



SCANDLAB

Comprehensive Male Hormone Profile

Den manliga hormonprofilen

Comprehensive Male Hormone Profile

Det är bara helt nyligen som man börjat inse hur viktiga androgenerna är för mannens hälsa. Förutom de fysiologiska förändringarna kring puberteten, spelar testosteron en viktig roll för emotionellt välmående, sexualfunktion, muskelmassa, styrka, energi, hjärt-kärlhälsa, bentäthet och kognitiv förmåga hela livet igenom.

Testosteron kan minska gradvis och de flesta män märker det inte ens. Den manliga övergångsåldern kan därför vara subtil och smygande. Tecken på kroniska obalanser går ofta förbi obemärkta och obehandlade hos män som anser att deras hälsoförsämring är ”normal” eller ”oundviklig”.

Comprehensive Male Hormone Profile som utförs av Great Smokies Diagnostic Laboratory är ett viktigt redskap när det gäller att förbättra livskvaliteten och försäkra sig om en optimal hormonbalans. En mätning av hormoner kontrolleras bäst med salivprov till skillnad från blodanalyser, där man mäter den totala hormonhalten. Ett salivprov visar biotillgängligheten i celler, vävnad och organ. Analysen gör det möjligt att bedöma effektiviteten av hormonbehandling på ett tidigt stadium och skydda mot patogenesen av degenerativa sjukdomar som påverkas av androgena obalanser.

Informationen från denna profil gör det möjligt att skydda från det tärande (wasting) syndrom som den manliga andropausen innebär samt andra kroniska tillstånd som karakteriseras av minskad muskelmassa och muskelstyrka, ökat kroppsfett, nedsatt erektionsfunktion, nedsatt libido samt minskad energi och minskat välmående. Profilen visar de synergistiska effekterna av testosteron på immunsystemet, metabolismen och inflammatoriska funktioner. Den möjliggör en effektiv profylaktisk behandlingsstrategi vid hälsoproblem som reumatisk artrit, hjärtsjukdom, AIDS, övervikt, osteoporos, prostatacancer m m.

Testosteronfysiologin

Testosteron är en anabol steroid som primärt bildas av Leydigcellerna i testiklarna, i äggstockarna och i binjurarna. Det syntetiseras från kolesterol och substraterna androstenedion, androstenediol, dehydroepiandrosteron (DHEA), progesteron och pregnenolon.

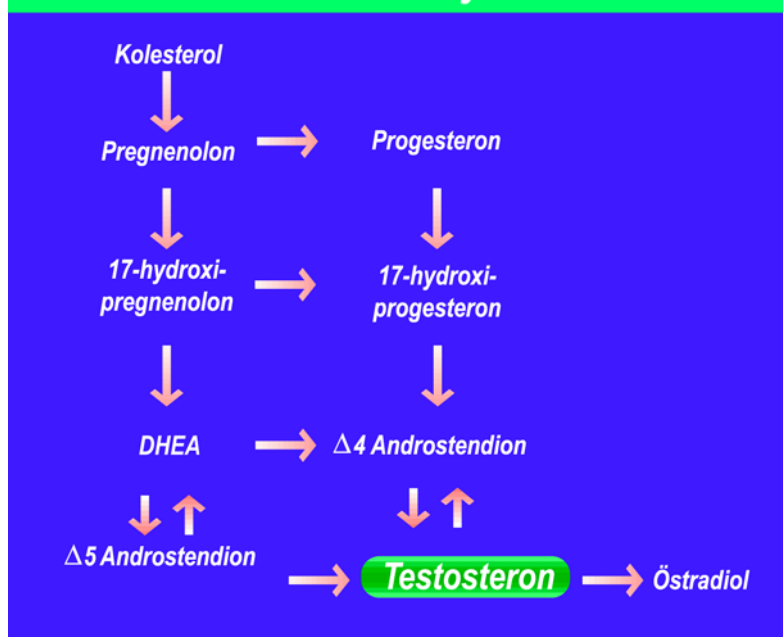
Utsöndringsrytmen

Testosteronproduktionen kontrolleras av hormonutsöndringar från hypotalamus och hypofysen i hjärnan. Processen börjar med en pulserande utsöndring av GnRH - gonadotropinfrisättandehormon. Som svar på periodiska utsöndringar av GnRH, utsöndrar hypofysen luteiniseringshormon - LH och follikelstimulerande hormon - FSH, som har en direkt påverkan på testiklarna.

