

Hipogonadismo Masculino Tardio (Andropausa): Tratamento

Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Elaboração Final: 14 de julho de 2004

Participantes: Martits AM, Costa EMF

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estudo clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Foram consultadas as bases de dados Medline, através do PUBMED, a base de dados Cochrane de Revisões Sistemáticas e o Registro de Ensaio Controlados da Colaboração Cochrane, através da BVS, entre os dias 8 e 14 de julho de 2004. A estratégia de busca para a consulta na base de dados Medline foi estruturada na forma de PICO, acrônimo de Paciente alvo, Intervenção, Controlado, Outcome ou desfecho que resultou na seguinte sintaxe: [(andropause OR gonadal OR hypogonad*) AND aged] AND [testosterone OR androsterone OR DHEA OR dehydroepiandrosterone OR androgen OR androgenic OR nandrolone OR (hormone replacement) OR (anabolic steroids)] AND (atherosclerosis OR atherogenesis OR hemostasis OR hemostatic OR haemostatic OR prothrombotic OR muscles OR strength OR cognitive OR function OR cognition OR mental OR performance OR prostate OR diabetic OR diabetes OR obesity OR body OR fat OR obese OR mass OR hyperinsulinaemia OR adiposity). Foram então acrescentados os filtros: Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, (specificity[Title/Abstract]) que resultaram em 643 artigos. A seguir, foram selecionados pelo título os 153 trabalhos mais relevantes. Os 153 trabalhos selecionados tiveram a sua força de evidência científica classificada segundo as normas do “Oxford Centre for Evidence Based Medicine”. Foram finalmente escolhidas as 31 referências que pela maior força de evidência científica e relevância clínica deram a sustentação às recomendações da presente diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Recomendar condutas baseadas em evidências científicas para o tratamento do hipogonadismo masculino tardio.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O uso da terapia de reposição androgênica em homens hipogonádicos está bem documentado, especialmente porque a restauração das concentrações de testosterona nos limites normais mantém as características sexuais, a energia, o humor, o desenvolvimento de massa muscular e o aumento de massa óssea¹(A). No entanto, a reposição hormonal no hipogonadismo masculino tardio permanece controversa²(D).

INDICAÇÕES

A reposição está indicada quando a presença de sintomas sugestivos de deficiência androgênica for acompanhada de níveis séricos de testosterona total abaixo de 300 ng/dl e níveis de testosterona livre abaixo de 6,5 ng/dl³(D).

Objetivos

- Aliviar os sintomas relacionados à deficiência hormonal, restaurando o bem estar físico e mental.
- Alcançar o nível sérico de testosterona apropriado, mantendo os níveis de gonadotrofinas não suprimidos. Alguns autores defendem que o tratamento deve manter os níveis de testosterona e seus metabólitos dentro da faixa normal para adultos jovens (500-700 ng/dl)⁴(D), outros, no entanto, preconizam que a faixa normal para idosos é de 300-450 ng/dl³(D). A Organização Mundial da Saúde conclui que o maior objetivo da reposição hormonal é manter os níveis de testosterona próximos das concentrações fisiológicas⁵(D).

Potenciais benefícios da TRA

- **Restauração da massa óssea, força muscular e composição corporal:**

Maiores níveis de testosterona livre estão positivamente relacionados com maiores índices de massa óssea em homens⁶(B). Além da testosterona, o estradiol exerce importante papel na manutenção da densidade, regulando principalmente a reabsorção óssea, enquanto que a formação óssea é regulada por ambos: testosterona e estradiol⁷(D). A reposição hormonal com testosterona promove aumento da densidade mineral óssea,

diminuindo as concentrações séricas dos marcadores de reabsorção óssea e aumentando os marcadores de formação óssea em homens hipogonádicos jovens e idosos⁸(A). Homens com hipogonadismo masculino tardio exibem significativo aumento da densidade óssea em coluna lombar e quadril após reposição com testosterona⁹(A).

