FISIOLOGIA DEL ENVEJECIMIENTO DE LOS HOMBRES

Guillermo Latorre Sierra*

RESUMEN

En el hombre viejo no existe una andropausia que corresponda exactamente a la menopausia femenina y sólo el 5 % de pacientes mayores de 60 años tienen una alteración de la función gonadal con hipotestosteronemia y ella ocurre más gradualmente, de manera menos completa que en la mujer y puede ser enmascarada por otras enfermedades, otras deficiencias hormonales y el uso de medicamentos. Se ha demostrado un descenso en las concentraciones plasmáticas de testosterona en un promedio del 1% al 2% por año luego de los 30 años y una menor variabilidad circadiana de ella, un aumento en las gonadotropinas hipofisiarias, FSH y menos LH, un aumento en la globulina transportadora de hormonas sexuales, cambios involutivos de las células de Leydig y en los túbulos seminíferos con freno en la maduración de las espermátides. Hay disminución de la libido, disfunciones eréctiles y retardos en la eyaculación, encontrándose que solamente la primera se correlaciona con las concentraciones bajas de testosterona biodisponible.

Metabólicamente ocurre un descenso en la densidad de la masa ósea que se correlaciona con un aumento del riesgo de fracturas ante traumas mínimos, con un mayor descenso en el hueso trabecular, hasta del 12% por cada década de la vida en mayores de 30 años, lo que es paralelo con el descenso en las concentraciones plasmáticas de testosterona, sin que esto signifique una relación causa-efecto. Hay disminución de la masa muscular y de su capacidad de contracción. De otro lado, cuando en el hombre hay hipogonadismo, ocurre un aumento del riesgo para enfermedad cardiovascular asociado a un aumento del colesterol total y del LDL, con un descenso del colesterol HDL.

No obstante, los hallazgos anteriores, no existen estudios que demuestren de manera cierta que la suplencia con andrógenos en el hombre viejo con hipogonadismo, disminuyan el riesgo cardiovascular aunque mejoren otros factores de riesgo como el aumento de la grasa visceral. Si ha sido demostrado que aumenta la densidad de masa ósea, en una proporción similar a lo encontrado en la mujer menopáusica en suplencia estrogénica y que mejoran la libido, mas no necesariamente la disfunción eréctil.

Finalmente, todo hombre viejo con hipogo-nadismo al que se le suministre terapia de suplencia androgénica debe vigilarse estrechamente porque existen riesgos potenciales como la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata, la apnea del sueño, la retención hídrica con empeoramiento de la hipertensión arterial cuando ella exista, la policitemia y la ginecomastia. Por ello se debe hacer un estricto control clínico y metabólico que incluya determinaciones seriadas de la hemoglobina y del hematocrito, del antígeno específico de próstata y de las concentraciones plasmáticas de testosterona.

INTRODUCCION

El tema de la fisiología del envejecimiento de los hombres será tratado desde el punto de vista de los cambios que ocurren en el eje endocrino hipotálamo-hipófisis-testículo y se desarrollará presentando las respuestas que hoy en día tenemos a las tres preguntas que más frecuentemente se formulan cuando se hace referencia a "andropausia":

1. ¿Existe una verdadera "andropausia" o sea, la función testicular declina con el envejecimiento en los hombres?
2. ¿Al declinar la función testicular con el envejecimiento en los hombres existen riesgos metabólicos?
3. ¿Existen evidencias que permitan recomendar la terapia de sustitución hormonal en los hombres viejos con disminución de la función testicular, o sea, que con ella se aminoren o desaparezcan los riesgos metabólicos?

Como premisa se aceptará que en realidad en el hombre no existe una "andropausia" que corresponda a la menopausia femenina, definida como el último período menstrual o la suspensión de las menstruaciones1-2. Que tampoco existe en el sentido más amplio del término, que incluye el espectro de cambios endocrinos y síntomas clínicos asociados con la transición de ciclos ovulatorios a la suspensión de las menstruaciones y los años siguientes 2.Y que menos aún, la "andropausia" es tan bien delimitada como la menopausia de las mujeres, en las que con la pérdida de la producción ovárica de estrógenos y gametos, ocurre un aumento de la secreción pulsátil y en las concentraciones plasmáticas de las gonadotropinas hipofisiarias, LH y FSH2. Así, dando respuesta a las tres preguntas se intentará definir lo que se ha llamado "menopausia masculina", "climaterio masculino" o "andropausia", prefiriendo el último término para darle un significado diferente del que se utiliza en la mujer, especialmente porque como se verá, la alteración de función gonadal masculina ocurre más gradualmente, es menos completa y es enmascarada por otras enfermedades, por el uso de medicamentos y por la coexistencia de otras deficiencias hormonales como la de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 11-2.

