

Joel Koskinen

Miesten Hypogonadismi: tausta ja diagnostiikka

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2025

Joel Koskinen

Miesten Hypogonadismi: tausta ja diagnostiikka

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2025

Vastuhenkilö: Jukka Kemppainen

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

KOSKINEN, JOEL: Miesten hypogonadismi: tausta ja diagnostiikka

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kliininen fysiologia
Toukokuu 2025

Miesten hypogonadismi on sairaus, joka vaikuttaa laaja-alaisesti miesten terveyteen. Sen terveysvaikutukset johtuvat liian matalasta miesten sukuhormonin eli testosteronin tuotannosta. Aihetta tutkitaan paljon ja tämän pohjalta on laadittu useita kansainvälisiä suosituksia. Tarkoituksena oli syventää tietoja miesten hypogonadismista ja kerätä uusinta tietoa viime vuosina julkaistuista artikkeleista liittyen miesten hypogonadismiin sekä koota yhteen kansainvälisten hoitosuosittelusten erilaisia linjauksia miesten hypogonadismin diagnostiikkaan liittyen. Helmikuussa 2023 suoritettiin kirjallisuushaku, jonka tuottamat artikkelit toimivat tämän pohjana yhdessä kansainvälisten hoitosuosittelusten kanssa. Keskeisinä löydöksinä voidaan pitää sitä, että hoitosuosituksissa on hajontaa siinä, kuinka matalia testosteroniarvoja kannattaa lähteä hoitamaan ja siinä, että ajatellaanko hypogonadismi ilman selkeää elimellistä syytä omaksi hoidettavaksi sairaudekseen sekä millainen merkitys erilaisilla mittausmenetelmillä on hypogonadismin diagnostiikassa.

Avainsanat: hypogonadismi, testosteroni, testosteronivaje

Miesten hypogonadismi: tausta ja diagnostiikka

Sisällys

Johdanto.....	5
Kirjallisuushaku	5
Testosteroni.....	5
Miesten hypogonadismin etiologia ja jaottelu.....	7
Hypogonadismin oireet.....	8
Hypogonadismin ilmeneminen eri sairaustiloissa ja ikääntyessä	9
Diagnostiikka	12
Lopuksi	13

Johdanto

Miesten hypogonadismi tarkoittaa alentunutta testosteronituotantoa kiveksissä joko kivesperäisestä tai sekundaarisesta ei-kivesperäisestä syystä, niin että se aiheuttaa hypogonadismin oireita. Kansainvälisesti julkaistua kirjallisuutta aiheesta on runsaasti ja uutta tietoa tuotetaan jatkuvasti. Potilaat ovat yhä valveutuneempia ja vastaanotolle tulee enenevässä määrin potilaita, jotka epäilevät itsellään testosteronin tuotannon poikkeavuutta. Oirekuva voi olla varsin moninainen ja vaihdella hypogonadismille tyypillisistä seksuaalioireista erinäisiin yleisoiireisiin. Hypogonadismia esiintyy itsenäisenä entiteettinä sekä useiden eri sairauksien ja ikääntymisen seurauksena. Diagnostiikan kulmakiven muodostaa anamneesi, testosteronin aamumittaus verestä, mahdolliset lisätutkimukset ja tulosten asianmukainen tulkinta.

Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaku suoritettiin helmikuussa 2023 kolmesta eri tietokannasta (PubMed, Embase, Cochrane) hakusanoilla ”male hypogonadism”. Hakua rajaavina tekijöinä oli julkaisuvuodet 2021–2023 sekä julkaisutyypit (katsaus, alkuperäistutkimus, meta-analyysi). Haut tuottivat duplikaattien poiston jälkeen yhteensä 295 artikkelia, joista valittiin otsikon ja tiivistelmän perusteella lähempään tarkasteluun 102. Vain ihmisillä tehdyt alkuperäistutkimukset hyväksyttiin. Lisäksi täydentämässä on 8 eri kansainvälisen organisaation julkaisemaa hoitosuositusta hypogonadismin hoidosta ja diagnostiikasta, varsinaisessa kirjallisuushaussa näitä tuli 2.

