



UIT

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

31.05.2016 Oslo

## **Testosteronbehandling av eldre menn – et reelt behov eller styrt av sterke markedskrefter?**

*En litteraturstudie*

*Veileder: Johan Svartberg*

—

**Johan Christian Berild, MK-11**

*Med-3950 5.-årsoppgaven – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø*





## Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon.....	5
1.1	Forord.....	5
1.2	Innledning.....	6
1.3	Materiale og metode .....	7
1.4	Arbeidsprosessen.....	7
2	Testosteron – regulering, fysiologi og farmakologi .....	9
2.1	Regulering – hypothalamus-hypofyse-testikkelaksen .....	9
2.2	Androgener – fysiologi og egenskaper .....	10
2.3	Farmakologi – syntetisk testosteron .....	12
3	Definisjon og årsaker til hypogonadisme og LOH/PADAM .....	14
3.1	Hypogonadisme .....	14
3.2	Late-onset Hypogonadism (LOH)/ Partiell androgen deficiency in aging males (PADAM) .....	15
4	Korttids- og langtidseffekter ved testosteronbehandling av eldre menn .....	17
4.1	Hjerte-kar.....	17
4.2	Prostata.....	19
4.3	Erythrocytose/polycytemi.....	21
4.4	Seksualfunksjon og libido .....	22
4.5	Fett, muskler og bentetthet.....	22
4.6	Andre effekter .....	23
4.7	”The great T-study”. .....	24
5	Diskusjon .....	26
6	Konklusjon .....	29
7	Litteraturliste.....	31

## Resymé

Bakgrunn: Mannlig hypogonadisme karakteriseres av lavt nivå av serum-testosteron i kombinasjon med symptomer som redusert libido og vitalitet, redusert muskelmasse og bentetthet, økt fettmasse og depresjon. Hos noen eldre menn ser man lignende symptomer sammen med subnormale til normale testosteronnivåer. Dette omtales av flere som «andropause», «partiell androgen deficiency in aging males» (PADAM) eller "late-onset hypogonadism" (LOH). Det er ikke klarlagt om testosteronbehandling av eldre menn uten primær eller sekundær hypogonadisme er gunstig. Symptomer på eventuell testosteronmangel hos menn i denne aldersgruppen er uspesifikke og vanskelig å skille fra det man oppfatter som "normal" aldring. På tross av dette har forskrivingen av testosteron til eldre menn økt kraftig de siste årene. Spørsmålet er om det er et reelt behov for denne økte bruken eller om farmasøytisk industri og andre interessenter har skapt et kunstig behov.

Materiale og metode: Oppgaven er en litteraturstudie som er gjort ved hjelp av ikke-systematiske søk i PubMed og McMaster Plus. Det er også hentet inn relevant informasjon fra lærebøker i fysiologi og endokrinologi.

Resultat: Forskning viser at testosteronbehandling av eldre menn med LOH gir mindre visceralt fett og mer muskelvolum. Det ser også ut til å ha en positiv effekt på seksualfunksjon, og bentykkelse hos de som er osteoporotiske. Resultatene fra forskning av effektene på hjerte-karsystemet og prostata er derimot sprikende og det finnes ikke gode (nok) studier på langtidsvirkninger og bivirkninger.

Konklusjon: Det er enda ikke bevist at testosteronbehandling av eldre menn med subnormale-normale nivåer av testosteron er gunstig og trygt. Allikevel har bruken økt kraftig, og dette skyldes muligens at farmasøytisk industri har utnyttet manglende retningslinjer og tvetydige forskningsresultater fra små studier, som verken kan bekrefte eller avkrefte om tilførsel av testosteron gagnar brukerne.

## Stikkordsliste:

BMI: Body mass index

EMAS: "The European Male Aging Study"

FSH: Follicle-stimulating hormone

GnRH: Gonadotropin-releasing hormone

HDL: High-density lipoprotein

LH: Luteinizing hormone

LOH: Late-onset hypogonadism

LUTS: Lower urinary tract symptoms

PADAM: Partiell androgen deficiency in aging males

PSA: Prostata-spesifikt antigen

RCT: Randomisert kontroll-studie

SHBG: Seksualhormonbindende globulin

# 1 Introduksjon

## 1.1 Forord

I løpet av studiet er organkurset i endokrinologi ett av kursene som har interessert meg mest. Jeg synes fysiologien, behandlingsprinsippene og metodene som brukes innenfor endokrinologi er spennende. Når vi skulle velge tema for oppgaven bestemte jeg meg fort. Testosteron er aktuelt og jeg er overbevist om at kunnskap om dette er relevant, uansett hvilken spesialitet jeg ender med.

Å jobbe med denne oppgaven har først og fremst lært meg å lese vitenskapelige artikler, lete opp relevant litteratur og forholde meg kritisk til det jeg leser, samtidig som jeg har fått en forståelse av hvordan vitenskapelig artikler bygges opp og forskning gjennomføres.

Sekundært har jeg lært veldig mye om testosteron, både naturlig og syntetisk, og aldring hos menn. Arbeidsprosessen har i perioder vært tung og vanskelig, men den har også vært lærerik og spennende. Det har vært et privilegium å få tid og mulighet til å fordype meg i et felt jeg selv har valgt.

Jeg vil veldig gjerne takke min veileder, Johan Svartberg, for hans tålmodighet og for at han alltid har vært tilgjengelig og interessert.

Oslo, Mai 2016.

## 1.2 Innledning

I dagens samfunn reklameres det hyppig for trening, velvære og utseende. De siste årene har det dukket opp mye markedsføring for preparater som hevder å forsterke maskuliniteten til menn og fremheve kvinners femininitet. Testosteron fremstilles som et mirakelmiddel for menn og en kilde til "evig ungdom". Slagordene som brukes er blant annet: «mistet piffen», «slik bevarer du din maskulinitet – historisk lavt testosteronnivå blant menn» og «føler du deg slapp og sliten? Dette gir deg overskudd og maskulinitet tilbake» (1). Preparatene som det reklameres for er som regel naturpreparater uten testosteron, som f. eks. "Testomax" (1). Men de er med på å bevisstgjøre befolkningen på testosteron. Menn - og deres kvinner - er blitt mer bevist på at syntetisk testosteron eksisterer og at det kan forskrives av leger.

I klinisk virksomhet og behandlingen av menn med primær eller sekundær hypogonadisme har man sett at testosteronsubstitusjon fungerer godt. Det har lenge vært etablert i behandlingen av f. eks. Klinefelters syndrom (2, 3), men det har blitt gjort lite forskning på langtidsvirkninger av testosteronbruk hos middelaldrende og eldre menn. Farmasøytisk industri fremstiller lave testosteronnivåer hos denne gruppen som en tilstand og en "sykdom" som kan behandles (4, 5), uten at man foreløpig vet noe om virkningene over tid på organer som hjerte-kar og prostata ved bruk. Det er flere som ser likheter og trekker paralleller mellom overbehandlingen av kvinner med østrogen på 70- og 80-tallet og dagens økende testosteronforskrivning til eldre menn (4, 6). Skeptikere og realister ønsker flere harde endepunkter før behandlingen sementeres, men opportunistene ser på dette som det nye store. Det ser ut til at opportunistene vinner frem. I USA mer enn fordoblet salget av testosteronpreparater seg fra 1995 til 2000 (7), og i samme land trippelt bruken seg fra 2001 til 2011 blant menn over 40 år (8). 20 % av disse mennene hadde ingen klare terapeutiske årsaker for behandling, men allikevel mottok de testosteron (8). Det kan virke som skillet mellom normal aldring og patologi hos eldre menn er i ferd med å viskes ut. Er det egentlig et reelt behov for denne økte bruken av testosteron?