¿EXISTE UNA VERDADERA "ANDROPAUSIA" O SE, LA FUNCIÓN TESTICULAR DECLINA CON EL ENVEJECIMIENTO EN LOS HOMBRRES?

Los cambios reproductivos que experimenta el hombre que envejece ocurren en un más largo período de tiempo y

son más sutiles que los profundos cambios que ocurren en la función ovárica de la mujer en la menopausia, sin embargo todos los componentes de la testosterona, libre, unida a proteínas y total, declinan con el envejecimiento normal1. Cuando se han hecho estudios que controlen factores de confusión como el tabaquismo, el alcoholismo, el sobrepeso, el uso de medicamentos y la presencia de patología concomitante, se ha demostrado que el hombre presenta un descenso continuo, en promedio del 1 al 2% por año, en las concentraciones plasmáticas de testosterona luego de los 30 años de edad 3-6. Adicionalmente, ha sido claramente demostrado que los hombres viejos, con una edad media de 71 años, tienen una concentración plasmática media de testosterona durante las 24 horas del día, que es menor que la de los hombres más jóvenes, con una edad media de 25,2 años y con una menor variabilidad circadiana 7-8. El descenso en las concentraciones plasmáticas de testosterona con el paso de los años sin embargo se mantiene dentro de rangos que se consideran normales para el adulto joven 8 y es debido a una disminución en la producción y no a un aumento de su depuración, de hecho ésta baja con el envejecimiento1. De otro lado, con el envejecimiento ocurre un aumento en las concentraciones plasmáticas de la globulina transportadora de hormonas sexuales, SHBG, de aproximadamente un 1.2% por año, que se traduce en un descenso menos pronunciado de las concentraciones plasmáticas de la testosterona total que de la testosterona biodisponible o sea la que puede entrar en los tejidos blanco 6, 9-11. Por ello, la fracción de testosterona biodisponible, que representa aproximadamente el 55% de la testosterona total, se cree que es un mejor índice del estado androgénico de los hombres viejos y está compuesta de la fracción libre y de la fracción fácilmente liberable de la albúmina 2.

Fisiológicamente, con el envejecimiento de los hombres, existe una disminución en el número de células de Leydig en el testículo por degeneración y disolución y en la actividad enzimática en las vías metabólicas de la síntesis de la testosterona, a pesar de que ocurra un aumento en la estimulación gonadotrófica, presentándose un verdadero hipogonadismo hipergo-nadotrópico 2, 6, 12-14. El descenso en la función de las células de Leydig comienza aproximadamente a los 40 años 6 y su reserva en la capacidad de síntesis de testosterona está disminuida en los hombres viejos y ella puede ser evaluada por la administración de gonadotropinas exógenas o por la estimulación de la liberación de LH endógenamente mediante la administración de un antiestrógeno como el citrato de clomifeno 2, 10 -12. El descenso en las concentraciones plasmáticas de la testosterona que ocurre en los hombres viejos, usualmente se acompaña de un aumento moderado en las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas6, 15 -16. Este, sin embargo, la mayoría de las veces es relativo y no absoluto como en las mujeres, siendo más aparente y rápida la elevación de la FSH que la LH, en respuesta en las alteraciones de la función de los túbulos seminíferos que se verá adelante 2, 6, 10. Lo usual es que las gonadotropinas se mantengan en la parte superior de los límites normales del adulto joven, aún en presencia de hipotestosteronemias totales menores de 7.0 nmol/L (200 ng/dL), que por definición se acepta que catalogan al hombre de cualquier edad como hipogonádico1.

