

Skal eldre menn behandles med testosteron?

Sammendrag

Bakgrunn. Mannlig hypogonadisme er en klinisk tilstand som karakteriseres av lavt serum-testosteronnivå i kombinasjon med en rekke ulike symptomer og tegn som redusert libido og vitalitet, redusert muskelmasse, økt fettmasse og depresjon. Liknende symptomer kombinert med subnormalt testosteronnivå finner man også hos enkelte eldre menn. Selv om flere studier har funnet at testosteronbehandling av hypogonadale menn kan ha en positiv effekt, er det fortsatt uklart om testosteronsubstitusjon av den aldrende mannen er indisert. På tross av dette har salget av testosteron økt kraftig de siste årene, og det er derfor viktig å presisere hva vi i dag vet om testosteronsubstitusjon.

Material og metode. Gjennomgang av aktuell litteratur om testosteronsubstitusjonsbehandling av eldre menn.

Resultat og fortolkning. Resultater fra placebokontrollerte studier av testosteronbehandling av eldre menn er på mange områder sprikende. Allikevel ser det ut til å være positive effekter på beintetthet, kroppssammensetting, oppfatning av egen fysisk kapasitet og muligens libido. I et kortere perspektiv har testosteronbehandling gitt få problemer og bivirkninger, men i et lengre perspektiv er effektene på målorgan som hjerte- og karsystemet og prostata usikre. Innen man kan gi en generell anbefaling vedrørende testosteronsubstitusjonsbehandling av eldre menn, trenger vi resultater fra store prospektive studier. Hos eldre menn med subnormale testosteronnivåer og samtidig kliniske tegn på testosteronmangel bør behandling vurderes. Behandlingen må da individualiseres og bør startes av spesialister innen andrologi, endokrinologi eller urologi.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Johan Svartberg

johan.svartberg@unn.no
Endokrinologisk seksjon
Medisinsk avdeling B
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Mannlig hypogonadisme er en klinisk tilstand med lavt nivå av serum-testosteron kombinert med symptomer som redusert libido og vitalitet, redusert muskelmasse og beintetthet, økt fettmasse og depresjon (1). Hos en del eldre menn ses liknende symptomer kombinert med subnormale testosteronnivåer. Ønsket om å holde seg evig ung har skapt et marked for medikamenter som kan påvirke aldringsprosessen, og testosteron er et av de hormoner som har vært mest prøvd. Selv om flere publikasjoner viser at testosteronbehandling har gunstige effekter på libido, velvære, fordeling av fett og muskelmasse ved behandling av yngre hypogonadale menn, er det fortsatt uklart om det er indisert med testosteronsubstitusjon til eldre menn med lavt testosteron. På tross av denne usikkerheten har salget av testosteron økt kraftig de siste årene. I USA lå salget stabilt på ca. 18 millioner dollar per år frem til 1988, men i år 2002 hadde salget økt til 400 millioner dollar (2). I Norge har salget av testosteron økt med ca. 60 % fra 1999 til 2003, i kroner fra ca. 3,5 millioner til 5,5 millioner per år (kilde: Farmastat AS).

Med bakgrunn i dette er det viktig å presisere hva vi i dag vet om testosteronsubstitusjonsbehandling av eldre menn og kanskje fremfor alt hva som ennå ikke er klarlagt.

Fysiologi

Testosteron er det viktigste mannlige kjønnshormon og er ansvarlig for de typisk mannlige trekkene. Ved puberteten stimulerer testosteron de fysiske forandringer som karakteriserer den voksne mannen, som vekst av penis og testikler, sekundær behåring, stemmeskifte, økning av muskelmasse og styrke og høydevekst. Gjennom det voksne liv vedlikeholder testosteron libido, spermieproduksjon, mannlig hårmønster, muskel- og beinmasse. I tillegg har testosteron effekt på humør, følelser, søvn og intellekt (1).

