

# הערכה וטיפול של גברים הסובלים מהפרעה בתפקוד המיני משולבת בחסר בטסטוסטרון

## נכתב על ידי:

ד"ר אורי גור  
פרופ' מ. אילן גרינולד  
פרופ' אלכסנדר גרינשטיין  
ד"ר יואל טולדנו  
ד"ר רענן טל  
ד"ר רות יחיאלי-כהן  
ד"ר אריק שכטר

## בשם:

איגוד האורולוגים הישראלי  
החברה הישראלית להפרעות בתפקוד המיני (היל"ם)  
האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה

2 0 1 8 א ג ו ס ט

המכון לאיכות  
ברפואה



- חברי הועדה אשר סיכמו נייר עמדה זה בהתנדבות, היו (לפי סדר אלפבתי):
1. ד"ר אורי גור, מומחה לכירורגיה אורולוגית.
  2. פרופ' מ. אילן גרינולד, מומחה לכירורגיה אורולוגית.
  3. פרופ' אלכסנדר גרינשטיין, מומחה לכירורגיה אורולוגית.
  4. ד"ר יואל טולדנו, מומחה לרפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה.
  5. ד"ר רענן טל, מומחה לכירורגיה אורולוגית.
  6. ד"ר רות יחיאלי-כהן, מומחית לכירורגיה אורולוגית.
  7. ד"ר אריק שכטר, מומחה ברפואת המשפחה. שימש כיו"ר הועדה.

#### **בשם:**

**איגוד האורולוגים הישראלי**  
**התכרה הישראלית להפרעות בתפקוד המיני (היל"ם)**  
**האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה**

#### **תודות :**

לחברי האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה שעברו על נייר העמדה והעירו הערות (לפי סדר א"ב):  
ד"ר אברהם ישי, מנהל השירות לסוכרת ואנדוקרינולוגיה במבוגרים, בי"ח העמק.  
פרופ' יאיר ליאל, אוניברסיטת בן גוריון (בעבר מנהל מרפאה אנדוקרינולוגית, בי"ח סורוקה).  
ד"ר דן נברסקי, מנהל יחידה לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם, בי"ח מאיר.  
פרופ' אברהם קרסיק, אוניברסיטת תל אביב, (בעבר מנהל המכון האנדוקריני, בי"ח שיבא).

**ניגוד עניינים:** כתיבת עדכון זה של נייר העמדה לא נתמכה על ידי כל גוף מסחרי.

# הקדמה:

מטרת נייר העמדה היא הצגת עמדת החברה הישראלית להפרעות בתפקוד מיני (היל"ם), איגוד האורולוגים הישראלי והאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה בנושא הערכה וטיפול של גברים הסובלים מהפרעה בתפקוד המיני משולב בחסר בטסטוסטרון. נייר עמדה זה מבוסס על עדכונים של ארגונים עולמיים שפורסמו ב-2018. נייר העמדה מתמקד בגברים מעל גיל 18.

## תקציר:

תסמונת חסר-טסטוסטרון (היפוגונדיזם) בגברים שכיחה יותר בקרב אלו הסובלים מפגיעה בתפקוד המיני ועלולה לפגוע בתפקוד מערכות שונות ובאיכות החיים. נייר עמדה זה עוסק בגברים הסובלים מחסר-טסטוסטרון בשילוב עם הפרעה בתפקוד המיני. מומלץ לבצע הערכת אפשרות של חסר בטסטוסטרון בגברים הסובלים מתסמינים או סימנים המעוררים חשד לחסר בטסטוסטרון ובכאלה הנמנים עם קבוצות סיכון לחסר בטסטוסטרון. בדיקת רמת טסטוסטרון בסרום אינה מוצדקת כבדיקת סקר כללית בגברים. ההערכה לחסר טסטוסטרון כוללת תשאל מכוון לתסמיני חסר טסטוסטרון, בדיקה גופנית ובדיקת דם למדידת רמת הטסטוסטרון הכללי (TT= Total Testosterone) בסרום. במידה שהתקבל ערך טסטוסטרון כללי נמוך יש לאשרר את תוצאת המעבדה על ידי בדיקת דם חוזרת. במידה שהערך TT נמוך מ-10.5 ננומול/ליטר (300 ננוגרם/דציליטר) יש להבדיל בין חסר-טסטוסטרון ראשוני לשניוני, באמצעות בדיקת גונדוטרופינים ופרולקטין. כשנקבעה אבחנה של חסר-טסטוסטרון ראשוני בגברים, הסובלים מהפרעות בתפקוד המיני, יש לשקול טיפול חלופי בטסטוסטרון. ניתן לטפל בטסטוסטרון בכל אחד מהתכשירים המאושרים בהתחשב במשטר הטיפול, בפרמקוקינטיקה, בעלות הטיפול, באזהרות, בהתוויות הנגד, בתופעות הלוואי האפשריות ובהעדפת החולה. יעד הטיפול הוא לשמור על רמה פיזיולוגית של טסטוסטרון בסרום לאורך זמן. מטרת המעקב היא ניטור היעילות, הבטיחות, וההיענות לטיפול. מומלץ לערוך מעקב ראשון 3 עד 6 חודשים לאחר תחילת הטיפול, כולל הערכה קלינית של תסמיני חסר טסטוסטרון ובדיקות מעבדה ל-TT, PSA וספירת דם וכן הערכה של תופעות לוואי. במקרה של הופעת ממצא חשוד בבדיקה רקטלית או עלייה משמעותית ברמת ה-PSA, מומלץ להפנות את המטופל להערכת אורולוג. אם רמת ההמטוקריט עולה מעבר ל-54%, או שמתפתח גינקומסטיה יש להפסיק את הטיפול ולבצע הערכה מחודשת.

