

YAŞLI ERKEKTE GEÇ BAŞLAYAN HİPOGONADİZM

Armağan ÖNER*, M.Bilal TUNA*

Erkeklerde geç başlayan hipogonadizm, ilerleyen yaşla birlikte serum androjen seviyelerinde azalma ile karakterize olan ve androjenlere karşı genomik hassasiyette azalmanın da eşlik ettiği, birden fazla organı etkileyebilen böylece hayat kalitesinde ciddi değişikliklere sebep olabilen klinik ve biyokimyasal bir sendromdur.

Ülkemizde dahil olmak üzere dünya nüfus ortalamasının yükselmesi nedeniyle bu sendrom günümüzde önem kazanmıştır. Bu sendrom andropoz, PADAM (partial androgen deficiency in aging man) ADAM (androgen deficiency in aging man), LOH (late onset of hypogonadism), S-LOH (symptomatic late onset of hypogonadism) gibi terimlerle adlandırılmıştır. En son testesteron yetersizliği sendromu olarak adlandırılmıştır.

İçişleri Bakanlığının 2005 verilerine göre 40-65 yaş arası nüfus 8.834.190, 65 yaş üstü ise 3.391.339, 40 yaş üzeri toplam nüfus ise 12.225.529'dur.

Türk Androloji Derneği'nin araştırmasına göre, Türkiye'de 40 yaş üzeri erkeklerde geç başlayan hipogonadizm oranı %54'dür. Bölgelere göre dağılım göz önüne alındığında en sık Doğu Anadolu'da (%64) ve İç Anadolu'da (%62), en az ise Marmara (%45) ve Karadeniz Bölgelerinde (%49) bulunmuştur.

Avrupa ülkeleriyle karşılaştırıldığında sonuçlar oldukça yakındır.(1)

Normalde testosteronun %95'i testislerde Leydig hücrelerinden salgılanmaktadır. Kanda testosteronun %98'lik bölümü proteine bağlı olup, %2'si serbest testosterondur. Proteine bağlı olan testosteronun %57'si SHBG'ye, %47'si de albumine bağlı olarak taşınır. Ancak biyolojik olarak kullanılabilir testosteron, albumine bağlı olanla serbest testosterondur.

İlerleyen yaşla paralel olarak özellikle biyolojik olarak kullanılabilir testosteron olmak üzere testosteron seviyelerinin düştüğü eskiden beri bilinmektedir. Testosteronun her dekalde 100mg/dl düşüş gösterdiği ileri sürülmüştür.Yıl başı-

na göre bu düşüş %1-2 olarak bildirilmiştir. Testosteronun aksine SHBG'de belirgin LH'da ise minimal bir artış görülmektedir.(2) Ayrıca testosterondaki azalmanın sonucu olarak östrojende de bir azalma görülür. Zira bilindiği gibi özellikle yağ dokusu olmak üzere diğer dokularda da aromatisasyonla testosterondan östrojen elde edilmektedir.

Yaşlanmayla paralel olarak hipofizin hipotalamus'un uyarısına karşı cevabında bir azalma olduğu gösterilmiştir. Yine testiküler testosteron yapımında human karyonik gonodotropinlere karşı cevapta benzer oranda bir düşüş olduğu da bilinmektedir.*

Normal erkeklerde LH sekresyonu sabahları artış, akşamları ise düşüş gösterir. Bu sirkadian sekresyon ritminin yaşlı erkeklerde özelliğini kaybettiği ortaya konmuştur.

Endojen opioidlerin GnRH ve dolayısıyla LH sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Nitekim orta yaşlılarda endojen opioidlerin artmasına bağlı olarak LH sekresyonunun azaldığı saptanmıştır. Ancak çok ileri yaşlarda opioid seviyesi azalmaktadır.

