



Σχολή Κοινωνικών Επιστημών

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
Επιδημιολογία

Διπλωματική Εργασία

Μεταβολικά αποτελέσματα της θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης σε
άνδρες με λειτουργικό, σχετιζόμενο με την παχυσαρκία, δευτεροπαθή
υπογοναδισμό και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: συστηματική ανασκόπηση

Χρήστος Νταής

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Δρ. Ιωάννα Π. Χατζηπροδρομίδου

Πάτρα, Ιούνιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή/φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



Μεταβολικά αποτελέσματα της θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης σε
άνδρες με λειτουργικό, σχετιζόμενο με την παχυσαρκία, δευτεροπαθή
υπογοναδισμό και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: συστηματική ανασκόπηση

Χρήστος Νταής

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:
Δρ. Ιωάννα Π. Χατζηπροδρομίδου

Επίκουρη Καθηγήτρια, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Διεθνές
Πανεπιστήμιο της Ελλάδος

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:
Δρ. Απόστολος Βανταράκης
Καθηγητής, Εργαστήριο Υγιεινής,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Πατρών

Πάτρα, Ιούνιος 2026

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια Δρ. Ιωάννα Π. Χατζηπροδρομίδου για την καθοδήγηση, τις πολύτιμες κατευθύνσεις και κυρίως για το ουσιαστικό ενδιαφέρον και την άμεση ανταπόκρισή της σε όλα τα στάδια εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Με την ελπίδα ότι η έρευνα θα συνεχίσει να βελτιώνει την υγεία των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος, η παρούσα εργασία αφιερώνεται σε όλους αυτούς που κοπιάζουν ερευνητικά με σκοπό να συμβάλλουν όπως μπορούν στην επιτυχία αυτής της αποστολής.

Περίληψη

Σκοπός:

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η συστηματική ανασκόπηση των μεταβολικών αποτελεσμάτων της θεραπείας υποκατάστασης τεστοστερόνης σε άνδρες με λειτουργικό δευτεροπαθή υπογοναδισμό στο πλαίσιο παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ή μεταβολικού συνδρόμου. Η συστηματική ανασκόπηση περιορίστηκε σε διπλά τυφλές, placebo-controlled τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Μεθοδολογία:

Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις PubMed και Scopus έως και τον Μάιο του 2026, με προκαθορισμένη στρατηγική αναζήτησης. Μετά την αφαίρεση διπλοτύπων καταχωρήσεων, ελέγχθηκαν 553 τίτλοι και περιλήψεις, αξιολογήθηκαν 75 πλήρη άρθρα και τελικά συμπεριλήφθηκαν 8 ανεξάρτητες διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η οργάνωση του περιεχομένου της ανασκόπησης έγινε σύμφωνα με το PRISMA 2020 checklist και ο κίνδυνος μεροληψίας των επιμέρους δοκιμών αξιολογήθηκε με βάση το εργαλείο Cochrane Risk of Bias 2.

Αποτελέσματα:

Τα αποτελέσματα χαρακτηρίζονται από ετερογένεια. Το πιο συνεπές εύρημα ήταν η βελτίωση της σωματικής σύστασης, με αύξηση άλιπης μάζας και μείωση λιπώδους μάζας. Η επίδραση στην ινσουλινοαντίσταση ήταν συχνά ευνοϊκή, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε σε όλες τις μελέτες. Η επίδραση στη HbA1c δεν ήταν σταθερή και φάνηκε πιθανότερη σε άνδρες με εντονότερο μεταβολικό φορτίο ή χειρότερο αρχικό γλυκαιμικό έλεγχο.

Συμπεράσματα:

Συμπερασματικά, η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης δεν μπορεί να θεωρηθεί γενική αντιδιαβητική ή λιπιδιο-τροποποιητική παρέμβαση. Σε κατάλληλα επιλεγμένους άνδρες με τεκμηριωμένο λειτουργικό υπογοναδισμό και μεταβολική νόσο, μπορεί να προσφέρει πρόσθετα μεταβολικά οφέλη, κυρίως στη σωματική σύσταση και σε ορισμένους δείκτες ινσουλινοαντίστασης. Η προσεκτική διάγνωση, η επιλογή των ασθενών και η παρακολούθηση της ασφάλειας της θεραπείας παραμένουν ουσιαστικής σημασίας.

Λέξεις - Κλειδιά

Τεστοστερόνη, θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης, λειτουργικός υπογοναδισμός, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, συστηματική ανασκόπηση

Abstract

Aim:

The aim of this dissertation was to systematically review the metabolic effects of testosterone replacement therapy in men with functional secondary hypogonadism in the context of obesity and type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome. The systematic review was restricted to double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials.

Methodology:

The literature search was conducted in PubMed and Scopus up to May 2026 using a predefined search strategy. After duplicate removal, 553 titles and abstracts were screened, 75 full-text reports were assessed for eligibility and 8 independent, double-blind randomized clinical trials were included in the qualitative synthesis. Reporting followed PRISMA 2020 checklist and risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias 2 tool.

Results:

The findings were heterogeneous. The most consistent effect of testosterone replacement therapy concerned body composition, mainly increased lean mass and reduced fat mass. Effects on insulin resistance were often favorable, but not uniformly confirmed across trials. Effects on HbA1c were not consistent and appeared more likely among men with greater baseline metabolic burden or poorer initial glycemic control.

Conclusions:

In conclusion, testosterone replacement therapy should not be regarded as a general antidiabetic or lipid-lowering intervention. In carefully selected men with documented functional hypogonadism and metabolic disease, it may provide additional metabolic benefits, particularly for body composition and selected indices of insulin resistance. Careful diagnosis, patient selection and safety monitoring remain essential.

Keywords:

Testosterone, testosterone replacement therapy, functional hypogonadism, type 2 diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, systematic review

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα	vii
Κατάλογος Σχημάτων	ix
Κατάλογος Πινάκων	x
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xi
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	1
1. Εισαγωγή.....	1
2. Παθοφυσιολογία του όψιμου υπογοναδισμού	2
3. Διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού	4
3.1 Εργαστηριακή μέτρηση της τεστοστερόνης	4
3.2. Ορισμός χαμηλής τεστοστερόνης	4
3.3. Συμπτώματα όψιμου υπογοναδισμού.....	6
3.4. Τα κριτήρια της EMAS	7
4. Θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης.....	8
5. Μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και ΣΔ2	9
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
1. Εισαγωγή.....	11
1.1 Λειτουργικός υπογοναδισμός και μεταβολική νόσος	12
1.2 Βιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τεστοστερόνη και μεταβολισμό	14
1.3 Η ανάγκη για μια αυστηρή συστηματική ανασκόπηση	15
2. Σκοπός και ερευνητικό ερώτημα	16
3. Μέθοδοι.....	16
3.1 Σχεδιασμός και πρότυπο αναφοράς	16
3.2 Κριτήρια επιλογής.....	17
3.3 Πηγές και στρατηγική αναζήτησης.....	17
3.4 Διαδικασία επιλογής μελετών	18
3.5 Εξαγωγή δεδομένων.....	19
3.6 Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας	19
3.7 Μεθοδολογικές αποφάσεις για οριακές μελέτες	20
3.8 Σύνθεση δεδομένων	20
4. Αποτελέσματα.....	21
4.1 Επιλογή μελετών	21
4.2 Χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών	21
4.2.1 Αναλυτική περιγραφή των συμπεριληφθεισών δοκιμών	23
4.3 Μελέτες που αποκλείστηκαν παρά τη θεματική συνάφεια.....	25
4.4 Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας	25
4.5 Σύνθεση αποτελεσμάτων ανά μεταβολική έκβαση.....	27
4.5.1 HbA1c και γλυκόζη νηστείας	27
4.5.2 Ινσουλινοαντίσταση και ευαισθησία στην ινσουλίνη.....	27
4.5.3 Σωματικό βάρος, BMI, περίμετρος μέσης και σύσταση σώματος.....	28
4.5.4 Λιπιδαιμικό προφίλ και αρτηριακή πίεση.....	29
4.5.5 Φλεγμονώδεις δείκτες, αδιποκίνες και αγγειακοί δείκτες.....	29

4.5.6 Ασφάλεια.....	29
4.6 Σύνθεση ανά τύπο πληθυσμού	30
5. Συζήτηση.....	31
5.1 Κύρια ευρήματα	31
5.2 Παθοφυσιολογική ερμηνεία.....	32
5.3 Ερμηνεία της ετερογένειας.....	32
5.4 Κλινική σημασία	35
5.5 Μελέτες εκτός κύριας σύνθεσης	36
5.6 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί.....	37
5.7 Πρακτική ερμηνεία των ευρημάτων	37
5.8 Κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα.....	38
5.9 Γιατί δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση.....	39
5.10 Τελική θέση της ανασκόπησης	40
6. Συμπεράσματα	41
Βιβλιογραφία.....	42
Παράρτημα Α. PRISMA 2020 checklist.....	47
Παράρτημα Β. Λόγοι αποκλεισμού μελετών.....	49
Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα	50

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. PRISMA 2020 flow chart	18
Σχήμα 2. Αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας σύμφωνα με RoB 2	26
Σχήμα 3. Ποσοστό μελετών ανά επίπεδο κινδύνου μεροληψίας σύμφωνα με RoB 2.....	26

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών	22
Πίνακας 2. Σύνοψη αποτελεσμάτων ανά έκβαση	31
Πίνακας Παράρτημα Α. PRISMA 2020 checklist	47
Πίνακας Παράρτημα Β. Λόγοι αποκλεισμού μελετών	49

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

BMI	Body Mass Index / Δείκτης μάζας σώματος
cFT	Calculated free testosterone / Υπολογιζόμενη ελεύθερη τεστοστερόνη
CIMT	Carotid intima-media thickness / Πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας
CRP	C-reactive protein / C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry / Απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας
FMD	Flow-mediated dilation / Εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή
FPG	Fasting plasma glucose / Γλυκόζη πλάσματος νηστείας
FSH	Θυλακιοτρόπος ορμόνη
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HDL/LDL	High-density / low-density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
LH	Ωχρινοτρόπος ορμόνη
MetS	Metabolic syndrome / Μεταβολικό σύνδρομο
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSA	Prostate-specific antigen / Ειδικό προστατικό αντιγόνο
RCT	Randomized controlled trial / Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή
RoB 2	Cochrane Risk of Bias 2
SHBG	Sex hormone-binding globulin / Φυλοδεσμευτική σφαιρίνη
TRT	Testosterone replacement therapy/θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης
TU	Testosterone undecanoate
WC	Waist circumference / Περίμετρος μέσης

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η μείωση των ανδρογόνων στους άνδρες έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής επιστημονικής έρευνας και συζήτησης σε παγκόσμιο επίπεδο. Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της εξάντλησης των ανδρογόνων και της εμφάνισης συμπτωμάτων στους άνδρες παραμένει το βασικό ερευνητικό πεδίο (Wu και συν., 2010). Δημογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι τόσο ο απόλυτος αριθμός όσο και το ποσοστό των ανδρών άνω των 60 ετών αναμένεται να αυξηθούν σημαντικά τις επόμενες δεκαετίες. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτού του αυξανόμενου πληθυσμού έχει οδηγήσει σε αυξημένο ενδιαφέρον για διάφορες ιατρικές παρεμβάσεις. Η τεστοστερόνη ταυτοποιήθηκε βιοχημικά μόλις τη δεκαετία του 1930, αναγνωρίστηκε ως το κύριο ανδρογόνο υπεύθυνο για πολλά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ανδρών και άρχισε να παρασκευάζεται εργαστηριακά.

Οι ορμονικές αλλαγές συμβαίνουν φυσιολογικά με την πάροδο της ηλικίας. Μετά την ηλικία των 40 ετών, έχει αποδειχθεί ότι η ικανότητα των όρχεων να παράγουν τεστοστερόνη μειώνεται κατά 1-2% ετησίως. Ωστόσο, τα επίπεδα της τεστοστερόνης του πλάσματος της πλειοψηφίας των ανδρών εξακολουθούν να βρίσκονται εντός των αποδεκτών ορίων. Οι τιμές αναφοράς τεστοστερόνης πλάσματος για διάφορες ηλικιακές ομάδες δεν έχουν καθοριστεί και το ανώτατο όριο στο οποίο θα πρέπει να θεωρούνται παθολογικές εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης μεταξύ των ειδικών. Ο επιπολασμός του βιοχημικού υπογοναδισμού είναι σημαντικός εάν χρησιμοποιηθούν μόνο ορμονικά κριτήρια, όπως επίπεδα τεστοστερόνης πλάσματος κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο για τους νέους άνδρες, το οποίο είναι περίπου 10 nmol/l. Στην European Male Ageing Study (EMAS), το 23,3% των ανδρών ηλικίας 40 έως 79 ετών χαρακτηρίστηκαν υπογοναδικοί (Tajar και συν., 2012).

Σύμφωνα με τη μελέτη Baltimore Longitudinal Study on Aging (Harman και συν., 2001), το ποσοστό του υπογοναδισμού ήταν 20% στους άνδρες άνω των 60 ετών, 30% στους άνδρες άνω των 70 ετών και 50% στους άνδρες άνω των 80 ετών. Επιπλέον, η ελεύθερη τεστοστερόνη είχε σημαντικά χαμηλότερες τιμές σε όλες τις ομάδες ασθενών ως αποτέλεσμα της αύξησης της φυλοδεσμευτικής σφαιρίνης (SHBG) με την ηλικία. Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να μην υποδηλώνουν πάντα κλινικό υπογοναδισμό, διότι η πλειονότητα των ανδρών, αν και έχουν χαμηλά επίπεδα, συνεχίζουν να είναι ασυμπτωματικοί (Bhasin, και συν., 2018). Εντούτοις, ορισμένοι άνδρες που εμφανίζουν συμπτώματα λόγω ανεπάρκειας τεστοστερόνης, βιώνουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής καθώς και σε πολλά όργανα και συστήματα. Τα πιο εμφανή σημάδια της ανεπάρκειας των ανδρογόνων στους άνδρες περιλαμβάνουν μείωση της μυϊκής μάζας και της δύναμης, αύξηση του σωματικού λίπους με κοιλιακή κατανομή, μείωση της οστικής πυκνότητας και οστεοπόρωση, μείωση της libido και στυτική δυσλειτουργία καθώς και καταθλιπτικά συμπτώματα. Η ικανότητα αντικειμενικής αναγνώρισης και διάκρισης

αυτών των σημείων από τυπικά συμπτώματα της γήρανσης, όπως η απώλεια μνήμης και τα προβλήματα συγκέντρωσης, είναι συνήθως δύσκολη. Τα χαμηλά επίπεδα της τεστοστερόνης συχνά είναι η αιτία των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων που εμφανίζονται στους γηράσκοντες άνδρες στο πλαίσιο του όψιμου υπογοναδισμού (Dimoroulou και συν., 2016).

Η νοσολογική οντότητα που είναι γνωστή ως όψιμος υπογοναδισμός περιγράφεται ως μια κατάσταση που εμφανίζεται σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από την παρουσία συγκεκριμένων συμπτωμάτων και χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης (Wang και συν., 2008). Η πλειονότητα των ερευνών για τον όψιμο υπογοναδισμό έχει διεξαχθεί στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Η ετερογένεια των μελετών δυσχεραίνει τις άμεσες συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών. Παρά τις διαφορές, τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του όψιμου υπογοναδισμού φαίνεται να είναι συγκρίσιμα σε διάφορα γεωγραφικά και πολιτισμικά πλαίσια. Τα δε συμπτώματα του όψιμου υπογοναδισμού είναι παρόμοια με εκείνα του πρώιμου υπογοναδισμού, γεγονός που καθιστά τη θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης (testosterone replacement therapy, TRT) κοινή πρακτική. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ, οι πωλήσεις σκευασμάτων τεστοστερόνης υπερδιπλασιάστηκαν από το 2005 έως το 2010, ενώ αντίστοιχες τάσεις παρατηρήθηκαν και σε άλλες χώρες (Handelsman, 2013). Η αυξανόμενη συχνότητα της TRT παγκοσμίως, συχνά χωρίς επαρκή επιστημονική τεκμηρίωση, προκαλεί ανησυχία. Η διάγνωση και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας στον όψιμο υπογοναδισμό βασίζονται κυρίως σε δεδομένα από μικρές και ανεπαρκώς ελεγχόμενες μελέτες, καθώς και στην κλινική εμπειρία (Schwartz & Woloshin, 2013). Οι πληροφορίες που διατίθενται στους επαγγελματίες υγείας και το κοινό συχνά ευνοούν τη θεραπεία με τεστοστερόνη και περιλαμβάνουν απόψεις ειδικών με πιθανές συγκρούσεις συμφερόντων (Braun, 2013). Με βάση πρόσφατα επιστημονικά ευρήματα, τα διαγνωστικά κριτήρια για τον όψιμο υπογοναδισμό έχουν καταστεί πιο σαφή. Ωστόσο, παραμένει αναγκαία η ύπαρξη τεκμηριωμένων πληροφοριών σχετικά με τα οφέλη, τους κινδύνους, τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις της TRT.

2. Παθοφυσιολογία του όψιμου υπογοναδισμού

Οι δύο κύριες μορφές τεστοστερόνης που ανιχνεύονται στο πλάσμα είναι η τεστοστερόνη που συνδέεται με τη SHGB και η τεστοστερόνη που συνδέεται με την αλβουμίνη. Η ελεύθερη τεστοστερόνη, η οποία δεν συνδέεται με πρωτεΐνες και αντιπροσωπεύει τη φυσιολογικά ενεργή τεστοστερόνη, αποτελεί μόλις το 0,5-3,0% της συνολικής τεστοστερόνης. Είναι γνωστό ότι με την πάροδο της ηλικίας, τα επίπεδα τεστοστερόνης των ανδρών μειώνονται (Harman και συν., 2001). Λόγω αυτής της σταδιακής και συνεχούς πτώσης των επιπέδων της τεστοστερόνης, η ανδρογονική ανεπάρκεια αναφέρεται συχνά ως όψιμος υπογοναδισμός. Οι ηλικιωμένοι άνδρες με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης ανταποκρίνονται στη θεραπεία με την ορμόνη απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών (GnRH) με ενισχυμένη απόκριση της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH) όταν τα βασικά επίπεδα

LH είναι φυσιολογικά, υποδηλώνοντας ότι, εκτός από τη μειωμένη λειτουργία των κυττάρων Leydig, μπορεί να συμμετέχει και διαταραχή στο υποθαλαμο-υποφυσιακό σκέλος του άξονα (Rubens και συν., 1974; Kaufman & Vermeulen, 2005).

Η ηλικία επηρεάζει την ικανότητα των κυττάρων Leydig των όρχεων να παράγουν τεστοστερόνη. Όμως η απώλεια της λειτουργίας των όρχεων είναι μάλλον μικρή και συγκρίσιμη με την απώλεια λειτουργιών άλλων οργάνων (Perheentupa & Huhtaniemi, 2009). Για το σύνολο της μετεφηβικής ζωής ενός άνδρα, η σπερματογένεση διατηρείται σε ικανά επίπεδα γονιμότητας ανεξάρτητα από την ηλικία. Το σπερματικό επιθήλιο υποβαθμίζεται, ο συνδετικός ιστός αυξάνεται αντίστοιχα και ο αριθμός των κυττάρων Leydig και Sertoli μειώνεται κατά το ήμισυ σε σύγκριση με τη νεαρή ηλικία ως αποτέλεσμα των αλλαγών στον όρχι που συμβαίνουν με τη γήρανση στους άνδρες (Pino και συν., 2020). Μεταξύ των ηλικιών 25 και 90 ετών, ο όγκος των όρχεων, ο οποίος αντιπροσωπεύει τον όγκο παραγωγής σπέρματος, μειώνεται κατά 15% (Perheentupa & Huhtaniemi, 2009). Ενώ ο όγκος της εκσπερμάτισης και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων μειώνονται ταυτόχρονα, η συγκέντρωσή τους στο σπέρμα παραμένει σταθερή. Η αυξημένη απελευθέρωση γοναδοτροπινών από την υπόφυση δείχνει ότι οι αλλαγές στον όγκο και τη λειτουργικότητα των όρχεων προκαλούνται από τον ίδιο τον όρχι και ο προαναφερόμενος αντιρροπιστικός μηχανισμός μπορεί να συμβάλει στην άμβλυνση των επιπτώσεων της μειωμένης λειτουργίας των όρχεων στο γηράσκοντα ανδρικό πληθυσμό.

Η ηλικία προκαλεί σημαντική μείωση των επιπέδων τεσσάρων ορμονών στους άνδρες: της αυξητικής ορμόνης, της οιστραδιόλης, της δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA) και της τεστοστερόνης. Η μελέτη Massachusetts Male Aging Study (MMAS) διαπίστωσε ότι στους άνδρες 40-70 ετών η ολική τεστοστερόνη μειώνεται περίπου 0,4% ανά έτος, ενώ η ελεύθερη τεστοστερόνη μειώνεται περισσότερο, περίπου 1,3% ανά έτος (Feldman και συν., 2002). Η μείωση του αριθμού των κυττάρων Leydig, η μειωμένη αιμάτωση των όρχεων και οι τροποποιήσεις στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης είναι οι αιτίες αυτής της πτώσης της τεστοστερόνης. Οι άνδρες παρουσιάζουν επίσης μείωση των επιπέδων της οιστραδιόλης με την ηλικία, πιθανότατα ως αποτέλεσμα της λιγότερης τεστοστερόνης που είναι διαθέσιμη για αρωματοποίηση σε οιστραδιόλη. Επίσης, καθώς οι άνδρες γερνούν, τα επίπεδα των ανδρογόνων DHEA και DHEA-S (θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη) στον ορό τους μειώνονται σημαντικά, αλλά δεν είναι σαφές τι σημαίνει κλινικά αυτή η αλλαγή. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι έχει περιγραφεί σημαντική διακύμανση στα επίπεδα τεστοστερόνης των ηλικιωμένων ανδρών, με αποτέλεσμα κάποιοι άνδρες άνω των 60 ετών να διατηρούν τιμές εντός ή και άνω των ορίων αναφοράς νεότερων ανδρών, ενώ άλλοι εμφανίζουν τιμές κάτω από αυτά τα όρια (Vermeulen, 1991; Kaufman & Vermeulen, 2005).

3. Διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού

3.1 Εργαστηριακή μέτρηση της τεστοστερόνης

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1960, οι ανοσολογικές μέθοδοι (immunoassays) αποτελούν την κύρια εργαστηριακή τεχνική για τον προσδιορισμό των στεροειδών ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της τεστοστερόνης. Οι μέθοδοι αυτές βασίζονται στη χρήση ειδικών αντισωμάτων και χρησιμοποιούνται ευρέως για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων των ορμονών του φύλου στον ορό. Ωστόσο, η ακρίβειά τους είναι περιορισμένη σε χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, γεγονός που έχει οδηγήσει στην αυξανόμενη χρήση της φασματομετρίας μάζας ως μεθόδου αναφοράς, αν και η εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη εξακολουθεί να περιορίζεται από το κόστος και τις τεχνικές απαιτήσεις (Vesper και συν., 2014; Rosner και συν., 2007). Έτσι, ενώ οι περισσότερες ανοσολογικές μέθοδοι μετρούν αποτελεσματικά τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης σε ενήλικες άνδρες, συχνά υπερεκτιμούν τα αποτελέσματα όταν η συγκέντρωση είναι χαμηλή (Taieb και συν., 2003). Με τον τρόπο αυτό, μειώνουν την ειδικότητα και την ευαισθησία της διάγνωσης του υπογοναδισμού. Είναι αμφίβολο κατά πόσο οι ανοσολογικές μέθοδοι για τη μέτρηση της τεστοστερόνης μπορούν να διακρίνουν με ακρίβεια τους άνδρες που είναι ευγοναδικοί από εκείνους που είναι υπογοναδικοί (Taieb και συν., 2003; Rosner και συν., 2007). Για την επίλυση του ζητήματος της ακριβούς μέτρησης της τεστοστερόνης, υπάρχει σαφής ανάγκη τυποποίησης των ορμονικών μετρήσεων, επειδή διαφορετικά εργαστήρια και διαφορετικές μέθοδοι μπορεί να δίνουν μη συγκρίσιμα αποτελέσματα (Wartofsky & Handelsman, 2010).