### 1.3 Materiale og metode

Oppgaven er en litteraturstudie. Det er gjennomført ikke-systematiske søk i McMaster Plus og PubMed. Søkeordene jeg har brukt er "testosterone older men". Jeg har strukturert søkene mine på den måten at jeg har fulgt kunnskapspyramiden. Først har jeg tatt utgangspunkt i systematiske oversikter: meta-analyser og oversiktsartikler. Så har gått jeg videre med å se på relevante enkeltstudier. Blant enkeltstudiene har jeg latt randomiserte kontrollstudier være de sentrale, og de jeg har sett på først. Sekundært har jeg sett på andre typer enkeltstudier hvis det er gjort.

Oppgaven min er "vid" i den forstand at jeg ikke har hatt en klart definert pasientgruppe eller populasjon. Eldre menn er et litt vagt begrep. De fleste studiene jeg har tatt for meg har sett på menn over 65 år, men noen har tatt for seg menn helt ned i førtiårsalderen. Denne innfallsvinkelen mener jeg har vært til det beste for min oppgave og problemstilling.

Søkene ble utført i perioden mars-mai 2016. Det er også hentet inn relevant informasjon fra lærebøker i fysiologi og endokrinologi, felleskatalogen og legemiddelhåndboken.

### 1.4 Arbeidsprosessen

Høsten 2014 skulle vi bestemme oss for tema for oppgaven. Samme semester holdt Johan Svartberg en interessant forelesing om testosteronbehandling. Jeg tok kontakt med han via mail og han inviterte meg til en prat. Vi diskuterte og han skisserte en problemstilling, som jeg så vurderte et par uker. Jeg tok kontakt på nytt og sa at jeg gjerne ville fortsette med denne. I samarbeid lagde vi en spesifikk problemstilling og en prosjektbeskrivelse som ble levert innen fristen. Han ga meg en artikkel som jeg kunne titte på for å komme i gang.

Høsten 2015 hadde vi et nytt møte hvor Svartberg lærte meg å gjøre litteratursøk i PubMed. Samtidig tittet vi på flere aktuelle artikler. Når 12-ukers perioden våren 2016 startet satte jeg i gang med litteratursøk. Jeg brukte mye tid og krefter på å gå systematisk til verks ved hjelp av kunnskapspyramiden. Underveis i denne perioden hadde jeg to møter med Svartberg, og vi hadde fortløpende mailkontakt under hele perioden, da jeg for det meste oppholdt meg i Oslo. I 12-ukers perioden jobbet jeg stort sett med oppgaven hver eneste dag, og sakte, men sikkert "falt den på plass", parallelt med at jeg fikk tilbakemelding og korreksjoner fra

veileder. De tre første ukene i mars ble brukt til å lese, sortere og velge ut artikler, noe som var krevende arbeid. De resterende ukene ble brukt på å skrive, drøfte og konkludere. Underveis i dette arbeidet fant jeg også nye relevante artikler som jeg tok i bruk.

Veiledningskontrakten ble overholdt av begge parter. I forhold til prosjektbeskrivelsen ble jeg hengende litt etter. Originalt hadde jeg skissert å komme i gang med litteratursøk og dermed selve oppgaveskrivingen før 12-ukersperioden, dvs. i løpet av 2015. Dette ble vanskelig å få til ved siden av studier, praksis og jobb, og det endte med at jeg brukte 12-ukersperioden til å både litteratursøk og skriving. I prosjektbeskrivelsen hadde vi originalt skissert at det bare skulle utføres søk i PubMed, men jeg tok også i bruk McMaster Plus, da jeg hadde stor glede og nytte av kunnskapspyramiden som genereres ved søk her.

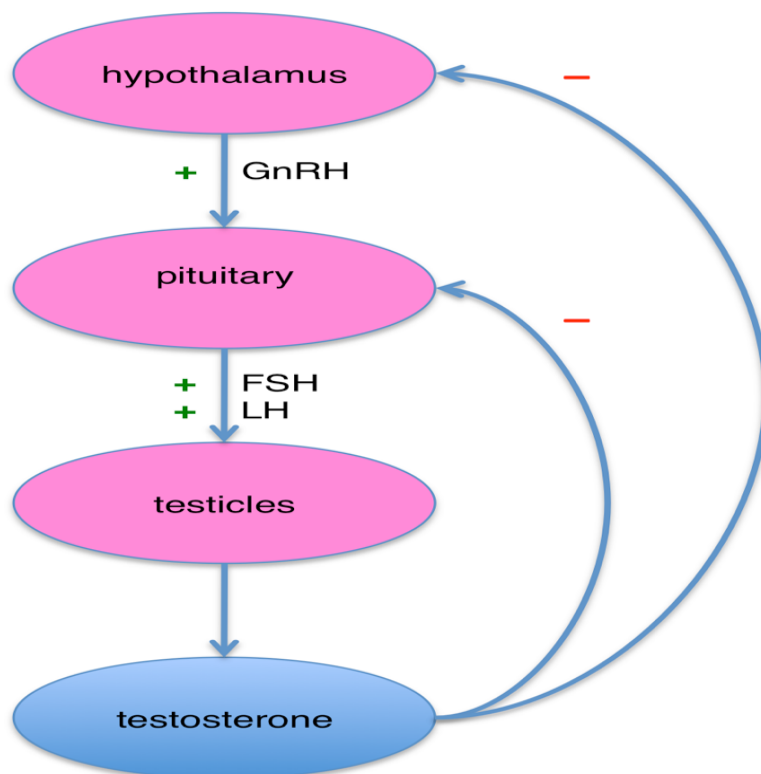


## 2 Testosteron – regulering, fysiologi og farmakologi

### 2.1 Regulering – hypothalamus-hypofyse-testikkelaksen

Hos menn starter store deler av kontrollen over seksuelle funksjoner og kjønnslige egenskaper med sekresjonen av gonadotropin-releasing hormone (GnRH) fra hypothalamus. GnRH skilles ut i et par minutter hver 1 til 3 time (9). Dette påvirker igjen hypofysen til å skille ut to andre hormoner som heter luteinizing hormone (LH) og follicle-stimulating hormone (FSH). Disse to hormonene har samlebetegnelsen gonadotropiner fordi de virker direkte på kjønnskjertler (gonader). FSH stimulerer hovedsakelig spermatogenese (9). LH stimulerer celler i testiklene, som kalles for Leydigceller, til å skille ut androgener (9). Androgener er en samlebetegnelse for alle steroidhormoner som har maskuliniserende effekt (9).

Alt dette reguleres av et sentralt prinsipp innenfor endokrinologien; negativ feedback. Når det er et høyt nivå av sirkulerende androgener vil dette ha en direkte hemmende effekt på frigjøring av GnRH fra hypothalamus, noe som igjen vil stoppe sekresjonen av LH og FSH (9). Testosteron vil også ha en svak direkte hemmende effekt på LH (9). På denne måten reguleres kroppens nivåer av androgener fortløpende.



Testiklene skiller ut tre til ti mg testosteron daglig (3). Denne utskillelsen har en døgnrytme og nivåene er høyest om natten (10). Nivåene faller i løpet av dagen, før de når et bunnivå sent på kvelden (10). Man er usikker på årsaken til dette (10).

## 2.2 Androgener – fysiologi og egenskaper

Alle androgener dannes fra kolesterol (11). De viktigste androgenene er testosteron, dihydrotestosteron og androstenedione (9). Testosteron er det mest sentrale og dominerende androgenet (9). Det skilles ut i mye større mengder enn de andre typene og androgenreseptorene i mottakercellene har høyest affinitet for testosteron (11).

Etter at testosteron blir frigjort fra testiklene fester det seg til seksualhormonbindende globulin (SHBG) eller albumin og sirkulerer i blodet til det enten diffunderer inn i vev eller degraderes til inaktive komplekser, som så skilles ut (9). Denne utskillelsen skjer hovedsakelig ved at leveren omdanner testosteron til androsterone og dehydroepiandrosterone, som skilles ut i GI-tractus eller via urinveiene (9). Noe av testosteronet som fester seg til SHBG og albumin vil også fungere som et sirkulerende testosteronlager i blodet (11).