Sonuç olarak, hipotalamus duyarlılığının steroidler, endojen opioidler, ateroskleroz gibi çeşitli faktörlerle inhibisyonu sonucu pulsatil GnRH sekresyonunun zayıflamasına ilaveten testis, Leydig hücre volümlerinin ve rezerv fonksiyonlarının azalması sonucu testosteron sekresyonu da azalmaktadır.(3,4)

YAŞLI ERKEKTE TESTOSTERON YETERSİZLİĞİNİN ETKİLERİ VE BELİRTİLERİ

- 1- Libido, eskiye göre ereksiyon kalitesi, ereksiyon sıklığı, özellikle gece ereksiyon sayısında, spermiyogenez ve ejakulat volümünde azalma, empotans.
- 2- Vücut kıllanmasında azalma ve sebüm yapımının azalmasına bağlı deride kuruluk, terleme, sıcak basması
- 3- Kemik mineral dansitesinde azalmayla paralel olarak osteopeni ve osteoporoz, sırt ağrısı ve kemik fraktürü riskinin artması. Nitekim Jackson ve ark.femur boyun kırığı olan hastaların %65'inde serum testosteron seviyelerinin düşük olduğunu saptamışlardır.(18)

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

- 4- Testosteron seviyesinin azalmasıyla adale proteinleri ve myosin sentezinde azalma sonucu, vücut adalelerinin kütlelerinde ve kasılma gücünde azalma olur. Bu nedenle hastalar eskisi gibi iş yapamadıklarını, eskiden aynı işi rahat yaparken şimdi yorulduklarını ifade ederler. Zaman içerisinde adale atrofisi arttıkça başkalarının yardımına muhtaç hale gelirler.
- 5- Adale dokusunda azalmanın aksine özellikle karın bölgesinde olmak üzere yağ dokusunda artma söz konusudur. Sih ve ark. yağ hücrelerinin salgılanan bir peptid hormon olan leptin'in yaşlı hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisi ile azaldığını saptamışlardır. (5)
- 6- Yaşlı erkeklerde testosteron eksikliğine paralel olarak eritropoezde azalma dolayısıyla eritrosit sayısında ve hemoglobin konsantrasyonunda düşüş görülebilir. Dolayısıyla anemi diğer bir klinik tablodur. Ayrıca anemi nedeniyle fizik aktivite, kalp merkezi sinir sistemi bu faktörle de etkilenebilir.
Testosteronun eritropoezi direkt olarak stem hücreleri proliferasyonunu, indirekt olarak da böbreklerde hemopoetik growth faktör eritropoetin yapımını etkilediği bilinmektedir. Nitekim Sih ve ark. Yaşlı erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisi ile hematoksitte %3-7 oranında bir düzelme olduğu ileri sürülmüştür.(5)
- 7- Beyin hücrelerinde androjen reseptörleri olduğu bilinmektedir. Baltimore çalışmasında düşük testosteron seviyeleri ile zihinsel yeti arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca uyku düzensizliği, depresyon, sinirlilik, entelektüel aktivitede düşüş gibi mizaç değişiklikleri görülebilir.

TANI:

Bu sendromun tanısı için klinik ve biyokimyasal tablonun birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Hastaları standart olarak değerlendirme amacıyla sorgulama formları geliştirilmiştir. Günümüzde klinik tanının konulması için en sık kullanılan sorgulama formu "AMS" (Aging Males Symptom Scale)dir. Bu sorgulama formunun Türkçe çevirisinin validasyonu Türk Androloji Derneği tarafından yapılmıştır.

Yüksek semptom skoru (SS: >37) saptanan hastalarda hormon analizlerine başvurulmalıdır. Esas olan biyolojik olarak kullanılabilir testosteron ya da serbest testosteronun ölçülmesidir. Equilibrium dializ yöntemiyle ölçülen serbest testosteron, yine ammonium sülfat presipitasyonu yöntemi ile tayin edilen biyolojik olarak kullanılabilir testosteron ölçümleri güvenli değildir. Direkt serbest testosteron ölçümü güvenilir olmadığı için tavsiye edilmez. Biyolojik olarak kullanılabilir testosteron ya da onun alt grubu serbest testosteron tayini yerine serum total testosteron, SHGB ve albumin miktarları kullanılarak hesaplanması önerilmektedir. Bu hesaplama www.issam.org web sitesindeki formüle göre yapılabilir.

