

# Odense Androgen Study

Læge Torben Leo Nielsen, læge Kristian Wraae, overlæge Kim T. Brixen, afdelingslæge Marianne Andersen & overlæge Claus Hagen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M

Gennem hele voksenlivet sker der en gradvis svækkelse af kroppens fysiologiske funktioner. For nogle, ellers raske ældre, vil dette kompromittere et uafhængigt liv. Intervention, der kan begrænse et funktionstab, vil være ønskelig set fra den ældres synsvinkel, men synes også at være velbegundet ud fra en både medmenneskelig og samfundsøkonomisk betragtning. Ikke mindst set i lyset af de næste årtiers store ændringer i befolkningssammensætningen.

Androgen substitution til mænd med klinisk oplagt hypogonadisme er velindiceret. I en række tværsnitsstudier og enkelte longitudinelle studier af midaldrende og ældre mænd har man dokumenteret jævnt faldende koncentrationer af androgener med stigende alder [1-3]. De ændringer i fysiske funktioner, som kan observeres under aldring, ligner ofte de ændringer, der ses ved hypogonadisme. Derfor er der stor fokus på substitutionsbehandling med androgener til midaldrende og ældre mænd. I USA er salget af testosteronpræparater stærkt stigende [4]. Denne udvikling foregår, selv om: 1) det er uklart, om testosteron (T) hos ældre er en sundhedsmarkør, en aktør eller begge dele [5], 2) evidensen for gavnlige effekter er sparsom [6], 3) det er uafklaret, hvilke androgener (eller østrogener), der er biologisk aktive i forskellige væv [6], 4) androgener i hidtidige studier næsten aldrig er kvantificeret med præcise ekstraktionsanalyser [7, 8], 5) diagnostik på baggrund af serumkoncentrationer muligvis ikke kan stå alene, fordi molekylærbiologiske forhold omkring mediering af androgeners effekter på f.eks. receptorniveau også spiller en rolle [5], og 6) langtidsbivirkninger f.eks. i form af karcinogenese og udvikling af aterosklerose er ukendte [5, 8].

Resultaterne fra The Million Women Study og Women's Health Initiative har vist, at profylaktisk behandling af store befolkningsgrupper kan få alvorlige konsekvenser, når dokumentationen for langtidseffekterne er manglende eller misvisende.

Fysiske ændringer i relation til aldring og androgener er bedst undersøgt for muskel-, knogle- og fedtvæv.

## Muskler

Tab af muskelmasse, muskelstyrke og effektudviklingsevne (power) med aldring betegnes sarkopeni. Tabet er størst efter 50-60-årsalderen og mest udtalt for muskelpower. I det til

dato største (n=96) og længstvarende (36 mdr.) randomiserede, placebokontrollerede studium af ældre, raske og ikkehypogonade mænd fandt man ingen effekt af T-substitution på muskelstyrke, selv om muskelmasse og subjektiv vurdering af fysisk kapacitet bedredes.

## Knogler

I nyere studier er det vist, at androgener har indirekte effekt på knogler via aromatisering til østrogener. En direkte effekt er også sandsynlig, da funktionen af androgenreceptoren er positivt associeret til knoglemineraltæthed (BMD). Klinisk kontrollerede forsøg har vist, at langtidsbehandling af hypogonade mænd med T mindsker knogleresorptionen, øger markører for knoglenydannelse og øger BMD. *Behre et al* viste således, at 36 måneders T-substitutions-behandling af hypogonade mænd normaliserede BMD efter 18-24 måneders behandling. Ingen studier har kunnet vise en reduktion i incidens af fraktur under T-substitution.

## Fedtmasse, metabolisk syndrom og kardiovaskulære risikofaktorer

Den totale og viscerale fedtmasse stiger med alderen. Overvægt er relateret til øget mortalitet i form af cancer, det metaboliske syndrom, type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom. Fedtmassen reduceres betydeligt hos raske, ikkehypogonade, ældre mænd under T-substitution. Resultaterne fra epidemiologiske studier tyder på, at det endogene T-niveau er negativt associeret til visceral fedtmasse, type 2-diabetes og risiko for kardiovaskulær sygdom. Det findes ingen randomiserede undersøgelser, der belyser, om T-substitution har effekt på hårde endepunkter som død og kardiovaskulære events.

