

VÝHODY A NEVÝHODY SUBSTITUČNÍ TERAPIE TESTOSTERONEM

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče, České Budějovice a Praha

Suplementace testosteronu je indikována pouze u mužů s definovaným onemocněním varlat, hypofýzy nebo hypothalamu. Hraníční hodnoty suplementace testosteronem jsou pro jednotlivé symptomy, potíže či tkáňové dysfunkce ohraničeny jen neostře. Mohou být odlišné u různých lidí. Při podávání testosteronu je třeba vyhnout se suprafyziologickým hodnotám, podávání má být fyziologické. Monitorace stavu prostaty a sledování hematokritu jsou při terapii testosteronem nanejvýše důležité. Nové možnosti léčby by se měly vyhnout stimulaci prostatické tkáně, ale přitom by měly udržovat pozitivní efekt androgenní stimulace v jiných orgánech (nálada, sexuální funkce, stav kostí). Velmi důležitá je dobrá komunikace mezi lékařem a pacientem, jen pak může být očekávaný prospěch z léčby realistický. Klíčová slova: testosteronová substituce, androgeny, stárnoucí muži, očekávání.

BENEFITS AND DISADVANTAGES OF TESTOSTERONE SUPPLEMENTATION

Testosterone supplementation is only indicated in men with well defined underlying testicular disease, pituitary or hypothalamic disease. The threshold for testosterone supplementation for different symptoms and complaints and/or tissue dysfunctions is still poorly defined. This threshold may show interindividual variation. Supraphysiological testosterone supplementation should be avoided, replacement should be physiological. Monitoring of prostatic disease and haematocrit during testosterone therapy is of utmost importance. New treatment modalities should avoid stimulating the prostate, but should maintain the benefits of androgen receptor stimulation in other organs (mood, sexual function, bone). Good communication between physician and patient is very important, expected benefit should be realistic.

Key words: testosterone supplementation, androgens, old men, expectation.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(6): 287–290

Definice nedostatku androgenů u stárnoucích mužů

(„Late-onset hypogonadismus = LOH“)

dle International Society
of Andrology (ISA) 2005

Jde o klinický a biochemický syndrom, který se objevuje s přibývajícím věkem.

Je charakterizován specifickými symptomy a deficitem hladin sérového testosteronu. Může vést k významnému zhoršení kvality života a nepříznivě ovlivnit funkce mnoha orgánových systémů.

Syndrom je charakterizován primárně:

- časně rozpoznatelným úbytkem sexuální touhy (libido) a snížením kvality erekcí, zejména nočních,
- změnami nálady („mood“) s konkomitantním poklesem intelektuální aktivity, kognitivních funkcí, snížením schopnosti orientace v prostoru, únavností, špatnou náladou a podrážděností (irritabilitou),
- poruchami spánku,
- poklesem hmotnosti aktivní tělesné tkáně se zmenšením objemu příčně pruhovaného svalstva a síly svalové,
- zvýšením objemu viscerálního tuku,
- zmenšením tělesného ochlupení a změnami kožními,
- snížením minerální denzity kostí, vedoucí k osteopenii a osteoporóze. Následky mohou být zlomeniny i při malé zátěži.

Symptomatologie LOH

- a) sexuální** – snížení libida, snížení senzitivity k vizuálním, taktilním a emocionálním sexuální podnětům, pokles erektivity kavernózní tkáně, a tím i rigidity penisu jako důsledek snížení schopnosti retence krve svalovinou kavernózních těles. Pokles frekvence sexuální aktivity, zhoršení rovnováhy mezi produkcí a evakuací prostatického sekretu. Důsledky: ejakulatorní dysfunkce či mikční symptomatologie iritační, evakuační. Zhoršení komunikativnosti s partnerkou má tendenci dekompenzovat partnerské vztahy.
- b) celkové** – změny nálady: muži nejsou „in the mood“, dostavuje se mrzutost, střídání nálad, sklony k výbuchům zlosti, negativistické vidění světa až k hranici depresivní symptomatologie. Porucha komunikace může nastat v pracovní i partnerské sféře, objevují se sklony k žárlivosti, nepřejícnost, závist, vztahovačnost až na hranici paranoidní symptomatologie. Častá je neschopnost akceptovat jiné názory (hlavně mladších spolupracovníků), pocit vyhoření, vyhasnutí, zbytečnosti. Může být patrná neschopnost připustit si snížení výkonnosti, pružnosti myšlení, ale také neschopnost uvědomovat si výhody let zkušeností a nadhledu v pracovním i partnerském životě. Muži na začátku druhé poloviny života někdy „ztrácí náhled“ – nejsou už mladí, silní, skvělí, a nejsou ještě staří, zkušení, moudří. Po kompenzaci stavu se často opět