## מבוא:

חסר-טסטוסטרון (היפוגונדיזם) בגברים הוא תסמונת קלינית הנגרמת בגלל רמות נמוכות של טסטוסטרון. תסמונת זו עלולה לפגוע בתפקוד מערכות הגוף השונות ובאיכות החיים. קביעת אבחנה של חסר-טסטוסטרון מחייבת קיום מתאם בין תסמינים ו/או סימנים קליניים אופייניים ורמות TT נמוכות באופן עקבי, בהעדר מחלת רקע חריפה או חשיפה לתרופות העלולות לפגוע בהפרשת הטסטוסטרון.

- ההיארעות של חסר טסטוסטרון גדלה עם העלייה בגיל, ושכיחה יותר בגברים הסובלים מעודף משקל, סוכרת, ושאר מרכיבי התסמונת המטבולית. לפי הספרות כ-20% - 40% מהגברים המבוגרים מגיל 45 מאובחנים עם רמות נמוכות של טסטוסטרון (בהתאם להגדרת רמת הטסטוסטרון הנמוכה בסרום). בקרב גברים הסובלים מפגיעה בתפקוד המיני קיימת שכיחות-יתר של חסר טסטוסטרון. לחלופין, התסמינים השכיחים ביותר לחסר-טסטוסטרון בגבר המבוגר הינם ירידה בחשק המיני, בפעילות המינית והפרעות בזקפה. אולם, תסמיני חסר טסטוסטרון אינם בלעדיים לתחום הבריאות המינית וכוללים תסמינים נוספים, ספציפיים פחות, כגון עייפות, חוסר-מרץ וריכוז, שינויים במצב הרוח, ירידה בכוח השריר, ירידה קוגניטיבית.
- האטיולוגיה של חסר-טסטוסטרון ממוינת לראשונית ושניונית. חסר-טסטוסטרון ראשוני נגרם בגלל כשל ביכולת האשך לייצר טסטוסטרון. חסר-טסטוסטרון שניוני נגרם מכשל של ההיפותלמוס או ההיפופיזה להפריש את הגונדוטרופינים, המגרים את האשכים לייצר טסטוסטרון. בחלק מהגברים המבוגרים קיימים, בו-זמנית, רכיבים המתאימים לחסר-טסטוסטרון ראשוני ושניוני.

# שיטות:

נייר העמדה גובש על ידי ועדה, שהוקמה בשיתוף החברה הישראלית להפרעות בתפקוד מיני, איגוד האורולוגים הישראלי והאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה. הוועדה כללה חברים הפועלים הן בבתי החולים והן בקהילה.

חברי הוועדה ביצעו סקירת ספרות, עברו על קווים מנחים, ניירות עמדה והמלצות עדכניים של איגודים אחרים בעולם. נוסח נייר עמדה זה התקבל בהסכמת כל חברי הוועדה.