Det er i kroppens vev at testosteron omdannes til sin mer aktive form dihydrotestosteron, og da spesielt i målorganer som prostata og genitalia (11). Dette skjer ved hjelp av enzymet 5-alfareduktase (11).

Zona reticularis i binyrebarken skiller også ut androgener, men området står for mindre enn 5 % av den totale sekresjonen i kroppen (9). Denne utskillelsen er så beskjeden at det i praksis ikke har noe å si for menn - produksjonen fra testiklene vil dominere. For kvinner bidrar det i en viss grad til økt libido (12).

Hovedfunksjonen til testosteron er å gi individet mannlige trekk og produsere kjønnsceller (spermier) (9). Mannlig fenotyping starter allerede i fosterlivet og det skilles ut testosteron så tidlig som i syvende uke hos guttefoster, noe som fører til utviklingen av de mannlige karakteristikaene penis og scrotum, istedenfor clitoris og vagina (9). Samtidig vil det påvirke dannelsen av prostata og sædledere (9). Denne utskillelsen av testosteron er også sentral for testiklenes descens (nedvandring) til scrotum (11).

Etter puberteten vil økende sekresjon av testosteron føre til forstørrelse av penis, scrotum og testikler (9). Denne sekresjonen sørger også for å videre utvikling av de mannlige trekkene, som i tillegg til kjønnsorganene, er det som skiller menn fra kvinner – fysiologisk sett. Følgende effekter oppstår:

- Spermieproduksjon: testosteron bidrar i utviklingen av modne spermier (11).
- Påvirkning av kroppshårssammensetning: testosteron fremmer vekst av kjønnshår, skjegg, kroppsbehaaring av abdomen og thorax, og i noen tilfeller hårvekst på ryggen (9). Generelt fremheves mannlige hårvekst, fremfor den mer sparsommelige behaaringen gutter har før de kommer i puberteten (9).
- Androgen alopeci ("skallethet"): testosteron demper hårveksten på hodet (9). Men; det er mange virile menn som ikke blir skallet, fordi det å bli skallet avhenger av to faktorer (9):
  - o Genetikk
  - o Store mengder androgene hormoner.
- Stemmen: testosteron har hypertrofisk effekt på muskler i larynx og har dermed en forstørrende effekt på larynx (9). Dette vil gi en ruere og mer mandig stemme (9).
- Hudpåvirkning: testosteron øker tykkelsen på huden over hele kroppen og gjør det subcutane vevet mer robust (9).
- Muskelvekst: testosteron øker proteindannelse og muskelutvikling (9). Dette er et av de viktigste mannlige karakteristika, og menn oppnår i gjennomsnitt 50% mer muskelstyrke enn kvinner (9).
- Bentykkelse: testosteron øker beinmarg og forårsaker kalsiumretensjon (9). Bentykkelsen øker kraftig etter at testosteron starter å sirkulere i blodet (9).
- Metabolisme: testosteron øker basal hvilemetabolisme, uten at man vet årsaken til dette (9). En hypotese er at et dette er et indirekte resultat av testosteron sin effekt på proteinmetabolisme (9). På grunn av en økt mengde proteiner, og dermed større mengde enzymer, vil aktiviteten i cellene øke (9).
- Erytropoiese: testosteron øker antall røde blodceller (9). Hypotesen bak dette er at den økte basale hvilemetabolismen også øker antallet røde blodceller (9). Man tror også at testosteron har en potenserende effekt på erythropoietin (EPO) og på denne måten stimulerer erytropoiese (5, 13).

- Testosteron har effekt på elektrolytter og væskebalanse (9). Mange steroidhormoner kan øke reabsorpsjonen av natrium i distale tubulus, som f. eks. aldosteron som skilles ut fra binyrene (9). Testosteron har også en slik effekt, dog i en mer beskjeden målestokk (9). Dette bidrar til å øke blodvolum og ekstracellulær væske etter pubertet (9).
- Maskulin atferd: testosteron stimulerer hjernen til å utvikle et mer maskulint atferdsmønster (11).

### 2.3 Farmakologi – syntetisk testosteron

I Norge brukes det hovedsakelig to typer syntetisk testosteron: testosterongel, f. eks. Testim og injeksjonsvæske, f. eks. Nebido. Gel brukes en gang om dagen og smøres enten på skuldre, abdomen, eller innsiden av lår hvor det absorberes transdermalt (14).

Injeksjonsvæske administreres intramuskulært cirka en gang hver tredje måned og da som regel i gluteus maximus (14). Det er fordeler og ulemper med begge typer.

Fordelene med gel er at pasienten selv kan administrere preparatet, samtidig som man har muligheten til å gjøre dosejusteringer fra dag til dag. Men gel vil lett overføres til andre individer ved hudkontakt. Testosterongel har en kort halveringstid, noe som gjør at den må administreres daglig og mange opplever dette som upraktisk. Halveringstiden er ustabil og strekker seg fra 10 til 100 minutter (15). Pennetransen er heller ikke veldig god og biotilgjengeligheten er på cirka 10 % (14). Selv om det er individuelle variasjoner, vil man ved gelbruk få et jevnt nivå av testosteron hele dagen (3), noe man tror er ugunstig da endogen testosteronutskillelse svinger i løpet av et døgn (10). Noen reager også på selve gelen og får en lokal reaksjon (15).

Nebido har en lang halveringstid på 90 dager  $\pm$  40 dager (16). Dette forenkler administrasjonen på den måten at det ikke må gjøres daglig. Injeksjoner vil heller ikke ha samme potensielle muligheter for overføring av virkestoff til andre personer, slik som gel (16). Biotilgjengeligheten er på 100 %, noe som er høyere enn de andre preparatene på markedet (14). Men testosteronnivåene vil være lavere jo lengre tid det er siden injeksjon og dette vil føre til gradvis nedgang i humør, seksualfunksjon og vitalitet frem til neste injeksjon

(3). Det er heller ikke uvanlig med lette suprafysiologiske nivåer 1-2 uker etter injeksjonen (3).

Testosteron er også tilgjengelig i kapselform som tas per os. Denne administreringen har dårlig opptak og må derfor gis i store doser. Dette kan gi plagsomme bivirkninger. En av de mest alvorlige bivirkninger ved peroral testosteronbruk er levertoksisitet, og denne bivirkningen er kun assosiert med tablettadministrering (6, 7). Derfor er tabletter ikke anbefalt og lite brukt.

Absolutte kontraindikasjoner for tilførsel av testosteron er prostatacancer, brystcancer og levertumorer (5, 15, 16). Relative kontraindikasjoner er polycytemi, hematokritt over 50 %, PSA > 4ng/mL, søvnapne, hjertesvikt og problemer med nedre urinveisobstruksjon (3, 17, 18).



## 3 Definisjon og årsaker til hypogonadisme og LOH/PADAM

### 3.1 Hypogonadisme

Johan Svartberg definerer hypogonadisme slik: "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" (10). Man deler ofte hypogonadisme inn i en primær og en sekundær form. Primær hypogonadisme oppstår når man har svikt i testiklene (19). Testosteronproduksjonen vil da være ikke-eksisterende, lav eller lavt-normalt. Via negativ feedback vil man få en respons med høyt nivå av LH og FSH. Primær gonadesvikt har flere forskjellige årsaker. De vanligste er (19):

- Klinefelters syndrom og andre kromosomfeil
- Gjennomgått orkitt etter kuma.
- Kryptorkisme
- Tumor
- Stråling, for eksempel etter cancer
- Traume
- Iskemi som følge av torsjon
- Cytostatikabehandling og andre toksiske medikamenter

Sekundær hypogonadisme skyldes en svikt i hypothalamus eller hypofysen (19). Man får da ikke-eksisterende, lave eller lavt-normalt nivå av LH, FSH og/eller GnRH, noe som igjen fører til lav eller ingen produksjon av testosteron i testiklene. De vanligste årsakene til dette er (19):

- Hypofysetumor
- Stråling
- Hemokromatose
- Metabolsk syndrom
- Kallmanns syndrom

