

The treatment of late-onset hypogonadism

Geç başlayan hipogonadizmde tedavi

Oktay Üçer, Bilal Gümüş

ABSTRACT

Late-onset hypogonadism (LOH) in aging men is a clinical and biochemical syndrome caused by an age-related decline in testosterone. Despite published in guidelines and recommendations, uncertainty surrounds the profile of clinical symptoms as well as the biochemical threshold of diagnosis. The only evidence-based treatment of late-onset hypogonadism is testosterone replacement therapy. The actual available evidence of the long-term risks and outcomes of testosterone-replacement therapy remains very limited, and carefully designed placebo-controlled trials of testosterone administration to assess the risks and benefits of such a therapy are required. Until such evidence is available, testosterone treatment should be restricted to elderly men with very low testosterone levels in the presence of clinical symptoms, and the advantages and disadvantages need to be accurately assessed. Careful monitoring of potential side effects is necessary. The purpose of this review is to discuss what is known and what remains unclear with respect to the benefits and risks of testosterone replacement treatment.

Key words: Aging male; late onset hypogonadism; testosterone replacement therapy.

ÖZET

Geç başlayan hipogonadizm yaşlanmaya bağlı testosterondaki azalmanın neden olduğu klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Kılavuzlarda yayınlanmasına rağmen klinik semptom profili ve biyokimyasal eşik değerleri net değildir. Geç başlayan hipogonadizmin kanıta dayalı tek tedavisi testosteron replasman tedavisidir. Testosteron replasman tedavisinin uzun süreli risk ve sonuçlarına ait mevcut kanıta dayalı bilgiler sınırlıdır ve bu konuda plasebo kontrollü çalışmalar dizayn edilmektedir. Mevcut haliyle testosteron replasman tedavisi, klinik semptomu olan ve testosteron seviyesinde net olarak düşüklük saptanan yaşlı hastalarda avantaj ve dezavantajları tartılarak uygulanmalıdır. Ayrıca olası yan etkilerden dolayı dikkatli olarak takip edilmelidir. Bu derlemedeki amacımız testosteron replasman tedavisindeki risk ve faydalar hakkında ne bilip ne bilmediğimizi tartışmaktır.

Anahtar kelimeler: Geç başlayan hipogonadizm; testosteron replasman tedavisi; yaşlanan erkek.

Department of Urology,
Faculty of Medicine, Celal Bayar
University, Manisa, Turkey

Submitted:
06.07.2013

Accepted:
27.08.2013

Available Online Date:
24.03.2014

Correspondence:
Oktay Üçer
Department of Urology,
Faculty of Medicine, Celal Bayar
University, Manisa, Turkey
Phone: +90 505 211 46 18
E-mail: uceroktay@yahoo.com

©Copyright 2014 by Turkish
Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Uluslararası Androloji Derneği (ISA), Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Derneği (ISSAM) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından geç başlayan hipogonadizm (GBH) yaşlanmaya bağlı erkeklerde oluşan klinik ve biyokimyasal bir sendrom olarak tanımlanmıştır.^[1] Biyokimyasal olarak serum testosteron düzeyinde azalmayla kendini gösteren bu sendromun kliniğinde çoklu organ etkilenmesine bağlı semptomlar ve yaşam kalitesi bozukluğu görülebilir.^[2] Fiziksel, sosyal, psikolojik ve kognitif fonksiyonları etkileyen bu sendrom için andropoz, erkek klimakteriyum, ADAM (yaşlanan erkekte androjen yetmezliği) ve PADAM (yaşlanan erkekte kısmi androjen yetmezliği) gibi adlar kullanılsa da günümüzde en yaygın kullanılan ve tavsiye edilen terminoloji “geç başlayan hipogonadizm”dir.^[3]

Yaşlı kişi (65 yaş üzeri) sayısı 1900’lü yıllardan bu yana 10 kat artmıştır ve gelecekte de artarak devam edeceği ön görülmektedir. Yaşlı popülasyondaki bu artış sağlıklı yaşlanma konusunu gündeme getirmiştir.^[4] Kadınlarda ovariyen hormonlardaki üretimin hızlı düşüşüne bağlı meydana gelen menapoz semptomları 50 yaşından sonra sık görülmektedir.^[5] Dolayısıyla menopozetioloji ve tanısı geçmiş yıllarda araştırılmış ve tedavi protokolleri belirlenmiştir. Erkeklerdeki GBH, daha yavaş seyirli olması ve semptomların farklılığı nedeniyle yaşlı popülasyonun giderek arttığı günümüzde yeni irdelenmeye başlanmıştır. Tanı ve tedavi standartları oluşturulmaya çalışılmakta, ayrıca kronik hastalıklarla da birlikteliği araştırılmaktadır. Biyokimyasal olarak 40 yaşından sonra erkeklerde yıllık olarak total testostero-

nun %0,8, biyoaktif testosteronun ise %1,6 oranında düştüğü gösterilmiştir.^[6] Total testosterondaki düşüşün biyoaktif veya serbest testosterona oranla daha az olmasının nedeni, yaşlanmayla birlikte seks hormon bağlayıcı globülindeki (SHBG) artış olarak düşünülmektedir.^[3] Bu hastalarda hipogonadizm sıklığı; 40-59 yaş aralığında %2-30, 60-69 yaş aralığında %20-45, 70-79 yaş aralığında %34-70 ve 80 yaş üzerinde ise erkeklerin çoğunluğunda bulunduğu şeklinde bildirilmiştir.^[7]

Fizyopatoloji

Yaşlanmayla birlikte adrenal bez (özellikle androjenlerde) ve testislerdeki hormon üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yaşlanan erkekte testosteronun diüurnal ritmik salınımı bozulmakta ve luteinize hormon ve insan koryonik gonodotropinine testosteronun cevabı da genellikle azalmaktadır. Tüm bunlar testosteronun yaşlanmayla azalmasında birer etkenidir. Testisteki Leydig hücre düzeyinde yaşlanmanın etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise; hücre düzeyinde steroidogenik yetenek ve bazı enzimlerde yaşlanmayla birlikte azalma olduğu ve bunun testosteron üretimindeki azalmayla bağlantısı olduğu bulunmuştur.^[8]

