

SOJKA, Paweł, POPIOLEK, Joanna, SZCZERBA, Jakub, POKORA, Szymon, STEFANOWICZ, Agata, POKŁADNIK, Dominika, JELEŃ, Katarzyna, POKORA, Karolina, PODSIĘDLIK, Adam and POŁOCZEK, Alicja. Contemporary treatment options for male hypogonadism. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;25(1):107-119. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.25.01.010>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44763>
<https://zenodo.org/record/8173576>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical Sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 27.06.2023. Revised: 20.07.2023. Accepted: 20.07.2023. Published: 25.07.2023.

Contemporary treatment options for male hypogonadism

1. Paweł Sojka

pawel.sojka@sum.edu.pl

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<https://orcid.org/0000-0002-1065-6316>

2. Joanna Popiołek

popiolek.joanna@o2.pl

Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0003-0660-8463>

3. Jakub Szczerba

JAKUB.SZCZERBA@o2.pl

Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

<https://orcid.org/0009-0001-3872-3488>

4. Szymon Pokora

szymonpokora@interia.pl

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. św. Barbary w Sosnowcu Centrum urazowe

<https://orcid.org/0000-0002-1250-6282>

5. Agata Stefanowicz

agata.stefanowicz@interia.pl

Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

<https://orcid.org/0009-0009-0702-579X>

6. Dominika Pokładnik

dominika_med@op.pl

Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<https://orcid.org/0009-0001-9132-7425>

7. Katarzyna Jeleń

katarzyna.jelen@onet.pl

Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

<https://orcid.org/0009-0003-1166-526X>

8. Karolina Pokora

koziel.karolina778@gmail.com

Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

<https://orcid.org/0009-0008-8214-4476>

9. Adam Podsiedlik

adam.podsiedlik27@gmail.com

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Megrez Sp. z o.o.

<https://orcid.org/0009-0004-2735-0905>

10. Alicja Poloczek

alicja.poloczek7@gmail.com

Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

<https://orcid.org/0009-0004-6539-5290>

Keywords: Hypogonadism, testosterone, androgens, therapy, andrology, sexology

Abstract

Introduction

Male hypogonadism is a disease in which testicular function is impaired. Its symptoms are due to testosterone deficiency and most of them show low specificity. These include reduced libido, erectile dysfunction and mood disorders, among others. The biochemical indicator of hypogonadism is a testosterone concentration below 350 ng/ml (12nmol/L), according to the European Association of Urology (EAU). The increased incidence of hypogonadism is associated with aging and the presence of comorbidities such as type II diabetes and obesity. Men with testosterone deficiency have an increased risk of cardiovascular disease and premature death.

Goals

Summary of current reports on the diagnosis and treatment of hypogonadism. An overview of the advantages and disadvantages of the different types of formulations used in testosterone replacement therapy.

Methods

Review of literature available in PubMed and Google Scholar databases.

Conclusions

The medical interview, physical examination and ancillary tests help to classify hypogonadism appropriately. Measuring the concentration of gonadotropins, helps diversify primary from secondary hypogonadism. Testosterone replacement therapy (TRT) uses formulations that have varying release profiles, route of administration and drug formulation. The choice of testosterone product should involve age, lifestyle, and individual preferences of the patient.

Wprowadzenie i cel pracy

Spermatogeneza i wydzielanie steroidowych hormonów płciowych to dwie podstawowe funkcje jąder. [1] Zaburzenie czynności jąder prowadzi do niepłodności i niedoboru testosteronu. Hipogonadyzm u mężczyzn jest zespołem objawów kliniczno-biochemicznych związanych z niedoborem testosteronu. Zaburzenie funkcji osi podwzgórze - przysadka-

