

Sent debuterende testosteronmangel – Late onset hypogonadism (LOH)

Mikkel Fode, Rikke Bølling Hansen, Thomas Maigaard, Per Christensen, Jens Sønksen

Andrologisk Gruppe, Dansk Urologisk Selskab, september 2013

Indledning

Testosteron er det mest betydningsfulde androgene hormon hos manden. 95 % bliver produceret i Leydig cellerne i testiklerne og resten bliver produceret binyrebarken. Den testikulære produktion er afhængig af pulsatil udskillelse af gonadotropin-releasing hormone (GnRH) fra hypothalamus og luteniserende hormon (LH) fra hypofysen. Dette betyder at testosteron secerneret følger en daglig rytme med de højeste niveauer tidligt om morgenen og de laveste niveauer først på aftenen. Dette er specielt relevant hos yngre mænd, idet niveauet med alderen bliver mere jævnt over døgnet. I blodet findes testosteron overvejende proteinbundet, enten til sex hormon bindende globulin (SHBG) (50 % -70 %) eller bundet til albumin (30 % - 50 %). Det resterende findes som frit testosteron (ca. 2 %). Biotilgængeligt testosteron defineres som frit testosteron + albuminbundet testosteron idet testosteron hurtigt kan frigives fra albumin. En del af testosteronet bliver omdannet til dihydrotestosteron (DHT) af 5-alfa-reduktase i målcellerne, mens andet bliver omdannet til estradiol af P450 aromatase bl.a. i fedtceller. Testosteron virker direkte og via disse 2 metabolitter. Alle 3 stoffer øver negativ feedback på sekretionen af LH og FSH. Testosteronfølsomhed er relateret til antallet af CAG repeats i androgenreceptoren. Jo flere CAG repeats der forekommer, jo svagere er følsomheden. Dette kan forklare hvorfor det samme T niveau kan udtrykke sig forskelligt klinisk hos forskellige mænd. Hos raske mænd findes en naturlig regulering af systemet idet variationer i CAG-repeat-længde kompenseres af LH sekretion [1] således at testosteronniveauet bliver højere hvis følsomheden for hormonet er lav. Hos mænd i testosteronbehandling kan det derimod resultere i store forskelle klinisk respons.

Hypogonadisme

Hypogonadisme er betegnelsen for en tilstand med dysfunktionelle testikler. I sin egentlige betydning inkluderer ordet hypogonadisme både nedsat sædproduktion og nedsat testosteron. I praksis – og i resten af disse anbefalinger – anvendes ordet udelukkende til at beskrive nedsat testosteron.

Hypogonadisme kan opstå hvis der er defekter på hypothalamus-hypofyse-testikel-aksen. Dysfunktion på det testikulære niveau betegnes primær hypogonadisme mens dysfunktion af hypothalamus/hypofysen kaldes sekundær hypogonadisme eller hypogonadotrop hypogonadisme. . Testosteron er afgørende for drengebørn både i forhold til deres føtale udvikling og for en normal pubertet, herunder udviklingen af sekundære køns karakteristika. Derfor kan hypogonadisme også opdeles i føtal hypogonadisme, præ-pubertal hypogonadisme og sent debuterende hypogonadisme. Sent debuterende hypogonadisme defineres som et vedvarende og symptomgivende lavt testosteron-niveau hos mænd der allerede har gennemgået deres pubertet.

Forekomst af sent debuterende hypogonadisme

Populationsbaserede studier har vist at total testosteronniveauet falder med 0,4-2 % om året efter 40-års alderen mens frit og biotilgængeligt testosteron falder endnu mere [2-5]. Det er dog langt fra alle mænd der udvikler klinisk betydende hypogonadisme . Afhængig af alder og cut-off-værdier varierer de fundne prævalencer af biokemisk testosteronmangel mellem 7 % og 49% hos ældre mænd [6]. Det er dog ikke afklaret om dette i sig selv har betydning og der er en indbygget faldgrube i at reference-niveauet alene er baseret på målinger hos yngre mænd. Desuden kan androgenreceptorens følsomhed have betydning som beskrevet ovenfor. Der er derfor international konsensus om, at diagnosen late onset hypogonadisme (LOH) kræver et nedsat total testosteron-niveau samtidig med forekomsten af specifikke symptomer i form af nedsat libido. Andre symptomer, der kan relateres til hypogonadisme men ikke er specifikke er: erektil dysfunktion, nedsat livskvalitet, humørændringer, nedsat muskelmasse og øget fedtmasse samt osteoporose [7]. Patienter med hypogonadisme kan have et eller flere af disse symptomer. I et stort europæisk studie der har brugt en definition med kombinationen af nedsat total testosteron og kliniske symptomer, har man fundet at forekomsten af hypogonadisme er ca. 2 % hos mænd over 40 år, mens den stiger markant med alderen [8;9]. Således var forekomsten af hypogonadisme /LOH 0,1 % for mænd i 40'erne og 5,1% for mænd i 70'erne [9].

Hypogonadisme er også associeret til overvægt, insulinresistens/diabetes, dyslipidæmi og hypertension – dvs. komponenterne af det metaboliske syndrom [10-13]. Nogle studier har endda fundet, at det omtalte aldersbetingede fald i testosteron er afhængigt af forekomsten af disse livsstilsproblemer men LOH ses også uafhængigt af disse tilstande.

Patofysiologi og ætiologi

Sent debuterende hypogonadisme kan i nogle tilfælde skyldes veldefineret sygdom i hypothalamus-hypofyse-gonade akse. Mulige sygdomme inkluderer hypofyseadenom, hæmokromatose, og endokrine forstyrrelser. Desuden falder testosteron ved både akut og kronisk sygdom og lavt testosteron er associeret med øget kardiovaskulær dødelighed, cancer dødelighed og samlet dødelighed [14-16] samt med nyresygdom [17;18] og lungesygdom [19]. Endelig kan testosteron nedsættes af flere forskellige typer medicin inklusiv kemoterapi, glucocorticoider og opioider samt ved alkoholmisbrug og psykisk stress [20].

