводять до зниження чутливості/нечутливості до тестостерону та його метаболітів [1, 25] (див. табл. 1).

Ця класифікація, заснована на етіології гіпогонадизму, дозволяє адекватно підібрати лікування. У пацієнтів із вторинним гіпогонадизмом фертильності та нормалізації тестостерону можна досягти за допомогою адекватного лікування, а при первинному гіпогонадизмі терапія тестостероном погіршує фертильність через пригнічення осі HGP [1, 25] (див. табл. 1).

Симптоми гіпогонадизму також можуть бути незалежними від місця виникнення захворювання, а вік початку

хвороби може впливати на клінічний фенотип [26]. Коли проблема починається під час внутрішньоутробного життя, то відповідно клінічний фенотип може охоплювати майже повний жіночий фенотип (наприклад, повна нечутливість до андрогенів або ферментативні дефекти, що блокують синтез андрогенів) до різних дефектів вірилізації. У разі появи гіпогонадізму в пре- чи перипубертатний період через легкий центральний (ізолюваний гіпогонадотропний гіпогонадізм – ІНН) або периферичний дефект (наприклад, при синдромі Клайнфельтера) може відбуватися затримка статевого дозрівання із загальним евнухійним фенотипом.

Коли гіпогонадізм розвивається після статевого дозрівання і особливо зі старінням (ЛОН), симптоми можуть бути слабкими, і їх часто плутають із процесом старіння [1, 26].

Доведено, що чоловіки та жінки демонструють однако-ву поширеність COVID-19 (тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 – SARS-CoV-2), чоловіки зазвичай мають гірші результати терапії [45]. Механізми цієї статевої невідповідності досить складні: тестостерон може модулювати тканинну експресію ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) і транскрипцію трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2), які залучені в процес інтерналізації вірусу в клітинах. Це свідчить про можливість андрогенів відігравати роль у поясненні зазначених вище статевих відмінностей [46, 47].

Низькі рівні циркулюючого тестостерону частіше асоціюються з гіршими клінічними результатами у чоловіків із COVID-19 [48–55], тому що ACE2 експресується в кількох тканинах, включаючи яєчка, а рецептор

Таблиця 1

**Класифікація чоловічого гіпогонадізму**

Первинний гіпогонадізм (гіпергонадотропний гіпогонадізм)	
Вроджені вади або вади розвитку	
Загальні причини	Непоширені причини
Синдром Клайнфельтера	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Рідкісні хромосомні аномалії</li> <li>- XX чоловічий синдром</li> <li>- Синдром 47 ХУУ</li> <li>- Синдром 48 ХУУ</li> <li>- 21 трисомія (синдром Дауна)</li> <li>- Синдром Нунана</li> <li>- Аутомні транслокації 1</li> <li>- Дефекти біосинтезу тестостерону</li> <li>- САН (пухлини надниркових залоз яєчка)</li> <li>- Порушення статевого розвитку (дисгенезія гонад)</li> <li>- Мутації гена LHR</li> <li>- Міотонічна дистрофія (включаючи тип I і II)</li> <li>- Нескоригований крипторхізм (включаючи мутації INSL3 і LGR8)</li> <li>- Двостороння вроджена анорхія</li> <li>- Серпоподібклітинна анемія</li> <li>- Адренолейкодистрофія</li> </ul>
Набуті розлади	
Медикаментозна	Локалізовані проблеми
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хіміотерапевтичні засоби</li> <li>- Алкілюючі засоби</li> <li>- Інгібітори синтезу тестостерону</li> <li>- Кетоконазол</li> <li>- Аміноглютетимід</li> <li>- Мітотан</li> <li>- Метирапон</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Двостороння хірургічна кастрація або травма</li> <li>- Опромінення яєчка</li> <li>- Орхіт (включаючи епідемічний паротит)</li> <li>- Аутоімунна тестикулярна недостатність</li> <li>- Перекрут яєчка</li> <li>- Алкоголь/цироз</li> <li>- Токсини навколишнього середовища</li> </ul>
Системні захворювання/стани з впливом на гіпоталамус/гіпофіз	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хронічні системні захворювання*</li> <li>- Хронічна недостатність органів*</li> <li>- Синдром Кушинга*</li> <li>- Старіння*</li> <li>- ВІЛ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Злоякісні новоутворення</li> <li>- Лімфома</li> <li>- Рак яєчка</li> <li>- Травма спинного мозку</li> <li>- Васкуліти</li> <li>- Інфільтративні захворювання (амілоїдоз, лейкоз)</li> </ul>
Вторинний гіпогонадізм (гіпогонадотропний гіпогонадізм)	
Вроджені вади або вади розвитку	
Загальні причини	Непоширені причини
Гемохроматоз*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Комбінована гормональна гіпофізарна недостатність</li> <li>- Ідіопатичний гіпогонадотропний гіпогонадізм</li> <li>- ІНН з варіантами:</li> <li>- Нормосматична ІХГ</li> <li>- Синдром Калмана</li> <li>- Ізолювані мутації гена LHβ</li> <li>- Синдром Прадера-Віллі</li> </ul>

Таблиця 1 (продовження)

Набуті розлади	
Медикаментозна	Локалізовані проблеми
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Естрогени</li> <li>- Тестостерон або андрогенні анаболічні стероїди</li> <li>- Гестагени (включаючи ципротерону ацетат)</li> <li>- Препарати, що спричинюють ризик розвитку гіперпролактинемії</li> <li>- Опіати</li> <li>- Агоніст або антагоніст ГнРГ</li> <li>- Глюкокортикоїди</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Черепно-мозкова травма</li> <li>- Новоутворення гіпофіза (мікро-, макроаденоми)</li> <li>- Пухлини гіпоталамуса</li> <li>- Захворювання нижки гіпофіза</li> <li>- Ятрогенний</li> <li>- Хірургічна гіпофізектомія</li> <li>- Опромінення гіпофіза або черепа</li> <li>- Запальні та інфекційні захворювання</li> <li>- Лімфоцитарний гіпофізит</li> <li>- Інфекції гіпофіза</li> <li>- Гранулематозні ураження</li> <li>- Саркоїдоз</li> <li>- Гранулематоз Вегенера</li> <li>- Інші гранулематози</li> <li>- Енцефаліт</li> <li>- Гістіоцитоз Лангерганса</li> <li>- Гіперпролактинемія як наслідок локалізованих проблем (гіпоталамо-гіпофізарна маса)</li> </ul>
Системні захворювання/стани, що впливають на гіпоталамус/гіпофіз	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хронічні системні захворювання*</li> <li>- Цукровий діабет 2-го типу /метаболічний синдром/ метаболічні захворювання</li> <li>- ВІЛ-інфекція</li> <li>- Хронічна органна недостатність</li> <li>- Хронічний запальний артрит</li> <li>- Надлишок глюкокортикоїдів (синдром Кушинга)*</li> <li>- Розлади харчової поведінки*</li> <li>- Вправа на витривалість</li> <li>- Гострі та критичні захворювання</li> <li>- Старіння*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Травма спинного мозку</li> <li>- Перевантаження залізом, пов'язане з переливанням (β-таласемія)</li> </ul>
Резистентність до андрогенів/зниження біоактивності тестостерону	
Вроджені вади або вади розвитку	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Дефіцит ароматази</li> <li>- Хвороби Кеннеді (спінальна та бульбарна м'язова атрофія) та інші розширення повторів CAG</li> <li>- Часткова або повна нечутливість до андрогенів</li> <li>- Дефіцит 5α-редуктази II типу (5αR)</li> </ul>	
Набуті розлади	
Медикаментозна	Локалізовані проблеми
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Блокада AR, спричинена ліками</li> <li>- Стероїдні антиандрогени</li> <li>- Ципротерону ацетат</li> <li>- Спіронолактон</li> <li>- Нестероїдні антиандрогени</li> <li>- Флутамід</li> <li>- Бікалутамід</li> <li>- Нілутамід</li> <li>- Блокада активності 5α-редуктази (5 R), спричинена ліками</li> <li>- Фінастерид</li> <li>- Дутастерид</li> <li>- Медикаментозна блокада EP</li> <li>- Кломіфен</li> <li>- Тамоксифен</li> <li>- Ралоксифен</li> <li>- Блокада активності ароматази, спричинена ліками</li> <li>- Летрозол</li> <li>- Анастрозол</li> <li>- Екземестан</li> <li>- Підвищення ГСПГ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Целиакія</li> </ul>

Примітки: \* – стани центрального та периферичного рівнів, що призводять до первинного та вторинного гіпогонадізму;

<sup>1</sup> – різні аутосомні транслокації можуть спричинити ризик розвитку рідкісних випадків гіпогонадізму та безпліддя.

ACE2 присутній у клітинах сім'яносних проток, а також у сперматогоніях і клітинах Лейдіга та Сертолі, причому SARS-CoV-2 потенційно спричинює порушення виробництва тестостерону та сперми [56, 57].

Крім того, було також припущено, що вірус може призвести до локальної інтенсивної запальної реакції в яєчках, спричинюючи розвиток вірусного орхіту, зрештою розвиваючись у васкуліт або до аутоімунної відповіді, яка може зумовлювати пошкодження яєчок і погіршення тестостероногенезу [56, 57].