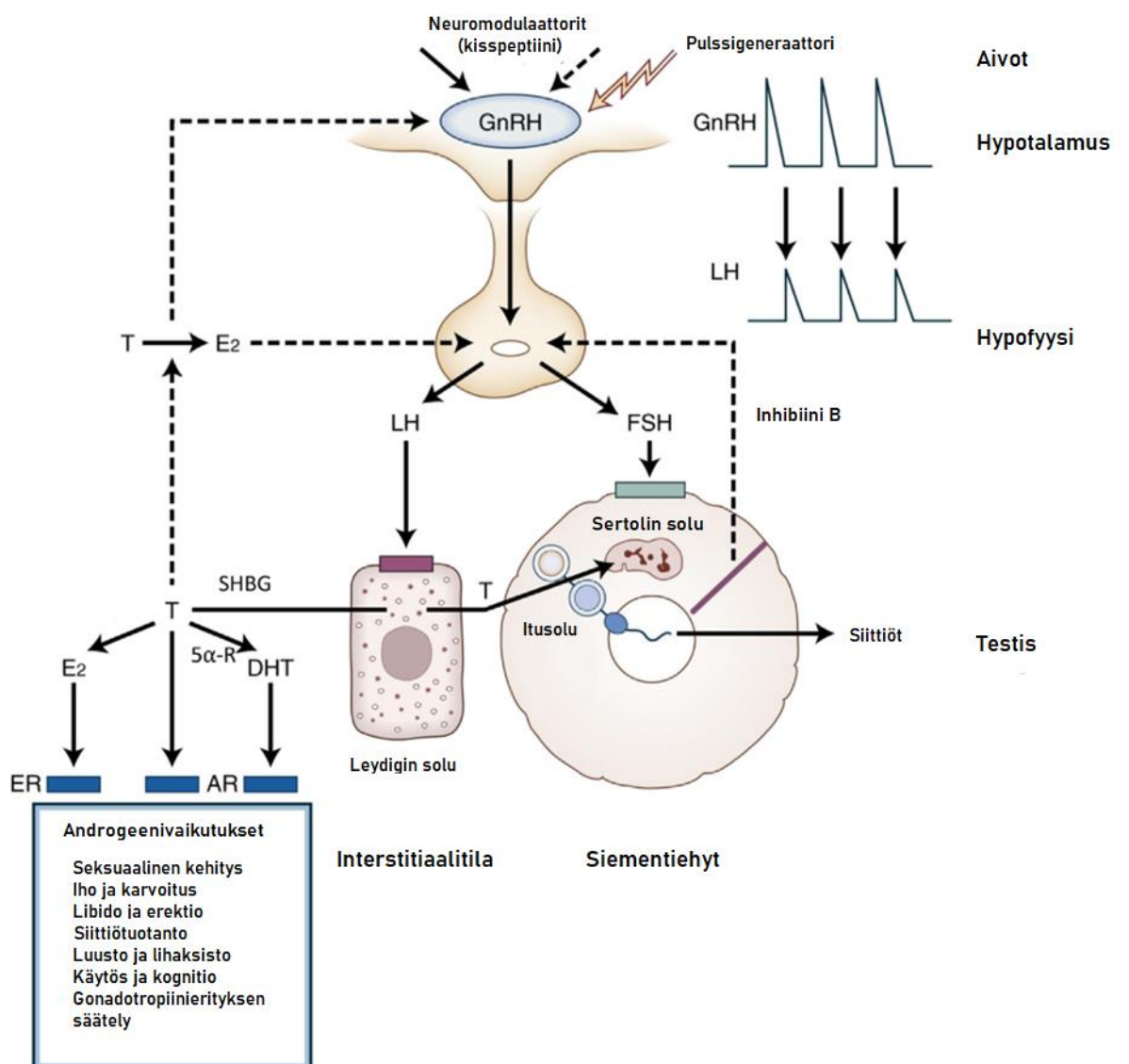
Testosteroni

Miesten tärkein sukupuolihormoni on testosteroni, jonka vaikutuksesta miehet käyvät läpi murrosiän ja saavat sekundaariset sukupuoliominaisuudet. Testosteronin vaikutukset on tunnettu jo antiikin ajoista lähtien, vaikkei itse molekyyliä tunnistettu kuin vasta vuonna 1935, jolloin testosteroni eristettiin ensimmäisen kerran nautojen kiveksistä ja sitä alettiin kutsua testosteroniksi. Samana vuonna valmistettiin myös testosteronia synteettisesti ensimmäisen kerran kahden eri tutkijan toimesta, mistä molemmat saivatkin kemian Nobelin vuonna 1939. Vuosikymmen myöhemmin markkinoille kehitettiin ensimmäiset pitkävaikutteisemmat testosteroniesterit, jotka ovat muodostaneet miesten hypogonadismin hoidon perustan tähän päivään asti. (1,2)

Testosteroni on steroidirunkoinen molekyyli, jonka synteesi tapahtuu miehillä pääosin kivesten Leydigin soluissa, joissa kolesteroli muutetaan usean välivaiheen kautta testosteroniksi. Kolesteroli testosteronisynteesiä varten voidaan tuottaa joko *de novo* tai tuoda soluihin lipoproteiinireseptorien avulla ja sitä voidaan varastoida esterimuodossa. Testosteronisynteesi alkaa Leydigin solun mitokondrioiden solukalvoilla, jossa kolesteroli muutetaan pregnenoloniksi, joka siirryttyään sytoplasmaan muutetaan usean välivaiheen

kautta testosteroniksi. Samasta synteesireitistä syntyy myös pieniä määriä muita steroidihormoneja kuten dihydrotestosteronia ja estrogeeniä – valtaosa miehen kehossa olevasta estrogeenistä syntyy kuitenkin rasvakudoksessa testosteronin aromatisaation kautta.