Anden sygdom skal derfor udelukkes før det videre forløb. Ændringer i SHBG kan også forårsage ændringer i kroppens testosteronbalance. Her gælder det, at SHBG forøges med hyperthyroidisme, østrogener, leversygdom, anti-epileptisk medicin og tamoxifenbehandling. Omvendt nedsættes SHBG ved hypothyroidisme, androgenbehandling (og misbrug), hyperprolactinæmi, forhøjet væksthormon, hypercortisonæmi og corticosteroider. Disse tilstande og medikamenter skal derfor også have in mente.

I de fleste tilfælde er patofysiologien bag sent debuterende hypogonadisme dog ikke fuldstændig forstået. Baggrunden menes dog at være en global dysfunktion af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen [21]. Således falder antallet af leydig celler i testiklerne, mens de tilbageværende cellers evne til at reagere på LH nedsættes. Desuden bliver hypofysens LH produktion mere uregelmæssig således at der ikke kan kompenseres for leydigcellernes nedsatte respons. Samtidig stiger SHBG, hvilket vil sige, at frit og biotilgængeligt testosteron falder yderligere.

Det diskuteres hvorvidt det er komponenterne i det metaboliske syndrom der forårsager et fald i testosteron eller om lavt testosteron er en risikofaktor for udviklingen af det metaboliske syndrom. Således har nogle studier fundet at testosteron faldt mest over tid hos mænd med diabetes eller komponenter af det metaboliske syndrom mens andre studier har vist at lavt testosteron kan være en prædikator for udviklingen af metaboliske forstyrrelser [2;22-29]. Det er desuden veletableret, at kastrationsbehandling i forbindelse med prostatacancer kan føre til udvikling af det metaboliske

syndrom og diabetes [30]. De modstridende fund antyder, at der er tale om at testosteron og komponenterne af det metaboliske syndrom gensidigt kan påvirke hinanden således at der bliver skabt en ond cirkel.

Dog findes der – i forhold til ikke-kastrerede mænd - flest forklaringer på hvordan komponenterne af det metaboliske syndrom kan nedsætte testosteron. En af disse forklaringer er at aromataseaktivitet i fedtvæv kan omdanne testosteron til østrogen. Ud over den direkte testosteronnedsættelse dette medfører, virker østrogen også hæmmende på gonadotropin-udskillelsen ved hjælp af negativ feed-back. En anden forklaring er, at generaliseret inflammation i kroppen ved type 2 diabetes påvirker hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen negativt [31;32]. Endelig er det vigtigt at notere sig, at leverens SHBG produktion nedsættes ved overvægt og hyperinsulinæmi [33]. Således hænger det omtalte fald total testosteron muligvis sammen med et fald i SHBG. Dette kan forklare, at total testosteron er mere påvirket af det metaboliske syndrom end frit testosteron i flere af de citerede studier.

Symptomer og kliniske konsekvenser

Det kliniske billede kan være meget varierende og de fleste symptomer er uspecifikke og har andre mulige årsager. Endvidere er der generelt ikke tale om at diverse symptomer nødvendigvis opstår ved testosteronmangel, men snarere at sandsynligheden for deres forekomst stiger med faldende testosteronniveau. De hyppigste symptomer er reduceret libido, erektil dysfunktion og reducerede natlige rejsninger [7;9]. Med hensyn til erektil dysfunktion bør det dog nævnes, at associationen er kontroversiel, idet flere store populationsstudier ikke har vist en sammenhæng mellem resjningsfunktion og testosteronniveau [34-37]. Andre symptomer og fund, der er associeret med sent debuterende testosteronmangel inkluderer: træthed, tab af energi, tab af muskelmasse, øgning i fedtmasse, nedsat kropsbehåring, nedsat sindsstemning og depression, irritabilitet, hedeture, nedsat fertilitet, forsinket ejakulation, nedsat mængde af ejakulat, søvnforstyrrelser, og muligvis reduceret kognitiv funktion [9;38-41].

Osteoporose

Det er fundet at incidensen af hypogonadisme er stærkt forøget hos osteoporotiske mænd mens knogletab er stærkt accelereret hos mænd med hypogonadisme [42]. Testosterons virkning på knoglemassen foregår hovedsageligt gennem aromatisering til østrogen, der hæmmer

knogleresorptionen. Desuden spiller testosteron formentlig også en selvstændig rolle, da det hurtigste knogletab ses hos mænd, der har en kombination af lavt østrogen og lavt testosteron [42].

Testosteron og kardiovaskulær sygdom

I tillæg til disse symptomer er en mulig association mellem hypogonadisme, kardiovaskulær sygdom og samlet mortalitet af stor klinisk interesse. Det er dog kontroversielt hvorvidt lavt testosteron udgør en selvstændig risikofaktor, når man kontrollerer for andre kardiovaskulære risikofaktorer og der findes modstridende rapporter i litteraturen. I en nylig metaanalyse af 18 populationsstudier fandt man at lavt testosteron samlet set var forbundet med en lille forøgelse af både samlet dødelighed og af kardiovaskulær dødelighed [15]. Imidlertid var der stor heterogenitet mellem studierne og flere af dem viste ikke en forøget risiko. En anden stor metaanalyse fandt, ligeledes en beskedent association mellem lavt total testosteron og udviklingen af kardiovaskulær sygdom og død [43]. Denne analyse afslørede dog, at lavt testosteron ikke var en risikofaktor hos midaldrende mænd, men at den forøgede risiko hovedsageligt var til stede hos mænd over 70 år. En mulig forklaring på disse modstridende resultater kan findes i et observationelt studie af 1475 mænd, hvor lavt testosteron var associeret med senere kardiovaskulær mortalitet men ikke morbiditet [44]. Det antyder, at lavt testosteron muligvis ikke forårsager kardiovaskulær sygdom men at risikoen for at kardiovaskulær sygdom får en dødelig udgang er forøget ved testosteronmangel. Dette støttes af, at lavt testosteron er associeret med øget skrøbelighed og nedsat modstandsdygtighed over for sygdom hos ældre mænd [45].

