

Θεραπεία υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού στους άνδρες

Λ. ΑΝΔΡΕΟΥ-ΑΞΑΡΛΗ

30

Ενδοκρινολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος
Ενδοκρινολογίας και Αναπαραγωγής Νοσοκομείου «Έλενα Βενιζέλου»

Εισαγωγή

Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός στον άνδρα μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητος όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1. Αίτια υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού

Συγγενής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός

ιδιοπαθής μεμονωμένη ανεπάρκεια γοναδοτροπινών
ιδιοπαθής ανεπάρκεια γοναδοτροπινών που συνοδεύεται από άλλες συγγενείς ανωμαλίες
ιδιοπαθής ανεπάρκεια γοναδοτροπινών που συνοδεύεται από διανοητική έκπτωση ελαττωματικά μόρια των γοναδοτροπινών ή του υποδοχέα της LH
ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός που συνοδεύεται από ανεπάρκεια και άλλων υποφυσιικών ορμονών

Επίκτητος υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός

νεοπλασμάτα του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση»
διηθητικά νοσήματα του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση»
φλεγμονές του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση»
κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις
υποφυσιακή αποπληξία
οξέα σοβαρά νοσήματα
χρόνια συστηματικά νοσήματα
συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών
ιδιοπαθής επίκτητος υπογοναδισμός

Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός προκαλείται από ανεπάρκεια των γοναδοτροφινών και οφείλεται σε αδυναμία έκκρισης του GnRH ή σε αδυναμία της κατά

ώσεις έκκρισης της GnRH και είναι συγγενής ή επίκτητος.

Ο συγγενής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός με κυριώτερο εκπρόσωπο του το συν Kallman, υποθαλαμική βλάβη με ανοσμία, περιλαμβάνει και τον ιδιοπαθή υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό που μπορεί να συνοδεύεται και από ανεπάρκεια άλλων ορμονών (πανυποφυσισμός).

Ο επίκτητος υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός μπορεί να οφείλεται σε όγκο στην περιοχή του υποθαλάμου υποφύσεως, τραύμα, χρήση αναβολικών, εξωτερική ακτινοβολία ή να είναι ιδιοπαθής. Διαγνωστικά σκόπιμη είναι η διερεύνηση με MRI υποθαλάμου υποφύσεως και αιτιολογική αντιμετώπιση όταν υπάρχει όγκος όπως και αντιμετώπιση της τυχόν υπάρχουσας υπερπρολακτιναιμίας ή του άποιου διαβήτη πριν την χορήγηση γοναδοτροφινών ή τεστοστερόνης. Επίσης επίκτητος υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός συνοδεύει την μεσογειακή αναιμία, την δρεπανοκυτταρική, το συν Sheehan, την λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα και το σύνδρομο κενού τουρκικού εφιππίου.

Η θεραπεία του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού, γενικά, ανεξάρτητα από αιτιολογία στοχεύει στην αποκατάσταση των τριών βασικών δυσλειτουργιών της νόσου, δηλαδή την ανεπάρκεια της ενήβωσης, τον υπογοναδισμό και την υπογονιμότητα.

Πρόκληση Εφηβείας

Η έναρξη της θεραπείας γίνεται μετά το 16 χρόνο ζωής του ασθενούς, αφού ολοκληρωθεί η διερεύνηση για ιδιοπαθή καθυστέρηση της ήβης.

Η φυσιολογική ενήβωση και στα δύο φύλλα συντελείται με την αύξηση των στεροειδών του φύλου. Θεραπευτικά παλιότερα η πρόκληση στα αγόρια γινόταν με την χορήγηση τεστοστερόνης, με σταδιακή αύξηση της δόσης και η ολοκλήρωση της ενήβωσης συντελείτο σε 2 έως 4 χρόνια. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση όπως ήταν αναμενόμενο διατηρούσε το μέγεθος των όρχεων σε προεφηβικό επίπεδο, μικρότερους από 5 κυβ εκατ, με ψυχολογικές επιπτώσεις στους ασθενείς αλλά και επίδραση στην γονιμότητα. Έτσι η θεραπεία με τεστοστερόνη εγκαταλείπεται και η πρόκληση εφηβείας γίνεται με την διέγερση του άξονα υποθαλάμου υποφύσεως γονάδων.(ΥΥΓ)

Η διέγερση του άξονα μπορεί να επιτευχθεί είτε με ειδική αντλία έγχυσης GnRH είτε με χορήγηση χοριακής γοναδοτροπίνης HCG

Οι δόσεις χορήγησης της GnRH ρυθμίζονται μέσω της αντλίας και εξατομικεύονται. Αρχικά οι δόσεις είναι 50-100 ng/kg/2h αυξανόμενες σε 150-300 ng/kg/2h.