Semptomlar ve sorgu formları

Geç başlayan hipogonadizm tanısı için klinik semptomlar ve bunu destekleyen biyokimyasal veriler mutlaka olmalıdır. Kılavuzlarda yer alan GBH'un en yaygın semptomları Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu semptomlardan en az birinin olması ve total testosteronda düşüklüğün saptanması GBH tanısı için yeterlidir.^[9] Bahsedilen semptomlar total testosterondaki azalmaya ilaveten yaşlanmanın direkt etkisiyle de meydana gelmektedir. Testosteron seviyesindeki azalma en sık libidoda azalmaya sebep olurken, aynı zamanda cinsel aktivite ve sabah sertliğinde azalmaya ve erektil disfonksiyona da neden olmaktadır.^[10] Bu semptomları daha iyi değerlendirebilmek ve tedavi takibinde kullanmak için farklı semptom sorgu formları dizayn edilmiştir. Short Form-36 (SF-36),^[11] European Male Aging Study (EMAS),^[12] ADAM sorgu formu,^[13] International Index Erectile Function (IIEF)^[14] ve Aging Males' Symptoms Questionnaire (AMS-Q)^[15] sık kullanılan sorgu formlarıdır. Bu formlardan GBH için en sık kullanılan ve Türkçe'ye de valide edilmiş olan AMS-Q'dır.^[16] Toplam 17 sorudan oluşan AMS-Q psikolojik, somatik ve seksüel olmak üzere 3 alt gruptan oluşmuştur. Dolayısıyla bu formla semptomların şiddeti yanı sıra tipini de belirlemek mümkündür. Testosteron replasman tedavisinden (TRT) sonra hastalığın iyileşmesini göstermede bu formun duyarlılığının %73,6, özgüllüğünün ise %70,4 olduğu saptanmıştır ve özellikle bu hastalarda tedavi sonrası takipte kullanılabileceği önerilmektedir.^[17]

Biyokimyasal değerlendirme

Geç başlayan hipogonadizm hastalarında biyokimyasal olarak serumda testosteron değerleri bakılmalıdır. Tüm kılavuzlar testosteron serum örneğinin sabah (8:00-10:00) ve en az iki defa alınması konusunda hemfikirler. Total testosteron seviyesi

8 nmol/L (231 ng/dL)'nin altında olan semptomatik kişilerde eksik testosteronun yerine konulması önerilmektedir. Total testosteronun 12 nmol/L (346 ng/dL) seviyesinin üzerinde olmasının ise yeterli düzeyde testosteron olduğunu gösterdiği genel kabul görmüş bir bilgidir. Total testosteronun 8 ve 12 nmol/L arasında olan hastalarda ise tipik GBH semptomlarının varlığında tedavinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir.^[9] Özellikle semptomatik GBH hastalarında sadece total testosteron bakılması tanıda yetersiz olabilir. Total testosteronun %50'lik kısmı albumine bağlı, %45'i SHBG ve geri kalan küçük bir kısmı serbest dolaşan testosterondur. Vücutta aktif çalışan yani biyoaktif testosteron albumine bağlı ve serbest testosterondan oluşmaktadır. Yaşlanmayla SHBG artacağından biyoaktif testosteron düşse bile total testosteron seviyesi normal olabilir. Dolayısıyla bu tür semptomatik ve total testosteron seviyesi normal veya 8-10 nmol/L arasında olan hastalarda tanıyı desteklemesi için serbest testosteron ve biyoaktif testosteron (www.issam.ch/freetesto.htm adresinden hesaplanabilir) bakılması önerilmektedir.^[3,18] Serbest testosteron değerinin 225 pmol/L (6,5 ng/dL)'nin altında olması bu tür düşük-normal total testosteronlu hastalar için hipogonadizm lehine güçlü bir göstergesidir.^[19] Biyoaktif testosteron için ise bu eşik değer 281 pg/mL olarak verilmektedir.^[20]

Tedavi

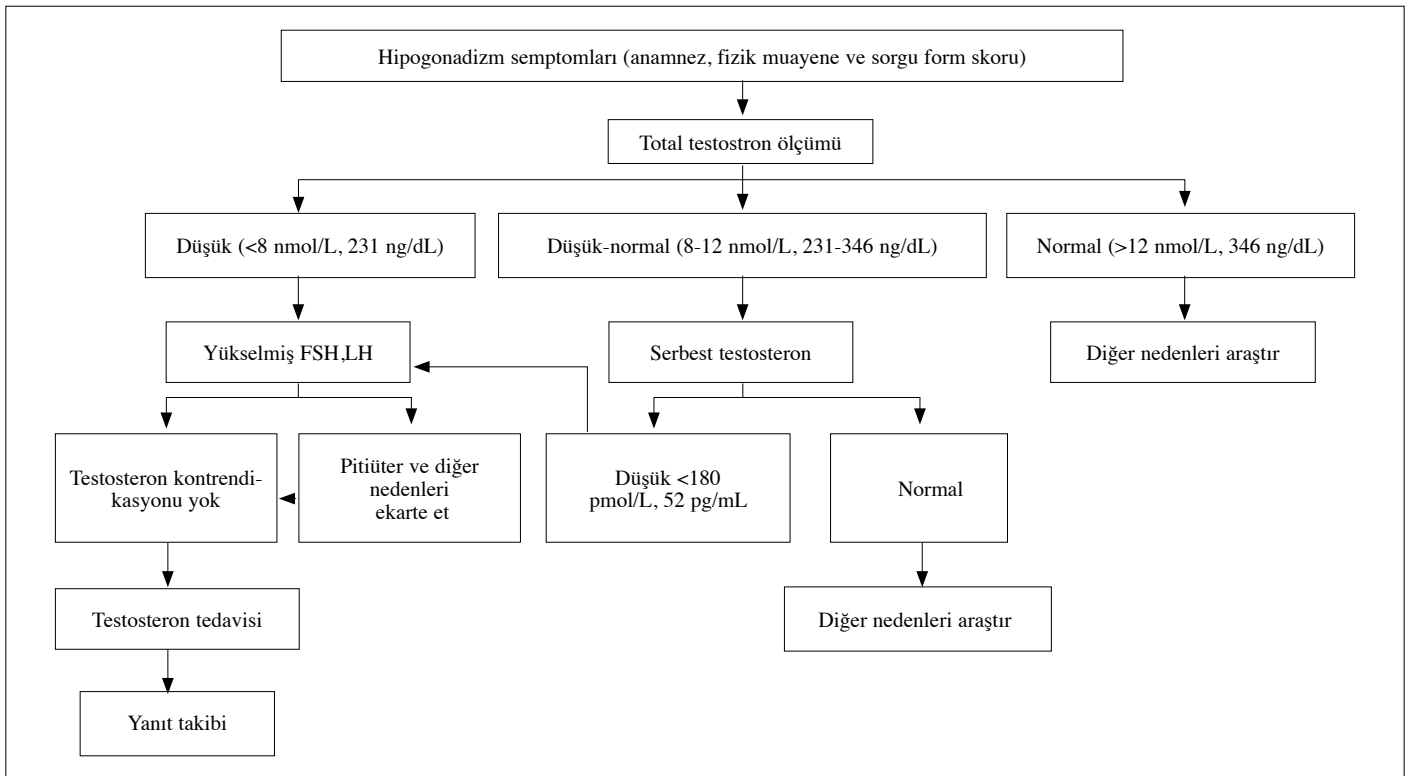
Geç başlayan hipogonadizm tanısındaki zorluklar, tedavi uygulanacak hastaların seçimine de yansımaktadır. Tablo 1'de verdiğimiz semptomların bulunduğu ve AMSQ ile değerlendirdiğimizde GBH düşündüğümüz hastalarda testosteron seviyesi bakıp, düşüklük saptadıklarımıza hormon takviyesi yapılması önerilmektedir.^[18] Bu hastalar için maalesef TRT endikasyonunu koymak pratikte bu kadar kolay olmamaktadır. Yukarıda bahsedilen hasta tipik bir GBH hastasıdır ve kontrendikasyonu yoksa TRT başlanabilir. Ancak bu hastaların bir kısmında şikayetler olmasına rağmen testosteron seviyesi normal çıkmakta, bir kısım hastanın ise testosteron seviyesi düşük olmasına rağmen herhangi bir şikayeti bulunmamaktadır. Bu geniş hasta profili GBH etyolojisinde tek faktörün testosteron düşüklüğü olmadığını göstermekte ve dolayısıyla TRT endikasyonu koymamızı zorlaştırmaktadır. Tüm bu sebeplerden ve olası yan etkilerinden dolayı TRT'ye eskiden sıcak bakılmazken, günümüzde bu konuyla ilgili çalışmalar yapılmakta, tedavi için algoritmalar geliştirilmekte ve TRT'yi bu konuyla

