

Iurie ARIAN^{1,2}, Ion DUMBRĂVEANU^{1,2},
Victoria GHENCIU², Alan BOGDANOV²,
Mariana CRECIUN², Emil CEBAN^{1,2}

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul urologie, andrologie și medicină
reproductivă, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).23](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).23)

PROVOCĂRI ACTUALE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL DEFICITULUI DE TESTOSTERON LA BĂRBAȚII DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ

Rezumat

Actualmente, un număr tot mai mare de bărbați tineri și de vârstă mijlocie sunt în căutarea tratamentului pentru simptomele legate de nivelul scăzut de testosteron, care includ depresia, oboseala cronică, libidoul scăzut, disfuncția erectilă și/sau infertilitatea. În situațiile în care conceperea unui copil nu este un obiectiv pe termen scurt sau mediu, prezervarea funcției reproductive necesită a fi considerată în contextul tratamentului oferit. Având în vedere caracterul adeseori idiopatic al deficitului de testosteron, în special pentru bărbații de vârstă reproductivă, alegerea metodei de tratament devine și mai dificilă, în contextul în care evidența științifică și gradul de recomandare a diverselor tratamente sunt slabe. A fost efectuată analiza literaturii contemporane, cu utilizarea principalelor baze de date, inclusiv PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier). S-a constatat că o treime dintre bărbații infertili cu vârsta sub 50 de ani sunt hipogonadali. Corelarea rezultatului spermogramei cu nivelul de testosteron a identificat un deficit la 16,7% dintre bărbații cu azoospermie obstructivă, 45% dintre bărbații cu azoospermie non-obstructivă, 42,9% dintre bărbații cu oligozoospermie și/sau astenozoospermie și 35,3% dintre bărbații cu parametri normali ai spermei. Terapia de substituție cu testosteron, deși eficientă în abordarea majorității simptomelor hipogonadismului, are efecte negative asupra funcției testiculare. Consilierea ar trebui să includă o discuție amănunțită a riscurilor și beneficiilor, cu accent pe supresia spermatogenezei pentru bărbații de vârstă reproductivă care doresc să-și mențină potențialul de reproducere.

Cuvinte-cheie: deficit de testosteron, terapie de substituție cu testosteron, infertilitate masculină, hipogonadism, vârstă fertilă

Summary

Challenges in diagnosis and treatment of testosterone deficiency in reproductive-aged men

Currently, an increasing number of young and middle-aged men are seeking treatment for symptoms related to low testosterone levels, which include depression, chronic fatigue, low libido, erectile dysfunction and/or infertility. In situations where conceiving a child is not a short- or medium-term goal, the preservation of reproductive function needs to be considered in the context of the treatment offered. Testosterone deficiency is often of unknown origin especially in men of reproductive age, and the choice of treatment method becomes even more difficult, in the context where the scientific evidence and degree of recommendation of various treatments is weak. Literature review was performed using major databases including PubMed, Hinari, SpringerLink and Scopus (Elsevier). One third of infertile men under the age of 50 were found to be hypogonadal. Correlation of spermogram result with testosterone level identified deficiency in 16.7% of men with obstructive azoospermia, 45% of men with non-obstructive azoospermia, 42.9% of men with oligozoospermia and/or asthenozoospermia and 35.3% of men with normal sperm parameters. Testosterone replacement therapy, although effective in addressing most symptoms of hypogonadism, has negative

effects on testicular function. Counseling should include a thorough discussion of risks and benefits with an emphasis on spermatogenesis suppression for men of reproductive age who wish to maintain their reproductive potential.

Key words: testosterone deficiency, testosterone replacement therapy, male infertility, hypogonadism, fertile age

Резюме

Актуальные проблемы диагностики и лечения дефицита тестостерона у мужчин репродуктивного возраста

В настоящее время все большее число мужчин молодого и среднего возраста обращаются за лечением по поводу симптомов, связанных с низким уровнем тестостерона, которые включают депрессию, хроническую усталость, низкое либидо, эректильную дисфункцию и/или бесплодие. В ситуациях, когда зачатие ребенка не является краткосрочной или среднесрочной целью, сохранение репродуктивной функции необходимо рассматривать в контексте предлагаемого лечения. Дефицит тестостерона часто имеет неизвестное происхождение, особенно у мужчин репродуктивного возраста, и выбор метода лечения становится еще более трудным в контексте, когда научные данные и степень рекомендаций различных методов лечения слабы. Обзор литературы проводился с использованием основных баз данных, включая PubMed, Hinari, SpringerLink и Scopus (Elsevier). У трети бесплодных мужчин в возрасте до 50 лет выявлен гипогонадизм. Корреляция результата спермограммы с уровнем тестостерона выявила его дефицит у 16,7% мужчин с обструктивной азоосpermией, у 45% мужчин с необструктивной азоосpermией, у 42,9% мужчин с олигозоосpermией и/или астенозоосpermией и у 35,3% мужчин с нормальными показателями спермы. Заместительная терапия тестостероном, хотя и эффективна в устранении большинства симптомов гипогонадизма, оказывает негативное влияние на функцию яичек. Консультирование должно включать тщательное обсуждение рисков и преимуществ с акцентом на подавление сперматогенеза для мужчин репродуктивного возраста, желающих сохранить свой репродуктивный потенциал.