### 3.2 Late-onset Hypogonadism (LOH)/ Partiell androgen deficiency in aging males (PADAM)

Epidemiologiske studier har vist at menn får et gradvis fall i totalt og fritt nivå av testosteron etter hvert som de eldes (3). I motsetning til menopause, hvor kvinner opplever et kraftig fall i østrogenproduksjonen, er fallet i testosteron hos menn mye mer moderat. Den individuelle variasjonen er stor og de fleste menn vil fortsette å ha nivåer innenfor normalområdet hele livet. Men en liten andel utvikler subnormale nivåer og disse vil kunne få symptomer på dette (17). Slike symptomer fremstår som mer uspesifikke og vage enn det man ser ved gonadal svikt (17). Dette skyldes mest sannsynlig patogenesen, som er forskjellig fra det man ser ved primær og sekundær hypogonadisme (17). Med økende alder vil det skje en gradvis atrofi av testikler og reguleringen fra hypothalamus blir dårligere (17). Dette vil kunne føre til et beskjedent fall i testosteron. Hos menn med overvekt og/eller kronisk sykdom vil man ofte se et mer markert fall i testosteronnivåer (17). Man har sett at det er en økt utskillelse av cytokiner som er proinflammatoriske ved kardiovaskulær sykdom og diabetes mellitus type 2, og man tror at disse påvirker hypothalamus-hypofyse-testikkelaksen negativt (17). Etter hvert som menn eldes øker også SHGB-nivåene og dette bidrar til at fraksjonen av fritt sirkulerende testosteron i kroppen vil falle (2, 5, 20).

Noen eldre menn med lavt testosteron får ikke symptomer - andre får (18). Symptomer på et aldersrelatert fall i testosteron kan være redusert libido, manglende ereksjon, depressive symptomer, kognitive endringer og en generelt dårligere allmenntilstand (2, 4, 17).

Muskelsvinn, fatigue og nedsatt bentetthet er også andre mulige problemer (2).

Det er ikke laget noe klar definisjon for hva man definerer som "lavt testosteronnivå". Som regel forholder man seg til referanseområdet for testosteron hos unge menn (21), men dette er nødvendigvis ikke riktig for eldre menn. Andre trekker grensen ved et nivå som er under 2,5 percentilen av testosteronnivået hos unge, friske menn (10, 17).

Det aldersrelaterte fallet i testosteron har fått forskjellige navn. Noen kaller det "partiell androgen deficiency in aging males" (PADAM) eller "andropause" (5, 20). Andre kaller det late-onset hypogonadism (LOH) (17, 20). LOH er det begrepet som er blitt mest brukt og etablert i litteraturen og forskningen de seneste årene (5).

”The European Male Aging Study” (EMAS) var en stor europeisk studie hvor man inkluderte 3220 menn mellom 40-79 år (22). EMAS definerte symptomatisk LOH som følgende (23):

- Tilstedeværelse av tre seksuelle symptomer: erektil dysfunksjon, fravær av morgenereksjon og nedsatt seksuell interesse.
- Total serum testosteronnivå under 11 nmol/L og fri konsentrasjon av testosteron under 220 pmol.

I forhold til disse diagnosekriteriene fant man en prevalens av symptomatisk LOH på 2,1 % blant deltagerne i studien (17).

## 4 Korttids- og langtidseffekter ved testosteronbehandling av eldre menn

Man har sett en rekke fordeler ved testosteronbruk hos menn med primær eller sekundær hypogonadisme. Disse er (24):

- Reduserte fettmasse
- Økt muskelmasse
- Økt bentetthet
- Økt energi og velvære
- Økt libido
- Noen forbedrede kognitive evner.

Tanken er at de samme effektene også er noe som skal kunne oppnås ved testosteronbehandling av eldre symptomatiske menn. På denne måten vil man kunne forebygge brudd, øke fysisk aktivitet og funksjon, og heve den generelle allmenntilstand (6, 10). Håpet er også at økt libido og energi vil bidra til bedre humør, vitalitet og psyke (6, 10). I tillegg er det forhåpninger om at testosteronbehandling vil gi en redusert risiko for hjerte- og karsykdom (10). Men man vet foreløpig lite om langtidseffektene ved bruk hos eldre menn. De to effektene det har vært knyttet mest spekulasjon og spørsmål til er effektene på hjerte-karsystemet og prostata.

### 4.1 Hjerte-kar

Menn har høyere risiko for hjerte-karsykdommer enn kvinner, og bare det å være mann er en kardiovaskulær risiko i seg selv (25, 26). Det er ikke funnet noen åpenbar årsak til dette. Tidligere har det vært fokus på østrogen som mulig forklaring på den lavere risikoen hos kvinner, uten at man har klart å finne noen gode beviser på dette (27). Spørsmålet har nå blitt vridd mer mot testosteron og om det muligens kan være årsaken til den økte risikoen hos menn. Misbruk av anabole steroider i idrett og kroppsbyggermiljøer er ikke uvanlig, og her har man sett at hjertestans og andre alvorlige kardiovaskulære hendelser har vært en konsekvens av bruken (27, 28). Men dette har vært ved bruk av doser som er mye høyere enn normale fysiologiske nivåer (suprafysiologiske doser) (27).

I en systematisk gjennomgang og meta-analyse av 27 randomiserte kontrollstudier (RCT-studier) gjort av Xu og kollegaer kom de frem til at eksogen testosterontilførsel økte risikoen for kardiovaskulære hendelser (29). Dette kom spesielt i frem i studier som *ikke* var sponset av farmasøytisk industri (29). Men selv om det ble rapportert færre kardiovaskulære hendelser i de sponsede studiene, var også mennene som deltok her yngre enn de som deltok i ikke-sponsede studier (29).

En meta-analyse fra 2011 gjort av Aruajo et al. så på 12 studier hvor de undersøkte sammenhengen mellom endogene testosteronnivåer og dødelighet (30). Her så de at lave endogene nivåer med testosteron var assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom og generell dødelighet (30).

I en dobbeltblindet RCT-studie fra 2015 gjort av Basaria og kollegaer (31) ble det sett på om testosteronbehandling av eldre menn med lavt eller lavt-normalt testosteronnivå ville påvirke utviklingen av subklinisk aterosklerose. Studien strak seg over tre år. Det ble målt tykkelse på intima-media i arteria carotis communis og nivåer av kalsium i coronar-arteriene. Sekundært så de etter endringer i seksuell funksjon og helse relatert livskvalitet. 308 menn deltok og median alder var 67,7 år. Etter tre år ble det ikke funnet noen signifikant forskjell mellom placebogruppen og gruppen som fikk testosteron, hverken i tykkelse på intima-media i carotis eller kalsiumnivåer i coronararteriene (31). Heller ikke i de sekundære målingene ble det påvist signifikante forskjeller (31). Dette passer dårlig sammen med en tidligere studie gjort av samme mann (Basaria) og medarbeidere i 2010. I denne studien, som også var en RCT-studie, skulle man se hva slags effekt eksogent testosteron hadde på fysisk funksjon og styrke i underekstremitetene hos menn som var over 65 år (32). Studien ble stoppet tidlig på grunn av at kardiovaskulære hendelser var mye hyppigere i gruppen som mottok testosteron enn det det var i placebogruppen (32). Men også her er det usikkerhet: kun to av hendelsene var infarkter. Resten var mildere hendelser, som ødemer, synkope og økt blodtrykk (32). I tillegg hadde alle utvalgte menn i studien nedsatt fysisk kapasitet og de var dermed ikke representative for "vanlige" menn. Det var også en høy prevalens av sykdommer som hypertensjon, hyperlipedemi, diabetes og overvekt (32).

I en kohorte-studie fra 2013 gjort blant amerikanske veteraner fra Vietnamkrigen av Vigen et al. (33) så de på assosiasjonen mellom dødelighet, hjerteinfarkt, hjerneslag og



testosteronbehandling hos veteraner med med lavt testosteronnivå. De kom frem til at testosteronbehandling blant menn med lavt nivå av serum-testosteron og signifikante komorbiditeter var assosiert med en økt risiko for økt dødelighet, hjerteinfarkt og hjerneslag (33).