Tablo 1. LOH'da görülen en yaygın semptomlar^[9]

Semptomlar
Libido azalması
Kas kitle ve gücünde azalma
Kemik mineral dansitesinde azalma ve osteoporoz
Yaşama gücünde azalma
Depresif ruh hali
Vücut yağlanmasında artış

Tablo 2. Testosteron replasman tedavisini tavsiye eden klavuzların incelenmesi[18]

ISSAM	Endokrin Derneği
Kişisel uzman görüşü	Kanıt dayalı klavuz tavsiyeleri
1996 Morales ve arkadaşları	2006 Endokrin derneği klinik pratik kılavuzu
	2010 Endokrin derneği klinik pratik kılavuzu
ISSAM'ın kurumsal tavsiyeleri	
2002 ISSAM	
2004 ISSAM, ISA, EAU ve KOSAR	
2006 Korean J Aging Male	
2008 Korean J Androl	
Kanıt dayalı klavuz tavsiyeleri	
2008 ISA, ISSAM, EAU, EAA ve ASA	
2009 Park NC. Korean J Androl	
ISSAM: Uluslararası Yaşlanan Erkek Çalışma Derneği; ISA: Uluslararası Androloji Derneği; EAU: Avrupa Üroloji Derneği; EAA: Avrupa Androloji Derneği; ASA: Amerika Androloji Derneği; KOSAR: Kore Yaşlanan Erkek Araştırma Derneği	

**Şekil 1. Yaşlanan erkekte hipogonadizm tanı algoritması**

ilgilenen dernekler önermektedirler (Tablo 2). GBH tanı ve tedavisi için oluşturulmuş güncel bir algoritma Şekil 1'de verilmiştir.^[18]

Tedavi seçenekleri

Geç başlayan hipogonadizm tedavisindeki amaç eksik olan testosteronun yerine konulmasıdır. TRT dışında önerilen kanıt dayalı bir tedavi yoktur. Bu tedaviyle GBH hastalarında öncelikle

beklediğimiz, libido ve erektil disfonksiyonda iyileşme sağlamaktır.^[21] Teorik olarak, kullanacağımız ürünün doğal, endojen ve hormonun fizyolojik seviyesini sürdürebilen özellikte olması, ayrıca aktif metabolitinin ise önemli yan etkilerinin olmaması ve güvenli olarak kullanılabilmesi, tüm bunların yanı sıra semptomları da gidermesi gerekmektedir. Ne var ki, yukarıda sayılan özelliklerin hepsini sağlayan ürün günümüzde bulunmamaktadır.^[18] TRT için kullanılan testosteron formları, kullanış şekilleri ve

Tablo 3. Geç başlayan hipogonadizm için yeni testosteron replasman tedavisi rejimleri[18]

Veriliş şekli	Formül	Etken madde	Doz	Avantajları	Dezavantajları
Oral	Kapsül	Testosteron undekanoat	40 mg 4/gün	Kullanım kolaylığı	Değişen serum seviyeleri, yüksek DHT/T oranı
Bukkal	Biyoadeziv tablet	Testosteron	30 mg 2/gün		Dişeti ile ilgili yan etki (%16)
		Testosterone önantat	250 mg 1/2-3 hafta		T seviyesinde değişiklikler
İntra-musküler	Yağlı süspansiyon	Testosteron sipiyonat	200 mg 1/2 hafta		
		Testosteron undekanoat	1000 mg 1/2-3 ay	Uygulama sıklığının az olması	Volüm fazlalığı (4ml)
Subkutenöz	Pellet/çubuk	Testosteron	3-6 (her birinde 200 mg) 1/6 ay	Uygulama sıklığının az olması	Cerrahi işlem gereksinimi
	Skrotal yama		10-15 mg, 1/gün	Tedaviyi sonlandırma kolaylığı	Yüksek DHT/T oranı
Transdermal	Non-skrotal yama	Testosteron	2.5-5 mg, 1/gün	Tedaviyi sonlandırma kolaylığı, kullanım kolaylığı	Doku iritasyonu
	Jel		1%, 10g/gün	Kullanım kolaylığı, iyi doku toleransı	İlişkide bulaşma potansiyeli

tedavi rejimleri Tablo 3’de verilmiştir. Bu konuda oluşturulmuş standart bir tedavi şekli yoktur. Hastanın ve hekimin isteği, maliyet, uygulanacak formun avantaj ve dezavantajları değerlendirilerek uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir.^[18]

