

Andropausia

Josep M Pomerol Monseny

Institut d'Andrologia i Medicina Sexual. Barcelona.

Introducción

Andropausia es un término bastante extendido de forma popular, pero incorrecto desde un punto de vista científico, dado que en el hombre, de manera distinta a lo que sucede en la mujer, no hay un momento definido en el que existan cambios hormonales o cese de la producción espermática. Sí es cierto que un determinado número de hombres puede presentar una disminución de la testosterona (T)¹ y cambios en la esfera sexual en las últimas décadas de la vida, relacionados fundamentalmente con la presencia de enfermedades que pueden condicionar cambios hormonales y vasculares, así como la disminución del número o la calidad de los espermatozoides. Estos problemas serán más frecuentes a medida que se vaya prolongando el tiempo y la calidad de vida. De acuerdo con los estudios estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de hombres mayores de 65 años casi se ha doblado respecto al año 1950 y se calcula que se incrementará en un 10% en el año 2050.

El hipogonadismo que se presenta en la edad avanzada ha recibido varias denominaciones, siendo las más aceptadas en la actualidad “hipogonadismo de inicio tardío” (HIT) y “síndrome del déficit de testosterona” (SDT). Para evitar confusiones, utilizaremos esta última terminología. Existe todavía una gran polémica respecto a su epidemiología, diagnóstico y tratamiento, por lo que expondremos algunas evidencias científicas sobre el tema y su aplicación en la práctica clínica diaria.

De acuerdo con el consenso alcanzado por varias sociedades científicas (*International Society of Andrology*, *International Society for the Study of the Aging Male* y *European Association of Urology*), el SDT se define como un “síndrome clínico y bioquímico, asociado a la edad avanzada del hombre, caracterizado por síntomas típicos y disminución de los valores de T sérica, lo que puede afectar a múltiples órganos y sistemas y deteriorar la calidad de vida”².

Cada vez existen mayores conocimientos sobre la relación que se establece entre determinadas entidades clínicas que afectan al hombre de edad avanzada: disfunción endotelial, disfunción eréctil, enfermedad cardiocirculatoria, síndrome metabólico, hiperplasia benigna de la próstata y SDT.

Fisiopatología

Los motivos del descenso de la T con la edad pueden estar ligados a diferentes factores relacionados con el testículo y su regulación hormonal por parte de la hipófisis y el hipotálamo. Parece ser que en la edad avanzada existiría una disregulación hipotalámica, por la que desciende la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por un efecto de “agotamiento”. Al mismo tiempo, puede haber una disminución de las células de Leydig. Con la edad también aumenta la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que condiciona la disminución de la T biodisponible. También desciende la hormona del crecimiento (GH), lo que contribuye a la disminución de la masa muscular y la densidad mineral ósea, así como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la DHEA sulfato (DHEAS), lo que impacta en aspectos psicológicos y del bienestar. Por otro lado, existe una gran cantidad de enfermedades, intervenciones quirúrgicas y fármacos, propios de la edad avanzada, que pueden condicionar el descenso de la T (Tablas 1 y 2).

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos realizados hasta la actualidad sobre el SDT presentan variaciones debido a

TABLA 1. **Enfermedades / factores que pueden cursar con hipogonadismo**

- Enfermedades agudas
- Intervenciones quirúrgicas
- Obesidad
- Fármacos
- Consumo de alcohol
- Radioterapia
- Enfermedades crónicas
 - Diabetes
 - Aterosclerosis
 - Insuficiencia renal crónica
 - Insuficiencia hepática crónica
 - Apnea del sueño
 - Alteraciones tiroideas

TABLA 2. **Fármacos que pueden asociarse a hipogonadismo**

<ul style="list-style-type: none"> • Antihipertensivos (α-metildopa, reserpina) • Diuréticos (espironolactona) • Fármacos cardíacos (digitálicos, verapamilo) • Estrógenos, gestágenos • Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) • Aminoglutamida • Acetato de ciproterona • Flutamida • Corticosteroides
--

la utilización de diferentes criterios (valores de referencia hormonales, tipo de T evaluada, etc.). Unos de los más citados demuestran el descenso de la T en relación con la edad, llegando a ser del 1% anual a partir de los 30 años³. Utilizando el nivel de T < 325 ng/dl, el *Baltimore Longitudinal Study of Aging* determinó que aproximadamente el 12%, 20%, 30% y 50% de los hombres a los 50, 60, 70 y 80 años, respectivamente, eran hipogonádicos⁵. En el *Males Study* (HIM) se constató una prevalencia de hipogonadismo en el 38,7% de los hombres \geq 45 años (T < 300 ng/dl)⁶.