FSH aktiverar sertolicellerna som producerar sperma. LH stimulerar Leydigcellerna till utsöndring av testosteron i en rytm som karakteristiskt har en hög nivå på morgonen och en lägre på kvällen. När testosteronet uppnått sin högsta punkt, genererar det ett meddelande till hypotalamus att minska utsöndringen av LH och testosteron. På så sätt begränsar testosteronet sin egen produktion.^{1,2}

Som de flesta hormonkontrollerade begränsningsmekanismer, är mekanismen skyddande för att undvika brister. Vid en hälsosam funktion säkras därmed en jämn produktion av gonadotropiner som ger relativt jämna testosteronhalter.

Testosteron syntesen



Åldrandet

Testosteronhalterna ökar ca 10 - 20 gånger hos unga män i puberteten och stimulerar därmed utvecklingen av de manliga könsorganen, hårväxt, produktion av sperma, utvecklingen av muskler och skelett samt beteendeförändringar.³

Testosteronproduktionen minskar med åren, men kan även begränsas av sjukdom, livsstilen eller miljön. Det börjar i 40-årsåldern och minst hälften av alla 50-åriga män har mindre biotillgänglig testosteron än yngre friska män.⁴ Huvudorsaken till denna minskning är den kroniska försämringen av testiklarnas Leydigceller. En 20-åring har ca 700 miljoner Leydigceller, men vid 80 års ålder har han endast 200 miljoner.⁵

Denna åldersrelaterade testosteronminskning märks mer hos män med kroniska sjukdomar som reumatisk artrit eller nedsatt vigör. Hos män över 70 år kan kraftig minskning av testosteron ske i samband med lägre halter IGF-1.⁴

Åldersbetingad testosteronminskning och andra hormonförändringar är kopplade till en långsam försvagning av samarbetet mellan hypotalamus, hypofysen och könsorganen. Biotillgängligt testosteron är den del av testosteron som inte är bundet till protein i blodet. Detta obundna testosteron är tillgängligt för att stimulera vävnader och organ i hela kroppen. Medan testosteronhalten minskar, ökar könshormonbindande globulin i samma takt och minskar det biotillgängliga testosteronet ytterligare. Den stötvisa utsöndringen och biotillgänglig LH minskar också.⁶ När Leydigcellerna åldras, minskar deras känslighet för stimulans från humant koriongonadotropinhormon - HCG. Hos äldre män har man märkt att det follikelstimulerande hormonet - FSH - ökar. Man har vid en studie noterat att 70 % av män som passerat 50 och har låga halter biotillgängligt testosteron även har lågt LH. Detta indikerar att sekundär hypogonadism kan uppstå som ett resultat av en störning i förhållandet mellan hypotalamus, hypofysen och binjurarna på grund av en stegvis försämring av testikelfunktionen.⁵

Orsak och symtom vid hypogonadism

Nedsatt produktion av testosteron kan vara genetisk, fysiologisk eller miljöbetingad. Det finns ingen enkel, klinisk

Hjärt- kärlsjukdomsfaktorer associerade med lågt testosteron

Hyperkolesterolemi

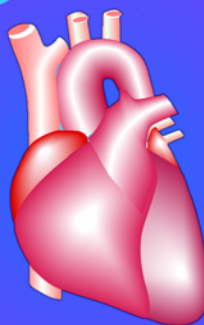
Kärlkramp

Insulinresistens

Hög fibrinogen

Hypertriglycerider

Övervikt i förhållandet mellan midja + höft



förklaring till detta tillstånd och experterna inser att tillståndet är svårdiagnostiserat om man enbart lutar till symtomtolkning, särskilt hos äldre män.⁷ En konservativ bedömning föreslår att 20 % av alla män har nedsatt testosteronproduktion. Sternach et al. kommenterar att när man testar biotillgängligt testosteron är procenten närmare 50.¹ Primär hypogonadism karakteriseras av testikulär dysfunktion. Orsaken kan vara medfödd, t ex vid Klinefelters syndrom, som kan vara oupptäckt till vuxen ålder. Primär hypogonadism kan också orsakas av flera sjukdomar och behandlingar, t ex cytostatika, kirurgiskt ingrepp, autoimmun skada, infektion och testikeltrauma.⁷