Eksojen verilen testosteronun hipotalamo-hipofizer-testiküler aksta meydana getirdiği negatif feedback etki ve testosteronun formlarına bağlı oluşacak riskler ve yan etkilerden daha sonra bahsedilecektir. TRT’ye bağlı oluşacak bu olumsuzluklar nedeniyle GBH tedavisi için başka alternatifler aranmaktadır. Bu tedavilerden güncel olanı anti-östrojen tedavidir. Klomifen sitrat gibi östradiyolreseptörlerine zayıf bağlanan dolayısıyla negatif feedback etkiyle hipotalamo-hipofizer aksı uyaran ve endojen testosteronun salınımını artıran etken maddeler araştırılmıştır. Eskiden haftada 3 kez 50 mg kullanılırken, güncel bir çalışmada günlük 25 mg 3 aylık tedavi şeklinde kullanılmıştır. Tedavi sonucunda ortalama testosteron değerinin 310 ng/dL’den 669 ng/dL’ye yükseldiği gösterilmiştir. Çalışma sonuçları etkinlik (özellikle libidoda iyileşme) ve yan etki açısından olumlu bulunmuş, ancak ileri çalışmalar önerilmiştir.^[22]

TRT’nin faydaları

Testosteron düzeyini normal seviyelere çıkarmak hipogonadizmin etkilerinin çoğunu iyileştirebilir. TRT; hastanın kendini iyi ve enerjik hissetmesini sağlar, duygu durumuna, seksüel fonksiyonlarına, vücut kitle ve kas yapısına, kardiyovasküler sistemine, kemik mineral dansitesine ve eritopoiezisolumlu etkileri vardır (Tablo 4). Testosteronun tüm bu olumlu etkilerinden dolayı son yıllarda kullanımında artış saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde 1993’den beri testosteron ürünlerindeki satışta %500 artış olduğu bildirilmiştir.^[23]

Seksüel istek, fonksiyon ve performansta iyileşme

Erkekteki normal seksüel fonksiyon psikolojik, nörolojik, vasküler ve endokrin faktörlerden oluşan kompleks bir olaydır.^[24] Yaş, prostat hiperplazisi, vücut kitle indeksi, diyabet, kronik hastalıklar (kalp hastalığı, hipertansiyon), ilgili medikasyon, depresyon ve anksiyetenin seksüel bozukluğa neden oldukları ve birbirinden bağımsız olarak seksüel fonksiyonu etkiledikleri birçok çalışmada gösterilmiştir.^[25] Yaşlanmayla testosteronda meydana gelen düşüşün cinsel istekte azalmaya neden olduğu ve TRT ile anlamlı düzelme saptandığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^[26,27] Erektile fonksiyon ile testosteron seviyesi arasında ise net bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^[28] Yeni bir çalışmada ise; yaşlanmayla birlikte erkeklerde testosteron seviyesindeki azalma ile cinsel semptomların ilişkisi belirlenmiş, ancak bu ilişki testosteron seviyesi 8nmol/l’nin altında olanlarda net olarak gösterilmiştir.^[29]

Yaşlı hipogonadal hastalardaki cinsel isteksizliğin TRT sonrası iyileştiği yukarıda bahsedildiği gibi birçok çalışmada bildirilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmaların meta analizinde de hipogonadal erkeklerde tedavi sonrası libidonu anlamlı iyileştiği gösterilmiş ancak, oral ajanlarda tutarsız cevap alındığına da ayrıca dikkat çekilmiştir.^[30] Diğer bir dikkat çekilen nokta ise; testosteron seviyesi düşük-normal seviyede olan kişilerdeki tedaviye yanıtın anlamsız ve tutarsız olduğudur.^[31] Bu tutarsızlığın nedeni olarak; düşük-normal total testosteron seviyesi olan kişilerdeki bioaktif testosteronun değişik değerlerde olabileceği düşünülmüştür.^[18]

Tablo 4. Yaşlanan erkekte testosteron replasman tedavisi ve olası faydaları^[28]

Testosteron replasman tedavisinin olası faydaları	Testosteron replasman tedavisinin uygulaması
Vücut yapısına etkisi	
Kas kitlesinde iyileşme	
Yağ kitlesinde azalma	Düşük travma kırığı veya osteoporozu olan kişilerde tedavinin 1-2 yıl sonrasında lomber spinal, femur boynu ve pelvisin kemik mineral dansitesi
Orta veya zayıf yaşlı kişilerde kas gücünde artış	
Lomber spinal kemik mineral dansitesinde olası az fayda	
Seksüel fonksiyon	
Tedavi öncesi düşük testosteron seviyesi olan hastalarda pozitif seksüel etki	Tedavi başlangıcında 3. ve 6. ayda sonrasında yıllık değerlendirme Eretil disfonksiyon tedavisini ayrıca değerlendir
Duygu durum ve yaşam kalitesi	
Tedavi öncesi düşük testosteron seviyesi olan hastalarda duygu durumuna olumlu etki	Tedavi başlangıcında 3. ve 6. ayda sonrasında yıllık değerlendirme
Yaşam kalitesine anlamlı etkisi bulunamamış	
Tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom komponentleri	
HbA1c ve insülin direnci üzerine küçük pozitif etki (karşıt görüşlü birkaç bulgu da mevcut)	Spesifik tavsiye yok

Geç başlayan hipogonadizm hastalarında erektile fonksiyondaki bozukluğun tek sebebinin testosterondaki azalmaya bağlı olmadığı, yaşlanmanın ve ilave hastalıkların ereksiyonu vasküler düzeyde etkilediği ve dolayısıyla tek başına testosteron tedavisinin yetersiz kaldığı veya tutarsız sonuçlar elde edildiğinden yukarıda bahsedilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı bu hasta grubunda erektile disfonksiyon tedavisinde TRT ile PDE5 inhibitörlerinin birlikte kullanımı gündeme gelmiştir.^[18] Hayvan çalışmaları ve insan hücre kültürü araştırmalarında; hipogonadizmde erektile disfonksiyonun patogenezinin periferik mekanizmada önemli bir bozukluğa neden olduğu gösterilmiştir.^[32] Testosteronun özellikle penisteki düz kas hücreleri üzerine olumlu etkisi olduğu, ayrıca kastrasyon sonrası meydana gelen testosteron yetmezliğinde düz kas yapının azaldığı ve yerini konnektif matriks dokuya bıraktığı saptanmıştır.^[33] Testosteronun olumlu olarak nitrik oksit sentaz transkripsiyonunda artış sağladığı, fakat aynı zamanda PDE5 ekspresyonunu da artırdığı gösterilmiştir.^[34,35] Kısacası testosteronun erektile fonksiyon üzerine etkisi çok karmaşık ve halen tartışmalı bir konudur. Zaten normal sağlıklı popülasyonda hipogonadizm ile erektile disfonksiyon arasında anlamlı bir bağlantı bulunamaması da bunu desteklemektedir.^[27] Tüm bunlardan dolayı erektile disfonksiyonu olan GBH hastalarında testosteron ve PDE5 inhibitörlerinin birlikte kullanımı gündeme gelmiştir.^[36] Klinik çalışmalar özellikle PDE5 inhibitörlerine dirençli hipogonadizmli hastalarda kombinasyon tedavisini planlamışlardır. Ancak GBH hasta grubu yaşlı hastalardan ve ilave hastalıkları olan kişilerden oluştuğu için kombinasyon tedavisi için hedef kitleyi oluşturmada zorluklar yaşanmıştır. Uzun süreli ve homojen gruplarla yapılacak ileri çalışmalarda kombinasyon tedavisinin etkinliği ve endikasyon grubunun daha iyi belirleneceği önerilmiştir.^[37]