Testosteron için kan örneği sabah saat 7-11 arası alınmalıdır. Eğer testosteron seviyesi normalin altında ya da sınırda ise test tekrarlanmalı ayrıca LH ve prolaktin seviyeleri de araştırılmalıdır. Prolaktin yüksekse selle MR 'ı çekilmelidir.

Ancak total testosteron < 8 nmol/l veya <200ng/dl nin altına düşerse kesin hipogonadizm tanısı konulabilir.

Ayrıca anemi tanısı için kan sayımı yapılmalıdır. Rektal digital muayene, kanda PSA tayini ve ultrasonografi ile hastanın prostatı değerlendirilmeli ; en ufak bir şüphe halinde mutlaka prostat biopsisi yapılmalıdır. Kemik şikayeti olanlarda osteodensitometri ile kemik dansitesi ölçülmelidir.

TEDAVİ

Yaşlı erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisinin libido, cinsel tatmin, kendini iyi hissetme başta olmak üzere, kemik metabolizması, adale yapısı ve gücünde, eritropoez ve de mizacında olumlu etkileri olması beklenir. Ancak yararlı tarafları olduğu gibi riskleri de vardır.

Testosteron yerine koyma tedavisinin olası yararları:

- 1- Libidoyu(cinsel isteği)arttırır.
- 2- Ereksiyonun düzelmesini sağlar.
- 3- Adale kütlesi ve gücünü arttırır.
- 4- Kemik dansitesini arttırır.
- 5- Abdominal yağ dokusunu azaltır.
- 6- Zihinsel yetenekte düzelme sağlar.
- 7- Ruhsal durumu düzeltir, kendini iyi hisseder.
- 8- Fizik performans ve aktiviteyi düzeltir.
- 9- Kemik kırığı ihtimalini azaltır.
- 10- Hayat kalitesini düzeltir.

Testosteron yerine koyma tedavisinin riskleri:

- 1- Tanı konamamış prostat kanserini indükler.
- 2- BPH semptomlarını şiddetlendirir.
- 3- Polisitemiye neden olur.
- 4- Uyku apnelerini şiddetlendirir.
- 5- Sıvı retansiyonuna neden olur.
- 6- Ginekomasti oluşabilir.
- 7- Priapism oluşabilir.

Testosteron preparatları

Enjektabl formlarının bazı dezavantajları vardır. Bunların içerisinde yeni geliştirilen uzun etkili testosteron undecaonat formu sirkadiyen ritmi en iyi sağlayandır.

Diğerleri ise 48-72 saat gibi kısa bir sürede suprafizyolojik seviyelere ulaşması ancak bunu takip eden 10-14 saat içerisinde ise testosteron seviyelerinin sürekli düşüş göstermesi ve normalin altına düşmesidir. Suprafizyolojik seviyeler LH, FSH suprasyonuna neden olup hastaların duyu durumlarında iniş çıkışlara neden olur. Sık sık intramüsküler yapılması da ikinci bir dezavantajdır.

Oral formları karaciğerde yıkıma uğradığı için karaciğer üzerine toksik etkileri vardır. Fluoxymesteron ve metyltes-

tosteron gibi alkilleştirilmiş formlarının ise karaciğer üzerine karsinojenik etkileri vardır. Ancak yağda emilebilen undecanate formu karaciğerden geçmeyip barsak lenfatiklerinden geçtiği için bu etkisi yoktur. Mesterolone aromatzize olup östrodiol dönüşemediğinden suboptimal tedavi olarak kabul edilir.

Skrotal bantların yapışması problemlili olabilir. Ayrıca skrotal bakım problemi var. Bunların yanında skrotal ciltte yüksek 5 alfa redüktaz aktivitesi olduğu için çok yüksek dihidrotestosteron seviyelerine neden olabilir.

