

Efeitos Cardiovasculares da Testosterona

Otávio C. E. Gebara, Núbia W. Vieira, Jayson W. Meyer, Ana Luisa G. Calich, Eun J. Tai, Humberto Pierri, Mauricio Wajngarten, José M. Aldrighi

São Paulo, SP

Com o envelhecimento há um incremento na prevalência de doenças cardiovasculares¹. Paralelamente, ocorre redução progressiva na concentração sérica dos hormônios sexuais masculinos, sendo que nas faixas etárias mais avançadas a testosterona é reduzida em, aproximadamente, 15 a 20%² dos indivíduos. Os receptores de androgênios distribuem-se amplamente nos tecidos vasculares, como a aorta, vasculatura periférica e células atriais e ventriculares³. Dessa forma, é possível supor que os hormônios sexuais no homem exerçam influência no desenvolvimento das doenças cardiovasculares.

Fisiologia e farmacologia da testosterona - A testosterona, principal andrógeno da circulação, é responsável pelo desenvolvimento e manutenção das características sexuais masculina e do estado anabólico de tecidos.

Biosíntese - A testosterona é sintetizada a partir do colesterol (fig. 1) por uma seqüência de cadeias enzimáticas dentro das células de Leydig, localizadas no interstício do testículo maduro⁴. O colesterol utilizado para a síntese de testosterona pode ser obtido pelas células de Leydig por síntese "DE NOVO", predominantemente, através de esteres de colesterol armazenados na matriz intracelular ou a partir de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) colesterol extracelular⁴. A secreção testicular de testosterona é modulada, principalmente, pelo hormônio luteinizante e a conversão de colesterol em pregnolona na mitocôndria das células de Leydig são feitas pelo complexo enzimático de clivagem da cadeia de colesterol do citocromo P450, localizado na membrana mitocondrial⁵. A alta concentração testicular promove uma elevada concentração local e um rápido turnover intracelular de testosterona⁵.

Secreção - A testosterona é secretada durante três épocas da vida: 1) no primeiro trimestre da vida intra-uterina, transitoriamente; 2) na vida neonatal e 3) continuamente após a puberdade. O nível de testosterona produzido pode ser calculado pela depuração metabólica, pela média dos níveis de testosterona circulante, por diferença arteriovenosa testicular ou pela taxa de fluxo testicular.

Metabolismo - Uma pequena porcentagem da testosterona é convertida em metabólitos, biologicamente ativos, em determinados tecidos; entretanto, a maioria é convertida em metabólitos inativos, excretados pelos rins e vias biliares. A testosterona é convertida, pela 5-alfa-redutase, em dihidroepiandrosterona na próstata, mais efetivamente, e em menor extensão na pele e no fígado⁶. A dihidroepiandrosterona é o mais ativo agonista dos receptores de testosterona, que por aromatização, é também convertida em estradiol em menor proporção. No cérebro, a aromatização da testosterona em estradiol tem um importante efeito na regulação da secreção de gonadotrofina e na função sexual e, nos demais tecidos, a importância da aromatização na mediação do efeito da testosterona ainda não está claro.

A inativação da testosterona ocorre predominantemente no fígado. A rápida metabolização hepática da testosterona leva a baixa biodisponibilidade oral e a curta duração, quando injetada por via venosa.

Regulação - A secreção testicular de testosterona é regulada, primariamente, pela secreção de hormônio luteinizante pela pituitária, a qual estimula a esteroidogênese nas células de Leydig, aumentando o substrato para sua formação e regulando o fluxo sanguíneo testicular. O hormônio do crescimento (GnRH) hipotalâmico é secretado episodicamente, controlando a secreção de hormônio luteinizante, e a testosterona, por sua vez, exerce retro-alimentação (*feedback*) negativa, inibindo a secreção de GnRH⁶.