Kemik Mineral Dansitesine etkileri

Osteoporoz sadece yaşlı kadınların bir hastalığı olarak görülse de yaşlanan erkekte de önemli bir sağlık sorunudur. Hatta kalça kırıklarının mortalite oranları erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazladır.^[38] Birçok çalışmada testosteronun ve östradiyolün erkek kemik mineral dansitesine direk etkisi olduğu ve buna bağlı hipogonadizmde %50 kalça kırığı, %20 ise semptomatik vertebra kırığı olduğu bildirilmiştir.^[39] Erkeklerde de östradiolün kemik mineral dansitesi için önemli rolü birçok çalışmada vurgulanmıştır. Östradiolün testosteronun bir metaboliti olması ve yaşlanmayla testosteronun düşüklüğüne bağlı olarak östradiolünde rölatif düşüşü GBH hastalarındaki osteoporozun etyolojisi olarak düşünülmektedir. Dolayısıyla yaşlanan erkeklerdeki kemik mineral dansitesinin sürdürülebilmesi için bu iki seks steroidine ihtiyaç duyulmaktadır.^[4] Kastrasyon sonrasında osteoporoz ve hızlı kemik kaybında artış olduğunun gösterilmesi de bu bilgileri desteklemektedir.^[40] TRT sonrası etkinliğin değerlendirildiği plasebo kontrollü bir çalışmada; başlangıç total testosteron ortalama değeri 12,8 nmol/L olan yaşlı erkeklerde 3 yıllık TRT'nin kemik dansitesine etkisinin olmadığı, ancak başlangıçta total testosteronu 10 nmol/L'nin altında olan hastalarda spinal kemik dansitesinde anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir.^[41] Daha sonra yapılan bir çalışmada ise düşük-orta testosteron seviyesi olan hastalarda tedavinin kemik dansitesine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^[42] Bu konuda sonuçları tutarsız olan iki meta-analiz bulunmaktadır ve bu tutarsızlığın sebebi olarak farklı preparatların kullanımı gösterilmektedir.^[43,44]

Vücut yapısı, kas kitlesi ve gücüne etkileri

Yaşlı erkeklerde testosteron seviyesindeki artışın gövdenin yaşlandığı kitlede artışa, kollar ve bacaklardaki yağ dokusunda ise azalmaya neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Vücut

yapısındaki bu olumlu etkiye karşın TRT'nin kas gücüne etkisi tartışmalıdır.^[4,41] Randomize plasebo kontrollü iki yeni çalışmada da benzer olarak; orta veya zayıf güçte, hareket kısıtlılığı olan yaşlı erkeklerde testosteron tedavisinin iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^[45,46] 36 ve 6 aylık testosteron tedavilerin uygulandığı plasebo kontrollü çalışmalarda ise sağlıklı yaşlı erkeklerde testosteron tedavisinin kas gücünde iyileşmeyi sağlamadığı ortaya çıkmıştır.^[41,42]

Duygu durum ve yaşam kalitesine etkileri

Genel olarak seks hormonlarının kognitif fonksiyonlar ve duyu durum üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir. Yaşlılıktaki düşük testosteron seviyesinin depresyon, kötü kognitif fonksiyon ve hatta Alzheimer hastalığı ile birlikteliği bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda testosteronun nöroprotektif etkisi olduğu ileri sürülmüştür.^[4] Testosteron seviyesi normalin altında olan erkeklerde testosteron tedavisinin duyu durum üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Bu etki düşük normal testosteron seviyesi olan kişilerde bulunamamıştır.^[9] Bu hastalarda seksüel disfonksiyonun psikolojik, duygusal durum ve yaşam kalitesini etkilemesi önemli bir konudur. Randomize plasebo kontrollü çalışmaların sonuçları, yaşam kalitesi ve depresyon üzerine testosteronun etkisinin tutarsız olduğu şeklindedir. Özellikle yaşam kalitesinin farklı anketlerle yapılması bu tutarsızlığın sebebi olarak düşünülmüştür.^[42,45]

Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom komponentleri üzerine etkileri

Metabolik sendrom santral obesite, hipertansiyon, glikoz metabolizmasının bozulması ve kötü lipid profili gibi klinik durumları içeren, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz riskinin yüksek olduğu bir sendromdur. Yaşlanmayla birlikte her iki cinsten görülme sıklığı artmasına rağmen erkeklerde bu oran daha fazladır.^[23] Düşük testosteron seviyesi tip 2 diyabet ve/veya metabolik sendromu olan erkeklerde yaygındır ve çalışmalar testosteron seviyesi ile obezite, insülin direnci ve dislipidemi arasında ters ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bu kısmi olarak testosteronun östradiol dönüşümündeki artışa bağlı olarak meydana gelen aromataz aktivitesindeki artışla açıklanabilir (testosteronöstradiol dönüşümü artmış subkutanöz yağ dokusuyla bağlantılıdır).^[47] Hipogonadal erkeklerde tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişme riskinde artışın olduğu ileri sürülmüştür.^[48,49] Ancak, şimdiye kadar yapılmış az sayıdaki plasebo kontrollü çalışmada, TRT'nin insülin direnci ve HbA1c üzerine etkisinin ya olmadığı ya da çok az faydası olduğu gösterilmiştir.^[50,51] Dolayısıyla TRT'nin metabolik sendromun komponentlerine etkisi hakkında konuşabilmek için geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TRT'nin olası riskleri

Testosteron replasman tedavisinin riskleri yaş, yaşam şartları ve diğer medikal durumlara bağlıdır. Eğer kişide prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi(BPH) semptomları, karaciğer toksisitesi, tümör, uyku apnesi semptomları, konjestif kalp yetmezliği, jinekomasti, infertilite ve cilt hastalıkları varsa bu kişi için

TRT risklidir. Eğer bu kişi baba adayı ise vereceğimiz testosteron hipotalamo- hipofizer -testiküler aksı inhibe edeceğinden TRT bu kişiler için de uygun değildir. TRT için risk faktörleri Tablo 5'de özetlenmiştir.^[23]