Testosteronin tuotanto Leydigin soluissa on hypotalamus-hypofyyysi-testis-akselin (HHT) säätlemää: hypotalamus erittää GnRH:ta (gonadotropin releasing hormone, gonadotropiineja vapauttava hormoni) kisspeptiinin säätelämänä, mikä puolestaan saa hypofyyysin etuosan tuottamaan ja vapauttamaan luteinisoivaa hormonia (LH) sekä follikkeliä stimuloivaa hormonia (FSH). LH:n sitoutuessa LH-reseptoreihin Leydigin soluissa käynnistyy testosteronin tuotanto sekä se stimuloi Leydigin solujen kasvua ja lisääntymistä. Testosteroni ja estrogeeni molemmat vaikuttavat estävästi sekä GnRH:n että LH:n eritykseen. (negative feedback loop, kuva 1) (1)



Kuva 1: HHT-akselin toiminta. Lyhenteet: GnRH (gonadotropiinia vapauttava hormoni), LH (luteinisoiva hormoni), FSH (follikkeliä stimuloiva hormoni), T (testosteroni), SHBG (sukupuolihormoneja sitova proteiini), E₂ (estrodioli), DHT (dihydrotestosteroni), ER (estrogeenireseptori), AR (androgeenireseptori), 5 α -R (5-alfareduktaasi) (1)

Leydigin soluista testosteroni vapautuu paikallisesti diffuusion avulla siementiehyeen mahdollistaen spermatogeneesin Sertolin soluissa. Lisäksi testosteronista erittyy verenkiertoon, jossa se on pääosin vahvasti sitoutuneena SHBG:hen (sex hormone binding globulin, 60% testosteronista), heikosti sitoutuneena albumiiniin (38% testosteronista) ja vain 2 % on täysin vapaana testosteronina. Biologisesti saatavilla olevaksi testosteroniksi ajatellaan sitoutumatonta ja albumiiniin sitoutunutta testosteronista. SHBG tuotetaan maksassa ja sen pitoisuuteen vaikuttaa monet lääkkeet ja sairaustilat sekä ylipaino.(1) SHBG:n määrä verenkierrossa kasvaa myös ikääntyessä, mikä johtaa vapaan testosteronin laskuun. (3)

Miehellä on normaalin kehityksen aikana kolme huippua testosteronin erityksessä: sikiöaikana, vastasyntyneenä ja puberteetissa. Sikiöajan erityksessä on äidin hCG:n ja sikiön LH:n eritysten säätelyä ja sikiökauden testosteroni ohjaa ulkoisten ja sisäisten sukupuolielinten rakenteen muodostumista. Vastasyntyneenä 3-6kk iässä LH-erityksen piikki nostaa testosteronin eritystä ja ohjaa kiveksen laskeutumista ja Sertolin solujen lisääntymistä. Nuoruusiässä GnRH-eritys kasvaa, mikä käynnistää kolmannen piikin testosteronin eritykseen ja sitä myöten puberteetin. Normaalin puberteetin aikana penis ja kivespussit kasvavat, karvoitus lisääntyy, lihasmassa kasvaa ja luiden kasvulevyt luutuvat. Lisäksi spermatogeneesi käynnistyy ja alkaa ilmetä spontaaneja erektioita. Testosteroni aiheuttaa myös muutoksia aivoissa vaikuttaen mielialaan, seksuaaliseen halukkuuteen ja aggressiivisen käytöksen ilmentymiseen. (1,4) Testosteroni vaikuttaa myös erytropoiesiin lisäten punasolujen tuotantoa sekä vähäisen datan perusteella saattaa lisätä leukosyyttien ja trombosyyttien määriä verenkierrossa. (5) Testosteronin erityksessä jatkuu koholla läpi aikuisiän ylläpitäen näitä muutoksia ja vaikutuksia, mutta erinäiset sairaudet, lääkitykset, huumeet ja ikääntyminen voivat vaikuttaa testosteronin normaaliin eritykseen.

Miesten hypogonadismin etiologia ja jaottelu

Useat eri kansainväliset tai ulkomaiset lääketieteelliset kattojärjestöt julkaisevat miesten hypogonadismia koskevia hoitosuosituksia. Lähes kaikissa jaotellaan miesten hypogonadismi primaariseen eli kivesperäiseen hypogonadismiin, sekundaariseen eli hypofyysi- tai hypotalamusperäiseen hypogonadismiin sekä funktionaaliseen hypogonadismiin, jossa ei voida yksiselitteisesti nimetä yksittäistä sairautta hypogonadismin aiheuttajaksi vaan se on ennemminkin seurausta potilaan yleisestä terveydentilasta. Poikkeuksen tästä jaottelusta muodostaa The Endocrine Society of Australia, joka ei tunnista funktionaalista hypogonadismia lainkaan sekä Endocrine Society, jonka mukaan funktionaalista hypogonadismia ei tulisi hoitaa missään olosuhteissa testosteronilla. (6,7)

Primaarinen hypogonadismi johtuu kivesperäisestä syystä, jolloin LH ja FSH ovat koholla. Yleisin primaarisen hypogonadismin aiheuttaja on Klinefelterin syndrooma. (8) Harvinaisempia syitä ovat mm. korjaamaton piilokiveksisyys, orkiitti, kiveksiin kohdistunut trauma, molemminpuolinen gonadektomia ja androgeenireseptorin geneettiset mutaatiot. (7)