Στο πλαίσιο της European Male Ageing Study (EMAS), μελετήθηκαν άνδρες ηλικίας 40-79 ετών και αξιολογήθηκαν τα επίπεδα της τεστοστερόνης σε ένα μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα (Lee και συν., 2009). Η σύγκριση των εργαστηριακών μεθόδων μέτρησης έδειξε ότι οι τυποποιημένες ανοσολογικές δοκιμασίες μπορούν να είναι χρήσιμες στην κλινική πράξη για την αναγνώριση χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης, ιδίως όταν τα εργαστηριακά ευρήματα συνεκτιμώνται με τα χαρακτηριστικά συμπτώματα ανδρογονικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, η φασματομετρία μάζας παραμένει ακριβέστερη μέθοδος αναφοράς, ιδιαίτερα όταν απαιτείται μεγαλύτερη αναλυτική ακρίβεια ή όταν οι τιμές βρίσκονται κοντά στα διαγνωστικά όρια (Rosner και συν., 2007; Vesper και συν., 2014).

3.2. Ορισμός χαμηλής τεστοστερόνης

Για τη διάγνωση της χαμηλής τεστοστερόνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον δύο μετρήσεις από ένα πρωινό δείγμα αίματος που λαμβάνεται υπό ελεγχόμενες συνθήκες, πριν από τις δέκα το πρωί. Για διάφορες ηλικιακές ομάδες, δεν υπάρχουν καθορισμένα φυσιολογικά επίπεδα αναφοράς για την τεστοστερόνη. Πολυάριθμες επιτροπές συναίνεσης έχουν δημοσιεύσει συμπεράσματα προσπαθώντας να καθορίσουν τα όρια του υπογοναδισμού με βάση τις διαθέσιμες πληροφορίες και την κρίση των ειδικών. Η Διεθνής Ανδρολογική Εταιρεία (International Society of Andrology, ISA), μαζί με άλλους επαγγελματικούς οργανισμούς, υποστηρίζει την τιμή 12 nmol/l για τους άνδρες που συνήθως δεν χρειάζονται TRT και 8 nmol/l για εκείνους που πιθανώς θα χρειαστούν εφόσον

υπάρχουν συμπτώματα, ενώ για τιμές εντός της «γκρίζας» ζώνης 8-12 nmol/L χρειάζεται συνεκτίμηση συμπτωμάτων και ενδεχομένως μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης (Wang και συν., 2008). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Endocrine Society, η διάγνωση του υπογοναδισμού θα πρέπει να βασίζεται στην παρουσία συμβατών συμπτωμάτων και επανειλημμένα χαμηλών πρωινών επιπέδων τεστοστερόνης (Bhasin και συν., 2018). Ως κατώτερο φυσιολογικό όριο έχει προταθεί τιμή περίπου 264 ng/dL (9,2 nmol/L) σε υγιείς νέους άνδρες (Bhasin και συν., 2018). Άλλες μελέτες έχουν προτείνει υψηλότερα όρια αναφοράς, της τάξης των 10-12 nmol/L, ανάλογα με τον πληθυσμό αναφοράς και τη μέθοδο μέτρησης (Travison και συν., 2017). Διαφορετικά όρια αναφοράς για την ολική τεστοστερόνη έχουν προταθεί, ανάλογα με την ηλικία του πληθυσμού αναφοράς και τη μέθοδο μέτρησης. Πιο συγκεκριμένα, σε δείγματα νεότερων ανδρών έχουν προταθεί υψηλότερα κατώτερα όρια, περίπου 10-12 nmol/L, ενώ σε πληθυσμούς ηλικιωμένων ανδρών 70-89 ετών έχουν αναφερθεί χαμηλότερες τιμές αναφοράς, όπως 6,4 nmol/L (Year και συν., 2012).

Η υιοθέτηση ενός ακριβούς ορίου μεταξύ φυσιολογικών και κατώτερων του φυσιολογικού επιπέδων τεστοστερόνης είναι μάλλον δύσκολη. Αν και τιμές ολικής τεστοστερόνης γύρω στα 10 nmol/L χρησιμοποιούνται συχνά ως ενδεικτικό κατώτερο όριο, η ερμηνεία τους θα πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με τα όρια αναφοράς του εκάστοτε εργαστηρίου, τη μέθοδο μέτρησης και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Μια ακόμη δυσκολία στη διάγνωση της χαμηλής τεστοστερόνης είναι ότι ακόμη και αν δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα υγείας, κάποιο μικρό ποσοστό υγιών ανδρών θα βρεθεί κάτω από το κατώτερο όριο αναφοράς μόνο λόγω φυσιολογικής βιολογικής διακύμανσης. Τα φυσιολογικά όρια αναφοράς της ολικής τεστοστερόνης προκύπτουν συνήθως από την κατανομή των τιμών σε υγιείς άνδρες και αντιστοιχούν περίπου στο εύρος της μέσης τιμής ± 2 τυπικών αποκλίσεων. Ως αποτέλεσμα, περίπου το 2,5% των υγιών ατόμων αναμένεται να εμφανίζει τιμές κάτω από το κατώτερο όριο αναφοράς χωρίς να πάσχει απαραίτητα από υπογοναδισμό.

Μια επιπλέον δυσκολία στη διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού αφορά τους άνδρες των οποίων τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται σημαντικά σε σχέση με τις αρχικές τους τιμές, χωρίς όμως να υποχωρούν κάτω από τα καθιερωμένα όρια αναφοράς. Στις περιπτώσεις αυτές, η παρουσία συμπτωμάτων υπογοναδισμού είναι πιθανή, παρά το γεγονός ότι οι εργαστηριακές τιμές εξακολουθούν να θεωρούνται φυσιολογικές. Για παράδειγμα, εάν μια μείωση της τεστοστερόνης μεγαλύτερη του 50% είναι επαρκής για να προκαλέσει κλινικά σημαντικές εκδηλώσεις υπογοναδισμού, τότε άνδρες με αρχικές τιμές στο ανώτερο φυσιολογικό εύρος ενδέχεται να εμφανίσουν συμπτώματα, παρότι οι τρέχουσες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Με άλλα λόγια, η σχετική πτώση της τεστοστερόνης σε σχέση με το ατομικό baseline μπορεί να έχει κλινική σημασία, ακόμη κι όταν η τιμή παραμένει εντός του εύρους αναφοράς. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τους περιορισμούς της αποκλειστικής χρήσης σταθερών εργαστηριακών ορίων για τη διάγνωση. Επομένως, η διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού δεν θα πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στα επίπεδα της τεστοστερόνης, αλλά να

συνεκτιμά την κλινική εικόνα, τα συμπτώματα του ασθενούς και τα επαναλαμβανόμενα εργαστηριακά ευρήματα.

Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης πρέπει να επιβεβαιώνονται με τουλάχιστον δύο μετρήσεις, διότι τα αποτελέσματα κοντά στο κατώτερο όριο είναι συχνά φυσιολογικά στις επόμενες εξετάσεις. Η μέτρηση της ελεύθερης ή φυσιολογικά ενεργής τεστοστερόνης εκτός από την ολική τεστοστερόνη είναι μια άλλη μέθοδος που μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να βοηθήσει στον ακριβέστερο εντοπισμό του υπογοναδισμού. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την προσεκτική αξιολόγηση των επιπέδων της τεστοστερόνης σε άνδρες με οριακά ή χαμηλά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν καταστάσεις που επηρεάζουν τη συγκέντρωση της SHBG, όπως η παχυσαρκία. Στις περιπτώσεις αυτές, η μέτρηση ή ο υπολογισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης μπορεί να συμβάλει στην ακριβέστερη διάγνωση του υπογοναδισμού (Wang και συν., 2008; Bhasin και συν., 2018). Σύμφωνα με τα ευρήματα της EMAS, η ελεύθερη τεστοστερόνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε άνδρες με οριακά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης (Wu και συν., 2010). Αντίθετα, όταν η ολική τεστοστερόνη είναι μικρότερη από 8 nmol/L και συνυπάρχουν συμβατά συμπτώματα, η διάγνωση του υπογοναδισμού μπορεί να τεθεί με μεγαλύτερη βεβαιότητα (Wu και συν., 2010). Ως «γκρίζα» ζώνη ορίζονται τα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης μεταξύ 8 και 11 nmol/L (Wang και συν., 2008). Στο τελευταίο σενάριο, η διάγνωση τίθεται εάν το επίπεδο ελεύθερης τεστοστερόνης είναι μικρότερο από 220 pmol/L (Wu και συν., 2010).

Παρότι η μέτρηση της ελεύθερης τεστοστερόνης μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μία απλή και πλήρως αξιόπιστη μέθοδος προσδιορισμού της. Η μέθοδος της διάλυσης ισορροπίας (equilibrium dialysis) θεωρείται η μέθοδος αναφοράς λόγω της υψηλής ακρίβειάς της, ωστόσο η χρήση της περιορίζεται από το υψηλό κόστος και την τεχνική πολυπλοκότητα. Αντίθετα, οι άμεσες ανοσολογικές μέθοδοι προσδιορισμού της ελεύθερης τεστοστερόνης δεν συνιστώνται λόγω περιορισμένης αξιοπιστίας. Στην κλινική πράξη προτιμάται συχνά ο υπολογισμός της ελεύθερης τεστοστερόνης με βάση τις τιμές της ολικής τεστοστερόνης, της SHBG και της αλβουμίνης, καθώς τα αποτελέσματά του παρουσιάζουν καλή συμφωνία με εκείνα της διάλυσης ισορροπίας.

3.3. Συμπτώματα όψιμου υπογοναδισμού

Η διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού με βάση απλώς τα επίπεδα συγκέντρωσης ορμονών είναι ανακριβής. Αντ' αυτού, για την επιβεβαίωσή της θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κλινικά συμπτώματα. Τόσο η ύπαρξη κλινικών συμπτωμάτων όσο και τα επίπεδα ορμονών από μόνα τους δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση. Αντιθέτως, η διάγνωση πρέπει να υποστηρίζεται τόσο από τα κλινικά συμπτώματα όσο και από τα χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων. Ο όψιμος υπογοναδισμός μπορεί να εκδηλωθεί με ποικίλους τρόπους. Τα βασικά συμπτώματα του όψιμου υπογοναδισμού είναι κυρίως τα σεξουαλικά συμπτώματα, καθώς αυτά έχουν τη στενότερη και πιο τεκμηριωμένη συσχέτιση με τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Σύμφωνα με τη μελέτη EMAS (Wu και συν., 2010), τα τρία συμπτώματα

με τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία είναι: μειωμένη σεξουαλική επιθυμία (μειωμένη libido), μειωμένη συχνότητα ή απουσία πρωινών στύσεων, στυτική δυσλειτουργία. Επιπλέον, οι άνδρες με όψιμο υπογοναδισμό μπορεί να εμφανίζουν: μείωση της μυϊκής μάζας και της μυϊκής δύναμης, αύξηση του σωματικού και ιδιαίτερα του κοιλιακού λίπους, μείωση της οστικής πυκνότητας και αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης, κόπωση και μειωμένη ενεργητικότητα, καταθλιπτική διάθεση ή ευερεθιστότητα, δυσκολία συγκέντρωσης και διαταραχές μνήμης, διαταραχές ύπνου, μειωμένη σωματική απόδοση. Ωστόσο, τα μη σεξουαλικά συμπτώματα είναι συχνά μη ειδικά και μπορεί να σχετίζονται με τη φυσιολογική γήρανση ή άλλες παθήσεις. Για το λόγο αυτό, η διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού δεν βασίζεται μόνο στην παρουσία τους αλλά απαιτεί και τεκμηριωμένα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Παρότι έχουν αναπτυχθεί διάφορα ερωτηματολόγια για την εκτίμηση των συμπτωμάτων του όψιμου υπογοναδισμού, η διαγνωστική τους αξία είναι περιορισμένη λόγω της χαμηλής ειδικότητάς τους, δηλαδή βγάζουν θετικούς και πολλούς άνδρες που δεν έχουν υπογοναδισμό (π.χ. ADAM Questionnaire, AMS Scale κ.ά.). Πολλά από τα συμπτώματα που αξιολογούν, όπως η κόπωση, η μειωμένη ενεργητικότητα και οι διαταραχές της διάθεσης, είναι μη ειδικά και, επομένως, είναι πολύ συχνά και σε άνδρες που δεν έχουν χαμηλή τεστοστερόνη. Γι' αυτό οι οδηγίες της Endocrine Society και της European Association of Urology (EAU) δεν επιτρέπουν να τεθεί διάγνωση μόνο από ερωτηματολόγιο (Bhasin και συν., 2018; Salonia και συν., 2025).

3.4. Τα κριτήρια της EMAS

Η μελέτη EMAS συνέβαλε σημαντικά στη διαμόρφωση αντικειμενικών κριτηρίων για τη διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού. Σύμφωνα με τα ευρήματά της, η διάγνωση θα πρέπει να βασίζεται στο συνδυασμό χαρακτηριστικών σεξουαλικών συμπτωμάτων και τεκμηριωμένα χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης. Ειδικότερα, τα συμπτώματα που παρουσιάζουν την ισχυρότερη συσχέτιση με τη χαμηλή τεστοστερόνη είναι η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, η ελάττωση ή απουσία των πρωινών στύσεων και η στυτική δυσλειτουργία. Η παρουσία και των τριών αυτών συμπτωμάτων, σε συνδυασμό με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ολικής τεστοστερόνης κάτω από 8 nmol/L ή με τιμές ολικής τεστοστερόνης μεταξύ 8 και 11 nmol/L και ελεύθερης τεστοστερόνης κάτω από 220 pmol/L, υποστηρίζει τη διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού (Wu και συν., 2010).

Τα κριτήρια αυτά αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη διαγνωστικών αλγορίθμων που διευκολύνουν την κλινική αξιολόγηση ανδρών με ύποπτο υπογοναδισμό. Παράλληλα, η εκτίμηση των επιπέδων των γοναδοτροπινών, και ιδιαίτερα της LH, μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για την υποκείμενη αιτιολογία. Ο συνδυασμός χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης και αυξημένης LH υποδηλώνει συχνότερα πρωτοπαθή δυσλειτουργία των όρχεων, ενώ στους παχύσαρκους άνδρες η χαμηλή τεστοστερόνη συνοδεύεται συνήθως από φυσιολογικές ή χαμηλές συγκεντρώσεις γοναδοτροπινών, γεγονός που υποστηρίζει έναν λειτουργικό, υπογοναδοτροπικό μηχανισμό (Tajar και συν., 2010). Τα ευρήματα της EMAS ανέδειξαν επίσης ότι τα σεξουαλικά συμπτώματα αποτελούν το κλινικό χαρακτηριστικό με τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία. Επομένως, η απουσία τέτοιων συμπτωμάτων καθιστά τη

διάγνωση του όψιμου υπογοναδισμού λιγότερο πιθανή, ακόμη και όταν διαπιστώνονται χαμηλές τιμές τεστοστερόνης.

Τα σεξουαλικά συμπτώματα που σχετίζονται με τον όψιμο υπογοναδισμό είναι συχνά στον γενικό ανδρικό πληθυσμό και η παρουσία τους δεν συνεπάγεται απαραίτητα ανεπάρκεια τεστοστερόνης. Στη μελέτη EMAS, συμπτώματα όπως η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, η ελάττωση των πρωινών στύσεων και η στυτική δυσλειτουργία παρατηρήθηκαν σε σημαντικό ποσοστό ανδρών μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της τεστοστερόνης (Wu και συν., 2010). Όταν εφαρμόστηκαν τα αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια της EMAS, τα οποία απαιτούν την ταυτόχρονη παρουσία χαρακτηριστικών σεξουαλικών συμπτωμάτων και χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης, ο επιπολασμός του όψιμου υπογοναδισμού ανήλθε στο 2,1% των ανδρών ηλικίας 40-79 ετών. Η συχνότητα αυξανόταν με την ηλικία, από 0,1% στους άνδρες 40-49 ετών σε 5,1% στους άνδρες 70-79 ετών (Wu και συν., 2010). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι ο όψιμος υπογοναδισμός είναι λιγότερο συχνός από ό,τι είχε αρχικά εκτιμηθεί σε παλαιότερες μελέτες που χρησιμοποιούσαν ευρύτερα ή λιγότερο αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα που προέρχονται από εξειδικευμένα ανδρολογικά κέντρα δεν είναι πάντοτε αντιπροσωπευτικά του γενικού πληθυσμού. Σε κλινικούς πληθυσμούς που αναζητούν ιατρική βοήθεια για σεξουαλικές διαταραχές, ο επιπολασμός του όψιμου υπογοναδισμού είναι σημαντικά υψηλότερος και έχει αναφερθεί ότι προσεγγίζει το 15% (Corona και συν., 2013).

Η EMAS ανέδειξε επίσης ισχυρή συσχέτιση μεταξύ όψιμου υπογοναδισμού, παχυσαρκίας και κακής γενικής κατάστασης υγείας. Ο επιπολασμός της νόσου ήταν υψηλότερος στους υπέρβαρους και ιδιαίτερα στους παχύσαρκους άνδρες, ενώ η πλειονότητα των ανδρών που πληρούσαν τα κριτήρια του όψιμου υπογοναδισμού παρουσίαζε αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI). Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι η παχυσαρκία και οι μεταβολικές διαταραχές αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου (Wu και συν., 2010; Tajar και συν., 2010). Επιπλέον, μεταγενέστερες διαχρονικές αναλύσεις της EMAS έδειξαν ότι ο όψιμος ή λειτουργικός υπογοναδισμός δεν έχει πάντοτε προοδευτική πορεία, καθώς σε ορισμένους άνδρες παρατηρείται αποκατάσταση των επιπέδων τεστοστερόνης ή υποχώρηση των συμπτωμάτων, ιδιαίτερα όταν βελτιώνονται παράγοντες όπως η παχυσαρκία και η γενική κατάσταση υγείας (Camacho και συν., 2013; Rastrelli και συν., 2015).

4. Θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης

Η TRT μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε άνδρες με τεκμηριωμένο υπογοναδισμό, όταν συνυπάρχουν συμβατά συμπτώματα και επανειλημμένα χαμηλές πρωινές τιμές τεστοστερόνης. Ωστόσο, η χρήση της στον όψιμο ή λειτουργικό υπογοναδισμό πρέπει να εξατομικεύεται, καθώς τα συμπτώματα είναι συχνά μη ειδικά, τα

επίπεδα τεστοστερόνης μπορεί να είναι οριακά και η χαμηλή τεστοστερόνη δεν συνοδεύεται πάντοτε από ανάλογη κλινική συμπτωματολογία.

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν αρχικά τη διερεύνηση και αντιμετώπιση αναστρέψιμων αιτιών χαμηλής τεστοστερόνης, όπως η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, οι χρόνιες νόσοι, η αποφρακτική υπνική άπνοια και φάρμακα που επηρεάζουν τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις (European Association of Urology - EAU Guidelines, 2026). Ιδιαίτερα στους υπέρβαρους και παχύσαρκους άνδρες, η απώλεια βάρους και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής αποτελούν βασικό θεραπευτικό βήμα, καθώς μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης και βελτίωση του λειτουργικού υπογοναδισμού.

Σήμερα, υπάρχουν περισσότερα και πιο αξιόπιστα δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σχετικά με τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους της TRT. Οι Snyder και συν. (2016) έδειξαν μέτρια βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας και ορισμένων δεικτών διάθεσης και οστικής υγείας σε ηλικιωμένους άνδρες με χαμηλή τεστοστερόνη, χωρίς σαφές όφελος στη ζωτικότητα ή στη γνωσιακή λειτουργία. Επιπλέον, η μεγάλη μελέτη TRAVERSE έδειξε ότι, σε μεσήλικες και ηλικιωμένους άνδρες με υπογοναδισμό και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η TRT δεν αύξησε τον κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με το placebo (Lincoff και συν., 2023). Παρά ταύτα, απαιτείται προσεκτική επιλογή ασθενών, ενημέρωση για πιθανά οφέλη και κινδύνους και συστηματική παρακολούθηση.

Η TRT αντενδείκνυται σε άνδρες με ενεργό ή μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, καρκίνο του μαστού, επιθυμία τεκνοποίησης, σημαντικά αυξημένο αιματοκρίτη ή μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια (EAU, 2026). Επίσης, απαιτείται προσοχή σε άνδρες με σοβαρά συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό, αυξημένο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) χωρίς ουρολογική διερεύνηση, ιστορικό θρομβοφιλίας ή μη διαχειρίσιμη καρδιακή ανεπάρκεια (Bhasin και συν., 2018). Πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκειά της, πρέπει να παρακολουθούνται τα συμπτώματα, τα επίπεδα της τεστοστερόνης, ο αιματοκρίτης και οι παράμετροι κινδύνου για νόσο του προστάτη.

5. Μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και ΣΔ2

Ο όρος «μεταβολικό σύνδρομο» αναφέρεται σε μια ομάδα μεταβολικών ανωμαλιών που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη και καρδιακών παθήσεων. Η κεντρική παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, ο ανεπαρκής μεταβολισμός της γλυκόζης, τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, η χαμηλή HDL χοληστερόλη και η υψηλή LDL χοληστερόλη αποτελούν συμπτώματα του μεταβολικού συνδρόμου. Αν και στα δύο φύλα παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου με την ηλικία, οι άνδρες πάσχουν συχνότερα. Στους μεσήλικες άνδρες, το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης. Παράλληλα, η ανεπάρκεια τεστοστερόνης συνδέεται στενά με την

αυξημένη λιπώδη μάζα, ιδιαίτερα με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, γεγονός που υποδηλώνει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ της ορμονικής δυσλειτουργίας και των μεταβολικών διαταραχών (Kelly & Jones, 2013; Grossmann, 2011). Οι αρωματάσες στο λιπώδη ιστό, οι οποίες μετατρέπουν την τεστοστερόνη σε οιστρογόνα, μπορεί να συμβάλλουν στη μερική εξήγηση αυτού του γεγονότος. Η παχυσαρκία, ιδιαίτερα όταν ο BMI υπερβαίνει τα 30 kg/m², σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης και λειτουργικού, δευτεροπαθούς υπογοναδισμού στους άνδρες. Η σχέση αυτή φαίνεται να είναι αμφίδρομη, καθώς η αυξημένη λιπώδης μάζα μπορεί να μειώνει τα επίπεδα τεστοστερόνης, ενώ η ανεπάρκεια τεστοστερόνης μπορεί να ευνοεί περαιτέρω την αύξηση του σωματικού λίπους (Kelly & Jones, 2013; Grossmann, 2011).