Prostat kanseri ve BPH üzerine etkileri

Prostat androjen bağımlı ve duyarlı bir organdır. Testosteron prostat bezi gelişimi için gereklidir ve prostat karsinogenezisinde etyolojik rolü olabilir.^[52] Androjen varlığı BPH gelişiminde gereklidir ve anti-androjen ajanlar BPH'lı hastalarda prostat volumünü azaltabilir.^[53] İleri evre prostat kanseri tedavisinin temelini androjen geri çekilmesi oluşturduğu için TRT'nin bu hastalarda hastalığın ilerlemesine neden olabileceği rapor edilmiştir.^[54] Tüm bu bilgilerden dolayı "Serum testosteron seviyesinin yüksek olması prostat kanseri için bir risk faktörü müdür?" sorusu TRT kullanımına şüpheyle bakmamıza neden olmuştur. On sekiz çalışma grubunun yürüttüğü bir çalışmada, seks hormonlarının serumdaki seviyesi ile prostat kanseri gelişme riski arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.^[55] Son zamanlarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmanın 3 yıllık takip verilerinde de benzer şekilde TRT'nin prostat kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğunu gösteren bir sonuç elde edilememiştir.^[56]

Testosteron replasman tedavisinin prostat dokusu üzerine etkilerinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada; prostat histolojisinde, doku biomarkerlarında, gen ekspresyonunda ya da prostat kanseri insidansında tedaviyle ilişkili bir değişiklik saptanmamıştır.^[57] Hipogonodizm semptomları olan prostat kanserli hastalarda TRT'nin etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise TRT'nin hastalığın ilerlemesine bir etkisinin olmadığı bulunmuştur.^[58] Tüm bu veriler TRT'nin prostat kanseri şüphesi olmayan kişilerde güvenle kullanılabileceğini ve kanser oluşumuna bir etkisi olmadığını göstermektedir. Prostat kanserindeki kullanımı için yukarıdaki son çalışma bizi umutlandırsa da tek başına yetersizdir ve daha geniş hasta sayılı, uzun takip süreli, kanıt değeri yüksek çalışmalar olmadığı sürece TRT prostat kanserinde kesin kontrendikedir.^[23]

Literatürdeki çok sayıda çalışmada testosteronun kısa süreli kullanımında alt üriner sistem semptomlarına neden olmadığı

Tablo 5. Testosteron replasman tedavisinin olası riskleri^[23]

Meme ve prostat kanserinin ilerlemesini uyarmak
Benign prostat hiperplazisi semptomlarını kötüleştirmek
Karaciğer tümör ve toksisitesine neden olmak
Jinekomastiye neden olmak
Eritrositoza neden olmak
İnfertilite ve testiküler atrofiye neden olmak
Cilt hastalıklarına neden olmak
Uyku apnesini kötüleştirmek ya da neden olmak

bilgisi mevcuttur. Hatta TRT'nin hipogonadizmlilerde bu semptomları iyileştirdiği ileri sürülmüştür.^[59] Bunun tersi olarak bir meta analizde TRT'nin PSA (prostat-spesifik antijen), akut üriner retansiyon ve IPSS'i (uluslararası prostat semptom skoru) arttırdığı gösterilmiştir.^[60] Bu farklı sonuçlar daha uzun takip süreli ve geniş sayıdaki çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Günümüzdeki bilgiler eşliğinde literatürde önerilen, IPSS skorunun 19 ve üzerinde olmasının, ciddi BPH ve alt üriner sistem semptomlarının olmasının TRT için rölatif kontrendikasyon olduğu şeklindedir. Bunun yanı sıra hafif semptomatik hastalarda TRT'nin iyileştirici etkisi olabilir.^[5]

Testosteron replasman tedavisinin prostat üzerine olan olumsuz etkileri bu tedaviyi kullanacak kişiler için kaygı yaratmaktadır, dolayısıyla bu etkileri azaltmak konusu güncelliğini korumaktadır. Prostat büyümesi ve PSA artışında esas etkili olan bizim verdiğimiz testosterondan ziyade dokudaki metaboliti olan dihidrotestosterondur. Dolayısıyla bu dönüşümü sağlayan 5 alfa redüktazın inhibe edilmesiyle olası yan etkilerin ortadan kaldırılacağı düşünülmüş ve yakın zamanda bu konuyla ilgili bir meta-analiz yayınlanmıştır. Bu meta-analizinde TRT ile 5- alfa redüktaz inhibitörlerinin kombine kullanılarak, TRT'nin prostat büyümesine ve PSA yükselmesine olan etkisinin engellenebileceği araştırılmıştır. Kısa süreli (6 aylık) kombine tedavi kullanımının prostat büyümesine etkisi olmadığı, ancak PSA'yı düşürmede etkili olabileceği, ayrıca uzun süreli kullanımın da prostat büyümesindeki ilerlemeyi yavaşlatacağı rapor edilmiştir.^[61]

Hematokrit üzerine etkileri

Endojen androjenlerin hematopoiezisi uyardığı ve hemoglobini artırdığı, kastrasyonda ise tam tersi bir etki görüldüğü bilinmektedir. Testosteron yetmezliğinde ise hemoglobinin %10-20 azaldığı, dolayısıyla anemiye neden olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla TRT'nin hipogonadal erkeklerde anemi tedavisi için de kullanılabileceği düşünülmektedir.^[62,63] Ancak testosteronun hemoglobin üzerindeki bu artırıcı etkisi aynı zamanda TRT'nin kullanımını sınırlandıran risklerden birini de oluşturmaktadır. Klinik çalışmalarda hematokritin %50'nin üzerine çıkması TRT'nin en sık yan etkisidir. On dokuz randomize çalışmanın alındığı bir meta-analizde plaseboya oranla bu yan etkinin TRT kullanan hastalarda 4 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Bu yükselişin klinik önemi halen net olmamakla beraber bu hastaların hemotokrit takibin mutlaka düzenli olarak yapılması gerekmektedir.^[60]

Karaciğer üzerine etkileri

Testosteron replasman tedavisinde rapor edilen karaciğer hastalıkları; benign ve malign karaciğer tümörleri, intrahepatik kolestaz, hepatotoksisite ve karaciğer yetmezliğidir. Ancak bunlar transdermal veya intramusküler formlarda değil, testosteron undekonat dışındaki oral formlarda görülmektedir.^[23]