Sekundaarinen hypogonadismi on seurausta hypotalamuksen tai hypofyysin toiminnan häiriöstä ja tällöin LH ja usein myös FSH ovat yhdessä testosteronin kanssa matalat. Sekundaarinen hypogonadismi voi johtua synnynnäisistä GnRH-eritykseen vaikuttavista oireyhtymistä (mm. Kallmann, CHARGE, Prader-Willi), tuumorista (esim. prolaktinooma),

hemokromatoosista, hypofyysin traumasta, lääkkeitä (opioidit, glukokortikoidit, androgeenideprivaatio), anabolisista steroideista, runsaasta tupakoinnista tai huumeista. (7)

Sekä primaarinen että sekundaarinen hypogonadismi voidaan jakaa orgaaniseen ja funktionaaliseen hypogonadismiin. Orgaaninen hypogonadismi on suora seuraus HHT- akselin osiin suoraan kohdistuvasta sairaudesta tai tilasta ja funktionaalinen on seurausta yleissairauksista kuten ylipainosta, diabeteksesta tai metabolisesta oireyhtymästä, lääkityksistä, päihteistä. (3,9)

Hypogonadismin yleisyys

Oireisen hypogonadismin esiintyvyys vaihtelee 2,1% ja 5,7% välillä 40-79-vuotiailla miehillä kansainvälisissä aineistoissa. Ilmaantuvuus tuhatta miestä kohden vaihtelee 11.7 ja 12.3 välillä. Näistä valtaosa (83-87%) on sekundaarista hypogonadismia, joista vain noin kymmeneltä prosentilta on löydettävissä klassinen orgaaninen hypogonadismin syy, lopuilla 90%:lla taustalla on funktionaalinen hypogonadismi. Miehillä, joilla on tyypin 2 diabetes, metabolinen oireyhtymä, ylipainoa, kardiovaskulaarisairaus, COPD, munuaissairaus tai syöpä, hypogonadismi on yleisempää kuin muuten terveellä populaatiolla. Harvinaisemmista syistä yleisin on Klinefelterin syndrooma, jonka esiintyvyys on 1-2 tuhatta vastasyntyntä kohden. (10,11)

Hypogonadismin oireet

Hypogonadismin oireet ovat seurausta alentuneesta testosteronin tuotannosta ja eroavat sen mukaan, onko hypogonadismi synnynnäinen vai ilmaantunut vasta normaalin puberteetin jälkeen. Puberteetin jälkeen ilmenevässä hypogonadismissa oireet voidaan jakaa neljään kategoriaan: seksuaaliset, neuropsykologiset, fyysiset ja yleisoireet. Eri oireita esitellään tarkemmin taulukossa 1. Edellä mainituista oireista spesifisimpiä hypogonadismin suhteen ovat seksuaalioireet. (4,12,13) Prepubertaalisessa hypogonadismissa potilaat ovat eunukoidia fenotyyppiä normaalin puberteetin puuttumisen vuoksi: näillä potilailla on usein pienet kivekset, gynekomastiaa ja sekundaariset sukupuoliominaisuudet puuttuvat. (7)

Seksuaalioireet	Libidon heikkeneminen Seksuaalisten ajatusten ja aktiivisuuden väheneminen Aamuerektioiden vähyys Erektiohäiriö
Neuropsykologiset oireet	Masentunut mieliala Heikko motivaatio ja aloitekyky Heikko itseluottamus Tunnevaihtelut Huono keskittymiskyky Heikentynyt työmuisti Unihäiriöt
Fyysiset oireet	Pienentynyt lihasmassa Lihashyökköus Lisääntynyt rasvakudoksen määrä Gynekomastia Pienentyneet kivekset Karvoituksen kasvun heikkeneminen

	Selittämätön anemia Osteoporoosi Fyysinen hauraus
Yleisoireet	Väsymys Heikentynyt työkyky Kuumat aallot Kokemus yleisestä terveydentilan heikkenemisestä

Taulukko 1: Hypogonadismin oireet.

Hypogonadismin ilmeneminen eri sairaustiloissa ja ikääntyessä

Hypogonadismia esiintyy useissa sairaustiloissa, joita esitellään taulukossa 2. Lähemmin käsitellään yleisiä vastaanotoilla esiintyviä hypogonadismin syitä, oireita tai taustatekijöitä.

<i>Primaarinen hypogonadismi</i>	
<i>Orgaaniset syyt</i>	Klinefelterin oireyhtymä Piilokiveksisyys kivesten puuttuminen myotoninen dystrofia radioaktiivinen säteily kemoterapia kastraatio kivestrauma orkiitti Korkea ikä
<i>Funktionaaliset syyt</i>	Akuutti tai krooninen sairaus COVID19-infektio ketokonatsoli
<i>Sekundaarinen hypogonadismi</i>	
<i>Orgaaniset syyt</i>	Hypofyysin tai hypotalamuksen vamma, kasvain, kirurgia, trauma tai sairaus Hypofyysin varren vamma tai sairaus Hypopituatarismi Hemokromatoosi Kallmanin oireyhtymä Idiopaattinen hypogonadotrooppinen hypogonadismi