Η ενδομυϊκή χορήγηση hCG αρχίζει με δόσεις 500 IU τρις εβδομαδιαίως, σταδιακά αυξανόμενες έως και σε 2500 IU τρις εβδομαδιαίως.

Και με τις δύο θεραπείες επιτυγχάνεται όχι μόνο ανάπτυξη του πέους και των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου αλλά και ικανοποιητική αύξηση του μεγέθους των όρχεων σε όγκο>12ml σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις στις οποίες δεν

συνυπάρχει και ορχική βλάβη. Αν και ο ορχικός όγκος θα υποχωρήσει με την αλλαγή της θεραπείας σε χορήγηση Τεστοστερόνης, σχεδόν ποτέ δεν επανέρχεται στον όγκο προ αγωγής.

Αφού λοιπόν και με τις δύο αγωγές υπάρχουν τα ίδια αποτελέσματα προτιμάται η ενδομυϊκή χορήγηση σαν ευκολότερη.

Τέλος, υπάρχει μία κατηγορία ασθενών στην οποία η κατά ώσης χορήγηση GnRH είναι αναποτελεσματική. Πρόκειται για σπάνια περιστατικά ασθενών με μεταλλάξεις είτε στο γονίδιο του υποδοχέα της GnRH είτε σε άλλα γονίδια τα οποία επηρεάζουν τη πρόσδεση της GnRH στον υποδοχέα της ή την ενδοκυττάρια μεταφορά του μηνύματος (post GnRH receptor defect). Στις περιπτώσεις αυτές η εξωγενής χορήγηση GnRH είναι αναποτελεσματική ανεξαρτήτως της δόσης χορήγησης όταν αφορούν εκείνους τους ασθενείς με τη πλήρη έκφραση του συνδρόμου.

Θεραπεία του υπογοναδισμού

Η θεραπεία του υπογοναδισμού καθ'όλη τη διάρκεια της ενηλίκου ζωής είναι σχετικά απλή και συνίσταται στην υποκατάσταση με τεστοστερόνη. Υπάρχουν σκευάσματα για ενδομυϊκή χορήγηση μακράς διάρκειας (Testosterone Enanthate-Depot, long acting T undecanoate in oil), για χορήγηση από του στόματος (Testosterone Undecanoate, Mesterolone) καθώς και για διαδερμική χορήγηση gel.

Ενδομυϊκή χορήγηση: Ο καλύτερος τρόπος επίτευξης του επιθυμητού αποτελέσματος είναι η σταδιακή και σταθερή αύξηση των δόσεων λόγω των δραματικών αλλαγών που επιφέρει η ξαφνική έκθεση του οργανισμού στην τεστοστερόνη. Αρχικά χορηγείται δόση 25mg testosterone enanthate η cypionate κάθε δυο εβδομάδες για 6-8 εβδομάδες, μετά 50mg για το ίδιο χρονικό διάστημα. Ακολουθεί αύξηση της δόσης σε 100mg κάθε δυο εβδομάδες με τελική δοσολογία τα 200mg κάθε 2-3 εβδομάδες.

Η τελική δόση πρέπει να υπολογίζεται έτσι ώστε να ευρίσκεται συγκέντρωση τεστοστερόνης στο αίμα μεταξύ 250-300 ng /dl (8,7-10,4 nmol/L) όταν χορηγείται η επόμενη δόση ενώ στο μεσοδιάστημα να ανέρχεται στα 600-700 ng/dl (20,8-24,3 nmol/L).

Σχετικά πρόσφατα κυκλοφόρησε η μακράς δράσης ενδεκανοεική τεστοστερόνη διαλυμένη σε καστορέλαιο με διάρκεια δράσης 10-14 εβδομάδων. Αρχικά προτείνεται χορήγηση 2 δόσεων με μεσοδιάστημα 6 εβδομάδων. Τα σταθερά επίπεδα τεστοστερόνης και η μακράς διάρκειας δράση, κάνει πιο επιθυμητή αυτήν την θεραπεία στους ασθενείς. Η παρενέργεια είναι τοπική αντίδραση και ελαφρύς πόνος. Ο έλεγχος των επιπέδων τεστοστερόνης πρέπει να γίνεται πριν από την επόμενη ένεση.