Sintomatología

Dado que la T en el hombre actúa sobre una gran cantidad de órganos y funciones (huesos, músculos, función sexual, cerebro, etc.), los síntomas del hipogonadismo pueden ser múltiples y variados (Tabla 3) y son difíciles de diferenciar de aquellos que se presentan asociados a otras enfermedades (diabetes, síndrome metabólico, fallo renal o hepático crónico, etc.) o de los que corresponden al proceso biológico del envejecimiento.

Las manifestaciones clínicas pueden iniciarse en cada hombre en un tiempo y de un modo diferente, al igual que la velocidad de progresión y el grado de afectación del proceso.

Uno de los síntomas más característicos y fácil de detectar es el descenso del deseo sexual y las alteraciones de la calidad de las erecciones. A pesar de que éstos son los que más frecuentemente llevan al paciente a la consulta del andrólogo o urólogo, el SDT puede asociarse a problemas más importantes para la salud general.

Un estudio realizado en Estados Unidos en más de 2.500 hombres demostró que los hipogonádicos tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial⁷ (Tabla 4).

Los niveles bajos de T predisponen a la resistencia insulínica y sus consecuencias, el síndrome metabólico y

TABLA 3. **Posibles síntomas del síndrome del déficit de testosterona**

Físicas	Alteración del estado de ánimo y de la función cognitiva
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del vigor y la energía física • Disminución de la potencia muscular • Disminución de la densidad mineral ósea • Ginecomastia • Anemia • Fragilidad • Aumento de la masa grasa • Fatiga 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritabilidad y letargia • Menor sensación de bienestar • Falta de motivación • Escasa energía mental • Problemas de memoria a corto plazo • Depresión • Escasa autoestima • Insomnio
Sexualidad	Vasomotoras y nerviosas
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la libido • Menor frecuencia de la actividad sexual • Mala función eréctil/excitación • Pérdida de las erecciones nocturnas • Menor calidad del orgasmo • Menor volumen de la eyaculación 	<ul style="list-style-type: none"> • Sofocaciones • Sudoración

TABLA 4. Riesgo de enfermedades en pacientes hipogonádicos

Condición médica	Odds ratio (IC 95%) Razón de probabilidades
Obesidad	2,33 (1,90, 2,85) *
Diabetes	2,04 (1,67, 2,50) *
Hipertensión arterial	1,80 (1,50, 2,14) *
Osteoporosis	1,59 (0,77, 3,30)
Artritis reumatoide	1,55 (0,91, 2,62)
Hiperlipidemia	1,49 (1,25, 1,78)
Asma / EPOC	1,42 (1,07, 1,88)
Dolor crónico	1,20 (0,95, 1,50)
Enfermedad prostática	1,19 (0,95, 1,49)
* Estadísticamente significativo	

la diabetes tipo 2. La prevalencia de hipogonadismo en hombres diabéticos varía entre el 30% y el 55%, dependiendo de la edad⁸. La obesidad puede complicar el cuadro, dado que aumenta el riesgo tanto de hipogonadismo como de diabetes debido a la aromatización de la T a estradiol y la reducción de la unión entre la T y la SHBG.

A su vez, estas enfermedades condicionan un mayor riesgo de enfermedad cardiocirculatoria. Un estudio realizado en más de 11.000 hombres de entre 40 y 79 años demostró una relación inversa entre las concentraciones endógenas de T y la mortalidad debida a enfermedad cardiocirculatoria, a cáncer y a otras causas⁹. Otro estudio realizado en 850 veteranos americanos evidenció una menor supervivencia de los que presentaban valores más bajos de T¹⁰.

Dada la importancia del SDT para la salud general, deberían realizarse más esfuerzos para detectar esta entidad clínica que, en la actualidad, es todavía poco conocida por la clase médica y, por lo tanto, infradiagnosticada.

