

# Hüpogonadism. Testosteroonasendusravi meestel – kellele ja millal?

Tänapäevase androgeenravi alguseks saab lugeda 1935. aastat, kui Ernst Laqueur eraldas Amsterdamis pulli munanditest testosterooni. Samal aastal suutsid teineteisest sõltumata sünteesida laboris testosterooni Adolf Butenandt Göttingenis ja Leopold Ruzicka Baselis. 1950. aastatel jõudis kasutusse pika-toimeline süstitav testosteroon, 1970-ndatel lisandus suukaudne testosteroon ja 1990-ndatel ka transdermaalne testosterooni ravimvorm.



**KRISTJAN POMM**

meestearst,  
meestekliiniku juht  
Tartu Ülikooli  
Kliinikumi  
meestekliinik

**T**estosteroonasendusravi (TAR) näidustuseks on **hüpogonadism, mille all mõistetakse munandite vaegtalitlust, mis väljendub meessuguhormooni testosterooni vaeguse ja/või pidurdunud spermatogeneesina.** Hüpogonadismi levimus ulatub 40–80-aastaste meeste seas 2%-st kuni 49%-ni ja epidemioloogiliste uuringute kohaselt vanuse kasvades kaebustega seotud hüpogonadismi levimus suureneb.

Mehe loomuliku vananemise juurde võib kuuluda, et alates 40. eluaastast väheneb munandites testosterooni tootmine 1–2% aasta kohta. Inimese kehas ringlevast testosteroonist on enamik seotud suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG) ja albumiiniga ning vaid 0,5–3% testosteroonist moodustab vaba ehk bioaktiivne testosteroon. Vanusega suureneb SHBG tase ja seetõttu väheneb omakorda bioaktiivse testosterooni sisaldus.

Kuigi hüpogonadism on küll peamiselt seotud meeste vananemisega, on täheldatud ka selle esinemise kasvu nooremates vanuserühmades. See võib sageli olla seotud ülekaalu negatiivse mõjuga mehe hormoonsüsteemile, kuid seda on seostatud näiteks istuva või füüsiliselt inaktiivse eluviisiga, aga ka anaboolsete steroidide väärkasutamisega. Väikseima grupi hüpogonadismipatsientidest moodustavad hüpogonadotroopse hüpogonadismiga patsiendid, kellel tavapärane hüpotalamuse-hüpofüüsi-munandite hormonaaltelg (HHT) ei toimi, ja seda hüpotalamuse-hüpofüüsi tasemel (nt Kallmanni sündroomi või ka prolaktinoomi korral). Sageasim geneetiline hüpogonadismi põhjus on Klinefelteri sündroom.

Munandite arengut ja toimimist reguleerib kõigis mehe eluetappides, alates üsasisesest arengust, hüpotalamuse-hüpofüüsi-munandite hormonaaltelg. Hüpotalamuses paiknevad neuronid eritavad gonadotropiine vabastavat hormooni (GnRH), mis omakorda vallandab hüpofüüsi eesgaras luteini-

seeriva hormooni (LH) ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) tootmise, mis vastavalt reguleerivad munandites nii testosterooni kui ka spermatoosidide tootmist.

Üsasine sooline eristumine loote arengus algab juba neljandal rasedusnädalal, kui avaldub mehele omane Y-kromosoomis paiknev ja peamine sugu määrav SRY-geen. Mainitud hormoonidel on oluline roll mehele omaste sootunnuste ja organite arengul juba üsasiseses varases arengufaasis, hormoonide tase tõuseb pärast sündi esimesteks sünnikuudeks ja on seejärel umbes kümnenda eluaastani väga madalal tasemel, et siis uuesti tõusta puberteedi alguses, kui avalduvad geenid GPR54 ja KiSS-1 ning hüpotalamuses vallandub pulsatiilne gonaade stimuleeriva hormooni tootmine ja aktiveerub HHT-telg. Lisaks eelnevalt mainitud vaid mõnele üksikule geenile on veel sadu erinevaid gene, mis määravad nii sugulise arengu, suguelundite funktsioneerimise kui ka hormoonide toimimise nende sihtmärkides.