## Formål og muligheder med befolkningsundersøgelsen

Det overordnede formål med Odense Androgen Study er at gennemføre to populationsbaserede kohorteundersøgelser af henholdsvis yngre og ældre mænd. Undersøgelserne skal bidrage til en bedre forståelse af samspillet mellem aldring, androgener og mænds sundhed. Sundhed vurderes med parametre som muskelmasse, knoglemineraltæthed, total og visceral fedtmasse, metabolisme, fysisk præstationsevne, seksualfunktion og livskvalitet. Der er i litteraturen beskrevet nedsatte androgenniveauer ved flere kroniske sygdomme, overvægt og misbrug (hash, alkohol eller anabolske steroider). For begge kohorter ønsker vi, at: 1) definere en referencepopulation af raske, non-obese mænd uden misbrug, 2) identificere tilstande og livsstil associeret med reducerede androgenniveauer, 3) fastlægge referenceintervaller for totale, frie og biotilgængelige niveauer af androgener (testosteron, an-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

drostendion, dihydrotestosteron) og østrogener (østradiol og østron), 4) identificere de kønshormoner, som bedst afspejler følgende effektparametre: muskelmasse, knoglemineraltæthed, fedtmasse, lipid- og glukosemetabolisme, muskelstyrke, muskelpower, iltoptagelse, seksualfunktion og livskvalitet og 5) undersøge betydningen på effektparametrene af polymorfier i androgenreceptorgenet.

Desuden er det formålet at sammenligne de to kohorter for at undersøge, om aldersbetingede reduktioner i androgener ledsages af tilsvarende ændringer i effektparametrene. En sådan sammenligning er specielt interessant mellem de to kohorters referencepopulationer, da dette kan belyse, om reducerede androgenniveauer hos ældre mænd kan tilskrives alder per se eller snarere overvægt, livsstil og sygdom.

### Design og materiale

Studiet består af to populationsbaserede kohorter. Inklusionen af den unge kohorte (783 mænd i alderen 20-29 år) er afsluttet. Eksklusionskriterierne var ukontrolleret kronisk lidelse, malign sygdom eller stofmisbrug. Initialt blev der udsendt et spørgeskema til 3.000 tilfældigt udtrukne, fynske mænd, hvorfra 2.042 brugbare besvarelser blev returneret. Disse mænd matchede hele aldersgruppen demografisk og blev inviteret til at deltage i undersøgelsen. De 783 mænd, der ønskede at deltage, matchede de 2.042 mænd mht. civilstatus, postnummer, uddannelse, beskæftigelse, kronisk sygdom, medicinering, tobaksrygning, fysisk aktivitet og *body mass index* (BMI). Den ældre kohorte (600 mænd i alderen 60-74 år) vil blive inkluderet og undersøgt i løbet af 2004.

### Metoder

En komplet metodebeskrivelse vil være for omfattende her, men en orientering om dataindsamlingen gives nedenfor.

Blodprøver tages kl. 8-10, mens patienten er fastende. Androgener og østrogener kvantificeres med ekstraktionsanalyse og med et kommercielt immunoassay. Desuden måles værdier for thyroideastimulerende hormon, alaninaminotransferase, bindingsproteiner, insulin, glukose, lipider, leptin, adiponektin, ghrelin, vækstfaktorer, knoglemarkører og hæmatokrit.

DNA: Genetiske undersøgelser af androgenreceptoren og andre receptorer, enzymer og faktorer med relation til kropssammensætning og metabolisme.

Glukokortikoidmetabolisme: Aktivitet af *11β-hydroxysteroid-dehydrogenase* (11β-HSD) undersøges i døgnurinopsamlinger.

Spørgeskemaer: Sundhedsprofil, seksualfunktion, fysisk aktivitet og medicinsk anamnese.

Registerdata: Fødselsvægt fra Fødselsregisteret (eksisterende for den unge kohorte).

Objektivt: Herunder testes volumina, gynækomasti, blodtryk, BMI, sagittal-, talje- og hoftemål.

Fysiske test: Isometrisk muskelstyrke, muskelpower og hoppehøjde bestemmes med specielt udstyr. Direkte og in-

direkte iltoptagelse måles med en cykeltest på ergometercykel.