Endvidere passer det med, at kastrationsbehandling hos prostatacancerpatienter angiveligt kun udgør en øget risiko for kardiovaskulær død hos mænd, der har en høj risiko for kardiovaskulær sygdom, når de sættes i behandling [46]. En anden mulig forklaring på aldersdiskrepansen er, at en hypogonadal tilstand må være til stede meget længe, før den får kardiovaskulære konsekvenser. Endelig er det muligt, at lavt testosteron har forskellig betydning i forskellige individer, hvilket kan udvaske resultaterne af de forskellige studier. Således er det muligt, at lavt testosteron kan være en beskyttelsesmekanisme ved kronisk sygdom idet et lavt testosteronniveau nedsætter organismens energiforbrug. I den sammenhæng har et nyligt studie fundet, at lavt testosteron var en risikofaktor for udviklingen af kardiovaskulær sygdom hos normalvægtige, mens et lavt testosteronniveau var associeret med en lavere forekomst af kardiovaskulær sygdom hos overvægtige mænd [47].

Udredning

Udredning for hypogonadisme bør iværksættes hos patienter med relevante symptomer og hos patienter med diabetes og/eller det metaboliske syndrom. På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for at mænd med kardiovaskulær sygdom skal screenes for testosteronmangel da associationen er usikker og de kliniske konsekvenser ukendte.

I anamnesen spørges ind til de symptomer, der er beskrevet ovenfor. Da symptomerne ikke er specifikke, bør deres forekomst i første omgang blot tjene til at gøre lægen opmærksom på, at der måske er tale om hypogonadisme og man bør forsøge at afdække eventuelle andre årsager til symptomerne. En række spørgeskemaer er udviklet til at screene for testosteronmangel, men desværre er specificiteten af samtlige af disse skemaer så lav, at de ikke kan anbefales i klinisk praksis [48;49]. I udredningen af hypogonadisme er det vigtigt at være opmærksom på, at symptomerne er uafhængige af tilstandens ætiologi. Dette betyder at man må være omhyggelig med at udelukke andre tilstande som beskrevet ovenfor. Ved mistanke om hypogonadisme spørges derfor ind til nuværende og tidligere sygdom, samt medicin og eventuel brug af illegale stoffer inklusiv anabole steroider for at identificere eventuelle årsager til hypogonadisme [7].

Med hensyn til den objektive undersøgelse kan det være svært at identificere egentlige tegn på , da man som oftest ikke har et referenceniveau for den enkelte patient. Man bør dog undersøge for nedsat testikelstørrelse (vha. orchidometer eller ultralyd), ændret testikulær konsistens, ændret hårfordeling, fedtfordeling og gynækomasti [7]. I tillæg kan en lille prostata og lavt PSA tal være et tegn på hypogonadisme hos yngre mænd [50]. Den objektive undersøgelse bør også indeholde måling af blodtryk og BMI samt vurdering af abdominal fedme. Hos patienter hvor hypogonadisme senere bekræftes, bør der undersøges for dyslipidæmi og insulinresistens og der bør screenes for osteoporose.

Biokemiske målinger

Det diskuteres bredt hvilket testestoronniveau der bør betragtes som normalt idet testestoronfølsomheden varierer mellem individer [51]. For at komplicere sagen yderligere er det muligt at måle på både total testosteron, frit testosteron og biotilgængeligt testosteron som beskrevet ovenfor. I klinisk praksis er der dog enighed om, at total testosteron kan benyttes som udgangspunkt [7]. Hvis der er tvivl om diagnosen eller hvis der er grund til at mistænke forhøjede SHBG niveauer (f.eks. ved overvægt eller høj alder), kan man enten måle eller udregne frit

testosteron. Udregning kan foretages hvis man kender total testosteron, SHBG og albumin idet værdierne kan indtastes på hjemmesiden <http://www.issam.ch/freetesto.htm>. Beregnet frit testosteron er vist at korrelere godt med målte niveauer og da metoden er væsentligt billigere, bør den som udgangspunkt benyttes.

På grund af døgnvariationer bør måling af testosteron altid foretages mellem kl. 7.00 og kl. 11.00 og hvis den første måling viser et nedsat niveau bør den gentages med samtidig måling af SHBG og albumin mindst en uge senere. Man bør aldrig foretage testosteronmåling ved samtidig akut sygdom, da niveauet som beskrevet vil være midlertidigt nedsat.

Et total testosteronniveau over 12 nmol/l kan betragtes som normalt mens et niveau under 8 nmol/l må betragtes som nedsat [9;52;53]. Hvis niveauet ligger mellem 8 og 12 nmol/l er det usikkert hvorvidt der er tale om hypogonadisme. I disse tilfælde kan frit testosteron give et fingerpeg om diagnosen idet et niveau under 240 pmol/L tyder på hypogonadisme [52]. Alternativt kan man forsøge med testosteronbehandling i en periode på 3-6 måneder og se om dette afhjælper symptomerne. Det er vigtigt at behandlingen i disse tilfælde tages op til genovervejelse baseret på de kliniske resultater. I den sammenhæng er det muligt, at der findes forskellige grænseværdier for forskellige symptomer på testosteronmangel således at nogle symptomer opstår tidligere (altså ved højere testosteronniveauer) end andre.

Hvis testosteron er nedsat uden sikker årsag, bør man måle LH og prolaktin for at screene for hypofysesygdom. Dette er specielt relevant hos yngre normalvægtige mænd. Det er vigtigt, at mistanke om hypofysetumorer bliver fulgt op i tilfælde af lavt testostosterone i kombination med lavt LH eller forhøjet prolaktin.

Uafhængigt af årsagen bør hypogonadale patienter undersøges for dyslipidæmi og insulinresistens og der bør screenes for osteoporose.

Behandling

Såfremt der findes anden sygdom som årsag til hypogonadismen, bør denne naturligvis behandles.

Det er også væsentligt at notere sig, at symptomatisk hypogonadisme ikke nødvendigvis er en vedvarende tilstand. Således fandt man i et prospektivt kohortestudie, at 55 % af de initialt hypogonadale mænd genvandt normale T niveauer over 8 års follow up [20]. Dette understreger

vigtigheden af ikke at måle testosteron i forbindelse med anden sygdom og i at gentage sine målinger før man drager konklusioner.