**”Hüpogonadismi levimus ulatub 40–80-aastaste meeste seas 2%-st kuni 49%-ni ja epidemioloogiliste uuringute kohaselt vanuse kasvades kaebustega seotud hüpogonadismi levimus suureneb.**

## Hüpogonadismi klassifikatsioon

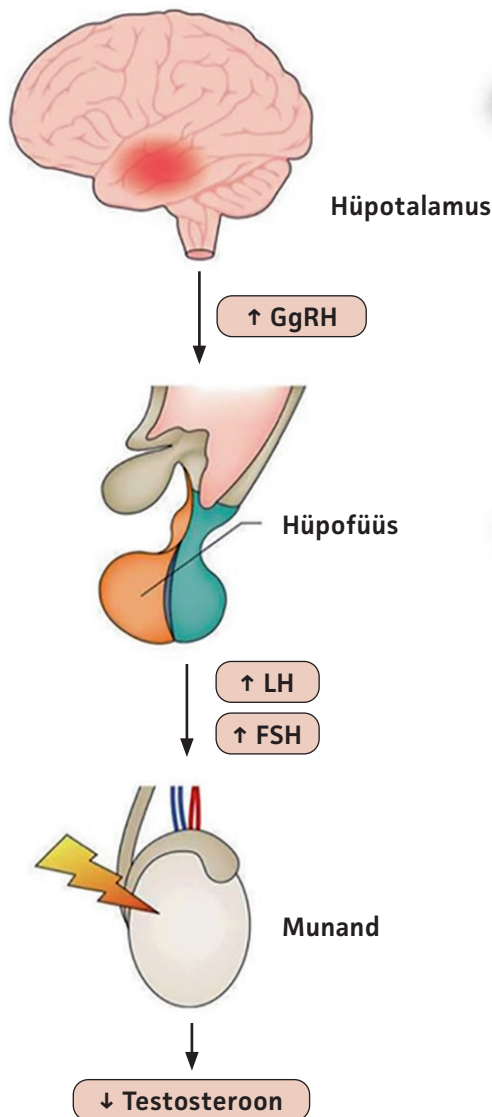
Varem klassifitseeriti hüpogonadismi selle anatoomilise põhjusliku seose järgi primaarseks või sekundaarseks. Primaarse hüpogonadismi all mõistetakse munandi talitlushäiret ja sekundaarse korral on tegu munandite tööd reguleeriva hüpofüüsi ja/või hüpotalamuse talitlushäirega. Primaarsele ja sekundaarsele hüpogonadismile omased muutused HHT-teljel on toodud joonisel 1. Viimastel aastatel on hüpogonadismi eristamisel eelistatud lähenemine, mille korral lähtutakse vanusest, millal munandite vaegtalitus avaldub, ja selle mõjust fenotüübile.

Meessuguhormoonide puudulikkus varases looteeas põhjustab interseksuaalsust ehk hermafrodismi, mida iseloomustab välissuguelundite puudulik väljaarenemine ja mehe sootunnuste täielik või osaline puudumine. Meessuguhormoonide puudulikkus hilises looteeas võib väljenduda väikese peenisena (mikropeenis), peitmunandilisuse (krüptorhism) või kerge hüpospaadina (kusiti alumise seina kaasasündinud sulgumatus). Puberteedieas ilmneva hüpogonadismi korral ei teki karvakasvu, epifüüsiplaadid ei lõpeta kasvu – seega jätkavad jäsemete toruluud kasvumist ning jäsemete ja kehatüve proportsioon ei ole normaalne (gigantism). Noorukitel ei toimu häälemurret, karvakasv näol ja kehal on minimaalne või puudub üldse ning munandi maht jääb väikeseks.