DEXA- og MR-skanning: Fedtmasse, fedtfri masse og BMD undersøges med DEXA-skanning. Visceralt og subkutant fedt samt den aksiale muskulatur bestemmes på multiple, abdominale snit med MR-skanning.

Dataanalyse: I multivariatanalyse af associationer mellem androgener og diverse effektparametre inddrages livsstil og sygdom, ligesom der bør tages højde for, at mange endokrine systemer og flere andre faktorer kan påvirke hinanden indbyrdes. F.eks. er visceral adipositas associeret til ændringer i mange andre hormoner, faktorer og enzymaktiviteter såsom insulin, leptin, ghrelin, kortisol, adiponektin, *sex hormone binding globulin* (SHBG), insulinlignende vækstfaktor-1, væksthormon, aromatase- og 11β-HSD-aktivitet.

Når flere faktorer kan interagere med hinanden, er det analytisk set problematisk at definere en afhængig og flere uafhængige variable, som i traditionel multipel regression. Spørgsmålet om »hønen og ægget« vil hele tiden spøge, ligesom interaktion mellem diverse parametre for livsstil og sygdom kan volde problemer. Derfor anvendes, ud over multipel regression, også analysemetoden Principal Component Analysis [9]. Denne metode kan rumme samtlige variable »sideordnet« og giver grafisk overblik over, hvilke variable der er relaterede, hvilken styrke relationerne har, samt hvilke variable som især betinger stor variation i data. Specielt vil metoden være robust med henblik på at belyse relation mellem aldring og androgenniveau. Som sidegevinst er metoden i sig selv hypotesegenererende, eftersom ukendte eller ikke formodede associationer afdækkes.

### Begrænsninger og perspektiver

Studiets design tillader ikke at konkludere kausalt. Derfor er det videre perspektiv followup på kohorterne og interventionsstudier med T-substitution. Desuden håber vi, at vores viden om androgener, aldring og mænds sundhed kan integreres med molekylærbiologisk viden om genetiske polymorfiers betydning for androgens virkninger. Dette vil betyde, at indikationerne for substitutionsbehandling af ældre mænd med androgener kan træffes på et videnskabeligt, evidensbaseret grundlag.

Guldstandard for kvantificering af androgener indebærer en ekstraktionsfase og kromatografi, så dissociation mellem androgener og SHBG sikres, og interferens med andre steroidhormoner undgås. Dette er ikke tidligere udført på store materialer, fordi ekstraktionsanalyser er yderst tids- og resursekrævende. I Odense Androgen Study benyttes både ekstraktionsanalyse og et kommercielt immunoassay. Såfremt associationerne mellem androgener og diverse effektparametre viser sig at være metodeafhængige, vil dette få betydning for kommende undersøgelser og for tolkningen af tidligere studier.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

## Status

Internationalt er der enighed om, at behandling af ældre mænd, der ikke er klinisk hypogonade, er eksperimentel og fortsat bør foregå i klinisk kontrollerede studier [5, 10]. Specielt savnes der randomiserede interventionsstudier over T-substitution med styrke til at vurdere risiko for neoplasi og udvikling af kardiovaskulær sygdom [8].

Korrespondance: *Torben Leo Nielsen*, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, Kløvervænget 6, 3., DK-5000 Odense C. E-mail: TLN33@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 12. marts 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser. Følgende personer takkes for en stor hjælp i forbindelse med undersøgelserne: Projektgruppe (ud over forfattere): læge *Pernille Hermann*, læge *Anette Fløgstad* og læge *Dorte Glintborg*, Endokrinologisk afdeling M, Odense Universitetshospital.

Molekylærbiologiske undersøgelser: professor *Moustapha Kassem*, Klinik for Molekylær Endokrinologisk Behandling, Odense Universitetshospital. Hormonanalyser: professor *Egil Haug*, Hormonlaboratoriet, Aker Universitetssykehus, Oslo, Norge, læge *Jan Frystyk*, Medicinsk Forskningslaboratorium, Århus Sygehus, og mag.scient. *Paul Bennett*, Hormonlaboratoriet, Statens Serum Institut, København.

Statistisk rådgivning: ph.d. *Lars Nørgaard*, Mejeri- og Levnedsmiddelinstitutet, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Frederiksberg.