Ключевые слова: дефицит тестостерона, заместительная терапия тестостероном, мужское бесплодие, гипогонадизм, фертильный возраст

Introducere

Actualmente, un număr tot mai mare de bărbați tineri și de vârstă mijlocie este în căutarea tratamentului pentru simptomele legate de nivelul scăzut de testosteron (T), care includ depresia, oboseala cronică, libidoul scăzut, disfuncția erectilă și/sau infertilitatea. În situațiile în care conceperea unui copil nu este un obiectiv pe termen scurt sau mediu,

prezervarea funcției reproductive necesită a fi considerată în contextul tratamentului oferit. Având în vedere caracterul adeseori idiopatic al deficitului de T, în special pentru bărbații de vârstă reproductivă, alegerea metodei de tratament devine și mai dificilă în contextul în care evidența științifică și gradul de recomandare a diverselor tratamente sunt slabe [3].

Datele oferite de Studiul European al Îmbătrânirii Masculine (EMAS) au identificat că activitatea sexuală redusă, disfuncția erectilă, absența erecțiilor matinale și scăderea dorinței sexuale sunt cele mai predictive simptome pentru nivelurile scăzute de T și sunt cele mai frecvente simptome raportate la bărbații de toate vârstele [13]. Deoarece majoritatea acestor simptome nu sunt specifice, inițierea tratamentului nu ar trebui să se bazeze doar pe simptome, ci va include un nivel persistent scăzut de T seric, confirmat prin cel puțin 2 analize consecutive [43]. Actualmente se atestă o adresabilitate tot mai mare a bărbaților tineri (18–49 de ani), cu simptome caracteristice nivelului scăzut de T, ulterior confirmat prin analizele de laborator. Totuși, o problemă primordială care necesită a fi rezolvată este divergența dintre valorile de referință oferite de către laboratoarele clinice și valorile de referință ale structurilor științifice și profesionale. În majoritatea ghidurilor nivelul biologic minim de T este 340 ng/dL sau 12 nmol/L, în același timp, intervalul „normei” regăsit în rezultatele de laborator este de 250 ng/dL sau 8,64 nmol/L pentru valoarea minimă, limita superioară fiind de 1200 ng/dL sau 29 nmol/L [40]. Aceste valori de referință provoacă erori, decizii de amânare a tratamentului, iar pacientul poate avea complicații severe ca urmare a deficitului de T. De asemenea, valorile crescute ale T adeseori maschează alte patologii. Datele unui studiu pe un lot de 1.486 de bărbați, cu vârsta cuprinsă între 20 și 44 de ani, au prezentat următoarele rezultate ale nivelului T seric pe intervale de vârstă: 409–558 ng/dL (20–24 ani), 413–575 ng/dL (25–29 ani), 359–498 ng/dL (30–34 ani), 352–478 ng/dL (35–39 ani) și 350–473 ng/dL (40–44 ani) [44]. Valorile maxime ale T la bărbații sănătoși nu au fost mai mari de 575 ng/dL. Valorile mai mari, dar în limitele normale (250–1200 ng/dL) sunt asociate cu patologia concomitentă a ficatului sau a glandei tiroide și ar trebui să fie motiv de îngrijorare.

S-a constatat că o treime dintre bărbații infertili cu vârsta sub 50 de ani sunt hipogonadici [39]. Corelarea rezultatului spermogramei cu nivelul de T a identificat deficit la 16,7% dintre bărbații cu azoospermie obstructivă, 45% dintre cei cu azoospermie non-obstructivă, 42,9% dintre bărbații cu oligozoospermie și/sau astenozoospermie și 35,3% dintre cei cu parametri normali ai spermei [36, 43]. Conform

recomandărilor actuale, evaluarea nivelului de T este obligatorie în cazul bărbaților infertili cu asociere de libidou redus, disfuncție erectilă, oligozoospermie sau azoospermie, testicule atrofile sau semne de disfuncții hormonale la evaluarea fizică [34].

Scopul cercetării

Identificarea particularităților de diagnostic, tratament și monitorizare a deficitului de testosteron la bărbații de vârstă fertilă, pentru elucidarea aspectelor de ordin practic importante a fi respectate în conduita clinică.

