

# Testosteron ve kardiyovasküler risk

## Testosterone and cardiovascular risk

Dilek Arpacı<sup>1</sup>, Reyhan Ersoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Ankara

### Özet

Son yıllarda androjenlerin kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri ile ilgili araştırmalar artmakla birlikte kardiyovasküler patofizyoloji üzerindeki etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Metabolik sendromun obezite, dislipidemi, diabetes mellitus ve insülin rezistansı gibi birçok komponentinin hipogonad erkeklerde bulunduğu bilinmektedir. Bu komponentler artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olup mortaliteyi de artırmaktadır. Kesin kanıtları olmamakla birlikte testosteron replasman tedavisi kardiyovasküler riski azaltmak açısından özellikle hipogonad erkeklerde önemli olabilir. Bu derlemede testosteron ve kardiyovasküler etkileri ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** testosteron, hipogonadizm, kardiyovasküler risk

### Abstract

The effects of androgens on cardiovascular pathophysiology have not yet been completely clarified. It is known that many components of the metabolic syndrome such as obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus and insulin resistance can be observed in hypogonadal men. These components are related with increased cardiovascular risk and mortality. Testosterone replacement therapy might be important in hypogonadal men in terms of decreasing cardiovascular risk. This paper attempts to present a review of the relevant literature on the effects of testosterone on the cardiovascular system.

**Keywords:** testosterone, hypogonadism, cardiovascular risk

### Testosteron ve kardiyovasküler sistem ilişkisi

Vasküler sistem steroid hormon reseptörleri ve bunlarla ilişkili dönüştürücü enzimleri içermektedir<sup>1</sup>. Testosteron etkilerini vasküler çeperler üzerinde direkt olarak veya aromatisasyon yoluyla östrojen gibi gösterebilir<sup>2</sup>. Bu durum kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesinde belirgin bir cinsiyet farkı olduğu ve erkeklerde kardiyovasküler risk artışından androjenlerin sorumlu olduğu sonucunun çıkarılmasına neden olmuştur. Karşı hipotez olarak erkeklerde östrojenlerin yokluğunun kardiyovasküler riskteki farklılığın nedeni olabileceği öne sürülmüştür.

Çoklu kesitsel çalışmalar testosteron düzeyleri ile trigliserid, kolesterol, LDL-kolesterol, fibrinojen ve

plazminojen aktivatörleri arasında negatif doğrusal ilişkiyi göstermiştir<sup>3-11</sup>. Benzer şekilde testosteron düzeyleri ile beden kitle indeksi (BMI), karın çevresi, karın/kalça oranı, viseral yağ miktarı, serum leptin düzeyleri, serum insülin düzeyleri ve serum serbest yağ asidi konsantrasyonları arasında da negatif doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>12-14</sup>. Bir vaka-kontrol çalışmasında düşük testosteronun daha yüksek BMI, sistolik kan basıncı, açlık serum glikozu, serum insülini ile HDL - kolesterol ve apolipoprotein A1 (apoA1) dışındaki tüm lipid düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>15</sup>. Bu çalışmaların bulguları hipogonadizmin obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve prokoagülan/ antifibrinolitik durum ile belirlenen metabolik sendromun bir komponenti olduğu hipotezini desteklemektedir<sup>16</sup>.

**Yazışma Adresi | Correspondence:** Doç. Dr. Reyhan Ersoy, Mutlukent Mahallesi, Tual Sokak, G7 Blok, No: 2/4, Angora Evleri, 06801, Ankara, Tel: 0312-2912525 Ext: 4859  
Faks: 0312- 2912705 E-posta: reyhanersoy@yahoo.com.tr