Низький рівень тестостерону може спричинювати погіршення результатів COVID-19, тому що в гострій фазі вірусної інфекції являє собою адаптивний і стійкий механізм для пом'якшення зовнішнього впливу шляхом вимкнення тестостеронзалежних функцій, включаючи репродукцію та/або фізичну і сексуальну активність, які не потрібні під час погіршення фізичного стану [58, 59]. Крім того, поки немає інформації про роль тестостеронової терапії в гострій фазі захворювання. Але у чоловіків, які одужали від інфекції SARS-CoV2, необхідно виключити віддалені андрологічні наслідки (порушення вироблення сперми та тестостерону).

#### Гіпогонадізм з пізнім початком

З віком вироблення тестостерону знижується на 0,4% на рік, зниження рівня вільного тестостерону (fT) – на 1,3% на рік [4]. Кілька супутніх захворювань і хронічних супутніх захворювань можуть впливати на вісь HPG, що призводить до розвитку первинного чи вторинного гіпогонадізму в зрілому віці, таким чином впливаючи на фізіологічне вікове зниження тестостерону.

#### Діагностична оцінка

Фенотип пацієнта з гіпогонадізмом не залежить від етіології проблеми. Частіше на нього впливає вік початку гіпогонадізму. Коли дефіцит андрогенів розвивається під час внутрішньоутробного життя, симптоми виражені та різноманітні – від майже повного жіночого фенотипу (повна нечутливість до андрогенів або ферментативних дефектів, що блокують синтез андрогенів) до різних дефектів вірилізації та неоднозначних статевих органів (мікропеніс, гіпоспадія та крипторхізм) [1, 25].

Затримка статевого дозрівання із загальним євнухоїдним фенотипом (мінімум волосся на тілі, високий голос і малі яєчка, пеніс і передміхурова залоза) є типовою для дефектів, що проявляються в пре- чи перипубертатний період внаслідок центральних (ізолюваних ГГ) або периферичних дефектів (синдром Клайнфельтера) [1, 25].

Коли гіпогонадізм виникає в зрілому віці, особливо функціональний, симптоми часто можуть бути слабкими, їх часто плутають із процесом старіння [1, 25] або з хронічною супутньою патологією. Втома, слабкість, зниження енергії та сексуальні порушення можуть бути першими клінічними проявами. Тріада сексуальних симптомів (низьке лібідо, зниження спонтанної ерекції та ЕД) пов'язані зі зниженням рівня тестостерону в сироватці [6], а психологічні та фізичні симптоми були менш інформативні [6].

Основа діагностики ЛОН - наявність низького рівня загального тестостерону в сироватці крові у двох

чи більше випадках. Рівні тестостерону демонструють циркадні зміни, які зберігаються у старіючих чоловіків [60, 61]. На рівень тестостерону впливає також споживання їжі [62]. Загальний тестостерон в сироватці крові слід вимірювати натще та вранці (між 07:00 та 11:00). Контрольне вимірювання завжди слід проводити у випадку первинного патологічного значення і перед початком будь-якої терапії тестостероном.

Рідинна хроматографія-тандемна мас-спектрометрія (LC-MS/MS) є «золотим стандартом» і найбільш точним методом оцінки статевих стероїдів [63]. Наявні імунологічні аналізи не можуть забезпечити точну оцінку fT; пряма оцінка fT за допомогою цих методів не рекомендована [27].

Терапія тестостероном є неефективною, якщо базові рівні >12 нмоль/л (3,5 нг/мл). Позитивні результати задокументовані, коли рівень тестостерону <12 нмоль/л, що є вищим у симптоматичних пацієнтів із більш важкими формами гіпогонадізму (<8 нмоль/л). Отже, 12 нмоль/л слід розглядати як можливий поріг для початку терапії тестостероном за наявності гіпогонадальних симптомів [64, 65].

Для кращої оцінки фактичних рівнів андрогенів слід розглянути клінічні умови, які можуть впливати на рівні SHBG, оцінку концентрації вільного тестостерону (fT) (рис. 2). Рівні fT <225 пмоль/л (6,5 нг/дл) пов'язані з гіпогонадальними симптомами [6, 37, 66, 67].

Визначення ЛГ необхідно проводити разом із пролактином (ПРЛ) при виявленні патологічних рівнів загального тестостерону, щоб правильно визначити захворювання та виключити органічні причини (рис. 2). Через негативний вплив на лібідо PRL можна також розглядати як скринінг першої лінії у пацієнтів із зниженим сексуальним бажанням. Крім того, МРТ гіпофіза, а також інші дослідження рівня гормонів гіпофіза необхідні за наявності специфічних симптомів, таких, як розлади зору, головний біль [68, 69], або коли підтверджується гіперпролактинемія. Обмежені дані свідчать про проведення МРТ гіпофіза також у разі тяжкого гіпогонадізму (<6 нмоль/л, 1,75 нг/мл) із неадекватним рівнем гонадотропіну (рис. 2) [68, 69].

#### Збір анамнезу у пацієнтів із гіпогонадізмом

Специфічні симптоми, пов'язані з ЛОН, наведені у табл. 2. У кожного пацієнта необхідно досліджувати хронічні та системні супутні захворювання. Слід виключити використання препаратів, які потенційно впливають на вісь HPG (див. табл. 1). Гострі захворювання пов'язані з розвитком функціонального гіпогонадізму, тому в цих умовах слід уникати визначення рівня загального тестостерону в сироватці крові. Однак у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, які демонструють гірші результати у суб'єктів із гіпогонадією, свідчать про те, що роль тестостерону у випадку гострого захворювання слід уточнити [48, 70].

#### Клінічний огляд

Оскільки ожиріння часто асоціюється з гіпогонадізмом, визначення індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання окружності талії, розміру яєчок і пеніса та наявність вторинних статевих ознак настійно рекомендується визначити всім особам. Крім того, співвідношення верхнього

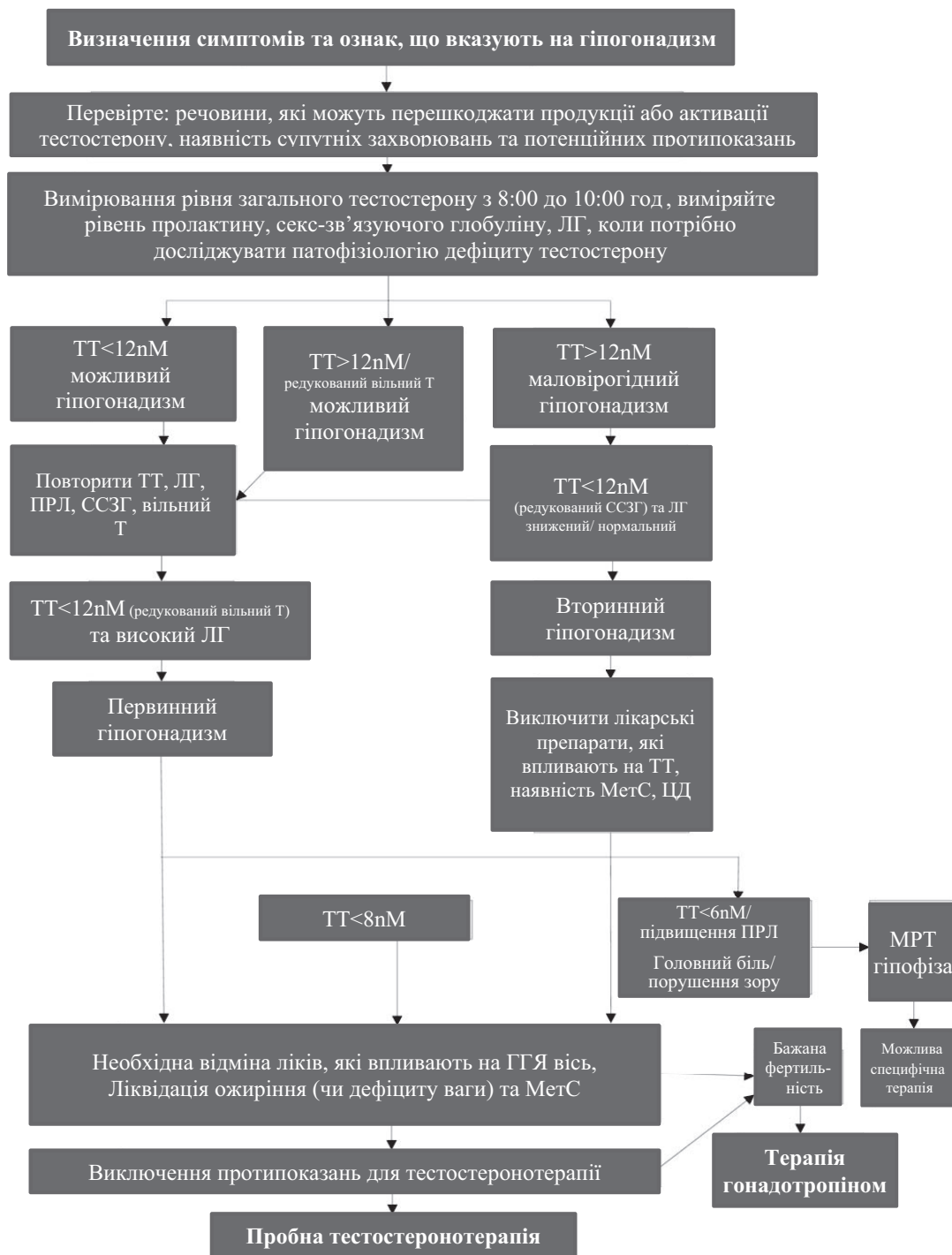


Рис. 2. Діагностична оцінка гіпогонадізму з пізнім початком

сегмента/нижнього сегмента ( $pv > 0,92$ ) і співвідношення розмаху рук і зросту ( $pv < 1,0$ ) можуть бути корисними для ідентифікації євнухоїдної форми тіла, особливо у суб'єктів із препубертатним гіпогонадізмом або затримкою статевого дозрівання. Пальцеве ректальне дослідження (ПРД) повинно бути виконано в усіх пацієнтів, щоб виключити аномалії передміхурової залози перед терапією тестостероном або підтвердити підозру на гіпогонадізм [71].