Η TRT σε υπογοναδικούς άνδρες έχει συσχετισθεί με βελτιώσεις στη σύσταση του σώματος, όπως μείωση της λιπώδους μάζας και της κεντρικής παχυσαρκίας, ενώ ενδέχεται να συμβάλλει και στη βελτίωση ορισμένων παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου (Saad και συν., 2012; Corona και συν., 2013). Η διατήρηση επαρκών επιπέδων ενδογενούς τεστοστερόνης έχει συσχετισθεί με ευνοϊότερο καρδιομεταβολικό και λιπιδαιμικό προφίλ, συμπεριλαμβανομένων χαμηλότερων συγκεντρώσεων τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης, καθώς και υψηλότερων επιπέδων HDL-χοληστερόλης σε ορισμένους πληθυσμούς ανδρών (Kelly & Jones, 2013; Corona και συν., 2011). Η επιδημιολογική βιβλιογραφία δείχνει ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες συσχετίζονται με δυσμενέστερο γλυκαιμικό και μεταβολικό προφίλ, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλινοαντίστασης, του μεταβολικού συνδρόμου και του αυξημένου κινδύνου ΣΔ2 (Ding και συν., 2006; Grossmann, 2011). Επιπλέον, περίπου το ένα τρίτο των ανδρών με ΣΔ2 εμφανίζει χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης (Dhindsa και συν., 2004). Σε υπογοναδικούς άνδρες με ΣΔ2, η TRT έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση και ορισμένες παραμέτρους του γλυκαιμικού ελέγχου (Karoor και συν., 2006). Η βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης μετά τη χορήγηση τεστοστερόνης φαίνεται να είναι εντονότερη σε άνδρες με χαμηλά αρχικά επίπεδα τεστοστερόνης και κεντρική παχυσαρκία (Marin και συν., 1992). Ορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η τεστοστερόνη μπορεί να επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη όχι μόνο μέσω αλλαγών στη σύσταση του σώματος, αλλά και μέσω άμεσων ή έμμεσων μεταβολικών μηχανισμών (Karoor και συν., 2006). Συνεπώς, έχει προταθεί ότι η τεστοστερόνη μπορεί να ενεργοποιεί επιπρόσθετες οδούς που ενισχύουν το μεταβολισμό της γλυκόζης.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Η παχυσαρκία, ο ΣΔ2 και το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν στενά αλληλοσυνδεδεμένες κλινικές καταστάσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από κεντρική συσσώρευση λίπους, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης και χρόνια φλεγμονή. Στους άνδρες, οι καταστάσεις αυτές συνυπάρχουν συχνά με χαμηλά επίπεδα ολικής ή/και ελεύθερης τεστοστερόνης. Η συσχέτιση αυτή δεν είναι μόνο στατιστική, αλλά φαίνεται να αντανακλά την αμφίδρομη παθοφυσιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ του λιπώδους ιστού, της ενδοκρινικής λειτουργίας, του μεταβολισμού της γλυκόζης και της φλεγμονής (Ding και συν., 2006; Laaksonen και συν., 2004; Corona και συν., 2011; Brand και συν., 2014; Grossmann, 2011; Bhasin και συν., 2018).

Ο λειτουργικός δευτεροπαθής ή υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός που παρατηρείται σε άνδρες με παχυσαρκία και ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο διαφέρει από τον κλασικό οργανικό πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογοναδισμό. Συνήθως χαρακτηρίζεται από χαμηλή τεστοστερόνη με χαμηλή ή φυσιολογική LH, χωρίς δομική βλάβη των όρχεων, της υπόφυσης ή του υποθαλάμου. Σε αυτό το πλαίσιο, η πτώση των επιπέδων της τεστοστερόνης συχνά είναι λειτουργική, δηλαδή συνδέεται με αναστρέψιμους μεταβολικούς και φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως αυξημένη λιπώδη μάζα, υπερινσουλιναιμία, μειωμένη SHBG, αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και συστηματική φλεγμονή (Dhindsa και συν., 2004; Kalinchenko και συν., 2010; Wu και συν., 2010; Dhindsa και συν., 2016; Bhasin και συν., 2018).

Η σπλαχνική παχυσαρκία (κεντρική ή κοιλιακή παχυσαρκία) αποτελεί βασικό μηχανισμό που συνδέει τον υπογοναδισμό με τη μεταβολική δυσλειτουργία. Τα λιποκύτταρα, και ιδίως ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός, παράγουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες και αδιποκίνες, οι οποίες επηρεάζουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, τη μυϊκή πρόσληψη γλυκόζης και τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Παράλληλα, η υπερινσουλιναιμία (συχνά λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη) καταστέλλει την ηπατική παραγωγή της SHBG, με αποτέλεσμα χαμηλότερη ολική τεστοστερόνη, ενώ η λεπτίνη και οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορεί να επηρεάσουν άμεσα τη στεροειδογένεση στα κύτταρα Leydig των όρχεων (Laaksonen και συν., 2004; Kelly & Jones, 2015; Kalinchenko και συν., 2010; Tishova και συν., 2024).

Η τεστοστερόνη έχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της άλιπης μάζας, στην κατανομή του λίπους, στη μυϊκή λειτουργία και πιθανώς στη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Η αποκατάσταση ευγοναδικών επιπέδων σε άνδρες με αληθή υπογοναδισμό θα μπορούσε, θεωρητικά, να μειώσει τη λιπώδη μάζα, να αυξήσει τη μυϊκή μάζα, να βελτιώσει την ινσουλινοαντίσταση και να περιορίσει το φλεγμονώδες φορτίο. Αυτή η βιολογική υπόθεση αποτελεί τη βάση για τη διερεύνηση της TRT ως πιθανής συμπληρωματικής παρέμβασης σε παχύσαρκους άνδρες με ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο και λειτουργικό υπογοναδισμό (Finkelstein και συν., 2013; Aversa και συν., 2010; Dhindsa και συν., 2016; Magnussen και

συν., 2016). Ωστόσο, η κλινική τεκμηρίωση παραμένει ασαφής. Μικρές, ανοικτές, μονότυφλες και μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν αναφέρει βελτιώσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, στη σωματική σύσταση, στην περιφέρεια μέσης και σε δείκτες φλεγμονής (Heufelder και συν., 2009; Janjgava και συν., 2014; Khripun και συν., 2019). Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους περιορίζεται από τον αυξημένο κίνδυνο σφαλμάτων και μεροληψίας, όπως η επίδραση συγχυτικών παραγόντων (π.χ. αλλαγές στον τρόπο ζωής ή συγχωρηγούμενη αγωγή), το σφάλμα επιλογής (selection bias), το σφάλμα πληροφόρησης (information bias) και το σφάλμα ανίχνευσης/αξιολόγησης των εκβάσεων (detection bias) (Page και συν., 2021; Sterne και συν., 2016; Higgins και συν., 2019).

Ένα επιπλέον μεθοδολογικό ζήτημα αφορά τον ορισμό του πληθυσμού. Πολλές μελέτες περιλαμβάνουν άνδρες με χαμηλές τιμές τεστοστερόνης χωρίς σαφή παθολογικό υπογοναδισμό, ή άνδρες με πρωτοπαθή/οργανικό υπογοναδισμό (Gianatti και συν., 2014; Kapoor και συν., 2006; Wittert και συν., 2021). Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στον λειτουργικό δευτεροπαθή υπογοναδισμό σε μεταβολικό πλαίσιο, δηλαδή στον φαινότυπο που συχνότερα συναντάται σε παχύσαρκους άνδρες με ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο. Αυτή η επιλογή αποκλείει κλινικά ενδιαφέρουσες αλλά διαφορετικές μελέτες, όπως παρεμβάσεις πρόληψης ΣΔ2 σε άνδρες χωρίς παθολογικό υπογοναδισμό (Wittert και συν., 2021).

Η διάκριση μεταξύ της θεραπείας του υπογοναδισμού και της μεταβολικής θεραπείας είναι κρίσιμη. Η TRT δεν πρέπει να αξιολογείται ως αντιδιαβητική αγωγή, αλλά ως θεραπεία μιας ενδοκρινολογικής διαταραχής που ενδέχεται να έχει παράπλευρα μεταβολικά οφέλη. Επομένως, η κλινική ερώτηση δεν είναι αν η τεστοστερόνη πρέπει να χορηγείται σε όλους τους παχύσαρκους άνδρες με ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο, αλλά εάν, σε άνδρες με τεκμηριωμένο λειτουργικό υπογοναδισμό και μεταβολική νόσο, η αποκατάσταση των επιπέδων της τεστοστερόνης βελτιώνει ουσιαστικά τη μεταβολική εικόνα.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση επιχειρεί να απαντήσει σε αυτό το ερώτημα συνθέτοντας μόνο διπλά τυφλές placebo-controlled τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που, λόγω σχεδιασμού, παρέχουν υψηλά επίπεδα αξιοπιστίας. Η επιλογή αυτή αναπόφευκτα μειώνει τον αριθμό των τελικών μελετών, αλλά αυξάνει τη συνοχή της ανασκόπησης και τη δυνατότητα να εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα για την πραγματική μεταβολική επίδραση της TRT σε ένα συγκεκριμένο κλινικό φαινότυπο.

1.1 Λειτουργικός υπογοναδισμός και μεταβολική νόσος

Η κλινική συνύπαρξη παχυσαρκίας, ΣΔ2 και χαμηλής τεστοστερόνης δεν είναι τυχαία. Η παχυσαρκία, ιδίως η κεντρική, προκαλεί μεταβολικές και ενδοκρινικές αλλαγές που ευνοούν την πτώση των επιπέδων της ολικής τεστοστερόνης μέσω της ελάττωσης της SHBG, αλλά και την πτώση των επιπέδων της ελεύθερης ή βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη χρόνια υπερλεπτιναιμία, τη φλεγμονή χαμηλού βαθμού και τη λειτουργική καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων. Η απουσία αντιροπιστικής αύξησης των γοναδοτροπινών (LH και θυλακιοτρόπου ορμόνης [FSH]), παρά τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, υποδηλώνει λειτουργική καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων και συνηγορεί υπέρ δευτεροπαθούς και όχι

πρωτοπαθούς υπογοναδισμού (Dhindsa και συν., 2004; Kupelian και συν., 2006; Ding και συν., 2006; Grossmann, 2011; Bhasin και συν., 2018).

Στο ΣΔ2, χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης παρατηρούνται συχνά σε άνδρες με αυξημένο BMI, αυξημένη περίμετρο μέσης και ινσουλινοαντίσταση. Η χαμηλή τεστοστερόνη δεν είναι απαραίτητα μόνο συνέπεια της ηλικίας. Σε πολλούς άνδρες με ΣΔ2, το μεταβολικό περιβάλλον φαίνεται να επιταχύνει την πτώση της τεστοστερόνης και να προκαλεί κλινικά συμπτώματα, όπως μειωμένη libido, στυτική δυσλειτουργία, εύκολη κόπωση, μυϊκή αδυναμία ή χαμηλή ενεργητικότητα. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να συγχέονται με επιπλοκές του ΣΔ2, κατάθλιψη, παχυσαρκία ή καρδιαγγειακή νόσο, γεγονός που καθιστά τη διάγνωση δύσκολη και απαιτητική (Dhindsa και συν., 2004; Wu και συν., 2010; Corona και συν., 2011; Grossmann, 2011).

Η χρήση του όρου «λειτουργικός υπογοναδισμός» είναι σημαντική επειδή αναγνωρίζει ότι η αιτία δεν είναι κατ' ανάγκη μόνιμη ή δομική. Η απώλεια βάρους και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας αποτελούν βασικές μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις στον λειτουργικό υπογοναδισμό που σχετίζεται με την παχυσαρκία, καθώς μπορούν να αυξήσουν ενδογενώς τα επίπεδα τεστοστερόνης (Bhasin και συν., 2018; Corona και συν., 2013; Corona και συν., 2020; Healy και συν., 2024). Η βελτίωση του ύπνου και η αντιμετώπιση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας μπορεί επίσης να συμβάλουν ευνοϊκά (Cignarelli και συν., 2019; Kim & Cho, 2019). Στους άνδρες με ΣΔ2, η καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση είναι σημαντική, αλλά η απώλεια βάρους φαίνεται να έχει ισχυρότερη και πιο άμεση επίδραση στην αποκατάσταση των επιπέδων της τεστοστερόνης (Giagulli και συν., 2020). Συνεπώς, η TRT δεν πρέπει να θεωρείται πρώτης γραμμής μεταβολική παρέμβαση, αλλά πιθανή θεραπευτική προσέγγιση όταν η διάγνωση του υπογοναδισμού είναι σαφής και τα συμπτώματα επιμένουν παρά την αντιμετώπιση αναστρέψιμων παραγόντων (Corona και συν., 2013; Bhasin και συν., 2018).

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ενδιάμεση κλινική κατάσταση ανάμεσα στην παχυσαρκία και στο ΣΔ2. Περιλαμβάνει κεντρική παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL, υπέρταση και διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, σύμφωνα με διεθνείς ορισμούς που έχουν αναπτυχθεί βάσει των κριτηρίων ATP III/IDF προς εναρμονισμένη διάγνωση (Grundey και συν., 2005; Alberti και συν., 2005; Alberti και συν., 2009). Σε άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο, τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης συχνά συνυπάρχουν με αυξημένη περίμετρο μέσης και ινσουλινοαντίσταση. Για το λόγο αυτό, οι μελέτες σε άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο είναι κατάλληλες για την παρούσα ανασκόπηση, ακόμη και όταν όλοι οι συμμετέχοντες δεν έχουν εγκατεστημένο ΣΔ2 (Kalinchenko και συν., 2010; Aversa και συν., 2010).

Η εστίαση σε λειτουργικό δευτεροπαθή υπογοναδισμό αποκλείει μελέτες όπου ο πληθυσμός πάσχει από πρωτοπαθή ορμική ανεπάρκεια, σύνδρομο Klinefelter ή οργανική υποφυσιακή νόσο. Σε αυτές τις καταστάσεις, τα μεταβολικά αποτελέσματα της TRT δεν μπορούν να αποδοθούν στον ίδιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Αυτή είναι η αιτία

αποκλεισμού τέτοιων μελετών από την παρούσα ανασκόπηση, παρότι μπορεί να ήταν διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες και κλινικά σχετικές με το ΣΔ2 (π.χ. Karoor και συν., 2006).

1.2 Βιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τεστοστερόνη και μεταβολισμό

Η τεστοστερόνη επηρεάζει τη μυϊκή μάζα μέσω ανδρογονικών υποδοχέων στους σκελετικούς μύες καθώς και μέσω ρύθμισης της πρωτεϊνοσύνθεσης. Η αύξηση της άλιπης μάζας μπορεί να αυξήσει τη διαθέσιμη μυϊκή δεξαμενή για πρόσληψη και αποθήκευση της γλυκόζης ως γλυκογόνο υπό τη δράση της ινσουλίνης. Επομένως, η αύξηση της άλιπης μάζας, η οποία αντανakλά κυρίως αύξηση της σκελετικής μυϊκής μάζας, ενδέχεται να βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη ενισχύοντας την περιφερική διάθεση της γλυκόζης, δεδομένου ότι ο σκελετικός μυς αποτελεί το σημαντικότερο όργανο ινσουλινοεξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης. Εντούτοις, η αύξηση της μυϊκής μάζας δεν αρκεί πάντοτε για να βελτιώσει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, διότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη επηρεάζεται επίσης από το ηπατικό λίπος, το σπλαχνικό λίπος, τη συνυπάρχουσα φλεγμονή και τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος (Finkelstein και συν., 2013; Kelly & Jones, 2015).

Στο λιπώδη ιστό, η τεστοστερόνη φαίνεται να αναστέλλει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων του λιπώδους ιστού (προλιποκύτταρα) σε ώριμα λιποκύτταρα μέσω ρύθμισης βασικών μεταγραφικών παραγόντων της λιπογένεσης, ενώ παράλληλα ενισχύει τη λιπόλυση και την κινητοποίηση αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων. Τα διαθέσιμα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η TRT μειώνει συχνά την ολική λιπώδη μάζα και, σε ορισμένες μελέτες, την υποδόρια κοιλιακή λιπώδη μάζα, ενώ η επίδραση στο σπλαχνικό λίπος είναι λιγότερο σταθερή (Gianatti και συν., 2014; Dhindsa και συν., 2016; Magnussen και συν., 2016). Το εύρημα αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς το σπλαχνικό και το ηπατικό λίπος συνδέονται στενότερα με την ηπατική ινσουλινοαντίσταση. Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό μειώνει την ικανότητα της ινσουλίνης να καταστέλλει τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση, οδηγώντας σε αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Επομένως, η μείωση της ολικής λιπώδους μάζας ή του υποδόριου λίπους δεν συνεπάγεται απαραίτητα αντίστοιχη βελτίωση της γλυκαιμικής ομοιόστασης, εφόσον το σπλαχνικό ή ηπατικό λίπος παραμένει αμετάβλητο (Ng Tang Fui και συν., 2016; Kelly & Jones, 2015; Gianatti και συν., 2014).

Η φλεγμονή είναι ένας ακόμη σημαντικός μηχανισμός. Η σπλαχνική παχυσαρκία συνοδεύεται από χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού, με αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF- α , IL-1 β και IL-6. Οι μεσολαβητές αυτοί παρεμβαίνουν στη σηματοδότηση της ινσουλίνης, οδηγώντας σε μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς και αυξημένη ηπατική ινσουλινοαντίσταση. Ως αποτέλεσμα, η χρόνια φλεγμονή θεωρείται βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει τη σπλαχνική παχυσαρκία με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ2. Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει μείωση φλεγμονωδών δεικτών μετά από TRT, γεγονός που υποστηρίζει πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση και ότι μέρος του μεταβολικού

οφέλους της TRT ίσως οφείλεται όχι μόνο στη μείωση του λίπους αλλά και στη μείωση της φλεγμονής (Kalinchenko και συν., 2010; Dhindsa και συν., 2016).

Η λεπτίνη αποτελεί σημαντικό μεσολαβητή μεταξύ λιπώδους ιστού και άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων. Στην παχυσαρκία, η χρόνια υπερλεπτιναιμία φαίνεται να επηρεάζει τη νευροενδοκρινική ρύθμιση του άξονα μέσω διαταραχής της έκκρισης GnRH και LH, ενώ παράλληλα μπορεί να αναστέλλει άμεσα τη στεροειδογένεση στα κύτταρα Leydig των όρχεων. Οι μηχανισμοί αυτοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη λειτουργικού δευτεροπαθούς υπογοναδισμού που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Η μείωση των επιπέδων της λεπτίνης που παρατηρήθηκε σε ορισμένες τυχαιοποιημένες μελέτες μετά από TRT ενδέχεται να αντανακλά τη μείωση της λιπώδους μάζας, δεδομένου ότι η λεπτίνη παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα (Kalinchenko και συν., 2010; Dhindsa και συν., 2016). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η μείωση των επιπέδων της λεπτίνης να συμβάλλει και η ίδια στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μέσω μείωσης της φλεγμονής και ευνοϊκότερης νευροενδοκρινικής ρύθμισης. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν την ασφαλή διάκριση μεταξύ αιτιολογικού και δευτερογενούς ρόλου της λεπτίνης στις μεταβολικές επιδράσεις της TRT.

Το τελικό μεταβολικό αποτέλεσμα της TRT είναι επομένως προϊόν πολλών βιολογικών μηχανισμών: αύξηση άλιπης μάζας, μείωση λιπώδους μάζας, πιθανή μείωση φλεγμονής, μεταβολή μεσολαβητών και πιθανή άμεση επίδραση στη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Η ετερογένεια των κλινικών περιστατικών υποδεικνύει ότι κανένας από αυτούς τους μηχανισμούς δεν λειτουργεί απομονωμένα ή με την ίδια ένταση σε όλους τους ασθενείς.

1.3 Η ανάγκη για μια αυστηρή συστηματική ανασκόπηση

Εάν η χαμηλή τεστοστερόνη συμβάλλει σε αυξημένο λίπος, μειωμένη μυϊκή μάζα, φλεγμονή και ινσουλινοαντίσταση, τότε η αποκατάστασή της ίσως βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ. Το ερώτημα είναι αν αυτή η υπόθεση επιβεβαιώνεται σε αυστηρά σχεδιασμένες δοκιμές και όχι μόνο σε μελέτες παρατήρησης ή ανοικτές μελέτες.

Οι ανοικτές μελέτες ενδεχομένως να υπερεκτιμούν το όφελος. Η γνώση ότι ένας ασθενής λαμβάνει τεστοστερόνη μπορεί να αυξήσει την άσκηση, να βελτιώσει τη συμμόρφωση, να αλλάξει τη διατροφή ή να ενισχύσει την αναφορά συμπτωμάτων. Οι διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έναντι placebo περιορίζουν αυτά τα φαινόμενα. Για το λόγο αυτό, η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει σε αυτό τον αυστηρότερο πυρήνα μελετών.

Βεβαίως, η αυστηρή επιλογή των μελετών συνεπάγεται κόστος. Ο τελικός αριθμός μελετών είναι μικρότερος, ορισμένες θεματικά ενδιαφέρουσες μελέτες αποκλείονται και η δυνατότητα μετα-ανάλυσης περιορίζεται. Ωστόσο, η ερμηνεία γίνεται πιο σαφής: τα συμπεράσματα αφορούν ένα συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών και προκύπτουν από ένα υψηλότερης μεθοδολογικής ποιότητας ερευνητικό σχεδιασμό.

Επομένως, η παρούσα ανασκόπηση δεν είναι μια γενική ανασκόπηση της επίδρασης της TRT στον ανδρικό υπογοναδισμό. Είναι στοχευμένη συστηματική ανασκόπηση των μεταβολικών αποτελεσμάτων της TRT σε ένα καθορισμένο μεταβολικό φαινότυπο, με

αυστηρό φίλτρο ερευνητικού σχεδιασμού. Αυτό διαφοροποιεί σημαντικά την παρούσα ανασκόπηση από ευρύτερες ανασκοπήσεις που συνδυάζουν ανοικτές ή μονότυφλες τυχαιοποιημένες μελέτες, μελέτες παρατήρησης και πληθυσμούς χωρίς παθολογικό υπογοναδισμό.

2. Σκοπός και ερευνητικό ερώτημα

Σκοπός της συστηματικής ανασκόπησης είναι να αξιολογηθεί αν η TRT βελτιώνει μεταβολικές εκβάσεις σε παχύσαρκους άνδρες με λειτουργικό δευτεροπαθή υπογοναδισμό και ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο. Η ανασκόπηση δεν επιδιώκει να αξιολογήσει την τεστοστερόνη ως γενική θεραπεία πρόληψης του διαβήτη ούτε ως θεραπεία ευεξίας σε όλους τους άνδρες με χαμηλή τεστοστερόνη.

Το ερευνητικό ερώτημα διατυπώθηκε με βάση το PICO ως εξής: σε ενήλικες παχύσαρκους άνδρες με λειτουργικό δευτεροπαθή υπογοναδισμό και ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο, ποια είναι η επίδραση της TRT, σε σύγκριση με placebo, σε μεταβολικές εκβάσεις όπως HbA1c, γλυκόζη νηστείας, ινσουλινοαντίσταση, λιπιδαιμικό προφίλ, σωματικό βάρος, BMI, περίμετρος μέσης, σωματική σύσταση, δείκτες φλεγμονής και αγγειακούς δείκτες;

Η ανασκόπηση σχεδιάστηκε εξ αρχής ως ποιοτική συστηματική σύνθεση. Δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση, καθώς οι συμπεριληφθείσες μελέτες ήταν εξαιρετικά ετερογενείς ως προς τον ορισμό του υπογοναδισμού, τη μορφή της τεστοστερόνης που χορηγήθηκε, τη διάρκεια της θεραπείας, τον πληθυσμό και τις μετρούμενες εκβάσεις.

3. Μέθοδοι

3.1 Σχεδιασμός και πρότυπο αναφοράς

Η παρούσα εργασία είναι συστηματική ανασκόπηση διπλά τυφλών έναντι placebo τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Η αναφορά οργανώθηκε σύμφωνα με τη δήλωση PRISMA 2020, η οποία καθορίζει τα ελάχιστα στοιχεία που πρέπει να αναφέρονται σε συστηματικές ανασκοπήσεις (Page και συν., 2021). Στο Παράρτημα Α παρατίθεται το πλήρες PRISMA 2020 checklist, με αντιστοίχιση κάθε στοιχείου στις ενότητες της ανασκόπησης.