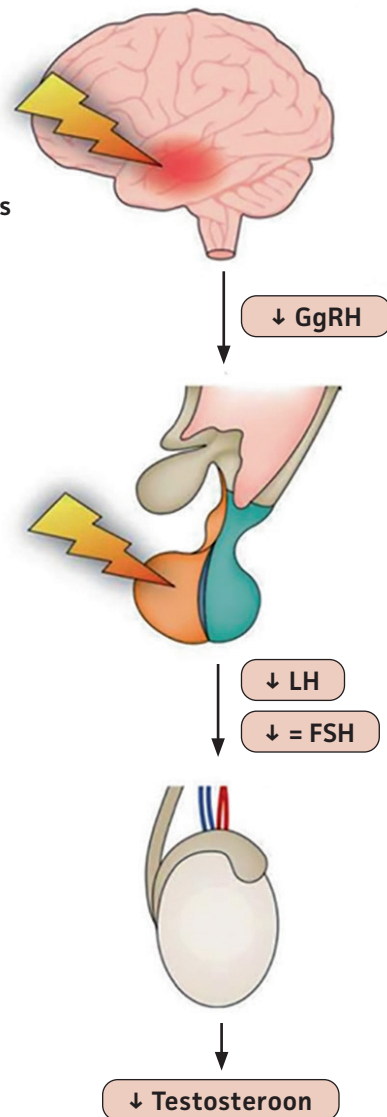
Täiskasvanueas tekkiva hüpogonadismi korral keha proportsioonid ei muutu, küll aga väheneb karvakasv ja lihasjõud ning võib suurened ka kõhuõõnde ja vöökohale rasva ladestumine. Sellega kaasneb üldine energiataseme langus, emotsionaalne ebastabiilsus, kognitiivse võimekuse vähenemine, keskendumisraskused ja seksuaalhäired ning ka luuhõrenemine. Sageli täheldatakse emotsionaalset ebastabiilsust ja depressiooni, tekivad unehäired ning halveneb vaimne võimekus.

2017. aastal pakkusid Grossmann ja Matsumoto välja klassifikatsiooni, kus eristatakse funktsionaalset ja orgaanilist hüpogonadismi. Orgaanilise vormi korral on tegu primaarse patoloogiaga hüpotalamuse–hüpofüüsi–munandite teljel ja funktsionaalse hüpogonadismi korral kaasnevate haigustega, sh ülekaal, metaboolne sündroom, mis on seotud testosteroonivaegusega, mille korral ei ole primaarselt tegu patolo-

### PRIMAARNE HÜPOGONADISM



### SEKUNDAARNE HÜPOGONADISM



Noolega on tähistatud patoloogia anatoomiline paiknemine. Lisaks on näidatud hüpotalamuses toodetava gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH) ning hüpofüüsi eessagara nõristatavate ja munandite tööd reguleerivate gonadotropiinide, luteiniseeriva hormooni (LH) ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ning munandites toodetava testosterooni muutused primaarse ja sekundaarse hüpogonadismi korral.

Joonis 1. Primaarne ja sekundaarne hüpogonadism.

giaga hüpotalamuse–hüpofüüsi–munandite teljel.

Hüpogonadismi põhjused on võetud kokku tabelis 1 ja hüpogonadismile omased peamised sümptomid on toodud tabelis 2.

### Hüpogonadismi diagnoosimine

Testosteroonivaegus on erinevate rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt olukord, kus testosteroonitase on alla 9,2–12,1 nmol/l. Näiteks seab Euroopa Androloogia Akadeemia 2020. aasta ravijuhend murdepunktiks 12 nmol/l ja Rahvusvaheline Endokrinoloogiaselts oma 2018. aasta juhises 9,2 nmol/l. Soo-

vituslik on, et vereanalüüs oleks antud päeva esimeses pooles, enne kella 11, ja soovitatavalt paastuproovina, ning madal testosteroonitase oleks kinnitatud kahe erineval päeval antud vereanalüüsiga, enne kui püstitatakse hüpogonadismi diagnoos. Piiripealse testosteroonitaseme, 8–12 nmol/l korral on soovituslik määrata ka suguhormoone siduva globuliini (SHBG) ja vaba androgeeni indeks (VAI) ning kalkuleeritud vaba androgeeni (fT) tase. Hüpogonadismile omaste kaebustega seonduvad VAI < 35% ja fT < 220 pmol/l. SHBG ja seeläbi ka bioaktiivse testosterooni taset mõjutavad tegurid on toodud tabelis 3.