Ved sent debuterende hypogonadisme uden kendt årsag bør man i første omgang adressere de livsstilsfaktorer, der kan være associeret med den nedsatte testosteron. Ved overvægt bør man således anbefale omlægning af livsstil og vægttab, idet dette kan have en positiv virkning på både testosteronniveau og den kardiovaskulære og metaboliske risikoprofil. Med hensyn til testosteron er det vist, at et vægttab på 10 kg eller mere kan forøge både total testosteron og frit testosteron [54;55] og hos svært overvægtige er der også vist en væsentlig forhøjelse af testosteron ved fedmekirurgi [56;57]. Dog er det tvivlsomt, hvorvidt mindre vægttab har effekt [58;59].

Egentlig testosteronsubstitution kan tilbydes i kombination med livsstilsændringerne eller initieres hvis livsstilsændringer ikke er relevante eller tilstrækkelige. Her er det vigtigt at understrege, at substitution udelukkende bør initieres ved en kombination af relevante symptomer og nedsat testosteron og samtidig fravær af kontraindikationer (se nedenfor). I den sammenhæng er målet at genskabe et normalt testosteroneniveau (total testosterone > 12 nmol/l) samt at eliminere symptomerne og derved forbedre patientens livskvalitet.

Indikationer og effekt

Seksuel dysfunktion

Testosteronsubstitution er overbevisende vist at kunne forbedre nedsat libido hos hypogonadale mænd [60;61]. Effekten i forhold til erektil dysfunktion er derimod mere usikker. I den sammenhæng har en stor meta-analyse af 17 randomiserede studier vist en moderat forbedring af rejsningsfunktionen med større effekt ved de laveste testosteronniveauer [61]. En nyere meta-analyse [60] kunne ikke bekræfte denne overordnede effekt, men når man inddelte studierne efter deltagerens alder viste det sig, at der var god effekt hos yngre hypogonadale mænd, mens testosteronsubstitution ikke havde effekt på rejsningsfunktionen hos mænd over 50 år. Denne diskrepans kan muligvis forklares med, at testosteronmangel kan være den eneste årsag til ED hos yngre mænd, mens sandsynligheden for konkurrerende årsager stiger med alderen. Derfor administreres testosteron ofte i kombination med en PDE5-hæmmer. I den sammenhæng er det i øvrigt værd at være opmærksom på, at både prækliniske og kliniske studier har vist, at

hypogonadisme muligvis kan reducere effekten af PDE5-hæmmere mens testostérons substitution kan forbedre effekten [62-65]. Det er dog ikke alle studier der har kunnet bekræfte effekten af denne kombinationsbehandling og den har muligvis kun effekt hos mænd med meget lave testostéronniveauer (< 3 nmol/l) [66-68]. Der findes ingen randomiserede studier, der har undersøgt effekten af testostérons substitution på forsinket ejakulation. Optimal effekt af testostérons substitution på seksuelle parametre indtræder generelt i løbet af 3-6 måneder [69].

I praksis betyder ovenstående fund, at testostérons substitution må betragtes som en god behandling for nedsat libido, mens effekten af substitution på andre seksuelle problemer bør monitoreres tæt i klinisk praksis. Hvis effekten udebliver, må man overveje at seponere behandlingen.

Effekt på andre symptomer

Behandling med testosteron er vist at kunne have en gavnlig – om end begrænset – effekt på kropssammensætningen. Således har en meta-analyse af 17 randomiserede studier vist, at mænd mellem 50 og 75 år tabte 1,6 kg fedtmasse (95 % CI: 0,6 – 2,5) over gennemsnitligt 9 måneder svarende til en reduktion i fedtmassen på 6,2 % [70]. Samtidig blev deres muskelmasse forøget med gennemsnitligt 1,6 kg (95 % CI: 0,6 – 2,6) svarende til en forøgelse på 2,7 %.

Om den forøgede muskelmasse resulterer i en egentlig væsentlig forbedring i fysisk formåen er usikkert baseret på den nuværende litteratur [71;72]. Til gengæld viser 2 metaanalyser af randomiserede studier, at testostérons substitution kan sænke fasteglukose, øge insulin sensitiviteten og sænke kolesterol og triglycerider hos både diabetikere (n=228 fulgt i 32 uger) og mænd med det metaboliske syndrom (n=306 fulgt i 58 uger) [73;74]

Det vides ikke om der er en effekt af testosteronbehandling på kardiovaskulær sygdom og død. Umiddelbart ville en sådan effekt virke logisk pga. effekterne på metaboliske parametre, og flere kortvarige interventionsstudier antyder at testosteron også kan have direkte positive effekter på det kardiovaskulære system. Kortvarig testosteronbehandling reducerer perifer karmodstand og hjertets arbejdskapacitet kan forbedres hos mænd med kongestiv hjertesvigt. Endvidere forårsager suprafysiologiske doser af testosteron, der injiceres i koronararterierne vasodilatation, øget blodtilførsel til hjertet og en akut forbedring i arbejdskapaciteten hos mænd med stabil hjertesygdom [75]. Kiniske studier af længere varighed er dog nødvendige for endeligt at afklare

spørgsmålet om testosterons virkning på karsystemet. Således kan det ikke udelukkes at testosteron har en skadelig virkning på endothelceller, idet studier med fysiologiske koncentrationer har vist så blandede resultater, at det er svært at sige om den samlede effekt er gavnlige eller skadelig [76]. I tillæg kan der være en teoretisk bekymring om, at aromatisering af testosteron til østrogen (specielt i overvægtige individer) kan skabe kardiovaskulære problemer. Langvarige kliniske studier er nødvendige for at afklare disse spørgsmål endeligt.

Osteoporose

En række studier har overbevisende vist, at testosteronsubstitution kan øge knogletætheden hos hypogonadale mænd [70;77]. Effekten var tiltagende over mindst 3 år i behandling. Desværre er det ikke undersøgt om testosteronsubstitution kan reducere frakturrisikoen.

Sindsstemning og energi

En stor randomiseret undersøgelse har vist, at testosteronsubstitution kan nedsætte vrede, irritabilitet, sorg, træthed og nervøsitet mens energi og generelt velvære forbedres [78]. I tillæg har flere andre randomiserede studier vist, at energiniveauet kan øges hos hypogonadale mænd, når de behandles med testosteron [75]. Testosteron har dog næppe en effekt på egentlig depression [79].