A reposição com testosterona é capaz de aumentar a massa magra e a força muscular dos membros inferiores e reduzir a massa gorda em homens hipogonádicos jovens e idosos¹(A).

- **Restauração da libido e função sexual:**

A disfunção sexual afeta significativamente a qualidade de vida do homem e acomete cerca de 650 milhões de homens com mais de 60 anos em todo o mundo. A reposição hormonal aumenta a libido e a excitação sexual em homens idosos¹(A) e melhora a disfunção erétil¹⁰(A). A testosterona ainda aumenta o fluxo arterial peniano e melhora a resposta aos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 no corpo cavernoso humano¹¹(A).

- **Melhora do humor, da qualidade de vida e das funções cognitivas:**

A prevalência dos sintomas depressivos aumenta com a idade em adultos idosos¹²(A), bem como a diminuição dos níveis de testosterona livre¹³(A). A relação causal da deficiência androgênica com a regulação do humor ainda é discutida, porém, os sintomas depressivos estão inversamente associados aos níveis de testosterona livre em homens idosos¹⁴(A) e a reposição androgênica resulta em melhora do humor e do bem estar desses indivíduos¹⁵(A). Além disso, a TRA mostrou-se um instrumento eficaz na terapia da depressão maior de início tardio em indivíduos idosos¹⁶(A).

Testes cognitivos demonstraram que a reposição com testosterona, andrógeno aromatizável, melhora a memória verbal, e com dihidrotestosterona, não aromatizável, melhora a memória espacial¹⁷(B).

- **Influência sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos:**

Os efeitos da reposição hormonal no metabolismo da insulina e da glicose são bastante controversos na literatura. Alguns autores sugerem que ela aumenta a sensibilidade à insulina e diminui o risco de aparecimento de diabetes mellitus não insulino-dependente¹⁸(B). Em homens portadores de hipogonadismo masculino tardio e diabetes tipo 2, a reposição com testosterona diminuiu a glicemia e a hemoglobina glicada¹⁹(A); no entanto, em outro estudo a reposição não mostrou efeito significativo sobre o controle glicêmico²⁰(B).

Doses suprafisiológicas de testosterona aplicadas em homens idosos eugonádicos determinam aumento da atividade da lipase lipoprotéica hepática com conseqüente diminuição dos níveis de HDL e aumento dos níveis de LDL, associados com o aumento do risco cardiovascular²¹(B). Em indivíduos hipogonádicos, a administração de doses fisiológicas de testosterona ou dihidrotestosterona determinou a diminuição dos níveis de HDL e inalteração dos níveis de LDL e triglicérides²²(A).

Portanto, a reposição em homens idosos com baixos níveis de testosterona livre ou total exerce efeitos benéficos sobre a massa muscular, a massa óssea, a sensibilidade à insulina, o humor, a libido e a qualidade de vida, entretanto, é importante ressaltar que esses efeitos são mais evidentes em indivíduos com níveis de testosterona comprovadamente baixos.

Riscos Potenciais do Tratamento de Reposição Hormonal

- **Exacerbação de doença prostática não diagnosticada:**

É o principal e mais preocupante efeito colateral da reposição hormonal em homens hipogonádicos.

Homens com níveis de testosterona ou IGF-1 séricos nos limites superiores da normalidade têm duas vezes mais risco de desenvolver carcinoma de próstata²²(B). No entanto, não se conseguiu demonstrar aumento ou aparecimento de sintomas relacionados à hiperplasia prostática benigna durante a reposição hormonal em homens idosos²³(A). Por outro lado, o tratamento de reposição induziu um discreto aumento do volume prostático e dos níveis de PSA em homens hipogonádicos, porém, comparável ao da população normal²⁴(B). A incidência de carcinoma de próstata em homens idosos em tratamento de reposição é igual à na população geral²³(A).

A reposição com testosterona pode provocar discreto aumento dos níveis de PSA (de 0,3 a 0,4 ng/ml por ano), um aumento maior ou igual a 1,5 ng/ml em dois anos é indicativo de câncer de próstata²⁵(C). Até o momento, não há consenso de que a reposição aumenta o risco de carcinoma de próstata em homens idosos.

