

Θεραπεία της ανδρογονοπενίας

Δ. Πανίδης, Α. Κούρτης

Εργαστήριο Ενδοκρινολογίας της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ.

Περίληψη: Η ορμονική θεραπεία της ανδρογονοπενίας εξαρτάται από τη φάση της ζωής, στην οποία εμφανίζεται η γοναδική ανεπάρκεια. Η θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα στοχεύει στην ανάπτυξη και στη διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου, καθώς και στην εμφάνιση σεξουαλικής λειτουργίας και συμπεριφοράς σε αγόρια πριν από την εμφάνιση της ήβης και σε άνδρες με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογοναδισμό. Οι εστέρες της τεστοστερόνης, που χορηγούνται παρεντερικά, είναι τα πλέον δραστικά, ασφαλή, πρακτικά και χαμηλού κόστους σκευάσματα ανδρογόνων. Για τους λόγους αυτούς, αποτελούν τα φάρμακα εκλο-

γής της θεραπείας υποκατάστασης με ανδρογόνα. Στα αγόρια και στους άνδρες με δευτεροπαθή υπογοναδισμό, οι γοναδοτροφίνες ή η εκλυτική των γοναδοτροφινών υποθαλαμική ορμόνη (GnRH) μπορεί να χρησιμοποιηθούν αντί των ανδρογόνων για διέγερση της παραγωγής της ενδογενούς τεστοστερόνης. Λόγω, όμως, της πολυπλοκότητας της αγωγής και του υψηλού κόστους των φαρμάκων, οι γοναδοτροφίνες ή η GnRH χρησιμοποιούνται, συνήθως, σε άνδρες με ανεπάρκεια έκκρισης των γοναδοτροφινών, οι οποίοι επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά.

Ιπποκράτεια 1999, 3 (3): 104-115

Ο όρος ανδρογονοπενία ή, κατά άλλους, ανδροπενία¹, υποδηλώνει την ανεπάρκεια ανδρογόνων, είτε σε νέους άνδρες ή σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας, στους οποίους παρατηρείται βαθμιαία μείωση της παραγωγής τεστοστερόνης². Εξάλλου, ο όρος ανδρικός υπογοναδισμός υποδηλώνει υπολειτουργία των όρχεων, που εντοπίζεται είτε στα διάμεσα κύτταρα του Leydig (παραγωγή τεστοστερόνης) ή στα κύτταρα του σπερματικού επιθηλίου (παραγωγή σπερματοζωαρίων) ή και στα δύο³. Στην καθημερινή, όμως, κλινική πράξη ο όρος υπογοναδισμός χρησιμοποιείται όταν υπάρχει ανεπάρκεια της παραγωγής ή της δράσης της τεστοστερόνης. Κατά συνέπεια, οι όροι ανδρογονοπενία και υπογοναδισμός είναι ταυτόσημοι. Για την ανεπάρκεια του σπερματικού επιθηλίου, που έχει ως αποτέλεσμα την αζωοσπερμία ή την ολιγο-ασθενο-τερατοσπερμία, χωρίς εμφανή ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, χρησιμοποιείται ο όρος ανδρική υπογονιμότητα ή ανδρική στειρότητα ανάλογα με τη βαρύτητα της βλάβης⁴.

Η ανδρογονοπενία ή ο ανδρικός υπογοναδισμός αποτελεί συχνή νοσολογική οντότητα με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών. Η

κατάλληλη ορμονική θεραπεία των ανδρών αυτών προϋποθέτει την κατανόηση των μηχανισμών της φυσιολογικής λειτουργίας των όρχεων, καθώς και των μηχανισμών της υποκείμενης δυσλειτουργίας τους.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι όρχεις αποτελούνται από δύο λειτουργικά διαμερίσματα: α) το ενδιάμεσο διαμέρισμα, το οποίο περιέχει τα κύτταρα Leydig, που συνθέτουν και εκκρίνουν τεστοστερόνη, το κύριο στεροειδές των όρχεων, και β) το διαμέρισμα των σπερματικών σωληναρίων, το οποίο περιέχει τα κύτταρα Sertoli και τα αναπτυσσόμενα γεννητικά κύτταρα, από τα οποία παράγοντα τα ώριμα σπερματοζωάρια⁵.

Η τεστοστερόνη ασκεί σημαντικές δράσεις σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στην εφηβεία, αλλά και στην ενήλικη ζωή. Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική διαφοροποίηση των ανδρικών έσω και έξω γεννητικών οργάνων. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, με την επίδραση της

τεστοστερόνης, αυξάνεται το μήκος του διαφοροποιημένου πέους. Στα δύο αυτά τρίμηνα, το πέος παρουσιάζει σημαντική αύξηση και φθάνει, από τα 3,5 χιλιοστά που είναι στο τέλος του πρώτου τριμήνου, στα 35 χιλιοστά το μέτρον κατά τη γέννηση. Στην εφηβεία, η τεστοστερόνη απαιτείται για την ανάπτυξη και τη διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου, τη διέγερση της σεξουαλικής λειτουργίας και συμπεριφοράς και την έναρξη της παραγωγής σπέρματος. Στους ενήλικες, η τεστοστερόνη είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου, της σπερματογένεσης, της επιθυμίας για σεξουαλική επαφή, της ικανότητας, της μυϊκής και οστικής μάζας, της κατανομής του λίπους και της ερυθροποίησης⁵.

Οι μητρικές μορφές των γεννητικών κυττάρων (σπερματογόνια) διαιρούνται αρχικά με μιτωτική διαίρεση. Από τη διαίρεση αυτή προκύπτουν δύο κύτταρα. Το ένα από τα κύτταρα αυτά θα γίνει πάλι μητρική μορφή (σπερματογόνιο), ενώ το άλλο θα εισέλθει στη διαδικασία της σπερματογένεσης και θα μετατραπεί σε σπερματοκύτταρο πρώτης τάξης (σπερματοκύτταρο I). Κάθε σπερματοκύτταρο πρώτης τάξης υφίσταται στη συνέχεια μειωτική διαίρεση, από την οποία προκύπτουν δύο σπερματοκύτταρα δεύτερης τάξης (σπερματοκύτταρα II), που περιέχουν 23 χρωματοσώματα, 22 σωματικά και 1 φυλετικό, το ήμισυ, δηλαδή, του αριθμού των χρωματοσωμάτων των υπόλοιπων ανθρώπινων κυττάρων. Κατόπιν, το σπερματοκύτταρο δεύτερης τάξης υφίσταται νέα μιτωτική διαίρεση, από την οποία προκύπτουν δύο σπερματίδες με 23 πάλι χρωματοσώματα. Οι σπερματίδες, τέλος, εμφανίζουν σοβαρές μεταβολές και μετατρέπονται σε ώριμα σπερματοζώαρια, τα γεννητικά κύτταρα του άνδρα. Η μετατροπή των σπερματίδων σε σπερματοζώαρια ονομάζεται σπερμιόγνεση⁶.

Η έναρξη και η διατήρηση της λειτουργίας των διαμερισμάτων του όρχι εξαρτώνται απόλυτα από τη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση. Στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, τα κύτταρα Leydig των όρχων του εμβρύου παράγουν τεστοστερόνη, κάτω από την επίδραση της χοριονικής γοναδοτροφίνης (hCG) του πλακούντα. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, η παραγωγή τεστοστερόνης διεγείρεται από την LH της υπόφυσης του εμβρύου. Η έκκριση των γοναδοτροφινών (FSH, LH) πριν από την ήβη είναι πολύ χαμηλή, λόγω του ισχυρού ανασταλτικού τόνου

