

EREKTİL DİSFONKSİYON | ERECTILE DYSFUNCTION

Erektıl Disfonksiyonda Androjen Replasman Tedavisinin Yeri
The Role of Androgen Replacement Therapy in Erectile Dysfunction**İsa Özbey**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum

Özet | Abstract

Erektıl disfonksiyon (ED)'un en güçlü prediktör faktörü yaşlanmadır. Yaşlanma tek başına erektil fonksiyonu idare eden hormonal, vasküler ve nöral yapılardan oluşan biyolojik fonksiyonların bozulmasına yol açabilmektedir. Son on yıla kadar androjenlerin etkilerini yalnızca cinsel istek üzerinden gösterdiklerine inanılmakta idi. Ancak günümüzde erektil yanıtın androjenlerin santral ve periferik etkileri ile düzenlendiği, ereksiyonun anatomik ve fizyolojik yapılarının devamı için androjenlerin mutlak gerekli olduğu ve ED tedavisinde testosteron (T) düzeylerinin normal düzeylere çıkarılmasının şart olduğu açıkça anlaşılmış bulunmaktadır. ED'li hastalarda T yetersizliği prevalansı %10-20 olarak bildirilmiştir.

Hayvan deneylerinden elde edilen veriler, androjenlerin erektil dokuların yapılarıyla moleküler, hücresel ve fizyolojik mekanizmaların modülasyonu üzerindeki etkileri ile ilgili mevcut bilgi birikiminin oluşmasını sağlamıştır. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler; periferik sinir ağı, kavernoöz cisimler, tunika albuginea ve kavernoöz boşluklardaki endotelyumun yapısal ve fonksiyonel devamlılığı için androjenlerin anahtar rol üstlendiğini göstermiş bulunmaktadır. Ayrıca androjenlerin prekürsör hücrelerin trabeküler düz kas hücrelerine dönüşümünde de önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır.

ED'li hastalara PDE-5 inhibitörleri verildiğinde her zaman yanıt alınmamakta ve bu hastalara ilave T verildiğinde terapötik yanıtta önemli iyileşmeler olmaktadır. Bu nedenle, herhangi bir klinik tablo ile başvuran ve testosteron eksikliği sendromu (TDS)'na ait semptomları olan 40 yaş üzeri erkeklerde yapılacak testlere mutlaka serum T düzeyleri de ilave edilmelidir. Bu grupta en yüksek risk tip 2 diabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ile birlikte ED varlığı olan hastalar olup, genellikle beklenenden az tanınmakta ve tanı konulmaktadır. Bu hastalara testosteron replasman tedavisi (TRT) yapıldığında yalnızca yaşam kalitesi artmamakta; aynı zamanda adı geçen ilave hastalıkların sonuçlarında da iyileşmeler olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Erektıl disfonksiyon, testosteron, medikal tedavi

Aging is the most robust factor predicting erectile dysfunction. It is obvious that aging is associated with a deterioration of the biological functions mediating erectile function such as hormonal, vascular and neural processes. Up to last decade, it was thought that androgens exert their effects only on libido. But, It is now clear that erectile response is centrally and peripherally regulated by androgens. And androgens are necessary for the maintenance of the anatomical and physiological substrate of erections, and restoring testosterone (T) levels to normal levels is required in cases of erectile dysfunction (ED). The prevalence of low T in men with ED has been estimated at 10-20%.

Studies in animal models have provided fundamental knowledge on the role of androgens in modulating the tissue architecture and cellular, molecular and physiological mechanisms. Data from animal and human researches has shown that androgens play a pivotal role in maintaining the structure and function of peripheral nerve network, the structural integrity of corpora cavernosa, tunica albuginea and endothelium of cavernous spaces. Further, androgens play an important role in regulating the differentiation of precursor cells into trabecular smooth muscle.

The administration of PDE-5-inhibitors is not always sufficient to restore ED in men, and administration of T improves the therapeutic response to PDE-5-inhibitors considerably. Therefore it is important for physicians to consider testing the T levels of at-risk men aged over 40 years seen in all clinical settings for testosterone deficiency syndrome (TDS), and especially those with type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, cardiovascular disease and ED, as these groups are at high risk, but are currently under-recognized and under-diagnosed. Treatment with testosterone replacement therapy (TRT) can lead to significant improvements in patients' quality of life, and may also improve outcomes in certain associated disorders.

Key words: Erectile dysfunction, testosterone, medical therapy

Yaşamı tehdit eden hastalıklarda sağlık kuruluşlarına başvuru oranları daha yüksektir ve bu hastalıklarla ilgili veriler genellikle daha doğrudur. Ancak erektil disfonksiyon (ED) gibi yaşamı tehdit etmeyen ve yalnızca yaşam kalitesini bozan hastalıklarda yardım alma eğilimi daha düşük

oranlarda olduğundan dolayı, genellikle ED ile ilgili yapılan istatistiksel çalışmalarda elde edilen oranlar beklenenden daha düşük çıkmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda testosteron (T) eksikliğinin metabolik sendrom, diabetes mellitus (DM), osteoporoz, kemik fraktürleri ve

