

# Effekten av hormonsubstitution hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist

En litteraturgranskning

Matilda Andersson  
Sixten Isacsson

Luleå tekniska universitet

C- uppsats  
Sjukgymnastik  
Institutionen för Hälsovetenskap  
Avdelningen för Sjukgymnastik

LULEÅ TEKNISKA UNIVERSITET  
Institutionen för hälsovetenskap  
Sjukgymnastprogrammet, 180 Hp

# **Effekten av hormonsubstitution hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist**

**En litteraturgranskning**

Matilda Andersson  
Sixten Isacson

Examensarbete i sjukgymnastik  
VT2009  
Handledare: Universitetslektor Anders Eriksson  
Examinator: Universitetslektor Peter Michaelsson

*Vi vill framföra ett stort tack till vår handledare Anders Eriksson samt  
Lars Nyberg för stöttning och konstruktiv feedback under vårt  
examensarbete!*

# Effekten av hormonsubstitution hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist – En litteraturstudie

Effects of androgen therapy in elderly men – A systematic review

Matilda Andersson, Sixten Isacson

LULEÅ TEKNISKA UNIVERSITET

Institutionen för hälsovetenskap

## Abstract

**Background:** Testosterone is the most important androgenic hormone in the male. Aging is closely associated with reduction of serum testosterone which can lead to reduced muscle mass, muscle strength, bone density, and depression. These symptoms may be counteracted by administration of testosterone. **Objective:** The purpose of this study was to examine the effects of hormone replacement in men with age-related testosterone deficiency. **Method:** We performed a systematic review using Randomised Controlled Trials (RCT). We searched for trials in Pubmed and used keywords such as aging male, older men, testosterone and androgen therapy. The quality of each included study was then assessed using a template based on the PEDro scale combined with information of the sample size and intervention time. The level of evidence was then assessed using the guidelines of the Swedish council on technology assessment in health care (SBU). **Results:** 13 RCT were included. Testosterone was administered as oral, transdermal or intramuscular preparation. Strong evidence shows that androgen therapy, regardless of intervention, affects body composition. The result of androgen therapy on quality of life, strength, physical function and bone mineral density on elderly men is ambiguous. **Conclusion:** This systematic review shows that there is strong evidence that androgen therapy affects body composition in men with age-related hormone deficiency. Route of administration, duration of treatment and the amount of serum testosterone in the subjects before the treatment seem to be crucial to the outcome. We feel that it is important to indicate that androgen therapy should only be seen as a complement to a healthy lifestyle. Further studies are needed in order to draw definitive conclusions about risks and benefits of androgen therapy.

**Keywords:** Testosteron, androgenerapi, muskelmassa, äldre män, bentäthet, styrka, funktion.

## Innehållsförteckning

1. Syfte.....	8
1.2 Frågeställningar .....	8
2. Metod.....	8
2.1 Inklusionskriterier.....	8
2.2 Exklusions kriterier.....	8
2.3 Artikelinsamling .....	8
2.4 Bedömning .....	10
3. Resultat .....	11
3.1 Androgenterapi och objektiva effekter .....	11
3.1.1 Kroppssammansättning .....	11
3.1.2 Muskelstyrka.....	12
3.1.3 Bentäthet.....	12
3.1.4 Fysiskfunktion .....	13
3.1.5 Kognitivfunktion.....	14
3.2 Androgenterapi och subjektiva effekter.....	14
3.2.1 Sexuell funktion .....	14
3.2.2 Livskvalité .....	15
3.3 Översiktstabeller resultat.....	15
3.4 Androgenterapi och bieffekter.....	21
3.4.1 Tablettbehandling .....	21
3.4.2 Plåsterbehandling.....	21
3.4.3 Injektionsbehandling.....	21
3.4.4 Gelbehandling.....	22
3.4 Översiktstabeller bieffekter .....	22
4. Diskussion.....	25
4.1 Metoddiskussion.....	25
4.2 Resultatdiskussion .....	26
5. Konklusion .....	28
6. Referenser .....	29
Bilaga 1: Pedro scale	

Testosteron är mannens viktigaste androgena hormon och produceras i testiklarna. Produktionen av testosteron styrs från hypothalamus genom periodisk sekretion av hormonet gonadotropin releasing hormone (GnRH) som i sin tur stimulerar den främre loben i hypofysen till utsöndring av luteiniserande hormon (LH). Detta hormon aktiverar Leydig cellerna i testiklarna till sekretion av testosteron. (Vander, Sherman & Luciano, 1998) Leydig cellerna står för 95 % av en mans testosteronproduktion och producerar cirka 7 mg testosteron varje dag hos en ung frisk man, resterande bildas i binjurarna. I mannens blodomlopp utgör endast 1-5 % av det totala tillgängliga testosteronet fritt biologiskt aktivt testosteron och resterande 95 % är bundet till albumin samt sexualhormon binding globulin (SHBG). Endast testosteron som ej är bundet till SHBG kan påverka målorganen (Werner, 2007).

Testosteronet har flera funktioner i kroppen bland annat utveckling av manliga attribut och spermieproduktion, samt ökning av basalmetabolismen, proteinsyntesen, muskeltillväxten, och benmassa och är även starkt avgörande för potensen och sexualdriften. (Lännergren, Ulfendahl, Lundeberg, & Westerblad, 2005)

Serumkoncentrationen håller sig dock inte konstant genom hela livet. Serumkoncentrationen av testosteron ökar kraftigt under puberteten och når sin topp runt 25 års ålder för att sedan avta, till en början måttligt och sedan kraftigt efter 50 års ålder (Guyton & Hall, 2006). Vid 60 års ålder utgör serum koncentrationen endast 70 % av den hos en man i 25 års ålder (Werner, 2007). Detta kan leda till negativa konsekvenser och avtagandet av testosteron anses ha ett starkt samband med de fysiologiska och psykologiska förändringar som sker vid mannens åldrande (Tortora & Derrickson, 2006). Förändringarna, varierar från person till person, men innefattar minskad muskelmassa, styrka, aktivitetsförmåga, sänkt libido samt en minskad förmåga att upprätthålla erektion (Huhtaniemi, Mäkinen, Perheentupa, & Raitakari, 2008). Andelen fritt testosteron sjunker ännu snabbare än den totala mängden testosteron, och man kan hos en 60 årig man se en andel som endast motsvarar 40 % av den hos en 25 årig man (Werner, 2007).

Det finns flera anledningar till den minskade delen fritt testosteron hos den åldrande mannen. Bland annat ökar andelen SHBG i blodet med stigande ålder som då binder upp en större del av det fria testosteronet. Leydig cellerna blir också färre med åldern vilket leder till minskad produktion av testosteron, samt att dessa celler får en minskad förmåga att svara på LH-

stimulation från hypofysen. En ökad fettinlagring sker också ofta hos den åldrande mannen och detta har också visats ha en negativ inverkan på hela produktionskedjan av testosteron. (Werner, 2007) Den minskade mängden testosteron hos den åldrande mannen kan dock teoretiskt sett motverkas genom hormonsubstitution, det vill säga att man tillför syntetisk tillverkat testosteron utifrån (Werner, 2007).

År 1935 syntetiserades testosteron för första gången av forskarna Butenandt och Hanisch samt Ruzicka och Wettstein (Yesalis, 2000) och på 1950 talet introducerades anabola steroider som är en modifierad testosteronmolekyl i syfte att minska de androgena effekterna (Werner, 2007). Ända sedan dess har man undersökt dess terapeutiska effekter på olika åkommor. Det finns flera RTC studier som visat god effekt på bland annat patienter med humant immunbrist virus (Grunfeld et al., 2006; Hengge et al. 2003; Knapp et al. 2008), kronisk obstruktiv sjukdom (Creutzberg et al., 2003; Schols et al., 1995) och svårt brännskadade (Pham et al., 2008; Wolf et al., 2006).

Vid hormonsubstitution handlar det inte om att tillföra doser som överstiger de fysiologiska serumkoncentrationerna utan endast att normalisera halten testosteron. Tillförsel av testosteron kan utföras på flera olika sätt; intramuskulära injektioner, gel, plåster, tabletter samt i en ampullform som opereras direkt in i kroppen för att sedan läcka ut en jämn dos över en längre tid (Bhasin et al. 2006). Normal intervallet för testosteron ligger mellan 12-35 nmol/l, 8-12 nmol/l ses som en gråzon medan <8 nmol/l allmänt betraktas som sannolikt för lite (Nieschlag et al. 2005). Rekommendation är att sikta någonstans inom intervallet 12.3-24.5 nmol/l (Bhasin et al. 2006).