- **Aumento do risco de doença cardiovascular:**

Os efeitos dos andrógenos no sistema cardiovascular são controversos. Níveis séricos de testosterona no limite inferior da normalidade em homens normais aumentam discretamente o risco cardiovascular²⁶(B); além disso, a reposição em homens com doença cardíaca

reduz a isquemia miocárdica induzida por exercícios²⁷(A)

- **Policitemia:**

A testosterona parece agir como estimulante da eritropoiese. Os níveis de hemoglobina de homens hipogonádicos são mais baixos do que dos indivíduos controles e o tratamento restabelece os níveis normais²(D).

O risco de eritrocitose parece estar associado com níveis suprafisiológicos de testosterona livre e estradiol, que ocorre mais frequentemente com o uso de testosterona injetável ou altas doses de testosterona tópica²⁸(A). Até o momento, não há relatos na literatura de eventos tromboembólicos associados à reposição.

- **Hepatotoxicidade:**

É um evento raro e é limitada quase que exclusivamente ao uso de preparações orais 17 α -alquiladas como a fluoximesterona e metiltestosterona, que são altamente hepatotóxicas, podendo causar desenvolvimento de adenomas hepatocelulares, carcinomas hepáticos, colestases e cistos hemorrágicos do fígado.

- **Piora ou aparecimento de apnéia do sono:**

A reposição com testosterona tem sido relacionada com a piora ou desencadeamento de apnéia do sono em homens tratados com altas doses de testosterona²⁹(A).

- **Outros efeitos colaterais:**

A ginecomastia é uma complicação benigna, infreqüente e geralmente reversível, consequência da aromatização da testosterona em estradiol nos tecidos periféricos. A infertilidade e a diminuição do volume testicular estão

relacionadas a doses supra-fisiológicas de testosterona. A retenção de sódio e água pode ocorrer durante a reposição e, geralmente, apresenta significado clínico naqueles pacientes com descompensação cardíaca, hipertensão ou insuficiência renal. As reações cutâneas como eritema e prurido são comuns com a utilização dos adesivos. As injeções intramusculares podem causar dor local, nódulos, eritemas e furúnculos. Acne, oleosidade da pele, aumento de pelos corporais e “flushing” cutâneo são complicações benignas e reversíveis que não trazem maiores preocupações.

Andrógenos disponíveis para utilização clínica

• Andrógenos orais:

A fluoximetazona e a metiltestosterona são preparados 17α -alquilados que são modificados para diminuir o rápido metabolismo hepático, no entanto conferem a esses preparados uma grave hepatotoxicidade, não sendo, portanto, indicadas para o tratamento de reposição.

O undecanoato de testosterona é o único éster de testosterona oral efetivo e seguro para uso clínico, pois é absorvido pelo sistema linfático, como todo éster de testosterona, e livre de efeitos hepatotóxicos. É capaz de reduzir os sintomas do hipogonadismo e tem poucos efeitos colaterais³⁰(B).

Não é aconselhável o uso dessas medicações devido ao potencial de toxicidade que elas apresentam.

• Andrógenos transdérmicos:

A via transdérmica oferece uma reposição mais fisiológica²⁸(A). Está disponível amplamente pelo mundo em adesivos escrotais, não escrotais e géis.

Os adesivos transdérmicos escrotais e os não escrotais são de fácil utilização e, após uma aplicação noturna por dia, proporcionam níveis fisiológicos de testosterona, mimetizando a variação circadiana dos adultos jovens¹(A); ao mesmo tempo, permitem a interrupção imediata do tratamento quando necessário.

A principal desvantagem dos adesivos é a associação com irritação local da pele em cerca de 1/3 dos pacientes, proporcionando uma taxa de abandono do tratamento de cerca de 10% a 15%. Além disso, os adesivos escrotais necessitam de uma superfície grande de pele que deve ser depilada e os não escrotais não aderem bem à pele de alguns pacientes¹(A).