Η σχέση της DHT προς την E2 παραμένει σταθερή και στις δύο παραπάνω θεραπείες.

Διαδερμική χορήγηση: Η τεστοστερόνη μπορεί να χορηγηθεί διαδερμικά σε

μορφή γέλης, 5-10 γρ γέλης πρέπει να εφαρμόζονται ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι καλά. Υπάρχει βέβαια η πιθανότητα της μεταφοράς της γέλης όταν κάποιος έρθει σε επαφή με το δέρμα του πάσχοντος. Τα επίπεδα της DHT είναι υψηλότερα καθώς και η σχέση T/DHT είναι χαμηλότερη σε υπογοναδικούς άνδρες υπό θεραπεία με γέλη, σε σχέση με τους ευγοναδικούς. Με αυτήν την θεραπεία επιτυγχάνονται καλά θεραπευτικά επίπεδα με εύκολο τρόπο και καλή ανοχή από το δέρμα. Ο έλεγχος των επιπέδων τεστοστερόνης μπορεί να γίνει οποιαδήποτε στιγμή αρκεί ο ασθενής να έχει πάρει πάνω από μια βδομάδα θεραπεία.

Από το στόματος: ενδεκανοεική τεστοστερόνη 40 έως 80mg 2 έως 3 φορές ημερησίως, όταν το σκεύασμα περιέχει ολεικό οξύ απορροφάται μέσω του λεμφικού συστήματος παρακάμπτοντας την Πυλαία. Μεγάλη διακύμανση των τιμών της τεστοστερόνης έχει βρεθεί κατά την διάρκεια της ημέρας αλλά και διαφορές από ασθενή σε ασθενή. Πλεονέκτημα η από του στόματος χορήγηση, μειονέκτημα τα υψηλά επίπεδα DHT προς T και οι μεγάλες διακυμάνσεις κατά την διάρκεια της ημέρας. Έλεγχος τεστοστερόνης ορού 3 έως 5 ώρες μετά την λήψη του σκευάσματος.

Εκτός από αυτά τα σκευάσματα κυκλοφορούν εκτός Ελλάδος αυτοκόλλητα για δυο σημεία του σώματος, τους όρχεις και τον κορμό. Κάθε αυτοκόλλητο προσφέρει στον οργανισμό 5mg τεστοστερόνης την ημέρα, ποσότητα η οποία είναι ικανή να διατηρεί συγκεντρώσεις στα φυσιολογικά όρια ενός ενήλικα άνδρα.

Επίσης υπάρχουν χάπια με υποβλενογόνια ελεγχόμενη αποδέσμευση 30mg τεστοστερόνης χορηγούμενες 2 φορές την ημέρα καθώς και υποδόρια εμφυτεύματα.

Σκοπός της θεραπείας με οποιοδήποτε σκεύασμα είναι η επίτευξη μέσω φυσιολογικών τιμών τεστοστερόνης.

Ο έλεγχος των ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία πρέπει να αρχίζει 3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής και μετά ετήσια. Ο έλεγχος περιλαμβάνει επάρκεια θεραπευτικής αγωγής και έλεγχος πιθανών παρενεργειών. Ο έλεγχος της θεραπευτικής αγωγής πρέπει να γίνεται με προσδιορισμό της ολικής τεστοστερόνης και της SHBG και η ελεύθερη τεστοστερόνη να υπολογίζεται με τον υπάρχοντα τύπο των βιβλίων. Ο προσδιορισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης από τα διάφορα εργαστήρια έχει πολλά μεθοδολογικά λάθη και θεωρείται αναξιόπιστος.

Στην πράξη όταν ο αιματοκρίτης είναι μεγαλύτερος από 54 πρέπει να διακόπτεται η αγωγή μέχρι τα επίπεδα του να πέσουν. Επίσης ο ασθενής ελέγχεται για υποξία και υπνική άπνοια.

Επιπλέον πρέπει να γίνεται ετήσιος έλεγχος της οστικής πυκνότητας, δακτυλικός έλεγχος προστάτου και PSA ανά 3μηνο. Ουρολογική εξέταση και αντιμετώπιση όταν το PSA είναι >4.0 ng/ml, όταν υπάρχει αύξηση >1.4 ng/ml σε διάστημα 1 έτους, και σε ψηλαφητές ανωμαλίες του προστάτη.