Testosteron behandling har dock en del definitiva samt potentiella bieffekter. Bland dom vanligaste finns ökad hemoglobinkoncentration, akne, och minskad sperma produktion. Mindre vanliga och där det finns svagt evidens för är bland annat gynekomasti, hårförlust, förvärrning av sömnapné samt förstoring av benign prostata cancer. Injektioner ger oftast en ökad hemoglobinkoncentration och även ibland skiftningar i humör eller libido. Tabletter ger oftast en påverkan på lever och blodfetter, medan en vanlig biverkning av plåster är hudirritationer. (Bhasin et al., 2006)

Statens beredning för medicinsk utvärdering (2002a) undersökte effekten av testosteronbehandling hos män med åldersrelaterad hormonbrist. De lämnade dock en relativt

oklar slutsats då man varnade för en spridning av behandlingen på ett icke-adekvat sätt i Sverige, trots att man konstaterade goda effekter i majoriteten av de vetenskapliga studier som granskades. Dessa effekter var bland annat ökad bentäthet, muskulatur, styrka, libido och sinnesstämning. Man uppskattade då också kostnaderna av behandlingen men utan att ställa det i relation till de eventuella hälsovinster man skulle kunna göra till följd av effekten från hormonsubstitution. En potentiell sådan effekt skulle kunna vara minskade osteoporosrelaterade frakturer till följd av ökad bentäthet. I Sverige råkar ca 17 500 män ut för en osteoporos relaterad fraktur varje år (Höök, 2001) och risken för en man att råka ut för en sådan fraktur är cirka 25 procent efter femtioårsåldern (SBU, 2003). Inom den geriatriska delen av sjukgymnastik är fysisk aktivitet en hörnsten (Höök, 2001; Rydwick, 2008), bland annat för att motverka benskörhet, fall- och frakturrisik samt att öka muskulatur och kondition (Höök, 2001). Det bör därför sannolikt vara så att det ligger i dessa sjukgymnasters intresse att inneha kunskap om en behandling som potentiellt kan öka aktivitetsförmågan och den fysiska funktionen hos äldre.

# 1. Syfte

Syftet med studien var att undersöka vilka effekter hormonsubstitution på män med åldersrelaterad testosteronbrist skulle kunna ge.

## 1.2 Frågeställningar

- Hur påverkar androgenterapi livskvaliteten, styrkan, bentätheten kroppssammansättningen, den fysiska-, sexuella- och kognitiva funktionen hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist?
- Vad påverkar effekten av androgenterapi?
- Vilka bieffekter kan androgenterapi ge?

# 2. Metod

För att besvara frågeställningarna söktes relevanta vetenskapliga artiklar i databasen Pubmed. Sökningarna utfördes under januari och februari 2009.

## 2.1 Inklusionskriterier

Artiklar publicerade på engelska.

Endast RCT studier och Meta-analyser.

Studierna skulle behandla män i den senare halvan av livet, >50 år.

## 2.2 Exklusions kriterier

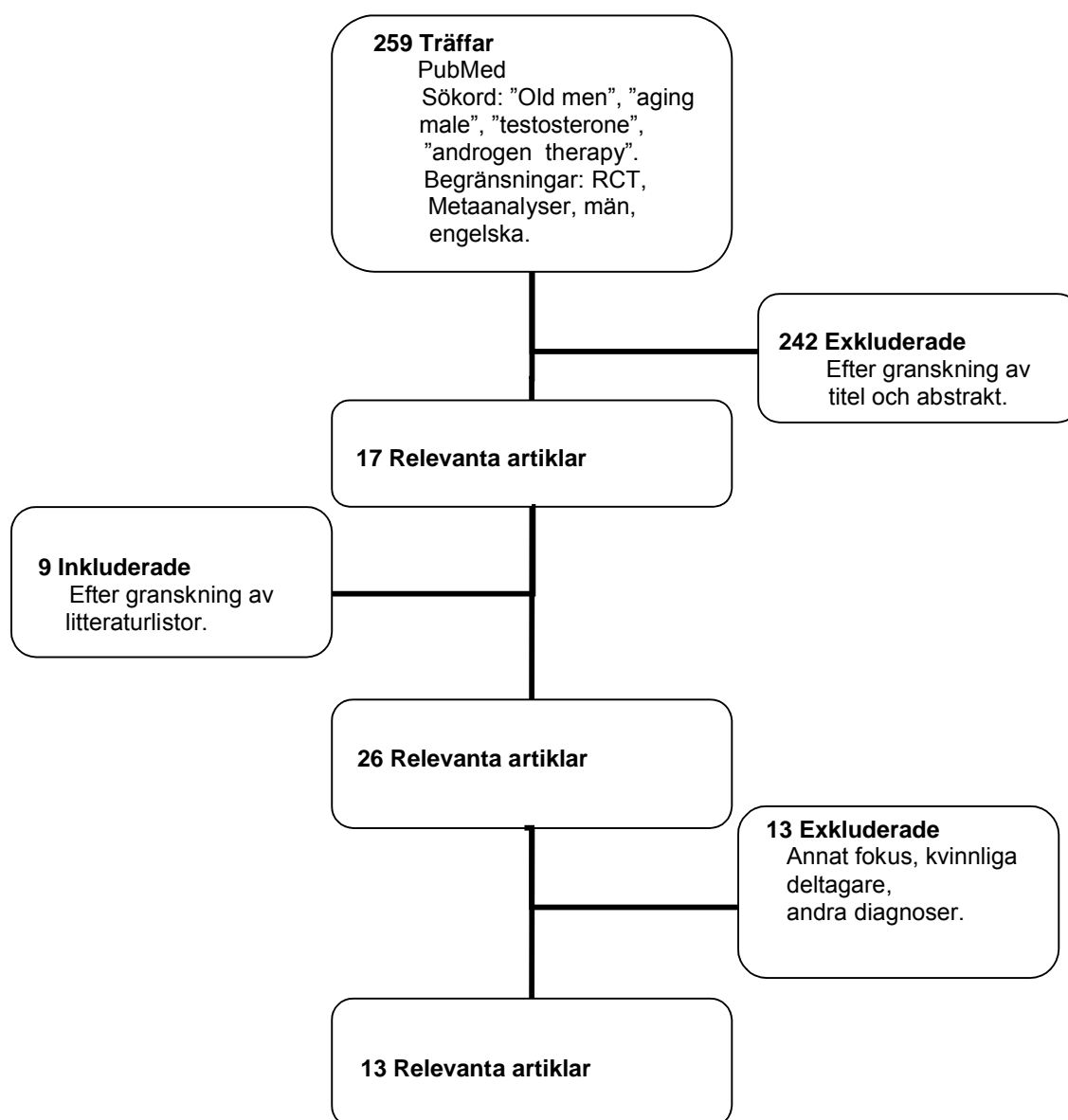
Studier med behandling utförd på djur.

Studier med kvinnliga deltagare eller där testpersonerna hade annan diagnos än åldersrelaterad testosteronbrist

## 2.3 Artikelinsamling

Sökord som användes i olika kombinationer var ”older men”, ”aging male”, ”testosterone” och ”androgen therapy”. Sökningar i Pubmed begränsades till RCT studier och Meta-analyser. Relevanta artiklar utifrån inklusions- och exklusionskriterierna granskades. Meta-analyser

användes för granskning av litteraturlistan. Sökningarna gav sammanlagt 259 träffar, av dessa verkade 17 artiklar relevanta efter granskning av titel och abstrakt utifrån syfte, inklusions- och exklusionskriterier. Vid granskningen av artiklarnas litteraturlistor inkluderades ytterligare nio artiklar, vilket resulterade i sammanlagt 26 relevanta artiklar till studien. Efter en mer noggrann granskning av studierna exkluderades ytterligare 13 artiklar på grund av att studierna innefattade kvinnliga deltagare, där fokus låg på andra läkemedel eller där testpersonerna hade andra diagnoser. Ett flödesschema för artikelinsamlingen visas i figur 1.



**Figur 1.** Flödesschema för artikelinsamling.

## 2.4 Bedömning

För att bedöma bevisvärdet av varje studie användes tre kategorier (tabell 1). Kategori ett var baserat på PEDro's (Physiotherapy Evidence Database) elva gradiga skala (Physiotherapy Evidence Database scale, 1999. Bilaga 1). På grund av ämnet ansågs det också relevant att belysa behandlingstiden samt studiens storlek. Kategori två och tre var således behandlingstid respektive studiens storlek baserat på närvaron eller frånvaron av ett power resonemang. Dessa två kriterier är också ofta förekommande vid fastställandet av bevisvärde i litteraturgranskningar gjorda av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU, 2002; SBU 2006). Varje kategori innehöll en tregradig poängsskala, där det högsta värdet motsvarade tre poäng, mellannivån två poäng och lägsta nivån ett poäng. En summering av det totala antalet poäng för varje studie gjordes sedan. På detta sätt kunde därefter en helhetsbedömning göras baserat på vilket poäng intervall varje studie låg inom; 9-7 poäng högt bevisvärde, 6-5 poäng medelhögt bevisvärde och 4-3 poäng lågtbevisvärde. Evidensstyrkan fastställdes sedan enligt Britton, (2000) (Tabell 2).