jądra, może występować na każdym jej poziomie. Konsekwencją tego jest podział hipogonadyzmu na pierwotny (obwodowy) w którym upośledzona jest czynność komórek Leydiga i Sertolyego, i wtórny (centralny) który wynika z chorób, bądź uszkodzenia podwzgórza i przysadki. Wyróżnia się również hipogonadyzm mieszany w którym występuje dysfunkcja zarówno przysadki/podwzgórza jak i gonad. [2,3] Na podstawie badań European Male Aging Study (EMAS) hipogonadyzm występuje u około 2% mężczyzn powyżej 40 roku życia, natomiast poziom testosteronu poniżej normy stwierdzony na podstawie badań laboratoryjnych może występować u 10-40 % mężczyzn. Wraz z wiekiem wykazano spadek stężenia testosteronu w surowicy krwi mężczyzn. [4,5,6] Zgodnie z wytycznymi EMAS hipogonadyzm o późnym początku (LOH) można zdefiniować jako obecność co najmniej 3 objawów seksualnych związanych z obniżeniem stężenia całkowitego testosteronu poniżej 11nmol/litr (320 ng/dL) i wolnego testosteronu poniżej 220 pmol/litr (6,4 ng/dl). Do zgłaszanych przez pacjentów dysfunkcji seksualnych należą obniżone pożądanie, zaburzenia erekcji, w tym pogorszenie porannych wzwodów. [7] Co istotne hipogonadyzm może być związany z mniej swoistymi objawami takimi jak zmęczenie, obniżenie nastroju, zaburzenia koncentracji, anemia, obniżenie tolerancji wysiłku fizycznego. Hipogonadyzm przed okresem pokwitania objawia się w postaci opóźnionego dojrzewania płciowego. Zwiększone stężenie estrogenów może prowadzić do występowania ginekomastii. Niedobór testosteronu jest związany ze zwiększeniem procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Prowadzi to do otyłości i jej licznych powikłań, między innymi hiperlipidemii, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego.[8] Celem tej pracy jest omówienie współczesnych możliwości terapii hipogonadyzmu u mężczyzn.