Sekundär hypogonadism kan utvecklas som ett resultat av t ex sjukdom i hypotalamus eller hypofys, övervikt och hypotyreoidea. Vissa tillstånd som t ex hyperkortisolemi, AIDS och svåra systemiska sjukdomar, kan leda till hypogonadism genom en kombination av både primära och sekundära mekanismer.⁷

Tecken och symtom

Hypogonadismens subtila kliniska tecken kan inkludera gynekomasti och mjuka, små testiklar, men forskare anser att "en fysisk undersökning hos män med hypogonadism som utvecklats i vuxen ålder,

Testosteronbrist har nämnts som första instans när det gäller initieringen av de synergistiska, metaboliska processerna dysglykemi och hjärt-kärlsjukdom

Checklista för lågt testosteron

- Har du minskad sexlust?
- Har du mindre energi?
- Har uthålligheten eller styrkan minskat?
- Har du blivit kortare?
- Har livslusten minskat?
- Är du ledsen eller sur?
- Är dina erektioner mindre starka?
- Har du mindre sportintresse?
- Somnar du efter middagen?
- Presterar du sämre på arbetet?

Testosteronbrist visar sig föregå minskad sexlust och minskad förmåga till erektion

visar oftast inget onormalt.⁷⁷ Detta bekräftar behovet av en detaljerad utvärdering av biotillgängliga hormoner för en korrekt diagnos.

Eftersom nedsatt sexlust är den vanligaste markören när det gäller att förutse låga testosteronhalter, har Morley och andra läkare vid University of St. Louis tagit fram ett enkelt frågeformulär. Även om frågeformuläret inte kan ge en avgörande diagnos, hjälper det till att identifiera patienter som bör testas och behandlas.⁴

Hjärt- och kärlsjukdom

Klinisk forskning föreslår att könshormonerna fungerar på motsatt sätt hos män än hos kvinnor när det gäller utvecklingen av hjärt-kärlsjukdom.

Medan östrogen kan ha en skyddande effekt på hjärt-kärlhälsan hos kvinnor, kan höga halter av detta kvinnliga könshormon hos män associeras till angina pectoris, kärlsjukdom och hjärtinfarkt.^{8,9}

Testosteron har däremot en negativ effekt på hjärt- och kärlsystemet hos kvinnor, medan det har mycket positiv inverkan på hjärt-kärlsjukdom hos män.⁸

Chute och hans kollegor visade att högt testosteron gav procentuellt fem gånger bättre skydd mot arterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom hos män.¹⁰ Phillips, et al rapporterade en korrelation mellan biotillgängliga testosteronhalter, svårighetsgraden på hjärt-kärlsjukdom och riskfaktorerna för hjärtinfarkt. Kroniskt låga testosteronhalter kan vara föregångare till hjärt-kärlsjukdom samt trombos hos män.⁹

”Normala, fysiologiska testosteronhalter kan skydda mot hyperlipidemi, hyperinsulinemi, hypertoni, tendens till trombos, övervikt och ett ökat förhållande mellan midja och höft”, instämmer brittiska kardiologer i Quarterly Journal of Medicine. ”Nedsatt testosteron i hög ålder kan delvis förklara varför risken för hjärt-kärlsjukdomar ökar med åren.” De betonar

vikten av att upptäcka relativ hypogonadism hos unga män som kan riskera att utveckla hjärt-kärlsjukdom.

Dessa män kanske endast visar trötthet och depression, medan ”den verkliga orsaken är oväntad och odiagnostiserad”.⁸ Denna rekommendation stöds av resultatet från en sydafrikansk studie av unga indier som avslöjade lägre testosteronhalter hos unga män med hjärt-kärlsjukdom.¹¹

Flera fysiologiska mekanismer kan förklara sambandet mellan testosteronobalanser och patogenesen av hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt och stroke samt fett- och sockeromsättning. Det finns ett samband mellan låga testosteronhalter och höga halter av fibrinogen och plasminogen aktivator inhibitor,⁹ som spelar en avgörande roll för blodviskositeten, plackutveckling och hopklumpning av blodplättar. Studieexperiment visar hur testosteron stimulerar kärlutvidgning och kan vara mycket viktigt i behandling av angina pectoris och andra hjärt- och kärlsjukdomar.¹¹

Testosteronbrist hos män anses vara första steget i utveckling av insulinresistens, diabetes, hjärtinfarkt och stroke. Testosteronhalten kan i sig vara ett varningstecken när det gäller utveckling av diabetes.