MR-skanning: overlæge *Joan Solgaard Sørensen*, radiograf *Jette Sanchez* og radiograf *Winnie Most*, Rygforskningscentret, Syddansk Universitet, Ringø.

Billedanalyse, MR-skanning: ph.d. *Rasmus Larsen*, Center for Informatik og Matematisk Modulering, Danmarks Tekniske Universitet, Kgs. Lyngby.

DEXA-skanning: bioanalytiker *Kirsten Westermann*, bioanalytiker *Donna Arbuckle*, bioanalytiker *Bente Tøt*, bioanalytiker *Rikke Kiilsholm* og bioanalytiker *Anette Riis Madsen*, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital. Rådgivning om fysisk testning af unge og ældre mænd: cand.scient. *Lars Johansen*, Team Danmarks Testcenter, Syddansk Universitet, Odense, cand.scient.

*Thue Kvorning*, exam.scient. *Karsten Froberg*, Institut for Idræt og Biomekanik, Syddansk Universitet, Odense, og ph.d. *Lis Puggaard*, Center for Anvendt og Klinisk Træningsvidenskab, Syddansk Universitet, Odense.

Desuden takkes for økonomisk støtte fra: World Anti-Doping Agency (WADA), Lausanne, Schweiz, Novo Nordisk A/S, Kulturministeriet, Fonden til Lægevidenskabens Fremme, Klinisk Institut, Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Syddansk Universitet, Universitetets Forskningsfond, Syddansk Universitet og Overlægerådets Legatudvalg, Odense Universitetshospital.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

## Litteratur

1. Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-98.
2. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31.
3. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:573-7.
4. Barrett-Connor E, Bhasin S. Time for (more research on) testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:501-2.
5. Liverman CT, Blazer DG. Testosterone and aging: clinical research directions. Washington DC: Institute of Medicine, The National Academies Press, 2004.
6. National Institute on Ageing Advisory Panel. Special Report: Report of National Institute on Ageing Advisory Panel on Testosterone Replacement in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4611.
7. Taieb J, Mathian B, Millot F et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003;49:1381-95.
8. Matsumoto AM, Bremner WJ. Serum testosterone assays – accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:520-4.
9. Esbensen K. Multivariate data analysis in practice. 5th ed. Camo Process AS, Oslo, 2001.
10. Nieschlag E, Bhasin S, Kaufman JM et al. Testosterone: action, deficiency, substitution. 3rd ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2004.

## Den Danske Sygeplejerskekohorte 1993-2003

Sygeplejerske Yrsa Andersen Hundrup, overlæge Erik B. Obel, sociolog Niels Kristian Rasmussen & forskningsprofessor Morten Grønbæk

I løbet af 1980'erne og 1990'erne påviste man i fortrinsvis amerikanske studier, at brug af hormonsubstitution efter menopause (HRT) kunne reducere antallet af hoftebrud med ca. 40% og reducere hyppigheden af hjerte-kar-sygdom med 40-50%. Det gav håb om, at det var muligt at forebygge to af de største folkesygdomme blandt kvinder efter menopause: osteoporose og aterosklerose, men i slutningen af 1990'erne kom den første store undersøgelse der viste, at kvinder der brugte HRT, havde øget risiko for at få brystkræft [1].

Den Danske Sygeplejerskekohorte blev primært etableret for at belyse, om den i Danmark meget udbredte brug af kom-

binationen af østrogen og gestagen har samme forebyggende effekt som østrogen alene på osteoporose og hjerte-kar-sygdomme, samt at undersøge, i hvilket omfang dette HRT-regimen øger risikoen for brystkræft. I denne artikel beskrives danske sygeplejerskers hormonbrug i 1993, og hovedresultaterne af de tre undersøgelser, der belyser gevinst og risiko ved brug af hormoner i forhold til hjerte-kar-sygdom, brystkræft og osteoporose, præsenteres.

### Studiepopulation

Kohorten omfatter alle danske kvindelige sygeplejersker over 44 år, som i 1993 var aktive eller passive medlemmer af Dansk Sygeplejeråd og bosiddende i Danmark. Sygeplejersker blev valgt, fordi de med deres faglige baggrund måtte formodes at kunne give sikre helbredsoplysninger om sig selv, herunder oplysninger om sygdomme og medicinbrug. Der blev ud-