Tabel 1. Hüppogonadismi põhjused

PRIMAARNE HÜPOGONADISM		
Orgaanilised	Kaasasündinud	Anorhia, Klinefelteri sündroom, müotooniline düstroofia, krüptorhism, suguelundite arenguhäired
	Omandatud	Munandiveenilaiendid, munanditrauma, keemia- ja kiiritusravi, orhiit, munandikeerdumine
Funktsionaalsed		Vananemine, kasutatavad ravimid*, kroonilised süsteemsed haigused, organpuudulikkus, alkoholism
SEKUNDAARNE HÜPOGONADISM		
Orgaanilised	Kaasasündinud	Kallmanni sündroom, idiopaatiline hüppogonadotroopne hüppogonadism, hüppofüüsi Rathke tasku tsüst, hemokromatoos
	Omandatud	Ajutrauma, hüppotalamuse ja/või hüppofüüsi piirkonna kiiritus- ja/või kirurgiline ravi, hüppofüüsi adenoom, hüppotalamuse kasvaja, hüppofüüsi muud haigused, raua liig
Funktsionaalsed		Äge ja/või kriitiline üldhaigestumine, kasutatavad ravimid*, alatoitumus, väga suur keheline koormus, HIV/AIDS, kannabinooidide kasutamine, ülekaal/rasvumine, metaboolne sündroom, 2. tüüpi diabeet, uneapnoe
RESISTENTSUS ANDROGEENIDE SUHTES / TESTOSTEROONI BIOAKTIIVSUSE VÄHENEMINE		
Orgaanilised	Kaasasündinud	Aromataasi defitsiit, Kennedy tõi, androgeenireseptorite osaline või täielik puudulikkus, 5 alfa-reduktaasi puudulikkus, 17β-hüdroksüsteroidi dehüdrogenaas III puudulikkus
	Funktsionaalsed	

\*Oluline on kindlasti patsienti küsitleda ka kasutatavate ravimite suhtes. Näiteks antiandrogeenid, opiaadid, anaboolsed steroidid, glükokortikoidid, osa diureetikume (spironolaktoon), ketokonasool, aminoglutetimiid, mitotaan, metürapoon, tsüproteroon, finasteriid, dutasteriid, aga ka antidepressandid, kroonilise valu ravimid, statiinid, antikonvulsandid mõjutavad testosterooni taset, selle bioaktiivsust ja/või HHT-telge.

HHT-telje patoloogiate eristamiseks on võimalik kasutada ka GnRH-testi ja kooriongonadotropiini testi, et eristada hüppogonadismi primaarseid ja sekundaarseid põhjuseid ning mõista, kas tegu on hüppotalamuse, hüppofüüsi või munandite tasemel oleva probleemiga. Need testid leiavad enam kasutamist lapseas, näiteks puberteedi hilinemisega seotud põhjuste väljaselgitamiseks, aga üksikutele juhtudel on asjakohased ka täiskasvanueas.

Eristamaks munandite või hüppotalamuse-hüppofüüsi tasemel olevat hüppogonadismi, on hormoonianalüüsides informatiivne LH-taseme määramine (vt ka joonis 1). Prolaktinoomiga seotud hüppogonadismi välistamiseks või kinnituseks on aga vajalik prolaktiini määramine ja selle suurenenud väärtusel ka hüppofüüsi piirkonna magnetresonantsomograafiauuring (MRT). Lisaks vereanalüüsile või aparatuuriringutele on esmatähtis aga füüsiline läbivaatus, munandite palpatsioon, munandite suuruse määramine ja ka kehaehituse, kaalu, keha rasvasisalduse määramine.

Kõhupiirkonna rasvumine on üks sagedane hüppogonadismi põhjus, mille patofüsioloogia lühidalt kirjeldades seisneb nii rasvkoos toodetava ensüümi aromataasi liias, mis viib testosteroonipuudusele, kuna testosteroonist sünteesitakse liiga palju östradioli, mis omakorda viib üle negatiivse tagasiside mehhanismi HHT-telje supressioonile ning seeläbi võimendab veelgi testosteroonipuudust. Olulist rolli omavad ka rasvkoos toodetav leptiin ja mao endo-

Tabel 2. Hüppogonadismi sümptomid

Puberteedieelne hüppogonadism	Puberteedijärgne hüppogonadism
Väikesed munandid (< 6 cm <sup>3</sup> ), väike peenis (< 5 cm), väike eesnäär, hüppospaadia	Libiido vähenemine, erektsioonihäired
Vähene või puuduv habemekasv ja karvakasv kubemes ning kaenlaalustes	Mehele omase karvakasvu vähenemine
Ebaproportsionaalselt pikad käed ja jalad	Keskendumisraskused, kognitiivse võimekuse vähenemine, väsimus, energiapuudus, unehäired
Vähene lihasmass, keha rasvasisalduse suurenemine	Progresseeruv lihasmassi vähenemine, füüsilise võimekuse vähenemine
Günekomastia	Ülekaal ja rasvumine
Kõrgem hääletämber	Günekomastia
Viljatuse	Seemnerakkude hulga vähenemine
Väike luutihedus	Luuhõrenemine
Kerge aneemia	Kerge aneemia
Madal libiido	Hüperkolesteroleemia
	Kuumahood