„náhled“ vrací, muži jsou opět schopni dobře pracovat a komunikovat, ale většinou v jiném „moodu“ – musí si zvolit užší oblast, ve které uplatní své zkušenosti a léta praxe a zmenšit okruh svých aktivit. Stabilizace by se měla týkat i partnerského a sexuálního života, aby se místo percepce příjemného vzrušení nedostavovala percepce „sex = stres“. Někteří muži si nejsou ochotni připustit, že už nemohou být dobří úplně ve všem, vždy a všude. Příklady vidno v politice, ve vedení firem, ve výborech různých odborných společností, včetně lékařských. Praticky všude, kde něco řídí muži mezi 40.–60. rokem života.

- c) tělesné (organické změny)** se týkají stavu svalové, nervové a kostní tkáně, kardiovaskulárního systému, metabolismu proteinů, cukrů a tuků.

Diagnostika nedostatku androgenů u mužů

International Society of Andrology a ISSAM doporučuje k laboratorní diagnostice (12):

Nejsířěji akceptovaný a nejspolehlivější parametrem ke zjištění nedostatku androgenů (hypogonadizmu) je hodnocení hladiny biologicky dostupného testosteronu, nebo alternativně hladiny volného testosteronu a kalkulací indexu volných androgenů z hladiny celkového testosteronu a SHBG.

- Nejsou stanoveny všeobecně akceptované limity pro dolní hranici normy. Není jisté, zda nejsou prahové hodnoty geograficky či etnicky

různorodé. Důležité je hodnocení a interpretace vyšetřujícím lékařem.

Nicméně bylo dosaženo této všeobecné shody („consensus based approach“): **hodnoty tT nad 12 nmol/l (400 ng/dl) nebo fT nad 250 pmol/l nevyžadují substituci**. Podobně bylo dosaženo konsenzu o tom, že **hodnoty tT pod 8 mmol/l, resp. fT pod 200 pmol/l vyžadují substituci**.

Vzhledem k tomu, že **symptomy nedostatku testosteronu jsou manifestní při hladinách tT 8–12 nmol/l, není důvod u těchto pacientů nepřístoupit k léčbě**.

Hladinu volného testosteronu je možné stanovit radioimunoanalýzou. Takto stanovené hodnoty často nekorelují se symptomatologií a s klinickým nálezem. Výpočet hladiny volného a biologicky dostupného testosteronu ze stanovených hladin celkového testosteronu, albuminu a SHBG (sex hormone binding globulin) je k dispozici na webových stránkách International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM), korelace s klinickým nálezem je dobrá.

Substituce hormonální testikulární aktivity v podobě, která tlumí aktivitu hypotalamu – hypofýzárně – gonadální osy je samostatnou, trvalou formou terapie. V tomto případě je nutno ji od začátku považovat za terapii vyžadující trvalou dispenzarizaci pacienta.

Substituce je proto indikována tam, kde snaha o obnovu testikulárních funkcí nemá dobrý efekt a tam, kde zdravotní stav a věk pacienta restituci neumožňují. Hormonální substituce je zahajována proto, abychom předešli vývoji patologických změn z nedostatku androgenů.

Nežádoucí účinky HST androgeny

Indukce erytropoezy a následné zvýšení viskozity krve, snížení cerebrální perfuze a s tím riziko cévní mozkové příhody, se týká hlavně pacientů nad 50 let s arteriosklerózou mozkových cév. Sledování hematokritu, hodnot lipidového a cholesterolového metabolismu během léčby je schopno včas detekovat nežádoucí změny a úpravou dávky jim zabránit. Sledování aterogenního profilu pacienta jej nutí i ke změně životosprávy (dieta, kuřáctví, pohybová aktivita) a může mít velmi pozitivní konečný efekt na jeho celkový zdravotní stav (2).