Kardiyovasküler etkileri

Testosteron seviyesiyle kardiyovasküler hastalık oluşumu arasında ters bir ilişki olduğu ve TRT'nin bu hastalar için olumlu

etkileri olabileceği düşünülmektedir. Ancak sonrasında yayınlanan çalışmaların raporları tutarsız çıkmıştır. On dokuz klinik çalışmayı içeren bir meta-analizde testosteron alan ve almayan hastalar arasında kardiyovasküler hastalık oranı açısından bir fark olmadığı saptanmıştır.^[60] Sonrasındaki meta-analizler de bunu destekler şekilde testosteron tedavisinin kardiyovasküler hastalık için olumlu ya da olumsuz etkisinin olmadığı şeklin-deydi.^[64] Ancak yeni bir plasebo kontrollü çalışmada hareket kısıtlılığı olan yaşlı hastalarda yüksek kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle TRT'nin sonlandırıldığı bildirildi.^[45] Bu sürpriz bir sonuçtur ve şimdiye kadar yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumsuzdur. Bu bulgular hareket kısıtlılığı ve kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda TRT kullanımına şüpheyle bakmamıza neden olmuştur. Bu tutarsız sonuçlar nedeniyle kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda TRT'nin kullanımı için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.^[65]

Kontrendikasyonlar

Testosteron replasman tedavisi için kontrendikasyonlar Tablo 6'da verilmiştir. Bu durumların TRT'ye başlamadan önce iyi bir anamnez, fizik ve laboratuvar incelemeyle mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin prostat kanseri TRT için kesin kontrendike bir durumdur. PSA, rektal muayene gibi prostat kanserini ekarte etmemizi sağlayan incelemeler yapıp bunlar normale TRT başlanmalıdır. Literatürde tartışılan ancak net bir tavsiye bulunmayan diğer bir durum ise; prostat kanseri olup başarıyla tedavi edilmiş, rezidüel tümör için klinik ve laboratuvar kanıt olmayan hastalarda TRT tedavisidir.^[23]

Takip

Tedavi öncesi temel ve sonrasında periyodik değerlendirmeler TRT başladığımız hastalar için mutlaka yapılmalıdır. Birçok kaynak takibin TRT'nin yan etkilerinden ve risklerinden korunmak için yapılması gerektiğini önermektedir. Tavsiye edilen tedavi öncesi total testosteron, PSA, karaciğer enzimleri, lipi profili, hemoglobin ve hemotokritin bakılması, tedaviden sonra da riskler ve yan etkiler değerlendirilerek belli sürelerde bu tetkiklerin tekrarlanması şeklindedir. Hedeflediğimiz testosteron değeri 350-1050 ng/dL'dir, ancak bazı hastalarda cevap daha

Tablo 6. Testosteron Replasman Tedavisinin kontrendikasyonları[23]

Prostat kanseri
Meme kanseri
Prostat nodülleri veya sertlik
Açıklanamayan PSA yüksekliği
Eritrositoz (>%50)
Benign prostat hiperplazisi ile birlikte yüksek alt üriner sistem semptomları (IPSS>19)
Stabil olmayankonjestif kalp yetmezliği (Class 3 veya 4)
Ciddi tedavi edilmemiş uyku apnesi sendromu

Tablo 7. Testosteron Replasman Tedavisinin İzlemi^[66]

Ne için izlem	Ne zaman izlem
Uyum	Olası sorunları tanımlamak için başlangıçta ve her visitte
Yan etkiler- Genel	3. ayda, sonrasında yıllık
Yan etkiler-form spesifik	Bukkal: Eğer tat değişikliği varsa irritasyon açısından diş eti ve bukkal mukoza muayenesi Enjeksiyon: Özellikle yaşlı hastalarda duyu durum ve libidodaki dalgalanmaların sorgulanması ve aşırı eritrositozu belirlemek için hemotokrit incelenmesi Yama: Uygulanan bölgede doku reaksiyonu bulgularını araştır Jel: Giydiği kıyafetlere bulaşma ya da ciltten cilde temas yollarıyla başka kişilere geçebileceğinin öğretilmesi
Kemik mineral dansitesi	Düşük kemik kırıkları ve osteoporozu olan hipogonadal erkeklerde 1-2 yılda bir
Hemoglobin, hemotokrit	Başlangıç, 3-4. ayda, 1. yılda ve sonrasında yıllık kontrol. Eğer hemotokrit >%50 ise normal seviyelere ulaşana kadar tedavi kesilir, uyku apnesi ve hipoksi değerlendirilir, düşük dozda tekrar başlanabilir
Lipid profili	Başlangıç, 6. ve 12. aylarda, sonrasında yıllık
Karaciğer enzimleri	Periyodik olarak
Prostate	Başlangıçta ve 3. ayda rektal muayene ve PSA bakılır sonrasında kılavuzlara göre karar verilir.
Tedavi cevabı	3-4. ayda, sonrasında yıllık
Testosterone seviyesi	Başlangıç Transdermal jel: tedaviden 2 hafta sonra Başlangıçtan 3 ay sonrası için; • Cypionate/enanthate: enjeksiyonların tam arasında • Transdermal yama: yama uygulandıktan 4-8 saat sonra • Bukkal tablet: uygulamadan hemen önce

düşük-normal değerlerde de alınabilmektedir. TRT'nin hangi risk faktörlerinde veya yan etkilerinde nasıl izleneceği Tablo 7'de özetlenmiştir.^[66]