Diagnóstico

Una historia clínica detallada permitirá sospechar el SDT junto a cuestionarios validados internacionalmente como la "Escala de puntuación de síntomas de los varones de edad avanzada" (AMSS). Se basa en 17 preguntas sobre síntomas psicológicos, somáticos y sexuales¹¹.

Una buena historia clínica debe permitir la detección de las enfermedades (agudas/crónicas, intervenciones quirúrgicas recientes, consumo de alcohol, etc.), fármacos (antihipertensivos, diuréticos, antiandrógenos, etc.) y otros factores que puedan condicionar el hipogonadismo. Un control adecuado de estas

enfermedades y la supresión o el cambio de fármacos podrían restablecer los valores de T.

La exploración física debe focalizarse fundamentalmente en los siguientes aspectos: estatura, peso, índice de masa corporal (IMC), perímetro de la cintura, distribución de la grasa corporal, presión arterial, caracteres sexuales secundarios, piel, tiroides (bocio), mamas (ginecomastia), testículos (situación, tamaño y consistencia) y próstata (tacto rectal).

El diagnóstico de confirmación del SDT se establece a partir de la determinación de la T. Ésta circula en la sangre en forma libre (1% - 2%), ligada débilmente a la albúmina (35% - 40%) o ligada fuertemente a la SHBG (60%). La fracción libre, que es la biológicamente activa, junto a la T ligada a la albúmina, constituye la fracción de T biodisponible. De acuerdo al protocolo referido en la Tabla 5, es aconsejable determinar, en primer lugar, la T total por la mañana entre las 8 y las 11, que es cuando alcanza su máxima concentración. Siempre que la T se halle por debajo del rango de normalidad es aconsejable repetir la determinación. Cuando se halla en la franja de valores dudosos, la SHBG permite, junto a la albúmina, calcular la T libre. Existen calculadoras específicas para ello o puede realizarse el cálculo a través de la página web de la *International Society for the Study of the Aging Male* (www.issam.ch). Una vez diagnosticado el hipogonadismo, la FSH y la LH permitirán determinar si el proceso es primario, por fallo testicular (T baja, FSH y LH elevadas), o secundario, por fallo hipotálamo-hipofisario (T baja, FSH y LH baja o normal).

Tratamiento

Ante la presencia de síntomas de hipogonadismo y una T baja debe plantearse, ante todo, la corrección de factores reversibles como son el control adecuado de las enfermedades acompañantes, la obesidad, el alcoholismo y la administración de fármacos. El tratamiento de reemplazo con T (TRT) es el indicado en el hipogonadismo. Sus contraindicaciones fundamentales se refieren en la Tabla 6.

Antes de iniciar el TRT, además de las determinaciones hormonales, debe realizarse el estudio del hematocrito, el perfil lipídico, el PSA y el tacto rectal. Igualmente, es aconsejable la práctica de una densitometría ósea y el análisis de marcadores óseos (PTH, osteocalcina, calcio y creatinina urinaria, etc.), con el fin de establecer la presencia y el grado de una posible osteoporosis. El estudio de la fuerza muscular puede realizarse mediante el levantamiento de pesas o un dinamómetro de mano.

Los objetivos del TRT son restablecer los niveles fisiológicos de T y recuperar el deseo y la función sexual así como el sentido de bienestar y prevenir o mejorar la osteoporosis, la densidad ósea y la fuerza muscular.

TABLA 5. **Protocolo del diagnóstico bioquímico del síndrome del déficit de testosterona (SDT)**

		HC /AMSS T total (8-11 mañana)			
	Normal	Límite		Baja	
nmol/L	> 12	8-12		< 8	
ng/dL	> 346	231-346		< 231	
			↓		↓
T baja, LH + FSH normal o baja		T total		Repetir T	
H. Secundario		+		+	
T baja, LH + FSH elevada		SHBG		FSH/LH	
H. Primario		+			
		Albúmina		<i>DD Hipogonadismo lario / 2ario</i>	
		T libre calculada		FSH/LH	↑
		www.issam.ch			
pmol/L	> 250			< 180	
pg/ml	> 72			< 52	

FSH = hormona foliculoestimulante
LH = hormona luteinizante
SHBG = globulina de fijación de la hormona sexual
T = testosterona

En nuestro país existen 3 presentaciones para el TRT: gel de T, parche de T y undecanoato de T.

