

## Testosteron

v/Lars Rejnmark

Hos mænd er testosteron af væsentlig betydning for opbygning og vedligeholdelse af knoglevævet [1]. Hos mænd med hypogonadisme, herunder hypogonadisme opstået som følge af behandling med lægemidler som mindsker den endogene syntese af testosteron, er der fundet en mindsket knoglemineraltæthed og en øget risiko for fraktur {Smith, 2002 5989 /id;Baillie, 1992 7578 /id;Vanderschueren, 2004 7576 /id;Stepan, 1989 7588 /id}. Det er muligt at testosteron udøver en direkte effekt på knoglevævet i det der er påvist androgenreceptorer på osteoblaster [6]. Imidlertid er det endnu ikke afklaret hvorvidt testosteron i det væsentligste påvirker knoglevævet gennem en direkte effekt på osteoblastene eller om effekten af testosteron nærmere kan tilskrives det forhold at testosteron i et vist omfang omdannes til østrogen der så efterfølgende udøver positive effekter på knoglevævet [7-10].

Hos raske mænd er der i adskillige studier påvist en positiv association mellem plasmakoncentrationen af total og/eller frit testosteron og BMD i ryg og hofte [11-16], om end enkelte studier ikke har kunnet påvise en sådan sammenhæng [17,18]. Ligeledes er der hos mænd med etableret osteoporose i nogle [19,20] men ikke alle studier [10,21] fundet lavere testosteronkoncentrationer end hos mænd uden osteoporose.

Hos mænd med etableret hypogonadisme fører substitution med testosteron til en stigning i BMD {Finkelstein, 1989 7589 /id;Devogelaer, 1992 7590 /id;Rhoden, 2004 7617 /id}. Effekten er angiveligt størst hvis epifyseskiverne fortsat er åbne [22]. Størrelsen af effekten på BMD varierer mellem studierne. I flere studier er det fundet at mænd med hypogonadisme kan opnå en for alderen normal knoglemineraltæthed ved længerevarende testosteronsubstitution administreret enten transdermalt (plastre/gel) eller som intramuskulær injektion [25-28]. Der foreligger ikke studier som har belyst hvorvidt en stigning i BMD som følge af testosteronsubstitution resulterer i en mindsket frakturrisiko. Det må dog anses for at være overvejende sandsynligt at en stigning i BMD i kombination med en øget muskelstyrke som følge af testosteronsubstitution vil reducere risikoen for fraktur hos mænd med hypogonadisme [4].

Hos mænd falder plasmakoncentrationen af totalt og frit testosteron med alderen [29]. I enkelte små case-serier [30-32] og i flere randomiserede kontrollerede studier [33-40] er det undersøgt hvorvidt tilskud med testosteron kan bedre BMD hos ældre mænd med en plasmakoncentration af testosteron i den lave ende eller lige under referenceintervallet. I nogle af studierne blev effekten af testosterontilførsel undersøgt hos mænd med særlig risiko for osteoporose, herunder mænd i steroidbehandling [34,39], med HIV-infektion [35], rheumatoid arthritis [36] eller tidligere behandling med kemoterapi [37]. I de randomiserede studier har behandlingens længden varieret mellem 3 måneder [35] og 36 måneder [33,40] i det hovedparten af studierne har undersøgt effekten af 12 måneders behandling [34,37-39]. Mens der i nogle af studierne – i forhold til placebo - ikke blev fundet effekt af testosteroninjektioner [36] eller transdermal testosterontilskud [37] på BMD i ryg eller hofte, har andre af studierne fundet en stigning i BMD i ryg og/eller hofte som følge af injektionsbehandling [33-35,39] eller transdermalt administreret testosteron [38,40]. I en meta-analyse publiceret i år 2006 er effekten af tilskud med testosteron opsummeret på baggrund af de 8 ovennævnte RCT som samlet har inkluderet 375 mænd [41]. I meta-analysen blev det fundet at behandling med testosteron administreret intramuskulært er associeret med en 8 % (95 % CI: 4-13 %) stigning i BMD i lændecolumna, hvorimod der ikke er effekt af transdermal behandling. I