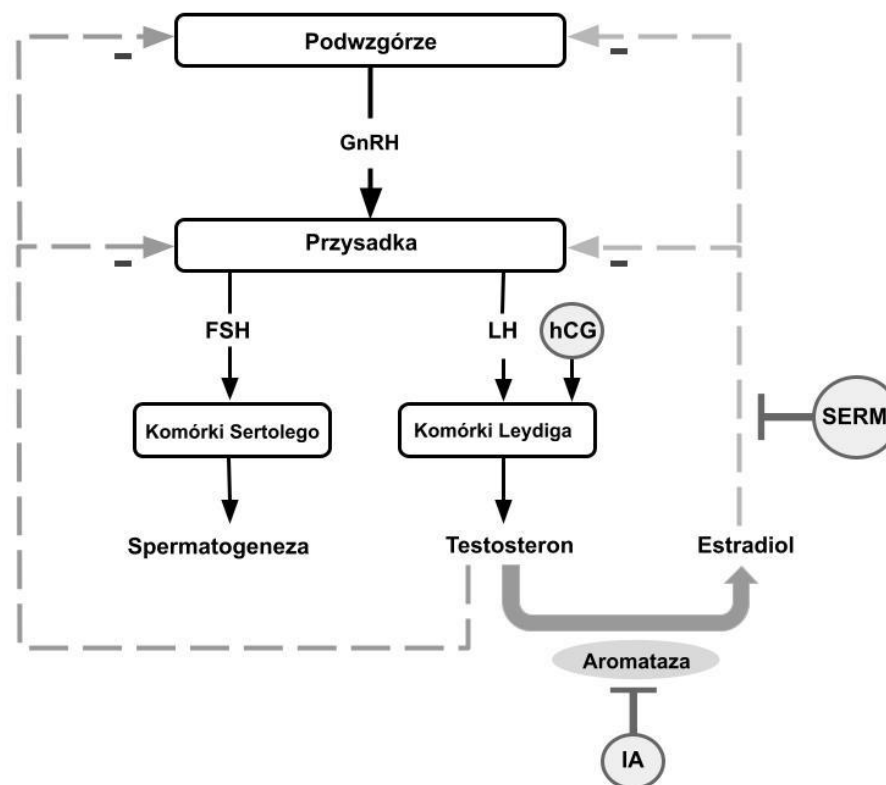
Leczenie hipogonadyzmu

Hipogonadyzm u mężczyzn może być spowodowany gruczolakiem przysadki. Najczęstszym gruczolakiem przysadki jest guz prolaktynowy (prolactinoma). W przypadkach gruczolaków wydzielających prolaktynę w leczeniu stosowani są agoniści dopaminy (bromokryptyna i kabergolina). Zastosowanie farmakoterapii pozwala na zmniejszenie masy guza, przywrócenie prawidłowej czynności osi gonadotropowej. [9,10]

Gonadotropina kosmówkowa hCG jest hormonem uzyskiwanym ekstraktowanym z moczu kobiet w ciąży lub metodami inżynierii genetycznej. Działanie agonistyczne w stosunku do receptora LH, wynika z podobieństwa strukturalnego gonadotropiny kosmówkowej do hormonu luteinizującego. Preparaty gonadotropiny kosmówkowej są zarejestrowane do terapii hipogonadyzmu hipogonadotropowego u mężczyzn chcących zachować płodność. [11]

W przypadku funkcjonalnych postaci hipogonadyzmu związanych z otyłością, zalecane jest postępowanie pozafarmakologiczne. Polega ono na włączeniu diety niskokalorycznej oraz zwiększeniu aktywności fizycznej, szczególnie treningu oporowego. Skuteczne są również inne formy leczenia otyłości. Operacje bariatryczne pozwalają na zwiększyć poziom testosteronu o 7,8-12,5 nmol/l. W farmakoterapii otyłości i cukrzycy drugiego typu wykorzystywane są w Polsce analogi peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP1) takie jak liraglutyd.[12] Wykazano, że stosowanie liraglutynu u pacjentów z hipogonadyzmem funkcjonalnym związanym z otyłością zwiększyło stężenie testosteronu, gonadotropin, a także uzyskano redukcję masy ciała. Z drugiej strony terapia zastępcza testosteronem ma korzystny wpływ na parametry metaboliczne, oraz zmniejsza procentową zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie.[13,14]

Zwiększona ilość estrogenów oddziałuje hamująco na czynność osi podwzgórze- przysadka- jądra. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie leków antyestrogenowych w hipogonadyzmie funkcjonalnym oraz idiopatycznym. Do leków antyestrogenowych zalicza się selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), oraz inhibitory aromatazy (AI). Selektywne modulatory receptora estrogenowego takie jak kломifen poprzez blokowanie receptorów estrogenowych w podwzgórze i przysadce, zwiększają stężenie FSH i LH w osoczu, normalizują poziom testosteronu i mają korzystny wpływ na spermatogenezę. Z kolei inhibitory aromatazy obniżają estradiol i zwiększają stężenie testosteronu przez hamowanie aktywności aromatazy. Zwiększają one również stężenie gonadotropin, poprzez zmniejszenie hamującego wpływu estradiolu na podwzgórze i przysadkę.[15] Należy zauważyć, że selektywne modulatory receptora estrogenowego i inhibitory aromatazy to leki stosowane poza rejestracją (off-label) w terapii hipogonadyzmu.[16,17]



Rycina 1. Leki antyestrogenowe i gonadotropina kosmówkowa w leczeniu hipogonadyzmu. hCG- ludzka gonadotropina kosmówkowa, IA- inhibitory aromatazy, SERM- selektywne modulatory receptora estrogenowego, GnRH-gonadoliberyna, LH- hormon luteinizujący, FSH- hormon folikulotropowy