ορισμένων κέντρων του κεντρικού νευρικού συστήματος στον υποθάλαμο. Η σημαντικότερη μεταβολή για την έναρξη της ήβης είναι η ωρίμανση των κέντρων αυτών, με αποτέλεσμα την άρση του ανασταλτικού τόνου και την έναρξη της παλμικής έκκρισης της GnRH. Η παλμική ή κατά ώσεις έκκριση της GnRH (εννέα έως έντεκα το 24ωρο) οδηγεί σε αύξηση της LH και της FSH. Υποδοχείς της FSH ανευρίσκονται στα κύτταρα Sertoli και στα σπερματογόνια. Κατά συνέπεια, η FSH διεγείρει την εκκριτική δραστηριότητα των κυττάρων Sertoli και τη μιτωτική διαίρεση των σπερματογονίων. Υποδοχείς, εξάλλου, της LH υπάρχουν στα κύτταρα Leydig. Η LH διεγείρει την παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα αυτά. Η σπερματογένεση απαιτεί επαρκείς ποσότητες τεστοστερόνης, η οποία είναι απαραίτητη για το τελικό στάδιο, τη μετατροπή, δηλαδή, των σπερματίδων σε σπερματοζώαρια. Η τεστοστερόνη μεταφέρεται από το διάμεσο χώρο στα σπερματικά σωληνάκια από την πρωτεΐνη που συνδέει τα ανδρογόνα (ABP: androgen binding protein), που παράγεται από τα κύτταρα Sertoli με την επίδραση της FSH. Απαιτούνται, λοιπόν, φυσιολογικά επίπεδα FSH και LH για την επιτυχία φυσιολογικής σπερματογένεσης και σπερμιόγνεσης^{4,5}.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ανδρικός υπογοναδισμός ή η ανδρογονοπενία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα: α) πρωτοπαθούς βλάβης της λειτουργίας των όρχων (πρωτοπαθής υπογοναδισμός), β) βλαβών του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση, που οδηγούν σε ανεπαρκή διέγερση των όρχων από τις γοναδοτροφίνες (δευτεροπαθής υπογοναδισμός), και γ) αδυναμίας δράσης της τεστοστερόνης στα κύτταρα στόχους (αντίσταση στη δράση της τεστοστερόνης)⁵.

Η διάκριση ανάμεσα στον πρωτοπαθή και στο δευτεροπαθή υπογοναδισμό είναι απαραίτητη, δεδομένου ότι έχει σοβαρές θεραπευτικές επιπτώσεις. Οι άνδρες με πρωτοπαθή υπογοναδισμό παρουσιάζουν, συνήθως, διαταραχές της σπερματογένεσης, μόνες ή σε συνδυασμό με ελαττωμένη παραγωγή ανδρογόνων. Οι διαταραχές της σπερματογένεσης, που οδηγούν σε υπογονιμότητα, δεν απαντούν στη φαρμακευτική θεραπεία. Η μόνη αγωγή στις περιπτώσεις αυτές είναι η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη για την ανεπάρκεια των ανδρογόνων. Αντίθετα, στους άνδρες

με δευτεροπαθή υπογοναδισμό, που παρουσιάζουν, συνήθως, και διαταραχές της σπερματογένεσης και μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης, η θεραπεία με γοναδοτροφίνες ή, εφόσον η βλάβη εντοπίζεται στον υποθάλαμο, με GnRH αποκαθιστά και τη γονιμότητα και την ανεπάρκεια των ανδρογόνων^{4,5}.

Το πέρασμα της ηλικίας στον άνδρα χαρακτηρίζεται από βαθμιαία μείωση όλων των φυσιολογικών λειτουργιών, ανάμεσα στις οποίες είναι και η λειτουργία των ενδοκρινών αδένων. Έτσι, παρατηρείται βαθμιαία ελάττωση των ανδρογόνων στον άνδρα⁷⁻¹⁰. Η ελάττωση των ανδρογόνων με το πέρασμα της ηλικίας, που έχει αποδειχθεί σε μελέτες με μεγάλες σειρές ανδρών, αφορά τόσο την ολική όσο και την ελεύθερη τεστοστερόνη^{8,11}. Σημειώνεται ότι η ελάττωση της ολικής τεστοστερόνης αρχίζει από την ηλικία των 40 ετών και είναι βραδεία αλλά συνεχής (ετήσια πτώση 0,4%)^{11,12}. Στην ηλικία των 75 ετών η μέση τιμή της ολικής τεστοστερόνης είναι το 60% της αντίστοιχης τιμής των 30 ετών¹⁰. Τα ποσοστά των ανδρών κατά εικοσαετία με χαμηλά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης (< 11nmol/l) είναι: α) στους άνδρες ηλικίας 20-40 ετών 1%, β) στους άνδρες ηλικίας 40-60 ετών 7%, γ) στους άνδρες ηλικίας 60-80 ετών 21%, και δ) στους μεγαλύτερους των 80 ετών άνδρες 35%¹⁰. Πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις των τιμών της ολικής τεστοστερόνης του ορού σε όλες τις ηλικίες των ανδρών. Οι διακυμάνσεις αυτές οφείλονται κυρίως σε γενετικούς παράγοντες, που είναι υπεύθυνοι για το 60% των διακυμάνσεων, στο δείκτη μάζας σώματος, στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στα διάφορα stress, στη διατροφή και στην κατάχρηση αλκοόλ και καπνού¹³. Οι χορτοφάγοι άνδρες, για παράδειγμα, παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης και σφαιρίνης που συνδέει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και χαμηλές τιμές ελεύθερης τεστοστερόνης, ενώ οι καπνιστές υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικής τεστοστερόνης σε σχέση με τους μη καπνιστές¹³.

Εντυπωσιακότερη, από την πτώση της ολικής τεστοστερόνης, είναι η ελάττωση της ελεύθερης τεστοστερόνης, τα επίπεδα της οποίας εμφανίζουν υψηλότερο ρυθμό μείωσης (ετήσια πτώση 1,2%) που ξεκινάει σε μικρότερη ηλικία¹². Στην ηλικία των 75 ετών η μέση τιμή της ελεύθερης τεστοστερόνης είναι το 40% της αντίστοιχης τιμής των 30 ετών^{9,13}. Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται βαθμιαία αύξηση των τιμών της SHBG^{9,14}. Η αύξηση αυτή οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της

βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης, η οποία ενδέχεται να φθάσει σε υπογοναδικά επίπεδα (2-2,5 nmol/l)^{14,15}. Όπως συμβαίνει με την ολική τεστοστερόνη, υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις των τιμών της ελεύθερης τεστοστερόνης του ορού σε όλες τις ηλικίες των ανδρών. Τα ποσοστά των ανδρών κατά εικοσαετία με χαμηλά επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης είναι: α) στους άνδρες ηλικίας 40-60 ετών 8%, β) στους άνδρες ηλικίας 60-80 ετών 20%, και γ) στους μεγαλύτερους των 80 ετών άνδρες 85%¹⁶.

Εκτός από τις μεταβολές των βασικών επιπέδων της ολικής και της ελεύθερης τεστοστερόνης, με την πάροδο της ηλικίας εμφανίζεται και βαθμιαία ελάττωση των αυτόματων διακυμάνσεων στον 24ωρο ρυθμό έκκρισης της τεστοστερόνης, ιδιαίτερα της πρωινής έκκρισης της ορμόνης¹⁷. Ακόμη, παρατηρείται ελάττωση της απαντητικότητας των κυττάρων Leydig στη χορήγηση χοριονικής γοναδοτροφίνης^{18,19}.

Με την πάροδο της ηλικίας εμφανίζονται οξείες και χρόνιες παθήσεις, οι οποίες οδηγούν σε ελάττωση των τιμών της ελεύθερης τεστοστερόνης. Επιπλέον, η λήψη φαρμάκων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα αντιυπερτασικά, τα υπναγωγά, τα νευροληπτικά και τα γλυκοκορτικοειδή, επιτείνει την ελάττωση των τιμών της ελεύθερης τεστοστερόνης¹⁶. Τα επίπεδα της διυδροτεστοστερόνης (DHT) του ορού παραμένουν αμετάβλητα με το πέρασμα της ηλικίας. Στους άνδρες με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη παρατηρείται σημαντική αύξηση των επιπέδων της DHT, ενώ σε άνδρες με χρόνιες παθήσεις εμφανίζεται μείωση των τιμών της⁹. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης (E₂) και της οιστρονής (E₁) του ορού παραμένουν επίσης αμετάβλητα με το πέρασμα της ηλικίας. Έτσι, η αναλογία ελεύθερης τεστοστερόνης προς οιστραδιόλη ελαττώνεται, γεγονός που αυξάνει τη συχνότητα της γυναικομαστίας σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας.