<i>Funktionaaliset syyt</i>	Opioidit Glukokortikoidit Hyperprolaktinemia Elimen vajaatoiminta Krooninen sairaus COVID-19 Aliravitsemus Ylipaino Tyypin 2 diabetes Liiallinen fyysinen harjoittelu Androgeenit, progestiinit, estrogeenit, GnRH-agonistit, finasteridi Korkea ikä
-----------------------------	---

Taulukko 2: primaarisen ja sekundaarisen hypogonadismin syitä. (9)

Ylipaino ja diabetes

Ylipaino ja sen liitännäissairaudet (DM2, metabolinen oireyhtymä) linkittyvät miesten hypogonadismiin. Ylipainon yhteys testosteronin tuotannon alenemiseen selittyy viskeraalirasvan tuottamien proinflammatoristen sytokiinien sekä testosteronin aromatisoitumisen estradioliksi kautta, jotka vaikuttavat HHT-akseliin vähentäen FSH:n ja LH:n eritystä ja siten testosteronin tuotantoa. (3) Esidiabetesta ja diabetesta sairastavilla miehillä hypogonadismin esiintyvyys on 20 - 30 %. Kun meta-analyysien aineistoa on vakioitu BMI:n suhteen, diabeteksen yhteys testosteronin alentumiseen on säilynyt merkitsevä. (14) On esitetty, että diabeteksen ja hypogonadismin yhteys olisi kaksisuuntainen. Australiassa toteutettu T4DM-tutkimus (n=1007, kaksoissokkoutettu, plasebo-kontrolloitu), jossa vastadiagnosoiduille DM2 tai heikentyneen glukoosirasituskokeen miehille, joilla vyötärön ympäryys oli yli 95cm, annettiin testosteronia tai plaseboa 2 vuoden ajan yhdessä elintapamuutosohjauksen kanssa, osoitti, että testosteronihoitoa saaneiden ryhmässä diabeteksen esiintyvyys laski enemmän verrattuna pelkkään elintapaohjaukseen. (15)

Masennus

Masennuksen oireet voivat muistuttaa hypogonadismista kärsivän oireita: DSM-V:n vaikean masennuksen oirekriteeristö A:n oireista 4/5 ovat varsin yleisiä hypogonadismista kärsivillä miehillä: alentunut mieliala, anhedonia, väsymys ja kognitiiviset häiriöt. Testosteroniarvoja ja masennuksen esiintyvyyttä on tutkittu runsaasti ja hypogonadismilla vaikuttaisi olevan yhteys vaikeiden masennusoireiden ilmaantuvuuteen. Tätä tukevat myös aiheesta tehdyt meta-analyysit. Testosteroni vaikuttaa aivojen kisspeptiiniä erittäviin neuroneihin hypothalamuksessa, amygdalassa ja hippokampuksessa. Kisspeptiinillä vaikuttaa olevan merkitys GnRH-erityksen säätelyn lisäksi aivojen serotonergisessä toiminnassa, mikä selittäisi testosteronin yhteyttä masennusoireisiin. Testosteronihoidon vaikutuksia masennukseen on tutkittu: yksittäisten tutkimusten tulokset ovat joko olleet ei-merkitseviä tai positiivisia, mutta meta-analyysit osoittavat, että testosteronilla on antidepressiivisiä vaikutuksia. Testosteronihoito on osoittautunut tehokkaaksi myös dystymiasta kärsivillä miehillä. (16)

Eturauhassyöpä

Eturauhassyövän hoitoon kuuluu usein olennaisesti androgeenideprivaatiohoito. Masennuksen esiintyvyys eturauhassyöpää sairastavilla miehillä on huomattavasti korkeampi verrattuna terveisiin miehiin. Radikaaliprostatektomia ja sädehoito lisäävät depression esiintyvyyttä eturauhassyöpäpotilailla. Kun tarkastellaan androgeenideprivaatiohoitoa (ADT) saavaa ryhmää, jolloin miesten oma testosteronituotanto on lääkkeellisesti ajettu alas, on depression ilmaantuvuus kaikkein korkeimmillaan eturauhassyöpää sairastavista, depression prevalenssi on kahdeksankertainen terveiden miesten verrokkipopulaatioon nähden. (16) Kun tarkastellaan eturauhassyövästä selvinneiden ryhmää, hypogonadismien esiintyvyyttä tässä ryhmässä käsitteleviä julkaisuja ei tullut kirjallisuushaussa esiin. Sen sijaan useampi julkaisu käsittelee testosteronihoitojen turvallisuutta eturauhassyöpää sairastaneiden hypogonadismista kärsivien miesten kohdalla: synteisinä näiden katsausten pohjalta voidaan todeta, että rajatuissa tapauksissa, kun on saatu kuratiivinen hoito paikalliseen tautiin, on hypogonadismien hoito testosteronilla turvallista. Julkaisuissa kuitenkin painotetaan tarvetta randomoiduille tutkimuksille, ennen kuin asiasta voidaan antaa virallisia suosituksia. (17–21)