נייר העמדה נערך בהתאם לחוזק העמדות ודרוג משקלן:

**"המלצה"** - עמדה שנתמכה על ידי ספרות מקצועית מבוססת, ומוסכמת בין כל חברי הוועדה.

**"הצעה"** - ניתנה כאשר הושגה הסכמה בין חברי הוועדה המבוססת על דרגה נמוכה יותר של ראיות בספרות.

# תוצאות:

## 1. הערכת מטופל עם הפרעה בתפקוד המיני וחשד לחסר טסטוסטרון

### 1.1 במי לבצע הערכה לחסר טסטוסטרון?

**המלצה:** יש לבצע הערכת חסר טסטוסטרון לגברים הסובלים מהפרעות בתפקוד המיני ותסמינים/סימנים המעוררים חשד לחסר בטסטוסטרון כפי שמפורט בטבלה 1.א.

**הצעה:** לבצע הערכה גם בגברים עם הפרעה בתפקוד המיני ותסמינים/סימנים פחות ספציפיים, המפורטים בטבלה 1.ב.

**הצעה:** לבדוק את רמת הטסטוסטרון בקרב חולים הסובלים מהפרעה בתפקוד המיני וכן מחלות סיסטמיות כגון התסמונת המטבולית, בהן קיימת שכיחות גבוהה של חסר-טסטוסטרון (ראה טבלה 2).

**המלצה:** אין צורך בביצוע בדיקה של רמת טסטוסטרון בגברים ללא תסמיני חסר-טסטוסטרון. בדיקת טסטוסטרון בסרום אינה מוצדקת כבדיקת סקר כללית בגברים.

## 1.2 כיצד לבצע הערכה:

### 1.2.1 ההערכה לחסר טסטוסטרון כוללת את השלבים הבאים:

- א. תשאול מכוון לתסמיני חסר טסטוסטרון (טבלאות 1.א. ו-1.ב.).
- ב. בדיקה גופנית מכוונת
- ג. בדיקת דם לבחינת רמת הטסטוסטרון הכללי בסרום

### 1.2.2 המלצות לבדיקת רמת טסטוסטרון בסרום

- א. יש למדוד רמת TT
- ב. יש לבצע את בדיקת הדם בשעות הבוקר (עד 10:00)
- ג. יש להימנע מבדיקה בזמן מחלה חריפה
- ד. במידה שנמדד ערך TT נמוך מ-10.5 ננומול/ליטר (300 ננוגרם/דציליטר), יש לאשרר את תוצאת המעבדה על ידי בדיקת דם חוזרת של רמת TT, בהפרש של מספר שבועות

### 1.2.3 הערכה נוספת של גברים הסובלים מרמה נמוכה של טסטוסטרון בסרום

- המלצה:** יש למדוד את רמות ה-Follicle Stimulating Hormone (FSH), LH והפרולקטין בסרום כדי להבדיל בין חסר-טסטוסטרון ראשוני ושניוני.
- הגדרה:** חסר-טסטוסטרון ראשוני מוגדר ככשל ביכולת האשך להפריש טסטוסטרון ומאופיין ברמות גבוהות של גונדוטרופינים (בעיקר LH).
- הגדרה:** חסר-טסטוסטרון שניוני נובע מכשל של ההיפופיזה או ההיפותלמוס להפריש את הגונדוטרופינים המגרים את האשכים לייצר טסטוסטרון, ומאופיין ברמות נמוכות, או נמוכות במידה שאינה תואמת ביחס לריכוז הטסטוסטרון.
- המלצה:** משנקבעה אבחנה של חסר-טסטוסטרון שניוני, יש להמשיך בירור לאפשרות של מחלה היפופיזרית או היפותלמית, לפני תחילת טיפול.
- הצעה:** בשל שכיחות מוגברת של ירידה בצפיפות עצם (אוסטאופניה/אוסטאופורוזיס) ושל תחלואה הנובעת מכך בגברים עם חסר-טסטוסטרון, יש למדוד את צפיפות העצם.

### 1.2.4 התייחסות לתוצאות המעבדה:

- א. רמת TT נמוכה מ-10.5 ננומול/ליטר (300 ננוגרם/דציליטר) בקרב גברים תומכת באבחנה של חסר טסטוסטרון.
- ב. אם נמדדו רמות TT מעל 10.5 ננומול/ליטר (300 ננוגרם/דציליטר) מומלץ לשקול סיבות חלופיות, מלבד חסר-טסטוסטרון, לתסמיני/סימני המטופל.