Δεν υπήρξε καταχώριση του πρωτοκόλλου σε διεθνές μητρώο όπως το PROSPERO. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας, οι βάσεις δεδομένων, η στρατηγική αναζήτησης, η διαδικασία επιλογής, τα πεδία εξαγωγής δεδομένων και η προσέγγιση της αξιολόγησης του κινδύνου μεροληψίας (risk-of-bias assessment) καθορίστηκαν πριν από την τελική ποιοτική σύνθεση των επιμέρους μελετών.

3.2 Κριτήρια επιλογής

Συμπεριλήφθηκαν μόνο πλήρη επιστημονικά άρθρα, δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά μετά από κρίση από ομοτίμους (peer review), που περιέγραφαν διπλά τυφλές, έναντι placebo τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Ο πληθυσμός έπρεπε να αποτελείται από ενήλικες παχύσαρκους άνδρες με χαμηλή τεστοστερόνη ή διαγνωσμένο υπογοναδισμό και συνύπαρξη ΣΔ2 ή μεταβολικού συνδρόμου. Έγιναν δεκτές μελέτες στις οποίες ο υπογοναδισμός χαρακτηριζόταν ως όψιμης έναρξης (late-onset), υπογοναδοτροπικός, δευτεροπαθής ή λειτουργικός, εφόσον δεν υπήρχε ένδειξη οργανικής υποφυσιακής ή ορχικής νόσου ως κύριας αιτίας. Οι ορισμοί του υπογοναδισμού δεν ήταν ομοιόμορφοι μεταξύ των μελετών, καθώς ορισμένες χρησιμοποίησαν ολική τεστοστερόνη, ενώ άλλες ελεύθερη ή βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη. Επομένως, οι τιμές τεστοστερόνης ερμηνεύθηκαν στο πλαίσιο της μεθοδολογίας κάθε μελέτης και σύμφωνα με τις σύγχρονες συστάσεις για τη διάγνωση του υπογοναδισμού (Vermeulen και συν., 1999; Wu και συν., 2010; Bhasin και συν., 2018).

Η παρέμβαση ήταν TRT σε οποιαδήποτε φαρμακοτεχνική μορφή, όπως ενδομυϊκή testosterone undecanoate, testosterone cypionate ή διαδερμική γέλη. Η σύγκριση έπρεπε να είναι με εικονική παρέμβαση (placebo). Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η αναφορά τουλάχιστον μίας μεταβολικής έκβασης, όπως HbA1c, γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), clamp-derived insulin sensitivity, λιπίδια, σωματικό βάρος, BMI, περίμετρος μέσης, σωματική σύσταση, αρτηριακή πίεση, δείκτες φλεγμονής ή αγγειακοί δείκτες. Για την ερμηνεία των δεικτών ινσουλινοαντίστασης και αγγειακής λειτουργίας λήφθηκε υπόψη η μεθοδολογική διαφορά μεταξύ υποκαταστατών (έμμεσων) δεικτών, όπως HOMA-IR και εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής (Flow-Mediated Dilation, FMD), και πιο άμεσων μετρήσεων, όπως το υπερινσουλιναιμικό ευγλυκαιμικό clamp (hyperinsulinemic-euglycemic clamp) (Matthews και συν., 1985; DeFronzo και συν., 1979; Celermajer και συν., 1992).

Αποκλείστηκαν ανοικτές και μονότυφλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης, πρακτικά συνεδρίων και άλλη γκρίζα βιβλιογραφία. Αποκλείστηκαν επίσης μελέτες χωρίς placebo, μελέτες σε άνδρες χωρίς παθολογικό υπογοναδισμό, μελέτες στις οποίες ο πληθυσμός δεν ήταν ειδικά επιλεγμένος για παχυσαρκία και ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και μελέτες με μικτό πληθυσμό πρωτοπαθούς, δευτεροπαθούς και μικτού υπογοναδισμού όταν δεν μπορούσε να απομονωθεί ο λειτουργικός δευτεροπαθής φαινότυπος. Δευτερογενείς αναλύσεις ή υποαναλύσεις ήδη συμπεριληφθεισών δοκιμών δεν καταλογίστηκαν ως ανεξάρτητες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

3.3 Πηγές και στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις PubMed και Scopus έως και τον Μάιο του 2026. Επιπλέον, έγινε reference/citation searching σε σχετικές μελέτες. Χρησιμοποιήθηκε το ακόλουθο search string:

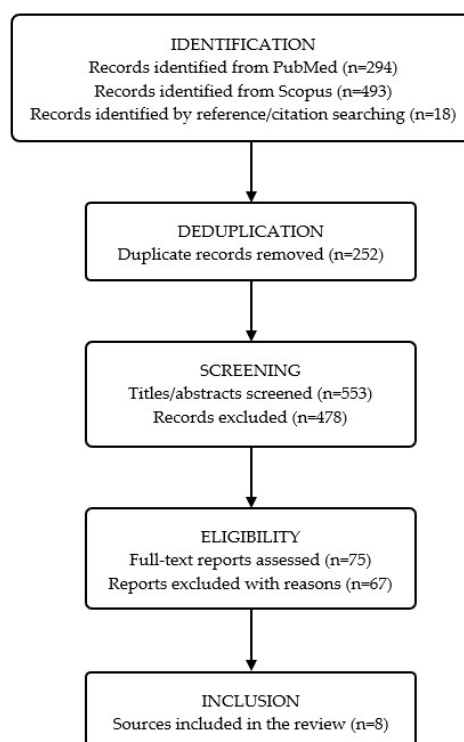
(testosterone OR testosterone replacement OR testosterone therapy OR testosterone replacement therapy OR TRT OR testosterone undecanoate OR testosterone cypionate OR testosterone enanthate OR testosterone propionate OR testosterone gel) AND (hypogonadism OR hypogonadotropic hypogonadism OR late-onset hypogonadism OR secondary hypogonadism OR functional hypogonadism OR testosterone deficiency) AND (type 2 diabetes OR diabetes mellitus type 2 OR metabolic syndrome OR obesity OR obese) AND (randomized OR randomised OR placebo OR double blind OR double-blind).

Η στρατηγική σχεδιάστηκε ώστε να έχει ευρεία κάλυψη της βιβλιογραφίας και να εντοπίζει τόσο μελέτες σε ΣΔ2 όσο και μελέτες σε μεταβολικό σύνδρομο. Δεν εφαρμόστηκε περιορισμός ως προς τη χώρα διεξαγωγής. Οι τελικές αποφάσεις ένταξης βασίστηκαν σε αξιολόγηση του πλήρους κειμένου.

3.4 Διαδικασία επιλογής μελετών

Αρχικά ελέγχθηκαν τίτλοι και περιλήψεις ως προς τη συνάφεια με το ερευνητικό ερώτημα. Στη συνέχεια ανακτήθηκαν πλήρη άρθρα για τις εγγραφές που δυνητικά πληρούσαν τα κριτήρια ή για τις οποίες υπήρχε αβεβαιότητα. Σε επίπεδο πλήρους κειμένου εφαρμόστηκαν ιεραρχικά τα κριτήρια σχεδιασμού, πληθυσμού, τύπου υπογοναδισμού, παρέμβασης και εκβάσεων. Οι δημοσιεύσεις που αφορούσαν υποανάλυση ή μεταγενέστερη ανάλυση ήδη συμπεριληφθείσας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής δεν καταμετρήθηκαν ως νέες μελέτες. Η διαδικασία επιλογής των μελετών αποτυπώνεται στο PRISMA 2020 flow chart που ακολουθεί (Σχήμα 1).

Σχήμα 1. PRISMA 2020 flow chart



3.5 Εξαγωγή δεδομένων

Για κάθε συμπεριληφθείσα μελέτη εξήχθησαν τα εξής δεδομένα: συγγραφέας και έτος, χώρα/κέντρα, σχεδιασμός, πληθυσμός, κριτήρια υπογοναδισμού, αριθμός συμμετεχόντων, χαρακτηριστικά baseline, μορφή και δόση τεστοστερόνης, ομάδα ελέγχου, διάρκεια τυφλής παρέμβασης, μεταβολικές εκβάσεις, βασικά αποτελέσματα και πληροφορίες ασφάλειας. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στη διάκριση μεταξύ της διπλά τυφλής έναντι placebo φάσης και ενδεχόμενων μεταγενέστερων ανοικτών (open-label) φάσεων.

Οι εκβάσεις ομαδοποιήθηκαν σε: γλυκαιμικό έλεγχο, ινσουλινοαντίσταση / ευαισθησία στην ινσουλίνη, σωματικό βάρος και σύσταση σώματος, περίμετρο μέσης, λιπίδια, αρτηριακή πίεση, φλεγμονώδεις δείκτες, αγγειακούς δείκτες και ασφάλεια. Όπου αναφέρονταν τόσο αναλύσεις intention-to-treat όσο και per-protocol, δόθηκε μεγαλύτερη βαρύτητα στα αποτελέσματα της intention-to-treat ανάλυσης, καθώς αυτή διατηρεί τα πλεονεκτήματα της αρχικής τυχαιοποίησης και θεωρείται λιγότερο ευάλωτη σε μεροληψία που σχετίζεται με αποχωρήσεις ή αποκλίσεις από το πρωτόκολλο.

3.6 Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας

Ο κίνδυνος μεροληψίας αξιολογήθηκε με βάση το εργαλείο Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) για τυχαιοποιημένες δοκιμές (Higgins και συν., 2019; Sterne και συν., 2019). Οι τομείς που αξιολογήθηκαν ήταν: D1 μεροληψία από τη διαδικασία τυχαιοποίησης, D2 μεροληψία λόγω αποκλίσεων από την προβλεπόμενη παρέμβαση, D3 μεροληψία λόγω ελλιπών δεδομένων έκβασης, D4 μεροληψία στη μέτρηση της έκβασης και D5 μεροληψία λόγω επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων. Η συνολική αξιολόγηση αποδόθηκε ως «χαμηλός κίνδυνος», «μερικές ανησυχίες» ή «υψηλός κίνδυνος». Η χρήση τυποποιημένων εργαλείων αξιολόγησης κινδύνου μεροληψίας είναι απαραίτητη στις ανασκοπήσεις φαρμακευτικών παρεμβάσεων, διότι η εσωτερική εγκυρότητα μιας μελέτης εξαρτάται όχι μόνο από τη φύση των εκβάσεων αλλά και από τη διαδικασία τυχαιοποίησης, τη διατήρηση της τυφλοποίησης, τη διαχείριση των αποχωρήσεων και την πληρότητα της αναφοράς των αποτελεσμάτων. Επομένως, ακόμη και όταν οι εκβάσεις είναι εργαστηριακές και αντικειμενικές, όπως η HbA1c, η γλυκόζη ή οι λιπιδαιμικοί δείκτες, η πιθανότητα μεροληψίας δεν μπορεί να θεωρείται αμελητέα.

Επειδή η παρούσα ανασκόπηση δεν περιέλαβε μετα-ανάλυση, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (publication bias) με funnel plot. Επίσης, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της βεβαιότητας της τεκμηρίωσης με τη μεθοδολογία GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Ωστόσο, η βεβαιότητα των συμπερασμάτων εκτιμήθηκε ποιοτικά λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο μεροληψίας των μελετών, την ετερογένεια των πληθυσμών και των παρεμβάσεων, το μέγεθος των δειγμάτων και τη συνέπεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών.

3.7 Μεθοδολογικές αποφάσεις για οριακές μελέτες

Η αυστηρή εφαρμογή των κριτηρίων επιλογής των μελετών οδήγησε σε αποκλεισμό μελετών που θα μπορούσαν να θεωρηθούν σχετικές σε μια ευρύτερη ανασκόπηση. Για παράδειγμα, η μελέτη των Karoor και συν. (2006) αποκλείστηκε επειδή ο τύπος υπογοναδισμού ήταν μικτός και περιλάμβανε πρωτοπαθή υπογοναδισμό, παρά τον διπλά τυφλό crossover σχεδιασμό της. Η μελέτη των Heufelder και συν. (2009) αποκλείστηκε επειδή ήταν μονότυφλη και περιλάμβανε εντατικό πρόγραμμα δίαιτας και άσκησης με ή χωρίς τεστοστερόνη, άρα δεν ήταν ισοδύναμη με τυχαιοποιημένη μελέτη που συγκρίνει TRT έναντι placebo.

Οι μελέτες των Konaka και συν. (2016) και Shigehara και συν. (2018) αποκλείστηκαν από την κύρια σύνθεση επειδή η πρώτη ήταν ανοικτή και η δεύτερη αποτελεί υποανάλυση της πρώτης μελέτης. Παρότι η υποανάλυση είναι θεματικά σχετική, η ανοικτή (μη τυφλή) φύση της αρχικής μελέτης αυξάνει τον κίνδυνο μεροληψίας και δεν συμβαδίζει με το προκαθορισμένο κριτήριο της διπλής τυφλοποίησης.

Η μελέτη των Khripun και συν. (2019) αποκλείστηκε επειδή, παρά τον πολύ κατάλληλο πληθυσμό λειτουργικού υπογοναδισμού και νεοδιαγνωσμένου ΣΔ2, η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε placebo και δεν τεκμηριώθηκε διπλά τυφλός σχεδιασμός. Αυτό είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα μελέτης με υψηλή θεματική συνάφεια αλλά μη κατάλληλο σχεδιασμό για την παρούσα ανασκόπηση.

Η μελέτη των Wittert και συν. (2021) αποκλείστηκε για διαφορετικό λόγο. Πρόκειται για μεγάλη και διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, που όμως δεν είχε ως θεραπευτική ένδειξη τον παθολογικό υπογοναδισμό. Στόχος ήταν η πρόληψη ή αναστροφή του πρώιμου ΣΔ2 σε άνδρες με αυξημένη περίμετρο μέσης και χαμηλή τεστοστερόνη. Επομένως, δεν απαντά στο ίδιο PICO. Η μελέτη παραμένει χρήσιμη στη συζήτηση της ασφάλειας και της βιολογικής επίδρασης της τεστοστερόνης, αλλά όχι στην κύρια σύνθεση.

Η μελέτη των Tishova και συν. (2024) αντιμετωπίστηκε ως συμπληρωματική δημοσίευση της Moscow Study (Kalinchenko και συν., 2010). Επειδή χρησιμοποιεί το ίδιο αρχικό δείγμα και μεταγενέστερη ανοικτή φάση, δεν μπορεί να καταμετρηθεί ως νέα ανεξάρτητη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Ωστόσο, είναι χρήσιμη για την ερμηνεία του HOMA-IR και για τη διερεύνηση της αρχικής τιμής του (baseline) ως προγνωστικού παράγοντα απόκρισης στην TRT.

Αυτές οι αποφάσεις ενισχύουν τη μεθοδολογική διαφάνεια της ανασκόπησης. Η αναφορά των αποκλεισμένων μελετών μειώνει τον κίνδυνο να θεωρηθεί ότι αγνοήθηκε σχετική βιβλιογραφία και επιτρέπει στον αναγνώστη να κατανοήσει τη διαφορά μεταξύ θεματικής συνάφειας και τελικής επιλεξιμότητας.

3.8 Σύνθεση δεδομένων

Λόγω ετερογένειας στον πληθυσμό, στις φαρμακοτεχνικές μορφές της τεστοστερόνης, στη διάρκεια της θεραπείας και στις εκβάσεις, δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση. Η σύνθεση είναι αφηγηματική και οργανώθηκε ανά μεταβολική έκβαση. Όπου αναφέρονται

αριθμητικά αποτελέσματα, παρουσιάζονται όπως δόθηκαν στις πρωτογενείς μελέτες, χωρίς νέα στατιστική ανάλυση.

Για τη μελέτη των Aversa και συν. (2010) χρησιμοποιήθηκαν κυρίως τα δεδομένα του πρώτου 12μηνου της διπλά τυφλής έναντι placebo φάσης, διότι μετά την ενδιάμεση ανάλυση (interim analysis) άνοιξε η τυφλοποίηση και όλοι οι ασθενείς μετακινήθηκαν στο ενεργό σκέλος της testosterone undecanoate. Για την TIMES2 δόθηκε ιδιαίτερη βαρύτητα στην αρχική 6μηνη φάση, κατά την οποία δεν επιτρέπονταν αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή (Jones και συν., 2011). Για τη Moscow Study, η μεταγενέστερη δημοσίευση των Tishova και συν. (2024) χρησιμοποιήθηκε μόνο επικουρικά για την ερμηνεία του HOMA-IR και δεν μετρήθηκε ως ανεξάρτητη μελέτη.

4. Αποτελέσματα

4.1 Επιλογή μελετών

Από την PubMed εντοπίστηκαν 294 εγγραφές και από τη Scopus 493 εγγραφές. Επιπλέον, 18 εγγραφές εντοπίστηκαν μέσω reference/citation searching. Συνολικά εντοπίστηκαν 805 εγγραφές. Μετά την αφαίρεση 252 διπλοτύπων, 553 τίτλοι και περιλήψεις ελέγχθηκαν, από τους οποίους 478 αποκλείστηκαν ως μη σχετικοί με το θέμα της ανασκόπησης.

Σε επίπεδο πλήρους κειμένου αξιολογήθηκαν 75 άρθρα. Από αυτά, 67 αποκλείστηκαν. Οι συχνότεροι λόγοι αποκλεισμού ήταν ο μη κατάλληλος σχεδιασμός, δηλαδή μη τυχαιοποιημένες, ανοικτές ή μονότυφλες μελέτες, και ο πληθυσμός που δεν ήταν ειδικά επιλεγμένος για παχυσαρκία και ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο. Τελικά, 8 ανεξάρτητες διπλά τυφλές έναντι placebo τυχαιοποιημένες μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια και συμπεριλήφθηκαν στην ποιοτική σύνθεση (Kalinchenko και συν., 2010; Aversa και συν., 2010; Jones και συν., 2011; Hackett και συν., 2014; Gianatti και συν., 2014; Dhindsa και συν., 2016; Magnussen και συν., 2016; Groti και συν., 2018).

4.2 Χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των 8 συμπεριληφθεισών μελετών.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών.

Μελέτη	Πληθυσμός	Αριθμός ασθενών	Παρέμβαση	Σύγκριση	Διάρκεια τυφλής φάσης	Κύρια ευρήματα
Kalinchenko και συν., 2010 (Moscow Study)	Άνδρες 35-70 ετών με μεταβολικό σύνδρομο και υπογοναδισμό, TT <12 nmol/L ή cFT <225 pmol/L	184	Testosterone undecanoate 1000 mg IM στις 0, 6 και 18 εβδομάδες	Matching placebo injection	30 εβδομάδες	Μείωση βάρους, BMI, WC, ινσουλίνης, λεπτίνης, HOMA-IR & φλεγμονωδών δεικτών, όχι σαφής μεταβολή γλυκόζης ή λιπιδίων
Aversa και συν., 2010	Μεσήλικες άνδρες με όψιμο (late-onset) υπογοναδισμό και μεταβολικό σύνδρομο	50	Testosterone undecanoate 1000 mg IM	Double-dummy placebo	12 μήνες αξιόπιστης placebo-controlled σύγκρισης (Τα 24μηνα δεδομένα δεν είναι καθαρά placebo-controlled)	Βελτίωση HOMA-IR, γλυκόζης νηστείας, WC, σπλαχνικού λίπους, hsCRP & CIMT
Jones και συν., 2011 (TIMES2)	Υπογοναδικοί άνδρες με ΣΔ2 ή/και μεταβολικό σύνδρομο	220	Transdermal testosterone gel 2%, 60 mg/ημέρα με προσαρμογή	Placebo gel	6 μήνες σταθερή φάση, 12 μήνες συνολικά	Μείωση HOMA-IR στους 6 και 12 μήνες, μερική βελτίωση HbA1c σε άνδρες με ΣΔ2, βελτίωση ορισμένων λιπιδίων
Hackett και συν., 2014 (BLAST)	Άνδρες με ΣΔ2 και συμπτωματική ανεπάρκεια τεστοστερόνης από πρωτοβάθμια φροντίδα	199 στη διπλά τυφλή φάση	Testosterone undecanoate 1000 mg IM στις εβδομάδες 0, 6 και 18	Matching placebo injection	30 εβδομάδες	Μείωση HbA1c, ιδίως σε baseline HbA1c >7,5%, μειώσεις βάρους, BMI & WC σε υποομάδες χωρίς κατάθλιψη
Gianatti και συν., 2014	Άνδρες 35-70 ετών με ΣΔ2, HbA1c ≤8,5% και TT ≤12 nmol/L, χωρίς οργανική νόσο σε υπόφυση/όρχεις	88	Testosterone undecanoate 1000 mg IM στις εβδομάδες 0, 6, 18 και 30	Matching placebo injection	40 εβδομάδες	Δεν βελτιώθηκαν HOMA-IR ή HbA1c, μειώθηκε η λιπώδης μάζα & αυξήθηκε η άλιπη μάζα, μειώθηκε υποδόριο όχι σπλαχνικό λίπος
Dhindsa και συν., 2016	Άνδρες με ΣΔ2 και υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, χαμηλή cFT και χαμηλή/φυσιολογική LH	44 HH τυχαίοι ημένοι	Testosterone cypionate 250 mg IM ανά 2 εβδομάδες	Saline placebo injection	24 εβδομάδες	Αύξηση GIR κατά 32% με clamp, αύξηση άλιπης μάζας, μείωση υποδόριου λίπους & φλεγμονωδών δεικτών
Magnussen και συν., 2016	Άνδρες 50-70 ετών με ΣΔ2 υπό σταθερή μετφορμίνη και χαμηλή βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη	39 αναλυθέντες	Testosterone gel 50-100 mg/ημέρα	Placebo gel	24 εβδομάδες	Βελτίωση σωματικής σύστασης αλλά όχι HbA1c, clamp-derived insulin sensitivity, EGP ή οξειδωτικού μεταβολισμού
Groti και συν., 2018	Παχύσαρκοι υπογοναδικοί άνδρες με ΣΔ2 υπό από του στόματος αντιδιαβητικά	55	Testosterone undecanoate 1000 mg IM, δεύτερη δόση στις 6 εβδομάδες και μετά ανά 10 εβδομάδες	Placebo injection	12 μήνες	Μείωση HbA1c κατά 0,94%, μείωση HOMA-IR & βελτίωση FMD χωρίς σοβαρό ζήτημα ασφάλειας

BMI: Body Mass Index, cFT: Calculated Free Testosterone, CIMT: Carotid Intima-Media Thickness, EGP: Endogenous Glucose Production, FMD: Flow-Mediated Dilation, GIR: Glucose Infusion Rate, HbA1c: Glycated Hemoglobin, HH: Hypogonadotropic Hypogonadism, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, hsCRP: High-Sensitivity C-Reactive Protein, IM: Intramuscular, LH: Luteinizing Hormone, TT: Total Testosterone, WC: Waist Circumference.

4.2.1 Αναλυτική περιγραφή των συμπεριληφθεισών δοκιμών

Η Moscow Study (Kalinchenko και συν., 2010) αποτελεί μία από τις κεντρικές μελέτες της ανασκόπησης, επειδή περιέλαβε αποκλειστικά άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο και υπογοναδισμό. Η επιλογή πληθυσμού με βάση τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου επιτρέπει καθαρή σύνδεση της παρέμβασης με τον φαινότυπο της κεντρικής παχυσαρκίας και της ινσουλινοαντίστασης. Παρόλο που η άνιση τυχαιοποίηση 70% - 30% και η χρηματοδότηση από φαρμακευτική εταιρία αποτελούν σημεία που απαιτούν προσοχή, η τυφλή έναντι placebo φάση των 30 εβδομάδων παραμένει μεθοδολογικά σημαντική. Η μελέτη έδειξε ότι η αποκατάσταση των επιπέδων της τεστοστερόνης μέσω της TRT μπορεί να μειώσει ανθρωπομετρικούς δείκτες και φλεγμονώδεις παραμέτρους, χωρίς όμως να βελτιώνει απαραίτητα τη γλυκαιμική εικόνα ή τα λιπίδια.