Tabell 1. Bedömningsmall.

PEDro Scale	Uppföljningstid	Storlek-power	Poäng
8-11	>2 år	Antalet deltagare är i förväg bestämt genom en redovisad powerberäkning	3 p
4-7	1-2 år	En powerberäkning har i efterhand redovisats	2 p
0-3	<1 år	Powerberäkning saknas	1 p

Tabell 2. Gradering av evidensstyrka.

1. Starkt vetenskapligt underlag	2. Måttligt starkt vetenskapligt underlag	3. Begränsat vetenskapligt underlag	4. Otillräckligt vetenskapligt underlag
Minst två studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt	En studie med högt bevisvärde plus minst två studier med medelhögt bevisvärde	Minst två studier med medelhögt bevisvärde	Annat underlag: Vad?

Britton (2000).

### **3. Resultat**

Totalt inkluderades 13 RCT studier (tabell 3, 4, 5, 6), varav 9 var helt oberoende av varandra. Resultaten är uppdelade i subjektiva och objektiva effekter för att kunna ge ett övergripande blick av de inkluderade studiernas resultat. De objektiva effekterna är påverkan på kroppssammansättning, styrka, bentäthet fysisk- och kognitiv funktion. De subjektiva effekterna är sexualdrift och livskvalité. Potentiella samt rapporterade biverkningar redovisas också nedan.

#### ***3.1 Androgenerapi och objektiva effekter***

##### **3.1.1 Kroppssammansättning**

Tre studier med högt bevisvärde (Emmelot-Vonk et al. 2008; Page et al. 2005; Snyder, 1999) samt fyra studier med medelhögt bevisvärde (Ferrando et al. 2002; Kenny, Prestwood, Gruman, Marcello & Raisz, 2001; Ly, Jimenez, Zhuang, Celermajer, Conway, & Handelsman, 2006; Wittert, Chapman, Haren, Mackintosh, Coates & Morley, 2003) utvärderade hur testosteronbehandling påverkade kroppssammansättningen hos äldre män med åldersrelaterad hormonbrist. Två studier (Snyder, 1999; Kenny et al. 2001) behandlade deltagarna med testosteron via plåster i 36 månader respektive 12 månader. I studien av Emmelot-Vonk et al. (2008) och Wittert et al. (2003) fick deltagarna testosteronbehandling i tablettform i sex månader respektive 12 månader. I två studier (Ferrando et al. 2002; Page et al. 2005) behandlade deltagarna med testosteroninjektioner i sex respektive 36 månader. Ly et al. (2006) behandlade deltagarna med gel i tre månader. Samtliga studier visade att behandling med androgenerapi förändrar kroppssammansättningen signifikant mellan interventions- och kontrollgrupp, gällande andelen muskler och fett i kroppen. Dessa studier visade en ökning av mängden muskelmassa med 0.9-3.7 kg samt en reduktion av fettmängden med 0.2-5 kg.

Andogenerapi med gel visar sammantaget på otillräcklig vetenskapligt stöd för att minska mängden fettvävnad och öka mängden muskelmassa hos äldre män med åldersrelaterad hormonbrist.

Androgenterapi med injektion, tablett och plåster visar på ett begränsat starkt stöd för att minska mängden fettvävnad och öka mängden muskelmassa hos äldre män med åldersrelaterad hormonbrist.

### **3.1.2 Muskelstyrka**

Tre studier med högt bevisvärde (Emmelot-Vonk et al. 2008; Page et al. 2004; Snyder et al. 1999) samt fem studier med medelhögt bevisvärde (Ferrando et al. 2002; Kenny et al. 2001; Ly et al. 2006; Sih et al. 1997; Wittert et al. 2003) hade styrka som utvärderingsinstrument. Emmelot-Vonk et al. (2008) och Wittert et al. (2003) behandlade deltagarna med testosteron i tablettform sex månader respektive 12 månader. Ingen av dessa två studier fann någon signifikant skillnad i styrka mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Snyder et al. (1999) och Kenny et al. (2003) behandlade deltagarna med plåster i 36 månader respektive 12 månader. Ingen av dessa två studier fann någon signifikant skillnad i styrka mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Ly et al. (2006) och behandlade deltagarna med testosterongel i tre månader. Författarna fann ingen signifikant skillnad i styrka mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Deltagarna i studierna av Page et al. (2004), Sih et al. (1997) samt Ferrando et al. (2002) behandlades med testosteroninjektioner i 36, 12 respektive 6 månader och i samtliga studier fann man signifikant skillnad i styrka till fördel för interventionsgruppen.

Testosteronbehandling i plåster ger sammantaget i dessa studier otillräckligt vetenskapligt stöd i syfte att påverka styrkan hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist.

Gel samt tablettform ger sammantaget i dessa studier begränsat vetenskapligt underlag för att inte kunna påverka styrkan hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist.

Sammantaget i dessa studier ger androgenterapi med testosteroninjektioner i syfte att påverka styrkan hos äldre män med åldersrelaterad hormonbrist måttligt starkt vetenskapligt underlag.

### **3.1.3 Bentäthet**

Tre studier med högt bevisvärde (Amory et al. 2004; Emmelot-Vonk et al. 2008; Snyder et al. 1999) samt en studie med medelhögt bevisvärde (Kenny et al. 2001) utvärderade bentäthet vid

testosteronbehandling av äldre män. Emmelot-Vonk et al. (2008) behandlade deltagarna med testosteron i tablettform sex månader och i studien av Snyder et al. (1999) behandlades deltagarna med plåster i 36 månader. Ingen av dessa studier visade på en statistisk signifikant skillnad i bentäthet mellan interventions- och kontrollgrupp, men Snyder et al. (1999) kunde konstatera att deltagarna med lägst koncentration av testosteron innan studiens start fick störst effekt av behandlingen. Amory et al. (2004) behandlade deltagarna med testosteroninjektioner i 36 månader. Författarna för denna studie såg en signifikant skillnad i bentäthet mellan behandlings- och kontrollgrupp i både höft och ryggkotor.

Kenny et al. (2003) behandlade deltagarna med testosteronplåster i 12 månader. Efter behandlingen såg författarna endast en signifikant skillnad i bentäthet mellan interventions och kontrollgrupp i collum femoris.

Testosteronbehandling i tablettform ger sammantaget i dessa studier otillräckligt vetenskapligt stöd i syfte att öka bentätheten hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist.

Plåster ger sammantaget i dessa studier begränsat vetenskapligt underlag att det inte påverkar bentätheten hos män med åldersrelaterad testosteronbrist.

Testosteronbehandling med injektioner ger ett begränsat vetenskapligt stöd för att öka bentätheten hos äldre män med åldersrelaterad hormonbrist.

### **3.1.4 Fysiskfunktion**

Tre studier med högt bevisvärde (Emmelot-Vonk et al. 2008; Page et al. 2004; Snyder et al. 1999) samt en studie med medelhögt bevisvärde (Ly et al. 2006) utvärderade objektivt fysisk funktion vid testosteronbehandling av äldre män. Emmelot-Vonk et al. (2008) behandlade deltagarna med testosteron i tablettform sex månader och i studien av Snyder et al. (1999) behandlades deltagarna med plåster i 36 månader. Ingen av dessa studier visade på en signifikant skillnad i objektiv fysisk funktion mellan interventions- och behandlingsgrupperna. Page et al. (2004) behandlade deltagarna med testosteroninjektioner i 36 månader och Ly et al. (2006) behandlade deltagarna med testosterongel i tre månader. Endast i studien av Page et al. (2004) såg man en signifikant skillnad i objektiv fysisk funktion mellan behandlings- och kontrollgruppen.

Testosteronbehandling i plåster, injektioner, gel och tablett ger sammantaget i dessa studier otillräckligt vetenskapligt stöd i syfte att påverka den objektiva fysiska funktionen hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist.