koroner arter hastalığı gibi birçok ölümcül hastalığa yol açtığı gösterilmiştir. Shores ve arkadaşları sekiz yıl boyunca serum T düzeyleri düşük Total Testosteron (TT) < 250 ng/dL, Serum Testosteron (ST) < 75 pg/mL olan 858 olguyu mortalite açısından takip etmişler ve diğer nedenler dışlandıktan sonra hipogonadizmin tek başına ölüm oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir (OR: 1.65).(1) Yıllar boyunca kültürel yanlış yorumlamalar, tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması veya pahalı olması ile cinselliğin paylaşılabilir özellikler arasında sayılması gibi nedenlerden dolayı, ED prevalansı hakkında sağlıklı bilgiler elde edilememiştir. Ancak 1991'de Sildenafil sitratın keşfedilmesi ve ED tedavisi için 1998'de FDA onayı alması ile birlikte, cinsel fonksiyon bozukluğu olan milyonlarca erkek, tedavi için sağlık kuruluşlarına başvurmaya başlamış, ED ile uğraşan hekim sayısı artmış ve oldukça güvenilir prevalans çalışmaları yapılmaya başlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, 1995 itibarıyla tüm dünyada yaklaşık olarak 152 milyon erkeğin ereksiyon probleminden yakındığı; bu sayının 2025 yılında tahminen 322 milyona ulaşacağı bildirilmiştir.(2) Özellikle 1980'li yılların başında, erektil fizyoloji ile ilgili bilgi ve anlayışlar önemli gelişmeler göstermiş ve etiolojisi daha önceleri psikolojik nedenlere bağlanan ED'nin, aslında büyük oranda organik nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır.(3) ED, bir yaşlılık hastalığı olduğu için izole bir etiyolojik faktör saptamak oldukça zordur. Çünkü yaşlanma ile birlikte DM, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklar, hormonal değişiklikler, kronik ilaç kullanımı, geçirilen operasyonlar ve dokulardaki yaşlanmaya bağlı olarak ED görülebilmektedir. Bunların birkaçı aynı hastayı etkileyebildiğinden tek bir faktörü izole ED nedeni olarak belirlemek olanaksız denilecek kadar zor olmaktadır.

ED'da hormonların rolü çok uzun süreler spekülatif olarak kalmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda kanıta dayalı bazı bulgular elde edilmiştir. ED'da rol alması muhtemel hormonlar; androjenler (testosteron=T, dihidrotestosteron=DHT, androstenedion, dehidroepiandrosteron=DHEA ve dehidroepiandrosteron-sülfat=DHEA-SO₄), östrojenler (Özellikle östradiol=E₂), insülin (DM'a yol açarak indirekt yoldan ED'na neden olmaktadır), tiroid hormonları, prolaktin (PRL), melatonin, leptin ve büyüme hormonu (Growth hormon=GH) olarak sıralanabilir.

İnsülin hormonu eksikliğinde veya direncine bağlı olarak ortaya çıkan DM'ta birçok mekanizma ile ED geliştiğinden bu derleme de insülin hormonu üzerinde durulmayacaktır. Yukarıda adı geçen diğer hormonların eksikliğinde veya fazlalığında ne sıklıkta ED meydana gelir, hangi mekanizmalar ile ED oluşur, hormonal ED tanısı nasıl konulur, tedavileri var mıdır, varsa ne şekilde yapılmaktadır gibi konular güncel literatür eşliğinde tartışılacaktır. Literatür gözden geçirildiğinde, ED'lu hastaların yaklaşık olarak %1.7 ile %35'inde endokrinopati olduğu görülmektedir. Bu oran

farklılıkları muhtemelen çalışma yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.(4) Ancak son görüşler, iyi planlanmış çalışmalardan elde edilen verilere göre; organik nedeni ED'da hormonların rolünün yaklaşık %5'lerde olduğunu göstermektedir. ED'li hastalarda T eksikliği prevalansı, serum T düzeyi <300 ng/dL olarak alındığında %10-20 olarak bildirilmektedir.(5, 6)

Erektil disfonksiyon etiolojisinde T eksikliğinin katkısı ortalama %5 dolaylarındadır ve 2025 yılında dünyadaki ED'li erkek sayısının 322 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu rakamlar dünyada oldukça fazla sayıda erkeğin T replasman tedavisi alacağını öngörmektedir. İlaç endüstrisinin desteği ile bu konuda daha fazla çalışma yapılması beklenmektedir.

Erektil fonksiyon ve disfonksiyonda testosteronun rolü ile ilgili kanıtlar

Androjenlerin %95'i testislerden, %5'i ise adrenal bezlerden salgılanmaktadır. Testis kaynaklı en önemli androjen T'dur. T, bilinen en eski hormon olmasına rağmen, en az anlaşılan ve en çok korkulan hormon olmaktan kurtulamamıştır. Androjenlerin ana fonksiyonları, gonadotropin salınımını düzenlemek, spermatogenezi başlatmak ve devam ettirmek, seksüel farklılaşmada erkek fenotipini şekillendirmek, puberte döneminde seksüel matürasyonu uyarmak ve cinsel davranış ile potensi kontrol etmek şeklinde sıralanabilir.

T, Leydig hücrelerinde pregnenolon'dan sentezlenir. Erkte günlük salınan T miktarı 5 mg'dır ve bu salınım düzensiz bir şekilde (pulsatil tarzda) olmaktadır. T salınımı diüurnal bir patern göstermektedir; sabah erken saatlerde pik yapmakta, akşam ve gece saatlerinde ise en düşük düzeylerine inmektedir. Androjen hedef hücrelerinde T, 5 alfa-redüktaz enzimi ile DHT'na dönüştürülebilmektedir. Her iki hormon da yüksek afiniteli aynı reseptöre bağlanır ve biyolojik etkilerini göstermek üzere hormon-reseptör kompleksi şeklinde hücre nükleusuna geçerler. Testosteron, aromataz enzimi ile östrojenlere dönüştürülebilirken, DHT dönüştürülemez.