Samlet set kan testosteronsubstitution benyttes ved seksuel dysfunktion, nedtrykt sindsstemning og reduceret energiniveau. Desuden tyder det på, at testosteron i kombination med ændret livsstil kan have positiv effekt på kropssammensætning og metaboliske forandringer, ligesom behandling formentlig kan reducere osteoporose. De konkrete kliniske effekter i forhold til funktionsniveau, udvikling af kardiovaskulær sygdom og frakturrisiko er dog ikke kendt og yderligere studier afventes før endelige konklusioner kan drages.

Det skal understreges, at der findes store begrænsninger og modsætninger i litteraturen omkring testosteronsubstitution, og at det er svært på forhånd at identificere den ideelle kandidat til behandlingen. I mange situationer med kombinationen af hypogonadale symptomer og reduceret testosteron kan det dog være indiceret at forsøge behandling. I den sammenhæng er det vigtigt at monitorere den kliniske effekt, der generelt kan forventes i løbet af 3-6 måneder.

Forsigtighedsregler og kontraindikationer

Ifølge EAUs guidelines (http://www.uroweb.org/gls/pdf/17_Male_Hypogonadism_LR.pdf) gælder følgende kontraindikationer ved testosteronbehandling:

- Prostatacancer
- PSA > 4 ng/mL
- Brystkræft
- Alvorlig søvn apnoe
- Mandlig infertilitet
- Haematokrit > 50%
- Alvorlig LUTS forårsaget af benign prostata hyperplasi.

Flere af disse kontraindikationer er dog blevet udfordret og fortjener nogle kommentarer.

I forhold til **aktiv prostatacancer** gælder det, at der findes en række indirekte beviser for at testosteronbehandling kan være problematisk. Disse relaterer sig til at testosteron metabolitten DHT fungerer som vækstoffaktor for prostataceller og til at der er en overlevelsesgevinst ved kastrationsbehandling ved avanceret prostatacancer og i forbindelse med stråleterapi for sygdommen. Desuden er det vist, at hæmning af DHT produktion kan nedsætte risikoen for prostatacancer [80;81]. Omvendt har forskere påpeget, at det ikke er muligt at vise en korrelation mellem serum testosteron og forekomst af prostatacancer [82;83]. Med hensyn til egentlig viden om testosteronbehandling hos prostatacancerpatienter er vores viden begrænset. Således findes kun 4 små studier på området [84-87]. Her har resultaterne været blandede og der findes således ikke tilstrækkelig dokumentation til at slække på kontraindikationen. Derfor må det understreges, at testosteronsubstitution fortsat er absolut kontraindiceret hos mænd med dokumenteret cancer.

Med hensyn til **udvikling af prostatacancer** under behandling med testosteron, er billedet mere tvivlsomt. Her har et mindre studie (n=40) fra 2006 vist, at testosteronniveauet ikke nødvendigvis stiger i prostatavævet ved substitution, ligesom man ikke ser histologiske ændringer over de første 6 måneders behandling [88]. Desuden har flere meta-analyser vist, at der ikke er en forøget risiko for prostatacancer i forbindelse med testosteronsubstitution [89;90]. Den generelle kvalitet af de inkluderede studier er dog lav og der er i høj grad tale om yngre patienter i studierne. Desuden var

varigheden af testosteronbehandlingen kun mellem 6 og 36 måneder, hvilket næppe er nok til at vurdere udviklingen af prostatacancer. Det må derfor understreges, at selvom der ikke er nogen evidens for at testosteron skulle forårsage prostatacancer, så findes der ikke studier der har været store og langvarige nok til at afkræfte at dette alligevel kan være tilfældet. Det betyder, at risikoen for udvikling af prostatacancer ikke er en kontraindikation for testosteronbehandling, men at patienterne skal oplyses om den teoretiske risiko. Desuden bør mænd i testosteronbehandling monitoreres for udvikling af prostatacancer.

Endnu et spørgsmål angår hvorvidt hypogonadale **mænd der tidligere er behandlet for prostatecancer** kan tilbydes testostersonsubstitution. På nuværende tidspunkt findes kun begrænset dokumentation på området i form af små observationelle studier. Resultaterne af disse studier er summeret i en oversigtsartikel af Buvat et al., og inkluderer 221 mænd, der modtog testosteronbehandling i op til 9 år (gennemsnitligt 22,7 måneder) efter radikal prostatektomi (n=179), brachytherapy (n = 31), eller stråleterapi (N = 11). Blandt disse patienter oplevede kun en enkelt PSA recidiv efter et års testosteronbehandling [6]. Baseret på de samme observationer konkluderer man i EAUs guidelines, at mænd som ikke har tegn på cancer ved 1 års opfølgning kan sættes i testosteronbehandling, såfremt der er tale om patienter i lav risiko for tilbagefald (pre-surgery Gleason < 8; pT1-2; PSA < 10 ng/mL)

(http://www.uroweb.org/gls/pdf/17_Male_Hypogonadism_LR.pdf). Dette gælder uanset behandlingsmodalitet, men det må understreges, at dokumentationen er yderst sparsom. Patienterne må derfor være informerede om den mulige risiko og det er vigtigt at monitorere patienternes PSA værdier tæt under behandlingen.

Med hensyn til **LUTS og benign prostata hyperplasi** har man ikke fundet en øget forekomst af LUTS og objektive vandladningsforstyrrelser ved testostersonsubstitution [91]. Omvendt har et mindre randomiseret studie (n=46) vist forbedringer i både symptomer og forøgelse i flow rate [92]. Større studier er nødvendige for at bekræfte dette fund, men paradoksalt kan testosteron ende med at blive en behandling, hvor det tidligere var kontraindiceret.