William D. Finkle et al. har gjennomført en kohorte-studie, som ble publisert i 2014. Her så man at eldre menn med kjent hjertesykdom hadde en økt sjanse for hjerteinfarkt, som vel og merke ikke var fatale, etter start med testosteronbehandling (34).

En studie fra Nederland av Muller og medarbeidere (35) fra 2004 konkluderte med at lave nivåer av fritt endogent testosteron og høye nivåer av østradiol var assosiert med progredierende aterosklerose og dermed økt tykkelse på intima-media (35). Dette var uavhengig av andre kardiovaskulære risikoer. Det var kun inkludert 195 deltagere i studien, men målingene ble gjort med fire års mellomrom, fra 1996 til 2000. Alderen på deltagerne var fra 77-97 år. Tykkelsen ble målt med ultralyd. Samme type funn (som Muller et al) ble gjort av Svartberg og kollegaer (36) i 2006. De fant ut at lave endogene nivåer av testosteron var assosiert med aterosklerose i carotidene (36). Her gikk man også frem med ultralydmåling av intima-media. Hak og kollegaer (37) tok utgangspunkt i Rotterdam-studien, som er populasjonsbasert. De kom også frem til at det var en omvendt assosiasjon mellom nivåer av testosteron og aterosklerose i arorta blant menn (37).

Studiene er altså sprikende, men det man har sett er at lave endogene testosteronnivåer er assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom (2, 4, 10, 26, 29, 30), uten at man har klart å finne sammenhengen i dette. En mulig forklaring er rett og slett av lavt testosteron i seg selv er en risikomarkør for generell dødelighet (30). Eller at lavt testosteronnivå indikerer dårlig helse (30). Lavt endogent testosteronnivå er også assosiert med en moderat økning i generell og kardiovaskulær dødelighet (4, 26, 30). Det er også bevist at eksogen testosterontilførsel senker HDL-kolesterol (29, 38). HDL regnes som det gode kolesterolet, og skal ha en beskyttende effekt mot hjerte-karsykdommer (39).

## 4.2 Prostata

Det er knyttet usikkerhet til hvilke effekter testosterobehandling har på prostata hos eldre menn. Fra tidligere er det kjent og etablert at endogene kjønnshormoner, både testosteron

og østrogen, er sentrale i utviklingen av benign prostatahyperplasi (5, 10, 20, 40). Det samme gjelder ved malign sykdom i prostata (5, 20). Ved forstørrelse av prostata - benign eller malign - vil en reduksjon av testosteronnivåer reversere vekst og volum (10, 20). Mange eldre menn har mikroskopiske maligne områder i prostata og frykten er at eksogen tilførsel av testosteron vil initiere og/eller akselerere subklinisk og klinisk sykdom i kjertelen (3, 20). Det er rutine å måle verdier av prostata-spesifikt antigen (PSA) og palpere prostata regelmessig hos pasienter som behandles med testosteron (6), og tidligere prostatacancer er en absolutt kontraindikasjon for eksogent testosteron. Studier tyder på en økning i prostatavolum og PSA-verdier ved eksogen testosteronbehandling, men disse verdiene forblir innenfor normalområdene (20, 22).

En meta-analyse av Cui et al. (41) fra 2014 tok for seg resultatene fra 22 RCT-studier. De konkluderte med at testosteronbehandling av eldre menn med LOH ikke bidro til utvikling av prostatacancer, men at man trenger langtidsstudier for å verifisere disse funnene (41). En oversiktsartikkel av Shabsigh et al. (42) tok for seg 44 studier vedrørende testosteronbehandling av menn med LOH og risikoen for å utvikle prostatakraft. De støtter opp om samme konklusjon; ingen studier har enda vist at testosteronbehandling av hypogonadale menn øker sjansen for utvikling av prostatacancer (42). Det er verdt å merke seg at forfatterne av denne oversiktsartikkelen har bånd til farmasøytisk industri.

I en oversiktsartikkel og meta-analyse har Kohn og kollegaer (43) tatt for seg testosteronbehandling av menn med LOH og hva slags effekter dette har på "lower urinary tract symptoms" (LUTS). De inkluderte 14 RCT-studier på bakgrunn av testosteron sin effekt på prostatavekst. Her ble det ikke sett noen signifikant forskjell i symptomer blant menn som mottok testosteron eller placebo, og de konkluderte med at menn med LOH som mottar testosteronbehandling ikke skal forvente forverring av symptomer ved ingen, mild eller moderat LUTS (43). Studien har et par svakheter. Det er flere av de utvalgte studiene i meta-analysen som utelukket menn med alvorlig LUTS (43). Man må også være bevist på at LUTS kan skyldes andre ting enn benign prostatahyperplasi, som f. eks. blærelidelser (43).

Marks og kollegaer gjennomføre en RCT-studie med fokus på prostatavev (20). De sammenlignet androgener i prostatavevet før og etter seks måneder med testosteronbehandling av menn i aldersgruppen 44-78 år. Dette gjorde de ved hjelp av

biopsier. Alle mennene hadde subnormale nivåer før start, før de som var i testosterongruppen ble normalisert ved hjelp av behandling (20). 44 menn ble randomisert og 41 fullførte. De kom frem til at testosterontilførsel hadde liten effekt på androgennivåene i prostatavev og cellefunksjon (20). PSA-nivåene til deltagerne steg, men forble innenfor normalområdet (20). Den største svakheten med studien er antall deltagere. En varighet på seks måneder er heller ikke lenge. Spørsmålet er om studien er god nok.

Snyder et al. (44) sin studie, som først og fremst omhandlet bentetthet, viste en assosiasjon mellom testosteronbehandling og en liten økning i PSA (44). Noe av det samme så man i den store testosteronstudien til Snyder og kollegaer (45) (Se mer senere).

### 4.3 Erythrocytose/polycytemi

Ved testosteronbehandling øker hemoglobin- og hematokritnivåene (13, 38, 44, 46). Dette passer godt sammen med fysiologien. Under puberteten øker hemoglobinnivåene til gutter med 15-20 %, og menn har høyere hemoglobinnivåer enn kvinner (6). I noen tilfeller har man sett tilfeller av erythrocytose (definert som hematokritt på over 52 %) ved bruk av eksogent testosteron (38). Dette støttes opp av funnene i Snyder et al. sin store studie på testosteron (45), hvor man så at 7 av 705 stykker i testosterongruppen utviklet hemoglobin på over 17,5 g/dL, i motsetning til ingen i placebogruppen. Studier tyder på at transdermal administrasjon gir en mindre risiko for erythrocytose enn det subcutane injeksjoner gjør (6, 10).

Funnene i en studie gjort av Bachman og kollegaer fra 2014 peker i retning av at økningen i hemoglobin- og hematokritnivåene ved testosteronbehandling stopper opp etter cirka tre måneder og at kroppen da innstiller seg på et nytt fysiologisk "set point" for erythrocytter (13).

Det er viktig at behandlende lege følger opp pasienten regelmessig med målinger av hemoglobin og hematokritt (2, 38). Polycytemi/erythrocytose og økte hematokritnivåer gir økt viskositet i blodet og dermed en større sjanse for aggregering av blod og kardiovaskulær sykdom, som f. eks. hjerneslag eller venøs trombeembolisme (6). Det er også bevist at eksogent testosteron øker nivåene av tromboksan (29). Tromboksan er et prostaglandin og

det fremmer trombose og konstriksjon av blodårer (29). Dette betyr at man også må være påpasselig med pasienter som fra før har sykdommer som gir høyere nivåer av røde blodceller, f. eks. kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (6). Eldre menn får en større økning i røde blodceller enn yngre menn ved testosteronbehandling (3, 13), så dette er også noe behandlende lege må være oppmerksom på.