Diğer steroid hormonlar gibi, androjen ve östrojenler de yüksek afiniteli reseptörlere bağlandıktan sonra etkilerini hücresel düzeyde göstermektedirler. Androjen reseptörleri, erkek üreme sisteminin aksesuar organları gibi androjen hedef dokularında oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Testislerde androjen reseptörleri hem Sertoli; hem de Leydig hücrelerinde bulunmaktadır. Normal erkeklerde T'un %2'si serbest halde iken, %30'u yüksek bir afinite ile seks hormonu bağlayan globulin (SHBG)'e bağlıdır. Geri kalan kısmı ise daha düşük bir afinite ile albumin ve diğer proteinlere bağlanır. SHBG'ne bağlı olmayan T fraksiyonları biyoyararlı (bioavailable) T olarak bilinir. Bu bağlayıcı proteinler, T'un fraksiyonlarını regüle etmektedirler. Önceleri fizyolojik aktif androjenin, proteine bağlı olmayan "serbest" T (s-T) olduğuna inanılıyordu. Ancak son zamanlarda, steroid hormonların hücre içerisindeki trans-

portunun bilinenden çok daha komplike olduğu ve mikrosirkülasyonda hormonun bağlayıcı proteinden ayrılmasının çok daha hızlı olduğu gösterilmiş bulunmaktadır. Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda albumine bağlı T'un da beyin ve karaciğer gibi organlardaki hedef dokularına transfer olduğunda biyoyararlı, yani etkili olduğu bulunmuştur. SHBG'in T'a afinitesi E₂'ye olan afinitesinden fazladır ve SHBG düzeylerindeki değişiklikler hormonal çevreyi artış ve azalış şeklinde etkilemektedir. Östrojen düzeylerinin artması, tiroid hormonu ve sağlıklı yaşlanma plazma SHBG düzeylerini arttırmak yoluyla, s-T fraksiyonunda azalmaya yol açmaktadır ki bu durumların tümü yaşlanmada mevcuttur.(7)

Erkeklerde androjenlerin kas, kemik, santral sinir sistemi (SSS), prostat, kemik iliği gibi dokularda ve cinsel fonksiyonun fizyolojisinde rol aldığı çok iyi bilinmektedir. T ve metabolitlerinin biyolojik etkileri etki bölgelerine göre sınıflandırılmaktadır. Erkek üreme sisteminin büyümesi veya sekonder seks karakterlerinin gelişimi ile ilişkili olan etkilerine *androjenik etki* olarak adlandırılırken, büyümeyi uyarıcı veya somatik dokulardaki trofik etkileri *anabolik etki* olarak adlandırılır. Androjenler prenatal farklılaşma ve erkek üreme sisteminin gelişiminden sorumludur. Ayrıca, bu hormonlar erkekte cinsel fonksiyonun uyarılması ve devam ettirilmesinde anahtar rol oynamaktadırlar. Normal libido (cinsel istek) ile ejakülasyon ve spontan ereksiyonlar için T gereklidir. Bozulan cinsel fonksiyonun türüne göre kişiden kişiye değişiklik gösteren farklı eşik değerler bildirilmiştir.(8) Androjenlerin nöronal NOS (n-NOS) ve fosfodiesteraz-5 (PDE-5) gen ekspresyonunda önemli rolleri olduğu rapor edilmiştir.(9) Son zamanlarda, PDE-5 inhibitörlerinin uygun etkilerini göstermelerinde normal androjen düzeylerinin ön gereklilik olduğunun hayvan çalışmalarında kesin olarak gösterilmesi, bu görüşleri doğrulamıştır.

Aynı çalışmalar, androjen deprivasyonunun (cerrahi veya medikal) kavernoöz cisimlerde önemli yapısal değişiklikler oluşturarak, veno-oklüziv mekanizmada yetersizliğe yol açtığını da göstermiş bulunmaktadır.(10)

Androjenler aynı zamanda serum lipidleri üzerine de etkilidirler. Erkekler ile premenapozal kadınlar karşılaştırıldığında, genellikle erkeklerde, plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin daha düşük, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterolün daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu görülmektedir. Diğer yandan hiperlipidemi, ED için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle ED araştırmasında lipid profiline bakılması önerilmektedir.(11)

Son on yıla kadar T'nun erkek cinsel fonksiyonu ile olan ilişkisi, yalnızca libido ile sınırlı tutulmakta idi. Yani T yalnızca libidonun azaldığı, ereksiyonun etkilenmediği sanılıyordu. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda T ile erektil fonksiyon arasında önemli ilişkiler olduğu kanıtlanmıştır. Bu konudaki çalışma sonuçlarına kısaca göz atacak olursak; 1) Cerrahi ve medikal kastrasyon ile androjenlerin

azaltılması intrakavernozal basıncı belirgin olarak azaltmakta, T replasmanı ile intrakavernozal basınç normale dönmektedir, 2) T replasmanı erektil fonksiyonu düzeltmekte ve PDE-5 aktivitesini arttırmaktadır, 3) Kastrasyon korpus kavernozumda trabeküler düz kas içeriğini %20-23 gibi oranlarda belirgin olarak azaltmakta, T replasmanı ile bu bozukluk düzeltilmektedir, 4) Venojenik ED rat modelinde sistemik T replasmanının, düz kas-konnektif doku dengesini, endotelial hücre hipertrofisi ve hiperplazisini düzelttiği, dorsal sinir liflerinin çapını normalize ederek veno-oklüziv disfonksiyonu önlediği gösterilmiştir, 5) ED'ü olan 220 diabetik erkeğin retrospektif incelenmesinde, sildenafille yanıt vermeyen 120 olguda hipogonadal T düzeyleri saptanırken, sildenafille yanıt verenlerin T düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur, 6) PDE-5 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, yanıt alınmadığında, T replasmanı ile belli oranlarda yanıt alınmaktadır, 7) Yaşlanan erkeklerde hipogonadizm ile birlikte ED varsa, T replasmanı ile bir miktar düzeltilmektedir.(12)