El gel de T, ya sea en sobres, en tubo o en frasco dosificable en dosis de 10-50 mg de T, se aplica diariamente, preferentemente por la mañana, en los hombros, la espalda, el abdomen o la cara interna de los muslos, debiéndose evitar la zona escrotal y la pectoral.

Recientemente se ha comercializado una nueva versión de parches transparentes dérmicos de 1,2 mg de T. Se recomienda aplicar 2 parches en los brazos, la espalda o los muslos cada 48 horas.

El undecanoato de T, a dosis de 1.000 mg, se aplica intramuscularmente cada 3 meses.

Todos estos fármacos han demostrado su eficacia para restablecer los valores de T a niveles fisiológicos¹²⁻¹⁴.

Es aconsejable iniciar el TRT con T transdérmica diaria por el hecho de poder interrumpirlo de forma inmediata en el supuesto que se presentara algún efecto adverso importante. A los 3 meses debe valorarse la sintomatología, realizar el tacto rectal y determinar la T, el hematocrito, los lípidos y el PSA. Si no existe ninguna complicación importante, puede proseguirse el trata-

miento transdérmico o cambiar a undecanoato de T cada 3 meses. El mismo control clínico y analítico debe realizarse cada 3 meses el primer año y, posteriormente, una vez al año. La densitometría ósea es aconsejable realizarla cada 2 años.

A las 2-3 semanas y a las 8 semanas, respectivamente, del inicio del tratamiento con T transdérmica o intramuscular, puede realizarse la determinación de T para comprobar si los niveles plasmáticos son adecuados. Si los valores se hallan por debajo o por encima de los valores fisiológicos es posible variar la dosis o el intervalo de administración.

Las posibles complicaciones del TRT se refieren en la Tabla 7; la eritrocitosis es la más frecuente. En estos casos debe considerarse la modificación de la dosis del fármaco o de la frecuencia o vía de administración.

El mayor temor del TRT ha sido siempre la posibilidad de que favoreciera el desarrollo o la aceleración de un cáncer de próstata (CaP). En la actualidad existen suficientes evidencias en contra de esta posibilidad. No existe ninguna relación entre los niveles altos de T y el CaP, tal como se demuestra en una

TABLA 6. **Contraindicaciones del tratamiento de reemplazo con testosterona**

ABSOLUTAS	RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de próstata • Cáncer de mama • Cáncer hepático • Poliglobulia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia benigna de próstata / Sintomatología grave del tracto urinario inferior • Fallo cardiovascular importante • Obesidad extrema / EPOC • Apnea del sueño no tratada

amplia revisión¹⁵, habiendo incluso una mayor prevalencia de esta enfermedad en hombres hipogonádicos¹⁶. Por otro lado, los pacientes sometidos a TRT presentan una incidencia aproximada de CaP del 1%, de forma parecida a la prevalencia de CaP de la población general¹⁷. Del TRT cabe esperar un aumento del volumen prostático y del PSA hasta alcanzar los mismos valores que presentan los hombres eugonádicos.

Cada día es mayor el número de estudios que demuestran el beneficio del TRT sobre diferentes funciones y órganos¹²⁻¹⁴.

Disfunción eréctil

Se define a la disfunción eréctil (DE) como a la incapacidad persistente o recurrente para conseguir y/o mantener una erección suficiente para tener una actividad sexual o coito satisfactorio. La DE aumenta su prevalencia y gravedad con la edad^{18,19} y afecta aproximadamente al 25% de hombres en la séptima década de la vida.

Los andrógenos modulan la expresión de la oxidonitricosintetasa (NOS) y de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), así como la actividad del tejido eréctil, siendo fundamentales para el mantenimiento de la integridad de la estructura y la función del pene.

En aquellos pacientes con SDT y disfunción eréctil (DE) en los que persiste esta última una vez iniciado el

TRT, debe considerarse el tratamiento complementario con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iFDE5)²⁰. En la misma línea se ha observado que un determinado número de pacientes diagnosticados de DE que no responden de forma adecuada a los iFDE5, presentan valores bajos de T. En estos casos el TRT permite mejorar la eficacia de los iFDE5²¹.