Envelhecimento e hormônios sexuais masculinos - Os níveis de hormônios sexuais masculinos sofrem alterações com o envelhecimento, independentemente da presen-

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas e Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
Correspondência: Otávio C. E. Gebara - InCor - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - 05403-000- São Paulo, SP - E-mail: carotavio@uol.com.br
Recebido para publicação em 11/4/01
Aceito em 18/7/01

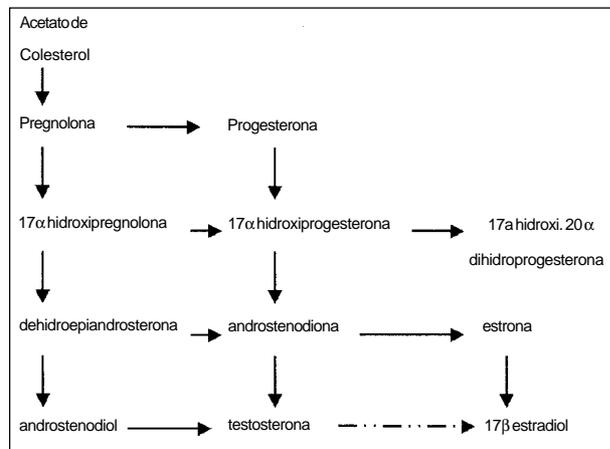


Fig. 1 – Biossíntese de testosterona. A testosterona é sintetizada a partir do colesterol por uma seqüência de cadeias enzimáticas dentro das células de Leydig, localizadas no interstício do testículo maduro.

ça de doenças específicas⁷. É ainda controverso se essas alterações hormonais correlacionam-se ao processo de formação de placas de aterosclerose. Embora a maioria dos hormônios sofra alterações com o processo de envelhecimento masculino, alguns, como estradiol, cortisol/corticosteróides e a dihidrotestosterona não mostram qualquer oscilação⁷. Entretanto, os metabólitos da dihidrotestosterona (androstenediol e androstenediona) apresentam-se reduzidos nos pacientes idosos⁷.

As concentrações séricas de hormônio luteinizante e hormônio folículo estimulante parecem se elevar com o avançar da idade⁷. A prolactina, assim como, testosterona e dehidroepiandrosterona, apresentam-se reduzidas, desconhecendo-se o motivo⁷.

Dentre os hormônios que sofrem alterações com o envelhecimento, deve-se enfatizar a diminuição das frações isoladas de testosterona livre e total. Após os 50 anos, a concentração sérica de testosterona apresenta queda de 1% ao ano (fig. 2)². Outros fatores como o genético, o tabagismo, a obesidade e o alcoolismo explicam também essa queda².

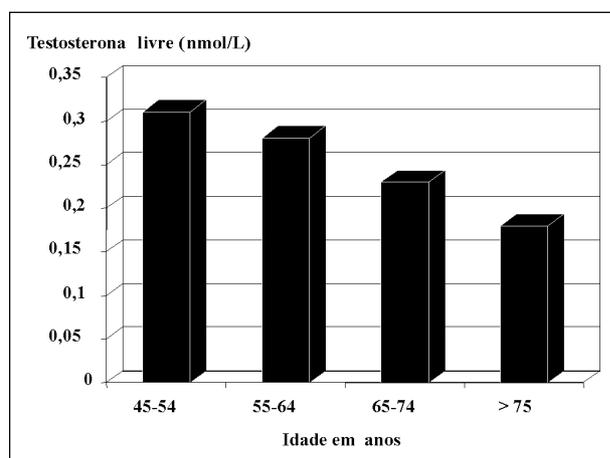


Fig. 2 – Níveis séricos de testosterona livre em relação a idade. Observamos uma queda gradativa dos níveis séricos de testosterona livre após os 45 anos de idade.

Deve ser ressaltado que com o processo do envelhecimento, o hipogonadismo é relatado em 7% em homens com menos de 60 anos e 20% após os 60 anos², mostrando, que as quedas de dihidroepiandrosterona e DHEAS no idoso são ainda mais importantes que o próprio hipogonadismo, podendo atingir níveis menores do que 30% dos valores basais após a quinta década de vida².