## 2. טיפול בחסר בטסטוסטרון

**המלצה:** משנקבעה אבחנה של חסר-טסטוסטרון ראשוני, יש מקום לטיפול חלופי בטסטוסטרון (TRT=Testosterone Replacement Therapy) בכפוף לאזהרות והתוויות הנגד.

### 2.1 התוויות - נגד לטיפול בטסטוסטרון

#### 2.1.1

א. גברים הלוקים בסרטן הערמונית

**המלצה:** כאשר קיים חשד לשאת הערמונית, יש לבצע הערכה אורולוגית לפני תחילת TRT.

**הערה:** בעבר סרטן ערמונית היווה התווית-נגד מוחלטת לטיפול ב-TRT. במועד כתיבת נייר העמדה קיים דיון ער בספרות בנושא זה. קיימת עמדה, שאינה שוללת מתן טסטוסטרון באופן בררני בגברים, שטופלו בהצלחה במחלתם.

ב. גברים הלוקים בסרטן שד

ג. גברים עם טרומבופיליה

ד. גברים המעוניינים בפריון עתידי

**הערה:** יש להפנות גברים, המעוניינים בפריון, למומחה בתחום בכדי לשקול את אפשרויות הטיפול במצב זה.

### 2.1.2 יש לדון עם המטופל לגבי היתרונות והחסרונות של החזר טסטוסטרון במצבים הבאים:

א. גברים הסובלים מתסמונת דום נשימה בשינה בדרגה חמורה

ב. גברים עם Hct גבוה מ-52%-48 (קיימים חילוקי דעות בספרות באשר לערך הסף)

### 2.1.3 מתן טסטוסטרון ומחלות לב וכלי דם:

אין להתחיל TRT מיד לאחר אוטם שריר הלב או שבץ מוחי אלא לאחר 6 חודשים מהאירוע. בחולים עם אי ספיקת לב קשה יש לשקול את יתרונות הטיפול מול חסרונותיו, בהתייעצות עם קרדיולוג.



## 2.2 בחירת התכשיר לטיפול בטסטוסטרון

להלן התכשירים הזמינים בישראל וכלולים בסל הבריאות.

ניתן לטפל בטסטוסטרון בכל אחד מהתכשירים הללו בהתחשב במשטר הטיפול, בפרמקוקינטיקה, בעלות הטיפול, בתופעות הלוואי האפשריות ובהעדפת החולה.

תדירות ו/או מינון הטיפול בכל התכשירים נקבעים בהתאם לתגובה הקלינית של המטופל ולרמת הטסטוסטרון הכללי בסרום.

1. Undecanoate Testosterone במינון 1,000 מ"ג בהזרקה לשריר הגלוטאוס. הטיפול ניתן בתדירות של 10-14 שבועות, בהתאם להוראות היצרן.

2. ג'ל טסטוסטרון במינון 100-25 מ"ג ליום, במריחה על העור מדי יום.

3. Testosterone Enanthate 250 מ"ג בהזרקה תוך-שרירית בתדירות של כאחת ל-4-2 שבועות בהתאם להוראות היצרן.

מטרת הטיפול היא לשמור על רמה של טסטוסטרון בסרום בתחום הממוצע של הנורמה לאורך זמן. יש להימנע מתנודות גדולות כתוצאה מרמות גבוהות לא פיזיולוגיות של טסטוסטרון או כתוצאה מירידה מהירה לרמות טסטוסטרון נמוכות. לפיכך, לדעת חברי הוועדה קיימת עדיפות לשימוש באחד מהתכשירים שהוזכרו בסעיף 1 ובסעיף 2.

### תפקוד מיני וטיפול בטסטוסטרון:

במידת הצורך, יש לשלב במקביל לטיפול ב-TRT טיפולים נוספים לשיפור איכות הזקפה, כגון מעכבי פוספודיאסטראז (PDE5 Inhibitors).

### 3. מעקב וניטור הטיפול

מטרות המעקב הן ניטור היעילות, הבטיחות, וההיענות לטיפול.

אנו מדגישים, כי השיפור הנראה בבדיקות המעבדה מקדים את התגובה הקלינית ואת השיפור בתסמיני המטופל.

**המלצה:** לערוך ביקורת ראשונה 3 עד 6 חודשים לאחר תחילת הטיפול. בביקורת זו יבוצעו הערכה קלינית של תסמיני חסר טסטוסטרון, הערכה של תופעות לוואי ובדיקות מעבדה הכוללות TT, PSA וספירת דם כולל המטוקריט.