Η μελέτη των Aversa και συν. (2010) είναι ιδιαίτερη επειδή αξιολόγησε όχι μόνο μεταβολικές εκβάσεις, αλλά και υποκαταστάτες αγγειακούς δείκτες, όπως το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (Carotid intima-media thickness, CIMT) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (High-Sensitivity C-Reactive Protein, hsCRP). Ο πληθυσμός περιελάμβανε άνδρες με όψιμο (late-onset) υπογοναδισμό και μεταβολικό σύνδρομο. Η τυχαιοποίηση 4:1 είχε ως αποτέλεσμα περισσότεροι ασθενείς να λάβουν τεστοστερόνη, επιτρέποντας καλύτερη αξιολόγηση της ενεργού θεραπείας, αλλά ταυτόχρονα οδήγησε σε πολύ μικρή ομάδα placebo. Το γεγονός ότι η τυφλοποίηση άνοιξε στους 12 μήνες λόγω ενδιάμεσης ανάλυσης (interim analysis) περιορίζει τη χρήση των 24μηνων δεδομένων ως συγκριτικών. Παρά τον περιορισμό, η μελέτη είναι χρήσιμη για την ανάδειξη πιθανών μηχανισμών, κυρίως μέσω μείωσης σπλαχνικού λίπους, HOMA-IR και φλεγμονής.

Η μελέτη TIMES2 (Jones και συν., 2011) είναι η μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη που συμπεριλήφθηκε στην κύρια σύνθεση και περιλαμβάνει άνδρες με ΣΔ2 ή/και μεταβολικό σύνδρομο. Η χρήση διαδερμικής γέλης επέτρεπε προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τα επίπεδα τεστοστερόνης που επιτυγχάνονταν, σε αντίθεση με τις περισσότερες ενέσιμες μελέτες που χρησιμοποίησαν σταθερό δοσολογικό σχήμα. Η φάση των πρώτων 6 μηνών είναι μεθοδολογικά η πιο σαφής, επειδή δεν επιτρέπονταν αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή. Η μελέτη ενισχύει την υπόθεση βελτίωσης HOMA-IR με TRT, αλλά η σημαντική απώλεια συμμετεχόντων και οι παραβιάσεις από το πρωτόκολλο μειώνουν τη βεβαιότητα των αποτελεσμάτων της συνολικής 12μηνιαίας φάσης. Επίσης, το 18% του πληθυσμού είχε βιοχημικά χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς υπογοναδισμού (Jones και συν., 2011).

Η μελέτη BLAST (Hackett και συν., 2014) έχει ιδιαίτερη κλινική αξία επειδή στρατολόγησε άνδρες με ΣΔ2 από πρωτοβάθμια φροντίδα και όχι μόνο από εξειδικευμένα κέντρα. Η στρατολόγηση ασθενών από την πρωτοβάθμια φροντίδα αυξάνει τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων σε ευρύτερους πληθυσμούς ασθενών με ΣΔ2 που συναντώνται στην καθημερινή κλινική πράξη. Η μελέτη έδειξε ότι η HbA1c μπορεί να βελτιωθεί σχετικά γρήγορα, ιδίως σε άνδρες με κακή αρχική γλυκαιμική ρύθμιση. Η υποανάλυση για κατάθλιψη είναι σημαντική, διότι δείχνει ότι ψυχολογικοί και συμπεριφορικοί παράγοντες

μπορεί να επηρεάζουν τη μεταβολική ανταπόκριση. Η ανοικτή επέκταση 52 εβδομάδων παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη μακροχρόνια πορεία των ασθενών και την ασφάλεια της θεραπείας. Ωστόσο, τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της TRT βασίζονται κυρίως στη διπλά τυφλή έναντι placebo φάση των 30 εβδομάδων.

Η Gianatti και συν. (2014) είναι μία από τις πιο αυστηρές μεθοδολογικά δοκιμές. Περιέλαβε άνδρες με ΣΔ2, χαμηλή τεστοστερόνη και αποκλεισμό γνωστής οργανικής νόσου της υπόφυσης ή των όρχεων. Η τυχαιοποίηση και η απόκρυψη της κατανομής (allocation concealment) περιγράφονται με σαφήνεια, ενώ η αξιολόγηση λιπώδους και άλιπης μάζας έγινε με DXA (Dual energy X-ray absorptiometry) και μαγνητική τομογραφία (MRI). Η μελέτη κατέδειξε ότι η βελτίωση της σωματικής σύστασης δεν μεταφράζεται υποχρεωτικά σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Παρά τη σημαντική μείωση της συνολικής λιπώδους μάζας και την αύξηση της άλιπης μάζας, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στο HOMA-IR ή στη HbA1c. Η απουσία μείωσης του σπλαχνικού λιπώδους ιστού αποτελεί πιθανή εξήγηση, καθώς το σπλαχνικό λίπος σχετίζεται στενότερα με την ηπατική ινσουλινοαντίσταση και τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης από ό,τι το υποδόριο λίπος.

Η μελέτη των Dhindsa και συν. (2016) είναι η πιο αυστηρή μελέτη ως προς τον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, αφού ορίστηκε με χαμηλή υπολογιζόμενη ελεύθερη τεστοστερόνη και χαμηλή ή φυσιολογική LH. Το πλεονέκτημά της είναι η χρήση hyperinsulinemic-euglycemic clamp, που υπερτερεί του HOMA-IR ως άμεση μέτρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Κατά τον clamp μετράται πόση γλυκόζη πρέπει να χορηγείται για να διατηρείται σταθερή η γλυκόζη του αίματος ενώ ο οργανισμός εκτίθεται σε υψηλή συγκέντρωση ινσουλίνης. Αυτό ονομάζεται ρυθμός έγχυσης γλυκόζης (Glucose Infusion Rate, GIR). Υψηλότερο GIR σημαίνει ότι οι ιστοί ανταποκρίνονται καλύτερα στην ινσουλίνη, προσλαμβάνουν περισσότερη γλυκόζη, υπάρχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η μελέτη παρείχε από τις ισχυρότερες ενδείξεις υπέρ της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μετά από TRT, καθώς κατέγραψε σημαντική αύξηση του GIR και ταυτόχρονη μείωση φλεγμονωδών δεικτών. Ωστόσο, η σημαντικά μεγαλύτερη αποχώρηση συμμετεχόντων από την ομάδα placebo δημιουργεί κίνδυνο μεροληψίας λόγω ελλειπών δεδομένων (attrition bias) και περιορίζει τη βεβαιότητα με την οποία μπορεί να εκτιμηθεί το πραγματικό μέγεθος της θεραπευτικής επίδρασης.

Η μελέτη των Magnussen και συν. (2016) αποτελεί μία από τις πιο αυστηρά σχεδιασμένες μεταβολικές μελέτες TRT. Ο πληθυσμός ήταν άνδρες με ΣΔ2 υπό σταθερή μονοθεραπεία με μετφορμίνη, γεγονός που μείωσε τη σύγχυση από αλλαγές στην αντιδιαβητική θεραπεία. Η χρήση hyperinsulinemic-euglycemic clamp με ειδικά σημασμένη γλυκόζη (glucose tracer) και έμμεση θερμιδομετρία επέτρεψε τη λεπτομερή αξιολόγηση της περιφερικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη, της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και του οξειδωτικού μεταβολισμού. Παρά τη σαφή βελτίωση της σωματικής σύστασης, η απουσία μεταβολών στην HbA1c, στην clamp-derived ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης υποδηλώνει ότι οι αναβολικές επιδράσεις της TRT δεν μεταφράζονται αναγκαστικά σε βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Το εύρημα αυτό λειτουργεί ως

σημαντικό αντίβαρο στα θετικά αποτελέσματα άλλων μελετών και υπογραμμίζει την ετερογένεια της μεταβολικής απόκρισης στην TRT.

Η μελέτη των Groti και συν. (2018) είναι ιδιαίτερα συμβατή με το PICO της ανασκόπησης, επειδή περιέλαβε παχύσαρκους υπογοναδικούς άνδρες με ΣΔ2. Η διάρκεια ενός έτους είναι επαρκέστερη για μεταβολικές επιδράσεις από τις βραχύτερες δοκιμές. Η μείωση της HbA1c, HOMA-IR και η βελτίωση της FMD δείχνουν συνδυασμένο γλυκαιμικό και αγγειακό όφελος. Εντούτοις, το μικρό μέγεθος δείγματος, η ατελής περιγραφή της διαδικασίας απόκρυψης της κατανομής (allocation concealment) και ορισμένες αρχικές (baseline) διαφορές σε αγγειακούς δείκτες επιβάλλουν προσεκτική ερμηνεία.

4.3 Μελέτες που αποκλείστηκαν παρά τη θεματική συνάφεια

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ορισμένες μελέτες αποκλείστηκαν παρά τη θεματική τους συνάφεια. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Karoor και συν. (2006) ήταν διπλά τυφλή crossover τυχαιοποιημένη δοκιμή σε άνδρες με ΣΔ2, αλλά περιλάμβανε πρωτοπαθή, δευτεροπαθή και μικτό υπογοναδισμό, ακόμη και ασθενή με Klinefelter, και επομένως δεν πληρούσε τον αυστηρό ορισμό του λειτουργικού δευτεροπαθούς υπογοναδισμού. Οι Heufelder και συν. (2009), Khripun και συν. (2019), EARTH Study/Konaka και συν. (2016), Shigehara και συν. (2018) και Janjgava και συν. (2014) δεν συμπεριλήφθηκαν διότι δεν πληρούσαν το κριτήριο της διπλής τυφλοποίησης και/ή του placebo-controlled σχεδιασμού. Η T4DM/Wittert και συν. (2021) ήταν μεγάλη διπλά τυφλή μελέτη αλλά αφορούσε πρόληψη ή αναστροφή πρώιμου ΣΔ2 σε άνδρες χωρίς παθολογικό υπογοναδισμό. Η μελέτη των Tishova και συν. (2024) χρησιμοποιήθηκε μόνο επικουρικά, επειδή αποτελεί μεταγενέστερη ανάλυση της Moscow Study/Kalinchenko και συν. (2010) και όχι ανεξάρτητη μελέτη.

4.4 Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας

Η αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας έδειξε ότι οι περισσότερες μελέτες παρουσίαζαν «μερικές ανησυχίες». Καμία μελέτη δεν κρίθηκε χαμηλού κινδύνου σε όλους τους τομείς. Οι κύριες πηγές ανησυχίας ήταν η ατελής περιγραφή της διαδικασίας τυχαιοποίησης ή της απόκρυψης της κατανομής σε ορισμένες δοκιμές, οι αποχωρήσεις, οι παραβιάσεις του πρωτοκόλλου, οι αναλύσεις per-protocol ή last observation carried forward (LOCF) και οι πολλαπλές δευτερεύουσες εκβάσεις. Οι αναλύσεις per-protocol ενδέχεται να διαταράσσουν τα πλεονεκτήματα της αρχικής τυχαιοποίησης, καθώς αποκλείουν συμμετέχοντες που αποχώρησαν ή δεν συμμορφώθηκαν πλήρως με το πρωτόκολλο. Αντίστοιχα, η χρήση της μεθόδου LOCF για τη διαχείριση ελλειπών δεδομένων βασίζεται σε υποθέσεις που ενδέχεται να μην αντανακλούν την πραγματική πορεία των συμμετεχόντων. Επιπλέον, η ύπαρξη πολλών δευτερευουσών εκβάσεων αυξάνει τον κίνδυνο τυχαίων στατιστικά σημαντικών ευρημάτων και επιλεκτικής έμφασης σε επιμέρους αποτελέσματα.

Η μελέτη των Aversa και συν. (2010) απαιτεί ιδιαίτερη ερμηνεία, επειδή η τυφλοποίηση άνοιξε μετά από ενδιάμεση ανάλυση (interim analysis) στους 12 μήνες και όλοι οι συμμετέχοντες μετακινήθηκαν σε ενεργό TRT. Η μελέτη TIMES2 είχε σημαντικές

αποχωρήσεις και αρκετές παραβιάσεις του πρωτοκόλλου, ιδιαίτερα στη συνολική 12μηνη φάση (Jones και συν., 2011). Η μελέτη των Dhindsa και συν. (2016) χρησιμοποίησε τη μέθοδο αναφοράς (gold standard) για τη μέτρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (clamp), αλλά παρουσίασε άνιση αποχώρηση συμμετεχόντων, κυρίως στην ομάδα του placebo.

Στο Σχήμα 2 συνοψίζεται η αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας των συμπεριληφθεισών μελετών σύμφωνα με το εργαλείο Cochrane risk-of-bias 2 (RoB 2).

Σχήμα 2. Αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας σύμφωνα με RoB 2

Μελέτη	D1	D2	D3	D4	D5	Συνολικά
Kalinenko 2010	●	●	●	●	●	●
Aversa 2010	●	●	●	●	●	●
Jones 2011 / TIMES2	●	●	●	●	●	●
Hackett 2014 / BLAST	●	●	●	●	●	●
Gianatti 2014	●	●	●	●	●	●
Dhindsa 2016	●	●	●	●	●	●
Magnussen 2016	●	●	●	●	●	●
Groti 2018	●	●	●	●	●	●

Σημ.: πράσινο = χαμηλός κίνδυνος, κίτρινο = μερικές ανησυχίες, κόκκινο = υψηλός κίνδυνος. D1: τυχαιοποίηση, D2: αποκλίσεις από παρέμβαση, D3: ελλιπή δεδομένα, D4: μέτρηση έκβασης, D5: επιλεκτική αναφορά.

Στο Σχήμα 3 παρουσιάζεται το ποσοστό των μελετών ανά επίπεδο κινδύνου μεροληψίας σύμφωνα με το εργαλείο RoB 2.

Σχήμα 3. Ποσοστό μελετών ανά επίπεδο κινδύνου μεροληψίας σύμφωνα με RoB 2

Domain	Ποσοστό μελετών (%)		Ερμηνεία
D1 Τυχαιοποίηση	38	62	Μικτή εικόνα
D2 Αποκλίσεις από παρέμβαση	75	25	Γενικά ευνοϊκή αξιολόγηση
D3 Ελλιπή δεδομένα	25	50	Σημαντική επίδραση ελλιπών δεδομένων
D4 Μέτρηση έκβασης	88	12	Γενικά ευνοϊκή αξιολόγηση
D5 Επιλεκτική αναφορά	100		Όλες οι μελέτες είχαν αβεβαιότητα
Συνολική αξιολόγηση	75	25	Σημαντική επίδραση ελλιπών δεδομένων

Σημ.: πράσινο = χαμηλός κίνδυνος, κίτρινο = μερικές ανησυχίες, κόκκινο = υψηλός κίνδυνος.

4.5 Σύνθεση αποτελεσμάτων ανά μεταβολική έκβαση

4.5.1 HbA1c και γλυκόζη νηστείας

Η επίδραση στη HbA1c ήταν η πλέον ετερογενής μεταβολική έκβαση. Η μελέτη των Groti και συν. (2018) ανέφερε μείωση της HbA1c κατά 0,94 ποσοστιαίες μονάδες μετά από 12 μήνες TRT σε παχύσαρκους υπογοναδικούς άνδρες με ΣΔ2. Η μελέτη BLAST έδειξε σημαντική μείωση της HbA1c στις 6 και 18 εβδομάδες, με μεγαλύτερο όφελος σε άνδρες με baseline HbA1c >7,5% (Hackett και συν., 2014). Η μελέτη TIMES2 ανέφερε βελτίωση της HbA1c στο διαβητικό υποπληθυσμό σε συγκεκριμένο χρονικό σημείο, κυρίως στο μήνα 9, αλλά η ερμηνεία μετά τον έκτο μήνα είναι λιγότερο σαφής λόγω δυνατότητας αλλαγής φαρμακευτικής αγωγής (Jones και συν., 2011).

Αντίθετα, η μελέτη των Gianatti και συν. (2014) και η μελέτη των Magnussen και συν. (2016) δεν έδειξαν βελτίωση της HbA1c, παρά τη βελτίωση της σωματικής σύστασης. Η μελέτη των Dhindsa και συν. (2016) έδειξε σημαντική βελτίωση στην clamp-derived ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά όχι ανάλογη μεταβολή της HbA1c, πιθανώς λόγω σχετικά χαμηλής αρχικής HbA1c και μικρής διάρκειας της θεραπείας. Η μελέτη των Kalinchenko και συν. (2010), σε πληθυσμό μεταβολικού συνδρόμου, δεν ανέδειξε σημαντική μεταβολή της γλυκόζης παρά τη βελτίωση σε επίπεδο HOMA-IR και ανθρωπομετρικών δεικτών.

Συνεπώς, η HbA1c φαίνεται να βελτιώνεται κυρίως σε άνδρες με μεγαλύτερο αρχικό γλυκαιμικό φορτίο, χειρότερη γλυκαιμική ρύθμιση ή μακρύτερη έκθεση στη θεραπεία. Σε καλά ρυθμισμένο ΣΔ2 ή σε πληθυσμούς με μέτρια πτώση των επιπέδων της τεστοστερόνης, η TRT δεν έχει σταθερή γλυκαιμική επίδραση. Αυτό το εύρημα είναι κρίσιμο, διότι αποτρέπει την ερμηνεία της TRT ως αντιδιαβητικής θεραπείας.

4.5.2 Ινσουλινοαντίσταση και ευαισθησία στην ινσουλίνη

Τα ευρήματα για την ινσουλινοαντίσταση ήταν συνολικά πιο θετικά από τα ευρήματα για τη HbA1c. Η μελέτη των Kalinchenko και συν. (2010) ανέφερε μείωση ινσουλίνης, λεπτίνης και HOMA-IR στην ομάδα που έλαβε testosterone undecanoate. Η μελέτη των Aversa και συν. (2010) ανέφερε σημαντική βελτίωση HOMA-IR στους 12 μήνες, σε συνδυασμό με βελτίωση γλυκόζης νηστείας, περιμέτρου μέσης, σπλαχνικού λίπους και hsCRP. Η μελέτη TIMES2 ανέδειξε μείωση HOMA-IR κατά 15,2% στους 6 μήνες και 16,4% στους 12 μήνες (Jones και συν., 2011).

Η μελέτη των Dhindsa και συν. (2016) έχει ιδιαίτερη σημασία επειδή χρησιμοποίησε hyperinsulinemic-euglycemic clamp. Η GIR αυξήθηκε κατά 32% μετά από 24 εβδομάδες TRT, ενώ δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα του placebo (Dhindsa και συν., 2016). Η παρατηρούμενη αύξηση του GIR έχει ιδιαίτερη βαρύτητα, καθώς προκύπτει από hyperinsulinemic-euglycemic clamp, τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Ωστόσο, η αξιοπιστία της εκτίμησης του μεγέθους της επίδρασης περιορίζεται από τη σημαντικά μεγαλύτερη αποχώρηση συμμετεχόντων από την ομάδα του placebo, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο μεροληψίας λόγω ελλειπών δεδομένων και μειώνει τη βεβαιότητα των συμπερασμάτων. Αντίθετα, η μελέτη των Magnussen και

συν. (2016), επίσης με χρήση hyperinsulinemic-euglycemic clamp και ειδικά σημασμένη γλυκόζη (glucose tracer), δεν έδειξε βελτίωση ούτε της περιφερικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη ούτε της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης.

Η αντίθεση μεταξύ της μελέτης των Dhindsa και συν. (2016) και της μελέτης των Magnussen και συν. (2016) υποδηλώνει ότι η απόκριση στην TRT πιθανώς εξαρτάται από τον φαινότυπο του ασθενούς. Στη μελέτη των Dhindsa και συν. (2016) οι συμμετέχοντες είχαν πιο έντονη παχυσαρκία και υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, ενώ στη μελέτη των Magnussen και συν. (2016) ο ΣΔ2 ήταν βραχύτερης διάρκειας, υπό σταθερή μετφορμίνη και με αποκλεισμό σοβαρότερων μεταβολικών διαταραχών. Η αρχική βαρύτητα της ινσουλινοαντίστασης πιθανώς αποτελεί σημαντικό τροποποιητή του αποτελέσματος, όπως υποστηρίζει και η μεταγενέστερη ανάλυση της Moscow Study (Tishova και συν., 2024).

4.5.3 Σωματικό βάρος, BMI, περίμετρος μέσης και σύσταση σώματος

Η πιο συνεπής επίδραση της TRT αφορά τη σωματική σύσταση. Η τεστοστερόνη επανειλημμένα αύξησε την άλιπη μάζα και μείωσε τη λιπώδη μάζα, ακόμη και όταν το σωματικό βάρος ή το BMI δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Στη μελέτη των Gianatti και συν. (2014), η TRT μείωσε τη λιπώδη μάζα και αύξησε την άλιπη μάζα, ενώ μείωσε το υποδόριο αλλά όχι το σπλαχνικό κοιλιακό λίπος. Στη μελέτη των Magnussen και συν. (2016), η TRT αύξησε την άλιπη μάζα κατά περίπου 1,9 kg και μείωσε τόσο τη συνολική λιπώδη μάζα όσο και τη λιπώδη μάζα επιμέρους περιοχών του σώματος (κορμός, άνω και κάτω άκρα), όπως αξιολογήθηκαν με DXA, χωρίς μεταβολή σε HbA1c ή clamp-derived ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Η μελέτη των Dhindsa και συν. (2016) ανέδειξε αύξηση άλιπης μάζας και μείωση υποδόριου λίπους, ενώ το σπλαχνικό και ηπατικό λίπος δεν μεταβλήθηκαν. Στις μελέτες ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο, οι ανθρωπομετρικές βελτιώσεις ήταν πιο εμφανείς: η μελέτη των Kalinchenko και συν. (2010) έδειξε μείωση βάρους, BMI και περιμέτρου μέσης, ενώ η μελέτη των Aversa και συν. (2010) έδειξε μείωση περιμέτρου μέσης και σπλαχνικού λίπους.

Η ερμηνεία του βάρους του σώματος χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή. Επειδή η τεστοστερόνη αυξάνει τη μυϊκή μάζα, η απώλεια λίπους μπορεί να αντισταθμιστεί αριθμητικά από αύξηση άλιπης μάζας. Συνεπώς, το απλό βάρος του σώματος και το BMI είναι λιγότερο ευαίσθητες εκβάσεις σε σχέση με DXA ή MRI μετρήσεις. Η ξεχωριστή αξιολόγηση υποδόριου, σπλαχνικού και ηπατικού λίπους είναι ιδιαίτερα σημαντική. Το σπλαχνικό και το ηπατικό λίπος θεωρούνται οι μορφές λιπώδους ιστού που σχετίζονται στενότερα με την ινσουλινοαντίσταση και τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Αντίθετα, το υποδόριο λίπος εμφανίζει μικρότερη μεταβολική δραστηριότητα και η μείωσή του δεν συνοδεύεται πάντοτε από αντίστοιχη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Συνεπώς, η μείωση του συνολικού λίπους δεν συνεπάγεται απαραίτητα και μείωση των μορφών λίπους που σχετίζονται στενότερα με την ινσουλινοαντίσταση και τον γλυκαιμικό έλεγχο.