**Başvuru tarihi | Submitted on:** 30.12.2010

**Kabul tarihi | Accepted on:** 21.02.2011

## Hipogonadizmlilerde erkeklerde elektrokardiyogram değişiklikleri

Elektrokardiyogramda QT aralığı kardiyak ventriküler repolarizasyonu yansıtır. Uzamış QT tehlikeli aritmi riskinin arttığına bir göstergesidir. QT interval süresi çocukluk çağı süresince kız ve erkeklerde benzerdir, fakat puberteden sonra erkeklerde kısalır ve deneysel çalışmalarda erkeklerde QT intervalinin kısalmasında başlıca etkenin testosteron olduğu öne sürülmektedir. Primer veya sekonder hipogonadizmlilerde erişkin erkeklerin alındığı bir çalışmada ventriküler repolarizasyon süresi değerlendirilmiş ve bu olgularda yüksek oranda uzamış QT interval ölçümleri gözlemlenmiş, buna bağlı olarak da kardiyak aritmi riskinin artmış olabileceği vurgulanmıştır. Bu gözlem testosteron replasman tedavisinden fayda görebilen erkek hipogonadizminin ek bir özelliğini ortaya çıkarmaktadır<sup>17</sup>.

QT aralığı, erkeklerde kadınlardan daha kısadır. Östrojen, repolarizasyon süresini belirgin olarak etkilemez. Hipogonad erkeklerde testosteronun düzeltilmiş QT aralığı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada QT ve testosteron konsantrasyonu veya testosteron/seks hormonu bağlayıcı globülin oranı arasında negatif doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Kadın ve erkekler arasında QT aralığı süresindeki fark testosteron düzeylerindeki fark ile açıklanabilir; testosteron ventriküler repolarizasyonu kısaltmaktadır<sup>18</sup>.

Kadın ve erkekler arasında yüzeysel EKG'de repolarizasyonda anlamlı bir fark vardır. Miyokard repolarizasyonu üzerinde testosteronun etkisi cinsiyetler arasında bu ayrımların fizyolojik ve patofizyolojik önemine bir temel teşkil edebilir. Hipogonadotropik hipogonadizmde testosteron eksikliği J noktasını, T dalga pikini, T dalga alanını ve T dalga inen zamanını kısaltır, ancak bu değişiklikler ile EKG örüntüsü sağlıklı kadınlardaki düzeylere ulaşmamaktadır<sup>19</sup>.

## Testosteron ve iskemik kalp hastalığı ilişkisi

Cinsiyet kardiyovasküler hastalık riski üzerinde etkili bir faktördür. Epidemiyolojik çalışmalar premenopozal kadınların iskemik kalp hastalığından daha az etkilendiklerini göstermiştir. Kadınlarda iskemik kalp hastalığı riski erkekleri 10 yıl geriden takip etmektedir, fakat yaş ilerledikçe bu fark azalmaktadır. Kanıtlar östrojenin hücrel hipertrofiyi azalttığını, damar duvar elastikiyetini artırdığını, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermektedir<sup>20-22</sup>.

Testosteron düzeyleri ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasında da negatif doğrusal ilişki olduğu bildirilmiştir<sup>23-25</sup>. Ayrıca testosteron; fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ile negatif bir korelasyon gösterir, ayrıca endotelin, prostasiklin, tromboksan A2 gibi vazoaaktif faktörler üzerine ve trombosit

agregasyonu, koagülasyon ve fibrinoliz üzerine direkt etkiye sahiptir<sup>3,7,26,27</sup>. Bununla birlikte koroner anjiyografi yapılan erkeklerde serbest veya total testosteron düzeyleri ile koroner ateroskleroz arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur<sup>28,29</sup>.

İskemik kaynaklı olsun veya olmasın, deneysel ve klinik çalışmalar otonom sinir sistemi ile kardiyovasküler mortalite arasında (ani ölüm dahil) anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Kalp hızı değişkenliği, sıklık atım-atım değişkenliğinin istatistiksel ölçümü olup kardiyak otonomik fonksiyonu değerlendirmek için yararlı bir yöntemdir. Azalmış "kalp hızı değişkenliği" artmış sempatik ve azalmış vagal düzenleme ile ilişkilidir ve bu otonomik değişiklikler daha yüksek kardiyovasküler riski işaret eder<sup>30</sup>. Bir çalışmada hem zaman hem de frekans açısından kalp hızı değişkenliği parametreleri hipogonadotropik hipogonadizmlilerde hastalarda sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük bulunmuştur. Serum gonadotropin ve testosteron seviyelerinin her ikisi de bu parametreler ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur<sup>31</sup>.