Τέλος, με την πάροδο της ηλικίας παρατηρούνται μεταβολές στη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση, όσον αφορά την έκκριση των γοναδοτροφινών. Τα επίπεδα της FSH εμφανίζουν μικρή βαθμιαία αύξηση μεταξύ 40 και 70 ετών και ιδιαίτερα σημαντική αύξηση ύστερα από την ηλικία των 70 ετών. Επιπλέον, παρατηρείται ελάττωση της συχνότητας και του εύρους των εκκριτικών επεισοδίων της LH, καθώς και ελάττωση της απάντησης της ορμόνης ύστερα από χορήγηση GnRH²⁰. Τα επίπεδα της προλακτίνης εμφανίζουν ελαφρά μείωση με το πέρασμα της ηλικίας²¹.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Η κλινική εικόνα και οι στόχοι της ορμονικής θεραπείας της ανδρογονοπενίας εξαρτώνται από το στάδιο ανάπτυξης του άρρενα, στο οποίο συμβαίνει η γοναδική ανεπάρκεια⁴. Εφόσον η μειωμένη παραγωγή ή η αντίσταση στη δράση των ανδρογόνων παρατηρείται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η ορμονική θεραπεία δεν μπορεί να διορθώσει την ανάπτυξη των αμφίφυλων γεννητικών οργάνων. Εξάλλου, όταν η ανεπάρκεια των ανδρογόνων παρατηρηθεί στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η τεστοστερόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις, ως συμπλήρωμα της χειρουργικής αποκατάστασης του μικρού πέους ή του υποσπαδία^{22,23}. Η θεραπεία με υψηλές δόσεις τεστοστερόνης μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να ολοκληρωθεί η αρρενοποίηση και η σεξουαλική λειτουργία σε ασθενείς με ήπια σύνδρομα αντίστασης στα ανδρογόνα²⁴.

Ο στόχος της ορμονικής θεραπείας στα υπογοναδικά αγόρια, πριν από την εμφάνιση της ήβης, είναι η ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου, η διέγερση της libido και της ικανότητας και η επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης του ύψους σε χρονική περίοδο παρόμοια με εκείνη των φυσιολογικών ατόμων²⁵. Η επιτάχυνση, πάντως, του ρυθμού αύξησης του ύψους δεν πρέπει να οδηγεί σε πρόωρη σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών, με τελικό αποτέλεσμα το βραχύ ανάστημα. Η έναρξη της σπερματογένεσης δεν αποτελεί πρόβλημα στα αγόρια με καθυστέρηση της ήβης. Μπορεί, όμως, να είναι ο κύριος θεραπευτικός στόχος σε ενήλικες, που προσέρχονται με απουσία ανάπτυξης των δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου και με υπογονιμότητα.

Ο στόχος, τέλος, της ορμονικής θεραπείας στους ενήλικες υπογοναδικούς άνδρες είναι η αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας και της φυσιολογικής συμπεριφοράς, η ολοκλήρωση της αρρενοποίησης και η διέγερση της σπερματογένεσης⁴.

Όσον αφορά το γενικό γηράσκοντα ανδρικό πληθυσμό δεν γίνεται προς το παρόν αποδεκτή η γενικευμένη θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη. Η αποδοχή μιας τέτοιας θέσης θα δημιουργούσε κινδύνους, χωρίς να υπάρχουν σημαντικά οφέλη²⁶⁻²⁸.

Τα ανδρογόνα αποτελούν την κύρια αγωγή για την έναρξη, ολοκλήρωση και διατήρηση των δευτερογενών χαρακτηρισμών του φύλου, καθώς και την

εμφάνιση σεξουαλικής λειτουργίας και συμπεριφοράς σε αγόρια πριν από την έναρξη της ήβης και σε άνδρες με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογοναδισμό^{25,29,30}. Στα αγόρια ή στους άνδρες με δευτεροπαθή υπογοναδισμό, η θεραπεία με γοναδοτροφίνες ή με GnRH θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για πρόκληση αρρενοποίησης, για διέγερση της libido και της ικανότητας και για επιτάχυνση του ρυθμού ανάπτυξης. Επειδή, όμως, η θεραπεία με γοναδοτροφίνες ή με GnRH έχει υψηλότερο κόστος και είναι πιο περίπλοκη από εκείνη με ανδρογόνα, εφαρμόζεται, συνήθως, σε άνδρες με δευτεροπαθή υπογοναδισμό, που προσέρχονται για υπογονιμότητα. Σπάνια, οι γοναδοτροφίνες ή η GnRH, χρησιμοποιούνται σε άνδρες για την αύξηση του μεγέθους των όρχεων ή γιατί προτιμούνται από τη θεραπεία με ανδρογόνα. Πρέπει, πάντως, να τονισθεί ότι προηγούμενη θεραπεία με ανδρογόνα δεν επηρεάζει αρνητικά επόμενη ορμική απάντηση στις γοναδοτροφίνες ή στη GnRH.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η θεραπεία με ανδρογόνα, με γοναδοτροφίνες ή με GnRH έχει απόλυτη αντένδειξη στους άνδρες με καρκίνο του προστάτη ή του μαστού, δεδομένου ότι προκαλεί ταχεία ανάπτυξη του όγκου και επιτάχυνση εμφάνισης μεταστάσεων στα οστά. Επιβάλλεται, λοιπόν, προσεκτική εξέταση του προστάτη [δακτυλική εξέταση, διορθικό υπερηχογράφημα, επίπεδα ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό] και των μαστών πριν από την έναρξη της ορμονικής θεραπείας στους μεγάλους σε ηλικία υπογοναδικούς άνδρες^{31,32}. Η μέτρηση των τιμών του PSA στον ορό μπορεί να φανεί χρήσιμη στους πιο ηλικιωμένους άνδρες, που εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη. Η ελαφρά καλοήθης υπερτροφία του προστάτη αποτελεί σχετική και όχι απόλυτη αντένδειξη θεραπείας με τεστοστερόνη³². Οι υπογοναδικοί άνδρες με ήπια κυστικά ενοχλήματα μπορεί να υποβληθούν σε θεραπεία με τεστοστερόνη, όχι όμως οι υπογοναδικοί άνδρες με προχωρημένα αποφρακτικά προβλήματα³². Η συνέχιση της θεραπείας με τεστοστερόνη επιβάλλει την ανά τρίμηνο ή ανά εξάμηνο παρακολούθηση των προστατικών δεικτών³².

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Η θεραπεία της ανδρογονοπενίας με ανδρογόνα πρέπει να καλύπτει τα εξής κριτήρια: α) να

επιτυγχάνει φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, διυδροτεστοστερόνης και οιστραδιόλης στον ορό, β) να αποκαθιστά τις κλινικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας των ανδρογόνων στα αγόρια πριν από την ήβη και στους άνδρες με υπογοναδισμό, γ) να είναι ασφαλής και να μην προκαλεί παρενέργειες από τον προστάτη, το ήπαρ, το αναπνευστικό και τα λιπίδια του ορού, και δ) η οδός χορήγησης να είναι απλή, τα μεσοδιαστήματα μεγάλα και να μην εμφανίζεται τοπικός πόνος ή ερεθισμός⁴.

Τελικά, πρέπει να επιλέγεται κάποιο σκεύασμα αξιόπιστο και χαμηλού κόστους. Δυστυχώς, τα υπάρχοντα σκευάσματα δεν πληρούν όλα τα παραπάνω κριτήρια και επί του παρόντος δεν υπάρχει ιδανική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης³.

Η τεστοστερόνη, όταν χορηγείται από το στόμα, απορροφάται γρήγορα, εισέρχεται στην πυλαία κυκλοφορία και διασπάται στα ηπατικά κύτταρα, με συνέπεια μικρό μόνο μέρος της φαρμακευτικής ουσίας να εισέρχεται στη γενική κυκλοφορία και τα επίπεδά της στον ορό να είναι χαμηλά. Η παρεντερική χορήγηση και η διαδερμική εμφύτευση τεστοστερόνης αποτελούν μεθόδους με προβλήματα απορρόφησης και τοπικής αντίδρασης, που τις καθιστούν μη πρακτικές. Έχουν, λοιπόν, γίνει προσπάθειες μετατροπής του μορίου της τεστοστερόνης για την παράκαμψη του ήπατος και για την παράταση της ανδρογονικής δράσης. Οι μετατροπές του μορίου της τεστοστερόνης είναι: α) εστεροποίηση του υδροξυλίου στη θέση 17β. Οι εστέρες της τεστοστερόνης (προπιονική, βαλεριανική, ενανθική, ενδεκανοϊκή, ισοβουτυρική τεστοστερόνη) έχουν υποκαταστήσει πλέον την τεστοστερόνη, γιατί χορηγούνται ενδομυϊκά και εξασφαλίζουν σταθερή απορρόφηση, η ταχύτητα της οποίας είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τον αριθμό των ατόμων άνθρακα του εστέρα, β) αλκυλίωση της ομάδας στη θέση 17α με τροποποιήσεις ή χωρίς τροποποιήσεις του δακτυλίου της τεστοστερόνης, και γ) τροποποίηση του δακτυλίου Α της τεστοστερόνης, χωρίς μετατροπές στη θέση 17 (διυδροτεστοστερόνη, μεστερολόνη)^{4,5}.