Nem todas as alterações metabólicas de envelhecimento decorrem isoladamente da redução dos níveis hormonais, mas também da diminuição do número de receptores, resultando em respostas inadequadas dos órgãos-alvos. Além do mais, a concentração sérica de testosterona, por exemplo, pode se associar a outros hormônios não sexuais, como a leptina e a melatonina, responsáveis, respectivamente, pela distribuição de gordura pelo corpo e pelo sono².

Efeitos da testosterona no sistema cardiovascular

Função ventricular - O efeito anabólico do andrógeno no músculo esquelético é também evidente no coração. A relação da testosterona com a função ventricular foi sugerida em estudo experimental com ratos gonadectomizados⁸. Após a orquiectomia, observou-se redução da massa corpórea e do peso cardíaco, além de uma significativa redução do débito cardíaco, da pressão sistólica de pico, da fração de ejeção e do consumo de oxigênio miocárdio⁸. A alteração da função cardíaca associou-se à redução da atividade da miosina ATP-ase atribuída a uma deficiência de testosterona⁸. A resposta de cultura de miócitos em contato com testosterona foi a hipertrofia das células musculares mediada por um receptor específico de andrógeno⁹. Outro estudo mostrou que a administração por três meses de decanoato de nandrolona em ratos, leva a uma diminuição da complacência ventricular esquerda sem induzir hipertrofia¹⁰.

Anker e cols.¹¹ mostraram a importância das mudanças hormonais na caquexia cardíaca em portadores de insuficiência cardíaca, sugerindo que a síndrome da insuficiência cardíaca progride para caquexia cardíaca se o balanço normal entre o catabolismo e o anabolismo estiver alterado. Os portadores de caquexia cardíaca tinham baixos níveis séricos de dihidroepiandrosterona.

Em estudo feito em portadores de insuficiência cardíaca classe funcional III e IV da *New York Heart Association* (NYHA), hospitalizados, observou-se que após utilização do balão contrapulsor de aorta houve melhora da função cardiovascular acompanhada de melhora dos níveis séricos de testosterona, efeito esse abolido com a regressão na melhora da função ventricular após o uso prolongado do contrapulsor¹².

Função vascular - A diminuição da formação de placas ateroscleróticas na aorta devido à ação da testosterona já foi observada. Esse resultado sugeriu uma ação direta da testosterona no endotélio e em células musculares lisas de vasos, levando ainda a relaxamento dos vasos por mecanismos endotélio-dependentes ou independentes⁹. Além disso,

vasodilatação também causada pela testosterona foi comprovada em pequenas artérias humanas¹³. Ademais, estudos recentes em humanos mostraram que altas doses de testosterona endovenosa promovem aumento do fluxo sanguíneo na artéria braquial de pacientes com doença coronariana com baixos níveis de testosterona sérica¹⁴.

Recentemente, Rosano e cols.¹⁵ apresentaram redução da isquemia ao esforço após administração aguda de testosterona endovenosa em pacientes com doença coronariana e níveis baixos de testosterona (fig. 3). Em outro estudo, a administração de testosterona por via transdérmica, por período mais prolongado (12 semanas), manteve o efeito anti-isquêmico observado nos estudos agudos¹⁶.

Lípides - Existe controvérsia na literatura sobre os efeitos dos hormônios sexuais masculinos nos níveis de lípides plasmáticos. A maior incidência de doença coronariana no sexo masculino e a diminuição dos níveis de HDL colesterol na puberdade masculina, induzem a classificação do andrógeno como um fator de risco para as doenças cardíacas. Entretanto, existe uma clara discrepância entre os resultados dos estudos de corte transversal e os estudos clínicos controlados, quanto à associação dos níveis de andrógenos e lípides. Dentre 30 estudos com corte transversal, 18 relataram redução na concentração de testosterona e/ou dihidroepiandrosterona(S) em pacientes coronariopatas, quando comparados com pessoas normais, 11 observaram níveis similares desses andrógenos em ambos os grupos e apenas um relatou níveis mais baixos de dihidroepiandrosterona(S) no grupo controle¹⁷.