**Резюме доказів та рекомендації щодо діагностичної оцінки ЛОН:**

1. Сексуальні симптоми є найбільш специфічними симптомами, пов'язаними з ЛОН.
2. Діагностика ЛОН повинна ґрунтуватися на специфічних ознаках і симптомах андрогенної недостатності разом із постійно низьким рівнем тестостерону в крові;



Специфічні симптоми, пов'язані з LOH

Показник	Статеві симптоми	Фізичні симптоми	Психологічні симптоми
Більш конкретні	- Зниження лібідо - Імпотенція - Зменшення спонтанної/ ранкової ерекції	- Зниження енергійної активності - Труднощі при ходьбі >1 км - Зменшення згинання	- Знижений настрій - порушення настрою - Зниження мотивації - Втома
Менш конкретні	- Зменшення частоти статевих контактів - Зменшення частоти мастурбації - Затримка еякуляції	- Припливи - Зниження енергії - Зниження фізичної сили/ функціональності/ активності	- Концентрація або мнемонічні труднощі - Порушення сну

3. Функціональний гіпогонадизм є наслідком супутньої патології / супутнього вживання лікарських засобів, які можуть порушувати вироблення тестостерону в дорослому віці. Діагноз функціонального гіпогонадизму є діагнозом виключення після виключення органічних причин гіпогонадизму

Рекомендації	Рейтинг значимості
Перевірте наявність супутніх захворювань, ліків і речовин, які можуть перешкоджати виробленню/дії тестостерону.	Сильний
Загальний тестостерон необхідно вимірювати вранці (07:00 та 11:00) і натщесерце	Сильний
Повторіть вимірювання загального тестостерону щонайменше два рази, коли < 12 нмоль/л і перед початком терапії тестостероном	Сильний
12 нмоль/л загального тестостерону (3,5 нг/мл) є надійним порогом для діагностики пізнього LOH	Сильний
Розгляньте розрахунок глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і вільного тестостерону	Сильний
Розрахований вільний тестостерон < 225 пмоль/л запропоновано як можливе порогове значення для діагностики LOH	Слабкий
Проаналізуйте рівень лютеїнізуючого гормону та фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові, щоб відрізнити і вторинний гіпогонадизм	Сильний
Розгляньте можливість вимірювання пролактину (PRL), якщо присутній низький сексуальний потяг (або інші сугестивні ознаки/симптоми) і низький рівень тестостерону	Сильний
Виконайте магнітно-резонансну томографію (МРТ) гіпофіза при вторинному гіпогонадизмі з підвищеним ПРЛ або специфічними симптомами утворення гіпофіза та/або наявністю інших дефіцитів гормонів передньої частки гіпофіза	Сильний
Виконайте МРТ гіпофіза при вторинному тяжкому гіпогонадизмі (загальний тестостерон < 6 нмоль/л)	Слабкий

Рекомендації щодо скринінгу чоловіків з LOH

Рекомендації	Рейтинг значимості
Скринінг на пізній початок гіпогонадизму (ЛОГ) (включаючи ЦД2) лише у чоловіків із симптомами.	Сильний
Не використовуйте структуровані інтерв'ю та опитувальники для систематичного скринінгу LOH, оскільки вони мають низьку специфічність.	Сильний

ЛІКУВАННЯ LOH

Показання та протипоказання до лікування LOH

Пацієнти із симптоматичним гіпогонадизмом (загальний тестостерон < 12 нмоль/л) без специфічних протипоказань є кандидатами для отримання терапії тестостероном (табл. 4).

Протипоказання для тестостеронотерапії:

- нелікований рак грудної залози та передміхурової залози (РПЗ);
- гострі ССЗ, а також погано контрольована застійна серцева недостатність;
- тяжкі симптоми нижніх сечовивідних шляхів (СНМП) [бал за міжнародною шкалою симптомів простати (IPSS) > 19] [51];
- позитивний сімейний анамнез щодо венозної тромбоемболії для виключення стану недіагностованої тромбофілії-гіпофібринолізу;
- гематокрит (НСТ) > 54% повинен вимагати відміни терапії тестостероном, зменшення дози, зміни препарату та венесекції залежно від клінічної ситуації;
- перед початком терапії тестостероном слід оцінити нижчий вихідний рівень ГТК (48–50%), щоб уникнути патологічного підвищення під час лікування, особливо у чоловіків з високим ризиком (пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень, синдромом обструктивного апное сну);
- терапія тестостероном пригнічує секрецію гонадотропіну та ендогенного тестостерону, а також сперматогенез. Отже, терапія тестостероном протипоказана особам, які бажають зберегти фертильність [72];
- вторинний гіпогонадизм характеризується низьким або невідповідно нормальним рівнем гонадотропіну. Отже, обґрунтуванням є заміна дефіциту гонадотропіну аналогами ФСГ і ЛГ, якщо бажано зберегти фертильність [73].

*Абсолютні протипоказання* для тестостеронотерапії:

- місцево поширений або метастатичний РПЗ;
- рак грудних залоз у чоловіків;
- чоловіки з бажанням мати дітей;
- гематокрит  $\geq 54\%$ ;
- неконтрольована або погано контрольована застійна серцева недостатність.

*Відносні протипоказання:*

- оцінка IPSS >19;
- початковий гематокрит 48–50%;
- венозна тромбоемболія в сімейному анамнезі.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ ТЕСТОСТЕРОНОМ Статева дисфункція

Сексуальні проблеми є основними симптомами гіпогонадного пацієнта [1, 6, 74, 75]. Терапія тестостероном у чоловіків з гіпогонадним станом (загальний тестостерон <12 нмоль/л) має сприятливий вплив на всі аспекти статевого життя, про не існує жодних доказів користі від використання тестостеронової терапії для лікування сексуальної дисфункції в еугонадальних чоловіків [39, 65, 76, 77]. Терапія тестостероном значно покращує еректильну функцію, а пацієнти з більш вираженим гіпогонадизмом (загальний тестостерон <8 нмоль/л) з більшою ймовірністю досягнуть покращення, ніж пацієнти з легким гіпогонадизмом (загальний тестостерон <12 нмоль/л).

Подібні результати спостерігалися щодо лібідо, однак наявність метаболічних супутніх захворювань (таких, як діабет і ожиріння) зменшила величину покращень. Терапія тестостероном призвела до клінічно ефективного результату лише у пацієнтів із легкою ЕД [65]. Такі параметри, як статевий акт, оргазм і загальне задоволення, були покращені порівняно із плацебо [65]. Чоловіки з важкими супутніми захворюваннями (ЦД) демонструють помірне поліпшення сексуальної функції після терапії тестостероном, їм може знадобитися вживання інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (PDE5I) для підвищення ефективності [1, 77].

Дослідження статевої функції Testosterone Trials (TTrials) продемонструвало постійне покращення сексуальної активності у літніх (>65 років) чоловіків з гіпогонадним станом щодо частоти статевих актів, мастурбації та нічних ерекцій (за оцінками PDQ-Q4) [78]. Ступінь покращення пропорційний збільшенню загального тестостерону в сироватці крові, fT та рівнів естрадіолу.

### Метаболічний профіль

Пізній початок гіпогонадизму асоціюється з більшим відсотком жирової маси та меншою нежировою масою порівняно з чоловіками з нормальною концентрацією тестостерону [67]. Основним ефектом низького рівня тестостерону є збільшення вісцерального ожиріння, що призводить до відкладення ліпідів у печінці та м'язах і пов'язане з атеросклерозом [11]. Терапія тестостероном знижує відсоток жиру в організмі та збільшує нежирову масу [79], зменшує окружність талії, масу тіла та ІМТ [79–81].

### Настрій і когнітивна функція

Описаний зв'язок між симптомами депресії, зниженням якості життя та гіпогонадизмом [82, 83], але специфічний зв'язок між гіпогонадизмом і частотою

депресії не з'ясований [83]. Позитивний ефект терапії тестостероном був особливо очевидним у пацієнтів із більш легкими симптомами [84]. Достовірні дані про вплив терапії тестостероном на якість життя обмежені. Роль терапії тестостероном у пацієнтів з когнітивними порушеннями ще більш невизначена.