Materiale și metode

A fost efectuată analiza literaturii contemporane, cu utilizarea principalelor baze de date, inclusiv PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier). Criteriile de includere au fost ghidurile de practică clinică și articolele științifice, evidențiind metodele diagnostice și de tratament al deficitului de testosteron la bărbații de vârstă reproductivă. Au fost excluse articolele care nu au corespuns cerințelor actuale și nu furnizau informații relevante.

Rezultate și discuții

Particularități de diagnostic al deficitului de testosteron

Testele imunologice sunt utilizate pentru măsurarea concentrațiilor serice de testosteron. Publicațiile de la începutul anilor 2000 au arătat că metoda imunologică cu folosirea platformelor automatizate depinde de calitatea reactivilor și valorile de referință furnizate de producător. Unele dintre testele automate nu oferă rezultate exacte, cu deviere semnificativă comparativ cu „standardul de aur” al testelor de măsurare a hormonilor steroizi – cromatografie lichidă-spectrometrie de masă în tandem [39]. În acest context, concentrațiile scăzute ale T, la femei și copii, sunt cele mai nesigure dacă se efectuează prin metoda imunologică. Societatea Europeană de Endocrinologie a emis o dispoziție declarativă, în care a menționat: (1) spectrometria de masă are o precizie și specificitate mai bună și este recomandată ca metodă de primă intenție pentru măsurarea concentrațiilor scăzute de T; (2) clinicianul trebuie să cunoască metoda și valorile de referință ale laboratoarelor cu care colaborează; (3) este necesar să se implementeze programe de standardizare axate pe precizie, iar intervalele de referință să fie actualizate conform diferențelor de vârstă și gen [31–33].

Intervalul normal de referință general acceptat al T seric la bărbații adulți este de 300–1000 ng/dL (10,4–34,7 nmol/L), fiind efectuat cu testele imunologice disponibile [20]. Folosind datele a patru studii

populaționale din Europa și Statele Unite (1656 de bărbați incluși), referința armonizată pentru nivelul T seric în intervalul dintre percentila 2,5 și percentila 97,5 pentru bărbații neobezi, cu vârsta între 19 și 39 de ani, majoritatea dintre aceștia declarându-se de rasă albă, a fost stabilită a fi între 264 și 916 ng/dL (sau 9,16 până la 31,8 nmol/L) [38].

Concentrația serică a T trebuie măsurată dintr-o probă de sânge recoltată dimineața între orele 7 și 10. Variația diurnă a T seric arată niveluri mai ridicate dimineața devreme comparativ cu alte perioade ale zilei atât la tineri, cât și la bărbații de vârstă mijlocie [16]. Variația diurnă este atenuată la bărbații în vârstă. Studiile au arătat că ingestia de glucoză scade T total seric cu 25% [10]. Astfel, pentru diagnosticul deficitului de T, este important să se colecteze proba de sânge dimineața, pe nemâncate. Deoarece concentrațiile de T sunt afectate de bolile acute, stresul psihic și fizic, medicamente, repetarea investigației pentru rezultatele suspecte oferă dovezi că nivelul scăzut de T este probabil persistent.

La bărbați, T și Estradiolul (E) circulă strâns legate de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) și slab legate de albumină, dar există și în formă liberă, nelegată. A fost emisă ipoteza hormonului liber, care postulează că T sau E liber pot difuza liber din capilare în celulele țesuturilor țintă pentru a iniția răspunsuri adecvate la acești hormoni sexuali. SHBG este o glicoproteină sintetizată în ficat, având site-uri de legare cu afinitate înaltă pentru T și E. La bărbați, aproximativ 50-55% din testosteron este legat de SHBG, restul de albumină (45-48%), iar fracția de testosteron liber este <2% [11].

Concentrația de SHBG este un biomarker pentru activitatea androgenilor în organism. Bărbații cu deficiență de T au concentrații mai mari de SHBG, care scade după inițierea tratamentului cu androgeni. Deoarece concentrația totală de T este o măsurare a T legat și liber, condițiile în care SHBG poate fi crescut sau scăzut vor afecta concentrația totală de T. Astfel, la un bărbat în vârstă, supraponderal, cu simptome ale deficitului de T, factorul de vârstă va crește, iar obezitatea va scădea nivelul de SHBG. În astfel de circumstanțe, măsurarea T liber seric este argumentată. Măsurarea T liber poate fi utilă și la bărbații simptomatici cu concentrații limită de T, de exemplu, între 250 și 350 ng/dL (8,7–12,2 nmol/L) [34].