Son muchas las causas, ya sean orgánicas, farmacológicas, psicológicas o mixtas, que pueden condicionar la DE en la edad avanzada. Entre las primeras destacan fundamentalmente las vasculares y sus factores de riesgo (diabetes, hipertensión arterial, enfermedades cardiocirculatorias, dislipemia, obesidad, tabaquismo, sedentarismo), las neurológicas (lesión del nervio cavernoso en el curso de prostatectomía radical por cáncer de próstata), las endocrinológicas ya referidas (SDT) y las estructurales del pene (enfermedad de la Peyronie). Hay una gran cantidad de fármacos administrados para tratar diferentes enfermedades en la edad avanzada que pueden ser causa de disfunciones sexuales. Entre ellas, cabe mencionar los antihipertensivos, los antipsicóticos, los antiandrógenos, etc. Asimismo, existen muchas condiciones de tipo psicológico que, de forma única o asociadas a otras enfermedades, contribuyen a la DE.

Procesos obstructivos arteriales, como la arteriosclerosis de las arterias del pene, favorecen una disminución de la oxigenación. A su vez, la isquemia crónica puede ser causa de la fibrosis y la disfunción de la musculatura lisa del pene, de las células endoteliales y del tejido neuronal. Todo ello, junto a la pérdida de elongabilidad de la túnica albugínea, por aumento del colágeno, lleva a un posible fallo del mecanismo corporovenoclusivo.

Cada día existen mayores evidencias sobre la posibilidad que la DE de origen vascular sea un síntoma centinela de la enfermedad cardiocirculatoria²², por lo que a partir de esta disfunción sexual puede aconsejarse al paciente la modificación del estilo de vida, el control adecuado de los factores de riesgo y un correcto seguimiento con el fin de prevenir o retrasar la posible afectación de las arterias coronarias, de diámetro muy superior a las del pene.

TABLA 7. **Posibles complicaciones del TRT**

<ul style="list-style-type: none"> • Eritrocitosis • Retención de fluidos • Hiperplasia benigna de próstata • Apnea del sueño • Ginecomastia • Acné • Irritación dérmica

Una adecuada historia clínica y una buena exploración física permiten orientar la gravedad de la DE, detectar posibles factores responsables y valorar aspectos psicológicos y de relación de pareja. La utilización de cuestionarios como el “Índice internacional de función eréctil” (IIEF)²³ ayuda a catalogar la gravedad de la DE antes y después del tratamiento. En ocasiones, pueden estar indicados estudios como el registro nocturno de la rigidez del pene mediante el Rigiscan® o una ecografía Doppler del pene.

El planteo terapéutico debe iniciarse corrigiendo los factores modificables (control adecuado de las enfermedades, cambio o supresión de fármacos, evitar tóxicos, mejorar el estilo de vida, etc.). A continuación, deben considerarse los tratamientos sintomáticos, siendo los iFDE5 (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo), administrados por vía oral, los de elección. Sus contraindicaciones fundamentales son el tratamiento con nitritos y las enfermedades cardiológicas graves en las que no está aconsejada la actividad sexual. Son efectivos en el 50% - 80% de los casos, dependiendo de la gravedad de las enfermedades acompañantes²⁴. La peor respuesta la presentan los pacientes diabéticos y los prostatectomizados. Los posibles efectos adversos son los derivados de la vasodilatación: cefalea, rubor y calor facial, dispepsia, etc.

Si los iFDE5 no son efectivos, puede indicarse el tratamiento con fármacos vasodilatadores como la prostaglandina E₁, inyectados en los cuerpos cavernosos, o los mecanismos de erección por vacío²⁵. En último lugar se hallaría el tratamiento paliativo, es decir, el implante de una prótesis de pene²⁶. Todos estos tratamientos deben ser explicados ampliamente a los pacientes, con sus ventajas e inconvenientes, y, dependiendo de las expectativas y los posibles factores de riesgo, aconsejar el más conveniente en cada caso.