Genom att återställa en rätt nivå har exempelvis insulinresistens förbättrats.¹³

Tidiga studier som utforskade förhållandet mellan testosteronhalter och hjärt-kärlsjukdom hos män, påvisade ofullständiga resultat. Nu anser många forskare att dessa inkonsekventa resultat delvis kan bero på begränsningen av den totala testosteronmängden i blodet i stället för den kliniskt mer användbara mätningen av biotillgängligt testosteron.^{10, 14} ”Den biotillgängliga formen av testosteron är mer tillgänglig för organen och vävnaderna och visar ett starkare negativt samband med parametrarna för hjärt-kärlsjukdom än totala testosteronhalter.⁹

Sexuell funktion och sexlust

Litteraturen visar hur testosteronhalter har både direkt och indirekt verkan på mannens sexuella funktion inklusive könsorganens utveckling, sexualdrift, utlösning, penil känslighet och erektil funktion.^{1, 15, 16}

Manlig potens och sexualdrift är beroende av varandra. Det finns, enligt litteraturen, ett förhållande mellan testosteronhalter och sexintresset, särskilt hos män med suboptimala mängder. Halpern et al kunde bevisa ett förhållande mellan testosteronhalter under puberteten och sexuell tajming och aktivitet, där högre testosteronhalter i saliv innebär fyra gånger större sexuell aktivitet än vid lägre halter.³ Kontroll av senare studier visar att regelbunden testosteronbehandling stimulerar både erektil funktion och sexualdrift.⁷ Detta kan vara en av huvudanledningarna till varför testosteron är den vanligaste behandlingen mot impotens. Experterna rekommenderar däremot att behandlingen påbörjas först efter en utvärdering av det biotillgängliga testosteronet.¹⁷

Med åren minskar testikelfunktionen och de biotillgängliga testosteronhalterna sjunker i samma takt som sexualdriften minskar. I 50-årsåldern har det biotillgängliga testosteronet minskat till hälften jämfört med i tonåren.⁴ Testosteronminskningen har, intressant nog, visat sig ske före, inte samtidigt som ett nedsatt intresse för sex och svagare erektioner.¹⁸

Andra hälsotillstånd som har ett samband med impotens hos män, t ex diabetes, kärlsjukdom, sköldkörtelobalanser, artrit och flera systemiska sjukdomar, visar sig påverkas starkt av testosteronhalterna.^{5, 7, 19, 20} Ett positivt samband har också etablerats mellan testosteronhalter och den manliga fertiliteten, där testosteronbrist kan leda till oligospermiska och azospermiska tillstånd.

Muskler och skelett

Som en anabol steroid, är testosteron en viktig hormonell källa för tillväxt av ben- och muskelvävnad i hela kroppen.

Bentillväxt

Risken för benskörhet hos män är ett bortglömt område inom sjukvården. Amerikas "National Osteoporosis Foundation" rapporterar att män som fyllt 50 år löper större risk för en benskörhetsrelaterad fraktur än prostatacancer.²² Nästan en av tre höftfrakturer drabbar män och en tredjedel av dessa män dör inom ett år. Detta är ett högre antal än hos kvinnor.^{22, 23}

Sexuell funktion och testosteronproduktion spelar en central roll i benmetabolism och tillväxt enligt många studier. Det är testosteronökningen i puberteten som accelererar bentillväxt och bentäthet och stimulerar den sexuella dimorfismen av skelettet. Med åren påverkas processen av bentillväxt och reabsorption av steroida hormoner. Androgener åstadkommer detta genom att binda sig till receptorer på cellerna, t ex osteoblaster eller indirekt genom aromativering till östrogen.²⁴

Hypogonadism kan ha en gen-, miljö-, ålders- eller sjukdomsorsak och kan accelerera benförlust genom att värva osteoklaster från benmärgen.²⁴

Kroniskt låga halter av testosteron kan på så vis predisponera män för benskörhet. Jackson och hans kollegor upptäckte att män med testosteronbrist löper fem gånger större risk för höftfrakturer än kontrollpersonerna. De ansåg att bristande libido var "en viktig och hittills outforskad" faktor när det gäller predisposition för benskörhet. Tidig diagnos och behandling av testosteronbrist kan vara en viktig faktor.²⁵ Mängder av studier visar hur testosteronbehandling under längre perioder kan motverka hypogonadism, förbättra bentäthet och minska benförlust.^{26 - 28}