4.5.4 Λιπιδαιμικό προφίλ και αρτηριακή πίεση

Η επίδραση της TRT στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν ήταν συνεπής. Η μελέτη TIMES2 ανέφερε βελτιώσεις σε ολική χοληστερόλη, LDL και Lp(a) σε επιλεγμένες ομάδες, αλλά ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μείωση της HDL (Jones και συν., 2011). Η μελέτη BLAST έδειξε βελτίωση της ολικής χοληστερόλης, ενώ τα αποτελέσματα για LDL και τριγλυκερίδια ήταν λιγότερο συνεπή (Hackett και συν., 2014). Η μελέτη των Gianatti και συν. (2014) ανέφερε μειώσεις σε ολική και LDL χοληστερόλη, αλλά και μείωση της HDL.

Η μελέτη των Magnussen και συν. (2016) κατέγραψε μείωση της HDL, χωρίς σημαντική μεταβολή σε ολική χοληστερόλη, LDL ή τριγλυκερίδια. Η μελέτη των Groti και συν. (2018) έδειξε μείωση της ολικής χοληστερόλης και στις δύο ομάδες, χωρίς σαφή επίδραση σε LDL, HDL ή τριγλυκερίδια. Συνολικά, η TRT δεν μπορεί να θεωρηθεί λιπιδιοτροποποιητική θεραπεία και δεν υποκαθιστά καθιερωμένες φαρμακευτικές παρεμβάσεις όπως οι στατίνες.

Οι περισσότερες μελέτες δεν έδειξαν σταθερή επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Αυτό είναι αναμενόμενο, επειδή η αρτηριακή πίεση επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες, ενώ οι δοκιμές δεν ήταν σχεδιασμένες για να αξιολογήσουν αντιυπερταστικές παρεμβάσεις. Οι μικρές μεταβολές σε περίμετρο μέσης ή ινσουλινοαντίσταση δεν μεταφράζονται αναγκαστικά σε μετρήσιμη πτώση της αρτηριακής πίεσης σε μικρής ή μέσης διάρκειας μελέτες.

4.5.5 Φλεγμονώδεις δείκτες, αδιποκίνες και αγγειακοί δείκτες

Οι δείκτες φλεγμονής και οι αδιποκίνες αξιολογήθηκαν σε ορισμένες μόνο μελέτες. Η μελέτη των Kalinchenko και συν. (2010) έδειξε μείωση CRP, IL-1β και TNF-α, καθώς και μείωση της λεπτίνης. Η μελέτη των Dhindsa και συν. (2016) έδειξε μείωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, CRP, IL-1β, TNF-α και λεπτίνης, καθώς και αύξηση της έκφρασης γονιδίων που συμμετέχουν στη σηματοδότηση της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό. Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν αιτιώδη σχέση, τα ευρήματα αυτά παρέχουν βιολογική υποστήριξη στην υπόθεση ότι μέρος των μεταβολικών επιδράσεων της TRT διαμεσολαβείται μέσω μείωσης του μεταβολικού φλεγμονώδους φορτίου.

Η μελέτη των Aversa και συν. (2010) ανέφερε βελτίωση hsCRP και CIMT, ενώ η μελέτη των Groti και συν. (2018) ανέφερε βελτίωση FMD και μείωση CIMT. Παρά την κλινική τους σημασία, οι εκβάσεις αυτές είναι υποκαταστάτες δείκτες. Καμία συμπεριληφθείσα μελέτη δεν είχε επαρκές μέγεθος ή διάρκεια ώστε να αξιολογήσει μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα.

4.5.6 Ασφάλεια

Οι συμπεριληφθείσες μελέτες δεν ανέδειξαν σαφές ζήτημα αύξησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με TRT, αλλά η ασφάλεια πρέπει να ερμηνευθεί με επιφύλαξη λόγω μικρού μεγέθους δείγματος και περιορισμένης διάρκειας. Η συχνότερη αναμενόμενη αιματολογική μεταβολή ήταν η αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Στις περισσότερες μελέτες η αύξηση αυτή δεν οδήγησε σε τιμές που να απαιτούν διακοπή ή τροποποίηση της θεραπείας, αλλά ο αιματοκρίτης παραμένει μία από τις σημαντικότερες

παραμέτρους ασφάλειας κατά την παρακολούθηση της TRT (Kalinchenko και συν., 2010; Aversa και συν., 2010; Gianatti και συν., 2014; Magnussen και συν., 2016; Groti και συν., 2018).

Παρότι η μελέτη T4DM αποκλείστηκε από την παρούσα ανασκόπηση, τα ευρήματα ασφάλειας της είναι χρήσιμα. Συγκεκριμένα, οι άνδρες που έλαβαν τεστοστερόνη εμφάνισαν συχνότερα αυξημένες τιμές αιματοκρίτη σε σχέση με το placebo, γεγονός που υπογραμμίζει ότι η παρακολούθηση του αιματοκρίτη αποτελεί βασικό στοιχείο της ασφαλούς χορήγησης TRT (Wittert και συν., 2021). Πέραν του αιματοκρίτη, η ασφαλής χορήγηση της TRT προϋποθέτει συστηματική παρακολούθηση και άλλων παραμέτρων ασφάλειας, όπως της αιμοσφαιρίνης, του PSA, των συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού, της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και του καρδιαγγειακού ιστορικού (Bhasin και συν., 2018).

4.6 Σύνθεση ανά τύπο πληθυσμού

Οι συμπεριληφθείσες μελέτες μπορούν να διακριθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: μελέτες ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο και μελέτες ασθενών με ΣΔ2. Οι μελέτες του μεταβολικού συνδρόμου, κυρίως οι μελέτες των Kalinchenko και συν. (2010) και Aversa και συν. (2010), ανέδειξαν πιο εμφανή βελτίωση των ανθρωπομετρικών και φλεγμονωδών δεικτών. Αυτό ίσως σχετίζεται με το γεγονός ότι το μεταβολικό σύνδρομο είναι φαινότυπος στον οποίο η κεντρική παχυσαρκία και η ινσουλινοαντίσταση είναι πρωταρχικοί οδηγοί, πριν ακόμη εγκατασταθεί μακροχρόνια β-κυτταρική δυσλειτουργία.

Στις μελέτες του ΣΔ2, η εικόνα είναι πιο σύνθετη. Σε άνδρες με εγκατεστημένο ΣΔ2, η HbA1c μπορεί να επηρεάζεται λιγότερο από TRT επειδή η γλυκαιμική εικόνα εξαρτάται από τη διάρκεια της νόσου, τη β-κυτταρική λειτουργία και τη συνοδό φαρμακευτική αγωγή. Οι μελέτες των Gianatti και συν. (2014) και Magnussen και συν. (2016) δείχνουν ότι ακόμη και με αντικειμενική βελτίωση της σύστασης του σώματος, η γλυκαιμική εικόνα μπορεί να μείνει αμετάβλητη.

Αντίθετα, η μελέτη των Groti και συν. (2018) και η μελέτη BLAST (Hackett και συν., 2014) υποστηρίζουν ότι σε ορισμένους άνδρες με ΣΔ2, ειδικά με χειρότερη baseline τιμή HbA1c ή πιο έντονο μεταβολικό φορτίο, η TRT μπορεί να μειώσει τη HbA1c. Αυτό δημιουργεί την υπόθεση ότι η μεταβολική ανταπόκριση είναι επιλεκτική και ότι δεν πρέπει να αναμένεται ίδιο αποτέλεσμα σε όλους τους άνδρες με ΣΔ2.

Ο τύπος του υπογοναδισμού επίσης επηρεάζει την ερμηνεία. Η μελέτη των Dhindsa και συν. (2016) περιέλαβε ασθενείς με πιο τυπικό υπογοναδοτροφικό φαινότυπο και έδειξε σημαντική βελτίωση της clamp-derived ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Αντίθετα, η μελέτη TIMES2 περιέλαβε κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, υπογοναδοτροφικό πληθυσμό, αφού ένα ποσοστό 18% είχε βιοχημικά πρωτοπαθή χαρακτηριστικά (Jones και συν., 2011). Αυτό δεν ακυρώνει τη μελέτη, αλλά μειώνει την ισχύ του συμπεράσματος στο λειτουργικό δευτεροπαθή υπογοναδισμό.

Οι διαφορές στην αντιδιαβητική αγωγή είναι επίσης κρίσιμες. Σε μελέτες όπου επιτρέπονταν αλλαγές στην αγωγή ή οι ασθενείς λάμβαναν πολλά φάρμακα, η ερμηνεία της επίδρασης στη HbA1c είναι λιγότερο σαφής. Η μελέτη των Magnussen και συν. (2016), έχοντας τη μετφορμίνη ως τη μόνη και σταθερή αντιδιαβητική αγωγή, παρέχει μια πιο σαφή αλλά αρνητική εικόνα. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι, υπό αυστηρότερα ελεγχόμενες συνθήκες, τα μεταβολικά οφέλη της TRT μπορεί να είναι λιγότερο εμφανή από ό,τι υποδηλώνουν ανοικτές ή λιγότερο ελεγχόμενες μελέτες.

Τελικά, ο πληθυσμός που πιθανότερα ωφελείται μεταβολικά φαίνεται να είναι άνδρες με σαφή λειτουργικό υπογοναδισμό, έντονη κεντρική παχυσαρκία, υψηλή baseline ινσουλινοαντίσταση και ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση. Αυτή η υπόθεση, όμως, προκύπτει από ετερογενείς μελέτες και χρειάζεται προοπτική επιβεβαίωση.

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται τα αποτελέσματα των συμπεριληφθεισών μελετών ανά έκβαση.

Πίνακας 2. Σύνοψη αποτελεσμάτων ανά έκβαση

Έκβαση	Μελέτες με θετικό αποτέλεσμα	Μελέτες με ουδέτερο/ασαφές αποτέλεσμα	Συνολική ερμηνεία
HbA1c	Groti, Hackett, μερικώς TIMES2	Gianatti, Magnussen, Dhindsa, Kalinchenko	Μη συνεπής επίδραση, πιθανότερο όφελος σε υψηλότερη baseline τιμή HbA1c
Γλυκόζη νηστείας	Aversa, Dhindsa, Groti	Kalinchenko, Gianatti, Magnussen, TIMES2 στο σύνολο	Μερική βελτίωση σε επιλεγμένες μελέτες
HOMA-IR / IR	Kalinchenko, Aversa, TIMES2, Groti, Dhindsa	Gianatti, Magnussen	Πιο συνεπές όφελος από τη HbA1c, όχι καθολικό
Clamp-derived ευαισθησία στην ινσουλίνη	Dhindsa	Magnussen	Αντικρουόμενα clamp δεδομένα, πιθανή επίδραση πληθυσμού
Σωματική σύσταση	Gianatti, Magnussen, Dhindsa, Aversa	Βάρος/BMI συχνά ουδέτερα	Η πιο συνεπής επίδραση: αύξηση άλιπης και μείωση λιπώδους μάζας
Λιπίδια	TIMES2, Hackett, μερικώς Gianatti	Kalinchenko, Magnussen, Groti	Μη συνεπής επίδραση, πιθανή μείωση HDL σε ορισμένες δοκιμές
Φλεγμονή / αγγειακοί δείκτες	Kalinchenko, Dhindsa, Aversa, Groti	Δεν μετρήθηκαν συστηματικά σε όλες	Ενθαρρυντικά ευρήματα σε υποκαταστάτες αγγειακούς δείκτες, όχι τεκμηρίωση καρδιαγγειακής ασφάλειας

5. Συζήτηση

5.1 Κύρια ευρήματα

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση δείχνει ότι η TRT σε παχύσαρκους άνδρες με λειτουργικό δευτεροπαθή υπογοναδισμό και ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο έχει επιλεκτικό μεταβολικό όφελος. Η επίδραση είναι πιο συνεπής στη σωματική σύσταση και λιγότερο σταθερή στη HbA1c ή στα λιπίδια. Αυτό το μοτίβο είναι βιολογικά εύλογο: η τεστοστερόνη

δρα άμεσα σε μυϊκό και λιπώδη ιστό, ενώ η HbA1c εξαρτάται από πολυπαραγοντικές διεργασίες, όπως η β-κυτταρική λειτουργία, η ηπατική παραγωγή γλυκόζης, η διάρκεια του ΣΔ2, η φαρμακευτική αγωγή κ.ά.

Η βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης αποτελεί ενδιάμεσο εύρημα, δηλαδή δεν αποτελεί από μόνη της απόδειξη κλινικού οφέλους. Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η TRT μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ορισμένους άνδρες με λειτουργικό υπογοναδισμό και μεταβολική νόσο, αλλά το αποτέλεσμα δεν είναι συνεπές μεταξύ όλων των μελετών. Μελέτες όπως η Moscow Study (Kalinchenko και συν., 2010), η TIMES2 (Jones και συν., 2011), η Dhindsa και συν. (2016) και η Groti και συν. (2018) υποστηρίζουν ευνοϊκή επίδραση σε HOMA-IR ή clamp-derived ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ωστόσο, οι μελέτες Gianatti και συν. (2014) και Magnussen και συν. (2016) δείχνουν ότι η βελτίωση αυτή δεν είναι καθολική. Επομένως, η TRT δεν θα πρέπει να θεωρείται πρωτογενώς ινσουλινοευαισθητοποιητική θεραπεία (insulin-sensitizing therapy), αλλά θεραπεία του υπογοναδισμού με πιθανές πρόσθετες μεταβολικές επιδράσεις σε επιλεγμένους ασθενείς.

5.2 Παθοφυσιολογική ερμηνεία

Η σχέση παχυσαρκίας, ΣΔ2/μεταβολικού συνδρόμου και χαμηλής τεστοστερόνης είναι αμφίδρομη. Η παχυσαρκία συνδέεται με χαμηλότερα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης κυρίως μέσω της μείωσης της SHBG, ενώ η χρόνια φλεγμονή, η υπερλεπτιναιμία και η λειτουργική καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων συμβάλλουν στη μείωση της ελεύθερης και βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης. Αντίστροφα, η χαμηλή τεστοστερόνη μπορεί να επιτείνει την αύξηση λιπώδους μάζας, τη μείωση μυϊκής μάζας και την ινσουλινοαντίσταση (Kalinchenko και συν., 2010; Ding και συν., 2006; Bhasin και συν., 2018).

Η TRT μπορεί να σπάσει μέρος αυτού του φαύλου κύκλου σε επιλεγμένους ασθενείς. Η αύξηση της άλιπης μάζας αυξάνει δυνητικά τη μυϊκή δεξαμενή πρόσληψης γλυκόζης. Η μείωση της λιπώδους μάζας μπορεί να περιορίσει φλεγμονώδη σήματα και αδιποκίνες. Η μελέτη των Dhindsa και συν. (2016) υποστηρίζει επίσης άμεση βελτίωση της σηματοδότησης της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό. Ωστόσο, η απουσία μείωσης σπλαχνικού ή ηπατικού λίπους σε ορισμένες δοκιμές ίσως εξηγεί γιατί η βελτίωση της σωματικής σύστασης δεν μεταφράζεται πάντοτε σε βελτίωση της HbA1c (Gianatti και συν., 2014; Magnussen και συν., 2016).

5.3 Ερμηνεία της ετερογένειας

Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων δεν πρέπει να αντιμετωπιστεί ως απλή αδυναμία της βιβλιογραφίας, αλλά ως ουσιαστικό κλινικό εύρημα. Οι συμπεριληφθείσες δοκιμές δεν μελέτησαν ένα ενιαίο τύπο ασθενούς. Άλλες περιέλαβαν άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο χωρίς απαραίτητα εγκατεστημένο ΣΔ2, άλλες άνδρες με ΣΔ2 και μέτρια χαμηλή τεστοστερόνη, και άλλες άνδρες με σαφέστερο υπογοναδοτροπικό προφίλ. Η Moscow Study (Kalinchenko και συν., 2010) και η μελέτη των Aversa και συν. (2010) εστίασαν στο

μεταβολικό σύνδρομο και επομένως σε πληθυσμούς στους οποίους η κεντρική παχυσαρκία, η υπερινσουλιναιμία και η φλεγμονή ήταν βασικά χαρακτηριστικά του φαινοτύπου. Αντίθετα, οι Gianatti και συν. (2014) και Magnussen και συν. (2016) μελέτησαν άνδρες με ΣΔ2 υπό σχετικά ελεγχόμενες συνθήκες αντιδιαβητικής αγωγής, γεγονός που πιθανώς περιορίσει το περιθώριο βελτίωσης της HbA1c ή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Η έννοια του «περιθωρίου θεραπευτικής βελτίωσης» είναι σημαντική. Όταν ένας ασθενής έχει υψηλό αρχικό HOMA-IR, αυξημένη περίμετρο μέσης, υψηλή ινσουλίνη νηστείας και έντονο υπογοναδοτροπικό προφίλ, η αποκατάσταση της τεστοστερόνης μπορεί να επηρεάσει πολλούς κρίκους της παθοφυσιολογικής αλυσίδας ταυτόχρονα. Σε αυτό το πλαίσιο, η μείωση λιπώδους μάζας, η αύξηση άλιπης μάζας και η μείωση φλεγμονωδών δεικτών μπορούν να μεταφραστούν σε βελτίωση HOMA-IR ή ακόμη και HbA1c. Αντίθετα, όταν ο ΣΔ2 είναι ήδη μέτρια ρυθμισμένος, η HbA1c βρίσκεται κοντά στον στόχο και η αντιδιαβητική αγωγή είναι σταθερή, το αναμενόμενο γλυκαιμικό όφελος είναι μικρότερο. Αυτό εξηγεί γιατί οι Groti και συν. (2018) και η μελέτη BLAST (Hackett και συν., 2014) έδειξαν εμφανέστερη γλυκαιμική βελτίωση, ενώ οι Gianatti και συν. (2014) και οι Magnussen και συν. (2016) ανέφεραν κυρίως μεταβολή στη σύσταση του σώματος χωρίς ανάλογη γλυκαιμική μεταβολή. Επίσης, η διάρκεια της θεραπείας διέφερε μεταξύ των συμπεριληφθεισών μελετών. Οι μελέτες 24 εβδομάδων μπορεί να επαρκούν για μεταβολές άλιπης/λιπώδους μάζας, αλλά όχι απαραίτητα για σταθερή μεταβολή της HbA1c ή του σπλαχνικού λίπους. Η μελέτη των Groti και συν. (2018), με διάρκεια 12 μηνών, ανέδειξε σαφέστερη γλυκαιμική βελτίωση.

Ένας δεύτερος άξονας ετερογένειας αφορά τη διάρκεια του διαβήτη και την υπολειπόμενη λειτουργία των β-κυττάρων. Η HbA1c είναι τελικό αποτέλεσμα τόσο της ευαισθησίας στην ινσουλίνη όσο και της ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης. Σε άνδρες με μακροχρόνιο ΣΔ2, όπου η β-κυτταρική δυσλειτουργία είναι πιο προχωρημένη, η βελτίωση της περιφερικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη μπορεί να μην αρκεί για σημαντική πτώση HbA1c. Αντίθετα, σε πρόωμη ή λιγότερο προχωρημένη διαταραχή, η ίδια βελτίωση μπορεί να έχει πιο εμφανές γλυκαιμικό αποτέλεσμα. Αυτή η διάκριση έχει ιδιαίτερη σημασία για την ερμηνεία της μελέτης των Dhindsa και συν. (2016), όπου η clamp-derived ευαισθησία στην ινσουλίνη βελτιώθηκε, αλλά η HbA1c δεν άλλαξε ουσιαστικά, καθώς η μελέτη είχε σχετικά σύντομη διάρκεια και αρχική HbA1c περίπου στο επίπεδο μέτριας ρύθμισης.

Η συνοδός φαρμακευτική αγωγή αποτελεί επιπλέον κρίσιμο παράγοντα. Μετφορμίνη, στατίνες, αντιυπερτασικά, ινσουλίνη και άλλες αντιδιαβητικές παρεμβάσεις μπορούν να μειώσουν το ορατό καθαρό αποτέλεσμα της TRT καθώς η συνυπάρχουσα αγωγή μπορεί να επηρεάζει τις μεταβολικές εκβάσεις ή να περιορίζει τη μεταβολική επίδραση της TRT. Για παράδειγμα, όταν η γλυκαιμική αγωγή είναι ήδη σταθερή και αποτελεσματική, η HbA1c μπορεί να μην μεταβάλλεται σημαντικά, ακόμη και αν βελτιώνεται η σύσταση του σώματος. Η μελέτη των Magnussen και συν. (2016) είχε πλεονέκτημα ότι περιορίσει τον πληθυσμό σε άνδρες υπό μονοθεραπεία με μετφορμίνη, παρέχοντας καθαρότερη εκτίμηση της επίδρασης στη σωματική σύσταση και στον clamp-derived μεταβολισμό. Αντίθετα,

μελέτες με ετερογενή αντιδιαβητική αγωγή αντανακλούν καλύτερα την κλινική πραγματικότητα, αλλά εισάγουν μεγαλύτερη σύγχυση.

Η ηλικία αποτελεί ένα επιπλέον παράγοντα ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Οι ηλικιωμένοι άνδρες έχουν υψηλότερη SHBG, περισσότερες συννοσηρότητες, μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ2 και μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι νεότεροι παχύσαρκοι άνδρες μπορεί να έχουν πιο αναστρέψιμο λειτουργικό υπογοναδισμό. Οι συμπεριληφθείσες μελέτες διαφέρουν ως προς την ηλικία των συμμετεχόντων, κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η ετερογένεια των διαγνωστικών κριτηρίων του υπογοναδισμού είναι επίσης σημαντική. Άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν ολική τεστοστερόνη, άλλες ελεύθερη ή υπολογιζόμενη ελεύθερη τεστοστερόνη, άλλες βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη και άλλες συνδύασαν βιοχημικά κριτήρια με συμπτώματα. Η διαφοροποίηση αυτή μπορεί να επηρεάζει τόσο την ένταξη των ασθενών στη μελέτη όσο και την πιθανότητα θεραπευτικής απόκρισης. Σε παχύσαρκους άνδρες, η ολική τεστοστερόνη μπορεί να είναι χαμηλή λόγω χαμηλής SHBG, ενώ η ελεύθερη τεστοστερόνη μπορεί να είναι λιγότερο μειωμένη. Αντίθετα, σε πραγματικό λειτουργικό υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, η ελεύθερη ή βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη είναι συχνά επίσης χαμηλή.

Οι συμπεριληφθείσες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές τεστοστερόνης. Η ενδομυϊκή testosterone undecanoate χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες των Kalinchenko και συν. (2010), Aversa και συν. (2010), Hackett και συν. (2014), Gianatti και συν. (2014) και Groti και συν. (2018), η διαδερμική γέλη στις TIMES2 (Jones και συν., 2011) και Magnussen και συν. (2016), ενώ η Dhindsa και συν. (2016) χρησιμοποίησε testosterone cypionate κάθε δύο εβδομάδες. Αυτές οι διαφορές δεν είναι απλώς τεχνικές. Η φαρμακοκινητική επηρεάζει τα επίπεδα των peak (κορυφές) και trough (κατώτατα σημεία), τη σταθερότητα έκθεσης, την πιθανότητα κορυφών σε επίπεδα άνω του φυσιολογικού, την επίτευξη ευγοναδικών επιπέδων και, πιθανώς, τη μεταβολική απόκριση.

Η ενδομυϊκή testosterone undecanoate προσφέρει μακρά διάρκεια δράσης, αλλά τα επίπεδα τεστοστερόνης εξαρτώνται από το χρονικό διάστημα μετά την ένεση και από το σωματικό μέγεθος. Σε παχύσαρκους άνδρες μπορεί να απαιτείται προσεκτικότερη παρακολούθηση trough επιπέδων, επειδή η κατανομή και η φαρμακοκινητική μπορεί να διαφέρουν. Η μελέτη BLAST ανέδειξε ότι η επίτευξη ικανοποιητικών επιπέδων τεστοστερόνης σχετίζεται με την κλινική απόκριση και ότι το τυπικό διάστημα 3-6 μηνών μεταξύ των ενέσεων ίσως είναι μη επαρκές για την εκτίμηση των μεταβολικών επιδράσεων (Hackett και συν., 2014). Αυτό έχει πρακτική σημασία: μια σύντομη δοκιμή μπορεί να υποεκτιμήσει το μεταβολικό όφελος, ιδίως σε παχύσαρκους άνδρες με μεγαλύτερο όγκο κατανομής.