Yukarıdaki çalışmalara ilave olarak, Traish ve ark.'ları erektil fonksiyon ve disfonksiyon ile T ilişkisini ortaya koyan çok önemli kanıtlar elde etmiş bulunmaktadırlar. Buna göre araştırmacılar tavşan modelinde orşiektomi yapılan erkek tavşanların erektil dokularını histopatolojik olarak incelemiş, düz kas ve konnektif doku içeriklerini değerlendirmişlerdir. İlginç bir şekilde, erektil dokuda düz kas azalması ve konnektif doku artışı yanında, korpus kavernozumun subtunikal bölgesinde yağ içeren hücre (adipoz hücreler) birikimi saptanmış ve androjen deprivasyonunun progenitor stroma hücrelerini, yağ hücrelerine dönüştürdüğü hipotezini ortaya atmışlardır. ED'un en sık nedenleri arasında olan veno-oklüziv mekanizmanın, bu yağ hücrelerinin birikimine bağlı olabileceğini kanıtı dayalı olarak göstermişlerdir.(13, 14) Armağan ve ark.'ları, T replasmanı ile yukarıda sözü edilen histopatolojik değişikliklerin düzeldiğini göstermiş bulunmaktadırlar.(15) Türkiye'de yapılan bir çalışmada, T'nun insan penil kavernoöz cisimlerdeki düz kaslarda potasyum kanallarını açarak düz kas relaksasyonu sağladığı ve ereksiyona katkıda bulunduğu yakın zamanda gösterilmiş bulunmaktadır.(16)

Rogters ve ark.'ları elektron mikroskopuyla yaptıkları bir çalışmada orşiektomi grubunun dorsal sinirinde miyelini ve miyelinsiz sinir bandlarının çaplarının kontrol grubuna göre daha ince olduğunu, çekirdekli Schwann hücrelerinin sayısında artış olduğunu, T replasmanı yapıldığında bu değişikliklerin restore edildiğini bildirmişlerdir.(17) Bu sonuçlar androjenlerin, peniste periferik otonomik-sensoryal sinir yapısı ve fonksiyonunu devam ettirmede de önemli görevlerinin olduğunu desteklemektedir.

Nitrik oksit korpus kavernozumdaki vasküler ve trabeküler düz kasların relaksasyonuna aracılık ederek penil ereksiyonu kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarda androjenlerin nitrik oksit izoformlarının korpus kavernozumdaki ekspresyonlarını regüle ettiği bildirilmektedir.(18) Hayvan çalışmalarında kastrasyondan sonra yapılan Western blot ve biyo-

kimyasal analizler neticesinde penil nNOS, endotelial NOS (eNOS) da anlamlı azalmaların olduğu, testosteron tedavisiyle bu biyokimyasal ve metabolik değişikliklerin normale döndüğü gösterilmiştir.(19-21) Trabeküler düz kaslarda cGMP'nin hidrolizinden sorumlu olan PDE-5 enziminin inhibisyonu cGMP aracılı düz kas relaksasyonunu artırarak erektil disfonksiyonlu erkeklerde penil ereksiyonu iyileştirmektedir.(18) Orşiektomi yapılmış hayvanlarda yapılan çalışmalarda PDE-5 aktivitesinde azalma olduğu ve T tedavisi ile restore edildiği bildirilmektedir.(18-21)

Özetle, androjenlerin erektil fizyoloji üzerine etkileri halen yeterince aydınlatılamamakla birlikte korpus kaverno- zunda NOS izoformlarının, fosfodiesterazların ve iyon kanallarının ekspresyon ve/veya aktivitesini, düz kas hücrelerinin diferansiyasyonunu durumu ve büyümesini, konnektif doku metabolizmasını ve miyojenik-adipojenik hücrelerin diferansiyasyonunu regüle ettikleri görülmektedir.

Yapılan hayvan çalışmalarında androjenlerin yetersizliği penil atrofi, dorsal sinir yapısında değişiklikler, trabeküler düz kas içeriğinde azalma ve ekstrasellüler matriks depozisyonunda artışa ve subtunikal bölgede yağ içeren hücrelerin birikimine neden olduğu gösterilmiştir. Androjenlerin penil kavernoza dokunun kompozisyon, organizasyon ve fibro- elastik özelliklerini regüle etmesi veno-oklüzyon ve erektil fonksiyon için kritik noktadır. Androjen yetmezliği korpus kavernoza metabolik, yapısal ve fonksiyonel değişiklikler yaparak veno-oklüziv disfonksiyona neden olmaktadır. Bütün bu kanıtlar, ED'da T'nun rolü olduğunu açık bir şekilde ortaya koymasına rağmen, T tedavisi ile ilgili kaygılar halen devam etmekte ve kimlere T replasman tedavisi yapılacağı konusunda henüz tam olarak bir konsensüs sağlanmamıştır.

Erektil disfonksiyonda testosteron replasman tedavisinin sonuçları

Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, çalışma kriterlerindeki heterojenlik meta-analiz yoluyla sağlıklı sonuçlar çıkarmayı zorlaştırmaktadır. Ancak sınırlı sayıda da olsa, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalara ulaşmak mümkündür. Bu tür 17 çalışmayı içeren bir meta-analizde, erektil disfonksiyonda TRT'nden yarar görenlerin serum T düzeyleri ile direkt ilişkili olduğu bildirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında en çok yarar gören hasta grubunun serum TT düzeyleri < 231 ng/dL olan hastalar olduğu saptanmıştır. Serum TT düzeyleri 231-346 ng/dL olanların orta derecede yarar gördüğü, ancak serum TT düzeyleri > 346 ng/dL olanların yarar görmediği rapor edilmiştir.(22) Randomize kontrollü 18 çalışma spesifik olarak incelendiğinde, 12 çalışmanın 8'inde libidonun önemli derecede arttığı, 5 çalışmanın 3'ünde cinsel aktivite sıklığının arttığı, 16 çalışmanın 7'sinde ise, erektil fonksiyonun plaseboya göre anlamlı derecede düzeldiği bildirilmiştir.(23) Bu çalışmaların ikisi PDE-5 inhibitörüne yanıtız düşük T düzeyine sahip hastaları içermiştir.(24, 25)