I forhold til **mandlig infertilitet** er det uklart hvorfor dette er beskrevet som en kontraindikation. Det er velkendt at exogen testosteron forårsager mandlig infertilitet, idet det nedsætter hypofysens produktion af FSH og LH gennem negativ feedback. Den nedsatte FSH forårsager et direkte stop

for spermatogenesisen idet denne ikke længere stimuleres. Den nedsatte LH forårsager et indirekte stop, idet testiklernes egenproduktion af testosteron nedsættes kraftigt hvormed den lokale testosteronkoncentration reduceres til trods for den generelt øgede koncentration i blodet. Således bør yngre mænd med et fertilitetsønske generelt ikke sættes i testosteronbehandling med mindre det vurderes at fordelene ved behandlingen opvejer denne ulempe. I tilfælde af sekundær hypogonadisme er det nogle gange muligt at øge testosteronniveauet og bevare spermatogenesisen ved at sætte patienten i hCG behandling i en periode. Dette betragtes som en specialistopgave. Omvendt bør den nedsatte spermatogenese ikke betragtes som et problem hvis manden ikke har et fertilitetsønske.

Med hensyn til **kardiovaskulær risiko** ved testosteronsubstitution er det vist at denne næppe er forøget på kort sigt, hvis behandlingen foregår indenfor normale retningslinjer. Således har 3 omfattende metaanalyser vist at testosteronsubstitution ikke udgjorde en risiko for hverken forøget mortalitet eller kardiovaskulær sygdom [89;91;93]. Dog var der en klar forøgelse af hæmatokritværdien, hvilket kan udgøre en tromboserisiko. Derfor må forhøjede hæmatokritværdier ved baseline betragtes som en kontraindikation til behandlingen. Desuden er det vigtigt at udvise forsigtighed hos mænd med kendt hjertekarsygdom og testosteronbehandling er kontraindiceret hos patienter med alvorlig kongestiv hjertesvigt (NYHA classes III-IV) (http://www.uroweb.org/gls/pdf/17_Male_Hypogonadism_LR.pdf). Det skal igen understreges, at metaanalyserne generelt indeholder studier af relativt lav kvalitet og af kort varighed (6-36 måneder). Derfor kan man ikke være sikker på hvordan risikoprofilen udvikler sig på længere sigt. Desuden inkluderede de fleste studier kun mænd uden væsentlig co-morbiditet. I den sammenhæng viste en randomiseret undersøgelse fra 2011, at 6 måneders behandling med testosteron gel hos 209 ældre mænd med stor co-morbiditet forøgede forekomsten af ikke-dødelige kardiovaskulære problemer (21,7% af behandlede mod 4,8% i placebogruppen) [94]. I studiet blev der dog brugt testosterdoser, der lå over de normale anbefalinger. Dette betyder at studiet ikke kan generaliseres til den normale behandling med testosteronsubstitution, men understreger samtidig at man skal være forsigtig hos skrøbelige individer og at den anbefalede dosis ikke må overskrides. Overordnet set er det nødvendigt at vurdere testostérons risikoprofil i længerevarende studier og det er nødvendigt at gennemføre flere studier med mænd i kardiovaskulær risiko for at afklare risikoen i denne gruppe.

Brystcancer er en kontraindikation for testosteronbehandling fordi testosteron kan aromatiseres til østrogen. Progression af latent cancer samt udvikling af nye tilfælde er observeret i forbindelse med testosteronbehandling [95;96]. Det skal understreges at evidensen ikke er stærk, men det vil være vanskeligt at samle tilstrækkeligt data i en så sjælden cancer. Når man sammenholder de teoretiske overvejelser med kliniske observationer må brystcancer fastholdes som kontraindikation og mænd i testosteronsubstitution skal monitoreres for udvikling af denne cancer.

Sammenhængen mellem **obstruktiv søvnapnø** og testosteronbehandling er tvivlsom og associationen synes at være baseret på studier af begrænset kvalitet [97]. Flere studier er nødvendige på området, men kontraindikationen bør næppe opretholdes på længere sigt.

Valg af behandling

Målet med testosteronsubstitution er at bringe testosteronniveauet tilbage til ca. midt i normalområdet. Suprafysiologiske niveauer bør undgås pga. mulige bivirkninger. I Danmark kan substitution foretages med oral behandling, transdermal gel eller injektioner med et af de følgende lægemidler (www.pro.medicin.dk):

- Andriol kapsler 40-80 mg dgl. fordelt på 1-2 doser. Vedligeholdelsesdosis: 120-160 mg dgl.
- Testim 5 g gel (50 mg testosteron) én gang dgl.
- Tostran gel 3 g gel (60 mg testosteron) én gang dgl. Dosis kan justeres til højst 4 g gel dgl.
- Testogel 5 g gel (50 mg testosteron) én gang dgl. Dosis kan justeres til højst 10 g gel dgl.
- Nebido 1.000 mg i.m. i glutealregionen hver 10.-14. uge. Mellem 1. og 2. dosis kan intervallet reduceres (mindst 6 uger).

Valget af behandling bør foregå i samarbejde mellem læge og patient. F.eks. kan det være en fordel at benytte kort-varende præparationer når behandlingen startes op, mens man kan skifte til depotpræparater når akutte virkninger og bivirkninger er kendt.

Oral behandling gives med Testosteronundecanoat 1-2 gange dagligt. Ved denne behandling bliver testosteroneniveauet sjældent meget højt, hvilket gør at der er få bivirkninger [98]. Det er vigtigt at tabletterne indtages med fed mad (mindst 20 mg), idet det er nødvendigt for optagelsen..

Oral behandling er nem at administrere, men der er en betydelig first-pass-metabolisme i leveren, hvilket gør at det kan være svært at opnå tilstrækkeligt højt serumniveau.

Intramuskulære testosteroninjektioner med testosteroendecanoat gives som depotbehandling idet 1.000 mg sprøjtes langsomt ind i glutealmuskulaturen hver 10-14 uge [99]. Med den rigtige dosis opnås et stabilt testosteronniveau midt i normal området i hele perioden mellem injektioner [100].

Transdermal testosteron forhandles i Danmark som gel der påsmøres ren, tør hud på skuldre, arme eller mave dagligt og giver et jævnt serumtestosteronniveau døgnet igennem [101]. Dette medfører en risiko for at testosteron gelen overføres til andre, hvilket specielt kan være et problem i forhold til børn og gravide kvinder. Det er vigtigt at være opmærksom på, at hudabsorptionen kan variere fra patient til patient. Desuden kan absorptionen nedsættes, hvis man tager bad i løbet af de første timer efter påføring.