Tabel 3. Sugu hormooni siduva globuliini taset mõjutavad tegurid

SHBG taseme langus	SHBG taseme tõus
Ülekaal	Vananemine
Glükokortikoidide kasutamine	AIDS/HIV
Androgeensed steroidid	Maksatsirroos, hepatiit
Nefriidisündroom	Hüpertüroidism
Hüppotüroidism	Antikonvulsandid
Akromegaalia	Östrogeenid
SHBG-geeni polümorfism	SHBG-geeni polümorfism

kriinrakkudes toodetav greliin, mis ülekaalu korral samuti pärsvivad HHT tava-pärasest aktiivsust ja ka munandite tööd. Uuringute kohaselt on meestel keha-massiindeksiga > 30 kg/m<sup>2</sup> 30% madalam testosteroonitase võrreldes mees-tega, kelle KMI jääb alla 25 kg/m<sup>2</sup>.

Tähtis on teadvustada, et ka oluline alakaal ja vaegtoitumine võib viia HHT pidurdumiseni ja näiteks ka tasakaalutamata taimetoitlus võib endas kätkeada hüppogonadismiohte. Eluviisiteguritest võivad HHT-telje paigast nihutada näiteks ka väga suur stress, unehäired, ma-

gamatus, muutused une-ärkvelolekurütms.

Testosteroonil on oluline roll paljudes organismile tähtsates funktsioonides ja samuti võivad mitmed tegurid, millest osa on ka eespool mainitud, mõjutada testosterooni taset mehe organismis. Sellest tulenevalt on rahvusvahelised ravijuhendid toonud välja erinevaid näidustusi, mille korral on testosterooni määramine asjakohane. Kokkuvõtte sellest on toodud tabelis 4.

### Hormoonasendusravi

Kõik hüponadismi liigid mõjutavad oluliselt mehe elukvaliteeti ning suurendavad ka üldist haigestumise riski ja suremust.

Hüponadismi medikamentooses ravis on kasutusel testosteroonasendusravi (TAR), ja juhul kui hüponadism on tingitud hüpopüüsi vaegtalitlusest, on näidustatud ka ravi gonadotropsete hormoonidega. Lisaks mainitud ravimitele on hüponadismi ravis kasutusel ka selektiivsed östrogeenireseptori modulaatorid (SERM) ja aromataasi inhibiitorid (AI).

Euroopa Raviamet ning Ameerika Toidu- ja Raviamet on hüponadismi raviks andnud ametliku näidustuse testosteroonile ja kooriongonadotropiinile ning kaasasündinud või omandatud hüponadotropse hüponadismiga meeste raviks spermatogeneesi stimuleerimiseks on registreeritud näidustus ka alfafollitropiinil (FSH), sh kombinatsioonis kooriongonadotropiiniga.

Testosteroonasendusravi on asjakohane kasutada vaid siis, kui koos esinevad vereanalüüsiga tõestatud madal meessuguhormoonide tase ja hüponadismile omased kaebused. Hoolimata sellest, et TAR on küll efektiivne ravimeetod testosteroonivaeguse ravis, ei pruugi see olla sobilik oma kõrvaltoimete tõttu, need võivad olla näiteks testiste

Tabel 4. Testosterooni määramise näidustused

Patsientide grupp	AUA	EAU	ES	ISSM
Hüponadismile omased sümptomid	S	S	S	S
Selguseta aneemia	S	-	S	-
Luuhõrenemine	S	-	S	S
Diabeet	S	-	ES	S
Kokkupuude keemiaraviga	S	-	-	-
Kokkupuude kiiritusraviga	S	-	-	-
HIV/AIDS	S	-	S	-
Krooniline narkootikumide kasutus	S	-	S	-
Viljatus	S	-	S	-
Hüpopüüsi vaegtalitus	S	-	S	-
Krooniline steroidide kasutus	S	-	S	-
Metaboolne sündroom	-	-	-	S
Ülekaal	-	-	-	S

S – soovituslik; ES – ei ole soovituslik; -- soovitus pole määratud.