Bu çalışmaların tümü değerlendirildiğinde, TRT'nin cinsel fonksiyon bozukluğu olan 40 yaş üzeri hastalarda cinsel fonksiyonları iyileştirdiği görülmektedir. Cinsel fonksiyonlardan en çok iyileşme gösteren parametre libido olmakla birlikte, erektil fonksiyonda düzelme istenilen düzeylere ulaşmamaktadır. Bu bilgilerin ışığında, T eksikliği olan yaşlı erkeklerde kontrendikasyon yoksa, TRT'nin tek başına veya PDE-5 inhibitörleri ile birlikte ED tedavisinde kullanılabileceği görüşü gittikçe ağırlık kazanmaktadır.(6)

Hangi erektil disfonksiyonlu hastalarda hormonal değerlendirme yapılmalıdır?

Testosteron eksikliği sendromu (TDS) ile ilgili spesifik bir semptom veya belirti bulunmadığından dolayı bu soruya yanıt vermek oldukça zordur. Pratik değerlendirme amacıyla sıklıkla ADAM (Androgen Decline in the Aging Male) ve AMS (Aging Male Survey) sorgulama formları kullanılmakla birlikte, bu sorgulamalardaki semptom ve belirtiler oldukça nonspesifiktir. Yine de yaygın olarak kabul edilen görüş, bu semptom skorlarının yüksek olması ve beraberinde ED, cinsel istekte azalma, kas kütlesinde azalma, metabolik sendrom ve tip 2 DM bulunması durumunda serum TT düzeyinin bakılması şiddetle önerilmektedir.(26) Ayrıca T üretimi ve metabolizmasını etkileyen ilaçları (Ör: glikokortikoid, opioid, ketokonazol, kemoterapötik) kullanan hastalar ile AIDS'e eşlik eden kaşeksi, son-dönem böbrek hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda da serum TT düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir.(27) Ancak ölçümler akut hastalık veya kronik hastalığın akut alevlenmesi sırasında T salınımı geçici olarak inhibe olduğundan dolayı yapılmamalıdır.

Hangi T'a bakılması gerektiği konusu tartışmalı olmakla birlikte, bugün için yaygın kabul gören görüş başlangıçta sabah kan örneğinde TT bakılması şeklindedir. Buradan çıkacak sonuçlara göre diğer hormonal değerlendirmeler yapılmalıdır. Serum TT düzeyi >346 ng/dL ise, hipogonadizm yok kabul edilmeli, <231 ng/dL ise TT tekrarı ile birlikte serum LH, FSH, prolaktin ve ferritin düzeyleri bakılmalı, 231-346 ng/dL arasında ise biyoyararlı T (bT) ölçümü yapılmalıdır. Serum TT düzeyi < 231 ng/dL olan hastalara TRT başlanmalı, 231-346 ng/dL olanlarda, bT de düşük ise "testosteron tedavi testi" yapılmalı ve alınacak sonuçlara göre ya tedaviye devam edilmeli ya da tedavi sonlandırılmalıdır.(28)

Testosteron tedavi testi

Serum TT düzeyleri < 231 ng/dL olan hastalarda uzun süreli TRT konusunda görüş birliği bulunmaktadır. Semptomatik olmakla birlikte TT düzeyleri sınırda olan veya düşük/normal olan (231-346 ng/dL) hastalarda ise son yıllarda testosteron tedavi testi önerilmektedir. Bu testte normal dozlarda TRT 3 ay süre ile yapılmakta ve 3 ay sonra hasta yeniden değerlendirilmektedir. TDS'nin birçok semptom ve belirtisinde düzelme için 3 ay yeterli iken, ED'ü olan hastalarda bu süre mutlaka 6 aya uzatılmalıdır. Bu sürenin sonunda yanıt alınıyorsa tedaviye devam edilmeli, yanıt alınıyorsa başka nedenler araştırılmalıdır.(29)

Eretil disfonksiyon tedavisinde hangi testosteron formu kullanılmalıdır?

Geçmişte TRT ile ilgili bildirilen yan etkilerin çoğu ilaçların suprafizyolojik dozlarda verilmesi ile ilgili olduğu anlaşılmıştır. Ancak son yıllarda serum T düzeylerini fizyolojik sınırlar içerisinde tutabilen T formları geliştirilip piyasaya sürüldüğü için, bugün için mutlak kontrendikasyon yok ise rahatlıkla TRT yapılabilir. Günümüzde TRT için kullanılacak çok sayıda T formülasyonu bulunmaktadır. Oral formlar genellikle fizyolojik sınırlar altında serum T düzeyi oluşturduğundan ve karaciğere toksik olduğundan fazla tercih edilmemektedirler. Yama formlarının lokal yan etkileri ve sık tıraş gereksinimleri kullanımlarını kısıtlamaktadırlar. Kısa etkili mikst testosteron esterleri serum T düzeylerinde önemli dalgalanmalara yol açtığından ideal olmamalarına rağmen, ucuz olduklarından birçok ülkede sıklıkla tercih edilmektedirler.

T jel ve T undecanoat uzun etkili intramüsküler (İM) formlarının her ikisi de normal serum değerleri oluşturmaktadır. Ancak İM formunda her zaman serum T düzeyi daha yüksek çıkmaktadır. IIEF (International Index of Erectile Function Questionnaire) ve AMS değerleri ile metabolik sendromun tüm parametrelerindeki iyileşme İM formunda jel formundan daha iyi olmaktadır. Hastaların androjen bağımlı fonksiyonları değişik T düzeyleri gerektirmekte, hatta kişiden kişiye farklılık göstermektedir.