Orsaker till hypogonadism

- Kronisk sjukdom
- Systemisk sjukdom
- Kirurgiskt ingrepp
- Cytostatisk behandling
- Infektion
- Tidigt åldrande
- Testikeltrauma
- Stress
- Kleinfelters syndrom
- Autoimmun skada
- Tobak och alkohol
- Sömnbränsle
- Hög värme
- Övervikt
- Höga kortisolnivåer
- Läkemedel
- Hypertyreoida
- Näringsbrist

Muskelmassa

Testosteron är viktig för utveckling av muskler och kan på flera sätt påverka dessas anabola egenskaper. Det ökar lagrat kväve i kroppen, stödjer proteinsyntesen och ökar cirkulerande nivåer av insulinliknande tillväxtfaktorer (IGF-1) som alla bidrar till bildandet av muskelmassa.^{4, 15, 29}

Flera studier visar hur behandling med testosteron ökar muskelstyrka, -mängd och -massa hos både unga och gamla män, även hos dem med låga testosteronhalter.^{7, 15} Förutom dessa fördelar när det gäller mannens välmående, fysiska styrka och uthållighet, kan testosteronbehandling innebära viktiga, kliniska aspekter när det gäller att motverka åldrande och morbiditet hos personer som är svaga eller minskar i vikt.

Lamberts holländska forskarlag påpekade att "brist på muskelstyrka och svaghet är avgörande faktorer när det gäller ett oberoende liv intill döden."³⁰ Genom att bevara optimala testosteronhalter kan män säkra rörlighet, funktion och livskvalitet på äldre dagar. Senare studier avslöjar testosteronets kraft som skydd mot det försvagade tillstånd som följer med aids, cancer, lungsjukdom och kroniska sjukdomar.^{15, 29} Ett läkarlag vid Massachusetts General Hospital, USA, upptäckte att testosteronbehandling av aidspatienter gav ökad muskelmassa och förbättrade överlevnadschanserna. Författarna av denna dubbelblinda, placebokontrollerade studie, ansåg att hormonanalys kunde avgöra vilka aidsdrabbade män som kunde skyddas mot viktminskningssyndrom (wasting syndrome) genom testosteronbehandling.³¹ Ca 20 - 70 % av alla män med HIV har låga testosteronhalter.²⁹

Sinnesstämning och kognitiv förmåga

Ledande hjärnforskare har upptäckt vilken avgörande effekt könshormonerna har på sinnesstämningen och det mentala tillståndet.⁶ Flera studier har etablerat ett direkt förhållande mellan låga testosteronnivåer och t ex depression, ilska, förvirring, oro och trötthet.^{32, 33} Wang et al. upptäckte hur testosteronbehandling återställde den androgena balansen och ledde till beteendeförändringar som t ex vänlighet, energiökning och välmående.³⁴ Dessa resultat kvarstod i sex månader, vilket är ett bevis på

att de inte berodde på placeboeffekten.

Att testa testosteronhalten innan behandling påbörjas, är avgörande när det gäller att behandla könshormonrelaterade sinnesstämningssubbningar hos män. Forskare anser att det bara är när hormonhalterna uppnår optimala nivåer som man märker en förbättring i sinnesstämningen.^{1, 33, 34} Hormonbehandling hos män med normala nivåer, eller en behandling som leder till högre än normala nivåer, ger i regel obetydliga förändringar av humöret och kan även ha en potentiellt negativ effekt.

Testosteron anses ha en stark påverkan på hjärnans kognitiva funktion, särskilt när det gäller syn och känsla för rymd.³⁵⁻³⁷ Framgångar som uppnås genom testosteronbehandling när det gäller syn och rymd kan också leda till något nedsatt flytande talförmåga.³⁸

Flera mekanismer kan förklara varför testosteron har dessa effekter. Några studier har visat att det finns androgenreceptorer på hypothalamus och även på andra områden i hjärnan.³⁶ Andra forskare föreslår att aromatiseringen av testosteron till östrogen stimulerar både serotonintransporten och 5-hydroxitryptamin 2a-receptorer i främre delen av hjärnan, som spelar en avgörande roll för känslor, minnet och kognitiv förmåga.⁶

Prostatacancer

Testosteron och andra manliga hormoner avgör en hälsosam tillväxt, struktur och funktion hos prostatan. Specifika, androgena receptorer i prostatavävnaden har nu upptäckts, vilket påvisar androgenernas avgörande roll när det gäller utveckling av prostatan, men även hur de kan bidra till genetiskt betingade prostatasjukdomar.^{39, 40}

Testosteronhalten varierar beroende på ålder, etnisk bakgrund, ras och sjukdom, som alla anses ha en betydande roll när det gäller prostatacancer.