#### 4.4 Seksualfunksjon og libido

Testosteron er viktig for libido, og lave nivåer reduserer kjønnsdrift (10). Nedsatt libido og erektil dysfunksjon har i utgangspunktet ikke vært behandlet med testosteron, men andre preparater. Tidligere studier vedrørende testosteron og libido har konkludert med forskjellige resultater (10), men Snyder et al. sin RCT-studie viste at testosteronbehandling har en positiv effekt på seksualfunksjon og ereksjon (45). Det seksuelle behov og funksjon økte i gruppen med menn som mottok testosteron, og denne økningen var signifikant, dog moderat, i forhold til placebogruppen (45). Dette støttes opp av funnene i meta-analysen til Corona og kollegaer som omfatter 41 studier. Her fastslår de at testosteronbehandling av menn med subnormale nivåer gir effekt både på libido og erektilfunksjon (47). Men de påpeker at dette gjelder når testosteron blir gitt på grunnlag av lave endogene nivåer, og ikke som en symptomatisk behandling av erektil dysfunksjon (47). Det er også viktig å huske på at seksualitet avhenger av andre ting enn det rent "mekaniske", og at dette kan gi utslag i libido og seksualfunksjon.

#### 4.5 Fett, muskler og bentetthet

Så og si alle aldrende menn får en gradvis økning i visceralt fett og et gradvis tap av muskelmasse (5). Det er enda ikke klarlagt om denne økende fettdeponeringen skyldes fall i testosteronnivåer eller om gradvis økende visceral fedme vil gi fallende nivåer av testosteron (5). Mengden visceralt fett er signifikant assosiert med en økt risiko for kardiovaskulær sykdom, nedsatt glukosetoleranse og metabolsk syndrom (5). Man vet at testosteron har en anabol effekt (10). Bare ved hjelp av endogen effekt oppnår menn ca. 50 % mer muskelstyrke enn kvinner (9). Det er også visst gjennom studier at testosterontilskudd fremmer vekst av muskler og minker fedme (2, 4, 10, 32, 38, 48). Bhasin og kollegaer

konkluderte i 1996 med at suprafysiologiske doser med testosterontilskudd til yngre menn fører til at fettmasse minker og muskelstørrelse og muskelstyrke øker, spesielt når det kombineres med styrketrening (49). I studien gjort av Basaria et al. fra 2010, som ble stoppet, så man en signifikant forbedring i muskelstyrke i benkpress og benpress blant de som mottok testosteron (32). Men dette var i en gruppe som var plaget med mobilitets- og funksjonsproblemer, og dermed mest sannsynlig hadde lite muskler i utgangspunktet.

Aldring er assosiert med synkende bentetthet hos menn (5, 50). Hypogonadale menn har en økt risiko for osteoporose (51), og man har sett at bentettheten øker hos yngre hypogonadale menn når de starter med testosteronsubstitusjon (50). Det er ikke bevist noe direkte sammenheng mellom bentetthet og testosteron, men det er en direkte korrelasjon mellom bentetthet og østradiolnivåer (10). Testosteron omdannes til østradiol i perifert vev, og spesielt i adipøst vev, via et enzym som heter aromatase (10, 28). I 2006 publiserte Tracz et al (51) en meta-analyse av 8 RCT-studier som er gjort på testosteron og bentetthet i lumbal ryggrad og lårhals. De konkluderte med at intramuskulært testosteron gitt til menn ga en moderat økning i bentettheten i lumbal ryggrad, mens resultatene deres fra lårhals var mangelfulle (51). Snyder og kollegaer (44) viste i en placebo-kontrollstudie som gikk over tre år at menn som hadde lave testosteronnivåer før studiestart fikk en markant økning i bentetthet i lumbal ryggrad ved transdermal testosterontilførsel (44). Dette gjaldt ikke menn som lå i normalområdet ved studiestart (44). Amory et al. kom frem til at å gi testosteronbehandling til eldre menn med subnormale testosteronnivåer ga en klar økning i bentetthet, både i ryggrad og i hofte (52).

Kenny med medarbeidere gjennomførte en RCT-studie blant menn over 65 år med lave endogene nivåer av testosteron. Her så de at transdermalt testosteron hindret bentap i lårhalsen, minket kroppsfett og økte muskelmasse (53). Studien var liten og kun 44 menn fullførte, men konkluderte altså med mye av det samme som i studiene over.

#### 4.6 Andre effekter

Testosteronbehandling kan forverre eller indusere søvnapne (3). Dette skjer på fordi at testosteron har en neuromuskulær effekt på de øvre luftveiene (3). Testosteron er et steroidhormon og kan på bakgrunn av dette øke salt- og vannretensjon i kroppen, og man



anbefaler derfor ikke syntetisk testosteron til pasienter med hjertesvikt (3). Brystkreft er en absolutt kontraindikasjon, da testosteron aromatiseres til østrogen, og økte østrogennivåer vil føre til ekserbasjon av sykdommen (3).

#### 4.7 "The great T-study".

18 februar 2016 ble resultatene fra en relativt stor RCT-studie lansert i The New England Journal of Medicine. Dette er den største studien som foreløpig er gjort på testosteron og det er en slik type studie som har vært etterlyst i lengre tid. Her har Snyder et al. (45) sett på effekten av testosteronbehandling hos eldre menn med subnormale testosteronverdier og hypogonadale symptomer. 790 menn deltok og av disse fullførte 705 en 12 måneders behandling med enten testosterongel eller placebogel. Hovedkriteriene for å delta var en alder over 65 år og et gjennomsnittlig testosteronnivå på under 275 ng/dL (9,5 nmol/L) (45). Kriterier for utelukkelse fra prosjektet var tidligere prostatacancer, risiko for prostatacancer, en rekke hjerte-karsykdommer og fast bruk av medikamenter som interagerer med testosteron (45). Målet var å se etter forbedringer i seksuell- og erekttilfunksjon, fysisk funksjon og vitalitet. PSA-måling og spørreskjemaer vedrørende kardiovaskulære hendelser var også en del av oppfølgingen. Resultatene fra studien viste at menn som fikk testosteronbehandling, og dermed testosteronnivåer tilsvarende normale verdier for menn mellom 19-40, responderte moderat, men signifikant, på behandling med tanke på seksuell- og erekttilfunksjon (45). Det ble ikke funnet signifikante forbedringer på fysisk funksjon og vitalitet hos de eksponerte i forhold til placebogruppen (45). 23 stykker (6 %) av de som mottok testosterongel fikk en økning i sine PSA-nivåer, sammenlignet med 8 stykker (2 %) i placebogruppen (45). Blant de som fikk testosterongel ble det funnet hemoglobinnivåer på over 17,5 hos 7 stykker, i motsetning til ingen blant de som fikk placebo (45).

Den største svakheten med denne studien er varigheten. Ett år er ikke lenge nok til å si noe om langtidseffektene av testosteron. Dette er beklagelig, for det er akkurat en slik type studie som har vært etterlyst i flere år (2, 10). Det har vært skissert at en stor testosteronstudie burde strekke seg over minst seks år (10). Selv om antall deltagere er høyt i forhold til tidligere gjennomførte RCT-studier, er fortsatt 790 personer et lite antall. Populasjonen burde være større hvis man skal kunne komme med en god konklusjon. Det

var en også høy rate av komorbiditet blant deltagerne. 62,9 % var overvektige, 71,6 % var hypertensive og 14,7 % hadde gjennomgått hjerteinfarkt (45). Dette kan ha påvirket resultatene.