Bu nedenle hipogonadizm tedavi edilirken, doz ayarlaması ve gerekirse tedavinin şekli değiştirilmelidir. Yaşlılar androjen bağımlı fonksiyonlarını gerçekleştirirken, gençlerden daha çok androjene gereksinim duymaktadırlar. Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), radikal prostatektomi (RP) uygulanmış prostat kanseri, uyku-apne sendromu, hematokrit değeri yüksek hastalarda kısa etkili jel formlarının, osteoporoz, metabolik sendrom ve ED olanlarda uzun etkili İM formunun tercih edilmesi kanıta dayalı olmasa da akılcı gibi görünmektedir.(30)

TRT ile ilgili diğer önemli bir konu, bu tedavinin aralıklı yapıp yapılamayacağı konusudur. Bu amaçla Tsujimura ve Arkadaşları geç başlayan hipogonadizm tanısı almış 40-73 yaşları arasında olan 25 hastaya 3 ay süre ile TRT uygulamış, semptomatik düzelme elde edildikten sonra tedaviye ara vermişler ve 3 aylık tedavisiz dönemde serum T düzeylerinin hipogonadal seviyede olduğu halde semptomatik düzelmenin devam ettiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bu konuda yeterli sayıda çalışma yapılırsa, aralıklı TRT'nin gündeme gelebileceğini speküle etmişlerdir.(31)

Eretil disfonksiyon tedavisinde testosteron ve PDE-5 kombinasyonu

Deneysel hayvan çalışmalarında NO ve PDE-5 enziminin androjen bağımlı olduğu gösterilmiştir. Günümüzde bütün ED formlarında ilk tedavi seçeneği PDE-5 inhibitörleri olmasına rağmen, hastaların %30-50 kadarı bu tedaviye yanıt

vermemektedir. Son yıllarda bu tedaviye yanıt vermeyen hastalara TRT ilave edildiğinde, hastaların bir kısmında yanıt alındığı bildirilmektedir.(32) Ancak, PDE-5 inhibitörlerine yanıt vermeyen hastalarda biyokimyasal olarak hipogonadizm saptandığında, yalnızca TRT mi yapılmalı yoksa her iki tedavi birlikte mi yapılmalı konusu tartışmalıdır. Genel konsensus, öncelikle TRT yapılmalı ve eğer 6 ay sonunda yanıt alınmaz ise, PDE-5 inhibitörü ilave edilmelidir şeklinde olmasına rağmen, klinik uygulamada genellikle birine yanıt alınmadığında diğerini ilave etmek şeklinde olmaktadır.(33)

DHEA ve DHEA-SO4 ile eretil disfonksiyon tedavisi

Adrenal androjenler; dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA'nın sülfatlanmış şekli olan Dihidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) ve androstenedion olarak bilinmektedir. Bu hormonların androjenik etkileri T'a göre oldukça düşüktür. Dolayısıyla DHT'dan çok daha düşük androjenik aktivite gösterirler. Adrenal androjenler esas olarak lokal dokularda, T, Östron ve E₂ gibi diğer seks steroid hormonlara dönüşmektedirler. Buna rağmen, bu hormonların gonadal yetmezliği olan erişkin erkeklerde sirkülasyondaki T düzeyine, kadınlarda ise östrojen düzeylerine olan katkısı hipogonadizmi önleyecek düzeyde olmamaktadır. Adrenal androjenler fazla miktarlarda salgılanmaktadır (20-30 mg/gün). Bu miktar günlük kortizol üretiminin 10 katıdır. Ancak bu üretim yaşla birlikte düzenli ve progresif bir şekilde azalmaktadır. Bu üretim paterni primatlar ve insanlara mahsus bir durumdur. Birçok laboratuvar hayvanında bu hormonların üretimi çok düşük düzeylerde olmakta ve çoğunlukla adrenal bezlerden ziyade gonadlarda üretilmektedir. İnsanlarda DHEA ve DHEAS, yüksek oranlarda üretilmesine rağmen, biyolojik fonksiyonları henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Son dönemlere kadar, DHEA ve DHEAS'ın değişik reseptör grupları ile etkileşime uğradığı ve kendilerinin tek başlarına gerçek hormonal etki gösteremediğine inanılıyordu. Hormonal etkilerin ortaya çıkabilmesi için zorunlu bir gereklilik olan reseptörlerin özellikle DHEA için gösterilememiş olması, bu hormonun periferik dönüşümle az miktarlarda T ve E₂ üretmek yoluyla indirekt, androjenik ve östrojenik etkileri olan bir prehormon olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu fizyolojik dönüşümün gerçekleşiyor olması, DHEA kullanımının, T ve E₂ kullanımındaki aynı riskleri taşıyabileceğine işaret etmektedir. DHEA ve DHEAS ekstra-adrenal sulfontransferaz ve sulfataz aktiviteleri yoluyla birbirlerine dönüşebildikleri için, DHEAS, DHEA için büyük bir plazma rezervuarı olarak kabul edilmektedir. Siğir aortik endotelial hücrelerinin plazma membranında DHEA-spesik olduğu varsayılan reseptörlerin tanımlanması, DHEA hakkındaki görüşlerimizi çok hızlı bir şekilde değiştirmiştir. Bu reseptör fonksiyonel olarak G protein ailesi (primer olarak Ga12 ve Ga13 alt ünitleri) ile birleşir. Bu G proteinlerinin aktivasyonu eNOS salınımını uyandırır. Bu DHEA reseptörü östrojenin plazma reseptörüne benzemesine rağmen, östrojen ve anti-östrojenler, ne DHEA'nın bu yeni reseptöre