Vliv terapie androgeny na androgen dependentní vývoj prostaty – hlavně na **benigní hyperplazii a karcinom prostaty** je palčivou otázkou („hot question“) minulé i současné urologie (3). V rozvaze o působení androgenů na vývoj prostaty je zdůrazňováno, že u mužů, kteří trpí androgenní deficiencí od dětství (v minulosti kastráti) se benigní hyperplazie prostaty nevyskytuje. Toto onemocnění prostaty se objevuje v období, kdy u muže hladiny

androgenů klesají (5.–6. dekáda života). V tomto období se také zvyšuje relativní objem tukové tkáně (BMI), a to zejména objem viscerálního abdominálního tuku. Tuková viscerální tkáň (maskulinní „obezita typu jablka“) je bohatá na aromatázy, které konvertují testosteron na estrogény (estradiol, estron, estriol). Současně s přibývajícím věkem stoupá hladina SHBG (sex hormone binding globuline), který má daleko větší vazebnou kapacitu pro androgeny, nežli pro estrogény. Péče o zachování přirozené produkce androgenů má reálně pozitivní vliv na vývoj zdravotního stavu muže v druhé polovině jeho života, včetně prostaty. Benigní hyperplazie prostaty není kontraindikací k substituční terapii testosteronem. Při těžké obstrukci, způsobené BHP má být nejdříve vyřešena obstrukce. Obstrukce středního či mírného stupně představují parciální kontraindikaci, která po zlepšení obstrukční symptomatologie pomíjí.

U **karcinomu** prostaty je androgenní závislost prokázána (14, 17). Podávání androgenů však nebylo nikdy prokázáno jako iniciátor maligních změn prostaty. Při racionální úvaze k indikaci substituční terapie androgeny u mužů po 50. roce života je vhodné zvážit následující argumenty. Karcinom prostaty se objevuje s narůstající četností u stárnoucích mužů, obvykle po 50. roce života. S každou dekádou četnost roste. Po 50. roce života (a s každou další dekádou) však významně klesá produkce autologních androgenů. Kromě toho se zvyšuje hladina SHBG, který váže androgeny do biologicky neaktivní vazby. Klesá hladina biologicky aktivního testosteronu.

Další racionální úvaha se týká 20letého používání nonhepatotoxických testosteronových esterů k HST u mužů ve vyspělém světě. Během této doby nebyla prokázána pozitivní souvislost substituce androgenů a zvýšeného výskytu karcinomu prostaty u mužů s touto terapií.

Moeller a Hoffmann (2001) prokázali, že nízké hladiny testosteronu jsou u pacientů s Ca prostaty spojeny s vyšším gradingem (Gleasonovo skóre) a s kratším přežíváním, než u eugonadálních mužů. Histopatologické hodnocení pomocí Gleasonova skóre se pohybuje ve významně vyšší úrovni u mužů s sérovou hladinou testosteronu pod 3,0 ng/dl (jednotky užívané v USA), nežli u mužů s vyšší hladinou testosteronu – nad 3 ng/ml.

Jsou-li karcinomové buňky již přítomny, může podávání androgenů akcelarovat jejich růst. Proto je terapie androgeny u mužů s karcinomem prostaty kontraindikována.

Obava z podání androgenů muži s nedetekovaným karcinomem prostaty vede lékaře k pečlivému vyšetření muže před podáním léku (vyšetření per rectum, PSA, případná transrektální sonografie, biopsie prostaty) a ke svědomitému sledování vývoje prostaty během terapie. Tento postup zvyšuje včas-

ný záchyt klinicky němých postižení prostaty, které mají lepší terapeutickou prognózu než symptomatická onemocnění. Při správném postupu nejen že nestoupá výskyt nádorových onemocnění, ale jsou dříve diagnostikovány, v nižším stadiu, kdy lépe reagují na léčbu.

Vzhledem k tomu, že kontraindikace (zejm. Ca prostaty) se může vyvinout během léčby androgeny, což vyžaduje rychlé přerušování terapie, má být u pacienta nad 50 let věku dáována přednost krátkodobě působícím preparátům (perorální, transdermální, bukalní formy) před dlouhodobě působícími formami léčiv, která vytvářejí v organizmu depot (intramuskulární, subdermální).

Věk pacienta není sám o sobě kontraindikací k substituční terapii testosteronem, jsou-li vyloučeny kontraindikace.

Hormonální substituční terapie androgeny – aktuální doporučení International Society of Andrology (ISA International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) a European Association of Urology (EAU) 2006

Nezbytná vyšetření před začátkem léčby **Anamnéza**

Celková závažná onemocnění, zejména onemocnění kardiovaskulárního systému, ledvin, jater.

Kouření, abúzus alkoholu.