Η διαδερμική γέλη προσφέρει σταθερότερη ημερήσια έκθεση και δυνατότητα εξατομίκευσης, αλλά εξαρτάται από τη συμμόρφωση, την απορρόφηση από το δέρμα και τον ορθό τρόπο εφαρμογής. Η μελέτη TIMES2 (Jones και συν., 2011) χρησιμοποίησε 2% testosterone gel με δυνατότητα προσαρμογής της δόσης και έδειξε μείωση HOMA-IR, ενώ η μελέτη Magnussen και συν. (2016) χρησιμοποίησε testosterone gel 50-100 mg ημερησίως

και δεν έδειξε βελτίωση clamp-derived ευαισθησίας στην ινσουλίνη, παρά τη βελτίωση της σωματικής σύστασης. Η διαφορά αυτή υπογραμμίζει ότι η μορφή της τεστοστερόνης δεν αρκεί για να εξηγήσει τα αποτελέσματα. Ο πληθυσμός, η διάρκεια, το αρχικό μεταβολικό φορτίο και ο τρόπος μέτρησης των εκβάσεων παραμένουν εξίσου σημαντικοί παράγοντες.

Η testosterone cypionate που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη των Dhindsa και συν. (2016), χορηγούμενη κάθε δύο εβδομάδες, μπορεί να προκαλεί μεγαλύτερες διακυμάνσεις επιπέδων σε σχέση με τις γέλες ή την undecanoate. Παρόλα αυτά, η μελέτη έδειξε σημαντική βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, όπως αξιολογήθηκε με hyperinsulinemic-euglycemic clamp, γεγονός που αποτελεί ένα από τα ισχυρότερα θετικά μεταβολικά ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης (Dhindsa και συν., 2016). Αυτό υποδηλώνει ότι, τουλάχιστον σε άνδρες με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και έντονη παχυσαρκία, η αποκατάσταση των επιπέδων της τεστοστερόνης μπορεί να έχει μεταβολική επίδραση ανεξάρτητα από το ότι η μορφή δεν είναι η πιο σταθερή φαρμακοκινητικά. Η παρατήρηση αυτή είναι ενδιαφέρουσα, αλλά θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή, λόγω του μικρού δείγματος και της άνισης αποχώρησης στην ομάδα placebo.

Συνεπώς, η σύγκριση των μελετών δεν πρέπει να γίνεται σαν να πρόκειται για ομοιόμορφη παρέμβαση. Σε μελλοντικές αναλύσεις, θα ήταν χρήσιμο να εξετάζονται χωριστά ενέσιμες μακράς δράσης, ενέσιμες βραχύτερης δράσης και διαδερμικές μορφές. Παράλληλα, η επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων τεστοστερόνης θα πρέπει να αναφέρεται συστηματικά, επειδή μια μελέτη με ανεπαρκή αύξηση της τεστοστερόνης δεν μπορεί να ερμηνευθεί με τον ίδιο τρόπο όπως μια μελέτη στην οποία οι συμμετέχοντες πέτυχαν σταθερά ευγοναδικά επίπεδα.

5.4 Κλινική σημασία

Με βάση την ποιοτική σύνθεση, ο ασθενής που πιθανότερα ωφελείται μεταβολικά δεν είναι απλώς οποιοσδήποτε παχύσαρκος άνδρας με ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο και χαμηλή ολική τεστοστερόνη. Αυτός που πιθανότερα θα ωφεληθεί μεταβολικά είναι ο άνδρας με τεκμηριωμένη συμπτωματική ανεπάρκεια τεστοστερόνης, χαμηλή ελεύθερη ή βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη, χαμηλή ή μη αυξημένη LH, αυξημένη περίμετρο μέσης, υψηλό HOMA-IR και εμφανή κλινική ή βιοχημική εικόνα κεντρικής παχυσαρκίας. Σε αυτό τον φαινότυπο, η υπογοναδική κατάσταση εντάσσεται στο μεταβολικό πρόβλημα και δεν αποτελεί ανεξάρτητη, οργανική ενδοκρινοπάθεια. Οι μελέτες των Kalinchenko και συν. (2010), Aversa και συν. (2010), Dhindsa και συν. (2016) και Groti και συν. (2018) παρέχουν τις πιο υποστηρικτικές ενδείξεις για αυτό το σενάριο.

Αντίθετα, άνδρες με ήπια μείωση ολικής τεστοστερόνης λόγω χαμηλής SHBG, χωρίς συμπτώματα, χωρίς σαφή ελάττωση ελεύθερης τεστοστερόνης και χωρίς έντονη ινσουλινοαντίσταση ενδέχεται να έχουν μικρότερο όφελος. Αυτή η διάκριση εξηγεί γιατί η TRT δεν πρέπει να μετατραπεί σε θεραπεία «μιας χαμηλής τιμής» τεστοστερόνης. Η διάγνωση πρέπει να είναι κλινικοβιοχημική και να επιβεβαιώνεται με επαναλαμβανόμενες πρωινές μετρήσεις. Η θεραπευτική απόφαση πρέπει να λαμβάνει υπόψη συμπτώματα,

συννοσηρότητες, προσδόκιμο όφελος και κινδύνους, όχι μόνο μια μεμονωμένη εργαστηριακή τιμή.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται όταν ο ασθενής έχει ΣΔ2 με καλή γλυκαιμική ρύθμιση. Στις μελέτες των Gianatti και συν. (2014) και Magnussen και συν. (2016), η τεστοστερόνη βελτίωσε τη σωματική σύσταση αλλά δεν βελτίωσε HbA1c ή ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αυτό δεν σημαίνει ότι η θεραπεία δεν είχε βιολογική δράση. Σημαίνει ότι το είδος της δράσης δεν ήταν αρκετό για να αλλάξει τις συγκεκριμένες γλυκαιμικές εκβάσεις στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Κλινικά, ένας ασθενής μπορεί να αναφέρει βελτίωση ενέργειας, σεξουαλικής διάθεσης ή σωματικής ικανότητας, ενώ η HbA1c να μην αλλάξει. Η αξιολόγηση της επιτυχίας δεν πρέπει να περιορίζεται αποκλειστικά στη HbA1c.

Ο φαινότυπος του άνδρα με μεταβολικό σύνδρομο χωρίς εγκατεστημένο ΣΔ2 είναι επίσης σημαντικός. Σε αυτούς τους ασθενείς, η παρέμβαση ενδέχεται να μειώσει την περίμετρο μέσης, την ινσουλίνη, το HOMA-IR και φλεγμονώδεις δείκτες, πριν εμφανιστούν μεγάλες γλυκαιμικές μεταβολές. Η μελέτη Moscow (Kalinchenko και συν., 2010) είναι χαρακτηριστική, καθώς η τεστοστερόνη βελτίωσε ανθρωπομετρικούς δείκτες, ινσουλίνη, HOMA-IR, λεπτίνη και φλεγμονή, χωρίς σημαντική μεταβολή γλυκόζης ή λιπιδαιμικού προφίλ. Αυτό υποδηλώνει ότι η μεταβολική επίδραση μπορεί να είναι περισσότερο «προδιαβητική» ή «ινσουλινοαντιστασιακή» παρά άμεσα υπογλυκαιμική.

Στην κλινική πράξη, η προσέγγιση θα μπορούσε να οργανωθεί σε τρία βήματα. Πρώτα, επιβεβαίωση του υπογοναδισμού με πρωινή τεστοστερόνη, SHBG, υπολογιζόμενη ελεύθερη τεστοστερόνη και LH/FSH. Δεύτερο, αξιολόγηση του μεταβολικού φαινοτύπου: BMI, περίμετρος μέσης, HbA1c, γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη, λιπίδια, αρτηριακή πίεση, ηπατικό λίπος ή NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος) εφόσον υπάρχουν δεδομένα. Τρίτο, εκτίμηση ασφάλειας: αιματοκρίτης, PSA, προστάτης, αποφρακτική υπνική άπνοια, καρδιαγγειακή σταθερότητα και αναπαραγωγικός σχεδιασμός. Μόνο όταν και τα τρία βήματα υποστηρίζουν θεραπευτική ένδειξη μπορεί να συζητηθεί TRT ως εξατομικευμένη παρέμβαση.

5.5 Μελέτες εκτός κύριας σύνθεσης

Η μελέτη των Karoor και συν. (2006) είναι κλινικά ενδιαφέρουσα, διότι έδειξε βελτίωση HOMA-IR, HbA1c, γλυκόζης νηστείας, περιμέτρου μέσης και ολικής χοληστερόλης. Ωστόσο, περιλάμβανε πληθυσμό με πρωτοπαθή, δευτεροπαθή και μικτό υπογοναδισμό, γεγονός που θα αλλοίωνε το αυστηρό PICO της παρούσας ανασκόπησης. Η εξαίρεσή της αυξάνει τη μεθοδολογική συνάφεια, αν και μειώνει τον αριθμό μελετών.

Η T4DM είναι εξαιρετικά σημαντική ως μεγάλη διπλά τυφλή μελέτη, αλλά αφορά άνδρες με αυξημένη περίμετρο μέσης, χαμηλή προς φυσιολογική τεστοστερόνη και προδιαβήτη (impaired glucose tolerance) ή νεοδιαγνωσμένο ΣΔ2, χωρίς παθολογικό υπογοναδισμό (Wittert και συν., 2021). Επομένως, μπορεί να συζητηθεί ως προς την ασφάλεια και τα μεταβολικά αποτελέσματα της τεστοστερόνης, αλλά όχι ως κύρια μελέτη αυτής της ανασκόπησης.

5.6 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί

Βασικό πλεονέκτημα της ανασκόπησης είναι η αυστηρή επιλογή διπλά τυφλών placebo-controlled τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Η διπλή τυφλοποίηση μειώνει μεταξύ άλλων τον κίνδυνο performance bias, δηλαδή διαφοροποιήσεων στη συμπεριφορά ασθενών και ερευνητών λόγω γνώσης της θεραπείας, καθώς και τον κίνδυνο detection bias, δηλαδή μεροληψίας κατά τη μέτρηση ή αξιολόγηση των εκβάσεων.

Δεύτερο σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η τήρηση των συστάσεων PRISMA όσον αφορά τόσο την επιλογή των μελετών όσο και την αναφορά της ανασκόπησης, καθώς και η συστηματική αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας μέσω του εργαλείου Cochrane RoB 2. Η εφαρμογή αυτών των διεθνώς αναγνωρισμένων μεθοδολογικών εργαλείων ενισχύει τη διαφάνεια της διαδικασίας, περιορίζει τον κίνδυνο συστηματικών σφαλμάτων και αυξάνει την αξιοπιστία των ευρημάτων και των τελικών συμπερασμάτων.

Ο σημαντικότερος περιορισμός της παρούσας ανασκόπησης είναι ο μικρός αριθμός των συμπεριληφθεισών μελετών. Η αυστηρή εφαρμογή των κριτηρίων επιλεξιμότητας οδήγησε στη συμπερίληψη μόλις οκτώ διπλά τυφλών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, περιορίζοντας τη δυνατότητα περαιτέρω αναλύσεων υπο-ομάδων και την εξαγωγή ισχυρότερων συμπερασμάτων για επιμέρους πληθυσμούς. Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ως προς τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών, τους ορισμούς του υπογοναδισμού, τις μορφές και τη διάρκεια της παρέμβασης, καθώς και τις αξιολογούμενες εκβάσεις. Ένας ακόμη περιορισμός αφορά τον κίνδυνο μεροληψίας ορισμένων μελετών, ιδιαίτερα σε σχέση με τα ελλιπή δεδομένα παρακολούθησης, τις αποχωρήσεις συμμετεχόντων και την πιθανή επιλεκτική έμφαση σε δευτερεύουσες εκβάσεις. Τέλος, καμία από τις συμπεριληφθείσες δοκιμές δεν είχε σχεδιαστεί για την αξιολόγηση «σκληρών» καρδιαγγειακών εκβάσεων. Κατά συνέπεια, οι ευνοϊκές μεταβολές σε υποκαταστάτες δείκτες, όπως FMD, CIMT ή φλεγμονώδεις δείκτες, δεν μπορούν να θεωρηθούν άμεση απόδειξη μείωσης του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων.

5.7 Πρακτική ερμηνεία των ευρημάτων

Η πρακτική ερμηνεία των ευρημάτων της παρούσας ανασκόπησης έγκειται στην απάντηση του ερωτήματος αν η TRT βελτιώνει μεταβολικές παραμέτρους όταν χορηγείται σε παχύσαρκους άνδρες με ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο και τεκμηριωμένο υπογοναδισμό. Η απάντηση είναι ότι τα δεδομένα είναι μερικώς θετικά. Ένα δεύτερο ερώτημα είναι αν η TRT πρέπει να χορηγείται ως μεταβολική θεραπεία σε άνδρες χωρίς παθολογικό υπογοναδισμό. Η παρούσα ανασκόπηση δεν υποστηρίζει αυτή την προσέγγιση.

Σε επίπεδο κλινικού αλγορίθμου, παχύσαρκοι άνδρες με ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο και συμπτώματα συμβατά με υπογοναδισμό θα πρέπει πρώτα να υποβάλλονται σε σωστή διάγνωση: δύο πρωινές μετρήσεις τεστοστερόνης, εκτίμηση SHBG και ελεύθερης ή υπολογιζόμενης ελεύθερης τεστοστερόνης όταν χρειάζεται, LH/FSH για ταξινόμηση, έλεγχος προλακτίνης ή άλλων εξετάσεων εφόσον υπάρχουν ενδείξεις οργανικής νόσου και

αξιολόγηση αντενδείξεων. Η θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με διαχείριση βάρους και βελτιστοποίηση αντιδιαβητικής αγωγής. Η απώλεια βάρους μπορεί να αυξήσει την ενδογενή τεστοστερόνη και ενδέχεται να μειώσει την ανάγκη ή να βελτιώσει την ανταπόκριση στη θεραπεία (Bhasin και συν., 2018).

Η επιλογή εκβάσεων στην κλινική παρακολούθηση είναι επίσης σημαντική. Αν ο στόχος είναι αποκλειστικά η HbA1c, η αναμονή μεγάλου και προβλέψιμου οφέλους δεν υποστηρίζεται από τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης. Αν όμως αξιολογούνται ταυτόχρονα υπογοναδικά συμπτώματα, σύσταση σώματος, περίμετρος μέσης, μυϊκή μάζα, λειτουργική ικανότητα και ινσουλινοαντίσταση, το όφελος μπορεί να είναι πιο πολυδιάστατο. Αυτό σημαίνει ότι η TRT δεν πρέπει να κρίνεται ως αντιδιαβητική αγωγή, αλλά ως θεραπεία υπογοναδισμού με δυνητικές μεταβολικές επιδράσεις.

Η θεραπευτική απόφαση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη όχι μόνο τα πιθανά οφέλη αλλά και τον κίνδυνο άσκοπης θεραπείας. Οι άνδρες με χαμηλά προς φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, χωρίς συμπτώματα και χωρίς τεκμηριωμένο λειτουργικό υπογοναδισμό, δεν αντιστοιχούν στον πληθυσμό της παρούσας ανασκόπησης. Αντίθετα, άνδρες με σαφή υπογοναδοτροπικό προφίλ, κεντρική παχυσαρκία και ινσουλινοαντίσταση ίσως αποτελούν ομάδα με μεγαλύτερη πιθανότητα μεταβολικού οφέλους.

Τέλος, τα ευρήματα πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο της ασφάλειας. Η TRT μπορεί να αυξήσει τον αιματοκρίτη και την αιμοσφαιρίνη, να επηρεάσει το PSA και να απαιτεί επανεκτίμηση σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε παχύσαρκους άνδρες με ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο, η πιθανότητα αποφρακτικής υπνικής άπνοιας ή καρδιαγγειακού ιστορικού είναι αυξημένη, άρα η προθεραπευτική αξιολόγηση και η παρακολούθηση είναι ουσιώδεις.

5.8 Κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα

Μελλοντικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πρέπει να σχεδιαστούν ειδικά για άνδρες με λειτουργικό, σχετιζόμενο με παχυσαρκία, δευτεροπαθή υπογοναδισμό και ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο. Χρειάζονται ενιαία κριτήρια διάγνωσης, επαναλαμβανόμενες πρωινές μετρήσεις τεστοστερόνης, αξιολόγηση SHBG και υπολογιζόμενης ελεύθερης τεστοστερόνης, καθώς και σαφής αποκλεισμός οργανικού υπογοναδισμού.

Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια και επαρκή ισχύ για HbA1c, HOMA-IR, clamp-derived insulin sensitivity, DXA/MRI σύσταση σώματος, σπλαχνικό και ηπατικό λίπος, φλεγμονώδεις δείκτες, ποιότητα ζωής, αιματοκρίτη, PSA και καρδιαγγειακή ασφάλεια. Η διερεύνηση προκαθορισμένων υπο-ομάδων θα μπορούσε να συμβάλει στην ταυτοποίηση ασθενών με μεγαλύτερη πιθανότητα μεταβολικού οφέλους από την TRT. Είναι πιθανό ότι άνδρες με σοβαρότερη ινσουλινοαντίσταση, χειρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, σοβαρότερη παχυσαρκία ή μεγαλύτερη ανεπάρκεια τεστοστερόνης διαθέτουν μεγαλύτερο περιθώριο μεταβολικής βελτίωσης και συνεπώς εμφανίζουν εντονότερη θεραπευτική ανταπόκριση. Με αυτό το σκεπτικό, ιδιαίτερη αξία θα είχε η

προοπτική διερεύνηση υπο-ομάδων με υψηλό baseline HOMA-IR, υψηλότερη HbA1c, σοβαρότερη παχυσαρκία ή μεγαλύτερη ανεπάρκεια τεστοστερόνης.

5.9 Γιατί δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση

Η μη πραγματοποίηση ποσοτικής μετα-ανάλυσης αποτελεί συνειδητή μεθοδολογική επιλογή. Παρότι ορισμένες εκβάσεις, όπως η HbA1c, το HOMA-IR, το σωματικό βάρος ή η περίμετρος μέσης, εμφανίζονται σε περισσότερες από μία μελέτες, οι δοκιμές διαφέρουν ουσιαστικά ως προς τον πληθυσμό, την παρέμβαση, τη διάρκεια και τα κριτήρια ένταξης. Η απλή συγκέντρωση μέσων διαφορών θα μπορούσε να δημιουργήσει μια αριθμητική εκτίμηση που φαίνεται ακριβής, αλλά κλινικά θα ήταν δύσκολα ερμηνεύσιμη. Η μετα-ανάλυση έχει νόημα όταν οι μελέτες απαντούν επαρκώς στο ίδιο ερώτημα με συγκρίσιμους τρόπους. Στην παρούσα βιβλιογραφία, το κοινό στοιχείο είναι η TRT, αλλά το κλινικό πλαίσιο της TRT διαφέρει σημαντικά.

Για παράδειγμα, το HOMA-IR στη μελέτη Moscow (Kalinchenko και συν., 2010) μετρήθηκε σε άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο και υπογοναδισμό, ενώ στη μελέτη των Groti και συν. (2018) μετρήθηκε σε άνδρες με ΣΔ2 υπό από του στόματος αγωγή. Η TIMES2 περιέλαβε μικτό πληθυσμό ΣΔ2 και μεταβολικού συνδρόμου, με 6μηνη σταθερή φάση και 12μηνη συνολική παρακολούθηση (Jones και συν., 2011). Οι Gianatti και συν. (2014) και οι Magnussen και συν. (2016) αξιολόγησαν άνδρες με ΣΔ2, αλλά με διαφορετική αντιδιαβητική σταθεροποίηση, διαφορετικές μεθόδους και διαφορετική βαρύτητα αρχικής ινσουλινοαντίστασης. Η ποσοτική σύνθεση όλων αυτών σε ένα pooled HOMA-IR θα απέκρυπτε ότι η ίδια έκβαση μετρά διαφορετικές κλινικές συνθήκες.

Ακόμη πιο περίπλοκη είναι η HbA1c. Η HbA1c εξαρτάται από την αρχική ρύθμιση, τη διάρκεια του ΣΔ2, τη β-κυτταρική λειτουργία, τη σταθερότητα της αντιδιαβητικής αγωγής, την απώλεια βάρους και την τήρηση της ενδεδειγμένης διατροφής. Η μελέτη BLAST έδειξε μεγαλύτερο όφελος σε ασθενείς με HbA1c >7,5% (Hackett και συν., 2014), ενώ η μελέτη των Gianatti και συν. (2014) δεν έδειξε βελτίωση παρά τη βελτίωση της σύστασης του σώματος. Ένα pooled αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι μικρό ή μέτριο, αλλά δεν θα απαντούσε στο πιο χρήσιμο ερώτημα: ποια υπο-ομάδα ανδρών έχει πιθανότερο γλυκαιμικό όφελος. Για αυτό το λόγο, η ποιοτική σύνθεση, με έμφαση στην κλινική ετερογένεια, είναι πιο κατάλληλη για την παρούσα ανασκόπηση.

Τέλος, ο τρόπος αναφοράς των αποτελεσμάτων δεν είναι ομοιόμορφος. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν absolute changes, άλλες treatment differences, άλλες ποσοστιαίες μεταβολές και άλλες αποτελέσματα υπο-ομάδων. Η μετατροπή αυτών των δεδομένων σε κοινή κλίμακα θα απαιτούσε παραδοχές που θα αύξαναν τον κίνδυνο σφάλματος. Ίσως αυτός είναι ο λόγος που η PRISMA 2020 επιτρέπει συστηματικές ανασκοπήσεις χωρίς μετα-ανάλυση, όταν η ετερογένεια ή η μορφή των δεδομένων καθιστά τη στατιστική σύνθεση ακατάλληλη (Page και συν., 2021).

5.10 Τελική θέση της ανασκόπησης

Η τελική συνθετική θέση της ανασκόπησης είναι ότι η TRT έχει σαφή βιολογική δράση σε άνδρες με λειτουργικό υπογοναδισμό και μεταβολική νόσο, αλλά η δράση αυτή δεν μεταφράζεται ομοιόμορφα σε όλες τις μεταβολικές εκβάσεις. Η σωματική σύσταση είναι η πιο σταθερά βελτιούμενη παράμετρος. Η ινσουλινοαντίσταση βελτιώνεται σε αρκετές μελέτες, ιδίως όταν το αρχικό μεταβολικό φορτίο είναι υψηλό. Η HbA1c βελτιώνεται σε ορισμένες δοκιμές και όχι σε άλλες. Τα λιπίδια και η αρτηριακή πίεση δεν παρουσιάζουν σταθερή ευνοϊκή μεταβολή. Οι φλεγμονώδεις και αγγειακοί δείκτες είναι ενθαρρυντικοί αλλά παραμένουν υποκατάστατες εκβάσεις.

Αυτή η θέση είναι κλινικά χρήσιμη επειδή αποφεύγει δύο άκρα. Το πρώτο άκρο είναι η απόρριψη της TRT ως μεταβολικά άσχετης επειδή ορισμένες μελέτες δεν έδειξαν μείωση HbA1c. Το δεύτερο άκρο είναι η υπερβολική προβολή της TRT ως αντιδιαβητικής θεραπείας επειδή ορισμένες μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση HbA1c ή HOMA-IR. Η αλήθεια βρίσκεται μεταξύ αυτών: η TRT μπορεί να μεταβάλει τον μεταβολικό φαινότυπο, αλλά το μέγεθος και το είδος του αποτελέσματος εξαρτώνται από τον ασθενή, τη θεραπευτική μορφή, τη διάρκεια, την αρχική γλυκαιμική κατάσταση και τη συνυπάρχουσα θεραπεία. Επιπλέον, η TRAVERSE Diabetes substudy έδειξε ότι η TRT δεν πρέπει να προβάλλεται ως παρέμβαση πρόληψης διαβήτη ή βελτίωσης γλυκαιμικού ελέγχου σε ευρύτερους υπογοναδικούς πληθυσμούς, ενισχύοντας τη διάκριση μεταξύ θεραπείας υπογοναδισμού και μεταβολικής θεραπείας (Bhasin και συν., 2024).