Resumen

En las últimas décadas de la vida, el hombre puede experimentar un descenso de la T, lo que puede afectar a distintos aspectos de la esfera sexual y a una gran cantidad de órganos y funciones (huesos, músculos, cerebro, corazón, etc.). Cuando se detectan síntomas de hipogonadismo junto al descenso de la T, el TRT transdérmico o intramuscular permite restablecer los niveles fisiológicos androgénicos y prevenir o revertir las alteraciones asociadas a esta entidad clínica.

La DE también aumenta con la edad, ya sea por causas vasculares, neurológicas, endocrinológicas, estructurales del pene, farmacológicas o psicológicas. El tratamiento puede ser etiológico (tratamiento hormonal, psicoterapia, supresión o cambio de fármacos, etc.), sintomático (iFDE5, inyección intracavernosa de fármacos vasodilatadores, mecanismos de erección por vacío) o paliativo (prótesis de pene).

Es bien conocido que en nuestra cultura existe todavía una gran reticencia por parte de los hombres para cuidar de su salud y consultar al médico. Las disfunciones sexuales, estudiadas de forma correcta, permiten prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades importantes para la salud general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vermeulen A. Clinical review 24: androgens in the aging male. *A J Clin Endocrinol Metab.* 73;(1991):221-4.
2. Lunenfeld B, Saad F, Hoesl CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: Scientific background and rationale. *Aging Male.* 2005;8:59-74.
3. Morales A, Heaton, JP, Carson CC. Andropause: A misnomer for a true clinical entity. *J Urol.* 2000;163:705-12.
4. Morley JE, Perry HM. Androgen deficiency in aging men: Role of testosterone replacement therapy, *J Lab Clin Med.* 2000;135:370-78.
5. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:724-31.
6. Mulligan T, Frick MF, Zuraw OC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006;60:762-9.
7. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona, P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5462-8.
8. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:682-5.
9. Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, Bingham S, Wareham N, Luben R 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;116:2694-701.
10. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med.* 2006;166:1660-5.
11. Heinemann LA. Aging males' symptoms scale: A standardized instrument for the practice. *J Endocrinol Invest.* 2005;28 (11 Suppl Proceedings):34-8.
12. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2085-98.
13. Morgentaler A, Dobs AS, Kaufman JM, Miner MM, Shabsigh R, Swerdloff RS et al. Long acting testosterone undecanoate therapy in men with hypogonadism: Results of a pharmacokinetic clinical study. *J Urol.* 2008;180:2307-13.
14. Merza Z, Blumsohn A, Mah PM, McKenna SP, Wylie K, Eastell R et al. Double-blind placebo-controlled study of testosterone patch therapy on bone turnover in men borderline hypogonadism. *Int J Androl.* 2006;29:381-91.
15. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:170-83.
16. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: A pooled prospective study. *Int J Cancer.* 2004;108:418-24.

17. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med.* 2004;350:482-92.
18. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151:54-61.
19. Martín-Morales A, Sánchez-Cruz JJ, Sáenz de Tejada I, Rodríguez-Vela L, Jiménez-Cruz JF, Burgos-Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: Results of the Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina Study. *J Urol.* 2001;166:569-74.
20. Morales A, Johnston B, Heaton JPW, Lundie M. Testosterone supplementation for hypogonadal impotence: Assessment of biochemical measures and therapeutic outcomes. *J Urol.* 1997;157:849-54.
21. Aversa A, Isidors AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol.* 2003;58:632-8.
22. Billups KL, Bank AJ, Padma-Nathan H, Katz S, Williams R. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the Minority Health Institute Expert Advisory Panel. *J Sex Med.* 2005;2:240-52.
23. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49:822-30. Abstract.
24. Berner MM, Kriston L, Harás A. Efficacy of PDE-5-inhibitors for erectile dysfunction. A comparative meta-analysis of fixed-dose regimen randomized controlled trials administering the International Index of Erectile Function in broad-spectrum populations. *Int J Impot Res.* 2006; 18:570-1.
25. Costabile RA, Mammen T, Hwang K. An overview and expert opinion on the use of alprostadil in the treatment of sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9:1421-9.
26. Simmons M, Montague DK. Penile prosthesis implantation: past, present and future. *Int J Impot Res.* 2008;20:437-44.