### Кісткова система

Докази свідчать про те, що мінералізація кісток вимагає циркулюючих статевих стероїдів у межах норми [85]. Зв'язок між легким гіпогонадизмом і остеопенією/остеопорозом слабкий, але важкий гіпогонадизм (загальний тестостерон <3,5 нМ) часто асоціюється із втратою кісткової маси та остеопорозом [85]. Доведено позитивний ефект терапії тестостероном на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), з найвищим ефектом на рівні попереку [86, 87]. Однак даних недостатньо, щоб визначити вплив терапії тестостероном на ризик переломів [85]. Отже, антирезорбтивна терапія має бути першочерговим методом лікування у чоловіків із гіпогонадизмом та високим ризиком переломів кісток.

### Фізична сила

Роль тестостерону у стимулюванні росту м'язів і сили встановлена. Отже, андрогенно-анаболічні стероїди (AAS) використовуються для підвищення фізичної продуктивності у змагальному спорті [88]. Терапія тестостероном у чоловіків з гіпогонадним станом збільшує м'язову масу та зменшує жирову масу з обмеженим впливом на масу тіла [64]. У чоловіків без ожиріння з найвищим рівнем фізичної активності значно рідше фіксували низьку або дуже низьку концентрацію тестостерону сироватки крові, ніж у тих, хто мав найнижчий рівень фізичної активності [78].

### Резюме доказів та рекомендації щодо результату терапії тестостероном:

- покращує легкі форми ЕД і лібідо у чоловіків із гіпогонадними станами;
- покращує частоту статевих актів, оргазм і загальне задоволення;
- збільшує нежирову масу, зменшує жирову масу та покращує резистентність до інсуліну;
- нормалізує масу тіла, окружність талії та ліпідний профіль;
- полегшує симптоми депресії у чоловіків з гіпогонадизмом;
- покращує мінеральну щільність кісток (інформації про ризик переломів бракує).

Рекомендації	Рейтинг достовірності
Застосування терапії тестостероном у еугонадальних чоловіків не показано	Сильний
Використовуйте терапію тестостероном як лікування першої лінії у пацієнтів із симптоматичним гіпогонадизмом і помірною еректильною дисфункцією (ЕД)	Сильний
Використовуйте комбінацію інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу і терапії тестостероном при більш важких формах ЕД, оскільки це може привести до кращих результатів	Слабкий

Використовуйте звичайні медичні методи лікування важких симптомів депресії та остеопорозу	Сильний
Не використовуйте терапію тестостероном для збільшення м'язів тіла, зниження маси тіла та покращення кардіометаболічного профілю	Слабкий
Не використовуйте тестостеронову терапію для покращення когнітивної активності та фізичної сили у чоловіків літнього віку	Сильний

### ВИБІР ЛІКУВАННЯ

#### Фактори способу життя

Функціональний гіпогонадізм часто асоціюється з ожирінням і метаболічними розладами [89]. Тому втрата маси тіла та зміна способу життя – першочерговий підхід для всіх чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням, які страждають гіпогонадізмом.

Низькокалорійна дієта здатна ліквідувати вторинний гіпогонадізм, пов'язаний з ожирінням, шляхом підвищення загального тестостерону та fT, зниження рівня естрогенів і відновлення нормального рівня гонадотропіну в крові [90]. Подібні результати можна отримати за допомогою фізичної активності, яка пов'язана з тривалис-

тю запланованих вправ і отриманою втратою ваги [91]. Однак слід визнати, що підвищення рівня тестостерону, яке спостерігається після низькокалорійної дієти та фізичної активності, є невеликим (1–2 нмоль) [90, 91]. Слід також визнати, що 60–86% втраченої маси тіла відновлюється через 3 роки і 75–121% – через 5 років [92].

Більшого підвищення тестостерону можна досягти за допомогою бариатричної хірургії, яка призводить до середнього збільшення приблизно на 10 нмоль/л залежно від ступеня втрати ваги [91].

Терапія тестостероном протягом 2 років із зміною способу життя є кращою, ніж лише зміна способу життя щодо зменшення окружності талії та загального жиру. Не було значного зниження маси тіла, якщо порівнювати лише зі зміною способу життя [93].

#### Медичні препарати

Існує кілька форм тестостерону (табл. 3). Кандидати на терапію тестостероном повинні бути належним чином поінформовані про можливі ризики та переваги всіх доступних препаратів тестостерону. Остаточний вибір повинен ґрунтуватися на клінічній ситуації, наявності препарату тестостерону, а також потребах і очікуваннях пацієнта [94].

Таблиця 3

Препарати для лікування гіпогонадізму

Формулювання	Хімічна структура	t 1/2	Стандартна доза	Переваги	Недоліки
<b>Гонадотропіни</b>					
<i>Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ)</i>					
Екстракційний	ХГЛ очищений із сечі вагітних	NA	1000–2000 МО 3 рази на тиждень	Низька вартість	Кілька разів на тиждень
Рекомбінантний	Рекомбінантний ХГЛ людини	NA	Немає даних щодо чоловіків	NA	
<i>Лютеотропний гормон (ЛГ)</i>					
Рекомбінантний	Людський рекомбінантний ЛГ	NA	Немає даних щодо чоловіків	NA	
<i>Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ)</i>					
Екстракційний	ФСГ, очищений із сечі вагітних	NA	75–150 МО 3 рази на тиждень	Низька вартість	Кілька разів на тиждень
Рекомбінантний	Рекомбінантний ФСГ людини	NA	75–150 МО 3 рази на тиждень		Кілька разів на тиждень
<b>Препарати тестостерону</b>					
<i>Пероральні</i>					
Тестостерону ундеканоат	17-α-гідроксистероїд	4 години	120–240 мг 2–3 рази на добу	- Зменшення ураження печінки - Зручність для ротової порожнини - Дозування, що змінюється	- Непередбачуване всмоктування залежно від вмісту жиру в їжі - Слід приймати під час їжі
Местеролон	1α-метил-4,5α-дигідротестостерон	12 годин	50–100 мг 2–3 рази на добу	- Зручність для ротової порожнини - Дозування, що змінюється - Корисний при гінекомастії	- Не ароматизується
<i>Ін'єкційні</i>					
Тестостерону енантат	17-α-гідроксистероїд	4–5 днів	250 мг кожні 2–3 тиж	- Низька вартість - Препарат короткої дії, що дозволяє відмінити препарат у разі розвитку побічних ефектів	- Коливання рівня циркулюючого тестостерону - Багаторазові ін'єкції - Відносний ризик поліцітемії

Таблиця 3 (продовження)

Тестостерону ципіонат	17-α-гідроксиефір	8 днів	200 мг кожні 2–3 тиж	- Низька вартість - Препарат короткої дії, що дозволяє відмінити препарат у разі розвитку побічних ефектів	- Коливання рівня циркулюючого тестостерону - Багаторазові ін'єкції - Відносний ризик поліцитемії
Тестостерону пропіонат	17-α-гідроксиефір	20 год	100 мг кожні 2 дні	- Низька вартість - Препарат дуже короткої дії, що дозволяє відмінити препарат у разі побічних ефектів	- Коливання рівня циркулюючого тестостерону - Багаторазові ін'єкції - Відносний ризик поліцитемії
Суміш ефірів тестостерону Пропіонат (30 мг) Фенілпропіонат (60 мг) Ізокапроат (60 мг) Деканоат (100 мг)	4-андростен-3-он-17 бета-гідрокси-андрост-4-ен-3-он	4–5 днів	250 мг кожні 3 тиж	- Низька вартість - Препарат короткої дії, що дозволяє відмінити препарат у разі розвитку побічних ефектів	- Коливання рівня циркулюючого тестостерону - Багаторазові ін'єкції - Відносний ризик поліцитемії
Тестостерону ундеканат в касторовій олії	17-α-гідроксиефір	34 дні	1000 мг кожні 10–14 тиж *750 мг кожні 10 тиж	- Стійкий рівень тестостерону без коливань - Довговічний - Менш часте введення	- Біль у місці ін'єкції - Препарат тривалої дії, що не дозволяє швидко відмінити препарат у разі розвитку побічних ефектів
Хірургічні імпланти	Нативний тестостерон	-	4–6 імплантатів по 200 мг тривалістю до 6 міс	- Тривалий і постійний рівень тестостерону в сироватці крові	- Розміщення є інвазивним - Ризик екструзії та інфікування місця
Трансдермальний					
Тестостеронові пластирі	Нативний тестостерон	10 год	50–100 мг/добу	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Подразнення шкіри - Щоденне адміністрування
Тестостерон гель 1–2%	Нативний тестостерон	6 год	50–100 мг/добу	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Можлива передача під час інтимного контакту - Щоденне адміністрування
Тестостерон під пахвами (розчин тестостерону 2%)	Нативний тестостерон	NA	60–120 мг/добу	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Можлива передача під час інтимного контакту - Щоденне адміністрування
Дигідро-тестостерон гель 2,5%	Нативний дигідро-тестостерон	NA	34–70 мг/добу	- Стійкий рівень тестостерону без коливань - Корисний при гінекомастії	- Можлива передача під час інтимного контакту - Щоденне адміністрування - Не ароматизується
Трансмукозний					
Букальна система тестостерону	Нативний тестостерон	12 год	60 мг 3 рази на день	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Можливе подразнення порожнини рота - Двічі на добу - Неприємний смак
Тестостерон назальний	Нативний тестостерон	6 год	33 мг 3 рази на день	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Подразнення носа - Багаторазове щоденне введення

Примітка. NA – не застосовують.