### **3.1.5 Kognitivfunktion**

En studie med högt bevisvärde (Emmelot-Vonk et al. 2008) samt fyra studier med medelhögt bevisvärde (Haren, Wittert, Chapman, Coates, & Morley, 2005; Kenny et al. 2002; Ly et al. 2006; Sih et al. 1997) utvärderade objektivt kognitiv funktion vid testosteron behandling av äldre män. I studierna behandlade man deltagarna med testosteron i tablett, gel, plåster samt injektioner i mellan tre till 12 månader. Ingen av dessa studier fann en signifikant skillnad i kognitiv funktion mellan behandlings- och kontrollgrupp.

Testosteronbehandling i plåster, injektioner samt gel ger sammantaget i dessa studier otillräckligt vetenskapligt stöd i syfte att påverka den objektiva kognitiva funktionen hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist.

Testosteronbehandling i tablettform ger begränsat vetenskapligt underlag för att inte kunna påverka den kognitiva funktionen hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist.

## ***3.2 Androgenerapi och subjektiva effekter***

### **3.2.1 Sexuell funktion**

En studie med medelhögt bevisvärde (Kunelius et al. 2002) hade sexuell funktion som utvärderingsvariabel. Deltagarna i denna studie behandlades med testosterongel i sex månader. Författarna av studien fann en signifikant skillnad mellan behandlings- och kontrollgrupp gällande upprätthållandet av erektion vid samlag.

Androgen terapi med testosterongel i syfte att öka den sexuella funktionen har ett otillräckligt vetenskapligt stöd.

### **3.2.2 Livskvalité**

Två studier med högt bevisvärde (Emmelot-Vonk et al. 2008; Snyder et al. 1999) samt tre studier med medelhögt bevis värde (Haren et al. 2005; Kunelius et al. 2002; Ly et al. 2006) hade livskvalitet som utvärderingsvariabel. Emmelot-Vonk et al. (2008) och Haren et al. (2005) behandlade deltagarna med testosteron i tablettform i sex respektive 12 månader. Kunelius et al. (2002) samt Ly et al. (2006) behandlade deltagarna med testosterongel i sex respektive tre månader. Ingen av dessa fyra studier fann en signifikant skillnad i livskvalitet mellan interventions- och kontrollgrupp. Snyder et al. (1999) behandlade deltagarna med testosteronplåster i 36 månader. Studien visade en signifikant skillnad i livskvalitet dock endast på variabeln upplevd fysisk funktion.

Testosteronbehandling i tablettform och gel ger sammantaget i dessa studier begränsat vetenskapligt stöd för att inte kunna påverka livskvalitén hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist.

Testosteronbehandling i plåster ger sammantaget i dessa studier otillräckligt vetenskapligt stöd i syfte att påverka livskvaliteten hos äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist.

### **3.3 Översiktstabeller resultat**

I tabellerna (tabell 3-6) presenteras studierna kortfattat samt dess resultat. Med signifikant avses en signifikant ökning i interventionsgruppen i jämförelse med kontrollgruppen.

Tabell 3. Översikt gel.

Författare	PEDro	Storlek	Testosteron nivå	Intervention	Behandlingstid	Mätvariabel	Resultat	Bevisvärde
Kunelius et al. (2002)	9/11	120 män, 50-70 år	16.1±4.6 nmol/L	Gel, 125 mg/dag	6 mån	BMI Sexuell funktion Livskvalitet	Ej signifikant Signifikant skillnad, upprätthållen erektion vid samlag Ej signifikant	Medelhögt bevisvärde
Ly et al. (2006)	9/11	37 män > 60 år.	15±3.1 nmol/L	Gel 140 mg/dag	3 mån	Styrka Kroppssammansättning BMI & förhållandet mellan midja och höft Objektiv fysisk funktion Kognitiv funktion Livskvalitet	Ej signifikant Signifikant ↓fett Ej signifikant Ej signifikant Ej signifikant Ej signifikant	Medelhögt Bevisvärde

Tabell 4. Översikt injektioner.

Författare	PEdro	Storlek	Testosteron nivå	Intervention	Behandlingstid	Mätvariabel	Resultat	Bevisvärde
Amory et al. (2004)	10/11	70 män > 65 år	9.9±1.6 nmol/L	Injektioner 200mg/2 veckan	36 mån	Bentäthet	Signifikant	Högt bevisvärde
Page et al. (2004)	10/11	70 män > 65 år	9.9±1.6 nmol/L	Injektioner 200 mg/2 vecka	36 mån	Styrka Objektiv Fysisk funktion Kroppssammansättning	Signifikant Signifikant Signifikant ↓fett ↑muskelmassa	Högt bevisvärde
Sih et al. (1997)	9/11	32 män, >50 år	10.2±3.7 nmol/L	Injektion, 200 mg/2 vecka	12 mån	Styrka BMI & förhållandet mellan midja och höft Kognitiv funktion Fett %	Signifikant Ej signifikant Ej signifikant Ej signifikant	Medelhögt bevisvärde
Ferrando et al. (1997)	8/11	12 män, >60 år	12.4±2 nmol/L	Injektion, 200-400 mg/2 vecka	6 mån	Styrka Kroppssammansättning	Signifikant Signifikant ↓fett ↑muskelmassa	Medelhögt bevisvärde

Tabell 5. Översikt plåster.

Författare	PEdro	Storlek	Testosteron nivå	Intervention	Behandlingstid	Mätvariabel	Resultat	Bevisvärde
Snyder et al. (1999)	11/11	108 män > 65 år	12.7±2.7 nmol/L	Plåster 6 mg/dag	36 mån	Styrka Objektiv Fysisk funktion Kroppssammansättning Livskvalitet	Ej signifikant Ej signifikant Signifikant ↓fett ↑muskelmassa Endast signifikant angående upplevd fysisk funktion	Högt bevisvärde
Snyder et al. (1999)	11/11	108 män > 65 år	12.7±2.7 nmol/L	Plåster 6 mg/dag	36 mån	Bentäthet	Ej signifikant	Högt Bevisvärde
Kenny et al. (2002)	9/11	67 män > 65 år	13.5±6 nmol/L	Plåster, 5 mg / dag	12 mån	Kognitiv funktion Upplevd hälsa	Ej signifikant Ej signifikant	Medelhögt bevisvärde
Kenny et al. (2001)	9/11	67 män, > 65 år	13.5±6 nmol/L	Plåster, 5 mg/dag	12 mån	Bentäthet Styrka Fysisk aktivitet Kroppssammansättning	Endast signifikant från femur Ej signifikant Ej signifikant Signifikant ↓fett ↑muskelmassa	Medelhögt bevisvärde

Tabell 5. Översikt tablett.

Författare	PEDro	Storlek	Testosteron nivå	Intervention	Behandlingstid	Mätvariabel	Resultat	Bevisvärde
Emmelot-Vonk et al. (2008)	11/11	237 män > 60 år	11±1.9 nmol/L	Tablett 160 mg/dag	6 mån	Styrka Fysisk funktion Kognitiv funktion Bentäthet BMI & förhållandet mellan midja och höft Kroppssammansättning Blodtryck Livskvalité	Ej signifikant Ej signifikant Ej signifikant Ej signifikant Ej signifikant Signifikant ↓fett ↑muskelmassa Ej signifikant Ej signifikant	Högt bevisvärde
Wittert et al. (2003)	10/11	76 män, > 60 år	17±4.4 nmol/L	Tablett, 160 mg/dag	12 mån	Styrka Kroppssammansättning	Ej signifikant Signifikant ↓fett ↑muskelmassa	Medelhögt Bevisvärde
Haren et al. (2005)	10/11	76 män, > 60 år	17±4.4 nmol/L	Tablett, 160 mg/dag	12 mån	Kognition Humör Livskvalitet	Ej signifikant Ej signifikant Ej signifikant	Medelhögt Bevisvärde



### **3.4 Androgenerapi och bieffekter**

#### **3.4.1 Tablettbehandling**

Två studier (Wittert et al. 2003; Emmelot-Vonk et al. 2008) tittade på skillnaderna i serum Prostata-specifikt Antigen (PSA) mellan kontrollgrupp och interventionsgrupp, samt mellan baseline-värdet och värdet i slutet av studien. Varken Wittert et al. (2003) eller Emmelot-Vonk et al. (2008) kunde se några signifikanta skillnader mellan grupperna eller mellan undersökningstillfällena. De kunde heller inte se att testosteronbehandlingen påverkat blodflöde eller blodtryck (Wittert et al. 2003; Emmelot-Vonk et al. 2008). Emmelot-Vonk (2008) visade i sin studie att mängden kreatinin i blodet ökat signifikant i testosterongruppen i jämförelse med placebogrupperna, samt en ökad hemoglobinkoncentration hos testpersonerna. Wittert et al (2003) såg ingen signifikant skillnad i den totala mängden kolesterol men kunde visa på en minskning av High-Density Lipoprotein (HDL), Emmelot-Vonk (2008) kunde däremot se en signifikant minskning i både den totala mängden kolesterol och HDL. Testpersonerna i testosterongruppen visade inga tecken på förändringar av prostatavolymen eller leverfunktionen (Emmelot-Vonk, 2008). Wittert (2003) kunde inte heller se någon påverkan på urinfunktionen.