AUA – Ameerika Uroloogia Assotsiatsioon (American Urological Association), EAU – Euroopa Uroloogia Assotsiatsioon (European Association of Urology), ES – rahvusvaheline Endokrinoloogia Ühing (Endocrine Society), ISSM – Rahvusvaheline Seksuaalmeditsiini Ühing (International Society of Sexual Medicine).

atroofia, viljatus, polütsüteemia, günekomastia, akne.

TAR on vastunäidustatud eesnäärmevähi kahtluse, ravimata eesnäärmevähi ja rinnavähi, aga ka raske südamepuudulikkuse (NYHA III ja IV) korral, osade rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt ei soovitata TAR-i, kui viimase kuue kuu jooksul on olnud infarkt või insult. Ka raskete urineerimishäirete (IPSS > 19) korral soovitatakse TAR-i alustada alles pärast urineerimishäirete paranemist. Polütsüteemia riski tõttu ei soovitata ravi alustada meestel, kellel hematokrit on üle 48–50%. Androgeenid võivad kiirendada subkliinilise eesnäärmevähi ja healoomulise eesnäärme hüperplaasia edasiarenemist, samas kehtiva Euroopa Uroloogide Assotsiatsiooni eesnäärmevähi ravijuhendi (2021) kohaselt ei suurenda testosteroonasendusravi eesnäärmevähi haigestumise riski. 40-aastastel ja vanematel meestel on vajalik enne TAR-i alustamist PSA

määramine ja transrektaalne eesnäärme digitaalne kontroll. Kõrgenenud PSA-taseme korral (PSA üle eakohase mediaanväärtuse või PSA > 4 µg/l) ei ole TAR-i kasutamine lubatud ilma täiendavate uuringuteta, et välistada ravi alustamine eesnäärmevähi kahtluse.

TAR on vastunäidustatud ka meestel, kes soovivad säilitada viljakust, sest testosteroonasendusravi foonil n-ö tasalülitatakse hüpotalamus ja hüpopüüs, LH- ja FSH-tase langevad väga madalale ning munandites peatub nii endogeenne testosterooni kui ka seemnerakkude tavapärase tootmine. Viljakust säilitavate ravivalikute hulka kuuluvad gonadotropiinid (kooriongonadotropiin) ja alfafollitropiin (FSH) ja ka SERM-id (nt klomifeen).

Testosteroonasendusravi ravimvormidest on Eestis praegu kättesaadavad lihasesisese süstina manustatavad pikatoimelised ravimid, mille puhul süste intervalliks on sõltuvalt ravimi

Tabel 5. Testosterooni / anaboolsete androgeensete steroidide kuritarvitamisega seonduvad kõrvaltoimed

Endokriinsüsteemi häired	Sekundaarne hüponadism
Psühhiaatrilised häired	Vaenulikkus, agressiivsus, psühhootilised häired, mania, paranoia ja luul
Südame- ja vaskulaarsed häired	Müokardiinfarkt, südamepuudulikkus, krooniline südamepuudulikkus, südameseiskus, kardialne äkksurm, südame hüpertroofia, kardiomiopaatia, ventrikulaarne arütmia, ventrikulaarne tahhükardia, venoosne/arteriaalne tromboos ja emboolia (sealhulgas süvaveenitromboos), kopsuarteri tromboos, koronaararteri tromboos, karotidarteri sulgus, aju venoosete siinuste tromboos, tserebrovaskulaarne häire, isheemiline insult
Maksa ja sapiteede häired	Maksapelioid, kolestaas, maksakahjustus, ikterus, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia, akne
Reproduktiivse süsteemi häired	Testiste atroofia, azoospermia, viljatus, priapism, libiido langus

valikust umbes 3–14 nädalat. Mõnes Euroopa Liidu riigis on lisaks ka transdermaalsed ravimvormid, mida kasutatakse igapäevaselt. Eestis praegu paraku transdermaalset testosterooni ei turustata. Esmaselt TAR-iga alustades on soovitus alustada ravi lühema toimeajaga ravimitega, võimalusel kasutada transdermaalset ravimvormi.

TAR-i saavatel meestel on vajalik vähemalt nii hematokriti, PSA kui ka testosteroonitaseme iga-aastane kontroll, et jälgida patsienti võimalike terviseriskide suhtes ning valida optimaalne ravimi manustamisintervall.