Θεραπεία υπογονιμότητας

Η θεραπεία περιλαμβάνει είτε κατά ώσεις χορήγηση GnRH σε περιπτώσεις υποθαλαμικής βλάβης αλλά και υποφυσιακής βλάβης (εξαρτάται από τον αριθμό των γοναδοτρόφων που είναι σε λειτουργία στην υπόφυση), είτε χορήγηση γοναδοτροφινών.

Υποκατάσταση με κατά ώσεις χορήγηση της GnRH

Η θεραπεία υποκατάστασης με GnRH φαίνεται να πλεονεκτεί θεωρητικά καθώς υποκαθίσταται ο υπαίτιος παράγων, και οι γονάδες διεγείρονται μέσω της φυσιολογικής έκκρισης ενδογενών γοναδοτροφινών.

Στους άνδρες προτιμάται η υποδόρια έγχυση καθώς το μάκρος της θεραπείας είναι μεγάλο (6-24 μήνες) ενώ στις γυναίκες ενδείκνυται τόσο η υποδόρια όσο και η ενδοφλέβια χορήγηση. Οι δόσεις ποικίλουν από 25-600ng/kg/2h. Κριτήριο αποτελεσματικής δοσολογίας αποτελούν τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό τα οποία πρέπει να διατηρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων χωρίς αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης προς αποφυγή της γυναικομαστίας. Το ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας είναι 85-95%.

Βασική προϋπόθεση για την θεραπεία είναι ο ασθενής να μην εμφανίζει αντίσταση στην δράση της GnRH.

Αυτή η θεραπευτική αγωγή αυξάνει περισσότερο των όγκο των όρχεων από τις γοναδοτροφίνες (καλύτερο ψυχολογικό αποτέλεσμα). Αν υπάρχει ιστορικό κρυψορχίας απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας.

Παράγοντες οι οποίοι καθορίζουν την φυσιολογική ανάπτυξη των όρχεων και της σπερματογένεσης είναι το ιστορικό της σεξουαλικής ανάπτυξης του ασθενούς, η ινχιμπίνη >60 pg/ml και η απουσία κρυψορχίας.

Όταν η κατά ώσεις χορήγηση GnRH αποτύχει πρέπει να υποπτευθούμε μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της GnRH ή την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι της GnRH.

Υποκατάσταση με γοναδοτροφίνες

Από μόνη της η θεραπεία με τεστοστερόνη δεν μπορεί να αποκαταστήσει την σπερματογένεση σε άνδρες με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό. Είναι αναγκαία η συνχορήγηση ανθρώπινης χορειακής γοναδοτροφίνης (hCG) και ανασυνδυασμένης FSH είτε HMG, από ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, με σκοπό να επιφέρει ταυτόχρονη αύξηση της στεροειδογένεσης και σπερματογένεσης.

Η θεραπεία αρχίζει με δόση της hCG 1500 με 2000 IU ενδομυϊκά ή υποδόρια τρεις φορές την εβδομάδα. Όταν η συγκέντρωση της τεστοστερόνης στο αίμα φτάσει μεταξύ 300-1000 ng/dl τότε η δόση μπορεί να μειωθεί τόσο ώστε η συγκέντρωσή της στον ορό να κυμαίνεται μεταξύ 300-500 ng/dl. Συγκεντρώσεις μεγαλύτερες

μπορεί να επιφέρουν αύξηση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων με συνέπεια την ανάπτυξη γυναικομαστίας. Πρόσφατα κυκλοφόρησε και ανασυνδιασμένη LH.

Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων θα πρέπει να μετράται κάθε 2-4 εβδομάδες. Στόχος είναι ο ασθενής να φτάσει σε φυσιολογικό αριθμό ζώντων και κινητών σπερματοζωαρίων (πάνω από 20×10000000 /εκσπερμάτωση). Οι περισσότεροι ασθενείς πλησιάζουν το επιθυμητό αποτέλεσμα μετά 6 μήνες ενώ ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται θεραπεία 12-24 μήνες ή και περισσότερο.

Στην περίπτωση που δεν επιτευχθεί ο ικανός αριθμός σπερματοζωαρίων συνεχίζεται ανασυνδυασμένη FSH ή HMG. Η επαρκής δόση FSH είναι 38 IU καθημερινά για 6-8 εβδομάδες ή 75 IU παρημέρα και μετά αύξηση 100 IU κάθε 2 εβδομάδες.