1. Εστεροποίηση του υδροξυλίου της τεστοστερόνης στη θέση 17β

Η εστεροποίηση του υδροξυλίου στη θέση 17β ελαττώνει την πολικότητα του μορίου της τεστοστερόνης⁵. Η αυξημένη διαλυτότητα του εστέρα της τεστοστερόνης στα λιπίδια επιβραδύνει το

ρυθμό απελευθέρωσής της στην κυκλοφορία από τα ελαιώδη ενέσιμα σκευάσματα, με αποτέλεσμα την επιμήκυνση της διάρκειας δράσης των σκευασμάτων αυτών. Ύστερα από την απορρόφηση, οι εστέρες της τεστοστερόνης υδρολύονται σε ελεύθερη τεστοστερόνη, που είναι βιολογικά δραστική και μεταβολίζεται όπως η ενδογενής ορμόνη. Λόγω της μικρής διασταυρούμενης αντίδρασης των εστέρων στις μετρήσεις, οι τιμές της τεστοστερόνης του ορού είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της θεραπείας⁴. Σήμερα, οι εστέρες της τεστοστερόνης, όπως η ενανθική (enanthate) και η συπιωνική (cypionate) τεστοστερόνη, είναι οι πλέον δραστικοί, ασφαλείς, πρακτικοί και μικρού κόστους ανάμεσα στα σκευάσματα που υπάρχουν και αποτελούν τη θεραπεία εκλογής των ανδρών με ανδρογονοπενία, οι οποίοι χρειάζονται θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη. Τα δύο αυτά σκευάσματα θεωρούνται ισοδύναμα, όσον αφορά τη διάρκεια δράσης και το θεραπευτικό αποτέλεσμα^{4,5}.

Στον ανδρικό υπογοναδισμό, η θεραπεία υποκατάστασης αρχίζει με τη χορήγηση ενανθικής ή συπιωνικής τεστοστερόνης, σε δόση 200 mg ενδομυϊκά, κάθε δύο εβδομάδες^{5,33}. Η ενδομυϊκή χορήγηση αυτών των εστέρων, σε δόση 200 mg, επιτυγχάνει φυσιολογικά ή υψηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα τεστοστερόνης μία με δύο ημέρες ύστερα από την ένεση, που ελαττώνονται κατά τις επόμενες δύο εβδομάδες και φθάνουν κάτω από τα φυσιολογικά όρια πριν από την επόμενη χορήγηση³³. Η χορήγηση 100 mg την εβδομάδα ή 300 mg κάθε τρεις εβδομάδες ενδομυϊκά μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί σε υπογοναδικούς άνδρες, με «τίμημα», όμως, τις συχνότερες ενέσεις ή τις μεγαλύτερες διακυμάνσεις των επιπέδων της τεστοστερόνης του ορού αντίστοιχα³³.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας υποκατάστασης εκτιμάται αρχικά από την κλινική απάντηση των ασθενών. Μολονότι υπάρχει μεγάλο εύρος απαντήσεων, οι περισσότεροι υπογοναδικοί άνδρες παρουσιάζουν διέγερση της libido και της ικανότητας εμφάνισης σεξουαλικής δραστηριότητας, βελτίωση της συναισθηματικής κατάστασης και αύξηση των επιπέδων ενέργειας και επιθετικότητας κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων ή των πρώτων μηνών της θεραπείας. Ο αιματοκρίτης, η τρίχωση του σώματος, η μυϊκή και οστική μάζα αυξάνονται κατά τους επόμενους μήνες ή χρόνια. Σε ανώριμους ευνουχοϊδικούς άνδρες, η θεραπεία υποκατάστασης διεγείρει επίσης την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηρισμών

του φύλου και, εάν οι επιφύσεις είναι ακόμη ανοικτές, τη σύγκλιση των επιφύσεων στο χρονικό αυτό διάστημα⁴.

Ο στόχος της θεραπείας είναι τα επίπεδα της τεστοστερόνης να κυμαίνονται γύρω από τη μέση φυσιολογική τιμή (270-1100 ng/dl) μία εβδομάδα ύστερα από τη χορήγηση και να βρίσκονται πάνω από το χαμηλότερο φυσιολογικό όριο αμέσως πριν από την επόμενη ένεση²⁵. Σε μερικούς υπογοναδικούς άνδρες, στους οποίους χορηγούνται εστέρες της τεστοστερόνης, οι μεγάλες διακυμάνσεις της τεστοστερόνης στον ορό μεταξύ των ενέσεων προκαλούν ενοχλητικές μεταβολές στη σεξουαλική λειτουργία και στον ψυχισμό του αρρώστου. Οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για μείωση της σεξουαλικής λειτουργίας μερικές ημέρες πριν από τη επόμενη ένεση, χρονικό διάστημα κατά το οποίο τα επίπεδα της τεστοστερόνης του ορού είναι χαμηλότερα από το κατώτερο φυσιολογικό όριο. Στους ασθενείς αυτούς, το μεσοδιάστημα χορήγησης της τεστοστερόνης πρέπει να ελαττωθεί από δύο εβδομάδες σε δέκα ημέρες. Ειδικότερα, σε άνδρες με μακροχρόνιο βαρύ υπογοναδισμό, οι σεξουαλικές μεταβολές και οι μεταβολές της συμπεριφοράς, που προκαλούνται από τη θεραπεία, μπορεί να είναι ενοχλητικές και στους ασθενείς και στις συντρόφους τους. Η ενημέρωση των ασθενών και των συντρόφων τους, πριν από τη θεραπεία, βοηθάει στην αποφυγή τέτοιων προβλημάτων⁴.

Σε περιπτώσεις που δεν χρειάζεται πλήρης θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, όπως σε πιο ηλικιωμένους υπογοναδικούς άνδρες με συμπτωματική χρόνια απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστης από καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, η χορήγηση χαμηλών δόσεων ανδρογόνων μπορεί να γίνει προοδευτικά, με ενανθική ή συπιωνική τεστοστερόνη, σε δόση 50-100 mg ενδομυϊκά, κάθε δύο εβδομάδες²⁵. Επίσης, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί εστέρας βραχείας δράσης, όπως η προπιονική τεστοστερόνη, σε δόση 25-50 mg ενδομυϊκά, τρεις φορές την εβδομάδα, με προσεκτικό έλεγχο του προστάτη. Μολονότι απαιτούνται συχνές ενέσεις, η μικρότερη διάρκεια δράσης του σκευάσματος αυτού επιτρέπει την ταχύτερη απόσυρση του ανδρογόνου, εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αναπτυχθεί απόφραξη ή οζίδιο στον προστάτη ύποπτο για καρκίνο.