Léková anamnéza. Anamnéza onemocnění pohlavních orgánů, zejména varlat a prostaty, anamnéza fertility. Rodinná anamnéza karcinomu prostaty.

Klinické vyšetření

1. Celkové somatické vyšetření s klinickým hodnocením stavu kardiovaskulárního systému, biologického věku muže, známek periferního obstrukčního arteriálního postižení, známek androgenizace, distribuce tělesného tuku. Vyšetření krevního tlaku a pulzu.
2. Klinické vyšetření prsů muže pečlivou palpací.
3. Klinický stav genitálu:
 - Penis – stav topořivých těles, předkožky a ústí uretry.
 - Varlata – velikost, tonus, další obsah skróta (nadvarlata, cévní pleteně).
 - Vyšetření per rectum s pečlivým palpačním hodnocením stavu prostaty.

Laboratorní vyšetření

Základní: **testosteroremie** (optimálně hladina celkového, volného a biologicky dostupného testosteronu), **hladiny SHBG, prolaktinu, PSA (tPSA, fPSA, f/tPSA), LH. Hodnocení hladiny biologicky dostupného testosteronu v poměru k věku pacienta.**

Doporučená laboratorní vyšetření před zahájením terapie

Indikace podle anamnézy a klinického stavu pacienta: cholesterolémie, glykémie, lipidový profil, krevní obraz, hladiny FSH, progesteronu, estradiolu, DHEA, DHEA sulfátu, STH-HGH, IGF-1, DHT, kortizolu. BMI: poměr aktivní a tukové tělesné hmoty.

Kontraindikace k HST androgeny u muže:

- karcinom prostaty
- karcinom prsu
- tumor jater
- prolaktinom
- spánková apnoe v anamnéze

Cíle hormonální substituční terapie androgeny:

- zlepšení symptomů deficiencie testosteronu,
- nastavení a udržení stabilních fyziologických koncentrací celkového a biologicky dostupného testosteronu a jeho hlavních metabolitů: dihydrotestosteronu a estradiolu,
- dosažení terapeutických cílů s minimem vedlejších účinků.

Nereálná očekávání – reálné možnosti terapie

Pacienti někdy očekávají od terapie nereálné efekty. U mužů s nedostatkem androgenů a současným onemocněním tepen, metabolickými onemocněními (diabetes mellitus, dyslipidemie) či s výraznými partnerskými a psychickými problémy je třeba současně řešit více postižení, terapie androgeny sama o sobě nezlepší symptomatologii jiné etiopatogeneze.

Dobrá komunikace lékaře s pacienty a vysvětlení odpovídající možnostem chápání pacienta jsou časově náročné, ale jsou neoddělitelnou součástí terapie.

Nežádoucí účinky HST testosteronem

1.

- **indukce erytropoezy** – vše u pacientů nad 50 let
- spánková apnoe – vše u pacientů nad 50 let
- **polycytemie** – vše u pacientů nad 50 let

Indukce erytropoezy vede ke zvýšení viskozity krve, tím ke snížení cerebrální perfuze. Zvyšuje se tak riziko CMP u pacientů s přítomnou arteriosklerózou mozkových cév, zejména u kuřáků a hypertoniků s hypercholesterolemií.

II.

Určitý stupeň **retence natria** je obvyklým průvodním jevem u HST androgeny, ale množství retinovaného sodíku je obvykle malé. Závažnější retence extracelulární tekutiny a natria se může objevit u pacientů s kongestivním srdečním selháním

a renálním selháním, kdy se mohou objevit otoky. U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit poměr mezi prospěchem a rizikem léčby.

III.

Vliv HST na androgen-dependentní vývoj stavu prostaty

Před terapií je nutné vyšetřit stav prostaty, během léčby monitorovat vývoj případné benigní hyperplazie, myslet na možnost vzniku karcinomu prostaty nezávisle na léčbě a **včas detekovat vznik karcinomu**. Incidence karcinomu prostaty výrazně stoupá s věkem, proto je zvýšená pozornost věnována mužům již po 45. roce života. Stav prostaty před HST androgeny je však nutné vyšetřit u mužů jakéhokoli věku.