Ikääntyminen

Testosteronitasojen lasku ikääntyessä on tunnettu jo pitkään. Laskun on havaittu alkavan jo 30-vuotiailla. Lasku jatkuu lopun elämää, mutta pääasiassa testosteroniarvojen lasku tapahtuu niin, että pysytään normaalilla viitealueella – 25 %:lla ikääntyneistä tulokset alittaa viitearvot, osuudessa on toki vaihtelua sen mukaan, minkä ikäisistä miehistä puhutaan (60-vuotiailla 20%, 80-vuotiailla 30%) ja mitä arvoa käytetään rajana. (12)

Lääkitys

Monet verenpaine- ja masennuslääkkeet aiheuttavat seksuaalivaihteluita, kuten erektiohäiriötä tai haluttomuutta, mutta yhteyttä hypogonadismiin ei kuitenkaan ole tutkittu. Psykoosilääkkeistä haloperidoli, risperidoni ja paliperidoni nostavat prolaktiinin pitoisuutta ja siten vaikuttavat testosteronipitoisuuksia alentavasti. Epilepsialääkkeistä maksan P450-järjestelmään vaikuttavat lääkkeet (fenytoini, karbamatsepiini, fenobarbitaali) lisäävät SHBG:n tuotantoa ja siten laskevat vapaan testosteronin pitoisuutta. Opioidit aiheuttavat miehillä pitkäaikaiskäytössä testosteronituotannon alenemista ja siten voivat aiheuttaa hypogonadismia. (9,22) Metadonikorvaushoidossa olevat miehet saattavat tarvita testosteronikorvaushoitoa metadonin aiheuttaman hypogonadismien vuoksi.

Alkoholi, tupakka, huumeet

Miesten pitkäaikainen ja runsas alkoholin käyttö aiheuttaa sekundaarista hypogonadismia sekä vaurioittaa kiveksiä oksidatiivisen stressin kautta, minkä seurauksena alkoholia runsaasti käyttävillä miehillä esiintyykin hypogonadismien oireita. Säännöllinen tupakointi heikentää miesten testosteronin tuotantoa ja voi siten myötävaikuttaa hypogonadismien syntyyn. Huumeista kannabis ja opioidit (Suomessa pääasiassa buprenorfiini) aiheuttavat pitkäaikaisessa käytössä testosteronin tuotannon heikentymistä ja siten voivat aiheuttaa hypogonadismia. (23)

Diagnostiikka

Matala testosteroniarvo yhdistettynä hypogonadismiin on merkki hypogonadismista. Miesten hypogonadismiin laboriodiagnostiikan kulmakiven muodostaa kokonaistestosteronipitoisuuden mittaaminen verestä. (7) Yleisimmin kokonaistestosteronipitoisuuden määrittämiseen käytetyt menetelmät ovat immunomäärityspohjaisia (engl. immunoassay), sillä ne ovat laajasti saatavilla ja suhteellisen halpoja. Näiden ongelmana on kuitenkin epätarkkuus ja epäluotettavuus erityisesti matalilla testosteroniarvoilla, joilla hypogonadismikin todetaan. Massaspektrometripohjaiset menetelmät (esim. nestekromatografiassa massaspektrometri) ovat matalillakin arvoilla luotettavia ja siksi tarkempia ja suositeltavia, mutta saatavuus ja hinta voivat olla rajoittavia tekijöitä. (24,25) Immunomääritykseen perustuva testi maksaa noin 30€, kun taas massaspektrometripohjaisten testien hinnat ovat noin 100€.

Vapaa testosteroni käsitteenä tarkoittaa verenkierrossa olevan testosteronin määrää, joka ei ole sitoutuneena mihinkään kuljettajaproteiiniin (SHBG, CBG, albumiini), ja sen ajatellaan ”vapaan testosteronin hypoteesin” mukaisesti välittävän testosteronin biologiset vaikutukset ja siten sen mittaaminen on merkityksellistä, erityisesti, jos kokonaistestosteroni on ”matala normaali.” Todellisen vapaan testosteronin mittaaminen tapahtuu nestekromatografiassa massaspektrometrillä yhdistettynä tasapainodialyysiin, mutta koska tämän menetelmän saatavuus on huono, hyödynnetään laboratorioissa laskentakaavoja, jotka tuottavat laskennallisen arvion vapaasta testosteronista käyttäen mitattuja kokonaistestosteronin ja SHBG:n määriä. Laskentakaavoja, jotka ottavat huomioon myös albumiinin ja CBG:n, on myös olemassa, mutta Suomessa on yleisimmin käytössä Vermeulenin kaava, joka käyttää vain kokonaistestosteronia ja SHBG:tä. SHBG:n pitoisuuteen, ja siten myös vapaan testosteronin pitoisuuteen veressä vaikuttavat olennaisesti ikääntyminen, paino, maksasairaudet, HIV, DM2, hyper- ja hypotyreoosi, nefroottinen syndrooma ja useat lääkkeet (androgenit, estrogeenit, tamoksifeeni, glukokortikoidit, statiinit, epilepsialääkkeet). Matala SHBG yhdessä matalahkon kokonaistestosteronin kanssa voi osaltaan selittää miksi joillain potilailla matalilla testosteroniarvoilla ei ilmene oireita, sillä vapaa testosteroni voi olla täysin normaali. Vapaan testosteronin määrittäminen parantaakin diagnostista tarkkuutta hypogonadismissa, vähentäen sekä yli- että alidiagnostiikkaa. (25,26)