İmplant formları cilt altına verildiği için hasta açısından invaziv ve tercih edilmeyen bir yöntemdir. Ayrıca uzun süreli etkisi nedeniyle yan etki oluştuğu zaman sonlandırmak mümkün değildir.

Nonskrotal testosteron bantları kolay kullanılabilirdiği gibi sirkadiyen ritmi sağlarlar, böylece kanda testosteronun normal seviyelerde tutulduğundan seksüel fonksiyonun da düzelmesini ve kemik dansitesinin artmasını sağlarlar. Ancak %9 hastada aşırı cilt reaksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir.

Testosteron jellerin uygulaması kolay olup sirkadiyen ritmi sağlarlar ve güvenlidirler. Cilt reaksiyonu seyrek görülür. Enjeksiyon formlarına göre gonadotropinleri daha az baskırlar. Ancak partnerine kontaminasyon riski vardır. Ancak içeriklerindeki alkol buharlaşıp jel kurduktan sonra temasın serum seviyelerini anlamlı derecede yükseltecek bir etkiye neden olmadığı gösterilmiştir.

Olası yan etkiler açısından yılda bir lipid profili ve kardiyolojik tetkik 3 ayda bir hemogram, PSA ve rektal digital muayene ile prostat kontrolü, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Bukal adhesif testosteron tabletleri ülkemizde olmamakla beraber FDA tarafından onaylanmış yeni bir testosteron preparatıdır. 12 saat ara ile günde 2 defa kullanılması önerilmektedir. Kullanım zorluğu nedeniyle yaygın kullanım şansı bulamamıştır. Ancak direkt kana geçip karaciğer ve gastroentastinal sistemi by-pass geçme avantajı vardır.

Günümüzde en iyi tedavi yöntemleri testosteronun jel formları ile uzun etkili intramüsküler undecanate formlarıdır.

Dobs ve ark. transdermal non-skrotal testosteron bantları kullandıkları hastaların %15,4'ünde, intramüsküler testosteron enanthate tedavisi uyguladıkları hastaların ise %43,8'inde hematokrit değerlerinin artarak %52'nin üzerine çıktığını saptamışlardır.(6)

Epidemiyolojik çalışmalar, testosteron seviyeleri düşük erkeklerde aterosklerotik kalp hastalığı riskinin arttığını göstermiştir. Nitekim vasküler epitelin testosteron ve östradiol

(E2) reseptörlerini içerdiği bilinmektedir. Ancak testosteron tedavisinin bu hastalıkta risk taşıyan lipidler üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Örneğin Snyder ve ark. yaşlı hipogonadik hastalarda testosteron bantları ile tedavi sonucu total kolesterol HDL ve LDL seviyelerinin değişmediğini ileri sürmüşlerdir. (6)

Tenover ve ark. yaşları 57-76 arası olan ve testosteron seviyeleri düşük ya da sınırda olan 13 erkek hastada 3 ay süreyle haftada bir 100 mg. testosteron enanthate tedavisi ile adale kütlesi, hematokrit, idrar hydroxyproline atılımında düşüş ile kemik dansitesinde artış, total kolesterol ve LDL kolesterolde düşüş olduğu PSA değerlerinin yükseldiğini saptamışlar ve PSA açısından hastaların yakından takip edilmesini önermişlerdir.(7)

Lam ve ark. yaşları 60 üzeri olan PADAM tanısı konan 33 hastanın 17'sine transdermal dihidrotestosteron gel, 16'sına da placebo verilerek yaptıkları çift-kör placebo kontrollü çalışmada, kanda dihidrotestosteron seviyelerinin yükseldiğini total ve serbest testosteron, LH,FSH seviyelerinin azaldığını, SHBG ve östradiol seviyelerinin değişmediğini; ayrıca total ve LDL kolesterollerin azaldığını HDL kolesterol ve trigliseridlerin etkilenmediğini, eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokritte artış, vücut yağ dokusunda azalma olduğunu ama adale kütlesinde, fizik kapasite, zihin fonksiyonları, PSA değerlerinde bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir.(8)