Funktsionaalse hüpogonadismi korral on esmatähtis kaasuvate haiguste asjakohane ravi, ülekaalu vähendamine, hüpogonadismiga seotud eluviisitegurite (vähene füüsiline liikumine, alkoholi liigtarbimine, narkootikumide kasutamine) korrigeerimine.

Lisaks positiivsele mõjule hüpogonadismiga seotud kaebuste leevendamisele võib TAR vähendada ka südameveresoonkonna haiguste riski, aidates langetada kehakaalu ja vähendada kõhusisese rasvkoe hulka ja glükeemiat ning parandades düslipideemiat. Samas ei soovitata TAR-i kasutada vaid kaalulangetamise või vere lipiidide profiili või hüperglükeemia parandamise eesmärgil. Samuti ei soovitata TAR-i kasutada rutiinselt kõigil meestel „vananemisvastase“ ravimina.

## Testosteroonasendusravi kuritarvitamine ja sõltuvus

Testosteroonasendusravimitega seonduv kahjuks ka nende väärkasutamine, ennekõike anaboolse efekti (lihassassi ja -jõudluse suurendamine) saavutamiseks. Sageli kombineeritakse neid omaalgatuslikult ka teiste anaboolsete androgeensete steroidide või muude hormoonsüsteemi moduleerivate ravimite või ainetega. Testosterooni / anaboolsete androgeensete steroidide kuritarvitamisega võivad seonduva mitmed kõrvaltoimed, mis on toodud tabelis 5.

Olemasolevate avaldatud uuringute kohaselt taastub anaboolsete steroidide väärkasutamise lõpetamisel normaalne HHT-telje aktiivsus ja spermatogenees umbes 3–6 kuu jooksul, mõnel juhul võib taastumine võtta aega ka kuni kaks aastat ning on kirjeldatud ka juhte, kus normaalne hormonaalne olukord ja spermatogenees ei ole taastunud. Vajadusel on võimalik anaboolsete steroidi-

# TAR-i saavatel meestel on vajalik vähemalt nii hematokriti, PSA kui ka testosteroonitaseme iga-aastane kontroll, et jälgida patsienti võimalike terviseriskide suhtes ning valida optimaalne ravimi manustamisintervall.

de väärkasutuse korral ja neist loobumisel aidata ravimitega kaasa hormonaalse tasakaalu taastumisele.

## Kasutatud kirjandus

- Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ *et al.* Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec; 89 (12): 5920–5926. doi: 10.1210/jc.2003-031719. PMID: 15579737.
- Auerbach JM, Khara M. Hypogonadism management and cardiovascular health. *Postgrad Med.* 2020 Dec;132 (sup4): 35–41. doi: 10.1080/00325481.2020.1805917. Epub 2020 Oct 19. PMID: 32799602.
- Berg WT, Miner M. Hypogonadism and metabolic syndrome: review and update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Dec; 27 (6): 404–410. doi: 10.1097/MED.0000000000000582. PMID: 33044245.
- Biason-Lauber A. Control of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr; 24 (2): 163–186. doi: 10.1016/j.beem.2009.12.002. PMID: 20541146.
- Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT *et al.* Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep; 11 (9): 547–564. doi: 10.1038/nrendo.2015.112. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26194704.
- Boeri L, Capogrosso P, Salonia A. Gonadotropin Treatment For The Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Curr Pharm Des.* 2020 May 23. doi: 10.2174/1381612826666200523175806. Epub ahead of print. PMID: 32445446.
- Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I *et al.* European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology.* 2020 Sep; 8 (5): 970–987. doi: 10.1111/andr.12770. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32026626.
- Coward RM, Rajanahally S, Kovac JR, Smith RP, Pastuszak AW, Lipschultz LI. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. *J Urol.* 2013 Dec; 190 (6): 2200–2205. doi: 10.1016/j.juro.2013.06.010. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23764075.
- Crisóstomo L, Pereira SC, Monteiro MP *et al.* Lifestyle, metabolic disorders and male hypogonadism - A one-way ticket? *Mol Cell Endocrinol.* 2020 Oct 1; 516: 110945. doi: 10.1016/j.mce.2020.110945. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32707080.
- Dimopoulou C, Goulis DG, Corona G, Maggi M. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metabolism.* 2018 Sep; 86: 61–68. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.024. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29656047.
- Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68 Suppl 1 (Suppl 1): 81–88. doi: 10.6061/clinics/2013(sup01)09. PMID: 23503957; PMCID: PMC3583156.
- Giagulli VA, Castellana M, Lisco G, Triggiani V. Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism. *Andrology.* 2020 Oct 1; 516: 110945. doi: 10.1111/andr.12850. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32707080.
- Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Jul; 89 (1): 11–21. doi: 10.1111/cen.13723. Epub 2018 May 16. PMID: 29683196.
- Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1; 102 (3): 1067–1075. doi: 10.1210/jc.2016-3580. PMID: 28359097; PMCID: PMC5477803.
- Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology.* 2020 Nov; 8 (6): 1519–1529. doi: 10.1111/andr.12705. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31502758.
- Hackney AC. Hypogonadism in Exercising Males: Dysfunction or Adaptive-Regulatory Adjustment? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 31; 11: 11. doi: 10.3389/fendo.2020.00011. PMID: 32082255; PMCID: PMC7005256.
- Haider A, Zitzmann M, Doros G *et al.* Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3