#### **3.4.2 Plåsterbehandling**

I studien av Kenny et al. (2001) hoppade 23 testpersoner av studien på grund av bland annat ökad serum PSA och illamående, däremot fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna i serum PSA i slutet av studietiden. I studien av Snyder et al. (1999) kunde man se en signifikant skillnad i serum PSA i interventionsgruppen i jämförelse med kontrollgruppen. Kenny et al. (2001) såg inga skillnader mellan interventionsgrupp och placebogrupp angående hudirritationer från plåstret. Det fanns inga skillnader i mängden röda blodkroppar mellan testgruppen och placebogruppen (Kenny et al. 2001; Snyder et al. 1999) och inte heller i prostatavolymen (Snyder et al. 1999).

#### **3.4.3 Injektionsbehandling**

Två studier med testosteroninjektioner som intervention (Ferrando et al. 2002; Sih et al. 1997) såg ingen signifikant skillnad mellan grupperna i vare sig mängden serum PSA, prostata

volymen eller i blodtrycket. Sih et al. (1997) och Page et al. (2005) såg dock en ökad mängd hemoglobin bland testpersonerna i interventionsgrupperna, men såg ingen signifikant förändring av den totala mängden kolesterol, High-Density Lipoprotein (HDL) eller Low-Density Lipoprotein (LDL). Amory et al. (2004) såg i sin studie att samtliga deltagare i alla grupper fick en signifikant ökad prostatavolym men det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Amory et al. (2004) såg också en liten men signifikant ökning i serum PSA bland testpersonerna i testosterongruppen. Ferrando et al. (2002) tittade även på hur leverfunktionen påverkats av testosteroninjektionerna och kunde inte hitta några signifikanta förändringar. Page et al. (2005) såg ingen signifikant skillnad i incidensen av prostata cancer mellan placebogrupp och interventionsgrupp.

#### **3.4.4 Gelbehandling**

Två studier med gelbehandling (Kunelius et al. 2002; Ly et al. 2001) tittade på förändringarna i mängden serum PSA mellan kontrollgrupp och interventionsgrupp, samt mellan baselinevärdet och värdet i slutet av studien. Varken Kunelius et al. (2002) eller Ly et al. (2001) kunde se några signifikanta skillnader mellan grupperna eller mellan undersökningstillfällena. Kunelius et al. (2002) såg ingen signifikant förändring av den totala mängden kolesterol medan Ly et al. (2001) kunde se en sänkning av den totala mängden kolesterol på grund av en minskning i LDL med en oförändrad mängd HDL. Ly et al. (2001) och Kunelius et al. (2002) visade båda en signifikant ökning av blodkoncentrationen på grund av en ökad mängd hemoglobin. Det fanns ingen signifikant påverkan på leverfunktionen (Kunelius et al. 2002) eller på blodflödet eller blodtrycket (Ly et al. 2001). Varken Kunelius et al. 2002) och Ly et al. (2001) såg någon signifikant förändring i prostatavolymen mellan grupperna.

#### **3.4 Översiktstabeller bieffekter**

Med signifikant avses en signifikant ökning i interventionsgruppen i jämförelse med kontrollgruppen (tabell 7-8).

Tabell 7. Översikt bieffekter av gel och injektioner.

Namn / Intervention	Prostata Volym	Serum PSA	Hemoglobinkoncentration	Blodtryck / blodflöde	Kolesterol	Leverfunktion	Hudirritation
Kunelius et al. (2002) /Gel 125 mg/dag	NS	NSS	Signifikant	Ej observerat	NS	NS	Ej observerat
Ly et al. (2006)/ Gel 140 mg/dag	NS	NS	Signifikant	NS	Signifikant	Ej observerat	Ej observerat
Amory et al. (2004)/ Injektioner 200 mg/2 veckan	NS	Signifikant	Signifikant	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat
Page et al. (2005)/ Injektioner 200 mg/2 vecka	Ej observerat	NS	Ej observerat	Ej observerat	Signifikant	Ej observerat	Ej observerat
Sih et al. (1997)/ Injektioner 200mg/2 vecka	NS	NS	Signifikant	NS	NS	Ej observerat	Ej observerat
Ferrando et al (2002)/ Injektioner 200-400mg/2 vecka	NS	NS	Ej observerat	NS	Ej observerat	NS	Ej observerat

NS=Ej signifikant.

Tabell 8. Översikt bieffekter av plåster och tabletter.

Namn / Intervention	Prostata Volym	Serum PSA	Hemoglobinkoncentration	Blodtryck / blodflöde	Kolesterol	Leverfunktion	Hudirritation
Snyder et al (1999)/ Plåster 6mg/dag	Ej observerat	NS	NS	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat
Snyder et al (1999)/ Plåster 6mg/dag	NS	Ej observerat	Ej observerat	NS	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat
Katznelson et al. (2006)/ Plåster 5 mg/dag	NS	NS	Ej observerat	Ej observerat	NS	Ej observerat	Ej observerat
Kenny et al. (2002)/ Plåster 5 mg/dag	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat	NS
Kenny et al. (2001)/ Plåster 5 mg/dag	Ej observerat	NS	NS	Ej observerat	Ej observerat	Ej observerat	NS
Emmelot-Vonk et al. (2008)/ Tablett 160mg/dag	NS	NS	Signifikant	NS	Signifikant	NS	Ej observerat
Wittert et al. (2003)/ Tablett 160mg/dag	Ej observerat	NS	Ej observerat	NS	NS	Ej observerat	Ej observerat
Haren et al. (2004)/ Tablett 160mg/dag	Ej observerat	NS	Ej observerat	NS	NS	Ej observerat	Ej observerat

## 4. Diskussion

### 4.1 Metoddiskussion

I denna litteraturstudie användes endast sökmotorn Pubmed. Vi ansåg detta vara tillräckligt och tvivlar på att några fler studie hade tillkommit om fler sökmotorer använts med tanke på det behandlade ämnet. Fler sökord kunde kanske ha används men eftersom att det genom sökningen påträffades två relativt gedigna och nygjorda metaanalyser (Isidori et al. 2005; Ottenbacher, Ottenbacher, Ottenbacher, Acha, & Ostir, 2006) som behandlade ämnet kunde vi få en god överblick av den tillgängliga litteraturen. Efter sökningen och genomgång av alla referenslistor ansåg vi att mättnad uppnåtts. Självklart kan det dock aldrig garanteras att alla relevanta studier har hittats.

Statens beredning för medicinsk bedömning har gett ut en ordlista (SBU, 2004) där man kan läsa *”bevisvärde: uttryck som anger den skattade vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.”* (s.4)

Bevisvärde är således ett uttryck för dels kvaliteten på en studie samt dess förmåga att svara på specifika frågor. På grund av detta ansåg vi att PEDro scale (Bilaga 1) var otillräcklig som mall för att bedöma bevisvärdet hos varje enskild studie, eftersom att dess fokus till största del endast ligger på studiens kvalitet. Vi ansåg av den orsaken att det var nödvändigt att komplettera PEDro scale (Bilaga 1). Detta gjordes också med två faktorer som vi i enlighet med Statens beredning för medicinsk bedömning (SBU, 2000) ansåg vara viktiga att ta i beaktning vid bedömning medicinska studier. Dessa ytterligare faktorer var uppföljningstid samt studiens storlek.

Uppföljningstiden är betydelsefull dels för att den kan vara väsentlig för att se om en behandling överhuvudtaget ger effekt under en längre tid men också för att den kan vara avgörande för att upptäcka biverkningar. Studiens storlek kan vara väldigt avgörande för tillförlitligheten hos resultaten, då den till exempel är väldigt viktig för att kunna svara på en specifik frågeställning. Poängsättningen och bedömningen av varje studie skedde individuellt och på skilda håll av författarna. Det är svårt att utforma en bedömningsmall som är universell för alla typer av interventioner. Ofta, i uppsatser på c-nivå, används PEDro skalan för att sedan direkt översättas till SBU:s hög-, medel- och lågtbevisvärde (Agah, 2008; Juhlin, Smeds-Isaksson & Tano-Nordin, 2006). Vi anser därför att då den bedömningsmall som användes i denna studie, som är långt ifrån komplett, ändå är en utveckling och förbättring.