Terapia zastępcza testosteronem

W terapii zastępczej testosteronem (TRT) stosuje się zmodyfikowane preparaty testosteronu o zróżnicowanym profilu farmakokinetycznym, postaci farmaceutycznej, i drodze podania. Czas półtrwania testosteronu w postaci wolnej wynosi około 10 minut.[18] Aby wydłużyć czas uwalniania testosteronu wykorzystuje się reakcje estryfikacji kwasami tłuszczowym grupy hydroksylowej testosteronu w pozycji 17 β . Estry testosteronu w roztworze olejowym wprowadzane są domięśniowo, i są stopniowo uwalniane do środowiska wewnętrznego. Czas półtrwania estru testosteronu zwiększa się wraz ze wzrostem wielkości łańcucha węglowego. Najkrótszy czas półtrwania wynoszący około 20 godzin oraz 3 atomy węgla w łańcuchu bocznym posiada propionian testosteronu. Undecylanian testosteronu ma 11 atomów węgla w łańcuchu bocznym, a jego czas półtrwania sięgający 34 dni pozwala na stosowanie go raz na

10-14 tygodni.[19,20] W ostatnich badaniach wykazano, że enantan oraz cypionian testosteronu podawany w iniekcjach podskórnych, do tkanki tłuszczowej raz w tygodniu, może być alternatywą do preparatów stosowanych domięśniowo.[21]

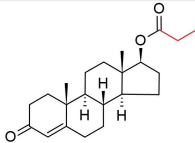
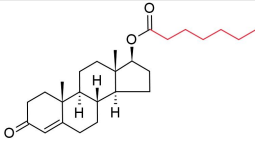
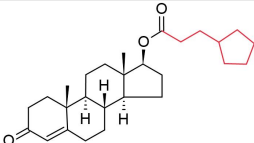
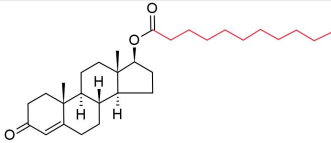
Nazwa substancji	Propionian testosteronu	Enantan testosteronu	Cypionian testosteronu	Undecylanian testosteronu
Wzór chemiczny				
Czas półtrwania	20 godzin	4-5 dni	8 dni	34 dni
Zalecana dawka	100mg im. co 2 dni	250mg im. co 2-3 tygodnie	200mg im. co 2-3 tygodnie	1000mg im. co 10-14 tygodni

Tabela 1. Przedstawiona jest zależność pomiędzy budową estrów testosteronu, a czasem półtrwania i zalecanym dawkowaniem. [22,23,24,25,26]

Doustne postacie testosteronu były otrzymywane w wyniku alkilacji w pozycji C-17 testosteronu. Metylotestosteron (17 α -metylotestosteronu), cechuje się zwiększoną odpornością na metabolizm wątrobowy, i zwiększoną biodostępnością po przyjęciu doustnym, jednak ze względu na zwiększoną hepatotoksyczność, nie jest już stosowany w celach terapeutycznych. Nowoczesne preparaty doustnego testosteronu wykorzystują długołańcuchowy ester, undecylanian testosteronu rozpuszczony w roztworze oleju rycynowego i laurynianu glikolu propylowego. Zastosowana technologia pozwala na transport preparatu w postaci chylomikronów w jelicie do układu limfatycznego i uniknięcie efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Wykazano, że nowoczesne postacie doustnego testosteronu są dobrze tolerowane przez pacjentów z hipogonadyzmem, a ich stosowanie nie wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka uszkodzenia wątroby i powiększenia gruczołu krokowego.[27,28]

Dostępne są również preparaty testosteronu wchłaniane przezskórnie. Cechują się one dobrą biodostępnością, brakiem efektu pierwszego przejścia, oraz brakiem konieczności iniekcji. Wyróżnia się preparaty testosteronu w postaci żelu, plastrów, roztworów do stosowania na skórę. Stosowanie systemów transdermalnych może wiązać się z niedogodnościami takimi jak, ryzyko przeniesienia preparatu na inną osobę, oraz ryzyko podrażnienia skóry.[29]