Kansainvälisissä hoitosuosituksissa on vaihtelua siinä, millainen testosteroniarvo katsotaan normaaliksi. European Association of Urology (EAU) esittää vuoden 2021 hoitosuosituksessaan, että kokonaistestosteroni <12nmol/L on luotettava raja LOH-hypogonadismiin toteamiseen. (10) The British Society for Sexual Medicine (BSSM) esittää vuoden 2023 hoitosuosituksessaan, että potilas, jolla kokonaistestosteroni <12nmol/L tai vapaa testosteroni <225pmol/L tarvitsee testosteronihoitoa ja suosittelevat 8–14 nmol/L arvoilla vähintään puolen vuoden mittaista testosteronihoitokokeilua oireisilla potilailla. (9) Society for Endocrinology (SE) esittää 2021 hoitosuosituksessaan hypogonadismiin rajaksi 8 nmol/L ja ikääntymisen yhteydessä 11 nmol/L, jos vapaa testosteroni <220pmol/L. (7) European Association of Andrology (EAA) esittää vuoden 2020 suosituksessaan, että kokonaistestosteroni <8 nmol/L tarkoittaa todennäköistä hypogonadismia, ja kun 8-12 nmol/L, diagnostiikkaprotokolla ohjaa tarkistamaan vapaan testosteronin yhdessä LH:n ja prolaktiinin kanssa – mikäli vapaa testosteroni on matala, on potilaalla hypogonadismi. (13) The International Society for Sexual Medicine esittää 2015 suosituksessaan, että jos testosteroni on alle 8 nmol/L on hypogonadismi todennäköinen ja että 8–12 nmol/l arvoilla on

hoitokokeilu arvioinnin mukaan aiheellinen. (27) Canadian Medical Associationin (CMA) 2015 julkaisema hoitosuositus ei anna raja-arvoja, mutta suosittaa hoitokokeilua, mikäli biomarkerit ovat epäselvät. (28) American Urological Associationin (AUA) hoitosuosituksessa esitetään hypogonadismin rajaksi 9.2 nmol/L. (29) The Endocrine Society of Australia (ESA) ei esitä erillistä rajaa hypogonadismin toteamiseen, vaan viittaa tulosten tulkinnan osalta massaspektrometrillä mitattuihin normaaleihin viitearvoihin (esim. terveillä 21–35-vuotiailla miehillä 10,4–30,1 nmol/l). (6)

Poikkeavan testosteronimittauksen toistoa 1–4 viikon päästä suosittaa kaikki muut paitsi CMAJ. Lähes kaikki suositukset ohjaavat tarkastamaan laskennallisen vapaan testosteronin - erityisesti, jos ollaan viitealueen raja-alueella – poikkeuksen tästä muodostaa ESA, joka ei anna mitään painoarvoa vapaan testosteronin laskennalliselle arvioinnille, vaan pitää sitä liian epätarkkana menetelmänä. Täydentävinä tutkimuksina ensimmäisen matalan arvon jälkeen suositellaan LH:n, FSH:n ja prolaktiinin tutkimista primaarisen ja sekundaarisen hypogonadismin erottamiseksi sekä mahdollisen prolaktinooman poissulkemiseksi.

Lopuksi

Miesten hypogonadismi on moninaisen oirekuvan omaava sairaus, jonka taustalla voivat olla useat eri tekijät. Seksuaalioireet ovat tyypillisimmät hypogonadismiin linkittyvät oireet, jotka potilaan lopulta vastaanotolle ajavat, mutta myös muut mahdolliset oireet on hyvä pitää mielessä, sillä nekin voivat haitata elämänlaatua huomattavasti. Diagnostista haastetta tuo testosteronimittausten tulkinta – varsinkin kun hoitosuosituksissa on jonkin verran vaihtelua siinä, mikä tulkitaan normaaliksi ja mikä hoitoa vaativaksi tasoksi. Riskinä on, että hoidosta merkittävästi mahdollisesti hyötyvät potilaat jäävät ilman asianmukaista hoitoa.