Testosteron hos den voksne mannen produseres fremfor alt i testiklene, men en liten mengde kommer fra binyrebarken. Produksjonen av testosteron er nøye kontrollert via den hypothalamiske-hypofysære-testikulære

aksen (fig 1). Gonadotropinfrigjørende hormon frigjøres fra hypothalamus og kontrollerer den pulsatile sekresjonen av luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) fra hypofysens forlapp. Luteiniserende hormon regulerer produksjonen og sekresjonen av testosteron fra Leydigcellene i testiklene, og follikkelstimulerende hormon stimulerer spermatogenesisen (1). På grunn av den pulsatile LH-sekresjonen er testosteronutskillelsen fra testiklene episodisk (3), og i tillegg har testosteron en døgnrytme med høyere nivåer gjennom natten, synkende nivåer om dagen og med laveste nivåer sent på kvelden (4). Årsaken til denne rytmen er ukjent. Testosteron metaboliseres til dihydrotestosteron via enzymet 5-alfa-reduktase og til østradiol via enzymet aromatase. Cirka 98 % av det sirkulerende testosteronet er bundet til plasma-proteiner; det resterende frie testosteronet antas å være ansvarlig for den biologiske aktiviteten (5). Kjønnshormonbindende globulin er det viktigste bindingsprotein. Proporsjonen av proteinbundet testosteron i serum er direkte proporsjonal til konsentrasjonen av globulinet (6). Det resterende testosteronet er svakt bundet til albumin og andre proteiner, kan lett avspaltes og kalles derfor biotilgjengelig testosteron.

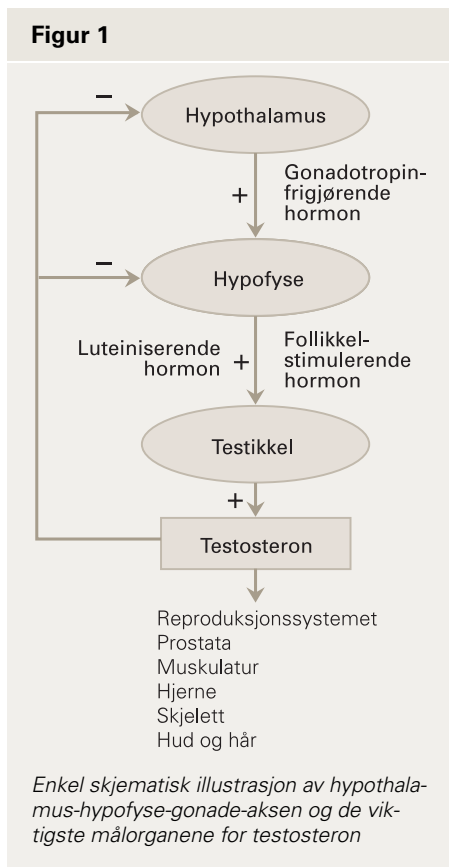
Den aldrende mannen

Når menn blir eldre, synker testosteronnivåene gradvis, men reduksjonen er individuell og ikke alle eldre menn blir klinisk hypogonadale (7). Den aldersrelaterte reduksjonen i testosteronproduksjonen er sannsynligvis et resultat av forandringer i alle nivåer av den hypothalamiske-hypofysære-testikulære aksens (8). Testosteronnivåene påvirkes av livsstilsfaktorer, og i den fjerde Tromsø-undersøkelsen (en populasjonsbasert helseundersøkelse) var både kaffe- og røyking positivt og uavhengig

Hovedbudskap

- Testosteronbehandling av eldre menn med subnormale testosteronnivåer kan ha positive effekter
- Langtidseffekter på målorganer som hjerte- og karsystemet og prostata mangler
- Testosteronbehandling bør administreres av spesialister innen andrologi, endokrinologi og urologi

Figur 1



assosiert til testosteron. Derimot påvirket ikke fysisk aktivitet og alkoholinntak testosteronnivået. Kronisk sykdom kan også påvirke testosteronnivået hos menn, og vi har funnet lavere testosteronnivåer hos menn med slag, kreft og diabetes (7, 9).

Det at menn ikke har et bortfall i produksjonen av kjønnshormon slik som kvinner har ved menopausen, gjør det vanskelig å karakterisere en eldre manns normale endokrinologiske status. Likhetene mellom konsekvensene ved hypogonadisme grunnet

ulike sykdomstilstander hos yngre menn og lave testosteronnivåer hos eldre menn, taler dog for at reduksjonen av testosteron hos den aldrende mannen kan være av klinisk betydning.