## Testosteron ve metabolik sendrom ilişkisi

Metabolik sendromun birçok komponenti (obezite, dislipidemi, diyabet ve insülin rezistansı) hipogonad erkeklerde bulunmaktadır. Düşük testosteron düzeyleri kardiyovasküler hastalık belirteçleriyle ilişkilidir. Bu belirteçler karotis intima - media kalınlığı<sup>32,33</sup>, ayak bileği / brakial indeks (periferik arter hastalığının bir ölçütü olarak)<sup>34</sup> ve kalsifik aortik aterom<sup>35</sup> olarak sayılabilir. Endojen testosteron konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalık hatta tüm nedenlere bağlı mortalite ile ters orantılı olduğu ve testosteron düzeylerinin kardiyovasküler hastalık için bir belirteç olabileceği bildirilmiştir<sup>36</sup>.

Metabolik sendromun bir komponenti olan obezite seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinde azalma yaparak testosteron seviyelerini düşürür. Morbid obezite aynı zamanda serbest testosteron seviyelerini de düşürür<sup>37,38</sup>. Obez erkeklerin %20-64'ünde serum total ve serbest testosteron düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir<sup>39</sup>. Visceral obezite ile testosteron düzeyleri arasında diğer obezite tiplerinden çok daha fazla negatif doğrusal bir ilişki bulunmuştur<sup>40,41</sup>.

Metabolik sendromun temel komponenti olarak insülin direnci ve Tip 2 diyabet de düşük plazma testosteron düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur ve testosteron replasmanından sonra insülin duyarlılığında bir iyileşme olduğu bildirilmiştir<sup>42-47</sup>.

Epidemiyolojik veriler Klinefelter sendromlu hastalarda kalp hastalığından ölüm riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Hipogonadizm ve metabolik sendromun yüksek prevalansından dolayı Klinefelter sendromlu hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarındaki değişiklikler incelenmiş ve sistolik fonksiyonların Kli-

nefelter sendromlu ve metabolik sendromlu hastalarda azaldığı görülmüştür. Miyokardiyal sistolik fonksiyonda azalma belirgin bir şekilde gövdesel obezite ve hipogonadizmle ilişkili bulunmuş bununla birlikte insülin duyarlılığı ile ilişkili bulunmamıştır<sup>48</sup>.

### Testosteron replasmanının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Risk faktörleri bulunan veya aşikar kardiyovasküler hastalığı olan ve klinik olarak hipogonadizm tanısı konmuş erkeklerde testosteron tedavisi için kontrendikasyon bulunmamaktadır. Yaşlı erkeklerde testosteron tedavisinin kardiyovasküler etkileri genellikle yararlı olarak değerlendirilmektedir<sup>28,49-55</sup>.

Gözlemsel çalışmalar düşük testosteron ile yüksek kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkiyi göstermekle birlikte testosteron tedavisi ile yüksek LDL-kolesterol düzeylerini düzeltme konusunda beklenen etki elde edilememiştir. Hatta testosteronun HDL-kolesterol konsantrasyonlarını düşürdüğü ve potansiyel olarak aterosjenik bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte Tan ve ark. testosteronun indüklediği HDL-kolesterol düzeylerindeki azalmanın özellikle HDL3 kolesterolde olduğunu ve bu fraksiyonun en az antiaterojenik özellikli alt fraksiyon olduğunu göstermiştir<sup>56</sup>. Yüksek antiaterojenik aktiviteye sahip iki molekül olan HDL2 ve apoA1 konsantrasyonları ise testosteron uygulanması ile artmaktadır<sup>56,57</sup>.