Lähteet

1. Gerald T, Raj G. Testosterone and the Androgen Receptor. *Urologic Clinics of North America* [Internet]. 1. marraskuuta 2022;49(4):603–14. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0094014322000519>
2. Handelsman DJ. History of androgens and androgen action. Vsk. 36, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2022.
3. Louters M, Pearlman M, Solsrud E, Pearlman A. Functional hypogonadism among patients with obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Int J Impot Res* [Internet]. 13. marraskuuta 2022;34(7):714–20. Saatavissa: <https://www.nature.com/articles/s41443-021-00496-7>
4. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Androgens and male sexual function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. heinäkuuta 2022;36(4):101615. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X22000021>
5. Warren AM, Grossmann M. Haematological actions of androgens. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. syyskuuta 2022;36(5):101653. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X22000409>
6. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, ym. Endocrine society of Australia position statement on male hypogonadism (Part 1): Assessment and

- indications for testosterone therapy. *Medical Journal of Australia*. 15. elokuuta 2016;205(4):173–8.
7. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, Barth JH, MacKenzie F, Wilkes S, ym. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 22. helmikuuta 2022;96(2):200–19. Saatavissa: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.14633>
 8. Thirumalai A, Anawalt BD. Epidemiology of Male Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 1. maaliskuuta 2022;51(1):1–27. Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35216709>
 9. Hackett G, Kirby M, Rees RW, Jones TH, Muneer A, Livingston M, ym. The British Society for Sexual Medicine Guidelines on Male Adult Testosterone Deficiency, with Statements for Practice. *World J Mens Health*. 2023;41.
 10. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, ym. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol* [Internet]. 1. syyskuuta 2021;80(3):333–57. Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34183196>
 11. Piha J. Testosteronivaje. Teoksessa: Brusila P, Kero K, Piha J, Räsänen M, toimittajat. *Seksuaalilääketiede*. Duodecim; 2020. s. 389–412.
 12. Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in ageing men. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 10. joulukuuta 2022;23(6):1139–50. Saatavissa: <https://link.springer.com/10.1007/s11154-022-09763-4>
 13. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, ym. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. Vsk. 8, *Andrology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. s. 970–87.
 14. Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. *Andrology* [Internet]. 29. helmikuuta 2023;11(2):204–14. Saatavissa: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.13367>
 15. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, ym. 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 Endocrinol* [Internet]. tammikuuta 2021;9(1):32–45. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858720303673>
 16. Hauger RL, Saelzler UG, Pagadala MS, Panizzon MS. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary–gonadal axis in depression in ageing Men. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 22. joulukuuta 2022;23(6):1259–73. Saatavissa: <https://link.springer.com/10.1007/s11154-022-09767-0>
 17. Rajan P, Tharakan T, Chen R. Safety of androgen therapy in men with prostate cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. syyskuuta 2022;36(5):101628. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X2200015X>

18. Bart AS, Van Hoof A, Badre-Hume R, Selvarajah J, Robillard K, Albala DM. Testosterone therapy in prostate cancer: is it still a controversy? *Curr Opin Urol* [Internet]. 1. marraskuuta 2022;32(6):598–606. Saatavissa: <https://journals.lww.com/10.1097/MOU.0000000000001039>
19. Natale C, Carlos C, Hong J, Khera M, Baum N, Raheem OA. Testosterone Therapy After Prostate Cancer Treatment: A Review of Literature. *Sex Med Rev* [Internet]. 1. heinäkuuta 2021;9(3):393–405. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2050052120301414>
20. Welén K, Damber JE. Androgens, aging, and prostate health. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 24. joulukuuta 2022;23(6):1221–31. Saatavissa: <https://link.springer.com/10.1007/s11154-022-09730-z>
21. Choi EJ, Xu P, el-Khatib FM, Huynh LM, Yafi FA. Hypogonadism and its treatment among prostate cancer survivors. *Int J Impot Res* [Internet]. 12. toukokuuta 2021;33(4):480–7. Saatavissa: <http://www.nature.com/articles/s41443-020-00387-3>
22. Vuola T. Lääkkeiden seksuaaliset vaikutukset. Teoksessa: Brusila P, Kero K, Piha J, Räsänen M, toimittajat. *Seksuuallilääketiede*. Duodecim; 2020. s. 552–64.
23. Niemelä S. Päihteet ja seksuaaliterveys. Teoksessa: Brusila P, Kero K, Piha J, Räsänen M, toimittajat. *Seksuuallilääketiede*. Duodecim; 2020. s. 576–84.
24. Guzelce EC, Galbiati F, Goldman AL, Gattu AK, Basaria S, Bhasin S. Accurate measurement of total and free testosterone levels for the diagnosis of androgen disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1. heinäkuuta 2022;36(4):101683. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X22000707>
25. King B, Natale C, Hellstrom WJG. Testosterone Assays. *Urologic Clinics of North America* [Internet]. 1. marraskuuta 2022;49(4):665–77. Saatavissa: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0094014322000568>
26. Narinx N, David K, Walravens J, Vermeersch P, Claessens F, Fiers T, ym. Role of sex hormone-binding globulin in the free hormone hypothesis and the relevance of free testosterone in androgen physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 7. marraskuuta 2022;79(11):543. Saatavissa: <https://link.springer.com/10.1007/s00018-022-04562-1>
27. Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, ym. The International Society for Sexual Medicine’s Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *J Sex Med* [Internet]. 1. elokuuta 2015;12(8):1660–86. Saatavissa: <https://academic.oup.com/jsm/article/12/8/1660/6966813>
28. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, Assimakopoulos P, Axler J, Collier C, ym. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *Can Med Assoc J* [Internet]. 8. joulukuuta 2015;187(18):1369–77. Saatavissa: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.150033>
29. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, ym. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *Journal of Urology*. 1. elokuuta 2018;200(2):423–32.