bağlanmasını ne de eNOS üretimine olan etkisini değiştirmemektedirler. Bu buluş, bütün plazma membran reseptörü olan majör steroid hormonların aynı zamanda iyi karakterize edilmiş intrasellüler reseptörlere sahip olmalarından dolayı, intrasellüler reseptör konseptinin yolunu açmıştır.(34-36) Williams ve ark.'ları, tarafından yapılmış olan bir çalışmada, insan vasküler düz kas hücresinde (VSMC) ERK 1 sinyal yolunu da içeren ve DHEA-spesifik olduğu sanılan bir reseptör ile ilgili kanıtlar elde edilmiştir.(37) VSMC, kan damarlarının yeniden şekillenmesi (remodeling)'ne katkıda bulunmaktadır ve bu durum aterosklerozun patogenezi açıklamada yararlı olabilir. E₂ tarafından inhibe edilen ve T tarafından stimüle edilen bu proliferatif süreç, invitro olarak DHEA tarafından inhibe edilmektedir. DHEA'nın bu aktivitesi antiandrojen veya antiöstrojenlerle değişmektedir. Yapılan çalışmalarda, vasküler düz kas hücrelerinde östrojen ve androjen reseptörlerinin varlığı konfirme edilmiş bulunmaktadır. Bu çalışmalarda DHEA'nın her iki reseptöre de zayıf afinite gösterdiği, ancak sağlam hücrelerde varsayılan kendi reseptörüne yüksek afinite ile bağlandığı gösterilmiştir. DHEA'nın E₂ ve T'na dönüşümü yoluyla olan etki mekanizması kesin iken, bu yeni elde edilen bulgular, DHEA'nın biyolojik aksiyonlar ile ilgili olan yorumlarımıza önemli katkılar sağlayacak gibi görülmektedir. Bu konudaki yorumların daha çok, hem erkek hem de kadınlarda birçok vasküler mekanizmanın rol oynadığı cinsel fonksiyonlarla ilişkili olacağı sanılmaktadır.

DHEA aynı zamanda bir nörosteroid olduğu için, nongenomik mekanizmalar ile çalışan sinir sistemi üzerinde spesifik etkilerinin olabileceği olasılığı da bulunmaktadır. Nörosteroidler, kastrasyon ve adrenaletomiden sonra beyin ve sinirlerde persistan bulunan steroidlerdir. Bu nedenle, bu steroidler kolesterolden nöral sentez yoluyla üretilirler. DHEA'nın hayvanlarda (ratlarda) beyin nörotransmisyonu üzerine olan invitro ve invivo etkileri dökümanite edilmiş ve ayrıca hipotalamik ve kortikal astrositlerin DHEA'yı T ve E₂'ye dönüştürebildikleri gösterilmiştir.

İnsanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada, serum DHEA veya DHEAS düzeyleri ile birçok fizyolojik fonksiyon ve hastalığın birlikteliği dökümanite edilmiştir. Birkaç yeni çalışmada, DHEA'nın yararlı olduğu durumlar çok iyi bir şekilde tanımlanmış bulunmaktadır.(34-37) Bununla birlikte, daha önce tartışıldığı gibi, adrenal yetmezliğe eşlik eden psikolojik ve cinsel semptomlar hariç tutulursa, ED tedavisinde DHEA suplementasyon tedavisinin uzun süreli kullanımı ve güvenilirliği henüz tam olarak ortaya konmuş değildir. Bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Aromataz inhibitörleri ile erektil disfonksiyon tedavisi

Erkeklerde yaşla birlikte hipogonadizm prevalansı artmakta ve birçok organ ve sistemde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Son yıllarda piyasaya sürülen kısa etkili jel ve uzun etkili enjektelerde Testosteron (T) preparatları ile yaşlı erkeklerdeki hipogonadizm başarı ile tedavi edilmekte-

dir. Ancak yine de bu ilaçların başta prostat olmak üzere birçok organ ve sistem üzerindeki emniyetleri ile ilgili kuşku- lar devam etmektedir. Ayrıca bu T preparatlarının E₂'ye aromatize olmaları nedeniyle, E₂ ile ilgili yan etkileri ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle son zamanlarda az sayıda yapılan çalışmalarda TDS tedavisinde aromataz inhibitörleri denenmiş ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada, araştırmacılar bir aromataz inhibitörü olan Anastrozol (Arimidex® 1mg)'un 60 yaş ve üzeri, hafif-orta derecede hipogonadizmi olan erkeklerdeki gonadal steroid hormonları, vücut kompozisyonu ve gücü ile prostat emniyeti ile ilgili parametreleri üzerindeki etkilerini plasebo kontrollü, çift-kör ve randomize bir şekilde irdelemişlerdir. Bir yıllık Anastrozol tedavisi sonucunda serum T düzeyi %50 artmış, serum E₂ düzeyi %20 azalmış, ancak vücut kompozisyonunda ve gücünde, PSA düzeylerinde, BPH semptomlarında, hematokrit ve kan lipid düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu tedavinin avantajları; kolay kullanımı (günde tek bir tablet), jinekomasti ve kardiyovasküler yan etkiler gibi östrojenik yan etkilerinin az olması ve prostatik yan etkilerin olmaması olarak sıralanmıştır. Ancak 3. aydan sonra T artışının belli sınırlarda kalması ve daha fazla yükselmemesi anastrozole direnç gelişebileceği kuşkusunu uyandırmaktadır. Ayrıca E₂ düzeyinin düşmesinin sağlık açısından ne gibi sonuçlar doğuracağı bilinmemesi de, bu tedavi yönteminin bir handikapı olarak durmaktadır.