## 5 Diskusjon

Mye av problematikken rundt bruken av syntetisk testosteron ved LOH er knyttet til at det ikke har blitt dratt noe klart skille mellom aldersrelatert fall i testosteron og primær og sekundær hypogonadisme. I og med at patogenesene er forskjellige, er det kanskje ikke helt urimelig å anta at tilstandene krever forskjellige type behandling. Så lenge det ikke er laget klare retningslinjer og en definisjon på hva lavt testosteronnivå hos eldre menn *er*, vil være et "hull" tilstede som farmasøytisk industri kan benytte seg av. Dette skyldes muligens en manglende forståelse av fenomenet LOH. I mellomtiden vil en av de store utfordringene være å få fagpersoner til å skrive ut testosteron mest mulig evidensbasert. Økningen av testosteronbehandling vil mest sannsynlig bare fortsette på grunn av det utydelige skille som har oppstått mellom patologi og "normal" aldring. I reklamer trekkes ikke bare menn inn, men også kvinner; "har mannen din mistet piffen i det siste?", "kona mener at TestoMax hjalp meg" (1). Det mobiliseres på alle markedsføringsfronter for å selge.

Overvekt er et problem som øker i størrelse på verdensbasis. Overvekt i seg selv er med på å senke testosteronnivåer hos menn (17) og overvektige menn har lavere testosteronnivå enn normalvektige (28). Dette skyldes blant annet at mer fettvev vil gi en økt aktivitet i enzymet aromatase og dermed en større omdannelse av testosteron til østradiol (28). Dette bidrar til fall i testosteronnivåer og enda mer akkumulasjon av fettvev, noe som bidrar til videre suppresjon av testosteronnivåene (28). Dermed oppstår det en "ond sirkel". Overvekt fører også til et fall i SHBG-nivåer (3). EMAS-studien viste at prevalensen av LOH øker med BMI (17). Ved en BMI på lik eller over 30kg/m<sup>2</sup> var prevalensen på 5,2 %, sammenlignet med 1,6 % i gruppen under (BMI på 25-30 kg/m<sup>2</sup>) (17). Man kan jo spørre om ikke LOH på mange måter er en "sykdom" av et overflodssamfunn, både ved at fedme bidrar til utviklingen av den, og ved at dette kanskje ikke er noe som folk hadde vært bevisst på om det ikke hadde vært fokus på den. LOH er også en del av problematikken rundt den stadige økende prevalensen av eldre mennesker. Jo lengre man lever, jo større sjanse er det for at degenerative og kroniske sykdommer oppstår, og det er vist at kronisk sykdom gir fall i testosteron (17). I populasjonsstudier har man sett at prevalensen av lavt serum-testosteron ligger på 50 % blant menn med diabetes mellitus type 2 (2). Den økte prevalensen av overvekt og kronisk sykdom blant eldre menn kan altså begge gi fall i testosteronnivåene uavhengig av selve aldringsprosessen (17), og sammen vil det akselerere fallet i testosteron

(17). Ved hjelp av slanking og fokus på livsstil kan man på egenhånd øke endogen testosteronproduksjon, og dermed oppnå mange av de samme effektene som ved eksogen testosteronbruk, men unngå eventuelle bivirkninger. Men dette krever mye av *både* pasient og behandler. Det er lett å vri dette til sin fordel for sterke markedskrefter og industri. Fremfor å bruke tre år på å gå ned i vekt, kan de "friste" med en medisin som løser problemet uten at det krever innsats og tiltak fra pasienten og behandler.

Mange av de uspesifikke symptomene ved LOH er ting som man tidligere regnet som en naturlig del av aldringen. En interessant studie av *friske* menn viste at testosteronnivåene ikke er forskjellige hos eldre og yngre menn (17). Det er også vist at testosteronnivåene er lavere hos skrøpelige eldre menn som bor på sykehjem eller som er på rehabilitering, enn det nivåene er hos menn som er like gamle, men som er friske og fortsatt bor hjemme (50). EMAS-studien viste at prevalensen av LOH økte med alder (17). Mellom 60-69 år var den på 3,2 %, mens mellom 70-79 år var den på 5,1 % (17). Dette passer sammen med at sykdom opptrer hyppigere jo eldre man er. Det kan altså se ut som at måten å opprettholde et gunstig testosteronnivå ved alderdom er å holde seg frisk – så enkelt og så vanskelig som det er.

Et aspekt ved å eventuelt "legitimere" LOH som noe som burde behandles, er at man risikerer at mange friske, men aldrende menn føres inn i et behandlingsapparat på bakgrunn av uklare symptomer. Disse pasientene vil da stjele ressurser fra andre mennesker i det samme systemet. Å beslaglegge penger og behandlere fra de aller sykeste for å behandle noe som tidligere ble oppfattet som aldring er ikke godt i et samfunnsøkonomisk perspektiv. Foreløpig resultater fra forskning tilsier at det kanskje først og fremst er industrien som vil tjene på dette og ikke nødvendigvis pasientene.

Det er også en del praktiske og økonomiske problemer knyttet til forskningen på LOH. Fatigue, depresjon, vitalitet og "drive" er alle tilstander som det er vanskelig å kvantifisere og dermed gjøre gode studier på. Store studier og undersøkelser på for eksempel prostataeffekter vil kreve mye ressurser, penger og tid. Det er også vanskelig å avgjøre om prostatavekst er et resultat av tiden som går eller om det skyldes testosteronbehandling ved studier som strekker seg over lengre tid (43). En gitt del av mennene i en aldrende populasjon vil jo utvikle en eller annen form for prostataproblematikk uavhengig av

testosteronbehandling. Farmasøytisk industri er nok lite villige til å gjennomføre grundigere og mer langvarige studier enn det som allerede finnes, da det ved negative konklusjoner vil føre til fall i salg eller forbud av salg, og dermed tap av profitt. Testosteron er ikke dyrt å produsere (10), men først og fremst er det lett å selge!

Noe det har vært lite fokus på er medikamenter og polyfarmasi. Statiner kan senke testosteronnivået til menn (17), og dette er en type medikamenter som er mye brukt. Kanskje andre medikamenter har en lignende effekt? Og kanskje mange medikamenter sammen har en virkning på testosteron? Svar på dette vil nok farmasøytisk industri ha lite interesserte av å forske på, og det er tvilsomt at de vil initiere en studie.



## 6 Konklusjon

Testosterobehandling av eldre menn over kort tid har lite bivirkninger. Men det er fortsatt kontroverser i forhold til bruk og bivirkninger over lengre tid. Selv om det har skjedd en del de siste årene på forskningsfronten, vet man enda ikke nok. Det som først og fremst mangler er store og gode langtidsstudier på effekter ved bruk.

Når det kommer til hjerte-karsystemet og testosteronbehandling er resultatene fra forskning sprikende. Selvmotsigende - som det er - virker det som at lave endogene nivåer av testosteron og høye eksogene doser av testosteron begge har en negativ effekt på kardiovaskulær risiko og dødelighet hos menn. Det er mulig at den erytrocytiske effekten til eksogent testosteron også bidrar til denne kardiovaskulære risikoen, i tillegg til at HDL-nivåene synker. Testosteron øker også salt- og vannretensjon i kroppen. Det hele virker som et multifaktorielt samspill som vi fortsatt mangler forståelse av. Bedre er det ikke med potensielle virkninger av testosteron på prostata. Vi vet at endogent testosteron er sentralt i patogenesen bak benign hyperplasi av prostata og prostatacancer, men det er enda ikke bevist at behandling med syntetisk testosteron har en negativ effekt på organet. Mange av studiene som er gjort på testosteronbehandling er små i størrelse, har kort varighet og er fulle av usikkerhet. Dette har industrien grepet tak i og utnyttet til sin fordel. Og så lenge ingen stopper de med klare forskningsresultater eller retningslinjer, kommer de til å fortsette å markedsføre og selge testosteron.

Der man har kommet lengre de siste årene er at man ser at testosteronbehandling av eldre menn mest sannsynlig har en effekt på seksualfunksjon og libido. I tillegg til at dette er gode effekter i seg selv, er det også noe som kan være med å bidra til en bedre selvfølelse, og dermed bedre mental helse hos eldre menn. Studier tyder også på at testosteron har en god effekt på benteitet hos menn som i utgangspunktet er osteoporotiske. Og testosteronbehandling senker det viscerale og farlige fett rundt magen, samtidig som det øker muskelvolum.