De otro lado, es significativo y muy contrastante con lo que ocurre con la mujer en menopausia, que menos del 5% de los hombres mayores de 60 años tengan estos valores de testosterona total y que entre el 11% y el 36% de ellos se sitúen en rango inferior de la testosteronemia normal del adulto joven1. No se sabe si estos cambios son universales o si son más prevalentes en algunas poblaciones, lo que si es notorio es una alta variabilidad posiblemente dependiente de enfermedades concomitantes y medicaciones1. De otro lado, las concentraciones plasmáticas de dihidrotestosterona no cambian o aumentan ligeramente en los hombres viejos, debido a que su síntesis ocurre principalmente en sitios extragonadales del tracto urogenital masculino como la próstata, que al sufrir el proceso de hiperplasia usualmente aporta una mayor capacidad de síntesis enzimática de dihidro-testosterona2. De manera similar, las concentraciones plasmáticas de estradiol no declinan en el hombre viejo, debido a que la capacidad de aromatización extragonadal aumenta como una función independiente de la edad y puede incrementarse significativamente en hombres con obesidad, en que los adipocitos cumplen con esta función2.

La evaluación de la tasa de producción de espermatozoides en el hombre viejo ha sido difícil, por la disminución en la frecuencia de la eyaculación2. Para ello se han utilizado diversas técnicas como el estudio del espermograma obtenido mediante la eyaculación diaria por varios días y el estudio por biopsia testicular del número de espermátides resistentes a la homogenización14. En los túbulos seminíferos de los hombres viejos se han descrito cambios histológicos similares a los de la isquemia, hay disminución en el volumen y en la longitud tubular, hay freno en la maduración, aparición de espermátides multinucleadas y alteraciones en el citoplasma de las células de Sertoli2. Bioquímicamente, las alteraciones de los túbulos seminíferos pueden ser evaluadas por la medición de las concentraciones plasmáticas de su producto hormonal, la inhibina y ellas se han encontrado disminuidas en el hombre viejo, tanto en sus valores basales como en los estimulados con antiestrógenos como el citrato de clomifeno, paralelamente ocurre un aumento en las concentraciones plasmáticas de FSH10. Pero, aunque no hay datos confiables, basados en múltiples reportes de paternidad en hombres longevos, se asume que el hombre permanece fértil a pesar del descenso en la producción de espermatozoides2.

Como se enunció anteriormente, el eje hipotálamo-hipófisis responde normalmente a la disminución en las concentraciones plasmáticas de testosterona y de la función de los túbulos seminíferos con un aumento en la secreción de las gonadotropinas hipofisiarias, LH y FSH2. Ha sido constante el informe por todos los autores de la elevación de las concentraciones plasmáticas de FSH en el hombre viejo sano,

mientras que la mayoría también han encontrado la elevación de la LH2. Sin embargo, no es claro si el grado de elevación de las gonadotropinas es apropiada para los bajos niveles de testosterona o si existe una alteración en la secreción pulsátil de ellas, tanto en su frecuencia como en su amplitud2, 10. Se ha mostrado que la capacidad respuesta de el eje hipotálamo-hipófisis está preservada en los hombres viejos, mediante la determinación basal y pos citrato de clomifeno, de la bioactividad y de las concentraciones plasmáticas inmunorreactivas, tanto en la frecuencia como en la amplitud de los pulsos de LH10. Sin embargo, otros autores han encontrado que la reserva pituitaria de LH bioactiva está disminuida en hombres viejos, cuando se evalúa la respuesta a la aplicación de la hormona liberadora de LH, LHRH o al tratamiento con el antiestrógeno tamoxifeno, inclusive proponiendo que esta podría ser la base para las bajas concentraciones plasmáticas de testosterona en el hombre viejo sano17. Una explicación adicional pudiera ser que la disminución en la concentración plasmática de testosterona en el hombre viejo causara un aumento en la frecuencia de los pulsos de LH, pero con una menor amplitud de los mismos2.