Η κλινική σύσταση που προκύπτει δεν είναι γενικευμένη χορήγηση, αλλά στοχευμένος έλεγχος. Παχύσαρκοι άνδρες με ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο που αναφέρουν μειωμένη libido, στυτική δυσλειτουργία, κόπωση, μειωμένη μυϊκή δύναμη ή απώλεια πρωινών στύσεων θα μπορούσαν να ελέγχονται για υπογοναδισμό, ιδίως όταν συνυπάρχει αυξημένη περίμετρος μέσης και κακή μεταβολική κατάσταση. Αν επιβεβαιωθεί λειτουργικός δευτεροπαθής υπογοναδισμός και δεν υπάρχουν αντενδείξεις, η TRT μπορεί να χορηγηθεί με στόχο την αποκατάσταση ευγοναδικής κατάστασης ενώ, αν δεν υπάρχει κλινική βελτίωση παρά την επίτευξη ευγοναδικών επιπέδων, η συνέχιση πρέπει να επανεξετάζεται. Αντίθετα, μαζικός έλεγχος όλων των ανδρών με ΣΔ2 χωρίς συμπτώματα ή χωρίς κλινική υποψία μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση και άσκοπη θεραπεία.

Τέλος, η παρακολούθηση πρέπει να είναι προκαθορισμένη. Στις συμπεριληφθείσες μελέτες, η αύξηση του αιματοκρίτη ήταν η πιο αναμενόμενη και συχνή βιολογική επίδραση. Συνήθως παρέμεινε εντός ορίων, αλλά η ύπαρξή της επιβεβαιώνει ότι η TRT δεν είναι αθώα παρέμβαση. Ακόμη και όταν δεν υπάρχουν σοβαρά συμβάντα σε μικρές ή μεσαίες δοκιμές, η στατιστική ισχύς για ανάδειξη σοβαρών ζητημάτων ασφάλειας είναι περιορισμένη. Επομένως, η απουσία τέτοιων ζητημάτων στις συμπεριληφθείσες μελέτες δεν πρέπει να εκλαμβάνεται ως απόδειξη ασφάλειας. Η διεθνής βιβλιογραφία για την ασφάλεια της TRT έχει καταλήξει σε πιο προσεκτική γλώσσα, επειδή παλαιότερες μετα-αναλύσεις και δοκιμές σε ηλικιωμένους άνδρες ανέδειξαν σοβαρά αιματολογικά και καρδιαγγειακά ζητήματα (Calof και συν., 2005; Haddad και συν., 2007; Basaria και συν., 2010). Η πρόσφατη μελέτη

TRAVERSE παρέχει σημαντικό πλαίσιο καρδιαγγειακής ασφάλειας σε ένα μεγάλο πληθυσμό ανδρών με υπογοναδισμό, αλλά δεν αναιρεί την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης και εξατομίκευσης του κινδύνου (Lincoff και συν., 2023). Οι μελέτες της παρούσας ανασκόπησης δεν επαρκούν για λεπτομερή εξατομίκευση του κινδύνου, αλλά υποδεικνύουν ότι η θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται με συντηρητικό τρόπο σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

6. Συμπεράσματα

Η TRT σε παχύσαρκους άνδρες με λειτουργικό δευτεροπαθή υπογοναδισμό και ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο φαίνεται να βελτιώνει κυρίως τη σωματική σύσταση και, σε αρκετές μελέτες, την ινσουλινοαντίσταση. Η επίδραση στη HbA1c, στη γλυκόζη νηστείας και στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν είναι σταθερή.

Η TRT δεν πρέπει να θεωρείται αντιδιαβητική ή λιπιδιοτροποποιητική θεραπεία. Η μεγαλύτερη κλινική της αξία βρίσκεται στη θεραπεία τεκμηριωμένου υπογοναδισμού, με πιθανή παράλληλη βελτίωση μεταβολικών δεικτών σε κατάλληλα επιλεγμένους άνδρες. Η θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται μετά από σαφή διάγνωση, αποκλεισμό οργανικών αιτιών και συστηματική παρακολούθηση ασφάλειας.

Η παρούσα ανασκόπηση υποστηρίζει στοχευμένο και όχι γενικευμένο ρόλο της TRT. Μελλοντικές μεγάλες, καλά σχεδιασμένες διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες για να διευκρινιστεί ποιοι άνδρες ωφελούνται περισσότερο και ποια είναι η μακροχρόνια ασφάλεια της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, και συν. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-1645.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: A new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491): 1059-1062.
- Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, και συν. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: Results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Sexual Medicine* 2010; 7(10): 3495-3503.
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG, και συν. Adverse events associated with testosterone administration. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(2): 109-122.
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, και συν. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018; 103(5): 1715-1744.
- Bhasin S, Lincoff AM, Nissen SE, και συν. Effect of testosterone on progression from prediabetes to diabetes in men with hypogonadism: A substudy of the TRAVERSE randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 2024; 184(4): 353-362.
- Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, και συν. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e100409.
- Braun SR. Promoting “low T”: a medical writer’s perspective. *JAMA Internal Medicine* 2013; 173(15): 1458-1460.
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, και συν. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Gerontology: Biological Sciences and Medical Sciences* 2005; 60(11): 1451-1457.
- Camacho EM, Huhtaniemi IT, O’Neill TW, και συν. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: Longitudinal results from the European Male Ageing Study. *European Journal of Endocrinology* 2013; 168(3): 445-455.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, και συν. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828): 1111-1115.
- Cignarelli A, Castellana M, Castellana G, και συν. Effects of CPAP on testosterone levels in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis study. *Frontiers in Endocrinology* 2019; 10: 551.
- Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, και συν. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2020; 8(5): 970-987.
- Corona G, Monami M, Rastrelli G, και συν. Testosterone and metabolic syndrome: A meta-analysis study. *Journal of Sexual Medicine* 2011; 8(1): 272-283.

- Corona G, Rastrelli G, Monami M, και συν. Body weight reduction reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 2013; 168(6): 829-843.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology* 1979; 237(3): E214-E223.
- Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, και συν. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(1): 82-91.
- Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, και συν. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89(11): 5462-5468.
- Dimopoulou C, Ceausu I, Depypere H, και συν. EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. *Maturitas* 2016; 84: 94-99.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, και συν. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(11): 1288-1299.
- European Association of Urology (EAU). Guidelines on sexual and reproductive health: Male hypogonadism, 2026. Διαθέσιμο από: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/male-hypogonadism>.
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, και συν. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87(2): 589-598.
- Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SAM, και συν. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(11): 1011-1022.
- Giagulli VA, Castellana M, Murro I, και συν. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology* 2020; 8(3): 654-662.
- Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, και συν. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2098-2107.
- Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: Significance and treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(8): 2341-2353.
- Groti K, Zuran I, Antonic B, και συν. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *The Aging Male* 2018; 21(3): 158-169.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, και συν. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735-2752.
- Hackett G, Cole N, Bhartia M, και συν. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: The BLAST study. *Journal of Sexual Medicine* 2014; 11(3): 840-856.
- Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, και συν. Testosterone and cardiovascular risk in men: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings* 2007; 82(1): 29-39.

- Handelsman DJ. Global trends in testosterone prescribing, 2000-2011: Expanding the spectrum of prescription drug misuse. *Medical Journal of Australia* 2013; 199(8): 548-551.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, και συν. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(2): 724-731.
- Healy R, Patten R, Bauer C, και συν. The effects of aerobic exercise training on testosterone concentration in individuals who are obese or have type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine - Open* 2024; 10(1): 117.
- Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, και συν. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *Journal of Andrology* 2009; 30(6): 726-733.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, και συν. (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
- Janjgava S, Zerekidze T, Uchava L, και συν. Influence of testosterone replacement therapy on metabolic disorders in male patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency. *European Journal of Medical Research* 2014; 19(1): 56.
- Jones TH, Arver S, Behre HM, και συν. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011; 34(4): 828-837.
- Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, και συν. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: The double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clinical Endocrinology* 2010; 73(5): 602-612.
- Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, και συν. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154(6): 899-906.
- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2005; 26(6): 833-876.
- Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology* 2013; 217(3): R25-R45.
- Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obesity Reviews* 2015; 16(7): 581-606.
- Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, και συν. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *The Aging Male* 2019; 22(4): 241-249.
- Kim SD, Cho KS. Obstructive sleep apnea and testosterone deficiency. *World Journal of Men's Health* 2019; 37(1): 12-18.
- Konaka H, Sugimoto K, Orikasa H, και συν. Effects of long-term androgen replacement therapy on the physical and mental statuses of aging males with late-onset hypogonadism: A multicenter, randomized controlled trial in Japan (EARTH Study). *Asian Journal of Andrology* 2016; 18(1): 25-34.
- Kupelian V, Page ST, Araujo AB, και συν. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(3): 843-850.

- Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, και συν. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1036-1041.
- Lee DM, O'Neill TW, Pye SR, και συν. The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment. *International Journal of Andrology* 2009; 32(1): 11-24.
- Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, και συν. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *New England Journal of Medicine* 2023; 389(2): 107-117.
- Magnussen LV, Glinborg D, Hermann P, και συν. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism, and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016; 18(10): 980-989.
- Marin P, Holmäng S, Jönsson L, και συν. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1992; 16(12): 991-997.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, και συν. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-419.
- Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, και συν. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: A randomised controlled trial. *BMC Medicine* 2016; 14(1): 153.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, και συν. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
- Perheentupa A, Huhtaniemi I. Aging of the human ovary and testis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009; 299(1): 2-13.
- Pino V, Sanz A, Valdés N, και συν. The effects of aging on semen parameters and sperm DNA fragmentation. *JBRA Assisted Reproduction* 2020; 24(1): 82-86.
- Rastrelli G, Carter EL, Ahern T, και συν. Development of and Recovery from Secondary Hypogonadism in Aging Men: Prospective Results from the EMAS. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100(8): 3172-3182.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, και συν. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society position statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(2): 405-413.
- Rubens R, Dhont M, Vermeulen A. Further studies on Leydig cell function in old age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1974; 39(1): 40-45.
- Saad F, Aversa A, Isidori AM, και συν. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Current Diabetes Reviews* 2012; 8(2): 131-143.
- Salonia A, Capogrosso P, Boeri L, και συν. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2025 Update on Male Hypogonadism, Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, and Peyronie's Disease. *European Urology* 2025; 88(1): 76-102.
- Schwartz LM, Woloshin S. Low "T" as in "template": How to sell disease. *JAMA Internal Medicine* 2013; 173(15): 1460-1462.
- Shigehara K, Konaka H, Nohara T, και συν. Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men: A subanalysis of a prospective randomised controlled trial (EARTH study). *Andrologia* 2018; 50(1): e12815.
- Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, και συν. Effects of testosterone treatment in older men. *New England Journal of Medicine* 2016; 374(7): 611-624.

- Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, και συν. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919.
- Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, και συν. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. *BMJ* 2019; 366: 14898.
- Taieb J, Mathian B, Millot F, και συν. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography - mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clinical Chemistry* 2003; 49(8): 1381-1395.
- Tajar A, Forti G, O'Neill TW, και συν. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: Evidence from the European Male Ageing Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95(4): 1810-1818.
- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, και συν. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97(5): 1508-1516.
- Tishova Y, Kalinchenko S, Mskhalaya G, και συν. Testosterone therapy reduces insulin resistance in men with adult-onset testosterone deficiency and metabolic syndrome: Results from the Moscow Study, a randomized controlled trial with an open-label phase. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2024; 26(6): 2147-2157.
- Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, και συν. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017; 102(4): 1161-1173.
- Vermeulen A. Clinical review 24: Androgens in the aging male. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 73(2): 221-224.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84(10): 3666-3672.
- Vesper HW, Botelho JC, Wang Y. Challenges and improvements in testosterone and estradiol testing. *Asian Journal of Andrology* 2014; 16(2): 178-184.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, και συν. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159(5): 507-514.
- Wartofsky L, Handelsman DJ. Standardization of hormonal assays for the 21st century. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95(12): 5141-5143.
- Wittert G, Bracken K, Robledo KP, και συν. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): A randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology* 2021; 9(1): 32-45.
- Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, και συν. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(2): 123-135.
- Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, και συν. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97(11): 4030-4039.

Παράρτημα Α. PRISMA 2020 checklist

PRISMA 2020 item	Περιεχόμενο / απαίτηση	Θέση στην ανασκόπηση	Κατάσταση / σχόλιο
1	Τίτλος: αναγνώριση της εργασίας ως συστηματικής ανασκόπησης.	Εξώφυλλο και τίτλος.	Καλύπτεται.
2	Περίληψη: δομημένη σύνοψη με σκοπό, μεθοδολογία, αποτελέσματα και συμπεράσματα.	Περίληψη / Abstract.	Καλύπτεται σε βασική δομημένη μορφή.
3	Αιτιολόγηση: επιστημονικό υπόβαθρο και λόγος εκπόνησης της ανασκόπησης.	Εισαγωγή, 1.1, 1.2 και 1.3 «Η ανάγκη για μια αυστηρή συστηματική ανασκόπηση».	Καλύπτεται.
4	Σκοπός / ερευνητικό ερώτημα: σαφής διατύπωση του ερωτήματος της ανασκόπησης.	2. «Σκοπός και ερευνητικό ερώτημα», με διατύπωση PICO.	Καλύπτεται.
5	Κριτήρια επιλεξιμότητας: πληθυσμός, παρέμβαση, σύγκριση, εκβάσεις, σχεδιασμός και λόγοι αποκλεισμού.	3.2 «Κριτήρια επιλογής».	Καλύπτεται.
6	Πηγές πληροφόρησης: βάσεις δεδομένων, συμπληρωματική αναζήτηση και ημερομηνία τελευταίας αναζήτησης.	3.3 «Πηγές και στρατηγική αναζήτησης».	Καλύπτεται.
7	Στρατηγική αναζήτησης: παρουσίαση του search string και βασικών παραμέτρων της αναζήτησης.	3.3 «Πηγές και στρατηγική αναζήτησης».	Καλύπτεται.
8	Διαδικασία επιλογής μελετών: τρόπος διαλογής τίτλων/περιλήψεων και πλήρων κειμένων.	3.4 «Διαδικασία επιλογής μελετών», 4.1 «Επιλογή μελετών» και Σχήμα 1.	Καλύπτεται.
9	Διαδικασία εξαγωγής δεδομένων: τρόπος συλλογής και καταγραφής δεδομένων από τις μελέτες.	3.5 «Εξαγωγή δεδομένων».	Καλύπτεται.
10a	Data items – εκβάσεις: όλες οι εκβάσεις που αναζητήθηκαν και συντέθηκαν.	3.2 «Κριτήρια επιλογής» και 3.5 «Εξαγωγή δεδομένων».	Καλύπτεται.
10b	Data items – λοιπές μεταβλητές: χαρακτηριστικά μελετών, πληθυσμού, παρέμβασης και ασφάλειας.	3.5 «Εξαγωγή δεδομένων» και Πίνακας 1.	Καλύπτεται.
11	Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας κάθε μελέτης.	3.6 «Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας» και 4.4 «Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας».	Καλύπτεται με Cochrane RoB 2.
12	Μέτρα επίδρασης: ορισμός των μεγεθών επίδρασης ή τρόπος παρουσίασης των αποτελεσμάτων.	3.8 «Σύνθεση δεδομένων» και 4.5 «Σύνθεση αποτελεσμάτων ανά μεταβολική έκβαση».	Καλύπτεται ως αφηγηματική σύνθεση, δεν υπολογίστηκαν pooled effect estimates.
13a	Μέθοδοι σύνθεσης: κριτήρια ένταξης μελετών σε κάθε σύνθεση.	3.8 «Σύνθεση δεδομένων» και 4.5 ανά μεταβολική έκβαση.	Καλύπτεται.
13b	Μέθοδοι προετοιμασίας δεδομένων για παρουσίαση ή σύνθεση.	3.5 «Εξαγωγή δεδομένων» και 3.8 «Σύνθεση δεδομένων».	Καλύπτεται ποιοτικά, τα αριθμητικά αποτελέσματα παρουσιάζονται όπως αναφέρθηκαν στις πρωτογενείς μελέτες.
13c	Μέθοδοι παρουσίασης και οπτικής/πινακοποιημένης σύνοψης των αποτελεσμάτων.	Πίνακας 1, Σχήματα 2-3, Πίνακας 2 και ενότητα 4.5.	Καλύπτεται.
13d	Μέθοδοι στατιστικής σύνθεσης / μετα-ανάλυσης.	3.8 «Σύνθεση δεδομένων» και 5.9 «Γιατί δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση».	Δεν εφαρμόστηκε μετα-ανάλυση (αιτιολογείται).
13e	Μέθοδοι διερεύνησης ετερογένειας.	5.3 «Ερμηνεία της ετερογένειας» και 5.9.	Καλύπτεται ποιοτικά.
13f	Αναλύσεις ευαισθησίας.	3.8 «Σύνθεση δεδομένων», 3.7 «Μεθοδολογικές αποφάσεις για οριακές μελέτες» και 5.9.	Δεν πραγματοποιήθηκαν formal αναλύσεις ευαισθησίας, εφαρμόστηκαν ποιοτικές μεθοδολογικές αποφάσεις.
14	Αξιολόγηση reporting bias / publication bias.	3.6 «Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας» και 5.6 «Πλεονεκτήματα και περιορισμοί».	Δεν πραγματοποιήθηκε funnel plot λόγω απουσίας μετα-ανάλυσης (αιτιολογείται).

15	Αξιολόγηση βεβαιότητας της τεκμηρίωσης.	3.6 «Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας» και 5.6 «Πλεονεκτήματα και περιορισμοί».	Δεν εφαρμόστηκε formal GRADE, η βεβαιότητα συζητείται ποιοτικά.
16a	Αποτελέσματα διαδικασίας επιλογής μελετών.	4.1 «Επιλογή μελετών» και Σχήμα 1.	Καλύπτεται.
16b	Μελέτες που αποκλείστηκαν μετά από αξιολόγηση πλήρους κειμένου και αιτιολόγηση.	4.1 «Επιλογή μελετών», 4.3 «Μελέτες που αποκλείστηκαν παρά τη θεματική συνάφεια» και Παράρτημα Β.	Καλύπτεται.
17	Χαρακτηριστικά συμπεριληφθεισών μελετών.	4.2 «Χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών» και Πίνακας 1.	Καλύπτεται.
18	Risk of bias των συμπεριληφθεισών μελετών.	4.4 «Αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας» και Σχήματα 2-3.	Καλύπτεται.
19	Αποτελέσματα κάθε μεμονωμένης μελέτης.	4.2.1 «Αναλυτική περιγραφή των συμπεριληφθεισών δοκιμών», 4.5 και Πίνακας 1.	Καλύπτεται.
20a	Σύνοψη των χαρακτηριστικών και αποτελεσμάτων των μελετών που συνεισφέρουν σε κάθε σύνθεση.	4.5 «Σύνθεση αποτελεσμάτων ανά μεταβολική έκβαση» και Πίνακας 2.	Καλύπτεται.
20b	Αποτελέσματα στατιστικών συνθέσεων.	3.8 και 5.9.	Δεν εφαρμόζεται, καθώς δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση.
20c	Αποτελέσματα διερεύνησης ετερογένειας.	5.3 «Ερμηνεία της ετερογένειας» και 5.9.	Καλύπτεται ποιοτικά.
20d	Αποτελέσματα αναλύσεων ευαισθησίας.	3.7, 3.8 και 5.9.	Δεν πραγματοποιήθηκαν formal αναλύσεις ευαισθησίας, η ευαισθησία εξετάστηκε ποιοτικά μέσω μεθοδολογικών αποφάσεων.
21	Reporting biases: αποτελέσματα αξιολόγησης reporting/publication bias.	3.6 και 5.6.	Δεν πραγματοποιήθηκε formal αξιολόγηση (αναφέρεται και αιτιολογείται).
22	Βεβαιότητα τεκμηρίωσης: αποτελέσματα αξιολόγησης certainty of evidence.	3.6 και 5.6.	Δεν εφαρμόστηκε formal GRADE, παρέχεται ποιοτική εκτίμηση.
23a	Συζήτηση - γενική ερμηνεία των κύριων ευρημάτων.	5.1 «Κύρια ευρήματα», 5.10 «Τελική θέση της ανασκόπησης» και 6 «Συμπεράσματα».	Καλύπτεται.
23b	Περιορισμοί της τεκμηρίωσης που περιλαμβάνεται στην ανασκόπηση.	5.6 «Πλεονεκτήματα και περιορισμοί».	Καλύπτεται.
23c	Περιορισμοί της διαδικασίας της ανασκόπησης.	5.6 «Πλεονεκτήματα και περιορισμοί» και 5.9 «Γιατί δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση».	Καλύπτεται.
23d	Προεκτάσεις για κλινική πράξη, πολιτική ή μελλοντική έρευνα.	5.4 «Κλινική σημασία», 5.7 «Πρακτική ερμηνεία των ευρημάτων» και 5.8 «Κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα».	Καλύπτεται.
24a	Πληροφορίες καταχώρισης πρωτοκόλλου.	3.1 «Σχεδιασμός και πρότυπο αναφοράς».	Αναφέρεται ότι δεν υπήρξε καταχώριση σε PROSPERO ή άλλο διεθνές μητρώο.
24b	Πρόσβαση στο πρωτόκολλο.	3.1 «Σχεδιασμός και πρότυπο αναφοράς».	Δεν υπάρχει ξεχωριστό δημόσιο πρωτόκολλο.
24c	Τροποποιήσεις πρωτοκόλλου.	3.1 «Σχεδιασμός και πρότυπο αναφοράς».	Δεν αναφέρονται τροποποιήσεις μετά τον καθορισμό των μεθόδων πριν από την τελική σύνθεση.
25	Χρηματοδότηση / υποστήριξη της ανασκόπησης.	Δεν υπάρχει δήλωση χρηματοδότησης.	Δεν απαιτείται.
26	Συγκρούσεις συμφερόντων.	Δεν υπάρχει δήλωση συγκρούσεων συμφερόντων.	Δεν απαιτείται.
27	Διαθεσιμότητα δεδομένων, κώδικα και λοιπού υλικού.	Δεν υπάρχει δήλωση διαθεσιμότητας δεδομένων/υλικού.	Τα δεδομένα προέρχονται από δημοσιευμένες μελέτες. Δεν απαιτείται.

Πηγή: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, και συν. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

Παράρτημα Β. Λόγοι αποκλεισμού μελετών

Λόγος αποκλεισμού	n
Μη τυχαιοποιημένες, open-label ή single-blind μελέτες	27
Πληθυσμός όχι ειδικά επιλεγμένος για παχυσαρκία και ΣΔ2 ή μεταβολικό σύνδρομο	23
Απουσία παθολογικού υπογοναδισμού	13
Μεταγενέστερη ανάλυση ή υπο-ανάλυση άλλης μελέτης	2
Στόχος η πρόληψη/αναστροφή πρώιμου ΣΔ2 και όχι θεραπεία υπογοναδισμού	1
Μικτός πληθυσμός πρωτοπαθούς, δευτεροπαθούς και μικτού υπογοναδισμού	1
Σύνολο	67

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.

Ο Δηλών: Χρήστος Νταής

Ημερομηνία: 26 / 6 / 2026