Os géis de testosterona são preparações hidroalcoólicas capazes de elevar rapidamente os níveis de testosterona dentro dos limites da normalidade¹(A). Geralmente são bem tolerados e podem ser aplicados diariamente no mesmo local sem desencadear qualquer reação dermatológica⁷(D). Os efeitos clínicos atingidos com doses de 50, 75 e 100 mg por dia são semelhantes, concluindo que, uma vez atingidos os limites inferiores da normalidade dos níveis de testosterona, os efeitos clínicos desejáveis são evidentes¹(A). A relativa ausência de irritação da pele associada à alta efetividade faz do gel de testosterona um método transdérmico mais favorável que os adesivos¹(A).

O gel de dihidrotestosterona é utilizado e proporciona a reposição de seus níveis plasmáticos fisiológicos. A principal vantagem desse gel é o fato de não ter efeito estrogênico. Por não ser um andrógeno aromatizável, não produz ginecomastia, nem hiperplasia da próstata. Proporciona efeitos androgênicos esperados e é seguro a curto prazo, tornando-se uma

alternativa interessante para o tratamento do hipogonadismo de homens idosos⁹(A).

- **Andrógenos subcutâneos:**

Os implantes subcutâneos proporcionam níveis estáveis e fisiológicos de testosterona. São utilizados na dose de seis vezes 100 mg a cada quatro ou seis meses. Não estão indicados para uso em idosos, pois a extrusão e a infecção local ocorrem em cerca de 10% dos casos³¹(A).

- **Andrógenos injetáveis:**

Os mais freqüentes e amplamente utilizados são os de administração intramuscular:

Os ésteres de testosterona, enantato e cipionato de testosterona, são formulações oleosas de longa duração. O nível sérico máximo ocorre dois a cinco dias após a injeção, e o nadir é atingido do 15° ao 20° dia, portanto, não mimetiza o ritmo circadiano endógeno de liberação de testosterona, além de atingir níveis suprafisiológicos nos primeiros dias após a aplicação. Essas flutuações dos níveis de testosterona manifestam-se clinicamente em alguns pacientes e podem aumentar a freqüência de efeitos colaterais²⁵(A); por outro lado, é o método mais barato de reposição e, por isso, o mais utilizado em nosso meio.

O undecanoato de testosterona na forma injetável parece promover níveis fisiológicos de testosterona durante seis a oito semanas; no entanto, não é aprovado pela vigilância farmacêutica norte-americana e o seu uso, até o momento da elaboração deste documento, não se encontrava disponível no Brasil.

Outra opção é a preparação contendo uma mistura de quatro ésteres de testosterona, propionato, fenilpropionato, isocaproato e

decanoato, cada um com meia-vida diferente com objetivo de prolongar a ação.

Portanto, as preparações disponíveis de testosterona são efetivas e seguras para o uso clínico, com exceção das formas orais alquiladas que possuem comprovada toxicidade hepática.

Monitoramento do paciente em tratamento de reposição

- Antes do início²(D):

- Dosagem basal de testosterona
- Avaliação lipídica
- Avaliação prostática: dosagem basal de PSA. Se PSA > 4,0 ng/ml ou exame retal anormal, realizar biópsia de próstata.

Só devem ser tratados os pacientes com sintomas leves ou moderados do trato urinário ou biópsia negativa para carcinoma de próstata.

- Dosagem basal de hematócrito
- Descartar história de apnéia do sono

- Após o início²(D):

- As consultas deverão ser realizadas a cada três ou seis meses durante o primeiro ano de tratamento, com intervalos menores nos próximos anos, onde o paciente deve ser questionado sobre a melhora sintomática, sintomas do trato urinário e apnéia do sono. No exame físico, incluir toque retal para avaliação prostática e amostras sanguíneas para dosagem dos níveis de testosterona, PSA, hematócrito e hemoglobina.
- Os níveis de testosterona devem ser mantidos entre a média e o limite superior da normalidade. Não há necessidade de ajuste da dose se a resposta clínica for adequada, ainda que os níveis de

testosterona estejam no limite inferior da normalidade.