Studier över relationen mellan testosteronhalter och prostatacancer visar inte entydiga resultat. Däremot har flera nya kliniska prövningar upptäckt höga halter obundet testosteron i samband med prostatacancer.^{41, 42} Ett positivt samband har också etablerats mellan höga testosteronhalter och metastasrecidiv hos personer som genomgått strålbehandling för prostatacancer.



Male Hormone Profile

Great Smokies Diagnostic LaboratorySM

63 Zillicoa Street
Asheville, NC 28801-1074

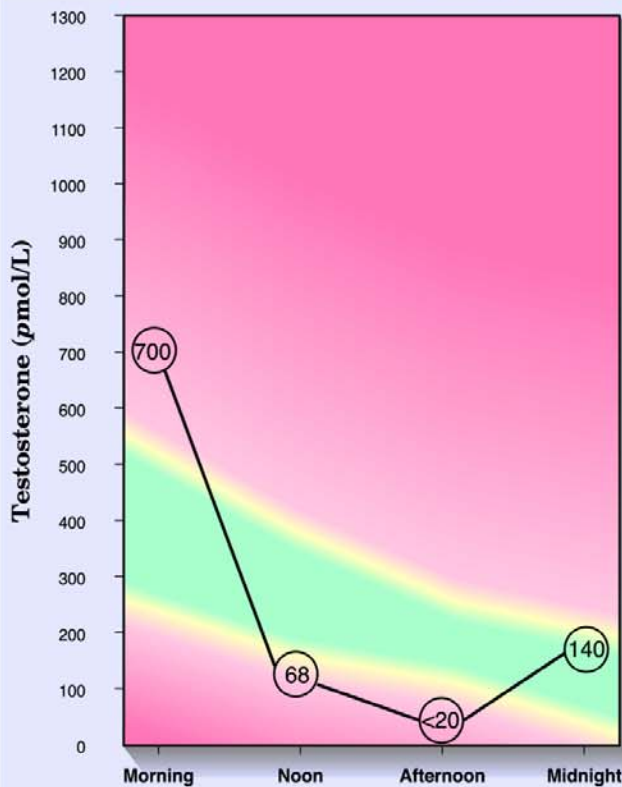
Patient: Sample Patient

Test Doctor, MD
147 Biltmore Ave.
Asheville, NC 28803

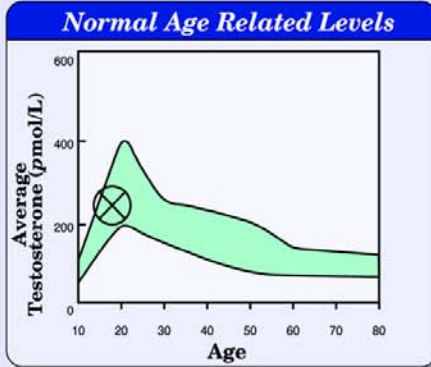
ID#: 121197-0003 Age: 17 Sex: Male

Collected: 12/10/97 Received: 12/11/97 Completed: 12/11/97

Salivary Testosterone



Circadian Levels			
	Normal	Abnormal	Ref. range pMol/L
Morning	Green	700	290-520
Noon	Green	120	190-350
Afternoon	Green	<20	140-220
Midnight	Green	140	50-160



©1999 GSDL • College of American Pathologists #31722-01 • CLIA Lic. #34D0655571 • Medicare Lic. #34-8475 • e,rp,mhor,031799

Omfattande hormonanalys: den kliniska relevansen

Den manliga hormonprofilen innebär en salivanalys av biotillgängligt testosteron samt cyklisk mätning av kortisol, melatonin och DHEA. (Se Adrenokortikoid- och Melatoninprofilerna för information om DHEA, kortisol och melatonin.) Dessa analyser är gemensamma för både den manliga och den kvinnliga hormonanalysen. Proverna tas på morgonen, mitt på dagen, på eftermiddagen och på kvällen. Salivanalysen speglar obundet hormon som passerar genom vävnaderna till saliven. Detta är ett ”fritt” hormon som är tillgängligt för cellerna. Proteinbundet hormon är inte lika lättillgängligt för cellerna och utgör en ”reserv”. Delar av hormonerna är bundna till protein som albumin eller särskilt bindande globulin för könshormoner eller kortisol.