**הצעה:** לבצע הערכת סיכון לסרטן הערמונית במהלך השנה הראשונה לטיפול ב- TRT לכלל המטופלים. לאחר שנה לבצע הערכה לאחר דיון משותף עם המטופל בהתאם להמלצות הקיימות לכלל אוכלוסיית הגברים הדומה למטופל.

**הצעה:** בטיפול בתכשירי ג'ל, רמת הטסטוסטרון בדם מתייצבת כבר לאחר כשבועיים, לכן אפשר לבדוק את רמת TT ולהתאים את מינון הטיפול בשלב מוקדם זה, ללא קשר לתגובה הקלינית.

**המלצה:** במידה שהמצב הקליני והמעבדתי השתפר והוא יציב בפגישת המעקב הראשונה, יש להמשיך במעקב בחלוף שנה מתחילת הטיפול, ובהמשך מדי שנה, כולל ניטור קליני ומעבדתי.

**המלצה:** במקרה של חשד לשאת הערמונית במהלך המעקב, יש להפנות את המטופל להערכת אורולוג.

**המלצה:** במידה ורמת ההמטוקריט עולה מעבר ל-54%, יש להפסיק את הטיפול ולבצע הערכה מחודשת.

**המלצה:** במידה שמתפתחת גינקומסטיה, יש לשקול הפחתת/הפסקת טיפול ובירור נוסף.

## סיכום

תסמונת חסר-טסטוסטרון אצל גברים עם הפרעה בתפקוד מיני היא תופעה, ששכיחותה עולה עם הגיל. התסמינים השכיחים ביותר לחסר-טסטוסטרון בגבר המבוגר הינם ירידה בחשק המיני ובעילות המינית, הפרעות בזקפה, ותסמינים נוספים הקשורים לרמת טסטוסטרון נמוכה בדם (בשתי בדיקות). חסר-טסטוסטרון נחלק לראשוני ושניוני. החסר הראשוני הוא השכיח יותר, ונובע מכשלון רקמת האשך להפריש טסטוסטרון בצורה תקינה. כשנקבעה אבחנה של חסר-טסטוסטרון ראשוני בגברים הסובלים מהפרעות בתפקוד המיני, יש מקום לטיפול חלופי בטסטוסטרון בכפוף לאזהרות והתוויות הנגד לטיפול. במצב של חסר שניוני, יש לברר אם האטיולוגיה קשורה למחלה של ההיפותלמוס/היפופיזה. ניתן לטפל בכל אחד מהתכשירים הרשומים בישראל בהתחשב במשטר הטיפול, בפרמקוקינטיקה, בעלות הטיפול, בתופעות הלוואי האפשריות ובהעדפת החולה. השיפור בבדיקות המעבדה מקדים את התגובה הקלינית ואת השיפור בתסמינים של המטופל. מומלץ לבצע לראשונה את הביקורת לגבי תוצאות הטיפול 3 עד 6 חודשים לאחר תחילתו. בביקורת זו יבוצעו הערכה קלינית של תסמיני חסר טסטוסטרון, הערכה של תופעות לוואי ובדיקות מעבדה הכוללות PSA, TT וספירת דם. במידה שעולה חשד לשאת הערמונית במהלך המעקב, מומלץ להפנות את המטופל להערכת אורולוג. במידה שרמת ההמטוקריט עולה מעבר ל-54%, או מתפתחת גינקומסטיה, יש להפסיק את הטיפול ולבצע הערכה מחודשת.

## טבלה 1. סימנים ותסמינים המרמזים על חסר בטסטוסטרון אצל גברים

### א. תסמינים וסימנים הקשורים לתפקוד המיני

- ירידה במספר הזקפות העצמוניות ואיכותן
- ירידה בחשק המיני (ליבידו נמוך)
- ירידה או העדר תגובה לטיפול בהפרעת זקפה ע"י מעכבי האנזים Phosphodiesterase-5
- ירידה באיכות האורגזמה

### ב. תסמינים וסימנים שלא קשורים לתפקוד המיני

- ירידה בכושר גופני
- גלי חום, הזעה
- עייפות בלתי מוסברת, ירידה בנמרצות, תחושת עצבות או מצב רוח דיכאוני
- בעיות בזיכרון או בריכוז
- הפרעות שינה (קושי בשינה / ישנוניות יתר)
- אי-פריון של הגבר