- Para pacientes que recebem reposição por via intramuscular, os níveis de testosterona devem ser interpretados com base na data da última injeção.
 - O hematócrito deve ser verificado no terceiro mês de tratamento e, então, anualmente. Se o hematócrito for maior do que 55%, interromper o tratamento ou reduzir a dose e avaliar apnéia do sono.
 - Realizar toque retal e dosagem de PSA no terceiro e sexto mês de tratamento e, então, anualmente, se não houver anormalidades.
 - O paciente deve ser encaminhado ao urologista ou realizar biópsia de próstata quando:
 - ◆ PSA > 4 ng/ml;
 - ◆ O aumento dos níveis de PSA for >1,5 ng/ml/ano.
- Os pacientes que já realizaram biópsia antes do tratamento e o resultado foi negativo, aumentar o PSA 1,0 ng/ml em um ano. Se o aumento do PSA for 0,7-0,9 ng/ml, repetir em três a seis meses e realizar biópsia se houver posterior aumento;
 - Se houver detecção de uma anormalidade prostática ao toque retal.
 - Se o resultado da biópsia de próstata for negativo associado a níveis alterados de PSA ou aumento benigno da próstata, não há necessidade de interromper o tratamento.
 - A avaliação da massa óssea da coluna lombar e do colo do fêmur, através da densitometria óssea, deve ser realizada anual ou bianualmente se houver osteopenia.
 - As dosagens das provas de função hepática só são necessárias em pacientes com TRA por via oral.

REFERÊNCIAS

1. Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2839-53.
2. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350:482-92.
3. Liverman CT, Blazer DG. Testosterone and aging: clinical research directions. Institute of Medicine. Washington: National Academies Press; 2004.
4. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male: a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2380-90.
5. World Health Organization. Nieschlag E, Wang C. Guidelines for the use of androgens. Geneva: WHO; 1992.
6. Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1833-43.
7. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106:1553-60.
8. Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men. *Clin Endocrinol* 2001; 54:739-50.
9. Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celemajer DS, Conway AJ, Handelsman DJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4078-88.
10. McNicholas TA, Dean JD, Mulder H, Carnegie C, Jones NA. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 2003; 91:69-74.
11. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol* 2003; 58:632-8.
12. Blazer D, Burchett B, Service C, George LK. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontol* 1991; 46:M210-5.
13. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitu-*

- dinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724-31.
14. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:573-7.
 15. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3578-83.
 16. Perry PJ, Yates WR, Williams RD, Andersen AE, MacIndoe JH, Lund BC, et al. Testosterone therapy in late-life major depression in males. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:1096-101.
 17. Cherrier MM, Craft S, Matsumoto AH. Cognitive changes associated with supplementation of testosterone or dihydrotestosterone in mildly hypogonadal men: a preliminary report. *J Androl* 2003; 24:568-76.
 18. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL, Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 2002; 25:55-60.
 19. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003; 6:1-7.
 20. Corrales JJ, Burgo RM, Garca-Berrocal B, Almeida M, Alberca I, Gonzalez-Buitrago JM, et al. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control. *Metabolism* 2004; 53:666-72.
 21. Herbst KL, Amory JK, Brunzell JD, Chansky HA, Bremner WJ. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:E1112-8.
 22. Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:847-53.
 23. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1661-7.
 24. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol* 1994; 40:341-9.
 25. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215-20.
 26. Hak AE, Wittman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the

- risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3632-9.
27. 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; 102:1906-11.
28. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3469-78.
29. Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3605-13.
30. Hong JH, Ahn TY. Oral testosterone replacement in Korean patients with PADAM. *Aging Male* 2002; 5:52-6.
31. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. A randomised controlled clinical trial of antibiotic impregnation of testosterone pellet implants to reduce extrusion rate. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:513-8.