Vliv suplementace testosteronu na spermiogenezi

ISA, ISSAM ani EAU jej neudávají v souboru neželoucích účinků, ale jde o důležitý vedlejší účinek. Při substituční terapii nastává suprese HHG osy, suprese produkce autologního testosteronu a suprese spermiogeneze. Koncentrace testosteronu ve tkáni testes, nutná pro spermiogenezi je až 100x vyšší než sérové koncentrace testosteronu. Chybné podávání substitučních dávek testosteronu při poruchách spermiogeneze a snížených sérových hladinách testosteronu je kontraproduktivní. Je možné v praxi se setkat s pacienty, kteří po této terapii dojdou od oligoastenozoospermie k azoospermii. Také u mužů po 50. (i 60.) roce života je nutné vznést dotaz na jejich životní plány, týkající se případné reprodukční aktivity.

Sledování pacienta

1. Klinické kontrolní vyšetření nejméně 1x ročně s monitorací subjektivního efektu a objektivního nálezu. Vyšetření prostaty per rectum.
 - každý rok po 40. roce života, současně stanovení **PSA**.
2. Laboratorní vyšetření.
 - **Hodnocení hormonálních hladin:** prováděno při klinických kontrolách, tj. nejméně jednou ročně. Minimální rozsah: testosteronémie, prolaktinémie, hladina SHBG, LH. Hodnocení hladiny biologicky dostupného testosteronu v poměru k věku pacienta.
 - Odběry se provádí: 2–3 hodiny po p. o. podání
 - 3–5 dnů po i. m. injekci (aplikace 1x týdně)
 - 2. či 3. týden po i. m. injekci, či před aplikací další dávky (při delších intervalech podávání.)

U pacientů s anamnézou kouření, s hypercholesterolemii a hypertenzí je nutno doporučit další vyšetření:

- a) **hematokrit** před terapií, po 2 a 4 týdnech, po 3 měsících a pak v ročních intervalech. Zvýšení o 4 % znamená riziko chronické hypoxie a spánkové apnoe, je nutné přerušit HST a další vyšetření.
- b) stanovení sérových **triglyceridů, celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu** na začátku a pak v 3měsíčních intervalech.

Věk nad 45 let

Zpravidla je nutné snížení dávky či prodloužení intervalu podávání o 25–50 %, neboť metabolická clearance testosteronu se snižuje s věkem. Snižuje se tak riziko polycytemie, spánkové apnoe, riziko podpory růstu nově vzniklého Ca prostaty (pokud vznikne během terapie).

Sledování pacienta

1. Klinické kontrolní vyšetření s monitorací subjektivního efektu a objektivního nálezu.
 - Vyšetření prostaty per rectum a stanovení PSA:
 - 1. rok terapie po 3 měsících, dále po roce.
2. Laboratorní vyšetření.

Hodnocení hormonálních hladin

Prováděno při klinických kontrolách. Rozsah vyšetření a odběr je prováděn stejně jako u věkové skupiny do 45 let.

Hodnocení hematokritu, metabolismu cholesterolu a lipidů

Během terapie testosteronem se může vyvinout polycytemie. Je proto indikováno periodické hematologické vyšetření, kromě stanovení hodnot před terapií také vyšetření během prvního roku každé 3 měsíce, dále 1x ročně. Podle výsledků může být nutná úprava dávky.

Zvýšení **density kostní** při terapii testosteronem je znatelné a může vést k snížení výskytu fraktur. **Hodnocení kostní density** je přínosné každé 2 roky, pokud je indikace, pak i častěji.

U mužů s nízkými sérovými hladinami testosteronu a s **erекtilní dysfunkcí** terapie testosteronem sama o sobě nemusí vést ke zlepšení erektility. Pak je třeba zvážit adekvátní diagnostiku a léčbu v kombinaci dalších léčebných možností, včetně inhibitorů PDE-5. Muži neodpovídající na terapii PDE-5 inhibitory mohou mít nízké hladiny testosteronu a mohou potřebovat substituční terapii testosteronem.

Transrektální sonografické vyšetření a biopsie prostaty jsou provedeny kdykoliv je podezření na patologické změny prostaty, které by mohly ukazovat na karcinom. Do vyloučení karcinomu vysazení HST androgeny.

V západní Evropě a v USA je nyní aktuální problém tzv. „**lifestylové medicíny a lifestylových léků**“, v souvislosti se suplementací testosteronu nazývaný: „Testosterone supplementation – Use, Disuse or Abuse?“

U nás je problém s adekvátní diagnostikou a sledováním pacientů, kdy není na pacienty v ordinacích dostatek času a pro diagnostiku a sledování nejsou ekonomické podmínky. Problémem je také nízká compliance při dlouhodobém sledování, a to se strany pacientů i lékařů (malá důslednost kontrol).