Indelningen av resultaten gjordes i objektiv samt subjektiv effekter. Detta gjordes dels för att ge en lättövergripelig bild av resultatet men även för att läsaren skall kunna få en uppfattning om

vilken typ av utvärderingsinstrument som används. Detta underlättade även för författarna av studien då en precisering av varje utvärderingsinstrument för varje effekt i alla studier hade varit väldigt komplicerat.

## **4.2 Resultatdiskussion**

Resultatet i denna litteraturstudie visar att effekten av androgenerapi för äldre män med åldersrelaterad testosteronbrist är beroende av duration, intervention samt mängden testosteron testpersonerna hade innan första behandlingstillfället. Enda undantaget från detta är effekten på kroppssammansättning, där effekten av testosteron verkar vara tämligen potent för att öka muskelmassan och sänka mängden kroppsfett. Då denna effekt visserligen bör ses som ett surrogat mått i jämförelse med livskvalitet och fysisk funktion, finns det vissa som hävdar att muskelmassan i sig har en positiv effekt på bentätheten på grund av dess direkta belastning på skelettet (Proctor, Melton, Khosla, Crowson, O'Connor, & Riggs, 2000).

Vid jämförelse av interventionerna visade sig injektionsbehandlingarna vara den intervention som mest resultat bland studier med objektiva mätvariabler. Studier med injektionsbehandling har begränsad vetenskaplig styrka i syfte att påverka den objektiva fysiska funktionen och att öka bentätheten samt måttligt starkt vetenskapligt stöd i syfte att öka styrkan hos män med åldersrelaterad hormonbrist. Detta i jämförelse med andra behandlingsstrategier som plåster, tablett och gel som saknar vetenskapligt stöd för sina interventioner i syfte att påverka den objektiva och styrkan. Det är sannolikt att detta har att göra med doseringen, detta argument stödjer också andra som undersökt dos responseffekten av androgen terapi (Bhasin et al. 2005). Studierna i denna litteraturgranskning där interventionen var intramuskulära injektioner, användes i medeltal en dosering på 100 mg per vecka medan doseringen i de studier som använde sig av andra interventioner endast uppkom i doser på 35-40 mg per vecka. Ytterligare fördelar med injektioner är att de är det billigaste alternativet (Bhasin 2006; SBU, 2002; Srinivas-Shankar & Sharma, 2009) samt att det är det alternativ med bäst compliance (Srinivas-Shankar & Sharma, 2009), en nackdel är dock att det är svårt att avbryta behandlingen omedelbart om det skulle vara nödvändigt (Wang et al. 2009; Srinivas-Shankar & Sharma, 2009).

Vid jämförelse av studiernas resultat och interventionstid kunde man även där se ett visst samband. De studierna med längre uppföljningstid fick större resultat på vissa variabler i jämförelse med kortare studier. Exempelvis i studien av Amory et al. (2004) såg man att testosteronbehandlingen inte gav någon effekt gällande bentätheten förrän efter en sex månaders

behandlingsperiod. Efter 36 månader hade testpersonernas resultat förbättrats ytterligare i jämförelse med utgångsvärdena.

I denna litteraturstudie sågs också ett samband mellan effekten av androgenerapi och mängden testosteron i blodet vid studiernas start. Merparten av de studier som ingick i denna litteraturgranskning rapporterade flera signifikanta resultat om utgångsvärdet för testosteronkoncentrationen var  $<12$  nmol/l (Amory et al. 2004; Ferrando et al. 1997; Page et al. 2004; Sih et al. 1997). Detta samband kan man också se i andra studier där man undersökt hur androgenerapi påverkat sexualfunktion, humör, styrka och kroppsammansättning hos män i olika åldrar men som har haft en testosteron koncentration under 10.4 nmol/l (Steidle, Schwartz, Jacoby, Sebree, Smith, & Bachand, 2003; Wang et al. 2000).

Vi önskar se fler stora studier med lång uppföljning som behandlar ämnet testosteron i kombination med fysisk träning hos män med åldersrelaterad hormon brist, eftersom att vi anser att man aldrig kan ersätta fysisk aktivitet med tabletter. Testosteronbehandling skall enbart ses som ett komplement till en sund livsstil. Under litteraturinsamlingen till denna studie hittades endast två sådana studier (Katznelson et al. 2006; Sullivan et al. 2005). Den förra hade tyvärr ett relativt lågt antal deltagare (70 personer), kort uppföljning (12 veckor), förhållandevis höga testosteron koncentrationens värden ( $\approx 14$  nmol/l) och med en intervention form som i flera studier verkade vara tämligen verkningslös (plåster). Denna studie utvärderade också endast livskvalitet samt kroppssammansättning, och aktiviteten bestod enbart i Therabandsträning. Den senare var av liknande storleksordning (71 personer) och uppföljningstid (12 veckor) men använde sig av injektioner (100 mg/vecka) och deltagarna hade lägre testosteron koncentrationer vid studiens start ( $\approx 11$  nmol/l). Träningsprogrammet i denna studie var mer av ett traditionellt styrketräningsprogram. Författarna för denna studie utvärderade bland annat styrka och såg där en trend mot en större ökning i styrka hos de grupper som också behandlades med testosteron. Detta har också setts i studier hos människor med humant immunbrist virus eller kronisk obstruktiv sjukdom där man använt sig av en kombination av testosteron behandling och träning (Bhasin et al. 2000; Casaburi et al. 2005). Vi anser att denna kunskap om testosteronbehandling och dess effekt för äldre män med testosteronbrist är en viktig kunskap för sjukgymnaster men även för andra inom hälso- och sjukvården. Dels för att det kan underlätta och effektivisera vårt arbete med rehabilitering av dessa patienter men också för att detta kan ge dessa patienter en chans till välmående och ett bättre liv i den senare delen av livet.

Den mest allvarliga biverkningen som sågs i denna litteratur studie var den ökade hemoglobinkoncentrationen, och då framförallt hos försökspersonerna som behandlades med injektioner. En hög hemoglobinkoncentration kan vara relaterad till en ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar (Gagnon, Zhang, Brand, & Kannel, 1994) även om det finns en viss inkonsekvens i denna koppling (Brown, Giles, & Croft, 2001). En sänkning av hemoglobinkoncentrationen vid androgenerapi kan göras genom att göra ett uppehåll i behandlingen för att sedan justera doseringen (Bhasin et al. 2006). Den mest omstridda biverkningen som potentiellt skulle kunna drabba män som behandlas med androgen terapi är prostatacancer. Av de drygt 800 män som ingick i de studier som denna litteratur studie inkluderade, utvecklade endast fyra män prostatacancer, en man i en placebo grupp (Amory et al. 2004) och tre män i interventionsgrupper (Amory et al. 2004; Snyder et al. 1999; ). Av dessa data är det svårt att dra några slutsatser gällande testosteronbehandling och risken för utveckling av prostata cancer, då man också bör ha i åtanke att prostatacancer är den vanligaste formen av cancer hos män (Socialstyrelsen, 2009). Flera stora prospektiva studier har också undersökt sambandet mellan testosteron och prostatacancer utan att ha hittat några belegg för denna teori (Roddam et al. 2008; Wirén et al. 2007). Men man bör ändå vara försiktig, all medicin har biverkningar och testosteronbehandling måste alltid följas upp och utvärderas av läkare och en känd prostatacancer är en kontraindikation för androgen terapi (Bhasin, 2006). I slutet av 90-talet gjordes en studie på 16 000 kvinnor som behandlades med antingen östrogen eller placebo i över fem år, efter studiens slut kunde man konstatera att riskerna övervägde fördelarna (Rossouw et al. 2002). Tills studier görs i samma storleksordning som denna är det svårt att dra några definitiva slutsatser gällande risker och fördelar av androgenerapi hos män med åldersrelaterad testosteronbrist.

## **5. Konklusion**

Denna litteraturstudie visar att testosteron är väldigt potent för att påverkar kroppssammansättningen hos män med åldersrelaterad hormonbrist, men på andra variabler (livskvalitet, bentäthet, styrka, fysisk-, kognitiv- och sexuellfunktion) skiftar effekten. Val av intervention/dosering, behandlingens duration samt den serumkoncentration av testosteron som deltagarna hade innan första behandlingstillfället förefaller sig vara avgörande för resultatet. Det behövs större studier med lång uppföljningstid för att kunna dra några definitiva slutsatser gällande risker och fördelar av androgenerapi hos män med åldersrelaterad hormonbrist. Det är viktigt att påpeka att androgenerapi endast ska ses som ett komplement till en sund livsstil.