Flera studier har visat att hormonnivåer i saliv överensstämmer med serumnivåer av ”fria” hormoner. Salivprovtagning har dock fördelen av att vara helt oblodig och extremt enkel. Patienter kan utan problem ta salivproven hemma eller på arbetet och behöver inte bli hänvisade till någon speciell provtagningsenhet.

Litteraturen stödjer salivanalys som den ”gyllene regeln” att följa när det gäller en hormonutvärdering.^{21,44-48} Saliv är resultatet av filtrerat blod, där filtreringen endast lämnar den bioaktiva delen av hormonerna. Detta ger en mer exakt bedömning av hormonhalterna som korrelerar med kliniska symtom och tillstånd. Detta är viktigt eftersom de biotillgängliga hormonerna kan finnas i för låg nivå trots att serumhalterna är normala, t ex vid Klinefelters syndrom, hypertyreoida, leversjukdom, högt östrogen och vid hög ålder.^{4,5,7} Salivinsamling är dessutom helt stressfri och resultatet påverkas inte av smärta eller trauma. Proverna tas enkelt hemma, vilket gör det möjligt att ge en noggrann bedömning av hormonhalterna vid olika tidpunkter under ett dygn. Metoden är ekonomisk och enkel.

Sammanfattning

Antalet män över 50 år ökar kraftigt. Dessa män söker aktivt olika sätt att förbli aktiva, friska och starka under resten av livet. En avgörande faktor för detta är att säkra en stark, androgen balans för att behålla optimal hjärt-kärlfunktion, benskärhet, muskelstyrka, sexuell funktion och naturligt immunskydd mot sjukdom.

Den manliga hormonprofilen kan visa den aktuella hormonbalansen och hur man ska optimera denna. Den kan även visa hur oväntade hormonbalanser påverkar redan etablerade sjukdomar som reumatisk artrit, benskärhet, diabetes och aids.

Referenser

- 1 Sternbach H. Age associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry. *Am J Psychiatr* 1998;155(10):1310-1318.
- 2 Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. New York: McGraw Hill, 1995;1819-1823.
- 3 Halpern CT, Udry JR, Suchindran C. Monthly measures of salivary testosterone predict sexual activity in adolescent males. *Arch Sex Behav* 1998;27:445-465.
- 4 Morley JE, Kaiser FE, Sih R, Hajjar R, Perry III HM. Testosterone and frailty. *Clin Geriatr Med* 1997;13(4):685-695.
- 5 Morley JE. Endocrine factors in geriatric sexuality. *Geriatr Sex* 1991;7(1):85-93.
- 6 Fink G, Sumner EH, McQueen JK, Wilson H, Rosie R. Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:764-775.
- 7 Tenover JL. Male hormone replacement therapy including ”andropause.” *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998;27(4):969-987.
- 8 English KM, Steeds R, TH Jones, Channer KS. Testosterone and coronary heart disease: is there a link? *QJM* 1997;90:787-791.
- 9 Phillips GB, Pinkernell BH, Tian-Yi J. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994;14(5):701-706.
- 10 Chute CG, Baron JA, Plymate SR, Kiel DP, Pavia AT, et. al. Sex hormones and coronary artery disease. *Am J Med* 1987;853-859.
- 11 Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialil I, Desai RK, Becker P. Abnormalities in sex hormones are a risk factor for premature manifestation of coronary artery disease in South African Indian men. *Atherosclerosis* 83:111-117.
- 12 Alexandersen P, Haarbo J, Christianse C. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. *Atherosclerosis* 1996;125(1-13).
- 13 Tibblin G, Adlerberth A, Lindstedt G, Bjorntorp P. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes* 1996;45(1605-1609).
- 14 Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *Jour Clin Endocrin Metab* 1993;77(6):1610-1615.
- 15 Velazquez M, Bellabarba Arata G. Testosterone replacement therapy. *Arch Androl* 1998;41:79-80.
- 16 Burriss AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherin JS. A long-term prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement therapy in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992;13(4):297-304.
- 17 Morley JE, Kaiser FE. Sexual function with advancing age. *Geriatr Med* 1989 73(6):1483-1495.