Preparaty testosteronu wchłaniane przez błony śluzowe, podobnie jak preparaty transdermalne cechują się dobrą biodostępnością, i ominięciem efektu pierwszego przejścia. W 2003 roku wprowadzono podpoliczkowe systemy uwalniania testosteronu. Tabletki o wydłużonym uwalnianiu testosteronu umieszcza się na powierzchni dziąsła. Do możliwych skutków ubocznych należy ryzyko wywołania podrażnienia, czy zapalenia dziąseł. W 2014 roku FDA zatwierdziła preparat testosteronu w postaci żelu stosowanego donosowego w leczeniu hipogonadyzmu. Wymaga on aplikacji 2-3 razy dziennie. Wykazano zwiększoną wygodę, skuteczność i satysfakcję w trakcie stosowania systemu donosowego w porównaniu do poprzednich form miejscowo stosowanego testosteronu.[30,31]

W niektórych krajach stosowane są dostępne peletki zawierające testosteron do implantacji podskórnej. Pozwalają one na uzyskanie prawidłowych stężeń testosteronu we krwi w okresie 3-6 miesięcy, co pozwala zmniejszyć wymaganą częstość aplikacji.[32]

Podsumowanie

Hipogonadyzm u mężczyzn stanowi istotny problem zdrowia publicznego. Częstość występowania objawów hipogonadyzmu u mężczyzn wzrasta wraz z wiekiem, a także obecnością chorób współistniejących takich jak cukrzyca typu II i otyłość. Występuje również zwiększona śmiertelność oraz ryzyko sercowo – naczyniowe. [33]. Z dotychczasowych rozważań wynika, że leczenie hipogonadyzmu u mężczyzn nie ogranicza się do stosowania preparatów testosteronu. Diagnostyka i poszukiwanie przyczyn niedoboru testosteronu, pozwala na włączenie optymalnego leczenia. Terapia zastępcza testosteronem chociaż wciąż jest tematem kontrowersyjnym, pozwala na normalizację parametrów metabolicznych u pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi.[34] Leczenie hipogonadyzmu powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza, zgodnie ze wskazaniami. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o potencjalnych korzyściach i ryzyku terapii zastępczej testosteronem. [35] Dostęp do nowoczesnych postaci farmaceutycznych preparatów testosteronu pozwala na indywidualizację terapii.

Materiały dodatkowe

Poniższe informacje pomocnicze można pobrać pod adresem:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Testosterone-propionate> [23]

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Testosterone-enanthate> [24]

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Testosterone-cypionate> [25]

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Testosterone-undecanoate> [26]

Rysunek S1: Leki antyestrogenowe i gonadotropina kosmówkowa w leczeniu hipogonadyzmu. Tabela S1: Przedstawiona jest zależność pomiędzy budową estrów testosteronu, a czasem półtrwania i zalecanym dawkowaniem.

Autorskie Wkłady

Konceptualizacja, PS; metodologia, PS, JP; pisanie - oryginalne przygotowanie projektu, PS, KP, SP, AS, AP (Adam Podsiedlik), AP (Alicja Poloczek); pisanie - recenzja i redakcja, PS, KJ, JS, JP, DP; wizualizacja PS, JS, KJ; nadzór PS, JP; administracja projektu PS. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Finansowanie

Badania te nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej

Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Nie dotyczy.

Oświadczenie o dostępności danych

Nie dotyczy

Podziękowanie

Nie dotyczy

Konflikt interesów

Autorzy oświadczają, że badanie zostało przeprowadzone przy braku jakichkolwiek powiązań handlowych lub finansowych, które mogłyby być interpretowane jako potencjalny konflikt interesów.

Piśmiennictwo

1. Chang C, Saltzman A, Yeh S, Young W, Keller E, Lee HJ, Wang C, Mizokami A. Androgen receptor: an overview. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 1995;5(2):97-125. doi: 10.1615/critrevukargeneexpr.v5.i2.10. PMID: 8845584.