A associação positiva entre níveis de testosterona e HDL colesterol também já foi comprovada em diversos estudos clínicos¹⁸⁻²⁰. No entanto, é importante notar que tanto os níveis de HDL colesterol quanto os de testosterona podem ser influenciados por múltiplos fatores, tais como doenças associadas, estilo de vida, e fatores como, índice de massa corpórea, distribuição de gordura e relação cintura quadril²¹. Geralmente, fatores que diminuem os níveis de HDL colesterol também diminuem os níveis de testosterona²¹.

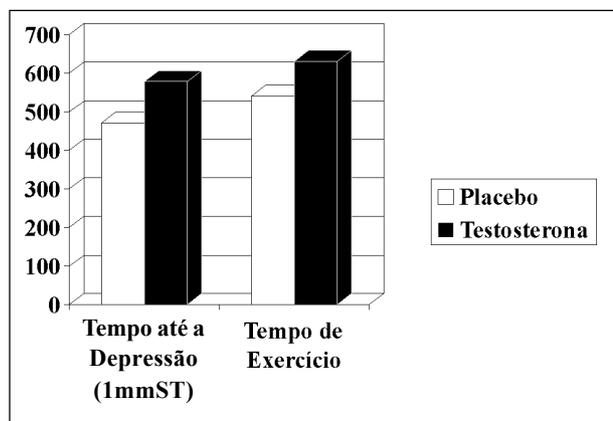


Fig. 3 - Efeito da terapia de reposição de testosterona sobre a isquemia miocárdica induzida pelo esforço. Observa-se um aumento no tempo de exercício, assim como do tempo para deflagrar uma depressão de um milímetro no segmento ST após um esforço.

A terapia de reposição hormonal com andrógenos em idosos mostrou-se benéfica em relação ao metabolismo de lipídeos, devida à diminuição dos níveis de colesterol total e LDL colesterol²². Porém, nesse estudo não foram observadas alterações significantes nos níveis de HDL colesterol. Recentemente, um estudo demonstrou aumento dos níveis de HDL colesterol após injeções endovenosa de testosterona em um grupo de pacientes²³.

Um possível efeito inibidor da oxidação do LDL colesterol, mediado por dihidroepiandrosterona, também pode representar um papel positivo do andrógeno na prevenção da aterosclerose²⁴.

Dessa forma, conclui-se que a maioria das evidências suporta um possível efeito benéfico da reposição de andrógenos sobre os lípides plasmáticos, com diminuição dos níveis de LDL colesterol e elevação de HDL colesterol.

Hemostasia - Há evidências de que as doenças tromboembólicas e infarto do miocárdio em homens com hipogonadismo são mediados por baixa atividade fibrinolítica²⁵. A testosterona aumenta a atividade do sistema fibrinolítico e a atividade da antitrombina III²³. Baixos níveis de testosterona sérica estão associados a aumento nos níveis do inibidor do ativador tecidual do plasminogênio 1 (PAI-1) em diversos trabalhos²⁵⁻²⁷. A terapia com andrógeno nesses pacientes foi responsável pela normalização da hemostasia²⁸. Estudo recente relatou uma ação pró-coagulante da testosterona devido ao aumento da atividade dos receptores de tromboxane A²³.

Embora a maioria dos trabalhos citados atribua à testosterona um efeito anti-trombótico, o abuso de anabolizantes esteróides pode levar a um predomínio do efeito trombogênico das plaquetas sobre o efeito fibrinolítico.

Metabolismo de carboidratos - A associação entre andrógenos e níveis de insulina e glicose no plasma foi avaliada em diversos estudos. Dentre esses, três relataram uma associação inversa entre os níveis de testosterona total e a concentração de insulina²⁹⁻³¹. Entretanto, esses estudos apresentam limitações, pois os níveis de testosterona total não refletem sua atividade. Outro estudo relatou a associação negativa entre testosterona total, testosterona livre e dihidroepiandrosterona-SO (4) em relação à concentração de insulina em homens. A testosterona total e a livre também apresentaram relação inversa com a concentração de glicose³².

A situação em modelos animais, usando ratos, é menos clara. Ratos castrados apresentam aumento da resistência à insulina, que pode ser melhorada através da administração de baixas doses de testosterona. Entretanto, o tratamento com doses altas de testosterona piorou a resistência a insulina³³.