Η θεραπεία με ανδρογόνα σε αγόρια με υπογοναδισμό, πριν από την έναρξη της ήβης, πρέπει να αρχίζει ύστερα από τη συμπλήρωση του 14ου έτους της ηλικίας. Εφόσον, όμως, η καθυστέρηση

της έναρξης της ήβης προκαλεί συναισθηματικά προβλήματα στα αγόρια και στις οικογένειές τους, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει νωρίτερα. Σε αγόρια με υπογοναδισμό, η διάκριση ανάμεσα στη ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της ήβης και στον υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό είναι συνήθως δύσκολη²⁵. Επίσης, σε νεαρά αγόρια με καθυστέρηση της ήβης και μεγάλη καθυστέρηση της οστικής ηλικίας, οι υψηλές δόσεις ανδρογόνων ενδέχεται να προκαλέσουν πρόωγη σύγκλιση των επιφύσεων και να οδηγήσουν τελικά σε βραχύ ανάστημα. Για τους λόγους αυτούς, η θεραπεία με ανδρογόνα σε αγόρια με καθυστέρηση της ήβης αρχίζει, συνήθως, με χαμηλές δόσεις ενανθικής ή συπιωνικής τεστοστερόνης και συγκεκριμένα με 50-100 mg ενδομυϊκά το μήνα^{25,30}. Η μηνιαία ενδομυϊκή χορήγηση των εστέρων της τεστοστερόνης προκαλεί ήπια αρρενοποίηση και διέγερση της ανάπτυξης των μακρών οστών, χωρίς να παρεμβάλλεται στην αυτόματη έναρξη της ήβης. Για την ολοκλήρωση, βέβαια, της αρρενοποίησης απαιτούνται συνήθως υψηλότερες δόσεις σε συχνότερα χρονικά διαστήματα. Έτσι, η δοσολογία αυξάνεται σε 50-100 mg ενδομυϊκά κάθε δύο εβδομάδες και στη συνέχεια σε 200 mg κάθε δύο εβδομάδες για ένα έως δύο χρόνια, χρονικό διάστημα παρόμοιο με εκείνο της έναρξης και ολοκλήρωσης της αυτόματης ήβης. Οι υψηλές αυτές δόσεις χορηγούνται για έξι περίπου μήνες στις περιπτώσεις με πιθανή ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της ήβης. Ακολουθεί διάστημα τριών έως έξι μηνών χωρίς θεραπεία για ενδεχόμενη αυτόματη έναρξη της ήβης⁴.

Η πρώτη κλινική ένδειξη αυτόματης έναρξης της ήβης είναι η αύξηση του όγκου των όρχεων (>8 cm³)³⁰. Η αύξηση των επιπέδων της LH και της τεστοστερόνης στον ορό (αρχικά τη νύχτα) είναι επίσης συμβατή με αυτόματη έναρξη της ήβης. Εφόσον δεν υπάρξει αυτόματη έναρξη της ήβης, επιβάλλεται ακόμη μία συνεδρία θεραπείας με ανδρογόνα. Καμιά από τις προαναφερθείσες δοσολογίες ανδρογόνων δεν καταστέλλει το τελικό ανάστημα, εάν η παρακολούθηση είναι σωστή.

Σκευάσματα που περιέχουν εστέρες της τεστοστερόνης με βραχυχρόνια και μακροχρόνια δράση έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία υποκατάστασης σε υπογοναδικούς άνδρες³⁰. Σε σύγκριση με την ενανθική ή συπιωνική τεστοστερόνη, τα σκευάσματα αυτά ύστερα από ενδομυϊκή χορήγηση, προκαλούν υψηλότερη αρχική αύξηση και εντονότερες διακυμάνσεις της τεστοστερόνης στον ορό, χωρίς να εμφανίζουν μεγαλύτερη διάρκεια

δράσης. Έτσι, λοιπόν, δεν αποτελούν την πρώτη επιλογή στη θεραπεία υποκατάστασης των υπογοναδικών ανδρών.

Η ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη είναι εστέρας της τεστοστερόνης, δραστικός από το στόμα, που έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των υπογοναδικών ανδρών^{34,35}. Η δομή του μορίου της επιτρέπει την απορρόφηση από το γαστρεντερικό δια της λέμφου. Στη συνέχεια, εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία, έτσι ώστε να παρακάμπτεται η αρχική διέλευση από το ήπαρ. Οι πολύ μεγάλες διακυμάνσεις τόσο των τιμών της τεστοστερόνης στον ορό όσο και της κλινικής απάντησης, τα υψηλά επίπεδα διυδροτεστοστερόνης (λόγω έντονης δραστηριότητας της εντερικής 5α-αναγωγής), η ανάγκη χορήγησης υψηλών και συχνών δόσεων και οι ενοχλητικές, μολονότι σπάνιες, παρενέργειες από το γαστρεντερικό, περιορίζουν τη χρήση της ενδεκανοϊκής τεστοστερόνης για μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης των υπογοναδικών ανδρών. Όμως, το σκεύασμα αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε χαμηλές δόσεις, ως συμπληρωματική θεραπεία με ανδρογόνα, σε περιπτώσεις που δεν είναι απαραίτητη η πλήρης θεραπεία υποκατάστασης⁴.

2. Διαδερμική χορήγηση τεστοστερόνης από το όσχεο

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιήθηκε η διαδερμική χορήγηση ανδρογόνων από το όσχεο. Ο τρόπος αυτός χορήγησης, αποτέλεσε εναλλακτική λύση των εστέρων της τεστοστερόνης σε επιλεγμένους ασθενείς. Στους υπογοναδικούς άνδρες, εφαρμόζεται το πρωί στο όσχεο επίθεμα που περιέχει τεστοστερόνη, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης ορού στα φυσιολογικά όρια δύο με τέσσερις ώρες αργότερα και την προοδευτική πτώση των τιμών της ορμόνης κατά τις επόμενες ώρες, όπως ακριβώς συμβαίνει με την ενδογενή τεστοστερόνη στους νεαρούς ενήλικες³⁷. Τα επίθεμα διατίθενται σε δύο μεγέθη, των 40 και των 60 cm², τα οποία απελευθερώνουν τέσσερα και έξι mg τεστοστερόνης την ημέρα αντίστοιχα. Το μικρό μέγεθος χρησιμοποιείται σε άνδρες με μικρό όσχεο. Το επίθεμα τοποθετείται για 22-24 ώρες την ημέρα και η θεραπεία διαρκεί έξι έως οκτώ εβδομάδες, για να ελεγχθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η μακροχρόνια καθημερινή θεραπεία, που προκαλεί μόνο μικρό τοπικό ερεθισμό, οδηγεί σε φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης ορού και σε ικανοποιητική κλινική

απάντηση στους υπογοναδικούς άνδρες. Ο τρόπος αυτός χορήγησης της τεστοστερόνης δεν έχει πλήρως εκτιμηθεί σε υπογοναδικά αγόρια μικρότερα των 18 ετών⁴.

Η διαδερμική χορήγηση τεστοστερόνης είναι ευκολότερη και η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ορμόνης είναι ευνοϊκότερα από εκείνα των εστέρων της τεστοστερόνης. Το επίθεμα εφαρμόζεται καθημερινά στο καθαρό και ξυρισμένο όσχεο που έχει ικανοποιητικό μέγεθος^{36,37}. Ο τρόπος αυτός χορήγησης της τεστοστερόνης, μπορεί να μην είναι αποτελεσματικός σε μη συνεργάσιμους άνδρες ή σε άνδρες με μικρό όσχεο. Επιπλέον, η διυδροτεστοστερόνη του ορού είναι υψηλή σε σχέση με την τεστοστερόνη και ενδεχομένως πάνω από τα φυσιολογικά όρια, λόγω της μεγάλης δραστηριότητας της 5α-αναγωγής στο όσχεο. Μολονότι οι μακροπρόθεσμες συνέπειες, εφόσον υπάρχουν, των υψηλών επιπέδων της διυδροτεστοστερόνης για μεγάλο χρονικό διάστημα δεν είναι γνωστές, είναι απαραίτητος ο έλεγχος των επιπλοκών, ιδιαίτερα από τον προστάτη³⁸. Σημειώνεται ότι η διαδερμική οσχεϊκή χορήγηση τεστοστερόνης έχει υψηλότερο κόστος από τις ενέσεις των εστέρων της.

3. Εμφυτεύματα τεστοστερόνης

Τα υποδόρια εμφυτεύματα σφαιριδίων τεστοστερόνης έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία υποκατάστασης σε υπογοναδικούς άνδρες^{34,38}. Εμφύτευση τριών έως έξι σφαιριδίων των 200 mg, οδηγεί σε απελευθέρωση τεστοστερόνης με τέτοιο ρυθμό, ώστε τα επίπεδα της ορμόνης να διατηρούνται στα φυσιολογικά όρια για τέσσερις έως έξι μήνες. Παρά την ευνοϊκή φαρμακοκινητική του, το σκεύασμα δε χρησιμοποιείται συχνά και δύσκολα γίνεται αποδεκτό από τους υπογοναδικούς άνδρες, δεδομένου ότι απαιτείται μικρή χειρουργική επέμβαση για την τοποθέτηση των σφαιριδίων και ο αριθμός των σφαιριδίων που χρησιμοποιούνται είναι μεγάλος. Έτσι, υπάρχει πιθανότητα απόρριψης των σφαιριδίων και κίνδυνος δημιουργίας τοπικού αιματώματος, φλεγμονής και ίνωσης^{34,38,39}.