2. 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.
3. Hackett G, Kirby M, Rees RW, Jones TH, Muneer A, Livingston M, Ossei-Gerning N, David J, Foster J, Kalra PA, Ramachandran S. The British Society for Sexual Medicine Guidelines on Male Adult Testosterone Deficiency, with Statements for Practice. *World J Mens Health*. 2023 Feb 22. doi: 10.5534/wjmh.221027. Epub ahead of print. PMID: 36876744.
4. Abdelouahid Tajar and others, Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS), *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 5, 1 May 2012, Pages 1508–1516, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
5. Thirumalai, Arthi, and Bradley D Anawalt. “Epidemiology of Male Hypogonadism.” *Endocrinology and metabolism clinics of North America* vol. 51,1 (2022): 1-27. doi:10.1016/j.ecl.2021.11.016
6. 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 Apr;6(2):183-191. doi: 10.21037/tau.2016.11.16. PMID: 28540225; PMCID: PMC5422691.
7. 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 Jul 8;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20554979.
8. Sizar O, Schwartz J. Hypogonadism. 2022 Jun 27. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30422528.
9. Crawford M, Kennedy L. Testosterone replacement therapy: role of pituitary and thyroid in diagnosis and treatment. *Transl Androl Urol*. 2016 Dec;5(6):850-858. doi: 10.21037/tau.2016.09.01. PMID: 28078216; PMCID: PMC5182242.
10. Yan Z, Lei T. Hypogonadism in Male Patients with Pituitary Adenoma and Its Related Mechanism: A Review of Literature. *Brain Sci*. 2022 Jun 17;12(6):796. doi: 10.3390/brainsci12060796. PMID: 35741681; PMCID: PMC9221259.

11. Raheem OA, Chen T, Akula KP, Greenberg J, Le TV, Chernobylsky D, Sikka SC, Walsh TJ. Efficacy of Non-Testosterone-Based Treatment in Hypogonadal Men: A Review. *Sex Med Rev.* 2021 Jul;9(3):381-392. doi: 10.1016/j.sxmr.2020.08.003. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33933392.
12. Bąk-Sosnowska M., Białkowska M., Bogdański P., Chomiuk T., Gałązka-Sobotka M., Holecki M., Jarosińska A., Jezierska M., Kamiński P., Kłoda K., Kręgielska-Narozna M., Lech M., Mamcarz A., Mastalerz-Migas A., Matyjaszek-Matuszek B., Ostrowska L., Płaczkiewicz-Jankowska E., Stachowska E., Stelmach-Mardas M., Szeliga J., Szulińska M., Walczak M., Wyleżoł M.: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Med. Prakt. wyd. specj.*; maj 2022: 1–87
13. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, Borrelli A, Caccioppoli C, Giorgino F, Cignarelli A. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 25;23(15):8194. doi: 10.3390/ijms23158194. PMID: 35897769; PMCID: PMC9330735.
14. Louters M, Pearlman M, Solsrud E, Pearlman A. Functional hypogonadism among patients with obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Int J Impot Res.* 2022 Nov;34(7):714-720. doi: 10.1038/s41443-021-00496-7. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34775481.
15. Rambhatla A, Mills JN, Rajfer J. The Role of Estrogen Modulators in Male Hypogonadism and Infertility. *Rev Urol.* 2016;18(2):66-72. doi: 10.3909/riu0711. PMID: 27601965; PMCID: PMC5010627.
16. DiGiorgio L, Sadeghi-Nejad H. Off label therapies for testosterone replacement. *Transl Androl Urol.* 2016 Dec;5(6):844-849. doi: 10.21037/tau.2016.08.15. PMID: 28078215; PMCID: PMC5182219.
17. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *Eur Endocrinol.* 2019 Aug;15(2):83-90. doi: 10.17925/EE.2019.15.2.83. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31616498; PMCID: PMC6785957.
18. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology.* 2020 Nov;8(6):1551-1566. doi: 10.1111/andr.12774. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32068334.
19. Handelsman DJ. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse. 2020 Oct 5. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P,

Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905231.