### Препарати тестостерону для перорального застосування

Етерифікація тестостерону жирною кислотою з довгим ланцюгом (тестостерону ундеканоат; TU) дозволяє тестостерону всмоктуватися в кишечнику через лімфатичну систему, минаючи метаболізм у печінці. Основне обмеження пов'язане з поганою біодоступністю, яка сильно залежить від вмісту жиру в їжі [94]. Нещодавно синтезували нову композицію перорального TU, що містить наповнену рідиною м'яку гелеву капсулу різної концентрації (158 мг, 198 мг і 237 мг) і багаторазового дозування (158 мг, 198 мг, 237 мг, 316 мг і 396 мг), що покращує доступність при пероральному вживанні.

Местеролон є похідним 5 $\alpha$ -ДГТ, доступним для перорального застосування, але він не може бути перетворений в естрогени, використовується протягом обмеженого періоду та за певних показань, таких, як наявність болючої гінекомастії. Однак відсутність повного спектра біоактивності тестостерону обмежує його використання [94].

*Парентеральні форми* тестостерону класифікують за періодом напіввиведення (табл. 3). Тестостерону пропіонат – це складний ефір короточасної дії, який потребує кількох фракціонованих доз (зазвичай 50 мг кожні 2–3 дні), що є основним обмеженням для його використання [94]. Ципіонат і енантат-Т-ефіри – короткострокові препарати, які потребують введення кожні 2–4 тиж. Композиція, що містить змішані ефіри тестостерону (TU, ізокапроат, фенілпропіонат, пропіонат), забезпечує переваги більш плавного вивільнення тестостерону в кровообіг. Застосування цих препаратів пов'язане зі значними коливаннями концентрації тестостерону, і пацієнти часто повідомляють про побічні ефекти (поліцитемія) [94, 95]. Існує ін'єкційна форма TU з більш тривалою дією [94], яка має гарний профіль безпеки/ефективності, що дозволяє підтримувати стабільний рівень тестостерону, вводиться в дозі 1000 мг спочатку кожні 12 тиж (після 6-тижневої навантажувальної дози), але її можна регулювати до частоти 10–14 тиж залежно від мінімуму (рівень перед ін'єкцією) після 3–5 ін'єкцій для підтримки рівнів у терапевтичному діапазоні (>12 і <18 нмоль/л) [94].

### Трансдермальні препарати тестостерону

Серед доступних трансдермальних препаратів найбільш часто використовують гелі тестостерону. Гель швидко поглинається роговим шаром шкіри, утворюючи резервуар у підшкірних тканинах, звідки тестостерон безперервно доставляється протягом 24 год після одноразового щоденного застосування. Показано, що ці препарати нормалізують рівень тестостерону в сироватці крові з відмінним профілем безпеки [94]. Місцеві побічні ефекти незначні. Для зменшення загальної кількості нанесеного гелю та залишкових кількостей, що залишаються на шкірі, були представлені нові формули тестостеронового гелю з концентрацією тестостерону 1,62–2% [94].

### Трансмукозні форми тестостерону

*Трансбуккальні препарати тестостерону* – слизово-адгезивна буккальна таблетка тестостерону з уповільненим вивільненням, яку потрібно наносити двічі на день на верхні ясна. Було доведено, що цей препарат

відновлює рівень тестостерону в межах фізіологічного діапазону з мінімальними або тимчасовими локальними проблемами, включаючи набряк ясен, утворення набряків і гінгівіт [94].

*Трансназальні препарати тестостерону* потрібно вводити два–три рази на день за допомогою спеціальної дозованої помпи. Застосування є швидким, неінвазивним, зручним і дозволяє уникнути вторинного перенесення [94].

*Підшкірні депо тестостерону* – найдовший доступний препарат тестостерону, дія його триває від 4 до 7 міс. Однак процедура інвазивна [94].

*Антиестрогени* – це селективні модулятори рецепторів естрогену (SERM) та інгібітори ароматази (AI), які використовують для лікування чоловіків із функціональним вторинним гіпогонадізмом або ідіопатичним безпліддям. Вони запобігають зниженню регуляції осі HPG естрогенами і тому корисні для чоловіків з ожирінням і метаболічними розладами [92]. В останньому випадку гіпотеза полягає в тому, що надлишок жирової тканини зумовлює підвищення активності ароматази та рівня естрогенів, що призводить до порушення HPG [89]. Через їхній передбачуваний механізм дії вони потребують інтактною осі HPG і не можуть працювати при первинному або вторинному гіпогонадізмі внаслідок органічного пошкодження осі HPG.

Обидва типи SERMs, які зв'язують ERs з ефектом агоніста або антагоніста залежно від цільової тканини, і AIs, які запобігають перетворенню андрогенів в естрогени ароматазою, використовувалися в клінічній практиці [94]. Ці продукти не призначені для лікування, а SERM через їхній агоністичний вплив на венозні судини можуть схилити чоловіків до розвитку венозної тромбоемболії [94]. Тривале застосування цих засобів може призвести до зниження щільності кісток і розвитку остеопору, потенційно збільшуючи ризик переломів.

### Гонадотропіни

Терапію гонадотропінами слід вважати стандартом у чоловіків із вторинним гіпогонадізмом, які бажають мати потомство [94]. Лікування засноване на використанні хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЧ), очищеного із сечі вагітних. Найдорожчі рекомбінантні hCG (rhCG) і LH (rLH) не дають клінічних переваг [94]. hCG слід вводити з FSH, оскільки комбінована терапія призводить до кращих результатів. Подібно до рекомбінантного hCG, рекомбінантний FSH (rFSH) схоже не пропонує жодних переваг порівняно з препаратами, отриманими із сечі [96].

### РЕЗЮМЕ ДОКАЗІВ І РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИБОРУ ЛІКУВАННЯ LOH

- зниження маси тіла завдяки низькокалорійній дієті та регулярній фізичній активності призводить до невеликого покращення рівня тестостерону;
- тестостеронові гелі та ін'єкційні TU тривалої дії представляють препарати тестостерону з найкращим профілем безпеки;
- лікування гонадотропінами можна використовувати для відновлення фертильності у чоловіків із вторинним гіпогонадізмом.

Рекомендації	Рейтинг достовірності
Лікувати, якщо є показання, органічні причини гіпогонадізму (наприклад, пухлини гіпофіза, гіперпролактинемія тощо)	Сильний
Поліпшити спосіб життя і зменшити масу тіла (наприклад, при ожирінні); відзначити за можливості супутні препарати, які можуть погіршити вироблення тестостерону; вилікувати супутні захворювання перед початком терапії тестостероном	Слабкий
Повністю інформуйте пацієнтів про очікувані переваги та побічних ефектах будь-якого варіанту лікування. Виберіть препарат тестостерону під час спільного прийняття рішення, тільки з повністю поінформованими пацієнтами	Сильний
Метою терапії тестостероном є відновлення концентрації тестостерону в сироватці крові до середнього нормального діапазону для молодих чоловіків	Слабкий
Використовуйте гелі тестостерону, а не введення депо тривалої дії на початку початкового лікування, щоб терапію можна було відкоригувати або припинити у разі побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням	Слабкий

## БЕЗПЕКА ТА ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІПОГОНАДИЗМУ

### Гіпогонадізм і проблеми з фертильністю

Екзогенний тестостерон має сприятливий вплив на клінічні симптоми гіпогонадізму, але він пригнічує секрецію гонадотропіну гіпофізом, що призводить до порушення сперматогенезу та дозрівання сперматозоїдів. Таким чином, терапія тестостероном проти показана чоловікам з гіпогонадами, які потребують лікування безпліддя [72]. При наявності вторинного гіпогонадізму терапія гонадотропінами може підтримувати нормальний рівень тестостерону та відновлювати вироблення сперми [1].

### Рак грудної залози у чоловіків

Рак грудної залози суттєво впливає тестостерон та/або його перетворення в  $E_2$  [97], тому використання SERM все ще є важливим терапевтичним вибором у лікуванні цього захворювання [97]. Пролікований та активний рак грудної залози у чоловіків слід визнати абсолютним протипоказанням для терапії тестостероном.

**Симптоми нижніх сечових шляхів / доброякісна гіперплазія передміхурової залози.** Виходячи з припущення, що ріст передміхурової залози залежить від наявності андрогенів, терапія тестостероном історично викликала певні занепокоєння щодо можливості загострення СНМП, пов'язаних зі збільшенням передміхурової залози [71, 98]. Проте доведено, що низькі, а не високі рівні андрогенів можуть зменшити емність сечового міхура, змінити гістологію тканини та зменшити співвідношення гладких м'язів до сполучної тканини, таким чином погіршуючи динаміку сечі [71, 98].

Обстеження пацієнтів, які проходили терапію тестостероном протягом 6 міс, не показало суттєвих відмінностей у залишковій сечі та об'ємі передміхурової залози, тоді як симптоми накопичення, виміряні IPSS, значно покращилися, незважаючи на підвищення рівня PSA. Більший об'єм передміхурової залози до лікування був прогностичним фактором покращення СНМП [99]. Немає підстав відмовлятися від терапії тестостероном у пацієнтів з гіпогонадізмом та ДГПЗ/СНМП, і є докази користі від застосування андрогенів. Єдине занепокоєння пов'язано з пацієнтами з важкими СНМП ( $IPSS > 19$ ), що обмежує дані про довгострокову безпеку терапії тестостероном у цій ситуації [71].