Monitorering ved testosteronbehandling

Man bør naturligvis monitorere serum-testosteronniveauet. Dette gøres første gang 1-4 måneder efter behandlingen er initieret og dosis kan herefter justeres. Når serum-testosteron har nået det ønskede niveau, kontrolleres dette en gang årligt. Det bør også vurderes om der er klinisk effekt af behandlingen. Her kan spørges til rejsningsfunktion og morgenrejsning, libido og energiniveau. Vægt og abdominalomfang bør måles ligesom man kan vurdere om der positive virkninger på blodtryk, insulinresistens og lipider. Man bør kunne se en effekt i løbet af 3-6 måneder.

Patientens hæmatokritværdi og blodtryk bør måles løbende, idet disse parametre kan forhøjes af testosteronbehandling. Ligeledes bør patienter periodisk undersøges for udvikling af gynækomasti og brystcancer (hvilket dog forekommer yderst sjældent).

I forhold til udvikling af prostatacancer, skal mænd over 40 år have foretaget rectal eksploration og PSA måling før testosteronbehandling initieres. Undersøgelserne skal gentages efter 6 og 12 måneder og årligt herefter.

Hæmatokritværdien bør måles for at undgå polycythæmi. En stigning kan forventes efter ca. en måneds behandling, og værdien kan fortsætte med at stige herefter. Hvis værdien stiger til over 52%

bør testosteronbehandling seponeres indtil situationen er under kontrol. Det er anbefalet at foretage målinger efter 3, 6 og 12 måneder. Hvis der ikke har været væsentlige ændringer, kan man herefter nøjes med at måle niveauet årligt.

Bone Mineral Density kan måles ca. 2 år efter testosteronsubstitutionen er initieret, hvis patienten er kendt med osteoporose.

Endelige bemærkninger

Testosteronsubstitution har potentialet til at forbedre livskvaliteten hos en stor gruppe mænd. Endvidere har behandlingen muligvis positive effekter på den metaboliske og kardiovaskulære risikoprofil hos hypogonadale mænd. Dog er der tale om et yderst kompliceret område og der mangler studier af høj kvalitet, der endeligt kan afklare fordele og ulemper af testosteronsubstitution. Indtil disse studier foreligger synes det rimeligt at tilbyde testosteronbehandling til hypogonadale mænd, der ikke har kontraindikationer i form af aktiv prostatacancer, polycytæmi eller alvorlig hjertesygdom. Det er dog vigtigt at være forsigtig med behandlingen, således at man ikke opnår suprafysiologiske serumkoncentrationer af testosteron. Både behandlingseffekt og forekomst af eventuelle bivirkninger bør monitoreres tæt hos mænd, der sættes i testosteronbehandling.

Referencer

1. Huhtaniemi IT, Pye SR, Limer KL, Thomson W, O'Neill TW, Platt H et al. Increased estrogen rather than decreased androgen action is associated with longer androgen receptor CAG repeats. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):277-284.
2. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7):2737-2745.
3. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(5):1016-1025.
4. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):589-598.
5. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Phipps K, Blank J, Barrett-Connor E et al. Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1336-1344.
6. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 2013; 10(1):245-284.
7. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(5):507-514.
8. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5):1508-1516.
9. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363(2):123-135.
10. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 132(5):895-901.
11. Chang TC, Tung CC, Hsiao YL. Hormonal changes in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the hormonal relationships to abdominal adiposity. *Gerontology* 1994; 40(5):260-267.
12. 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.
13. Colangelo LA, Ouyang P, Liu K, Kopp P, Golden SH, Dobs AS et al. Association of endogenous sex hormones with diabetes and impaired fasting glucose in men: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2009; 32(6):1049-1051.

14. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(5):687-701.
15. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10):3007-3019.
16. Haring R, Volzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schofl C et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* 2010; 31(12):1494-1501.
17. Haring R, Nauck M, Volzke H, Endlich K, Lendeckel U, Friedrich N et al. Low serum testosterone is associated with increased mortality in men with stage 3 or greater nephropathy. *Am J Nephrol* 2011; 33(3):209-217.
18. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Barany P et al. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3):613-620.
19. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):68-75.
20. Araujo AB, Wittert GA. Endocrinology of the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(2):303-319.
21. Mulligan T, Iranmanesh A, Kerzner R, Demers LW, Veldhuis JD. Two-week pulsatile gonadotropin releasing hormone infusion unmasks dual (hypothalamic and Leydig cell) defects in the healthy aging male gonadotropic axis. *Eur J Endocrinol* 1999; 141(3):257-266.
22. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(1):125-131.
23. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2):549-555.
24. Mohr BA, Bhasin S, Link CL, O'Donnell AB, McKinlay JB. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(3):443-452.
25. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10):3870-3877.
26. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1036-1041.
27. Haring R, Volzke H, Felix SB, Schipf S, Dorr M, Roskopf D et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes* 2009; 58(9):2027-2031.

28. Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, Maggio M, Harman SM, Blackman MR et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9):3568-3572.
29. Haring R, Baumeister SE, Volzke H, Dorr M, Felix SB, Kroemer HK et al. Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18(1):86-96.
30. Van PH, Tombal B. Cardiovascular risk during hormonal treatment in patients with prostate cancer. *Cancer Manag Res* 2011; 3:49-55.
31. Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R, Dhindsa S, Ghanim H, Dandona P. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(10):2289-2294.
32. Watanobe H, Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology* 2003; 144(11):4868-4875.
33. Chubb SA, Hyde Z, Almeida OP, Flicker L, Norman PE, Jamrozik K et al. Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(6):785-792.
34. Beutel ME, Wiltink J, Hauck EW, Auch D, Behre HM, Brahler E et al. Correlations between hormones, physical, and affective parameters in aging urologic outpatients. *Eur Urol* 2005; 47(6):749-755.
35. Rhoden EL, Teloken C, Mafessoni R, Souto CA. Is there any relation between serum levels of total testosterone and the severity of erectile dysfunction? *Int J Impot Res* 2002; 14(3):167-171.
36. Kupelian V, Shabsigh R, Travison TG, Page ST, Araujo AB, McKinlay JB. Is there a relationship between sex hormones and erectile dysfunction? Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2006; 176(6 Pt 1):2584-2588.
37. Marberger M, Wilson TH, Rittmaster RS. Low serum testosterone levels are poor predictors of sexual dysfunction. *BJU Int* 2011; 108(2):256-262.
38. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4335-4343.
39. Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L et al. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med* 2008; 5(8):1991-1998.
40. Berglund LH, Prytz HS, Perski A, Svartberg J. Testosterone levels and psychological health status in men from a general population: the Tromso study. *Aging Male* 2011; 14(1):37-41.
41. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, Moceri VM, Felker B, Kivlahan DR. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(2):162-167.