20. Turza A, Pascuta P, Mare L, Borodi G, Popescu V. Structural Insights and Intermolecular Energy for Some Medium and Long-Chain Testosterone Esters. *Molecules*. 2023 Mar 30;28(7):3097. doi: 10.3390/molecules28073097. PMID: 37049860; PMCID: PMC10096163.

21. Figueiredo MG, Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone Therapy With Subcutaneous Injections: A Safe, Practical, and Reasonable Option. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):614-626. doi: 10.1210/clinem/dgab772. PMID: 34698352; PMCID: PMC9006970.

22. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gul M, Hatzichristodoulou G, Jones TH, Kadioglu A, Martinez Salamanca JI, Milenkovic U, Modgil V, Russo GI, Serefoglu EC, Tharakan T, Verze P, Minhas S. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health. *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023;24-36

23. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5995, Testosterone propionate; [cited 2023 June 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Testosterone-propionate>

24. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 9416, Testosterone enanthate; [cited 2023 June 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Testosterone-enantate>

25. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 441404, Testosterone cypionate; [cited 2023 June 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Testosterone-cypionate>

26. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 65157, Testosterone undecanoate; [cited 2023 June 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Testosterone-undecanoate>

27. Al-Zoubi RM, Yassin AA, Alwani M, Al-Qudimat A, Aboumarzouk OM, Zarour A, Al Ansari A. A systematic review on the latest developments in testosterone therapy: Innovations, advances, and paradigm shifts. *Arab J Urol*. 2021 Aug 8;19(3):370-375. doi: 10.1080/2090598X.2021.1959260. PMID: 34552788; PMCID: PMC8451690.
28. Miller JA, Nguyen TT, Loeb C, Khera M, Yafi FA. Oral testosterone therapy: past, present, and future. *Sex Med Rev*. 2023 Apr 3;11(2):124-138. doi: 10.1093/sxmrev/qead003. PMID: 36779549.
29. Ullah MI, Riche DM, Koch CA. Transdermal testosterone replacement therapy in men. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Jan 9;8:101-12. doi: 10.2147/DDDT.S43475. PMID: 24470750; PMCID: PMC3891651.
30. Lee J, Brock G, Barkin J, Bryson N, Gronski MA, Ormsby R. The My-T study: Patient satisfaction and preference comparing topical and nasal testosterone therapies. *Can Urol Assoc J*. 2019 Dec;13(12):384-389. doi: 10.5489/cuaj.5680. PMID: 30817284; PMCID: PMC6892698.
31. Carrasquillo R, Chu K, Ramasamy R. Novel Therapy for Male Hypogonadism. *Curr Urol Rep*. 2018 Jun 9;19(8):63. doi: 10.1007/s11934-018-0816-x. PMID: 29886559.
32. McCullough A. A Review of Testosterone Pellets in the Treatment of Hypogonadism. *Curr Sex Health Rep*. 2014;6(4):265-269. doi: 10.1007/s11930-014-0033-7. PMID: 25999802; PMCID: PMC4431706.
33. Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Oct;81(4):477-87. doi: 10.1111/cen.12503. Epub 2014 Jul 7. PMID: 25041142.
34. Yeo S, Holl K, Peñaherrera N, Wissinger U, Anstee K, Wyn R. Burden of Male Hypogonadism and Major Comorbidities, and the Clinical, Economic, and Humanistic Benefits of Testosterone Therapy: A Narrative Review. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2021 Jan 12;13:31-38. doi: 10.2147/CEOR.S285434. PMID: 33488103; PMCID: PMC7814241.
35. Mian AH, Yang DY, Kohler TS. Current Management and Controversies Surrounding Andropause. *Urol Clin North Am*. 2022 Nov;49(4):583-592. doi: 10.1016/j.ucl.2022.07.003. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36309415.