## 6. Referenser

Agah, M. (2008). *Effekter av akupunktur och ultraljud vid triggerpunktrelaterad smärta: en systematisk litteraturstudie*. Examensarbete. Institutionen för hälsovetenskap, avdelningen för sjukgymnastik. Luleå tekniska universitet.

Amory, JK., Watts, NB., Easley, KA., Sutton, PR., Anawalt, BD., Matsumoto, AM., Bremner, WJ., & Tenover, JL. (2004). Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 503-510.

Bhasin, S., Cunningham, G., Hayes, F., Matsumoto, A., Snyder, P., Swerdloff, R., & Montori, V. (2006). Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 1995-2010.

Bhasin, S., Storer, TW., Javanbakht, M., Berman, N., Yarasheski, KE., Phillips, J., Dike, M., Sinha-Hikim, I., Shen, R., Hays, RD., & Beall, G. (2000). Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA*. 283, 763-770.

Bhasin, S., Woodhouse, L., Casaburi, R., Singh, AB., Mac, RP., Lee, M., Yarasheski, KE., Sinha-Hikim, I., Dzekov, C., Dzekov, J., Magliano, L., & Storer, TW. (2005). Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 678-688.

Britton, M. (2000). Evidensbaserad medicin. Så graderas en studies vetenskapliga bevisvärde och slutsatsernas styrka. *Läkartidningen*. 97, 4414-4415.

Brown, DW., Giles, WH., & Croft, JB. (2001). Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *American heart journal*. 142, 657-663.

Casaburi, R., Bhasin, S., Cosentino, L., Porszasz, J., Somfay, A., Lewis, MI., Fournier, M., & Storer, TW. (2005). Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170, 870-878.

Creutzberg, E.C., Wouters, E.F., Mostert, R., Pluymers, R.J., & Schols, A.M. (2003). A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest*, 124, 1733-1742.

Emmelot-Vonk MH., Verhaar HJ., Nakhai Pour HR., Aleman, A., Lock, TM., Bosch, JL., Grobbee, DE., & van der Schouw, YT. (2008). Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *The journal of American medical association*, 299, 39-52.

Ferrando, AA., Sheffield-Moore, M., Yeckel, CW., Gilkison, C., Jiang, J., Achacosa, A., Lieberman, SA., Tipton, K., Wolfe, RR., Urban, RJ. (2002). Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 282, 601-607.

Gagnon, DR., Zhang, TJ., Brand, FN., & Kannel, WB. (1994). Hematocrit and the risk of cardiovascular disease - the Framingham study: a 34-year follow-up. *American heart journal*, 127, 674-682.

Grunfeld, C., Kotler, D.P., Dobs, A., Glesby, M., & Bhasin, S. (2006). Oxandrolone in the treatment of HIV-associated weight loss in men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 41, 304-314.

Guyton, A., & Hall, J. (2006). *Textbook of Medical Physiology*. St Louis: W.B. Saunders Company.

Haren, MT., Wittert, GA., Chapman, IM., Coates, P., & Morley, JE. (2005). Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas*, 50, 124-133

Hengge, UR., Stocks, K., Wiehler, H., Faulkner, S., Lorenz, C., Jentzen, W., Hengge, D., & Ringham, G. (2003). Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. *HIV clinical trials*, 4, 150-163.

Höök., H. (2001) *Rehabiliteringsmedicin*. Stockholm: Liber.

Isidori, AM., Giannetta, E., Greco, EA., Gianfrilli, D., Bonifacio, V., Isidori, A., Lenzi, A., & Fabbri, A. (2005). Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical endocrinology*, 63, 280-293.

Juhlin, M., Smeds-Isaksson, Y., & Tano-Nordin, A. (2006). *Effekter av helkroppsvibrationsträning på muskelfunktion, balans och bentäthet: systematisk litteraturöversikt*. Examensarbete. Institutionen för hälsovetenskap, avdelningen för sjukgymnastik. Luleå tekniska universitet.

Katznelson, L., Robinson, MW., Coyle, CL., Lee, H., & Farrell, CE. (2006). Effects of modest testosterone supplementation and exercise for 12 weeks on body composition and quality of life in elderly men. *European journal of endocrinology*, 155, 867-875.

Kenny, AM., Prestwood, KM., Gruman, CA., Marcello, KM., & Raisz, LG. (2001). Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *The journal of gerontology*, 56, 266-72.

Kenny, AM., Bellantonio, S., Gruman, CA., Acosta, RD., & Prestwood, KM. (2002). Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *The journal of gerontology*, 57, 321-325.

Knapp, PE., Storer, TW., Herbst, KL., Singh, A.B., Dzekov, C., Dzekov, J., LaValley, M., Zhang, A., Ulloor, J., & Bhasin, S. (2008). Effects of a supraphysiological dose of testosterone on physical function, muscle performance, mood, and fatigue in men with HIV-associated weight loss. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 294(6) 1135-1143.

Kunelius, P., Lukkarinen, O., Hannuksela, ML., Itkonen, O., & Tapanainen, JS. (2002). The effects of transdermal dihydrotestosterone in the aging male: a prospective, randomized, double blind study. *The journal of endocrinology and metabolism*, 87, 1467-1472.

Ly, LP., Jimenez, M., Zhuang, TN., Celermajer, DS., Conway, AJ., & Handelsman, DJ. (2001). 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86, 4078-4088.

Lännergren, J., Ulfendahl, M., Lundeberg, T., & Westerblad. (2005). *Fysiologi*. Lund: Studentlitteratur.

Ottenbacher, KJ., Ottenbacher, ME., Ottenbacher, AJ., Acha, AA., & Ostir, GV. (2006). Androgen treatment and muscle strength in elderly men: A meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 54, 1666-1673.

Page, ST., Amory, JK., Bowman, FD., Anawalt, BD., Matsumoto, AM., Bremner, WJ., & Tenover, JL. (2005). Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *The journal of endocrinology and metabolism*, 90, 1502-10.

Pham, T.N., Klein, M.B., Gibran, N.S., Arnoldo, B.D., Gamelli, R.L., Silver, G.M., Jeschke, M.G., Finnerty, C.C., Tompkins, R.G., & Herndon, D.N. (2008). Impact of oxandrolone treatment on acute outcomes after severe burn injury. *Journal of burn care and research: Official publication of the American Burn Association*, 29, (6), 902-906.

Proctor, DN., Melton, LJ., Khosla, S., Crowson, CS., O'Connor, MK., & Riggs, BL. (2000). Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporosis international*, 11, 944-952.

Roddam, AW., Allen, NE., Appleby, P., & Key, TJ. (2008). Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 100, 170-83.

Rossouw, JE., Anderson, GL., Prentice, RL., LaCroix, AZ., Kooperberg, C., Stefanick, ML., Jackson, RD., Beresford, SA., Howard, BV., Johnson, KC., Kotchen, JM., & Ockene, J. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 288, 321-333.

Rydwik, E. (2008) Fysisk aktivitet och träningseffekter för äldre. *Physioterapi*, 8, 38-43.

Schols, A.M., Soeters, P.B., Mostert, R., Pluymers, R.J., & Wouters, E.F. (1995). Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152(4) 1268-1274.

Sih, R., Morley, JE., Kaiser, FE., Perry, HM., Patrick, P., & Ross, C. (1997). Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82, 1661-1667.

Snyder, PJ., Peachey, H., Hannoush, P., Berlin, JA., Loh, L., Holmes, JH., Dlewati, A., Staley, J., Santanna, J., Kapoor, SC., Attie, MF., Haddad, JG., & Strom, BL. (1999). Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84, 1966-1972.

Snyder, PJ., Peachey, H., Hannoush, P., Berlin, JA., Loh, L., Lenrow, DA., Holmes, JH., Dlewati, A., Santanna, J., Rosen, CJ., & Strom, BL. (1999). Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 84, 2647-53.

Socialstyrelsen. (2009). *Cancer i siffror 2009*. Stockholm: Socialstyrelsen

Srinivas-Shankar, U., & Sharma, D. (2009). Testosterone treatment in elderly men. *Advances in therapy*, 26, 25-39.

Statens beredning för medicinsk utvärdering. (2000). *Vetenskap & Praxis 3-4*. Stockholm: SBU

Statens beredning för medicinsk utvärdering. (2002a). *Testosteron behandling av män med åldersrelaterad hormonbrist*. Stockholm: SBU

Statens beredning för medicinsk utvärdering. (2002b). *Fetma - problem och åtgärder*. Rapport 160. Stockholm: SBU

Statens beredning för medicinsk utvärdering. (2003). *Osteoporos - prevention, diagnostik och behandling: en systematisk litteraturöversikt*. Rapport 160. Stockholm: SBU

Statens beredning för medicinsk utvärdering. (2004). *Ordlista*. Stockholm: SBU

Statens beredning för medicinsk utvärdering. (2006). *Metoder för behandling av långvarig smärta: en systematisk litteraturöversikt*. Rapport 165:2. Stockholm: SBU

Steidle, C., Schwartz, S., Jacoby, K., Sebree, T., Smith, T., & Bachand, R. (2003). AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 88, 2673-2681.