### Рак передміхурової залози

Значна кількість обсерваційних досліджень не продемонструвала жодного зв'язку між циркулюючим високим рівнем тестостерону та РПЗ [100]. У чоловіків з дуже низьким рівнем Т фіксують знижений ризик розвитку РПЗ від низького до середнього ступеня, проте є несуттєво підвищений шанс розвитку РПЗ та розвиток РПЗ високого ступеня тяжкості [100]. Останній мета-аналіз не виявив доказів підвищення рівня ПСА та підвищення ризику РПЗ після терапії тестостероном протягом одного року. У тих, хто пережив РПЗ, безпека щодо ризику рецидиву та прогресування ще не встановлена [101].

Отже, література не підтверджує підвищений ризик РПЗ у чоловіків з гіпогонадічним станом, які проходять терапію тестостероном. Проте у пацієнтів із прогресуючим РПЗ слід уникати введення тестостерону. На сьогодні недостатньо довгострокових проспективних даних щодо безпеки застосування андрогенів у тих, хто пережив РПЗ без рецидивів [102]. Саме тому слід з обережністю підходити до вибору лікування симптоматичних гіпогонадічних чоловіків у цій ситуації.

### Серцево-судинні захворювання

Доведено, що чоловіки з гіпогонадічним станом мають підвищений ризик розвитку ССЗ [103, 104]. ЛОН пов'язаний із факторами серцево-судинного ризику, включаючи ожиріння центрального генезу, резистентність до інсуліну та гіперглікемію, дисліпідемію (підвищений рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів та низький рівень холестерину ЛПВЩ), протромботичну тенденцію та хронічний запальний стан [94].

Опубліковані дані демонструють, що ЛОН пов'язаний зі збільшенням смертності від усіх причин і ССЗ [105–109]. Гіпогонадізм є фактором ризику ССЗ і смертності [110, 111]. Важливо, що чоловіки з низьким рівнем тестостерону порівняно з еугонадальними чоловіками з ангіографічно підтвердженою коронарною хворобою мають вдвічі більший ризик ранньої смерті [104]. Еректильна дисфункція незалежно пов'язана із ССЗ і може бути першою клінічною картиною у чоловіків з атеросклерозом.

Відомо, що чоловіки з гіпогонадізмом та/або ЕД можуть мати ССЗ. Тому необхідно проводити індивідуальну оцінку їхнього профілю серцево-судинного ризику. Індивідуальні фактори ризику (наприклад, спосіб

життя, дієта, фізичні вправи, куріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і дисліпідемія) слід оцінювати та лікувати у чоловіків із наявними ССЗ та у пацієнтів, які отримують терапію депривації андрогенів [74]. За необхідності їх можна направити до кардіологів для визначення ризику та лікування супутніх захворювань.

### Серцева недостатність

Лікування тестостероном протипоказано чоловікам із важкою хронічною серцевою недостатністю, оскільки затримка рідини може призвести до загострення стану. Чоловіки з помірною хронічною серцевою недостатністю отримують користь від низьких доз тестостерону, які досягають середніх нормальних рівнів тестостерону [112–114]. Цікаво, що нелікований гіпогонадизм збільшив частоту повторних госпіталізацій і смертність у чоловіків із серцевою недостатністю [115].

### Еритроцитоз

Підвищений гематокрит є найпоширенішим побічним ефектом терапії тестостероном. Стимуляція еритропоезу – нормальна біологічна дія, яка посилює доставку кисню до чутливих тестостерону тканин (наприклад, поперечно-смугастих, гладких, серцевого м'яза). Підвищення гематокриту вище нормального діапазону зазвичай стає очевидним між 3 і 12 міс після початку терапії тестостероном. Якщо гематокрит перевищує 54%, спостерігається підвищення серцево-судинних подій і смертності [116–119]. Підвищений гематокрит за відсутності супутніх захворювань або гострої серцево-судинної чи венозної тромбоемболії можна контролювати шляхом зменшення дози тестостерону, зміни препарату.

### Обструктивне апное під час сну

Немає доказів того, що терапія тестостероном може призвести до виникнення апное уві сні. Комбінована терапія безперервним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP) і тестостероновим гелем була більш ефективною, ніж CPAP окремо у лікуванні обструктивного апное сну [120].

## РЕЗЮМЕ ДОКАЗІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО ФАКТОРІВ РИЗИКУ ПРИ ЛІКУВАННІ ТЕСТОСТЕРОНОМ

- терапія тестостероном протипоказана чоловікам із вторинним гіпогонадизмом, які бажають фертильності;
- терапія тестостероном протипоказана чоловікам з активним РПЗ або раком грудної залози;
- терапія тестостероном не підвищує ризик РПЗ;
- ефект терапії тестостероном у чоловіків із тяжкими симптомами нижніх сечових шляхів обмежений, оскільки таких пацієнтів виключають з РКД;
- немає доказів того, що терапія тестостероном, якщо її замінити на нормальний рівень, призводить до розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій;
- немає доказів зв'язку між терапією тестостероном і важким апное уві сні легкого, середнього ступеня тяжкості та лікуванням CPAP.

Рекомендації	Рейтинг достовірності
Повністю проконсультувати чоловіків із симптоматичним гіпогонадизмом, які пройшли хірургічне лікування локалізованого РПЗ і які наразі не мають ознак активного захворювання, розглядаючи терапію тестостероном, наголошуючи на перевагах та відсутності достатніх даних щодо безпеки під час довгострокового спостереження	Слабкий
Обмежте лікування пацієнтів із низьким ризиком рецидиву РПЗ (тобто передопераційний ПСА <10 нг/мл; бал за Глісоном <7 [1-й ступінь Міжнародного товариства урологічної патології]; cT1-2a), а лікування слід починати щонайменше після спостереження протягом 1 року з рівнем ПСА <0,01 нг/мл	Слабкий
Дані про безпеку застосування терапії тестостероном у чоловіків, які лікуються від раку грудної залози, невідомі	Сильний
Проаналізуйте серцево-судинні фактори ризику перед початком терапії тестостероном	Сильний
Оцініть чоловіків із ССЗ на наявність серцево-судинних симптомів перед терапією тестостероном, проведіть ретельний клінічний аналіз та контроль під час лікування	Сильний
Лікуйте чоловіків з гіпогонадизмом і наявними ССР, венозною тромбоемболією або хронічною серцевою недостатністю, які потребують терапії тестостероном, з обережністю, шляхом ретельного клінічного моніторингу та регулярного вимірювання гематокриту (не вище 54%) і рівня тестостерону	Слабкий
Виключіть венозну тромбоемболію в сімейному анамнезі перед початком терапії тестостероном	Сильний
Контролюйте рівень тестостерону та гематокриту через 3, 6 і 12 міс після початку терапії тестостероном, а потім щорічно. Гематокрит >54% вимагає відміни тестостеронової терапії та флеботомії. Відновіть терапію тестостероном у меншій дозі, коли рівень гематокриту нормалізується, і розгляньте можливість переходу на місцеві препарати тестостерону	Сильний

## ВИСНОВКИ

Терапія тестостероном полегшує симптоми та ознаки гіпогонадизму у чоловіків вже через 3 міс після початку [78]. Тому перше оцінювання слід планувати через 3 міс лікування. Подальшу оцінку можна запланувати через 6 або 12 міс відповідно до скарг пацієнта та результатів біохімічного тестування (табл. 4).

Дослідження були розроблені для підтримки концентрації тестостерону у сироватці крові в межах норми для молодих чоловіків (280–873 нг/дл або 9,6–30 нмоль/л), що продемонструвало хороше співвідношення «ефективність/ризик» [78]. Тестостерон бере участь у регуляції еритропоезу [114] і росту передміхурової залози [71], тому оцінка ПСА та гематокриту повинна бути обов'язковою до та під час терапії тестостероном. Але ризик розвитку раку

Таблиця 4

**Клінічні та біохімічні параметри, які необхідно перевірити під час терапії тестостероном**

Параметри	1 рік лікування			Після 1 року лікування	
	Базовий рівень	3 міс	6/12 міс	Щорічно	18–24 міс
Клінічні					
Симптоми	X	X	X	X	
Індекс маси тіла					
Окружність талії	X	X	X	X	
Пальцеве ректальне дослідження	X	X	X	X	
Кров'яний тиск	X	X	X	X	
Біохімічні					
ПСА, нг/мл	X	X	X	X	
Гематокрит, %	X	X	X	X	
Тестостерон	X	X	X	X	
Ліпідний та глікемічний профіль	X		X	X	
Інструментальні					
DEXA	X				X

передміхурової залози (РПЗ) у чоловіків віком <40 років низький. Так само ризик смертності від РПЗ у чоловіків віком старше 70 років не вважається достатньо високим, щоб вимагати моніторингу в загальній популяції [121].

Отже, скринінг на РПЗ шляхом визначення ПСА та DRE у чоловіків віком <40 або >70 років під час терапії тестостероном слід обговорити з пацієнтами.

Початкова і щорічна оцінка гліко-метаболічного профілю також необхідна при лікуванні функціонального

гіпогонадизму. Терапія тестостероном може бути корисною для гіпогонадальних чоловіків із ризиком переломів [85], тому сканування кісток за допомогою рентгенівської абсорбціометрії з подвійною енергією (DEXA) також можна розглянути на початку та через 18–24 міс після терапії тестостероном, особливо у пацієнтів із більш важким гіпогонадизмом [85].