Testosteronul liber poate fi măsurat prin dializă de echilibru, unde serul sau plasma testată este amestecată cu T marcat izotopic și dializată peste noapte în soluție tampon. Fracția liberă, nelegată de proteine, a T marcat din afara celulei de dializă este fracția „liberă” de T. Fracția liberă (procentul de T liber, de obicei între 1 și 2%) este înmulțită cu T total

măsurat printr-o metodă fiabilă, pentru a furniza concentrația de T liber [27]. Metoda este considerată standard „de aur” în măsurarea T liber, nu este automatizată, este complicată și necesită abilități tehnice. Metodele de dializă de echilibru sunt prea complexe pentru a fi utilizate în laboratoarele clinice de rutină. De asemenea, nu există intervale de referință comune pentru a interpreta concentrațiile de T liber [27]. Concentrațiile de T liber pot fi normale chiar și când T total este scăzut în condiții clinice precum obezitatea sau alte circumstanțe în care SHBG este anormal.

Deoarece saliva nu conține SHBG, s-a propus utilizarea T salivar ca substitut pentru T liber seric [19]. T salivar poate fi măsurat prin metoda imunologică sau spectrometrie. Concentrația de T în salivă poate fi influențată de flux și de prezența sângelui în probă. Din aceste motive și din cauza neutilizării salivei ca matrice, metoda nu este utilizată frecvent [9]; excepțiile includ utilizarea T salivar în studiile asupra sportivilor, copiilor prepubertari și sugarilor, în cazul cărora se poate evita o prelevare de sânge [14, 22]. Aprecierea T liber este necesară atunci când concentrația de SHBG seric poate fi afectată de boală hepatică sau renală, disfuncție tiroidiană sau alte tulburări endocrine [24]. Înaintarea în vârstă este asociată cu scăderea T și creșterea SHBG, rezultând o scădere mai mare a T liber, în condițiile în care nu este asociată obezitatea. Obezitatea duce la scăderea SHBG și a T total, dar concentrația de testosteron liber poate fi normală. Bărbații în vârstă cu T liber scăzut sunt mai susceptibili de a avea simptome sexuale și comorbidități, iar cei cu T total scăzut și T liber normal sunt mai predispuși la obezitate fără simptome de hipogonadism [1]. Mai mult, în comparație cu bărbații obezi cu T total scăzut și hormon luteinizant (LH) normal sau scăzut, bărbații cu T liber scăzut au avut mai multe simptome sexuale, inclusiv dorință sexuală redusă și absența erecțiilor matinale, ceea ce sugerează că T liber scăzut poate fi un indicator al deficitului simptomatic de T [30].

Tratamentul deficitului de testosteron

Conform obiectivelor reproductive, bărbații hipogonadici pot fi divizați în 3 grupuri principale: (1) cei care încearcă în mod activ să conceapă, (2) cei care nu doresc să conceapă și (3) cei care nu încearcă în mod activ să conceapă, dar doresc să păstreze opțiunea de a face asta pe viitor. O categorie separată de pacienți o constituie cei care urmează steroizi androgeni și doresc să-și recupereze sau să mențină spermatogeneza și capacitatea de reproducere. Pregătirea pre-concepțională a bărbaților este o direcție nouă, importantă a medicinei reproductive, în cadrul căreia screeningul hipogonadismului masculin este obligatoriu [37].

Deficitul de testosteron la bărbații de vârstă reproductivă poate provoca simptome complexe și

afecta negativ fertilitatea. Terapia de substituție cu testosteron (TST) este utilizată pentru a ameliora simptomele hipogonadismului, inclusiv scăderea libidoului, disfuncția erectilă, depresia și oboseala. TST poate fi administrată prin injecții intramusculare, geluri transdermice, plasturi și implanturi subcutanate. Utilizarea testosteronului exogen poate avea efecte adverse semnificative asupra fertilității, reducând producția de spermă și conducând la azoospermie [44]. Impactul TST asupra fertilității este marcat prin suprimarea spermatogenezei prin feedback-ul negativ asupra axei hipotalamo-hipofizo-gonadale, reducând secreția de hormon luteinizant (LH) și foli-culostimulant (FSH), esențiale pentru spermatogene-ză. De asemenea, TST poate cauza atrofia epiteliului germinal și suprimarea completă a spermatogenezei după 10 săptămâni de utilizare [42].

Pentru a contracara efectele negative ale TST asupra spermatogenezei, terapia cu gonadotropină corionică umană (hCG) este o opțiune viabilă. HCG poate menține niveluri ridicate de testosteron in-tratesticular necesare spermatogenezei. Studiile au arătat că dozele mici de hCG administrate concomi-tent cu TST pot preveni azoospermia și pot menține spermatogeneza la bărbații hipogonadici [12].