4. Αλκυλίωση της ομάδας της τεστοστερόνης στη θέση 17α

Η αλκυλίωση του μορίου της τεστοστερόνης στη θέση 17α συνδυάζεται συχνά με τροποποίηση του δακτυλίου της ορμόνης, έτσι ώστε να επιβραδύνεται ο ηπατικός μεταβολισμός και να παρα-

μένουν δραστικά επίπεδα του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία, όταν το φάρμακο λαμβάνεται από το στόμα ή από το έντερο. Τα αλκυλιωμένα παράγωγα της τεστοστερόνης, όταν λαμβάνονται από το στόμα είναι ασθενή ανδρογόνα, με αποτέλεσμα να μην είναι κατάλληλα για πλήρη θεραπεία υποκατάστασης²⁵. Ακόμη, σε σύγκριση με τους εστέρες της τεστοστερόνης, ασκούν τοξική δράση στο ήπαρ και το κόστος τους είναι υψηλότερο. Επιπλέον, η αλκυλιωμένη ομάδα στη θέση 17α δεν αποσπάται από το μόριο της τεστοστερόνης παρά μόνο στα όργανα στόχους, με αποτέλεσμα τα επίπεδα της τεστοστερόνης στον ορό να μην είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της θεραπείας. Τα σκευάσματα, λοιπόν, αυτά, λόγω της μεγαλύτερης τοξικότητας, του υψηλότερου κόστους και της μικρότερης δραστικότητας από τους εστέρες της τεστοστερόνης, δεν πρέπει να χορηγούνται για θεραπεία υποκατάστασης σε υπογοναδικούς άνδρες.

5. Νέα σκευάσματα τεστοστερόνης

Για να αποφευχθούν οι μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό, που παρατηρούνται όταν χορηγούνται εστέρες της τεστοστερόνης, έχουν ελεγχθεί και χρησιμοποιηθεί νέα σκευάσματα ανδρογόνων. Τα μικροσφαιρίδια της τεστοστερόνης αποτελούνται από μη τροποποιημένη τεστοστερόνη, που είναι έγκλειστη σε ειδική ουσία και θα μπορούσαν να αποτελέσουν νέα μέθοδο θεραπείας υποκατάστασης για τους υπογοναδικούς άνδρες. Η ενδομυϊκή χορήγηση του σκευάσματος αυτού επιτρέπει την απελευθέρωση τεστοστερόνης, με ρυθμό 6 mg την ημέρα, έτσι ώστε τα επίπεδα της ορμόνης στον ορό να κυμαίνονται γύρω από τη μέση φυσιολογική τιμή και τα επίπεδα της διυδροτεστοστερόνης και της οιστραδιόλης να είναι φυσιολογικά για 10-11 εβδομάδες⁴⁰. Εντούτοις, το πρόβλημα των ενέσεων, που πρέπει να γίνονται βαθιά ενδομυϊκά, και οι σχετικά μεγάλες διακυμάνσεις στη βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη περιορίζουν προς το παρόν τη χρήση των σκευασμάτων αυτών για μακροχρόνια θεραπεία με ανδρογόνα.

Ένας νέος εστέρας μακράς δράσης της τεστοστερόνης στη θέση 17β (testosterone buciclate) ανακαλύφθηκε πρόσφατα και ελέγχθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Ενδομυϊκή χορήγηση του εστέρα αυτού, σε δόση 600 mg, σε υπογοναδικούς άνδρες έχει ως αποτέλεσμα την

επίτευξη επιπέδων τεστοστερόνης ορού στα χαμηλότερα φυσιολογικά ή κάτω από τα φυσιολογικά όρια για 12 περίπου εβδομάδες⁴¹. Τα χαμηλά επίπεδα της τεστοστερόνης του ορού, που επιτυγχάνονται με τη χορήγηση του σκευάσματος αυτού, και ο μεγάλος όγκος του φαρμάκου αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες για την ευρεία χρήση του.

Η διαδερμική εξωοσχεϊκή χορήγηση τεστοστερόνης εκτιμήθηκε πρόσφατα για θεραπεία υποκατάστασης σε υπογοναδικούς άνδρες⁴². Το σύστημα αυτό αποτελείται από μείγμα τεστοστερόνης και ουσιών που επιτρέπουν τη διάχυση της ορμόνης στο αποκόλλητο στοιχείο, το οποίο μπορεί να εφαρμοστεί σε κάθε επιφάνεια του δέρματος (κοιλιά, στήθος, πλάτη, μηρός). Στους υπογοναδικούς άνδρες, η καθημερινή εφαρμογή δύο στοιχείων το βράδυ οδηγεί σε απελευθέρωση 4-7 mg τεστοστερόνης την ημέρα, που αυξάνουν τα επίπεδα της ορμόνης στα φυσιολογικά όρια. Η πτώση στη συνέχεια των τιμών της τεστοστερόνης, μιμείται την ημερήσια διακύμανση της ορμόνης, που παρατηρείται σε νεαρούς φυσιολογικούς άνδρες⁴³. Σε αντίθεση με τα οσχεϊκά διαδερμικά επιθέματα, τα επίπεδα της διυδροτεστοστερόνης του ορού παραμένουν στα φυσιολογικά όρια με το σύστημα αυτό. Σε μελέτες, που έγινε μακροχρόνια διαδερμική εξωοσχεϊκή χορήγηση τεστοστερόνης, σε υπογοναδικούς άνδρες, τα επίπεδα της τεστοστερόνης του ορού ήταν φυσιολογικά και οι κλινικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας των ανδρογόνων αποκαταστάθηκαν, χωρίς να εμφανιστούν ιδιαίτερες επιπλοκές, εκτός ενός τοπικού ερεθισμού του δέρματος.

Η υπογλώσσια χορήγηση τεστοστερόνης (με hydroxy-propyl-b-cyclodextrin) σε υπογοναδικούς άνδρες, προκαλεί ταχεία αύξηση και ταχεία πτώση των επιπέδων της ορμόνης, που διαρκούν για δύο περίπου ώρες, όσο ένα φυσιολογικό εκκριτικό επεισόδιο της τεστοστερόνης⁴⁴. Ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής του σκευάσματος και η πικρή του γεύση περιορίζουν τη χρησιμότητά του για μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης σε υπογοναδικούς άνδρες.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΕΣ

Η θεραπεία με γοναδοτροφίνες είναι αποτελεσματική μόνο σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπογοναδισμό. Αποτελεί, λοιπόν, βασική προϋπόθεση για την έναρξη της θεραπείας με γοναδοτροφίνες η διάγνωση του υπογοναδοτροφικού

υπογοναδισμού. Η hCG χρησιμοποιείται μερικές φορές αντί της τεστοστερόνης για την έναρξη της ήβης σε αγόρια ή για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας των ανδρογόνων σε άνδρες με δευτεροπαθή υπογοναδισμό. Η κύρια, όμως, ένδειξη της θεραπείας με γοναδοτροφίνες είναι η έναρξη και η διατήρηση της σπερματογένεσης σε υπογοναδοτροφικούς άνδρες, που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά^{45,46}.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ GnRH

Η χορήγηση GnRH κατά ώσεις, που επιτυγχάνεται με προγραμματισμένη φορητή αντλία έγχυσης, έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ομάδας ανδρών με δευτεροπαθή υπογοναδισμό, λόγω υποθαλαμικής βλάβης. Οι άνδρες με ιδιοπαθή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (IHH) ή με σύνδρομο Kalmann (IHH με ανοσμία ή υποσμία), που εμφανίζουν ανεπάρκεια έκκρισης GnRH, αποτελούν την κύρια ομάδα των ασθενών στους οποίους χορηγείται GnRH⁴⁷⁻⁵⁰. Μολονότι οι άνδρες αυτοί απαντούν και στις γοναδοτροφίνες, η κατά ώσεις χορήγηση GnRH, που μιμείται τον ενδογενή ρυθμό έκκρισης της ορμόνης, θεωρείται πιο λογική θεραπεία.