Forandring i kroppskonstitusjon

Aldring er assosiert med signifikante forandringer i kroppssammensetning. I denne sammenheng er den viktigste faktoren for sykkelighet og død en økning i total fettmengde og redistribusjonen av fettmasse fra perifer til sentrale, intraabdominale depoter (10). Konsekvensen av disse forandringer er betydelige og medfører økt risiko for type 2-diabetes og hjerte- og karsykdom (11).

Ettersom testosteron er negativt assosiert med alder samt med sentral fedme, er det mulig at reduksjonen av testosteronnivået spiller en viktig rolle i den aldersrelaterte sentrale fettansamlingen. Til sammenlikning finner man økt sentral fedme hos hypogonadale yngre menn (12). Lave endogene androgennivåer predikerer sentral fedme (13), og behandling av hypogonade yngre menn med testosteron i fysiologiske doser har vist seg å redusere fettmasse og øke muskelmasse uansett årsak til hypogonadismen (14). På den annen side har man funnet lave nivåer av testosteron hos yngre overvektige menn (15), hvilket skulle kunne bety at overvekt kan påvirke testosteronnivået. Fedme er assosiert med insulinresistens, og testosteron er negativt assosiert med fastende og glukosestimulerte insulinivåer (16). Vi har også nylig vist at testosteron er negativt assosiert med langvarig forhøyet blodsukker, Hb A_{1c} selv etter justering for generell overvekt (BMI) og sentral fedme (9).

Hypogonadisme

Vi har i dag ingen klar grense for hva som er for lavt testosteronnivå. Flere ulike målemetoder for testosteronkonsentrasjon er i bruk og disse oppgir ulike referanseområder for

hva som er normalt nivå (17). Vanligvis brukes referanseområde for unge normale menn som utgangspunkt når man skal definere hypogonadisme. Vermeulen & Kaufman (18) har i flere publikasjoner brukt 11,0 nmol/l og 0,225 nmol/l for henholdsvis totalt og fritt testosteron. Hvis vi anvender disse nivåer på de 1 565 menn som vi har undersøkt i den fjerde Tromsø-undersøkelsen, finner vi i hver alderskategori en stor gruppe pasienter som skulle klassifiseres som hypogonadale (fig 2a). Hvis vi i stedet definerer hypogonadisme basert på 2,5-percentilen av deltakere yngre enn 50 år i Tromsø-undersøkelsen – totalt testosteron < 6,7 nmol/l eller fritt testosteron < 0,127 nmol/l – blir bildet et annet (fig 2b). Hvilken grense som bør brukes, er derfor ikke helt entydig. Vi har heller ingen sikre symptomer eller kliniske funn som entydig indikerer hypogonadisme. Det testosteronnivå som gir maksimal effekt, varierer sannsynligvis avhengig av hvilket målorgan vi undersøker.