Modulatoarele selective ale receptorilor de estrogen (SERMs), cum ar fi Clomifenul, pot fi uti-lizate pentru a stimula producerea endogenă de testosteron prin blocarea feedback-ului negativ al estrogenului asupra hipotalamusului și hipofizei. Acest lucru duce la creșterea secreției de LH și FSH și implicit la stimularea spermatogenezei. Studiile au demonstrat că Clomifenul poate crește nivelul de T și gonadotropine, îmbunătățind simptomele hipogonadismului fără efecte adverse majore [25].

Pentru pacienții care doresc să își păstreze fertilitatea, întreruperea TST și administrarea de hCG în doze mari împreună cu SERMs poate ajuta la restabilirea spermatogenezei. Recuperarea completă a spermatogenezei poate dura între 4 și 6 luni, în funcție de răspunsul individual al pacientului. Un algoritm de tratament pentru pacienții hipogona-dici care doresc să își păstreze fertilitatea implică evaluarea inițială a calității spermei și discuția despre obiectivele reproductive. În funcție de dorința de a avea copii și de timpul necesar pentru a stabili o sarcină, se poate decide între întreruperea temporară a TST și administrarea de hCG sau continuarea TST cu doze mici de hCG [12].

Modificările stilului de viață, inclusiv exercițiile fizice și reducerea greutății la bărbații supraponde-rali și obezi cu hipogonadism funcțional, pot crește concentrația de testosteron. Sistarea sau modificarea regimului de administrare a medicamentelor, cum ar fi opiceele, steroizii anabolizanți și glucocorticoizii,

care pot interfera cu producția de testosteron, este recomandată atunci când este permisă din punct de vedere clinic. Utilizarea testosteronului transdermic (T gel) este frecvent prescrisă și acceptată datorită profilului său de siguranță și eficacitate. Inițierea TST cu T gel pentru o perioadă de trei până la șase luni poate fi recomandată la bărbații tineri cu hipogona-dism funcțional. Dacă nu există îmbunătățiri clinice după șase luni de tratament, TST ar trebui întrerupt și alte cauze ale simptomelor sau modalități alternative de TST ar trebui considerate [21, 15].

Terapia cu gonadotropine este recomandată bărbaților cu hipogonadism secundar doar atunci când se dorește fertilitatea. Funcția testiculară este intactă în hipogonadismul secundar funcțional și ar trebui să răspundă la stimularea exogenă cu gonado-tropine. Un studiu de meta-analiză pe tratamentul cu gonadotropine la pacienții cu hipogonadism se-cundar organic a raportat rezultate pozitive (aparitia cel puțin a unui spermatozoid în spermă) la 75% din pacienți [21].

TST se recomandă la bărbații tineri, hipo-gonadali cu disfuncție sexuală/erectilă, pentru a îmbunătăți libidoul, funcția erectilă și satisfacția sexuală. Eficacitatea TST asupra funcției erectile a fost mai mare la cei cu hipogonadism sever ($T < 8 \text{ nmol/L}$ sau 231 ng/dL) și mai mică la bărbații cu diabet zaharat de tip 2 și obezitate [34]. TST poate îmbunătăți calitatea vieții la bărbații hipogonadali. O meta-analiză a 23 de studii randomizate controlate (21 placebo-controlate și două active-controlate) cu 3090 de participanți a arătat că tratamentul cu TST a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții comparativ cu placebo [18].

TST este utilizată pentru a normaliza nivelurile serice de testosteron și a ameliora oboseala și de-presia. Un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat pe 33 de bărbați hipogonadici cu depresie subpragmatică concomitentă (distimie sau depresie minoră) a investigat efectele gelului de testosteron versus gelul placebo. Bărbații pe TST au avut o re-ducere mai mare a scorurilor pe Scala Hamilton de Evaluare a Depresiei ($P = .024$) și o rată mai mare de remisie a depresiei (52.9% vs. 18.8%, $P = .041$) [35].

Contraindicațiile pentru TST includ cancerul de prostată, policitemia severă, insuficiența cardiacă necontrolată și apneea severă de somn netratată [36]. Efectele secundare ale TST pot include eritro-citoza, ginecomastia, agravarea apneei de somn și infertilitatea [23, 17].

Actualmente, una din preocupările principale este identificarea metodelor terapeutice care să ofere un management simptomatic îmbunătățit al hipo-gonadismului cu păstrarea potențialului fertil. Sporirea accesului la preparate hormonale cu conținut de

testosteron a crescut incidența situațiilor de utilizare clandestină a testosteronului, adesea fără evaluarea și consilierea adecvată a impactului negativ asupra capacității de reproducere.