Ο ρόλος της FSH στην έναρξη και την διατήρηση της σπερματογένεσης είναι ακόμα αμφισβητούμενος. Έτσι όταν υπάρχει μετάλλαξη σε συγκεκριμένη μικρή περιοχή του υποδοχέα της FSH μπορεί να εμφανισθεί oligospermία και όταν υπάρχει μετάλλαξη στην β υποομάδα της FSH οι ασθενείς είναι αζωοσπερμικοί.

Το ρόλο της FSH στην πρόκληση σπερματογένεσης μπορεί να τον μιμηθεί και η HMG από ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με δράση κυρίως FSH αλλά και μικρή δράση LH.

Φαίνεται ότι η υποδόρια χορήγηση και των δυο σκευασμάτων γοναδοτροπινών είναι το ίδιο δραστική με την ενδομυϊκή χορήγηση και με καλύτερη συμμόρφωση από τη μεριά των ασθενών. Και με τα δύο θεραπευτικά σχήματα τα ποσοστά αποτελεσματικότητας είναι εντυπωσιακά υπερβαίνοντας το 90-95%. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό είναι συνήθως γόνιμοι με μικρότερο αριθμό άρτιων σπερματοζωαρίων από ότι οι ασθενείς με ιδιοπαθή oligo-ασθενοσπερμία. Επίτευξη εγκυμοσύνης με μέση τιμή 16.7* εκατ. σπερ/ml.

Η έκβαση της θεραπευτικής προσέγγισης εξαρτάται και εδώ από το μέγεθος των όρχεων προ θεραπείας, από την ύπαρξη κρυψορχίας ή κισσοκήλης και τον βαθμό έκπτωσης της υποθαλαμικής λειτουργίας, τα επίπεδα της ινχιμπίνης, την ύπαρξη προηγούμενου ιστορικού σεξουαλικής ωρίμανσης και πιθανώς με τον δείκτη μάζας σώματος.

Η γυναικομαστία είναι και με αυτή την θεραπευτική προσέγγιση η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρουσιάζεται στο 1/3 των ασθενών και οφείλεται στην αυξημένη έκκριση της E2 σαν απάντηση στην διέγερση της HCG. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να περιοριστεί με την χορήγηση της χαμηλότερης δόσης που μπορεί να διατηρήσει την τεστοστερόνη στα χαμηλότερα φυσιολογικά όρια.

Το μεγάλο χρονικό διάστημα που χρειάζεται για το επιθυμητό αποτέλεσμα της κύησης μας κάνει να συμβουλευόμαστε τους ασθενείς να αρχίζουν την θεραπεία 6 έως 12 μήνες πριν την επιθυμητή ημερομηνία και η θεραπεία να συνεχίζεται μέχρι το 2 τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Μιά δεύτερη εγκυμοσύνη αν είναι επιθυμητή σε σύντομο χρονικό διάστημα η χορήγηση της HCG συνεχίζεται, αλλιώς η αγωγή υποκατάστασης γίνεται με τεστοστερόνη.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη πιθανότητα ενδομητρικής σπερματέγχυσης και μικρογονιμοποίησης.

Όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση στην συνδυασμένη θεραπεία σε περίπτωση πανυποφυσισμού πρέπει να σκεφτούμε την συμπληρωματική θεραπεία με ανασυνδιασμένη αυξητική ορμόνη με την πιθανότητα άμεσης δράσης της αυξητικής ορμόνης στο κύτταρο Leydig, χωρίς όμως αυτή η θεραπεία να είναι τεκμηριωμένη με μεγάλες μελέτες.

Τέλος όταν έχει επιτευχθεί σπερματογένεση με συνδυασμό και των δύο γοναδοτροπινών μπορεί στους περισσότερους ασθενείς να διατηρηθεί ποιοτικά μόνο η σπερματογένεση με την χορήγηση HCG ενώ για την ποσοτική διατήρηση πρέπει να δοθεί και FSH δείχνοντας την αναγκαιότητα χορήγησης και των δύο ορμονών.

Από κάποιες μελέτες φαίνεται ότι καλή ανταπόκριση στο LHRH test και πιθανά στο HCG και μεγαλύτερος όγκος όρχεων μπορεί να δείχνει καλή έκβαση στην επαγωγή σπερματογένεσης, υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης.