Anastrozol tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların hemen hepsine hafif-orta derecede hipogonadizmi olan hastaların dahil edilmesi, bu tedavi yönteminin diğer eksik kalan bir yönüdür. Yazarlar, anastrozol ile ilgili bundan sonra yapılacak çalışmalara ağır hipogonadizmi olan hastaların dahil edilmesini ve uzun dönemde E₂ eksikliğine bağlı olarak ne gibi yan etkilerin gelişebileceğinin araştırılması gerektiğini önermektedirler.(38)

Kaynaklar

1. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. Arch Intern Med 2006;166:1660-5.
2. Aytac IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int 1999;84:50-6.
3. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Adams D, McNamara DB, Abdel-Mageed AB, Kadawitz PJ, Hellstrom WJG. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores nitric oxide synthesis and erectile function in streptozotocin diabetic rats. J Urol 2003;169:1911-7.
4. Johnson AR, Jarow JP. Is routine endocrine testing of impotent men necessary? J Urol, 1992;147:1542-3.
5. Roumequere T. Rationale for androgens and erectile dysfunction in 2006. Eur Urol 2006;50:898-900.
6. Buvat J, Boujaoude G. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction. World J Urol, 2006;24:657-67.
7. Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman JM, Kim YC, Tan HM, Torres LO. Endocrine aspects of men sexual dysfunction. (In Sexual Medicine), pp:345-81, 2003.

8. Carani C, Bancroft J, Granata A, Del Rio G, Marrama P. Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity, and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17:647-54.
9. Traish AM, Park K, Dhir V, Kim NN, Moreland RB, Goldstein I. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology*. 1999;140:1861-8.
10. Traish AM, Munarriz R, O'Connell L, Choi S, Kim SW, Kim NN, Huang YH, Goldstein I. Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl*. 2003;24:381-7.
11. Seftel AD. Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment. *J Urol*. 2003;169:1999-2007.
12. Glina S. Erectile dysfunction and testosterone. *The Journal of Men's Health and Gender*, 2004;1:407-12.
13. Traish AM, Toselli P, Jeong SJ, Kim N. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency. *J Androl*. 2005;26:242-8.
14. Traish AM, Kim N. Weapons of penile smooth muscle destruction: androgen deficiency promotes accumulation of adipocytes in the corpus cavernosum. *Aging Male*. 2005;8:141-6.
15. Armagan A, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Dose-response relationship between testosterone and erectile function: evidence for the existence of a critical threshold. *J Androl*. 2006 Jul-Aug;27:517-26.
16. Yildiz O, Seyrek M, Irkilata HC, Yildirim I, Tahmaz L, Dayanc M. Testosterone might cause relaxation of human corpus cavernosum by potassium channel opening action. *Urology*. 2009;74:229-32.
17. Rogers RS, Graziottin TM, Lin CM, Kan YW, Lue T. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats. *Int J Impot Res*. 2003;15:26-37.
18. Traish AM, Kim NN. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sexual Med* 2005;2:759-70.
19. Penson DF, Ng C, Cai L, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Androgen and pituitary control of penile nitric oxide synthase and erectile function in the rat. *Biol Reprod* 1996;55:567-74.
20. Marin R, Escrig A, Abreu P, Mas M. Androgen-dependent nitric oxide release in rat penis correlates with levels of constitutive nitric oxide synthase isoenzymes. *Biol Reprod*. 1999;61:1012-6.
21. Reilly CM, Stopper VS, Mills TM. Androgens modulate the alpha-adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. *J Androl*. 1997;18:26-31.
22. Isidori AM, Gianetta E, Greco EA. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2005;63:280-93.
23. Buvat J, Boujaoude G. Testosterone replacement therapy in the aging man. *J Men's Health Gender*. 2005;2:396-9.
24. Aversa A, Isidori AM, Spera G. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:632-8.
25. Shabsigh R, Kaufman JM et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658-63.
26. Channer K, Dumas C. Prospective evaluation of the effects of testosterone therapy in hypogonadal men with type 2 diabetes or metabolic syndrome: demographic analysis of TIMES2 study. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4:164-8.
27. Bhasin S, Cunnigham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1995-2010.
28. Buvat J. Who would benefit from testosterone therapy? Reviews and Reports in ISSM Website. February 2009.
29. Yassin A, Saad F. Improvement of sexual functions in men with late onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med*. 2007;4:497-501.
30. Saad F, Grahl AS, Aversa A, Yassin AA, Kadioglu A, Moncada I, Eardley I. Effects of testosterone on erectile function: implications for the therapy of erectile dysfunction. *BJU Int*. 2007;99:988-92.
31. Tsujimura A, Takada S, Matsuoka Y, Hirai T, Takao T, Miyagawa Y, Net al. Is discontinuation of hormone replacement therapy possible for patients with late-onset hypogonadism? *Int J Urol*. 2008 May 8.
32. Palumbo F, Bettocchi C, Selvaggi FP, Pryor JP, Ralph DJ. Sildenafil: efficacy and safety in daily clinical experience. *Eur Urol* 2001;40:176-80.
33. Gooren L. The role of testosterone in erectile function and dysfunction. *JMHG* 2006;3:292-8.
34. Liu D, Jia H, Holmes DI, Stannard A, Zachary I. Vascular endothelial growth factor-regulated gene expression in endothelial cells: KDR-mediated induction of Egr3 and the related nuclear receptors Nur77, Nurr1, and Nor1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:2002-7.
35. Johnson MD, Bebb RA, Sirrs SM. Uses of DHEA in aging and other disease states. *Ageing Res Rev*. 2002;1:29-41.
36. Zwain IH, Yen SS. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology*. 1999;140:880-7.
37. Williams MR, Ling S, Dawood T, Hashimura K, Dai A, Li H, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:176-81.
38. Sherri-Ann M. Burnett-Bowie, Kristen C. Roupenian, Melissa E. Dere, Hang Lee, Benjamin Z. Leder. Effects of Aromatase Inhibition in Hypogonadal Older Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Clinical Endocrinology* 2009;70:116.