### סימנים בבדיקה גופנית

- אשכים קטנים מאוד
- כאב או חוסר נוחות בשדיים, גינקומסטיה
- ירידה בתשעורת הגו, בתי השחי ומפשעות
- השמנה, עלייה בהיקף המותן, ירידה במסת השריר
- אובדן גובה

### בדיקות עזר ומעבדה

- אנמיה קלה (נורמוכרומית, נורמוציטית)
- צפיפות עצם נמוכה

## טבלה 2. מצבים שבהם יש שיעור גבוה של חסר טסטוסטרון

- סוכרת מסוג 2 ויתר מרכיבי התסמונת המטבולית
- שימוש בתרופות המשפיעות על ייצור או פירוק של טסטוסטרון כגון סטרואידים, או גורמות להפרשת יתר של פרולקטין, כגון אופיאטים או אנטי-דופאמינרגיים
- מחלות ההיפופיזה וההיפותלמוס
- מחלות כרוניות מתקדמות (כגון אי ספיקת כליות, כבד, מחלת ריאות, HIV, וכו')
- אוסטאופורוזיס או שבר בעקבות חבלה מינימלית

- Khera M, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McCullough A, Morgentaler A, Torres LO, Salonia A. : Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2016; 13:1787-1804.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU); European Academy of Andrology (EAA); American Society of Andrology (ASA). Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. J Androl, 2009; 30:1-9.
- G.R. Dohle, S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch, M. Punab. EAU Guidelines on Male Hypogonadism - March 2015. [http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism\\_LR1.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf).
- Surampudi P, Swerdloff RS, Wang C.: An update on male hypogonadism therapy. Expert Opin Pharmacother. 2014; 15:1247-1264.
- Saad F, Yassin A, Haider A, Doros G, Gooren L.: Eldery Men Over 65 years of Age with Late Onset Hypogonadism Benefit as Much from Testosterone Treatment as Do Younger men. KJU 2015; 56:310-317.
- Anaissie J, DeLay KJ, Wang W, Hatzichristodoulou G, Hellstrom WJ.: Testosterone deficiency in adults and corresponding treatment patterns across the globe. Transl Androl Urol. 2017; 6:183-191.
- Traish AM, Haider A, Haider KS, Doros G, Saad F.: Long-Term Testosterone Therapy Improves Cardiometabolic Function and Reduces Risk of Cardiovascular Disease in Men with Hypogonadism: A Real-Life Observational Registry Study Setting Comparing Treated and Untreated (Control) Groups. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017; 22:414-433.
- Anaissie J, Roberts NH, Wang P, Yafi FA.: Testosterone Replacement Therapy and Components of the Metabolic Syndrome. Sex Med Rev. 2017;5:200-210.
- T. Mulligan, M.F. Frick, Q.C. Zuraw, A. Stemhagen, C. McWhirter. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM Study. International Journal of Clinical Practice, 2006; 60: 762-769.

- Guidelines on management of sexual problems in men: the role of androgens. [https://www.endocrinology.org/media/1454/10-12-01\\_uk-guidelines-androgens-male.pdf](https://www.endocrinology.org/media/1454/10-12-01_uk-guidelines-androgens-male.pdf)
- Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, Fox A.: International expert consensus conference on testosterone deficiency and its treatment held in Prague, Czech Republic. *Aging Male*. 2015; 18:205-206.
- ANDROGEN DEFICIENCY Diagnosis and management. *Andrology Australia*. [www.andrologyaustralia.org/wp-content/uploads/clinical-summary-guide-04.pdf](http://www.andrologyaustralia.org/wp-content/uploads/clinical-summary-guide-04.pdf)
- Chan I, Fui MN, Zajac JD, Grossmann M.: Assessment and management of male androgen disorders: an update. *Aust Fam Physician*. 2014;43:277-282.
- Morales A, Bebb RA, Manjoo P, Assimakopoulos P, Axler J, Collier C, Elliott S, Goldenberg L, Gottesman I, Grober ED, Guyatt GH, Holmes DT, Lee JC; Canadian Men's Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on Testosterone Deficiency. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ*. 2015; 187:1369-77
- Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, Schulman C, Tan HM, Torres LO, Yassin A, Zitzmann M.: Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*. 2010;7:1627-1656.
- Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, Stuckey BG, Lording DW, Allan CA, Zajac JD, Burger HG.: Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust*. 2016;205(4):173-178.
- Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, Stuckey BG, Lording DW, Allan CA, Zajac JD, Burger HG.: Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 2): treatment and therapeutic considerations. *Med J Aust*. 2016; 205:228-31.
- Dimopoulou C, Ceausu I, Depypere H, Lambrinou I, Mueck A, Pérez-López FR, Rees M, van der Schouw YT, Senturk LM, Simonsini T, Stevenson JC, Stute P, Goulis DG.: EMAS position statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. *Maturitas*. 2016;84:94-99.

- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. : Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363:123-135.
- Goodman N, Guay A, Dandona P, Dhindsa S, Faiman C, Cunningham GR; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American college of Endocrinology Position Statement on the association of testosterone and cardiovascular risk. *Endocr Pract.* 2015; 21:1066-1073.
- Cassimatis DC, Crim MT, Wenger NK.: Low Testosterone in Men with Cardiovascular Disease or Risk Factors: To Treat or Not To Treat? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(:75).
- Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, Bivalacqua TJ, Burnett AL, Buvat J, El Meliegy A, Hellstrom WJ, Jannini EA, Maggi M, McCullough A, Torres LO, Zitzmann M.: The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *J Sex Med.* 2015;12(8):1660-1686.
- Sandher RK, Aning J.: Diagnosing and managing androgen deficiency in men. *Practitioner.* 2017;261(1803):19-22.
- Livingston M, Kalansooriya A, Hartland AJ, Ramachandran S, Heald A.: Serum testosterone levels in male hypogonadism: Why and when to check-A review. *Int J Clin Pract.* 2017;
- Ventimiglia E, Ippolito S, Capogrosso P, Pederzoli F, Cazzaniga W, Boeri L, Cavarretta I, Alfano M, Viganò P, Montorsi F, Salonia A. Primary, secondary and compensated hypogonadism: a novel risk stratification for infertile men. *Andrology.* 2017; 5:505-510.
- Mirone V, Debruyne F, Dohle G, Salonia A, Sofikitis N, Verze P, Fode M, Chapple C; URO-TRAM working group.: European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. *Eur Urol.* 2017;72:164-167.
- Maggi M, Wu FC, Jones TH, Jackson G, Behre HM, Hackett G, Martin-Morales A, Balercia G, Dobs AS, Arver ST, Maggio M, Cunningham GR, Isidori AM, Quinton R, Wheaton OA, Siami FS, Rosen RC; RHYME Investigators. : Testosterone treatment is not associated with increased risk of adverse cardiovascular events: results from the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *Int J Clin Pract.* 2016; 70:843-852.



- DeLay KJ, Kohler TS.: Testosterone and the Prostate: Artifacts and Truths. *Urol Clin North Am.* 2016;43:405-12.
- Hackett G, Kell P, Ralph D, Dean J, Price D, Speakman M, Wylie K; British Society for Sexual Medicine.: *J Sex Med.* 2008; 5:1841-1865.
- Dandona P and Rosenberg MT.: A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010; 64:682-696.
- Araujo AB, Travison TG, Leder BZ, McKinlay JB. Correlations between serum testosterone, estradiol, and sex hormone-binding globulin and bone mineral density in a diverse sample of men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2135-2141.
- Seftel A. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *Int J Impot Res.* 2006; 18:223-228.
- Dudek P, Kozakowski J, Zgliczyński W.: Late-onset hypogonadism. *Prz Menopauzalny.* 2017; 16:66-69.
- Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M.: Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017 ;72:1000-1011.
- Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D, Duntas L, Gonos ES, Goulis DG, Gantenbein CK, Kapetanou M, Koukkou E, Lambrinoudaki I, Michalaki M, Eftekhari-Nader S, Pasquali R, Peppas M, Tzanela M, Vassilatou E, Vryonidou A; COMBO ENDO TEAM: 2016. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview. *Eur J Endocrinol.* 2017;176: R283-R308.
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Hodis HN, Swerdloff RS, Wu FC, and Yialamas MA: Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018, 103:1-30.
- Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, Lightner DJ, Miner MM, Murad MH, Nelson CJ, Platz EA, Ramanathan LV, Lewis RW. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol.* 2018 ;200:423-432.
- Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Ossei-Gerning N, David J, Muneer A.: British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *J Sex Med.* 2017 14:1504-1523.



**ההסתדרות הרפואית בישראל**  
**המכון לאיכות ברפואה**