- 18 Skakkeback N, Bancroft J, Davidson DW, et al. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: A double-blind controlled study. *Clin Endocrinol* 14:49-55.
- 19 Forsberg L, Gustavii B, Hojerback T, Nilsson AL, Olsson AM. One hundred impotent men. *Scand J Urol Nephrol* 1990;24(83-87).
- 20 Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Quart J Med* 1986;60(231):671-679.
- 21 Galard R, Antolin M, Catalan R, Magana P, Schwartz S, Castellanos JM. Salivary testosterone levels in infertile men. *Int J Androl* 1987 Aug;10(4):597-601.
- 22 National Osteoporosis Foundation 1997. 1150 17th Street, Suite 500 NW, Washington DC 20036-4603. www.nof.org/other/menlop.html
- 23 Seeman E. Osteoporosis in men. *Beaillieres Clin Rheumatol* 1997;11(3):613-629.
- 24 Hansen KA, Tho SPT. Androgens and bone health. *Sem Repro Endocrinol* 1998;16(2):129-134.
- 25 Jackson JA, Riggs MW, Spikerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci* 1992;304(1):4-8.
- 26 Leifke E, Korner HC, Link TM, Berhre HM, Peters PE, Nieschlag E. Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1998;138(1):51-58.
- 27 Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EG, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4358-4365.
- 28 Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2386-2390.
- 29 Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:407-413.
- 30 Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278(5337):419-24.
- 31 Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, Schoenfeld D, Wolf L, Burrows B, et al. Effects of androgen administration in men with AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1998;129:18-26.
- 32 Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherin JS. A long-term prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement therapy in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992;13(4):297-304.
- 33 Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hines M. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. *Horm Behav* 1997;31:110-119.
- 34 Wang C, Alexander G, Berman N, Salehain B, Tina D, McDonald V, Steiner B, Hull L, Callegari C, Swerdloff RS. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol* 1996;81(10):3578-3583.
- 35 Moffat SD, Hampson E. A curvilinear relationship between testosterone and spatial cognition in humans: possible influence of hand preference. *Psychoneuroendocrinol* 1996;21(3):323-327.
- 36 Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behavioral Neurosci* 1994;108(2):325-332.
- 37 Christiansen K. Sex hormone-related variations of cognitive performance in !Kung San hunter gatherers of Namibia. *Neuropsychobiol* 1993;27:97-107.
- 38 Van Goozen SHM, Coehn-Kettenis PT, Gooren LJG, Frijda NH, Van de Poll NE. Activating effects of androgens on cognitive performance:causal evidence in a group of female-to-male transsexuals. *Neuropsychologia* 1994;32(10):1153-1157.
- 39 Srinivasan G, Campbell E, Bashirelahi N. Androgen, estrogen, and progesterone receptors in normal and aging prostates. *Microsc Res Tech* 1995;30(4):293-304.
- 40 Brown TR. Provocative aspects of androgen genetics. *Prostate Suppl* 1996;6:9-12.
- 41 Demark-Wahnefried W, Lesko SM, Conaway MR, Robertson CN, Clark RV, Lobuaght B, et al. Serum androgens: associations with prostate cancer risk and hair patterning. *J Androl* 1997;18(5):495-500.
- 42 Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(16):1118-26.
- 43 Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Serum testosterone-a significant determinant of metastatic relapse for irradiated localized prostate cancer. *Urology* 1997;49(3):327-34.
- 44 Riad-Fahmy D, Read GF, Walker RF. Salivary steroid assays for screening endocrine function. *Postgrad Med J* 1980;56 Suppl 1:75-8.
- 45 Voss FH. Saliva as a fluid for measurement of estriol levels. *Am J Obstet Gynecol* 180(1):S226-S231.
- 46 Riad-Fahmy D, Read GF, Walker RF, Griffiths K. Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocrine Rev* 1982;3:67-395.
- 47 Read GF, Walker RF, Wilson DW, Griffiths K. Steroid analysis in saliva for the assessment of endocrine function. *Ann New York Acad Sci* 1990;595:260-74.
- 48 Ohzeki T, Manella B, Gublein-De Campo C, Zachman M. Salivary testosterone concentrations in prepubertal and pubertal males: comparison with total and free plasma testosterone. *Horm Res* 1991;36:235-237.
- 49 Roberts E. The importance of being dehydroepiandrosterone sulfate (in the blood of primates):a longer and healthier life? *Biochem Pharmacol* 1999;57(4):329-46.