Kunelius ve ark. 50-70 yaş arası hipogonadizm şikayetleri olan 60'ına transdermal dihidrotestosteron gel, 60'ına da placebo verilerek yaptıkları çalışma sonucunda cinsel fonksiyonlarının düzeldiğini, kanda LH, FSH, SHBG, T ve E2 düzeylerinde düşüş olduğunu, karaciğer fonksiyonlarının ve lipid profilleri, PSA düzeylerinin etkilenmediğini, hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonlarının arttığını saptamışlardır.(9)

Traish ve ark. tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalar sonucu korpus kavernosum içersindeki PDE-5 üretiminin androjenler tarafından regüle edildiğini, korpus kavernosumlardaki adale dokusunu arttırdığını ve kavernal sinir üzerinde pozitif etkisi olduğunu bildirmişlerdir.(10)

Dihindra ve ark. tip.2 diabette %33-50 hastada düşük testosteron seviyeleri saptamışlar, testosteron yerine koyma tedavisi ile insülin rezistansını azalttığını glisemik kontrolü arttırdığını saptamışlardır.

Malkin ve ark. periferik rezistansı azaltıp, kardiyak indeksi arttırarak kronik kalp yetmezliği semptomlarını azalttığını ileri sürmüşlerdir(17).

Greenstein ve ark. yaş ortalaması 60,7 olan ve erektil disfonksiyon şikayeti saptanan 48 hastaya testosteron-gel tedavisi uygulamışlar, 3 aylık tedavi sonrası sadece 31'inde cin-

sel istek ve erektil fonksiyonlarında düzelme olmuş, geri kalan 17'sinde 100 mg sildenafil+testosteron gel kombine tedavisi ile aynı sonucu almışlardır.(11)

Stephanie ve ark. testosteron seviyeleri düşük, yaş ortalaması 71 ± 4 olan 77 hastayı 3 gruba ayırarak, 1.gruptaki 24 hastaya 200 mg testosteron enanthate, 2.gruptaki 22 hastaya finasterid, 3.gruptaki 24 hastaya da placebo tedavisi uygulamışlar. İlaç tedavisi gören gruplarda placeboya göre yağ dokusu, total kolesterol, LDL kolesterol ve leptin seviyelerinde azalma, testosteron seviyelerinde artma saptamışlar, finasterid grubunda ise farklı olarak prostat boyutunda nisbeten küçülme olduğunu saptamışlardır.(7)

Aversa ve ark. yaşları 48-66 arası (ort:56) olan ve kanda testosteron ve serbest testosteron seviyeleri alt düzeyde olan 10 hastaya transdermal bant, 10 hastaya da placebo bant uygulamışlar, bir aylık tedavi sonrası testosteron ve serbest testosteron seviyelerinin kavernozaal arter kan akımının arttığını ve IIEF skoru esasına göre cinsel fonksiyonlarının düzeldiğini belirtmişlerdir.(12)

Kalinchenko ve ark. 43-74 yaşları arasında tip-2 diyabetli ve erektil disfonksiyon şikayeti olan ve 100 mg sildenafil tedavisine cevap vermeyen 120 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada testosteron yerine koyma tedavisi ile erektil şikayetlerinin düzeldiğini ileri sürmüşlerdir.(13)

Shamloul ve ark. PADAM belirtileri olan 40-70 yaş arası 40 hastayı kapsayan bir çalışmada, sildenafil tedavisine cevap vermeyenler ve kısmen cevap verenler olarak 2 ana gruba ayırmışlar, her bir grubu da aralarında 2'şer gruba bölerek sadece enjektabl testosteron undecaonate (TU) ya da TU+sildenafil tedavisi uygulamışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre testosteron undecaonate + sildenafil kombine tedavisinin erektil fonksiyon ve hasta memnuniyeti açısından yararlı ve güvenilir bir tedavi olduğunu ve PSA değerlerinin değişmediğini bildirmişlerdir.(14)

Akıllara gelen bir soru da radikal prostatektomi sonrası testosteron yerine koyma tedavisinin etkisi nedir?