Σύγκριση των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων για την υπογονιμότητα σε άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό

Καμία μέθοδος δεν φαίνεται να πλεονεκτεί σαφώς. Και οι 2 θεραπείες έχουν συγκρίσιμο κόστος. Η θεραπεία με GnRH είναι η πλησιέστερη στη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθαλάμο-υποφύσεως-γονάδων και προκαλεί στους άνδρες σημαντικότερη αύξηση του μεγέθους των όρχεων με μικρότερα επίπεδα τεστοστερόνης, επίσης προκαλεί μικρότερη αύξηση οιστραδιόλης και συνακόλουθα μικρότερο κίνδυνο γυναικομαστίας και δεν προκαλεί δημιουργία αντισωμάτων. Η εφαρμογή της μιας ή της άλλης μεθόδου εξαρτάται από την εμπειρία του κάθε θεραπευτή αλλά και την επιθυμία του ασθενή

Βιβλιογραφία

- 1 Scopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, et al. 1991 Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 56(6):143-149
- 2 Sueldo CE, Swanson JA. 1986 The economics of inducing ovulation with human menopausal gonadotropins versus pulsatile subcutaneous gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril*. 45:128-129.
- 3 The Endocrine Society's CLINICAL GUIDELINES testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes 2006
- 4 Frances J Hayes and Nelly Pitteloud Hypogonadotropic Hypogonadism and gonadotropin therapy feb 2004 Endotext.com
- 5 Ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο της GnRH, στο γονίδιο του υποκινητή της GnRH, και στο γονίδιο του υποδοχέα της GnRH, σε ασθενείς με ανεπάρκεια GnRH, Γιωργος Α Βαγενακης Διδακτορική διατριβή Πάτρα 2005
- 6 Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa GONAL-f) long term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic

- hypogonadism Alvin M. Matsumoto, M.D. et al Fertility and Sterility Vol 92 No 3 September 2009
- 7 Marion Depenbusch and Eberhard Nieschlag Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone European Journal of Endocrinology (2002) 147 617-624 ISSN 0804-4643
 - 8 Nonsurgical treatment of male infertility specific and empiric treatment Biologics 2007 September 1 (3) 259-269 Marcelo Souza, Ashoc Agarval
 - 9 Pulsatile GnRH or human chronic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases Dorothee Buchter et al European Journal of Endocrinology (1998) 139 298-303
 - 10 Gonadotropin therapy in Males with hypogonadotropic hypogonadism: factor affecting induction of spermatogenesis after gonadotropin Replacement H Fuse, T Akasi et al International Urology and Nephrology 28(3) pp 367-374 (1996)
 - 11 Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός αφιέρωμα Παιδοανδρολογία ANHP 2007 9(3) 181-188 Ν Γεωργόπουλος Α. Βαγενάκης

Ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής

1. σε τι στοχεύει η θεραπεία του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού
 - α. γονιδιακή θεραπεία
 - β. αρρενοποίηση
 - γ. προκλήση ενήβωσης
 - δ. επαγωγή σπερματογένεσης
 - ε. το α και το β
 - στ. το β, το γ και το δ

2. Πως γίνεται η πρόκληση ενήβωσης
 - α. με τεστοστερόνη ενδεκανοϊκή από το στόμα 40mg μια φορά την ημέρα
 - β. με αντλία GnRH 100 ng/kg/2ωρο
 - γ. ενδομυϊκά HCG 2500 IU τρεις φορές την εβδομάδα
 - δ. με αυξητική ορμόνη

3. Πότε μετράται η τεστοστερόνη ορού για να τιτλοποιηθεί η δόση υποκατάστασης testosterone enanthate 1000mg/τρίμηνο
 - α. στον ενάμισι μήνα
 - β. στους τρεις μήνες
 - γ. στους δύο μήνες

4. Πότε δεν πρέπει να χορηγείται τεστοστερόνη
 - α. Σε αύξηση της PSA
 - β. Σε ψηλαφητά μορφώματα του προστάτου
 - γ. Σε υποξεία και υπνική άπνοια
 - δ. Σε γυναικομαστία
 - ε. Σε αναιμία

5. Ποια τεστοστερόνη χρησιμοποιούμε στην κλινική πράξη
 - α. την ολική
 - β. την βιοδιαθέσιμη
 - γ. την ελεύθερη
 - δ. την ελεύθερη όπως υπολογίζεται από την ολική και την SHBG

6. Η επαγωγή σπερματογένεσης γίνεται
 - α. με τεστοστερόνη
 - β. με χορειακή γοναδοτροπίνη
 - γ. με ανασυνδιασμένη LH και ανασυνδιασμένη FSH
 - δ. με HCG και HMG

Σωστές απαντήσεις κατά σειρά
στ, β/γ,β,α/β/γ,γ/δ