Z hlediska užítu léčby pro pacienta a bezpečnosti terapie je třeba zvážit **hodnoty optimálních**

sérových hladin, kterých je možné léčbou dosáhnout. V současnosti (1, 13) jsou doporučovány sérové hladiny adekvátní hladinám mužů mladšího až středního věku, které mají být terapeutickým cílem. Je nutné se vyhnout dosažení suprafyziologických hodnot. Udržení cirkadiálního rytmu sérových hladin testosteronu se zdá být žádoucí, ale průkazné informace svědčící pro či proti udržení cirkadiálního rytmu při terapii nejsou k dispozici.

Výše popsaný postup představuje základní variantu péče o muže s nedostatkem androgenů. Podle klinické rozvahy lékaře a stavu pacienta je nutno **léčbu individualizovat**.

Během léčby má být sledována reakce: zlepšování symptomů a známek androgenního deficitu. Pokud se nedostaví klinické zlepšení, má být léčba přerušena a mají se hledat příčinné souvislosti nedostatečného efektu.

Zvýšení sérových hladin testosteronu vede obvykle ke zlepšení nálady („mood“) a celkového stavu („well-being“). Pokud se objeví negativní behaviorální efekt, je nutná úprava dávkování nebo přerušit terapii.

Lékař indikující terapii má mít dostatečné znalosti a má adekvátně rozumět farmakokinetice, výhodám a nevýhodám jednotlivých léčebných postupů.

Profil „bezpečnost–účinnost“ svědčí jednoznačně pro indikované podávání těchto léků. Je ovšem nutno respektovat pravidla podávání těchto léků. V tomto ohledu se terapie androgeny neliší od jiné léčby.

Řada „výhod a nevýhod“ je velmi relativních, hlavní výhodou je nutnost systematické péče o pacienta. Hlavními „nevýhodami“ jsou nutnost dodržovat relativně striktní pravidla, udržovat si přehled o problematice a věnovat pacientům více času.

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče
České Budějovice, U Tří lvů 4, 370 01
Praha 5 – GEST, Nad Budánkami II/24, 150 00
e-mail: kubicekmudr@iol.cz

Literatura

1. Behre H. Algorithm for diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism – ISA, ISSAM and EAU recommendations. Salzburg: The 5th World Congress on The Aging Male, 9–12. 2. 2006.
2. Hellstrom JGW. Male Infertility and Sexual Dysfunction. New York: Springer – Verlag, 1997.
3. Kawaciuk I. Přínos a rizika androgenní substituce. Andrologie. Praha: 2001.
4. Krause W, Rothauge C-F. Andrologie. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1991.
5. Kubíček V. Hormonální substituční terapie androgeny. České Budějovice: Newsbulletin ČSSM 1/I, Androboros, 2006.
6. Kubíček V. Mužská infertilita a erektilní dysfunkce. Praha: Galén, 1996.
7. Kubíček V. Racionální substituční terapie androgeny. Praha: Andrologie, supplementum 2000.
8. Kubíček V. Stárnoucí muž – stále nové skutečnosti. Praha: Medical Tribune 2005; 1(1): 7.
9. Kubíček V. Terapie androgeny v urologii. edice Endokrinní terapie, Schering AG, 1997.
10. Ledda A. Vascular Andrology. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1996.
11. Moeller, Hoffman. Grading of prostate carcinoma in hypogonadal men (in „Late Onset Hypogonadismus“, ISSAM Congress, Praha 2004).
12. Nieschlag E, Behre HM. Andrology – Male reproductive Health and Dysfunction. Berlin: Springer – Verlag, 1997.
13. Nieschlag E., Swedloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, Torrance, CA, USA 2004. Materiál ISA a ISSAM určený k připomínkám členů.
14. Tanagho EA, Aninch, Mac. J. Smith, s General Urology. San Francisco: Lange Medical Book 1995.
15. Wagner G, Sarraon JP, Juenemann KP, et al. Erectile Dysfunction and Male Infertility – EAU Teaching Course, Xth Congress of the European Association of Urology, Berlin, July 13–16, 1994.
16. Waites GMH, Frick J, Baker GWH, et al. Current Advances in Andrology (Proceedings of the VIIth International Congress of Andrology) Salzburg, Austria, May 25 – 29, 1997. Monduzzi Editore, Milano 1997.
17. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, jr. Campbells Urology. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992.