Testosteronbehandling

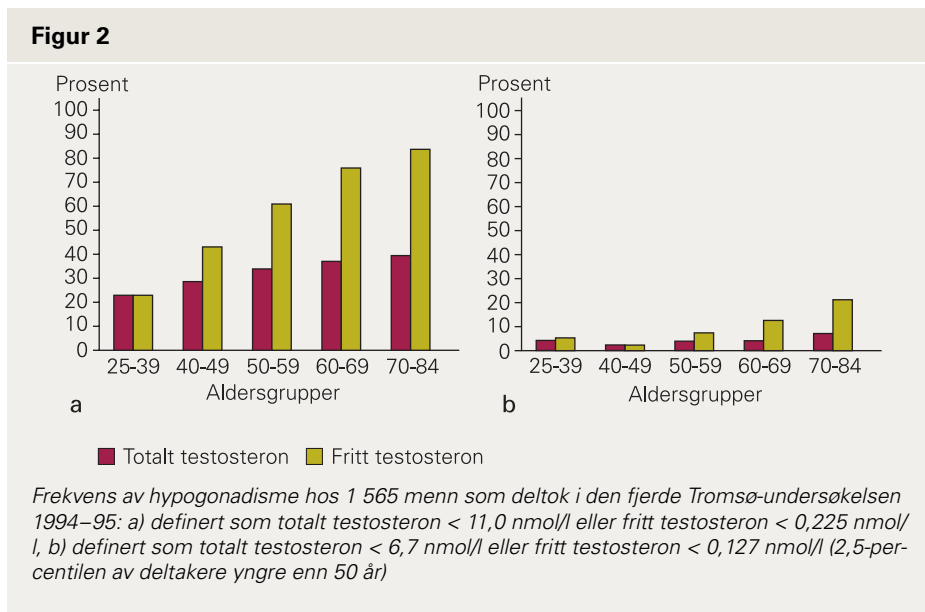
Fra erfaring med testosteronbehandling av hypogonadale yngre menn, håper man at behandling av eldre menn vil være like gunstig; bevare og bedre beinmassen, forebygge frakturer, øke muskelmasse, øke styrke og utholdenhet, forbedre fysisk kapasitet, øke libido, forbedre allmenntilstand og humør og kanskje redusere risiko for hjerte- og karsykdom. Det er naturligvis også svært viktig at behandlingen ikke medfører komplikasjoner og uakseptable bivirkninger (tabell 1). Placebokontrollerte studier av substitusjonsbehandling av menn over 60 år har ikke vist klart positive resultater. Studiene er små (n = 6–108) med varierende studielengde (en måned – 3 års oppfølging). Testosteronnivåene ved inklusjon har variert, og det samme har testosterondoser som er blitt brukt (19). Nedenfor diskuteres de viktigste effekter og potensielle bivirkninger.

Beintetthet

Tverrsnitts- og longitudinelle studier viser ingen korrelasjon mellom testosteron og beintetthet målt med beinmineraltetthetsundersøkelse, og heller ingen korrelasjon med frakturhyppighet (20). Derimot er det en direkte korrelasjon mellom østradiolnivå og beintetthet (20) og mellom østradiolnivå og frakturer (21). Testosteron aromatiseres til østradiol i perifert vev og kan derigjennom indirekte påvirke skjelettet. I den sammenhengen er det viktig å være oppmerksom på at aromatisering av testosteron til østradiol øker med alder (22).

Snyder og medarbeidere (23) har i en placebokontrollert studie med transdermalt testosteron fulgt 108 eldre menn i tre år. Man fant da ingen forskjell mellom gruppene med henblikk på beintetthet. Ved stratifiserte analyser basert på testosteronnivå ved inklusjon så man dog en markant økning av beintetthet hos menn med de laveste testo-

Figur 2



steronnivåer. Amory og medarbeidere (24) har i en nylig publisert studie vist at testosteronsubstitusjonsbehandling til eldre menn med lave testosteronnivåer markant øker beintetthet både i lumbalryggen og i hoften over en treårsperiode.

Kroppssammensetning

Vi vet at testosteronbehandling er svært gunstig for muskeloppbygning. Den anabole effekten ses selv ved fysiologiske doser. I behandlingsstudier av eldre menn har man funnet samme forandringer i kroppssammensetning som ved testosteronbehandling av yngre hypogonadale menn; økning av muskelmasse og samtidig reduksjon av fettmasse (25). Det er ennå ikke påvist at fysiologisk testosteronbehandling bedrer fysisk funksjon eller gir økt muskelstyrke hos eldre menn. Derimot opplever menn som får testosteronbehandling, en subjektiv bedre fysisk kapasitet (24).

Seksualitet og livskvalitet

Hva som er minimumsnivå av testosteron for å ha en normalt fungerende seksualitet vet vi lite om. Seksualitet påvirkes av sosial samspill og relasjoner, men det er rimelig klart at subnormale testosteronnivåer reduserer libido. Det er få publikasjoner vedrørende seksualitet og libido ved testosteronsubstitusjonsbehandling av eldre menn. I to studier fant man ingen effekt (19), men i en svensk studie som inkluderte 23 menn, fant man en positiv effekt hos de menn som ble behandlet med testosteron (26). Man har ikke funnet noen uttalt effekt på livskvalitet, humør eller intellekt (19). I tillegg til at studiene har få deltakere, har de heller ikke hatt som primær målsetting å studere seksualitet, livskvalitet og intellektuell funksjon.