S-a observat că formele de T cu acțiune scurtă au un impact mai redus asupra axului hipotalamo-hipofizar, ca rezultat un grad mai redus de afectare sau absența afectării procesului de spermatogeneză [41]. Utilizarea formelor de T cu acțiune scurtă imită eliberarea pulsatilă de GnRH și, prin urmare, se presupune că mențin producția de FSH și LH, starea de fertilitate și dimensiunea testiculelor. T intranazal este o formă de gel cu absorbție rapidă, aplicat pe epiteliul nazal superpermeabil, ocolind, prin urmare, metabolismul din prima trecere și oferind o biodisponibilitate foarte mare în comparație cu alte forme [2], iar timpul de înjumătățire este de 10-100 min., cu un nivel seric maxim atins într-o oră [37].

Impactul T intranazal de 4,5% a fost evaluat în cadrul unui studiu clinic cu scopul de a se vedea modificarea parametrilor spermei și a hormonilor reproductivi la bărbați care trec la testosteron intranazal de la Clomifen. 60 de bărbați diagnosticați cu hipogonadism au fost supuși tratamentului cu 25 mg de Clomifen zilnic, doza fiind dublată la 1 lună, dacă nivelul de testosteron era sub 300 ng/dL. Bărbaților care prezentau libido scăzut, inclusiv fiind pe tratament cu Clomifen, li s-a propus să treacă la 11 mg de testosteron intranazal, 2 administrări pe zi, pentru o perioadă de 3 luni. Dozele de medicamente au fost titrate pe baza unui profil hormonal de urmărire de 1 lună. Nivelurile serice ale hormonilor și parametrii spermei au fost comparate în ambele loturi după finalizarea unui tratament de 3 luni. Nu s-au raportat modificări semnificative ale nivelurilor de testosteron și LH în lotul la care s-a administrat testosteron comparativ cu lotul care a administrat Clomifen. Concentrația spermatozoizilor, motilitatea, morfologia și volumul spermei nu au arătat modificări între loturi. Nivelul de FSH a scăzut semnificativ, dar a rămas în intervalele de referință normale scăzute, în schimb, simptomele de libido scăzut s-au îmbunătățit subiectiv la bărbați după aplicarea intranazală de testosteron. Cu toate acestea, având în vedere relația stabilită de supresie a spermatogenezei de la testosteronul exogen, autorii au avertizat asupra necesității monitorizării pe termen lung înainte de a sugera utilizarea în siguranță la pacienții care încearcă să conceapă sau la cei care doresc să mențină potențialul de fertilitate [5, 28].

Într-un alt studiu au fost raportate rezultatele obținute pe durata a 2 ani de utilizare a testosteronului intranazal. Comparativ cu valoarea inițială, concentrațiile spermatozoizilor nu au arătat nicio diferență semnificativă sub aspect statistic după 3 și

6 luni de urmărire (diferență medie de -4.1, $p = 0.193$ la 3 luni; -5.5, $p = 0.081$ la 6 luni). Numărul total de spermatozoizi mobili a fost mai mare de cinci milioane la 93,9% dintre pacienți în timpul perioadei de tratament de 24 de săptămâni. 81,8% dintre pacienți și-au menținut nivelurile inițiale de FSH și 72,7% și-au menținut nivelurile inițiale de LH. 90,9% dintre pacienții care au continuat urmărirea de 6 luni și-au restabilit nivelul de testosteron la 300 ng/dL și mai mult. Au fost documentate îmbunătățiri semnificative ale indicelui internațional al funcției erectile, ale dorinței sexuale și ale satisfacției generale. Autorii au concluzionat că, în pofida scăderii ne semnificative a concentrației spermatozoizilor, a motilității și a nivelurilor de gonadotropine, ar putea exista totuși beneficii potențiale asupra fertilității la utilizarea testosteronului intranazal, dar sunt necesare mai multe studii pe termen lung [26, 29].

Concluzii

Pacienții care se prezintă la medic cu simptome de hipogonadism trebuie chestionați despre planurile lor de fertilitate înainte de a fi supuși tratamentului. Terapia de substituție cu testosteron, deși eficientă în abordarea majorității simptomelor hipogonadismului, are efecte negative asupra funcției testiculare. Consilierea ar trebui să includă o discuție amănunțită a riscurilor și beneficiilor, cu accent pe supresia spermatogenezei pentru bărbații de vârstă reproductivă care doresc să-și mențină potențialul de reproducere. În majoritatea cazurilor deficitul de testosteron poate fi confirmat prin măsurarea testosteronului total dimineața în mod repetat. În circumstanțele în care concentrația de SHBG seric poate fi afectată de boală hepatică sau renală, disfuncție tiroidiană sau alte tulburări endocrine, măsurarea T liber calculat sau prin dializă de echilibru este necesară. În comparație cu bărbații obezi cu testosteron total scăzut și hormon luteinizant (LH) normal sau scăzut, bărbații care au T liber scăzut au mai multe simptome sexuale, inclusiv dorință sexuală redusă și absența erecțiilor matinale, ceea ce sugerează că T liber scăzut poate fi un indicator de deficit simptomatic de testosteron.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară absența conflictului de interese.