analysen blev der ikke fundet tegn på en positiv effekt på BMD i femoral neck. Som det fremgår af ovennævnte beskrivelse af studierne var der imidlertid stor heterogenitet studierne imellem [41]. Tilsvarende resultater er også rapporteret i en tidligere meta-analyse [42]. I overensstemmelse med de overordnede resultater fra meta-analyserne har de 2 studier som inkluderede mænd i behandling med glukokortikoider vist en stigning i BMD på ca. 5% i lændecolumn som følge af 12 måneder tilskud med testosteron, hvorimod studierne ikke har kunnet påvise effekter på BMD i hofte-regionen [34,39]. Da behandling med glukokortikoid i sig selv inducerer en relativ hypogonadisme [43,44] er der grund til at afklare nærmere hvorvidt testosterontilskud helt eller delvist kan modvirke skadelige effekter af behandling med glukokortikoider på knoglevævet. I et enkelt af studierne er det fundet at testosteronkoncentrationen ved baseline er af væsentlig betydning for effekten af behandling. Således fandt Snyder et al. [40] i et RCT som inkluderede 108 mænd ældre end 65 år (hvoraf 69 gennemførte studiet) ingen effekt på BMD hos mænd med en plasmakoncentration af testosteron over 6.9 nmol/l, hvorimod BMD i lændecolumna steg med 5,9 +/- 2,2 % i gruppen af mænd med et testosteronniveau mindre end 6,9 nmol/l som blev behandlet i 36 måneder med transdermal testosterontilførsel. I overensstemmelse hermed er der i et RCT som er publiceret senere end ovennævnte meta-analyser ikke fundet effekt på BMD af transdermal testosterontilførsel til mænd (n=39) ældre end 40 år med en gennemsnitlig total testosteronkoncentration på 8 nmol/l [45]. Effekten af testosterontilførsel på risikoen for fraktur er ikke rapporteret i nogle af de nævnte studier.

## Opsummering

Testosteron er af væsentlig betydning for knoglevævet. Hos mænd med hypogonadisme har adskillige studier dokumenteret en positiv effekt på BMD af testosteronsubstitution. Selvom der ikke foreligger frakturstudier må det anses for gavnligt for knoglevævet at der iværksættes testosteronsubstitution hos patienter med hypogonadisme. Hos mænd uden hypogonadisme, herunder aldrende mænd som har lavere plasmakoncentrationer af testosteron end yngre mænd, er der beskeden dokumentation for positive effekter af testosterontilførsel og da der ikke foreligger frakturstudier bør testosteron – i denne persongruppe - ikke anvendes til forebyggelse eller behandling af osteoporose. Da behandling med glukokortikoider inducerer en relativ hypogonadisme er der grund til at undersøge nærmere, hvorvidt tilskud med testosteron helt eller delvist kan forebygge glukokortikoidinduceret osteoporose. Indtil der foreligger regelrette studier heraf bør patienter i glukokortikoidbehandling imidlertid tilbydes behandling med lægemidler som har en dokumenteret effekt på risikoen for at udvikle osteoporose.

#### Reference List

1. Francis. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clinical Endocrinology* 1999; **50**: 411-414.
2. Smith MR. Osteoporosis and other adverse body composition changes during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2002; **21**: 159-166.
3. Baillie SP, Davison CE, Johnson FJ, Francis RM. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing* 1992; **21**: 139-141.
4. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and Bone. *Endocr Rev* 2004; **25**: 389-425.
5. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **69**: 523-527.
6. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC. Identification of Androgen Receptors in Normal Human Osteoblast-Like Cells. *PNAS* 1989; **86**: 854-857.
7. Khosla S, Melton LJ, III, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of Serum Sex Steroid Levels to Longitudinal Changes in Bone Density in Young Versus Elderly Men. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2001; **86**: 3555-3561.
8. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER. Effect of Testosterone and Estradiol in a Man with Aromatase Deficiency. *N Engl J Med* 1997; **337**: 91-95.
9. Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase Activity and Bone Homeostasis in Men. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2004; **89**: 5898-5907.
10. Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 2006; **119**: 426-433.
11. Kelly PJ, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Dietary calcium, sex hormones, and bone mineral density in men. *BMJ* 1990; **300**: 1361-1364.
12. Keles I, Aydin G, Basar MM, Hayran M, Atalar E, Orkun S, Batislam E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy men. *Joint Bone Spine* 2006; **73**: 80-85.
13. Mellstrom D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson AL, Lorentzon M, Mallmin H, Holmberg A, Redlund-Johnell I, Orwoll E, Ohlsson C. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res* 2006; **21**: 529-535.

14. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3276-3282.
15. Kenny AM, Prestwood KM, Marcello KM, Raisz LG. Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; **55**: M492-M497.
16. Murphy S, Khaw KT, Cassidy A, Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner* 1993; **20**: 133-140.
17. Taaffe DR, Cooper CS, Holloway L, Duret C, Marcus R. Lack of association of anabolic hormone status and muscle strength with regional and whole body bone mineral density in healthy men aged 60-79 years. *Aging (Milano)* 1999; **11**: 4-11.
18. Meier DE, Orwoll ES, Keenan EJ, Fagerstrom RM. Marked decline in trabecular bone mineral content in healthy men with age: lack of association with sex steroid levels. *J Am Geriatr Soc* 1987; **35**: 189-197.
19. Leifke E, Wichers C, Gorenoi V, Lucke P, von zur MA, Brabant G. Low serum levels of testosterone in men with minimal traumatic hip fractures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; **113**: 208-213.
20. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci* 1992; **304**: 4-8.
21. Fassbender WJ, Balli M, Gortz B, Hinrichs B, Kaiser HE, Tracke HS. Sex steroids, biochemical markers, bone mineral density and histomorphometry in male osteoporosis patients. *In Vivo* 2000; **14**: 611-618.
22. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, Crowley WF, Jr. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **69**: 776-783.
23. Devogelaer JP, De Cooman S, Nagant dD. Low bone mass in hypogonadal males. Effect of testosterone substitution therapy, a densitometric study. *Maturitas* 1992; **15**: 17-23.
24. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring. *N Engl J Med* 2004; **350**: 482-492.
25. Zacharin MR, Pua J, Kanumakala S. Bone mineral density outcomes following long-term treatment with subcutaneous testosterone pellet implants in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **58**: 691-695.
26. Leifke E, Korner HC, Link TM, Behre 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**: 51-58.

27. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1996; **81**: 4358-4365.
28. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, Hull L, Swerdloff RS. Long-Term Testosterone Gel (AndroGel) Treatment Maintains Beneficial Effects on Sexual Function and Mood, Lean and Fat Mass, and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2004; **89**: 2085-2098.
29. Kaufman JM, Vermeulen A. The Decline of Androgen Levels in Elderly Men and Its Clinical and Therapeutic Implications. *Endocr Rev* 2005; **26**: 833-876.
30. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1992; **75**: 1092-1098.
31. Anderson FH, Francis RM, Faulkner K. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Bone* 1996; **18**: 171-177.
32. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997; **12**: 472-478.
33. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL. Exogenous Testosterone or Testosterone with Finasteride Increases Bone Mineral Density in Older Men with Low Serum Testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2004; **89**: 503-510.
34. Crawford BAL, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ. Randomized Placebo-Controlled Trial of Androgen Effects on Muscle and Bone in Men Requiring Long-Term Systemic Glucocorticoid Treatment. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2003; **88**: 3167-3176.
35. Fairfield WP, Finkelstein JS, Klibanski A, Grinspoon SK. Osteopenia in Eugonadal Men with Acquired Immune Deficiency Syndrome Wasting Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2001; **86**: 2020-2026.
36. Hall GM, LARBRE JP, Spector TD, PERRY LA, DA SILVA JAP. A randomized trial of testosterone therapy in males with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1996; **35**: 568-573.
37. Howell SJ, Radford JA, Adams JE, Smets EM, Warburton R, Shalet SM. Randomized placebo-controlled trial of testosterone replacement in men with mild Leydig cell insufficiency following cytotoxic chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **55**: 315-324.
38. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of Transdermal Testosterone on Bone and Muscle in Older Men With Low Bioavailable Testosterone Levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**: M266-M272.

39. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 1173-1177.
40. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad JG, Jr., Strom BL. Effect of Testosterone Treatment on Bone Mineral Density in Men Over 65 Years of Age. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1999; **84**: 1966-1972.
41. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone Use in Men and Its Effects on Bone Health. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2006; **91**: 2011-2016.
42. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 2005; **63**: 280-293.
43. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; **104**: 648-651.
44. Reid IR, Ibbertson HK, France JT, Pybus J. Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; **291**: 574.
45. Merza Z, Blumsohn A, Mah PM, Meads DM, McKenna SP, Wylie K, Eastell R, Wu F, Ross RJM. Double-blind placebo-controlled study of testosterone patch therapy on bone turnover in men with borderline hypogonadism. *International Journal of Andrology* 2006; **29**: 381-391.