Hjerte- og karsykdom

Rollen testosteron har i utviklingen av hjerte- og karsykdom er usikker og kontroversiell. Menn har en høyere insidens av hjerte- og karsykdom enn kvinner i samme alder, og det har vært foreslått at testosteron bidrar til utviklingen av slike sykdommer. Epidemiologisk forskning har dog indikert at lave testosteronnivåer er forbundet med risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. Men man har ikke funnet sammenheng mellom testosteronnivå og utvikling av hjerte- og karsykdom (27). Suprafysiologiske testosterondoser senker HDL-kolesterolet, mens fysiologisk testosteronsubstitusjon til eldre menn kun har vist en lett eller ingen reduksjon av HDL-kolesterol (27).

Tverrsnittsstudier har vist en positiv sammenheng mellom testosteronnivåer og HDL-kolesterol (28). Hos menn henvist til koronar angiografi, var lave testosteronnivåer assosiert med en økt risiko for koronar arteriosklerose (29), og i en nylig publisert stor tverrsnittsstudie var testosteron uavhengig og invertert assosiert med arteriosklerose (30). Testosteron har en positiv effekt på

Tabell 1 Potensiell risiko assosiert med testosteronsubstitusjonsbehandling

Potensiell risiko	Anmerkninger
Erythrocytose	Variierende funn, men sjelden nødvendig å avslutte behandling. Pasientene må til å begynne med følges opp med måling av hematokritt ca. hver 3. måned. Transdermal behandling har vist seg å gi mindre problemer
Væskeretensjon	Sjelden klinisk relevant
Søvnapné	Sjelden klinisk relevant
Gynekomasti	Sjelden klinisk relevant, vanligvis reversibelt
Hjerte- og karsykdom	Aktuelle forskningsresultater har ikke vist negative effekter
Lipidforstyrrelse	Ingen effekter ved fysiologiske substitusjonsdoser
Benign prostatahyperplasi	Sjelden klinisk relevant
Prostatakreft	Uklart, men i korttidsstudier har man ikke sett økt forekomst. Nivået av prostataspesifikt antigen må følges ca. hver 6. måned. Langtidsstudier mangler

myokard iskemi og koronar blodgjennomstrømning hos menn med koronar iskemi (28). I Tromsø-undersøkelsen viser vi at testosteronnivået er negativt assosiert med hypertensjon og hjertemuskelmasse (31). Disse observasjoner kan tyde på en direkte rolle for testosteron i å modulere karmotstand og arteriell blodgjennomstrømning. Det virker som om testosteron i normalområdet er positivt, ikke negativt, assosiert med risiko for hjerte- og karsykdom. Derimot er det ikke klarlagt om testosteronbehandling beskytter mot hjerte- og karsykdom hos menn.

Prostata

Det er velkjent at testosteron er vesentlig for utvikling av benign prostata hyperplasi og at en reduksjon av testosteron nivå etter kjemisk eller operativ kastrasjon reduserer prostata volumet (32). Derimot er det ikke vist at testosteronbehandling påvirker benign prostatahyperplasi (33). Prostataspesifikt antigen (PSA) er lavere hos menn med subnormale testosteronnivåer og normaliseres ved substitusjon, men øker ikke ytterligere hos ellers friske hypogonadale menn (33).

Mange eldre menn har mikroskopiske kreftforandringer i prostata og man kan frykte at testosteronbehandling kan aktivere en saktevoksende kreftsykdom. På den annen side vil mer hyppig PSA-screening og palpasjon av prostata ved testosteronsubstitusjonsbehandling kunne resultere i at flere tilfeller av prostatakreft blir diagnostisert og behandlet (33).