Bibliografie

- ANTONIO, L., WU, F.C., O'NEILL, T.W., et al. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016, nr. 101(7), pp. 2647–2657.
- ARIAN, I., DUMBRĂVEANU, I., GHENCIU, V., et al. Histological and immunohistochemical outcomes after microdissection TESE in contrast with hormonal profile, testis volume and genetics in patients with azoospermia. In: *Journal of medicine and life*. 2023, nr. 16(1), pp. 144–152.
- ARIAN, I., DUMBRĂVEANU, I., GHENCIU, V., et al. Testicular asymmetry in contrast with hormones and semen parameters in idiopathic severe oligoasthenoteratozoospermia syndrome. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2024, nr. 59, pp. 83–93. ISSN 1584-9244.
- BAILLARGEON, J., URBAN, R.J., OTTENBACHER, K.J., et al. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. In: *JAMA internal medicine*. 2013, nr. 173(15), pp. 1465–1466.
- BANKS, W.A., MORLEY, J.E., NIEHOFF, M.L., MATTERN, C. Delivery of testosterone to the brain by intranasal administration: comparison to intravenous testosterone. In: *Journal of drug targeting*. 2009, nr. 17(2), pp. 91–97.
- BERTOLOTTO, M., MUÇA, M., CURRÒ, F., et al. Multiparametric US for scrotal diseases. In: *Abdominal radiology (New York)*. 2018, nr. 43(4), pp. 899–917.
- BHASIN, S., BRITO, J.P., CUNNINGHAM, G.R., et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018, nr. 103(5), pp. 1715–1744.
- BOBJER, J., BOGEFORS, K., ISAKSSON, S., et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. In: *Clinical endocrinology*. 2016, nr. 85(2), pp. 189–195.
- BÜTTLER, R.M., PEPER, J.S., CRONE, E.A., et al. Reference values for salivary testosterone in adolescent boys and girls determined using Isotope-Dilution Liquid-Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (ID-LC-MS/MS). In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2016, nr. 456, pp. 15–18.
- CARONIA, L.M., DWYER, A.A., HAYDEN, D., et al. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. In: *Clinical endocrinology*. 2013, nr. 78(2), pp. 291–296.
- CZUB, M.P., VENKATARAMANY, B.S., MAJOREK, K.A., et al. Testosterone meets albumin - the molecular mechanism of sex hormone transport by serum albumins. In: *Chemical science*. 2018, nr. 10(6), pp. 1607–1618.
- COVIELLO, A.D., MATSUMOTO, A.M., BRENNER, W.J., et al. Low-dose human chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men with testosterone-induced gonadotropin suppression. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005, nr. 90(5), pp. 2595–2602.
- CUNNINGHAM, G.R., STEPHENS-SHIELDS, A.J., ROSEN, et al. Association of sex hormones with sexual function, vitality, and physical function of symptomatic older men with low testosterone levels at baseline in the testosterone trials. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015, nr. 100(3), pp. 1146–1155.
- DE ARRUDA, A.F.S., AOKI, M.S., DRAGO, G., MOREIRA, A. Salivary testosterone concentration, anxiety, perceived performance and ratings of perceived exertion in basketball players during semi-final and final matches. In: *Physiology & behavior*. 2019, nr. 198, pp. 102–107.
- DE VRIES, F., BRUIN, M., LOBATO, D.J., et al. Opioids and Their Endocrine Effects: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020, nr. 105(3), pp. 1020–1029.
- DIVER, M.J., IMTIAZ, K.E., AHMAD, A.M., et al. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. In: *Clinical endocrinology*. 2003, nr. 58(6), pp. 710–717.
- DUMBRĂVEANU, I., ARIAN, I., GHENCIU, V., și al. Evaluarea diagnostică și managementul terapeutic al bărbatului în cuplul infertil. În: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2023, nr. 2(69), pp. 87–98. ISSN 1857-0461.
- ELLIOTT, J., KELLY, S.E., MILLAR, A.C., et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. In: *BMJ open*. 2017, nr. 7(11), e015284.
- FIERS, T., KAUFMAN, J.M. Management of hypogonadism: is there a role for salivary testosterone. In: *Endocrine*. 2015, nr. 50(1), pp. 1–3.
- GRIFFIN, P.D., WILSON, J.D. Disorders of the testis. in: braunwald e, fauci as, kasper dl, hauser sl, longo dl, jamieson jl, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 2143–54. ISBN: 0-07-007272-8
- GROSSMANN, M., NG TANG FUI, M., CHEUNG, A.S. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. In: *Andrology*. 2020, nr. 8(6), pp. 1519–1529.
- HAYES, L.D., SCULTHORPE, N., CUNNIFFE, B., GRACE, F. Salivary Testosterone and Cortisol Measurement in Sports Medicine: a Narrative Review and User's Guide for Researchers and Practitioners. In: *International journal of sports medicine*. 2016, nr. 37(13), pp. 1007–1018.
- HUANG, D.Y., PESAPANE, F., RAFAILIDIS, V., et al. The role of multiparametric ultrasound in the diagnosis of paediatric scrotal pathology. In: *The British journal of radiology*. 2020, nr. 93(1110), 20200063.
- KACKER, R., HORNSTEIN, A., MORGENTALER, A. Free testosterone by direct and calculated measurement versus equilibrium dialysis in a clinical population. In: *The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2013, nr. 16(4), pp. 164–168.
- KATZ, D.J., NABULSI, O., TAL, R., MULHALL, J.P. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. In: *BJU international*. 2012, nr. 110(4), pp. 573–578.
- KAVOUSSI, P.K., MACHEN, G.L., GILKEY, M.S., et al. Converting Men From Clomiphene Citrate to Natesto for Hypogonadism Improves Libido, Maintains Semen Parameters, and Reduces Estradiol. In: *Urology*. 2021, nr. 148, pp. 141–144.
- KEEVIL, B.G., ADAWAY, J. Assessment of free testosterone concentration. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2019, nr. 190, pp. 207–211.