42. Cauley JA, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Ensrud KE, Bauer DC et al. Sex steroid hormones in older men: longitudinal associations with 4.5-year change in hip bone mineral density--the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4314-4323.
43. Ruige JB, Mahmoud AM, De BD, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart* 2011; 97(11):870-875.
44. Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Fisher AD, de VG et al. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7(4 Pt 1):1557-1564.
45. Hyde Z, Flicker L, Almeida OP, Hankey GJ, McCaul KA, Chubb SA et al. Low free testosterone predicts frailty in older men: the health in men study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7):3165-3172.
46. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011; 306(21):2359-2366.
47. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A et al. Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: results from a cohort of subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011; 8(7):2098-2105.
48. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai-Pour HR, Grobbee DE, van der Schouw YT. Low testosterone concentrations and the symptoms of testosterone deficiency according to the Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) and Ageing Males' Symptoms rating scale (AMS) questionnaires. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74(4):488-494.
49. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(6):703-711.
50. Corona G, Boddi V, Lotti F, Gacci M, Carini M, de VG et al. The relationship of testosterone to prostate-specific antigen in men with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7(1 Pt 1):284-292.
51. Zitzmann M. Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy. *Pharmacogenomics* 2009; 10(8):1341-1349.
52. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8):2430-2439.
53. Vesper HW, Bhasin S, Wang C, Tai SS, Dodge LA, Singh RJ et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 2009; 74(6):498-503.
54. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(3):208-215.

55. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res* 2003; 11(6):689-694.
56. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos K, Zbar A, Makri GG, Alexiou D. Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res* 1998; 30(1):43-47.
57. Rao SR, Kini S, Tamler R. Sex hormones and bariatric surgery in men. *Gend Med* 2011; 8(5):300-311.
58. Daly RM, Dunstan DW, Owen N, Jolley D, Shaw JE, Zimmet PZ. Does high-intensity resistance training maintain bone mass during moderate weight loss in older overweight adults with type 2 diabetes? *Osteoporos Int* 2005; 16(12):1703-1712.
59. Pritchard J, Despres JP, Gagnon J, Tchernof A, Nadeau A, Tremblay A et al. Plasma adrenal, gonadal, and conjugated steroids following long-term exercise-induced negative energy balance in identical twins. *Metabolism* 1999; 48(9):1120-1127.
60. Bolona ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(1):20-28.
61. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(4):381-394.
62. Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med* 2006; 3(3):382-404.
63. Morelli A, Corona G, Filippi S, Ambrosini S, Forti G, Vignozzi L et al. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J Endocrinol Invest* 2007; 30(10):880-888.
64. Filippi S, Vignozzi L, Morelli A, Chavalmane AK, Sarchielli E, Fibbi B et al. Testosterone partially ameliorates metabolic profile and erectile responsiveness to PDE5 inhibitors in an animal model of male metabolic syndrome. *J Sex Med* 2009; 6(12):3274-3288.
65. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(5):632-638.
66. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004; 172(2):658-663.
67. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med* 2011; 8(1):284-293.
68. Spitzer M, Basaria S, Travison TG, Davda MN, Paley A, Cohen B et al. Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157(10):681-691.

69. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(5):675-685.
70. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(3):280-293.
71. Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(6):1134-1143.
72. Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, Singh AB, Dzekov C, Dzekov J et al. Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(11):1991-1999.
73. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2011; 34(6 Pt 1):528-540.
74. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011; 8(1):272-283.
75. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2010; 7(4 Pt 2):1627-1656.
76. McGrath KC, McRobb LS, Heather AK. Androgen therapy and atherosclerotic cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(1):11-21.
77. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6):2011-2016.
78. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(10):3578-3583.
79. Pope HG, Jr., Amiaz R, Brennan BP, Orr G, Weiser M, Kelly JF et al. Parallel-group placebo-controlled trial of testosterone gel in men with major depressive disorder displaying an incomplete response to standard antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(2):126-134.
80. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3):215-224.
81. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(13):1192-1202.
82. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999; 80(7):930-934.
83. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(3):170-183.

84. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, Sweeney M, Avila D, Jr., Khera M. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011; 185(4):1256-1260.
85. Morales A. Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: a word of caution and suggestions for a registry. *BJU Int* 2011; 107(9):1369-1373.
86. Ferreira U, Leitao VA, Denardi F, Matheus WE, Stopiglia RM, Netto NR, Jr. Intermittent androgen replacement for intense hypogonadism symptoms in castrated patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9(1):39-41.
87. Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S, Symanowski J, Vogelzang NJ. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU Int* 2010; 105(10):1397-1401.
88. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(19):2351-2361.
89. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6):2560-2575.
90. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009; 21(1):9-23.
91. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(11):1451-1457.
92. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, Iijima M, Fukushima M, Maeda Y et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male* 2011; 14(1):53-58.
93. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, Sideras K et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(1):29-39.
94. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363(2):109-122.
95. Medras M, Filus A, Jozkow P, Winowski J, Sicinska-Werner T. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96(3):263-265.
96. Thomas SR, Evans PJ, Holland PA, Biswas M. Invasive breast cancer after initiation of testosterone replacement therapy in a man--a warning to endocrinologists. *Endocr Pract* 2008; 14(2):201-203.
97. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med* 2007; 4(5):1241-1246.
98. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5(3):427-448.

99. Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010; 31(5):457-465.
100. Saad F, Kamischke A, Yassin A, Zitzmann M, Schubert M, Jockenhel F et al. More than eight years' hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Asian J Androl* 2007; 9(3):291-297.
101. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009; 4:397-412.