Som profesjonelle helsearbeidere må man først og fremst sørge for at pasientene ikke tar skade av behandlingen, men ønsket er jo også å gi de best mulig behandling. Det er i dette skjæringspunktet testosteronbehandling av eldre menn har befunnet seg i, og fortsatt befinner seg i. En stadig aldrende befolkning gjør at vi må prøve å finne flere svar. I likhet

med mange andre tilstander er vekttap og fysisk aktivitet det aller beste behandlingsalternativet. Men ved å markedsføre LOH og lave(re) testosteronnivåer som en sykdom, og ikke som noe som er en del av naturlig aldring, kan farmasøytisk industri og andre interessenter skape en etterspørsel og et behov for noe som tidligere ikke har eksistert, istedenfor at helsearbeidere får sine eldre, mannlige pasienter over "dørstokkmila".

## 7 Litteraturliste

1. [https://www.testomax.no/artikler/dette-kosttilskuddet-bor-mannen-din-ta/?hp=artikler%2Fdette-kosttilskuddet-bor-mannen-din-ta%2F%3Futm\\_source%3DFB&utm\\_medium=cpc&utm\\_content=mannendin&utm\\_campaign=Testomax&utm\\_campaign=TXWEFBA4314N](https://www.testomax.no/artikler/dette-kosttilskuddet-bor-mannen-din-ta/?hp=artikler%2Fdette-kosttilskuddet-bor-mannen-din-ta%2F%3Futm_source%3DFB&utm_medium=cpc&utm_content=mannendin&utm_campaign=Testomax&utm_campaign=TXWEFBA4314N) 2016 [
2. Kloner RA, Carson C, 3rd, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER, 3rd. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(5):545-57.
3. Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11 ed: Saunders Elsevier; 2008.
4. Gencer B, Mach F. Testosterone: a hormone preventing cardiovascular disease or a therapy increasing cardiovascular events? *Eur Heart J.* 2015.
5. Bruno Lunenfeld LJG, Alvaro Morales, John Morley. *Textbook of Men's Health and Aging:* Informa UK; 2007.
6. Morgentaler ELRA. Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring. *The New England Journal of Medicine.* 2004;350(5):482-92.
7. Handelsman DJ. Androgen misuse and abuse. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(2):377-89.
8. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1465-6.
9. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology 12th edition 2010.
10. Svartberg J. Skal eldre menn behandles med testosteron? *Tidsskriftet for Den norske lægeforening.* 2005;7:879-82.
11. Britt-Ingjerd Nesheim (red.) PB, Jan Martin Maltau, Kåre Molne. *Obstetikk og gynekologi:* Gyldendal; 2010.
12. Isaksen V. Patologi Binyrer, forelesing februar 2014, Endokrinologi. 2014.
13. Bachman E, Trivison TG, Basaria S, Davda MN, Guo W, Li M, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(6):725-35.
14. Legemiddelhåndbok N. <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/45622> 10.12.2015 04.03.16 [
15. Felleskatalogen. <http://www.felleskatalogen.no/medisin/testim-ferring-legemidler-as-564563> Legemiddelindustrien; 21.01.2016 [
16. Felleskatalogen. <http://felleskatalogen.no/medisin/nebido-bayer-pharma-ag-561851> : Legemiddelindustrien; 02.11.2015 [
17. Ahern TW, F. C. New horizons in testosterone and the ageing male. *Age Ageing.* 2015;44(2):188-95.
18. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J Androl.* 2014;16(2):192-202.
19. Kristian Løvås EH. *Endokrinologi - En medisinsk lærebok:* Gyldendal; 2013.
20. Leonard S. Marks NAM, Elahe Mostaghel, David L. Hess, Frederick J. Dorey, Jonathan I. Epstein, Robert W. Veltri, Danil V. Makarov, Alan W. Partin, David G. Bostwick, Maria Luz Macairan, Peter S. Nelson. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate Tissue in Men With Late-Onset Hypogonadism. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2006;296(19):2351-61.
21. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):534-43.
22. Snyder PJ, Matsumo AM, Martin KA. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-testosterone-deficiency-in-older->

[men?source=search\\_result&search=testosterone+older+men&selectedTitle=1~150](#): Uptodate.com; 2016 [

23. Frederick C.W. Wu MD, Abdelouahid Tajar, Ph.D., Jennifer M. Beynon, M.B. et. al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(2):123-35.
24. Svartberg J. Male hypogonadism, Forelesing. *Obstetrikk og gynekologikurs*. 2014.
25. Barrett-Connor E, K-T K. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular disease in men. *Circulation*. 1988;78:539-45.
26. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):687-701.
27. Manu Kaushik SPS, Claire Hunter. Cardiovascular disease and androgens: a review. *International Journal of Cardiology*. 2009;142:8-14.
28. Muller M, van der Schouw YT, Thijssen JH, Grobbee DE. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5076-86.
29. Lin Xu GF, Benjamin J Cowling and C Mary Schooling. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Bio Med Central*. 2013.
30. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3007-19.
31. Basaria S, Harman SM, Travison TG, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M, et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(6):570-81.
32. Basaria S CA, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *New England Medical Journal*. 2010;363(No 2):109-22.
33. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829-36.
34. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014;9(1):e85805.
35. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation*. 2004;109(17):2074-9.
36. Svartberg J, von Muhlen D, Mathiesen E, Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med*. 2006;259(6):576-82.
37. A. Elisabeth Hak, Jacqueline C. M. Witteman, Frank H. De Jong, Mirjam I. Geerlings, Albert Hofman, Pols HAP. Low Levels of Endogenous Androgens Increase the Risk of Atherosclerosis in Elderly Men: The Rotterdam Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87:3632-9.
38. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review : Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2560-75.
39. Kireulf P. [https://sml.snl.no/HDL%2C high density lipoproteins](https://sml.snl.no/HDL%2C%20high%20density%20lipoproteins) 2009 [
40. Tveter K, Wahlqvist R. <https://sml.snl.no/prostatahyperplasi> 2009 [
41. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(2):132-43.
42. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res*. 2009;21(1):9-23.

43. Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, Lipshultz LI. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. 2016;XXX(XXX-XXX):1-8.
44. Peter J. Snyder, Helen Peachey, Peter Hannoush, Jesse A. Berling, Louise Loh, John H. Holmes, et al. Effect of Testosterone Treatment on Bone Mineral Density in Men Over 65 Years of Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(6).
45. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-24.
46. Olga M. Calof ABS, Martin L. Lee, Anne M. Kenny, Randall J. Urban, Joyce L. Tenover, and Shalander Bhasin. Adverse Events Associated With Testosterone Replacement in Middle-Aged and Older Men: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 2005;60(11):1451-7.
47. Corona G, Isidori AM, Buvat J, Aversa A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2014;11(6):1577-92.
48. Peter J. Snyder, Helen Peachey, Peter Hannoush, Jesse A. Berlin, Louise Loh, David A. Lenrow, et al. Effect of Testosterone Treatment on Body Composition and Muscle Strength in Men Over 65 Years of Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(8):2647-53.
49. Shalander Bhasin, Thomas W. Storer, Nancy Berman, Carlos Callegari, Brenda Clevenger, Jeffrey Phillips, et al. The Effects Of Supraphysiologic Doses Of Testosterone On Muscle Size And Strength In Normal Men. *The New England Journal of Medicine*. 1996;335(1-7).
50. Matsumoto DAGaAM. Testosterone Supplementation Therapy for Older Men: Potential Benefits and Risks. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(101-115).
51. 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(6):2011-6.
52. Amory JKW, N. B. Easley, K. A. Sutton, P. R. Anawalt, B. D. Matsumoto, A. M. Bremner, W. J. Tenover, J. L. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):503-10.
53. Anne M. Kenny, Karen M. Prestwood, Cynthia A. Gruman, Kristina M. Marcello, Raisz LG. Effects of Transdermal Testosterone on Bone and Muscle in Older Men With Low Bioavailable Testosterone Levels. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 2001;56A(5):266-72.