28. MATTERN, C., HOFFMANN, C., MORLEY, J. E., BADIU, C. Testosterone supplementation for hypogonadal men by the nasal route. In: *The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2008, nr. 11(4), pp. 171–178.
29. RAMASAMY, R., MASTERSON, T.A., BEST, J.C., et al. Effect of Natesto on Reproductive Hormones, Semen Parameters and Hypogonadal Symptoms: A Single Center, Open Label, Single Arm Trial. In: *The Journal of urology*. 2020, nr. 204(3), pp. 557–563.
30. RASTRELLI, G., O'NEILL, T.W., AHERN, T., et al. Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: Prospective results from the EMAS. In: *Clinical endocrinology*. 2018, nr. 89(4), pp. 459–469.
31. ROSNER, W., AUCHUS, R.J., AZZIZ, R., et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007, nr. 92(2), pp. 405–413.
32. ROSNER, W., VESPER, H. Preface. CDC workshop report improving steroid hormone measurements in patient care and research translation. In: *Steroids*. 2008, 73(13), 1285.
33. ROSNER, W., VESPER, H. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010, nr. 95(10), pp. 4542–4548.
34. SCHLEGEL, P.N., SIGMAN, M., COLLURA, B., et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. In: *Fertility and sterility*. 2021, nr. 115(1), pp. 54–61.
35. SHORES, M.M., KIVLAHAN, D.R., SADAK, T.I., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression). In: *The Journal of clinical psychiatry*. 2009, nr. 70(7), pp. 1009–1016.
36. SUSSMAN, E.M., CHUDNOVSKY, A., NIEDERBERGER, C.S. Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved?. In: *The Urologic clinics of North America*. 2008, nr. 35(2), pp. 147–vii.
37. ȘIȘCANU, D., ILIADI-TULBURE, C., MARIANIAN, A., et al. "Perconcept" study: provider opinions about integrating preconception care into family planning services. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2021, nr. 4(91), pp. 28–33. ISSN 1729-8687.
38. TRAVISON, T.G., VESPER, H.W., ORWOLL, E., WU, F., et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017, nr. 102(4), pp. 1161–1173.
39. WANG, C., CATLIN, D.H., DEMERS, L.M., et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004, nr. 89(2), pp. 534–543.
40. WANG, C., NIESCHLAG, E., SWERDLOFF, R., et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. In: *International journal of impotence research*. 2009, nr. 21(1), pp. 1–8.
41. WESTFIELD, G., KAISER, U.B., LAMB, D.J., RAMASAMY, R. Short-Acting Testosterone: More Physiologic?. In: *Frontiers in endocrinology*. 2020 nr. 11, 572465.
42. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet* (London, England). 1990, nr. 336(8721), pp.955–959.
43. WU, F.C., TAJAR, A., BEYNON, J.M., PYE, S.R., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. In: *The New England journal of medicine*. 2010, nr. 363(2), pp. 123–135.
44. ZHU, A., ANDINO, J., DAIGNAULT-NEWTON, S., et al. What Is a Normal Testosterone Level for Young Men? Rethinking the 300 ng/dL Cutoff for Testosterone Deficiency in Men 20–44 Years Old. In: *The Journal of urology*. 2022, nr. 208(6), pp. 1295–1302.

Iurie Arian, asistent universitar,
 IP USMF Nicolae Testemițanu
 tel.: 068366658
 e-mail: arian_iurie@yahoo.com