Agarwal ve arkadaşları radikal prostatektomi olmuş semptomatik hipogonadizm saptanan 10 hastada testosteron yerine koyma tedavisi uygulamışlar, 19 aylık bir izlem sonucu PSA değeri ve hastalıkta nükse rastlamamışlardır. Ayrıca ED ve tüm hipogonadal belirti ve bulgularda iyileşme olduğunu saptamışlardır.(15)

Ereksiyon fizyolojisinde rol oynayan NO-PDE-5 sisteminin korunması için yeterli düzeyde testosteron gereklidir. Ayrıca testosteron eksikliğinde erektil dokuda apoptozis de olmaktadır. PDE-5 inhibitörü tedavisine yanıt vermeyen ED olgularında hipogonadizm araştırılmalı eğer mevcutsa testosteron tedavisi eklenmelidir. Böylece hem PDE-5 inhibitörleri-

nin etkisini güçlendirdiği gibi cinsel isteği de arttırmaktadır.

Cunningham, LOH nedeniyle testosteron yerine koyma tedavisi 65 yaş altı hasta grubunda, daha ileri yaş grubuna göre daha yararlı ve güvenilir olduğunu vurgulamıştır.(16)

KAYNAKLAR:

1. Kadioğlu A., Atan A., Cangüven Ö., Gürkan L., Özkök Y. Yaşlanan erkekte geç başlayan hipogonadizm kılavuzu 2006
2. Jockenhövel F. Male hypogonadism S:118 2004
3. Mahmoud A., Comhaire FH. Mechanisms of disease: late on-set hypogonadism. Nat Clin Pract Urol 2006 Aug;3(8):430-8
4. Reisine T., Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists Chapter 23 ???(Kitap adı???)
5. Sih R., Morley JE., Kaiser FE., Perry 3rd HM., Patrick P., Ross C. 1997. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 82:1661-1667
6. Wang C., Swerdloff R. S., Iranmanesh A., Dobs A., Snyder P. J., Cunningham G., Matsumoto A. M., Weber T., Berman N. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000. Vol 85, No. 8.
7. Stephanie T. P., Amory J. K., Bowman F. D., Anawalt B. D., Matsumoto A. M., Bremner W. J., Tenover J. L. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005.90(3):1502-1510
8. Lam P., Jimenez M., Zhuang T. N., Clermajer D. S., Conway A. J., Handelsman D. J. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Transdermal Dihydrotestosterone Gel on Muscular Strength, Mobility, and Quality of Life in Older Men with Partial Androgen Deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006. 86(9):4078-4088
9. Kunelius P., Lukkarinen O., Hannuksela M. L., Itkonen O., Tapanainen J. S. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002.87(4):1467-1472
10. 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;140:1861-1868
11. Greenstein A., Mabjeesh NJ, Sofer M., Kaver I., Matzkin H., Chen J. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? J Urol 2005;173:530-532
12. Aversa A., Isidori A. M., Spera G., Lenzi A., Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. Clinical Endocrinology (2003) 58, 632-638
13. Kalinchenko SY., Kozlov GI., Gontcharov NP., Katsiya

- GV. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 2003 Jun;6(2): 94-9
14. Shamloul R., Ghanem H., Fahmy I., El-Meleigy A., As-hoor S., Elnashaar A., Kamel I. Testosterone therapy can enhance erectile function response to sildenafil in patients with PADAM: a pilot study. *J Sex Med.* 2005 Jul;2(4):559-64.
 15. Agarwal PK., Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005 Feb 173(2):533-6.
 16. Cunningham GR. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism. *Nat Clin Pract Urol.* 2006 May;3(5):260-7
 17. Malkin CJ., Pugh PJ., West JN., van Beek EJ, Jones TH., Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J.* 2006 Jan;27(1):57-64
 18. Jackson JA., Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine (Baltimore).* 1990 May;69(3): 137-52