Sullivan, DH., Roberson, PK., Johnson, LE., Bishara, O., Evans, WJ., Smith, ES., Price, JA. (2005). Effects of muscle strength training and testosterone in frail elderly males. *Medicine and science in sports and exercise*. 37, 1664-1672.

Tortora, G., & Derrickson, B. (2006). *Principles of anatomy and physiology*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.

Vander, A., Sherman, J., & Luciano, D. (1998). *Human Physiology the mechanisms of body function*. United States of America: McGraw-Hill, Inc.

Wang, C., Nieschlag, E., Swerdloff, R., Behre, HM., Hellstrom, WJ., Gooren, LJ., Kaufman, JM., Legros, JJ., Lunenfeld, B., Morales, A., Morley, JE., Schulman, C., Thompson, IM., Weidner, W., & Wu, FC. (2009). ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *International journal of impotence research*.

Wang, C., Swerdloff, R.S., Iranmanesh, A., Dobs, A., Snyder, P.J., Cunningham, G., Matsumoto, A.M., Weber, T., Berman, N. (2000). Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85, 2839-2853.

Werner, S. (2007). *Endokrinologi*. Stockholm: Liber.

Wirén, S., Stocks, T., Rinaldi, S., Hallmans, G., Bergh, A., Stenman, UH., Kaaks, R., Stattin, P. (2007). Androgens and prostate cancer risk: a prospective study. *Prostate*, 67, 1230-1237.

Wittert, G.A., Chapman, I.M., Haren, M.T., Mackintosh, S., Coates, P., & Morley, J. (2003). Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *The journal of gerontology*, 58, 618-25.

Wolf, S.E., Edelman, L.S., Kemalyan, N., Donison, L., Cross, J., Underwood, M., Spence, R.J., Noppenberger, D., Palmieri, T.L., Greenhalgh, D.G., Lawless, M., Voigt, D., Edwards, P., Warner, P., Kagan, R., Hatfield, S., Jeng, J., Crean, D., Hunt, J., Purdue, G., Burris, A., Cairns, B., Kessler, M., Klein, R.L., Baker, R., Yowler, C., Tutulo, W., Foster, K., Caruso, D., Hildebrand, B., Benjamin, W., Villarreal, C., Sanford, A.P., & Saffle, J. (2006) Effects of oxandrolone on outcome measures in the severely burned: a multicenter prospective randomized double-blind trial. *Journal of burn care and research: Official publication of the American Burn Association*, 27(2) 131-9.

Yesalis, C. (2000). *Anabolic steroids in sport and exercise*. United States of America: Dekker & son.

<http://www.ne.se.proxy.lib.ltu.se/artikel/631397>

2009-01-09 17:42

# Bilaga 1.

## PEDro Scale

---

1. eligibility criteria were specified	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
3. allocation was concealed	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
5. there was blinding of all subjects	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
6. there was blinding of all therapists who administered the therapy	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by "intention to treat"	no <input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where:
10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:
11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	no <input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> where:

---

The PEDro scale is based on the Delphi list developed by Verhagen and colleagues at the Department of Epidemiology, University of Maastricht (*Verhagen AP et al (1998). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology, 51(12):1235-41*). The list is based on "expert consensus" not, for the most part, on empirical data. Two additional items not on the Delphi list (PEDro scale items 8 and 10) have been included in the PEDro scale. As more empirical data comes to hand it may become possible to "weight" scale items so that the PEDro score reflects the importance of individual scale items.

The purpose of the PEDro scale is to help the users of the PEDro database rapidly identify which of the known or suspected randomised clinical trials (ie RCTs or CCTs) archived on the PEDro database are likely to be internally valid (criteria 2-9), and could have sufficient statistical information to make their results interpretable (criteria 10-11). An additional criterion (criterion 1) that relates to the external validity (or "generalisability" or "applicability" of the trial) has been retained so that the Delphi list is complete, but this criterion will not be used to calculate the PEDro score reported on the PEDro web site.

The PEDro scale should not be used as a measure of the "validity" of a study's conclusions. In particular, we caution users of the PEDro scale that studies which show significant treatment effects and which score highly on the PEDro scale do not necessarily provide evidence that the treatment is clinically useful. Additional considerations include whether the treatment effect was big enough to be clinically worthwhile, whether the positive effects of the treatment outweigh its negative effects, and the cost-effectiveness of the treatment. The scale should not be used to compare the "quality" of trials performed in different areas of therapy, primarily because it is not possible to satisfy all scale items in some areas of physiotherapy practice.

Last amended June 21st, 1999

### Notes on administration of the PEDro scale:

- All criteria **Points are only awarded when a criterion is clearly satisfied.** If on a literal reading of the trial report it is possible that a criterion was not satisfied, a point should not be awarded for that criterion.
- Criterion 1 This criterion is satisfied if the report describes the source of subjects and a list of criteria used to determine who was eligible to participate in the study.
- Criterion 2 A study is considered to have used random allocation if the report states that allocation was random. The precise method of randomisation need not be specified. Procedures such as coin-tossing and dice-rolling should be considered random. Quasi-randomisation allocation procedures such as allocation by hospital record number or birth date, or alternation, do not satisfy this criterion.
- Criterion 3 *Concealed allocation* means that the person who determined if a subject was eligible for inclusion in the trial was unaware, when this decision was made, of which group the subject would be allocated to. A point is awarded for this criteria, even if it is not stated that allocation was concealed, when the report states that allocation was by sealed opaque envelopes or that allocation involved contacting the holder of the allocation schedule who was “off-site”.
- Criterion 4 At a minimum, in studies of therapeutic interventions, the report must describe at least one measure of the severity of the condition being treated and at least one (different) key outcome measure at baseline. The rater must be satisfied that the groups’ outcomes would not be expected to differ, on the basis of baseline differences in prognostic variables alone, by a clinically significant amount. This criterion is satisfied even if only baseline data of study completers are presented.
- Criteria 4, 7-11 *Key outcomes* are those outcomes which provide the primary measure of the effectiveness (or lack of effectiveness) of the therapy. In most studies, more than one variable is used as an outcome measure.
- Criterion 5-7 *Blinding* means the person in question (subject, therapist or assessor) did not know which group the subject had been allocated to. In addition, subjects and therapists are only considered to be “blind” if it could be expected that they would have been unable to distinguish between the treatments applied to different groups. In trials in which key outcomes are self-reported (eg, visual analogue scale, pain diary), the assessor is considered to be blind if the subject was blind.
- Criterion 8 This criterion is only satisfied if the report explicitly states *both* the number of subjects initially allocated to groups *and* the number of subjects from whom key outcome measures were obtained. In trials in which outcomes are measured at several points in time, a key outcome must have been measured in more than 85% of subjects at one of those points in time.
- Criterion 9 An *intention to treat* analysis means that, where subjects did not receive treatment (or the control condition) as allocated, and where measures of outcomes were available, the analysis was performed as if subjects received the treatment (or control condition) they were allocated to. This criterion is satisfied, even if there is no mention of analysis by intention to treat, if the report explicitly states that all subjects received treatment or control conditions as allocated.
- Criterion 10 A *between-group* statistical comparison involves statistical comparison of one group with another. Depending on the design of the study, this may involve comparison of two or more treatments, or comparison of treatment with a control condition. The analysis may be a simple comparison of outcomes measured after the treatment was administered, or a comparison of the change in one group with the change in another (when a factorial analysis of variance has been used to analyse the data, the latter is often reported as a group × time interaction). The comparison may be in the form hypothesis testing (which provides a “p” value, describing the probability that the groups differed only by chance) or in the form of an estimate (for example, the mean or median difference, or a difference in proportions, or number needed to treat, or a relative risk or hazard ratio) and its confidence interval.
- Criterion 11 A *point measure* is a measure of the size of the treatment effect. The treatment effect may be described as a difference in group outcomes, or as the outcome in (each of) all groups. *Measures of variability* include standard deviations, standard errors, confidence intervals, interquartile ranges (or other quantile ranges), and ranges. Point measures and/or measures of variability may be provided graphically (for example, SDs may be given as error bars in a Figure) as long as it is clear what is being graphed (for example, as long as it is clear whether error bars represent SDs or SEs). Where outcomes are categorical, this criterion is considered to have been met if the number of subjects in each category is given for each group.