Testosteron replasman tedavisi kardiyovasküler hastalık veya miyokard infarktüsü, inme veya angina gibi olayların insidansını artırmamaktadır<sup>58,59</sup>. Bununla birlikte fizyolojik dozda testosteron uygulamasının koroner kalp hastalığı olan hastalarda koroner kan akımını artırdığı gösterilmiştir<sup>60</sup>. Testosteron tedavisinin endotelial fonksiyon ve miyokard iskemisi üzerine de yararlı etkileri gösterilmiştir<sup>3,61,62</sup>.

Her ne kadar düşük testosteron düzeylerinin bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilse de testosteron replasman tedavisinin hipogonad ve ögonad erkeklerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltıp azaltmadığını belirlemek için yeterli büyüklükte ve uzun süreli, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu kapsamda, hipogonadizm tanısı ile izlenen hastaların periyodik olarak metabolik sendrom komponentleri, aritmi varlığı ve iskemik kalp hastalığı açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır.

### Kaynaklar

1. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Adhesion and signaling in vascular cell-cell interactions. *J Clin Invest* 1996;98:1699-1670.
2. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.

3. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:701-706.
4. Markmann P, Sandstrom B, Jespersen J. Favorable long-term effect of a low fat/high fiber diet on human blood coagulation and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb* 1993;13:505-511.
5. Yang XC, Jing TY, Resnick LM, Phillips GB. Relation of hemostatic risk factors to other risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men. *Arterioscler Thromb* 1993;13:467-471.
6. Freedman DS, O'Brien TR, Flanders WD, DeStefano F, Barboriak JJ. Relation of serum testosterone levels to high density lipoprotein cholesterol and other characteristics in men. *Arterioscler Thromb* 1991;11:307-315.
7. Caron P, Bennet A, Camare Ri, Louvet JP, Boneu B, Sie P. Plasminogen activator inhibitor in plasma is related to testosterone in men. *Metabolism* 1989;38:1010-1015.
8. Hamalainen E, Adlercreutz F, Ehnholm C, Puska P. Relationships of serum lipoproteins and apoproteins to sex hormones and to the binding capacity of sex hormone binding globulin in healthy Finnish men. *Metabolism* 1986;35:535-541.
9. De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:59-63.
10. Kiel DP, Baron JA, Plymate SR, Chute JG. Sex hormones and lipoproteins in men. *AM J Med* 1989;35-39.
11. Glueck CJ, Glueck HI, Stroop D, Speirs J, Hamer T, Tracy T. Endogenous testosterone, fibrinolysis, and coronary heart disease risk in hyperlipidemic men. *J Lab Clin Med* 1993;122:412-420.
12. Tsai EC, Boyko EG, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:485-491.
13. Hergenc G, Schulte H, Assmann G, Von Eckardstein A. Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. *Atherosclerosis* 1999;145-147-156.
14. Tchernof A, Labrie F, Belanger A, Despres JP. Obesity and metabolic complications; contribution of dehydroepiandrosterone and other steroid hormones. *J Endocrinol* 1996;150:155-164.
15. Simon D, Charles MA, Nahoul K, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:682-685.
16. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex-hormone binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036-1041.
17. Pecori Giralardi F, Toja M, Filippini B, et al. Increased prevalence of prolonged QT interval in males with primary or secondary hypogonadism: A pilot study. *Int J Androl* 2010;33(1):132-138.
18. Charbit B, Christin-Maitre S, Demolis JL, Soustre E, Young J, Funck-Brentani C. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. *Am J Cardiol* 2009;103(6):887-890.
19. Kirilmaz A, Bolu E, Kilicaslan F, et al. Comparison of electrocardiographic repolarization patterns between hypogonad males and normal subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8(4):284-288.
20. Kalin MF, Zumoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids* 1990;55(8):330-52.
21. Liu CC, Kuo TBJ, Yang CCH. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol, Heart Circul Physiol* 2003;285:2188-2193.
22. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003;24:313-340.
23. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Sex hormones, body composition and aging. *Aging Male*. 1999;2:8-15.