Finalmente, un hecho importante para tener en cuenta es: ¿Cuál es la representación clínica, en cuanto a función sexual, del hipogonadismo del hombre viejo?. A este respecto ha sido demostrado que el comportamiento sexual masculino declina con la edad, disminuye la frecuencia y la duración de las tumescencia peneanas nocturnas, índice utilizado para evaluar la capacidad sexual masculina; así, la mayoría de los hombres sanos mayores de 60 años, no tienen erecciones nocturnas completas 2. Se ha encontrado con el envejecimiento hay dificultades en las erecciones y retardo en la eyaculación, sin que existan cambios en la libido y en el grado de satisfacción sexual18-19. De otro lado, las concentraciones plasmáticas de testosterona biodisponible, se correlacionan más con la libido y la frecuencia de erecciones del pene durante el sueño, que con la respuesta eréctil ante estímulos exógenos 2. Además, no ha sido demostrado que los cambios en las concentraciones plasmáticas de testosterona contribuyan a las disfunciones eréctiles en el hombre viejo sano 20.

¿AL DECLINAR LA FUNCIÓN TESTICULAR CON EL ENVEJECIMIENTO EN LOS HOMBRES, EXISTEN RIESGOS METABOLICOS?

En el hombre normal, la densidad de la masa ósea declina con la edad,21-23 con una marcada diferencia entre el hueso cortical y el trabecular21, 24-25 y aumenta el riesgo de fracturas con traumas mínimos26. En el radio, con gran contenido de hueso cortical, la densidad de la masa ósea disminuye cerca del 2.0% por cada década de vida en la porción proximal y 3,4% en la distal25. En la columna vertebral, con predominio de hueso trabecular, hay un descenso del 12% por década, lo que es paralelo con el descenso del 1.2%/año en las concentraciones plasmáticas de testosterona libre; sin embargo, análisis de regresión múltiple indican que las concentraciones bajas de testosterona libre no aumentan el efecto del envejecimiento en el contenido de mineral vertebral 25. También se ha descrito una disminución en la masa de tejido muscular y una disminución en la contracción muscular 27 y un aumento de la masa grasa corporal, particularmente de la grasa abdominal 28.

En hombres con hipogonadismo adquirido se han encontrado alteraciones diversas en el perfil de lípidos. En un estudio se mostró que la deficiencia de la testosterona se asocia con aumento en los colesteroles total y LDL y en los triglicéridos; 29 mientras que en otro estudio se encontró un aumento en los colesteroles total y HDL, sin cambios en el colesterol LDL y en los triglicéridos, es significativo que en este estudio, la suplencia con testosterona previno los cambios en los lípidos 30. Este último hallazgo también fue demostrado en otro estudio, en que la terapia con testosterona causó una disminución de los colesteroles total y LDL, sin cambios en los triglicéridos 31. Sin embargo, aunque se ha demostrado que la deficiencia de testosterona puede tener un efecto negativo en los factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular32, no se ha encontrado que en hombres normales viejos, en estudios de corte transverso, exista una relación entre testosterona y concentraciones plasmáticas de colesterol LDL, pero si entre testosterona total y libre y concentraciones plasmáticas de colesterol HDL2.

¿EXISTEN EVIDENCIAS QUE PERMITAN REDOMENDAR LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN HORMONAL EN LOS HOMBRES VIEJOS CON DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN TESTICULAR, O SEA, QUE CON ELLA SE AMINORES O DESAPAREZCAN LOS RIESGOS METABOLICOS?

Este es un corto capítulo que apenas comienza a conocerse y a publicarse. Existen datos que sugieren que la mejoría de la calidad de vida en pacientes hombres jóvenes con deficiencia de testosterona, pero este tema es más controversial en el hombre sano viejo1. Debe advertirse que esta terapia puede tener efectos adversos como la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata, la apnea del sueño, ginecomastia, retención hídrica, empeoramiento de la hipertensión arterial, aumento del riesgo cardiovascular y la policitemia1 - 2. Dos hechos que se deben tener en cuenta en la terapia de suplencia hormonal con andrógenos son que aún se desconoce las características de dosis - respuesta que tienen los diferentes tejidos en los órganos blanco y que ellas pueden tener variaciones individuales 1. Por ejemplo, la cantidad de testosterona necesaria para restaurar la libido en un hombre viejo puede ser mucho menor que la necesaria para restaurar la densidad de la masa ósea y ella puede cambiar mucho de un individuo a otro 1. Por ello, aún no hay claras normas y la terapia, cuando se decide realizarla, debe basarse en la presencia de una o más deficiencias en los órganos blanco y en las concentraciones plasmáticas de testosterona 1.