registries. *J Urol.* 2015Jan;193(1):80–86. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24980615.

- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb; 86 (2): 724–731. doi: 10.1210/jcem.86.2.7219. PMID: 11158037.
- Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. *Pituitary.* 2008; 11 (2): 171–180. doi: 10.1007/s11102-008-0111-9. PMID: 18404386.
- Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism.* 2018 Sep; 86: 135–144. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.017. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29382506.
- Krzastek SC, Smith RP. Non-testosterone management of male hypogonadism: an examination of the existing literature. *Transl Androl Urol.* 2020 Mar; 9 (Suppl 2): S160–S170. doi: 10.21037/tau.2019.11.16. PMID: 32257856; PMCID: PMC7108991.
- Kumar P, Kumar N, Thakur DS, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010; 1 (3): 297–301. doi:10.4103/0110-5558.72420
- Lee JA, Ramasamy R. Indications for the use of human chorionic gonadotropin hormone for the management of infertility in hypogonadal men. *Transl Androl Urol.* 2018 Jul; 7 (Suppl 3): S348–S352. doi: 10.21037/tau.2018.04.11. PMID: 30159241; PMCID: PMC6087849.
- Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006; 60 (7): 762–769.
- Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Andrology.* 2020 Nov; 8 (6): 1506–1511. doi: 10.1111/andr.12719. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31639279.
- Nieschlag E, Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J Androl.* 2014 Mar-Apr;16(2):161–8. doi: 10.4103/1008-682X.122358. PMID: 24435052; PMCID: PMC3955324.
- Pelzman DL, Hwang K. Testosterone therapy: where do the latest guidelines agree and differ? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Dec; 27 (6): 397–403. doi: 10.1097/MED.0000000000000581. PMID: 33044244.
- Rahnema CD, Lipschultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014 May; 101 (5): 1271–1279. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.002. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24636400.
- Rey R, Jossa N, Racine C. Sexual Differentiation. [Updated 2020 May 27]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A *et al.*, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MD-Text.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279001/>
- Rohrman S, Platz EA, Selvin E *et al.* The prevalence of low sex steroid hormone concentrations in men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Aug; 75 (2): 232–239. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04043.x. PMID: 21521312; PMCID: PMC3150833.
- Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: Its Prevalence and Diagnosis. *Urol Clin North Am.* 2016 May; 43 (2): 163–176. doi: 10.1016/j.ucl.2016.01.002. PMID: 27132573.
- Salonia A, Rastrelli G, Hackett G *et al.* Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 May 30; 5 (1): 38. doi: 10.1038/s41572-019-0087-y. PMID: 31147553; PMCID: PMC6944317.
- Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020 Sep; 35 (3): 526–540. doi: 10.3803/EnM.2020.760. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32981295; PMCID: PMC7520594.
- Sniderman AD, Thanassoulis G. Do statins lower testosterone and does it matter? *BMC Med.* 2013 Feb 28; 11: 58. doi: 10.1186/1741-7015-11-58. PMID: 23448188; PMCID: PMC3621773.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM *et al.* Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8; 363 (2): 123–135. doi: 10.1056/NEJ-Moa0911101. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20554979.
- Yassin A, Haider A, Haider K *et al.* TTh in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Cardiovasc Metab Risk.* Published. 11June2019. DOI:10.2337/dc18-2388.