Σε σύγκριση με τις γοναδοτροφίνες, η κατά ώσεις χορήγηση GnRH οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση του όγκου των όρχεων, σε ταχύτερη έναρξη της σπερματογένεσης, σε χαμηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης ορού και σε σπανιότερη εμφάνιση γυναικομαστίας, όχι, όμως, στην παραγωγή υψηλότερου αριθμού σπερματοζωαρίων⁵¹. Το κόστος της θεραπείας με GnRH είναι παρόμοιο με εκείνο των γοναδοτροφινών. Λόγω της μεγαλύτερης πολυπλοκότητας της μακροχρόνιας θεραπείας με GnRH, η αγωγή αυτή χρησιμοποιείται σε άνδρες με IHH υψηλότερου πνευματικού επιπέδου, που μπορούν να ελέγχουν τα προβλήματα από την αντλία έγχυσης, ή σε άνδρες που δεν απαντούν στη θεραπεία με γοναδοτροφίνες⁵².

ΆΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Εκτός από τη χορήγηση ορμονών, η θεραπεία των ανδρών με ανδρογονοπενία πρέπει να κατευθύνεται και στη νόσο που προκαλεί την ανεπάρκεια των γονάδων, εφόσον, βέβαια, η νόσος είναι αναστρέψιμη. Η θεραπεία της υποκείμενης συστηματικής νόσου, για παράδειγμα, που προκαλεί καθυστέρηση της ήβης στα αγόρια ή υπογοναδισμό στους ενήλικες, θα μπορούσε να παρακάμψει

την ανάγκη ορμονικής θεραπείας⁴⁶. Ακόμη, οι άνδρες με δευτεροπαθή υπογοναδισμό, λόγω χωροκατακτητικής βλάβης στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση, ενδέχεται να παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις (διαταραχές ή απώλεια οπτικών πεδίων), για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται νευροχειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, η ανεπάρκεια έκκρισης άλλων ορμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης αντιμετωπίζεται με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Τέλος, η υπερέκκριση κάποιας ορμόνης από την υπόφυση (υπερπρολακτιναιμία), είναι δυνατό να απαιτηθεί συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή ή και χειρουργική επέμβαση. Τονίζεται ότι η πλειοψηφία των ανδρών με πρωτοπαθή υπογοναδισμό, που εμφανίζουν κυρίως μεμονωμένη βαριά διαταραχή της σπερματογένεσης (ιδιοπαθής ολιγοασθενο-τερατοσπερμία ή αζωοσπερμία), δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με ορμονική θεραπεία⁴.

Η μεγάλη ανάπτυξη των μαστών και ο μικρός όγκος των όρχεων ενδέχεται να προκαλέσουν έντονες ψυχικές διαταραχές σε μερικούς υπογοναδικούς άνδρες. Η μεγάλη ανάπτυξη των μαστών είναι μη αναστρέψιμη κατάσταση και μπορεί να επιδεινωθεί με τη θεραπεία του υπογοναδισμού. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται πλαστική χειρουργική επέμβαση. Σε μερικούς άνδρες με δευτεροπαθή υπογοναδισμό, οι γοναδοτροφίνες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση του όγκου των όρχεων. Οι γοναδοτροφίνες, όμως, δεν οδηγούν σε αύξηση του όγκου των όρχεων σε άνδρες με πρωτοπαθή υπογοναδισμό. Σε ορισμένους άνδρες της τελευταίας ομάδας, ενδείκνυται χειρουργική τοποθέτηση πλαστικών μοντέλων, σε σχήμα και όγκο ανάλογα με εκείνα φυσιολογικών όρχεων⁴.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Η χρήση των εστέρων της τεστοστερόνης για θεραπεία υποκατάστασης των ανδρών με ανδρογονοπενία γίνεται συνήθως καλά ανεκτή και οι σοβαρές παρενέργειες είναι σπάνιες. Προκαλεί, πάντως, μικρή αύξηση του βάρους ως αποτέλεσμα των αναβολικών δράσεων και της κατακράτησης νατρίου και ύδατος από την τεστοστερόνη. Λόγω της κατακράτησης νατρίου και ύδατος, οι ασθενείς με υποκλινικές οίδηματώδεις καταστάσεις (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο) μπορεί να αναπτύξουν έντονο οίδημα κατά τη διάρκεια της θερα-

πείας με τεστοστερόνη. Σε υπογοναδικά αγόρια πριν από την εφηβεία, που υποβάλλονται σε θεραπεία με τεστοστερόνη για την έναρξη της ήβης, αναπτύσσεται συχνά ακμή, που ανταποκρίνεται στην τοπική θεραπεία και στα αντιβιοτικά και που υποχωρεί συνήθως από μόνη της. Η κατακράτηση ούρων από διόγκωση του προστάτη σε άνδρες με καλοήγη υπερπλασία του αδένου είναι πολύ σπάνια, εκτός από τις περιπτώσεις που συνυπάρχει καρκίνος του προστάτη^{53,54}. Η υπερβολική διέγερση της επιθυμίας για σεξουαλική επαφή και της ικανότητας, είναι πολύ σπάνιες παρενέργειες και παρατηρούνται, συνήθως, σε νεαρά αγόρια και σε άνδρες με βαρύ και μακροχρόνιο υπογοναδισμό.

Η διέγερση της ερυθροποίησης από την τεστοστερόνη, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική ερυθροκυτταραιμία, που ενδεχομένως να απαιτήσει ελάττωση της δόσης της τεστοστερόνης ή και αφαίμαξη. Η παρενέργεια αυτή, συμβαίνει συχνότερα σε άνδρες με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η υποξία, λόγω χρόνιας πνευμονοπάθειας και η άπνοια ύπνου. Οι δόσεις υποκατάστασης με τεστοστερόνη μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την άπνοια που παρατηρείται κατά τον ύπνο⁵⁵. Εάν οι κλινικές εκδηλώσεις της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου αναπτυχθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεστοστερόνη, πρέπει να γίνει μελέτη του ύπνου και να διακοπεί η τεστοστερόνη ή να μειωθεί η δόση της. Η HDL-χοληστερόλη του ορού ελαττώνεται κατά 10 έως 15% κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεστοστερόνη²⁹. Σημειώνεται ότι τα αλκυλιωμένα παράγωγα της τεστοστερόνης στη θέση 17α προκαλούν πολύ μεγαλύτερη μείωση της HDL-χοληστερόλης από ό,τι οι εστέρες της⁵⁶.

Με την αρωματοποίηση της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη στους περιφερικούς ιστούς, είτε η θεραπεία γίνεται με εστέρες της τεστοστερόνης ή με οσχεϊκά διαδεσμικά επιθέματα, παρατηρείται αύξηση των τιμών όχι μόνο της τεστοστερόνης αλλά και της οιστραδιόλης του ορού. Η σχέση, πάντως, της οιστραδιόλης προς την τεστοστερόνη (E_2/T) παραμένει φυσιολογική. Μερικές φορές, κατά τη θεραπεία με τεστοστερόνη, αναπτύσσεται γυναικομαστία, ιδιαίτερα σε αγόρια πριν από την εμφάνιση της ήβης και σε άνδρες με προδιαθεσικούς παράγοντες (κίρρωση ήπατος). Η γυναικομαστία φαίνεται ότι προκαλείται από την αύξηση της σχέσης E_2/T , μολονότι μεταβολή της σχέσης αυτής στις περιπτώσεις με γυναικομαστία δεν έχει αποδειχθεί⁴.

Τα αλκυλιωμένα παράγωγα της τεστοστερόνης στη θέση 17α, τα οποία λαμβάνονται από το στόμα, έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν τοξική βλάβη στο ήπαρ²⁷. Αντίθετα, οι εστέρες της τεστοστερόνης δεν προκαλούν τοξική βλάβη στο ήπαρ. Μερικές φορές, η ενδομυϊκή ένεση των εστέρων της τεστοστερόνης μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό και κνησμό και πολύ σπάνια αλλεργική αντίδραση, που οφείλεται στα έκδοχα του σκευάσματος⁴.