De otro lado, en este capítulo es notorio que los objetivos de la terapia de suplencia con andrógenos varía de acuerdo a la edad de los pacientes. Así, en el hombre hipogonádico menor de 50 años, busca primariamente mejorar la función eréctil, restaurar la libido y mejorar la sensación de bienestar, pero en el hombre hipogonádico viejo pudiera incluir la mejoría de la libido y de la sensación de bienestar, mas no la mejoría de la función eréctil, ya que ésta rara vez es debida por la deficiencia de andrógenos 1. No existen ensayos clínicos que hayan evaluado el efecto de la terapia con andrógenos en los diferentes aspectos de la función sexual en hombres viejos sanos con concentraciones normales bajas y bajas de testosteronemia, 1 sin embargo como se expresó antes, es bien conocido que la terapia con andrógenos en los hombres viejos hipogonádicos, restaura más la libido que la función eréctil 31, 33-36.

La terapia de suplencia con andrógenos también incrementa la masa ósea al disminuir el recambio óseo medido por marcadores bioquímicos 31, 33, 37, en los estudios realizados entre 3 y 36 meses se ha mostrado el aumento en la densidad mineral ósea y una disminución en la destrucción ósea, de la misma magnitud que la que se ha informado en mujeres con reemplazo estrogénico 1. En relación con disminución del riesgo cardiovascular con la terapia de suplencia hormonal en los hombres, es conocido que los andrógenos no aromatizables, como la oxandrolona y la metiltestosterona, disminuyen dramáticamente la concentración plasmática del colesterol HDL e incrementa la de colesterol LDL, aumentando potencialmente el riesgo cardiovascular 1. Pero los aromatizables como la testosterona, bajan la concentración plasmática de colesterol LDL, sin mayores modificaciones del colesterol HDL, 1 sin embargo, no se ha demostrado que con su uso ocurra una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular y no existen trabajos en hombres viejos con hipogonadismo y con terapia de suplencia con andrógenos, en que se hallan evaluado otros factores como las concentraciones plasmáticas de endotelina y el incremento de la agregación plaquetaria y de los fenómenos trombóticos, que se conocen que ocurren con la testosterona 1, 31, 38. De otro lado, se ha encontrado que la acumulación de grasa visceral se correlaciona con el riesgo cardiovascular y algunos estudios han mostrado que la terapia con andrógenos puede disminuir la acumulación de grasa visceral 39-40. Adicionalmente, con la suplencia con andrógenos en el hombre viejo también se aumenta la masa muscular, pero solamente en un 3% a 5%, lo que es mucho menor de lo informado en hombres jóvenes, 9% a 19% y la sensación de bienestar general 1, 31, 33, 39-40.

Por último, cuando se decida iniciar terapia de suplencia hormonal con andrógenos en el hombre viejo hipogonádico, debe tenerse en cuenta que ella usualmente debe mantenerse por 6 meses a 1 año, con reevaluación en ese período de tiempo de su utilidad versus los riesgos 1. Luego de su inicio, debe realizarse una vigilancia estrecha y una completa evaluación a los 3 o 4 meses, que incluya aspectos clínicos y bioquímicos, dentro de éstos: las concentraciones plasmáticas de hemoglobina y hematocrito, del antígeno específico de próstata y de la testosterona (1 a 2 semanas por la aplicación de los ésteres, a las 8 -12 horas del parche transdérmico escrotal o en un tiempo medio cuando se utilice terapia oral) 1.

REFERENCIAS

1. Tenover JL. Male hormone replacement therapy including "andropause". Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 969.
2. Griffin JE. The male menopause. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Editors): Harrison's Principles of internal medicine - Supplement 6 -. McGraw-Hill, Inc., 1993, pp 1-14.
3. Gray A, Berlin JA, McKinlay J, et al. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: Results of a meta-analysis. J Clin Epidemiol 1991; 44: 671.
4. Vermeulen A. Clinical Review 24: Androgens in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 221.
5. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. Metabolism 1997; 46: 410.
6. Gray A, Feldman HA, Mckiniay J, et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1016.
7. Bremner WJ, et al. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56: 1278.
8. Deslypere RL, Vermeulen A. Leydif cell function in normal men: Effect of age, lifestyle, residence, diet, and activity. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 955.
9. Nankin HR, K Calkins JH. Decresed bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 418.
10. Tenover JS, Matsumoto AM Plymate SR, et al. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and lutinizing hormone secretion: Response to clomiphene citrate, J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 1118.
11. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic

gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 35.
12. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 35.
13. Takahashi J, Higashi Y, La Nasa JA, et al. Studies of the human testis. XVIII. Simultaneous measurement of nine intratesticular steroids: Evidence for reduced mitochondrial function in testis of elderly men. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56: 1178.
14. Neaves WB, Johnson L, Porter JC, et al. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men J Clin Endocrinol Metab 1984; 55: 756.
15. Stearns EL, MacDonnell JA, Kaufman BJ, et al. Declining testicular function with age: Hormonal and clinical correlates. Am J Med 1974; 74: 761.
16. Moroz EV, Verkhratsky NS. Hypophyseal-gonadal systems during male aging. Arch Gerontol Geriatr 1985; 4: 13.
17. Veldhuis JD et al. Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as aproximate basis for the hypoandrogenism of health aging in men. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 707.
18. Schiavi RC, Schreiner-Engel P. Nocturnal penile tumescence in healthy aigin men. J Gerontol 1988; 43: M146.
19. Schiavi RC et al. Healthy aging and male sexual function. Am J Psychiatry 1990; 147: 766.
20. Korenman SG, et al. Secondary hypogonadism in older men: Its relation to impotence. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 963.
21. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Differential changes in bone mineral density of th appendicular and axial skeleton with aging. J Clin Invest 1981; 67: 328.
22. Orwikk ES, Oviatt SK, McClung MR, et al. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium y cholecalciferol supplementation. Ann Intern Med 1990; 112: 29.
23. Genant HK, Cann CE, Pozzi-Mucelli S, et al. Vertebral mineral determination by quantitative CT: Clinical feasibility and normative data. J Comput Assist Tomogr 1981; 7: 554.
24. Meier DE, Orwoll ES, Jones JM. Marked disparity between trabecular and cortical bone loss with age in healthy men. Ann Intern Med 1984; 101: 605.
25. Meier DE, et al. 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.
26. Stanley HL, Schitt BP, Poses RM, et al. Does hypogonadism contribute to the occurrence of minimal trauma hip fracture in elderly men? J Am Geriatr Soc 1991; 39: 766.
27. Reed R, Pearlmutter L, Yochum K, et al. The relationship between muscle mass and muscle strength in the elderly. J Am Geriatr Soc 1991; 39: 555.
28. Shimokata H, Tobin JD, Muller DC, et al. Studies in the distribution of body fat. I. Effects of age, sex, and obesity, J Gerentol 1989; 44: M66.
29. Oppenheim DS, et al. Elevated serum lipids in hypogonadal men with and without hyperprolactinemia. Ann Intern Med 1989; 111: 288.
30. Bagatell CJ et al. Physilogic testosterone levels in normal men suppress high-sensity lipoprotein cholesterol levels. Am Intern Med 1992; 116: 967.
31. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in th aging male. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1092.
32. Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgen and progestagen effects on plasma lipids. Prog Cardiovasc Dis 1995; 38: 255.
33. Bhasin S. Clinical Review 34: Androgen treatment of hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1221.
34. Carani CM, Zini D, Baldini A, et al. Effects of androgen treatment in impotent men with normal and low levels of free testosterone. Arch Sex Behav 1990; 19: 223.
35. Guay AT, Bansal S, Heatley GJ. Effect of raising endogenous testosterone levels in impotent men with secondary hypogonadism: Double blind placebo-controlled trial with clomiphene citrate. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3546.
36. O'carrol R, Bancroft J. Testosterone therapy for low sexual interest and erectil dysfunction in men: A controlled study. Br J Psychiatry 1984; 145: 146.
37. Tenover JL. Testosterone and the aging male. J Androl 1997; 18: 103.
38. Ayayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. Circulation 1995; 91: 2742.
39. Marin P, Holmang S, Gustafsson C, et al. Androgen treatment of abdominally obese men. Obesity Res 1993; 1: 245.
40. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4358.