Пальцеве ректальне дослідження виявляє аномалії передміхурової залози, які можуть бути наявні навіть у чоловіків з нормальними значеннями ПСА. Тому, пальцеве ректальне дослідження є обов'язковим для всіх чоловіків на початку та під час терапії тестостероном.

Рішення щодо припинення терапії тестостероном або проведення біопсії передміхурової залози через підвищення ПСА, або аномалії передміхурової залози має ґрунтуватися на рекомендаціях щодо РПЗ.

Підвищення гематокриту >54% під час терапії тестостероном вимагає відміни терапії та кровопускання, щоб уникнути потенційних побічних ефектів, включаючи венозну тромбоемболію та серцево-судинні захворювання, особливо в осіб із високим ризиком. У пацієнтів із меншим ризиком

відповідних клінічних наслідків ситуацію можна врегулювати, зменшивши дозу тестостерону та змінивши форму разом із венесекцією.

Позитивний сімейний анамнез щодо венозної тромбоемболії повинен бути ретельно досліджений, а пацієнт проконсультований щодо терапії тестостероном, щоб уникнути тромбофілії-гіпофібринолізу [122]. Слід бути обережними чоловікам із наявними ССЗ або з підвищеним ризиком розвитку ССЗ.

**Відомості про авторів**

**Горпинченко Ігор Іванович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: sexology@sexology.com.ua*  
ORCID: 0000-0002-0366-8570

**Гурженко Юрій Миколайович** – д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 668-08-08. *E-mail: yu.gurzhenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9116-2157

**Спирidonенко Володимир Володимирович** – канд. мед. наук, доцент, старший науковий співробітник, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 616-03-90. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-7366-7282

**Information about the authors**

**Gorpynchenko Igor I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: sexology@sexology.com.ua*  
ORCID: 0000-0002-0366-8570

**Gurzhenko Yuriy M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 668-08-08. *E-mail: yu.gurzhenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9116-2157

**Spyrydonenko Volodymyr V.** – MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 616-03-90. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-7366-7282



## ПОСИЛАННЯ

- Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):38. doi: 10.1038/s41572-019-0087-y.
- Nieschlag E, et al. *Andrology: male reproductive health and dysfunction: 3rd edn* [Internet]. Heidelberg: 2010. Available from: [https://www.academia.edu/30959932/Andrology\\_Male\\_Reproductive\\_Health\\_and\\_Dysfunction\\_3rd\\_ed](https://www.academia.edu/30959932/Andrology_Male_Reproductive_Health_and_Dysfunction_3rd_ed).
- Khera M, Adaihan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016;13(12):1787-804. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.10.009.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, 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(7):2737-45. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
- Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3007-19. doi: 10.1210/jc.2011-1137.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
- Zarotsky V, Huang M-Y, Carman W, Morgentaler A, Singhal P K, Coffin D, Jones TH, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*. 2014;2(6):819-34. doi: 10.1111/andr.274.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017. 40: 123. 2017;40(2):123-34. doi: 10.1007/s40618-016-0541-6.
- Kanakakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:135-44. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.017.
- Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jrgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163C(1):55-63. doi: 10.1002/ajmg.c.31349.
- Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev*. 2015;16(7):581-606. doi: 10.1111/obr.12282.
- Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett AL, Maggi M. Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med*. 2016;13(3):317-37. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.01.007.
- Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2618-23. doi: 10.1210/jc.2004-1158.
- Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5462-8. doi: 10.1210/jc.2004-0804.
- Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011;34(4):828-37. doi: 10.2337/dc10-1233.
- Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(5):602-12. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03845.x.
- Groti K, Žuran I, Antonić B, Forštnarič L, Pfeifer M. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*. 2018;21(3):158-69. doi: 10.1080/13685538.2018.1468429.
- Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P; BLAST Study Group. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*. 2014;11(3):840-56. doi: 10.1111/jsm.12404.
- Yassin A, Haider A, Haider KS, Caliber M, Doros G, Saad F, Garvey WT. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1104-11. doi: 10.2337/dc18-2388.
- Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):899-906. doi: 10.1530/eje.1.02166.
- Hackett G, Cole N, Mulay A, Strange RC, Ramachandran S. Long-term testosterone therapy in type 2 diabetes is associated with reduced mortality without improvement in conventional cardiovascular risk factors. *BJU Int*. 2019;123(3):519-29. doi: 10.1111/bju.14536.
- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. 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(6):725-33. doi: 10.1530/EJE-13-0321.
- Hackett G, Cole N, Saghir A, Jones P, Strange RC, Ramachandran S. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study. *BJU Int*. 2016;118(5):804-13. doi: 10.1111/bju.13516.
- Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011;32(1):81-151. doi: 10.1210/er.2010-0013.
- Santi D. Primary and Secondary Hypogonadism. In: *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*, M. Simoni & I.T. Huhtaniemi, editors. Springer International Publishing: Cham; 2017. 67 p.
- Morelli A, Corona G, Filippi S, Ambrosini S, Forti G, Vignozzi L, Maggi M. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J Endocrinol Invest*. 2007;30(10):880-8. doi: 10.1007/BF03349232.
- Rosner W, Vesper H; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society; et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4542-8. doi: 10.1210/jc.2010-1314.
- Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):541-6. doi: 10.2337/dc08-1183.
- Skowron KJ, Booker K, Cheng C, Creed S, David BP, Lazzara PR, Lian A, Siddiqui Z, Speltz TE, Moore TW. Steroid receptor/coactivator binding inhibitors: An update. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;493:110471. doi: 10.1016/j.mce.2019.1104
- Francomano D, Greco EA, Lenzi A, Aversa A. CAG repeat testing of androgen receptor polymorphism: is this necessary for the best clinical management of hypogonadism? *J Sex Med*. 2013;10(10):2373-81. doi: 10.1111/jsm.12268.
- Zitzmann M. Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy. *Pharmacogenomics*. 2009;10(8):1341-9. doi: 10.2217/pgs.09.58.
- Stanworth RD, Akhtar S, Channer KS, Jones TH. The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(2):193-200. doi: 10.1530/EJE-13-0703.
- She ZY, Yang WX. Sry and SoxE genes: How they participate in mammalian sex determination and gonadal development? *Semin Cell Dev Biol*. 2017;63:13-22. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.07.032.
- Birnbaum W, Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev*. 2014;27:149-59. doi: 10.1159/000363640.
- Richmond EJ, Rogol AD. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(4):338-44. doi: 10.1038/ncpendmet0450.
- Rochira V, Kara E, Carani C. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:165215. doi: 10.1155/2015/165215.
- Rastrelli G, Corona G, Tarocchi M, Mannucci E, Maggi M. How to define hypogonadism? Results from a population of men consulting for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(4):473-84. doi: 10.1007/s40618-015-0425-1.
- Tobiansky DJ, Wallin-Miller KG, Floresco SB, Wood RI, Soma KK. Androgen Regulation of the Mesocorticolimbic System and Executive Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:279. doi: 10.3389/fendo.2018.00279.
- Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, Porst H, Salonia A, Traish AM, Maggi M. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65(1):99-112. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.048.
- Vignozzi L, Filippi S, Comeglio P, Cellai I, Morelli A, Marchetta M, Maggi M. Estrogen mediates metabolic syndrome-induced erectile dysfunction: a study in the rabbit. *J Sex Med*. 2014;11(12):2890-902. doi: 10.1111/jsm.12695.
- Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol*. 2012;9(9):508-19. doi: 10.1038/nrurol.2012.147.
- Giannetta E, Gianfrilli D, Barbaggio F, Isidori AM, Lenzi A. Subclinical male hypogonadism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):539-50. doi: 10.1016/j.beem.2011.12.005.

43. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FC; 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(4):1810-8. doi: 10.1210/jc.2009-1796.
44. Corona G, Rastrelli G, Dicuio M, Concetti S, Minnelli M, Pivonello R, Isidori A, Sforza A, Maggi M. Subclinical male hypogonadism. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2021;46(3):252-61. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03208-3.
45. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM, Pivonello R, Salonia A, Sforza A, Maggi M. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):275-96. doi: 10.1007/s11154-021-09630-8.
46. Salonia A, Corona G, Giwercman A, Maggi M, Minhas S, Nappi RE, Sofikitis N, Vignozzi L. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. *Andrology.* 2021;9(1):19-22. doi: 10.1111/andr.12811.
47. Pivonello R, Auriemma RS, Pivonello C, Isidori AM, Corona G, Colao A, Millar RP. Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? *Neuroendocrinol.* 2021;111(11):1066-85. doi: 10.1159/000513346.
48. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021;9(1):88-98. doi: 10.1111/andr.12821.
49. Salicciola S, Del Giudice F, Gentile V, Mastroianni CM, Pasculli P, Di Lascio G, et al. Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. *Endocrine.* 2020;70(2):206-10. doi: 10.1007/s12020-020-02515-x.
50. Cinişlioglu AE, Cinişlioglu N, Demirdogen SO, Sam E, Akkas F, Altay MS, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology.* 2022;10(1):24-33. doi: 10.1111/andr.13081.
51. Kadihasanoglu M, Aktas S, Yardimci E, Aral H, Kadioglu A. SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. *J Sex Med.* 2021;18(2):256-64. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.11.007.
52. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Androl.* 2021;9(4):1043-52. doi: 10.1111/andr.12993.
53. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2111398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.
54. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, Egger A, Hoermann G, Kaser S, et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:694083. doi: 10.3389/fendo.2021.694083.
55. Nie X, Qian L, Sun R, Huang B, Dong X, Xiao Q, et al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. *Cell.* 2021;184(3):775-791.e14. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.004.
56. Gianzo M, Mu oa-Hoyos I, Urizar-Arenaza I, Larreategui Z, Quintana F, Garrido N, et al. Angiotensin II type 2 receptor is expressed in human sperm cells and is involved in sperm motility. *Fertil Steril.* 2016;105(3):608-16. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.004.
57. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology.* 2021;9(1):48-52. doi: 10.1111/andr.12859.
58. Turner HE, Wass JA. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(4):379-403. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2611108.x.
59. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Francomano D, Aversa A, Hackett GI, et al. Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? *Minerva Endocrinol.* 2016;41(2):196-210.
60. Guay A, Miller MG, McWhirter CL. Does early morning versus late morning draw time influence apparent testosterone concentration in men aged > or =45 years? Data from the Hypogonadism In Males study. *Int J Impot Res.* 2008;20(2):162-7. doi: 10.1038/sj.ijir.3901580.
61. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, Wu F, Kaufman JM, Wang Y, et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1161-73. doi: 10.1210/jc.2016-2935.
62. Gagliano-Juc T, Li Z, Pencina KM, Beleva YM, Carlson OD, Egan JM, et al. Oral glucose load and mixed meal feeding lowers testosterone levels in healthy eugonadal men. *Endocrine.* 2019;63(1):149-56. doi: 10.1007/s12020-018-1741-y.
63. Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM, O'Neill TW, Finn JD, Bartfai G, et al. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):983-91. doi: 10.1530/EJE-11-1051.
64. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):R99-116. doi: 10.1530/EJE-15-0262.
65. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017;72(6):1000-11. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.032.
66. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-44. doi: 10.1210/jc.2018-00229.
67. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(1):103-12. doi: 10.1007/s40618-014-0155-9.
68. Dalvi M, Walker BR, Strachan MW, Zammitt NN, Gibb FW. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):858-61. doi: 10.1111/cen.13015.
69. Moltch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA.* 2017;317(5):516-24. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
70. Ayan S, Uuz M, Saylam B, Akbay E. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. *Aging Male.* 2020;23(5):1493-503. doi: 10.1080/13685538.2020.1807930.
71. Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, Maggi M. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. *Sex Med Rev.* 2019;7(2):259-71. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.10.006.
72. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Androl.* 2018;6(4):513-24. doi: 10.1111/andr.12502.
73. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(3):369-87. doi: 10.1517/14656566.2015.993607.
74. Mirone V, Debryne F, Dohle G, Salonia A, Sofikitis N, Verze P, et al. European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. *Eur Urol.* 2017;72(2):164-7. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.022.
75. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Androl.* 2020;8(6):1506-11. doi: 10.1111/andr.12719.
76. Huo S, Scialli AR, McGarvey S, Hill E, Tgertimur B, Hogenmiller A, et al. Treatment of Men for «Low Testosterone»: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162480. doi: 10.1371/journal.pone.0162480.
77. Rastrelli G, Guaraldi F, Reismann Y, Sforza A, Isidori AM, Maggi M, et al. Testosterone Replacement Therapy for Sexual Symptoms. *Sex Med Rev.* 2019;7(3):464-75. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.11.005.
78. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Lessons From the Testosterone Trials. *Endocr Rev.* 2018;39(3):369-86. doi: 10.1210/er.2017-00234.
79. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(9):967-81. doi: 10.1007/s40618-016-0480-2.
80. Traish AM. Testosterone and weight loss: the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(5):313-22. doi: 10.1097/MED.0000000000000086.
81. Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(1):162-70. doi: 10.1038/ijo.2015.139.
82. Rosen RC, Wu F, Behre HM, Porst H, Meuleman EJH, Maggi M, et al. Quality of Life and Sexual Function Benefits of Long-Term Testosterone Treatment: Longitudinal Results From the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *J Sex Med.* 2017;14(9):1104-15. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.07.004.
83. Smith JB, Rosen J, Colbert A. Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. *Sex Med Rev.* 2018;6(1):69-76. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.08.007.
84. Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(1):31-40. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2018.2734.
85. Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological out-

- patient clinic. *Androl.* 2018;6(2):272-85. doi: 10.1111/andr.12470.
86. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, 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(3):280-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
87. Tracz MJ, Sideras K, Bolo A ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, 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(6):2011-6. doi: 10.1210/jc.2006-0036.
88. Nieschlag E, Vorona E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R47-58. doi: 10.1530/EJE-15-0080.
89. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(1):11-21. doi: 10.1111/cen.13723.
90. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(6):829-43. doi: 10.1530/EJE-12-0955.
91. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Sarchielli E, Cipriani S, Vignozzi L, et al. Treatment of Functional Hypogonadism Besides Pharmacological Substitution. *World J Mens Health.* 2020;38(3):256-70. doi: 10.5534/wjmh.190061.
92. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):G1-G32. doi: 10.1530/EJE-19-0893.
93. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):32-45. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30367-3.
94. Rastrelli G, Maggi M, Corona G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(4):439-58. doi: 10.1080/17512433.2018.1445969.
95. Ohlander SJ, Varghese B, Paszuszak AW. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev.* 2018;6(1):77-85. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.04.001.
96. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Androlgy.* 2014;2(6):794-808. doi: 10.1111/andr.262.
97. Fentiman IS. The endocrinology of male breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(6):365-73. doi: 10.1530/ERC-18-0117.
98. Traish AM, Johansen V. Impact of Testosterone Deficiency and Testosterone Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Metabolic Syndrome. *World J Mens Health.* 2018;36(3):199-222. doi: 10.5534/wjmh.180032.
99. Okada K, Miyake H, Ishida T, Sumii K, Enatsu N, Chiba K, et al. Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Mens Health.* 2018;12(5):1403-08. doi: 10.1177/1557988316652843.
100. Lopez DS, Advani S, Tsilidis KK, Wang R, Canfield S. Endogenous and exogenous testosterone and prostate cancer: decreased-, increased- or null-risk? *Transl Androl Urol.* 2017;6(3):566-79. doi: 10.21037/tau.2017.05.35.
101. Gray H, Seltzer J, Talbert RL. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(7):536-41. doi: 10.2146/ajhp140128.
102. Kardoust PM, Abufaraj M, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, D'Andrea D, Karakiewicz PI, et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2019;37(10):637-46. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.06.007.
103. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med.* 2018;15(9):1260-71. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.06.012.
104. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart.* 2010;96(22):1821-5. doi: 10.1136/hrt.2010.195412.
105. Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schöfl C, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J.* 2010;31(12):1494-501. doi: 10.1093/eurheartj/ehq009.
106. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation.* 2007;116(23):2694-701. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005.
107. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):68-75. doi: 10.1210/jc.2007-1792.
108. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1660-5. doi: 10.1001/archinte.166.15.1660.
109. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Swartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Troms Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):435-42. doi: 10.1530/EJE-09-0284.
110. Guo C, Gu W, Liu M, Peng BO, Yao X, Yang B, Zheng J. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med.* 2016;11(3):853-63. doi: 10.3892/etm.2015.2957.
111. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):687-701. doi: 10.1530/EJE-11-0447.
112. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J.* 2006;27(1):57-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehi443.
113. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M 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 double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(10):919-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.078.
114. Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart.* 2004;90(4):446-7. doi: 10.1136/hrt.2003.014639.
115. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2706-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehv346.
116. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J.* 1994;127(3):674-82. doi: 10.1016/0002-8703(94)90679-3.
117. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *Am Heart J.* 2001;142(4):657-63. doi: 10.1067/mhj.2001.118467.
118. Puddu PE, Lanti M, Menotti A, Mancini M, Zanchetti A, Cirillo M, et al. Red blood cell count in short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. *Acta Cardiol.* 2002;57(3):177-85. doi: 10.2143/AC.57.3.2005387.
119. Boffetta P, Islami F, Vedanthan R, Pourshams A, Kamangar F, Khademi H, et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2013;42(2):601-15. doi: 10.1093/ije/dyt013.
120. Madaeva IM, Berdina ON, Semenova NV, Madaev W, Rychkova LV, Kolesnikova LI. Sindrom obstruktyvnogo apnoe sna i vozrastnoi gipogonadizm [Obstructive sleep apnea syndrome and age-related hypogonadism]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(4. Vyp.2):79-83. doi: 10.17116/jnevro20171174279-83.
121. Mottet N, De Santis M, Briers E, Bourke L, Gillessen S, Grummet JP, et al. Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard. *Eur Urol.* 2018;73(3):316-21. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.029.
122. Corona G, Dicuio M, Rastrelli G, Maseroli E, Lotti F, Sforza A, et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med.* 2017;65(6):964-73. doi: 10.1136/jim-2017-000411.

Стаття надійшла до редакції 17.10.2022. – Дата першого рішення 20.10.2022. – Стаття подана до друку 29.11.2022