Konklusjon

Korttidsbehandling av eldre menn med testosteron gir få bivirkninger, men effektene av behandlingen på målorganer som hjerte- og karsystemet og prostata er usikre. For å vurdere dette trenger vi større kliniske studier med lang oppfølgingsperiode. I så henseende er det anslått at man må inkludere ca. 6 000 eldre hypogonadale menn i en prospektiv randomisert studie over minst seks år (34). Testosteron er et relativt billig lege-

middel og det er usannsynlig at den farmakologiske industrien vil initiere en slik studie. Heller ikke nasjonale forskningsinstitutter, som National Institute of Health i USA, har prioritert midler til en større studie av testosteronsubstitusjonsbehandling. Det er i dag et sterkt trykk fra legemiddelindustrien til å initiere mannlige hormonbehandling. Vi må da huske at debatten om nytte av østrogenbehandling til postmenopausale kvinner har pågått i mer enn 30 år, og at vi først den siste tiden har begynt å få en viss klarhet innen dette området.

Man bør i dag ikke rutinemessig behandle eldre menn med testosteron og det er ikke dokumentert helseeffekt av generell screening av eldre menn med tanke på gonade-svikt. Mens vi venter på resultat fra store prospektive studier (som dessverre ikke ennå er igangsatt) bør likevel eldre menn med subnormale testosteronnivåer som samtidig har kliniske tegn på testosteronmangel som nedsatt libido og vitalitet og abdominal fedme, behandles. Behandlingen må individualiseres og pasientene må følges nøye opp. I tillegg bør behandlingen, enn så lenge, administreres av spesialister innen andrologi, endokrinologi og urologi.

Litteratur

- Nieschlag E, Behre HM, red. Andrology: Male reproductive health and dysfunction. 2. utg. Berlin: Springer, 2000.
- Barrett-Connor E, Bhasin S. Time for (more research on) testosterone. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 501–2.
- Spratt DJ, O'Dea LS, Schoenfeld D et al. Neuroendocrine-gonadal axis in men: frequent sampling of LH, FSH, and testosterone. Am J Physiol 1988; 254: E658–66.
- Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. J Androl 1989; 10: 366–71.
- Wheeler MJ. The determination of bio-available testosterone. Ann Clin Biochem 1995; 32: 345–57.
- Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. Endocr Rev 1990; 11: 80–91.

>>>

7. Svartberg J, Midtby M, Bønaa KH et al. The associations of age, life-style factors and chronic disease with testosterone in men. *The Tromsø Study. Eur J Endocrinol* 2003; 149: 145–52.
8. Winters SJ, Atkinson L. Serum LH concentrations in hypogonadal men during transdermal testosterone replacement through scrotal skin: further evidence that ageing enhances testosterone negative feedback. *The Testoderm Study Group. Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 317–22.
9. Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J et al. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. *The Tromsø Study. Diabetes Metab* 2004; 30: 29–34.
10. Björntorp P. Male fat distribution and cardiovascular risk. *Blood Press Suppl* 1992; 4: 17–9.
11. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132–43.
12. Mårin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 441–51.
13. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 675–82.
14. Bhasin S, Storer TW, Bertram N et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 407–13.
15. Pasquali R, Casimirri F, Melchionda N et al. Weight loss and sex steroid metabolism in massively obese man. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 205–10.
16. Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L et al. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and c-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990; 39: 897–901.
17. Wang C, Catlin DH, Demers LM et al. Measurement of total testosterone in adult men: Comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 534–43.
18. Vermeulen A, Kaufman JM. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *Aging Male* 2002; 5: 170–6.
19. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 101–15.
20. Gennari L, Merlotti D, Martini G. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5327–33.
21. Barrett-Connor E, Mueller JE, von Muhlen DG et al. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 219–23.
22. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S et al. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002; 5: 98–102.
23. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P 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.
24. Amory JK, Watts NB, Easley KA et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 503–10.
25. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647–53.
26. Holmäng S, Mårin P, Lindstedt G et al. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men. *Prostate* 1993; 23: 99–106.
27. Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JHH et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5076–86.
28. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol, and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 489–94.
29. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 701–6.
30. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3632–9.
31. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H et al. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. *The Tromsø Study. Eur J Endocrinol* 2004; 150: 65–71.
32. Huggins C, Stevens RE jr., Hodges CV. Studies on prostetic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209–23.
33. Rhoden EL, Morgentaler A. Risk of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350: 482–92.
34. Snyder PJ. Hypogonadism in elderly men – what to do until the evidence comes. *N Engl J Med* 2004; 350: 440–2.