ABSTRACT

Panidis D, Kourtis A. Substitution treatment of andropenia. Hippokratia 1999, 3 (3): 104-115

The goals of hormonal treatment of andropenia depend upon the stage of sexual development in which gonadal failure occurs. Androgen replacement therapy is used to induce and maintain normal secondary sexual characteristics, sexual function, and behavior in pre-pubertal boys and men with either primary or secondary hypogonadism. Parenteral testosterone esters are the most effective, safe, practical, and inexpensive androgen preparations available for this purpose. They are the treatment of choice for androgen replacement therapy. In boys or men with secondary hypogonadism gonadotropin or GnRH therapy may be used instead of testosterone therapy to stimulate endogenous testosterone production. Because of their greater expense and complexity, however, these modalities are usually reserved for men with gonadotropic deficiency, who desire fertility and in whom spermatogenesis must be initiated and maintained.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adamopoulos DA. Letter to the editor: Andropenia a more appropriate term for failing reproductive function in aging male. *The aging male* 1998, 1:149
2. Παπαδήμας Ι, Κιούρας Σ, Μανταλενάκης Σ. Η ανδροπενία στο γηράσκοντα άνδρα. *Εφηβ Γυν Αναπ Εμμη* 1999, 11: 276-283
3. Πανίδης Δ. Θεραπευτική αντιμετώπιση του ανδρικού υπογοναδισμού. *Ανήρ* 1998, 2: 20-31
4. Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1994, 23: 857-875
5. Matsumoto AM. The testis and male dysfunction. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennet JC (eds). *Cecil Textbook of Medicine*, ed 19, WB Saunders, Philadelphia, 1992, pp 1333-1408.
6. Martin du Pan RC, Campana A. Physiology of spermatogenic arrest. *Fertil Steril* 1993, 60: 937-948
7. De Nicola P. *Geriatrics: a textbook*. 1989, Schwer, Stuttgart

8. Vermeulen A. Androgens in the aging male- clinical review 24. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73: 221-224
9. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1821-1826
10. Vermeulen A. Some reflections on the endocrinology of the aging male. *The aging male* 1998, 1: 163-169
11. Gray A, Beline JA, McKinley JB, Longcope C. An examination of research design effects on the association testosterone and male aging: the results of meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1991, 44: 671-684
12. Gray A, Feldman HA, McKinley JB, et al. Age, disease and changing sex hormones levels in middle-age men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73: 1016-1025
13. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men. Effect of age, life style, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 59: 955-961
14. Plymate SR, Tenover JS, Bremmer WJ. Circadian variation in testosterone, sex hormone binding globulin and non-sex hormone binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J Androl* 1989, 10: 366-371
15. Tenover J, Matsumoto A, Plymate S, et al. The effects of aging in normal men on bio-available testosterone and luteinizing hormone secretion: Response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 65: 1118-1126
16. Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillere's Clin Endocrinol Metab* 1997, 11: 289-309
17. Bremmer WJ, Viteilo MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 56: 1278
18. Harman SM, Tsitouras DD. Reproductive hormones in aging men. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotrophin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51: 35-36
19. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, et al. Leydig cells numbers, daily sperm production and serum gonadotrophin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 55: 756-759
20. Turner HE, Wass JA. Gonadal function in systemic disease. *Clin Endocrinol* 1997, 47: 379-403
21. Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, et al. reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 55: 676-681
22. Burstein S, Grumbach MM, Kaplan SL. Early determination of androgen responsiveness is important in the management of microphallus. *Lancet* 1979, 2: 983-984
23. Gearhart JP, Jefts RD. The use of parenteral testosterone therapy in genital reconstructive surgery. *J Urol* 1987, 138: 1077-1081
24. Price P, Wass JM, Griffin JE. High-dose androgen therapy in male pseudohermaphroditism due to 5 α -reductase deficiency and disorders of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1984, 74: 1496-1499
25. Matsumoto AM. Clinical use and abuse of androgens and antiandrogens. In: Becker KL (ed). *Principles and practice of Endocrinology and metabolism*, JB Lippincott, Philadelphia, 1990, pp 991-1012
26. Christensen RB, Matsumoto AM, Bremmer WJ. Idiopathic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome). *The Endocrinologist* 1992, 2: 332-338
27. Ishak KG, Zimmerman HJ. Hepatotoxic effects of anabolic/androgenic steroids. *Sem Liver Dis* 1987, 7: 230-237
28. Snyder PJ. Hypogonadotropic hypogonadism: Gonadotropin therapy. In: Bardin CW (ed). *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, ed5, Mosby, ST Louis 1994, pp 300-351
29. Bhasin S. Androgen treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 1204-1209
30. Wu PW. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse. *Baillere's Clin Endocrinol Metab* 1992, 6: 373-378
31. Schroder FH. The prostate and androgens: the risk of supplementation. In: Oddens BJ, Vermeulen A (eds). *Androgens and the Aging male*. New York, Parthenon Publishing Group 1996, p 191
32. Canadian practice recommendations for screening, monitoring and treating men affected by andropause or partial androgen deficiency. *The aging male* 1998, 1: 213-218
33. Snyder PL, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51: 1335-1339
34. Conway AJ, Boylan LM, Howe C. Randomized clinical trial of testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Int J Androl* 1988, 11: 247-252
35. Partch CJ, Weinbauer GF, Fang R, Nieslad E. Injectable testosterone undecanoate has more favorable pharmacokinetics and pharmacodynamics than testosterone enanthate. *Eur J Endocrinol* 1995, 132: 514-519
36. Findlay JC, Place V, Snyder PJ. Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68: 369-373
37. Place BA, Atkinson L, Prather DA. Transdermal testosterone replacement through genital skin. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone Action, Deficiency, Substitution*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1990, pp: 165-197
38. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of testosterone pellets in man. *J Clin Metab* 1990, 71: 216-221
39. Imai K, Yamanake H, Mashimo M, et al. Testosterone replacement therapy for male hypogonadism with a radiation-polymerized testicular prosthesis. *Int J Urol* 1997, 4: 157-162
40. Bhasin S, Swerdloff RS, Steiner B. A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonadal levels of testosterone for 10-11 weeks in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74: 75-80
41. Behre HM, Nieslag E. Testosterone buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75: 1204-1210
42. Meikle AW, Maxer NA, Moellimer JF. Enhanced transdermal delivery of testosterone across nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74: 623-628

43. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72: 1054-1059
44. Struenkel CA, Dudley RE, Yen SSC. Subclinical administration of testosterone-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex stimulates episodic androgen release in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72: 1054-1059
45. Snyder PJ. Hypogonadotropic Hypogonadism: Gonadotropin therapy. In: Bardin CW (ed). *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, ed 5, Mosby, St Louis 1994: 300-351
46. Panidis D, Rouso D, Skiadopoulos S, et al. Hypothalamic-pituitary deficiency after Weil's syndrome. *Fertil Steril* 1994, 62: 1077-1079
47. Christensen RB, Matsumoto AM, Bremner WJ. Idiopathic hypogonadism with anosmia (Kalmann's Syndrome). *The Endocrinologist* 1992, 2: 332-338
48. Witcomb RW, Crowley Jr WF. Diagnosis and treatment of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70: 3-9
49. Hoffman AR, Crowley Jr WF. Induction of puberty in men by long-term administration of low dose gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*, 1982, 307: 1237-1242
50. Spratt DI, Finkelstein JS, O'Dea LS. Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: A model for studies of the hormone's physiological doses of pulsatile versus continuous LHRH administration. *Int J Androl* 1991, 14: 23-29
51. Scopohl J, Mehitretter G, von Zumbach R. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril* 1991, 1143-1148
52. Delmarre-van Der Waal HA. Induction of testicular growth and spermatogenesis by pulsatile. Intravenous administration of gonadotrophin-releasing hormone in patients with hypogonadism. *Clin endocrinol (Oxf)* 1993, 38: 473-479
53. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin e4ndocrinol (Oxf)* 1994, 40: 34-39
54. Jackson JA, Waxman J, Spiekerman AM. Prostatic complication of testosterone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1989, 149: 2365-2368
55. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1986, 61: 618-623
56. Thomson PD, Cullinane EM, Sady SP. Contrasting effects of anabolic/androgenic steroids. *Sem Liver Dis* 1987, 7: 230-237

Αλληλογραφία

A. Κούρτης

Αριστοτέλους 45, 552 36 Πανόραμα
τηλ. 346-942

Corresponding author

Courtis A,

45, Aristotelous str,
552 36 Panorama, Greece
tel. +30 31 346942