24. Seidell JC, Björntop P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptid levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990;39:897-901.
25. Tchernof A, Labrie F, Belanger A, et al. Relationships between androgenic sex steroid hormones, sex hormone binding globulin, and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis* 1997;133:235-244.
26. Polderman KH, Stehouwer CDA, van de Kamp GJ, Dekker GH, Verheugt FWA, Gooren LJJ. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med*. 1993;118:429-431.
27. Ajayi AA. Testosterone increases platelet thromboxane A2 receptor density. *Circulation* 1995;91:2740-2747.
28. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000;102:1906-1911.
29. Kabakci G, Yildirim A, Can I, Unsal I, Erbas B. Relationship between endogenous sex hormone levels, lipoproteins and coronary atherosclerosis in men undergoing coronary angiography. *Cardiology* 1999;92:221-225.
30. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *Q J Med* 2005;98:87-95.
31. Ermis N, Deniz F, Kepez A, Kara B, Azal O, Kutlu M. Heart rate variability of young men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Auton Neurosci: Basic and Clinical* 2010;152:84-87.
32. Van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003;157:25-31.
33. Makinen J, Jarvisalo MJ, Pollanen P, Perheentupa A, Irljala K, Koskenvuo M. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1603-1681.
34. Tivesten A, Mellstrom D, Jutberger H, et al. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1070-1076.
35. Hak AE, Wittman JCM, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HAP. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3632-3639.
36. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116(23):2694-2701.
37. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indices on the sex hormone binding globulin and androgens in aging and obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1821-1827.
38. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:226-234.
39. Selvin E, Feinleib M, Chang L, et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2007;30:234-238.
40. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, et al. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes* 1993;17:634-639.
41. Phillips GB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism* 2003;52:784-790.
42. Zitsmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335-4343.
43. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia* 1992;35:173-177.
44. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men: a prospective population-based study. *Circulation* 1988;78:539-545.
45. Münzer T, Harman SM, Christmas C, et al. Effects of administration of testosterone and/or GH in healthy aged men. Presented at 2nd World Congress on the Aging Male, Geneva, Switzerland, 2000. *Aging Male*, 2000;3:3.
46. Haffner JM. Androgens in relation to cardiovascular disease and insulin resistance in aging men. In: Oddens B, Vermeulen A, editors. *Androgens and the aging male*. New York, London: Parthenon Publishing Group; 1996. p.65-84.
47. Björntop P. Visceral obesity: a civilisation syndrome. *Obes Res* 1993;1:206-222.
48. Andersen NH, Bojesen A, Kristensen K, et al. Left ventricular dysfunction in Klinefelter syndrome is associated to insulin resistance, abdominal obesity and hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2008;69(5):785-791.
49. Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4261-4267.
50. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Ziegler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 1999;100:1690-1696.
51. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes mellitus, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging male* 2003;6:1-7.
52. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4358-4365.
53. Zgliczynski S, Ossowski M, Słowinska-Srzednicka J, et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996;121:35-43.
54. Dobs AS, Bachorik PS, Arvaner S, et al. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1026-1033.
55. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman G, Fabregas G, Biskup B, Mansoor G. Effect of transdermal testosterone on lipids and vascular reactivity in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci* 2002;57:460-465.
56. Tan KC, Shiu SW, Pang RW, Kung AW. Effects of testosterone replacement on HDL subfractions and apolipoprotein A-I containing lipoproteins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:187-194.
57. Ozata M, Yildirimkaya M, Bulur M, et al. Effects of gonadotropin and testosterone treatments on lipoprotein(a), high density lipoprotein particles, and other lipoprotein levels in male hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3372-3378.
58. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3793-3796.
59. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82(1):11-13.
60. Haffner JE, Moss SE, Klein BEK, Klein R. Sex hormones and DHEASO4 in relation to ischemic heart disease in diabetic subjects. The WESDR Study. *Diabetes Care* 1996;19:1045-1050.
61. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, Dai WS. Usefulness of sex steroid hormone levels in predicting coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1987;60:771-777.
62. Goldberg RB, Rabin AN, Alexander AN, Doelle GC, Getz GS. Suppression of plasma testosterone leads to an increase in serum total and high density lipoprotein cholesterol and Apo A and B. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:203-207.