Author Contributions: Concept - B.G.; Design - O.Ü.; Supervision - B.G.; Funding - O.Ü.; Materials - O.Ü.; Data Collection and/or Processing - O.Ü.; Analysis and/or Interpretation - O.Ü.; Literature Review - O.Ü.; Writer - O.Ü.; Critical Review - B.G.; Other - O.Ü., B.G.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Yazar Katkıları: Fikir - B.G.; Tasarım - O.Ü.; Denetleme - B.G.; Kaynaklar - O.Ü.; Malzemeler - O.Ü.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - O.Ü.; Analiz ve/veya yorum - O.Ü.; Literatür taraması - O.Ü.; Yazıyı yazan - O.Ü.; Eleştirel İnceleme - B.G.; Diğer - O.Ü., B.G.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. J Androl 2006;27:135-7. [\[CrossRef\]](#)
2. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJi et al. International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU): Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur Urol 2005;48:1-4. [\[CrossRef\]](#)
3. Ucer O, Gumus B, Okur M, Karatas TC, Buyuksu C. Does Late-Onset Hypogonadism Occur by Aging? The Evaluation of IIEF, Ams-Q and Biochemical Parameters. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30:73-8. [\[CrossRef\]](#)
4. Mäkinen JJ, Huhtaniemi I. Androgen replacement therapy in late-onset hypogonadism: current concepts and controversies - a mini-review. Gerontology 2011;57:193-202. [\[CrossRef\]](#)
5. Shigehara K, Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. Korean J Urol 2011;52:657-63. [\[CrossRef\]](#)
6. Feldman HA, Longcope C, Derby C, Johannes C, Araujo AB, Coviello A, 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;87:589-98. [\[CrossRef\]](#)
7. Morley JE, Perry HM. Androgen treatment of male hypogonadism in older males. *J Steroid Biochem Biol* 2003;85:367-73. [\[CrossRef\]](#)
 8. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-24. [\[CrossRef\]](#)
 9. 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 ASArecommendations. *Eur Urol* 2009;55:121-30. [\[CrossRef\]](#)
 10. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2005;8:56-8. [\[CrossRef\]](#)
 11. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a User's Manual, Revised 2nd Printing Boston MA (USA): The Health Institute, New England Medical Center, 1994.
 12. Lee DM, O'Neill TW, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, Pendleton N, et al. The European Male Aging Study (EMAS): design, methods and recruitment. *Int J Androl* 2009;32:11-24. [\[CrossRef\]](#)
 13. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-42. [\[CrossRef\]](#)
 14. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-26. [\[CrossRef\]](#)
 15. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C, Hummel W. A new aging males symptoms'rating scale. *Aging Male* 1999;2:105-14. [\[CrossRef\]](#)
 16. Cangüven Ö, Gürkan L, Horuz R, Albayrak S, Kadioğlu A. Yaşlanan erkek semptom sorgulama formu: Türkçe geçerlilik çalışması. *Androloji Bülteni* 2005;21:93-6.
 17. Heinemann LA, Moore C, Dinger JC, Stoehr D. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS scale. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:23. [\[CrossRef\]](#)
 18. Kim JW, Moon DG. Diagnosis and treatment of sexual dysfunctions in late-onset hypogonadism. *Korean J Urol* 2011;52:725-35. [\[CrossRef\]](#)
 19. 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. *J Androl* 2009;30:1-9. [\[CrossRef\]](#)
 20. Iwamoto T, Yanase T, Horie H, Namiki M, Okuyama A. Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens: validity of the measurement of free testosterone levels in the diagnostic criteria in Japan. *Int J Urol* 2009;16:168-74. [\[CrossRef\]](#)
 21. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59. [\[CrossRef\]](#)
 22. Da Ros CT, Averbeck MA. Twenty-five milligrams of clomiphene citrate presents positive effect on treatment of male testosterone deficiency - a prospective study. *Int Braz J Urol* 2012;38:512-8. [\[CrossRef\]](#)
 23. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:427-48.
 24. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
 25. Marberger M, Wilson TH, Rittmaster RS. Low serum testosterone levels are poor predictors of sexual dysfunction. *BJU Int* 2011;108:256-62. [\[CrossRef\]](#)
 26. 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;92:549-55. [\[CrossRef\]](#)
 27. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Souto CA. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol* 2002;167:1745-8. [\[CrossRef\]](#)
 28. Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? *Swiss Med Wkly* 2012;19:142.
 29. 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;363:123-35. [\[CrossRef\]](#)
 30. Bolo-a 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 Clinic Proc* 2007;82:20-8. [\[CrossRef\]](#)
 31. Reyes Vallejo L, Lazarou S, Morgentaler A. Subjective sexual response to testosterone replacement therapy based on initial serum levels of total testosterone. *J Sex Med* 2007;4:1757-62. [\[CrossRef\]](#)
 32. 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;30:880-8. [\[CrossRef\]](#)
 33. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology* 1999;140:1861-8. [\[CrossRef\]](#)
 34. Lugg JA, Rajfer J, González-Cadavid NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology* 1995;136:1495-501. [\[CrossRef\]](#)
 35. Zhang XH, Morelli A, Luconi M, Vignozzi L, Filippi S, Marini M, et al. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. *Eur Urol* 2005;47:409-16. [\[CrossRef\]](#)
 36. 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;58:632-8. [\[CrossRef\]](#)
 37. Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 2010;7:46-56. [\[CrossRef\]](#)
 38. Campion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician* 2003;67:1521-6.
 39. Tuck SP, Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res* 2009;37:123-32. [\[CrossRef\]](#)
 40. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:523-7. [\[CrossRef\]](#)
 41. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966-72. [\[CrossRef\]](#)
 42. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al. Effect of testosterone supplementation on

- functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:39-52. [\[CrossRef\]](#)
43. 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;63:280-93. [\[CrossRef\]](#)
44. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga 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;91:2011-6. [\[CrossRef\]](#)
45. 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;363:109-22. [\[CrossRef\]](#)
46. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:639-50. [\[CrossRef\]](#)
47. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002;5:98-102. [\[CrossRef\]](#)
48. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30:911-7. [\[CrossRef\]](#)
49. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34:828-37. [\[CrossRef\]](#)
50. Gopal RA, Bothra N, Acharya SV, Ganesh HK, Bandgar TR, Menon PS, et al. Treatment of hypogonadism with testosterone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2010;16:570-6. [\[CrossRef\]](#)
51. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154:899-906. [\[CrossRef\]](#)
52. Bosland MC. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000;27:39-66. [\[CrossRef\]](#)
53. Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, Castro R, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. *Eur Urol* 2011;59:244-9. [\[CrossRef\]](#)
54. Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126:372-5.
55. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Alen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170-83. [\[CrossRef\]](#)
56. Goldenberg SL, Koupparis A, Robinson ME. Differing levels of testosterone and the prostate: a physiological interplay. *Nat Rev* 2011;8:365-77.
57. 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;296:2351-61. [\[CrossRef\]](#)
58. Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S, Symanowski J, Vogelzang NJ. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU Int* 2010;105:1397-401. [\[CrossRef\]](#)
59. 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;14:53-8. [\[CrossRef\]](#)
60. 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* 2005;60:1451-7. [\[CrossRef\]](#)
61. Cui Y, Zong H, Yang C, Yan H, Zhang Y. The effect of 5 α -reductase inhibitors on prostate growth in men receiving testosterone replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2013;45:979-87. [\[CrossRef\]](#)
62. Spivak JL. The blood in systemic disorders. *Lancet* 2000;355:1707-12. [\[CrossRef\]](#)
63. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgens and erythropoiesis. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. *Testosterone: action, deficiency, substitution*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.p.283-96.
64. 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;95:2560-75. [\[CrossRef\]](#)
65. Bremner WJ. Testosterone deficiency and replacement in older men. *N Engl J Med* 2010;363:189-91. [\[CrossRef\]](#)
66. Brunton SA, Sadovsky R. Late-onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care. *J Fam Pract* 2010;59:1-8.