Terapêuticas - O objetivo de terapia de reposição de andrógeno é reproduzir ações fisiológicas de testosterona endógena, geralmente para o tempo de vida restante do paciente, pois os distúrbios produzidos são na maioria irrever-

síveis. Esta terapia de reposição deve ser eficiente, segura, acessível e barata.

Indicações - A principal indicação da reposição hormonal é o tratamento de hipogonadismo, com o objetivo de restaurar libido, função sexual e bem-estar. O tratamento com andrógeno previne também osteoporose, melhora a acuidade mental e restaura a níveis normais os hormônios de crescimento, especialmente em idosos³⁴. Além disso, é utilizada para casos inespecíficos como tratamento de anemia causada por insuficiência renal ou medular, câncer de mama positivo para receptor de estrógeno, angioedema hereditário e doenças musculares³⁵. Porém, a utilização de testosterona para esses tratamentos inespecíficos é considerada obsoleta devido à existência de tratamentos mais específicos para aquelas doenças³⁵.

Preparações de testosterona comumente usadas

Injetável - As fórmulas injetáveis são feitas de base oleosa, permitindo assim liberação lenta de testosterona, e a base de éster, que permite rápida liberação de testosterona livre na circulação. Os andrógenos administrados por via parenteral não mostram padrões circadianos normais de testosterona sérica³⁴.

O cipionato de testosterona deve ser administrado a cada 10 a 21 dias para manter níveis adequados³⁴. Níveis suprafisiológicos são alcançados, aproximadamente, 72h após a administração dessas fórmulas³⁴. A queda de testosterona continua por 14 a 21 dias, alcançando o nível basal, aproximadamente, no dia 21³⁴: a) cipionato de testosterona - nome comercial: deposteron®, testiormina, dose: 50-400mg a cada 2 a 4 semanas; b) etanoato de testosterone - não é disponível no Brasil; c) associação - nome comercial: durateston®, dose: 1ml da solução a cada 3 semanas.

Oral - Estas fórmulas são rapidamente metabolizadas no fígado, podendo não atingir e manter níveis séricos satisfatórios de andrógeno. As fórmulas disponíveis no mercado são altamente hepatotóxicas. Além disso, esses andrógenos alquilados podem causar aumento de LDL e diminuição de HDL, reconhecidos fatores de risco para doenças cardiovasculares.

O undecanoato de testosterona não é hepatotóxico e é eficaz para manter níveis sorológicos de testosterona dentro dos limites fisiológicos. Porém, tem curta duração e pode resultar em níveis suprafisiológicos de dihidrotestosterona e raramente efeitos colaterais gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia), tornando-a uma medicação de segunda escolha, exceto nos casos em que as terapias parenterais devem ser evitadas.

A metiltestosterona, é uma medicação oral sintética não hepatotóxica, mas raramente usada devido à necessidade de múltiplas doses diárias, conhecimento farmacológico insuficiente e potência limitada³⁵. a) fluoximesterona: não é disponível no Brasil; b) metiltestosterona: não é disponível no Brasil; c) undecanoato de testosterona - nome co-

mercial: androxon®, dose: 120-160mg diariamente, durante 2 a 3 semanas. A dose subsequente é de 40 a 120mg/dia.

Adesivo transdérmico de testosterona (ainda não está disponível no Brasil) - A terapia com adesivo é a mais cara, mas a mais próxima do nível fisiológico³⁴. Requer aplicação diária e aumenta desproporcionalmente níveis sanguíneos de dihidrotestosterona, devido à redução 5a de testosterona pelos folículos pilosos e fibroblastos durante a sua passagem transdérmica³⁵.

Os adesivos transdérmicos aplicados na pele escrotal devem ser grandes o suficiente para permitir a absorção, enquanto os adesivos menores na pele não escrotal necessitam de reforços na absorção, que podem ser potencialmente irritantes³⁵. Os adesivos são colocados antes de dormir com o seu pico no começo da manhã. Os adesivos escrotais mantêm níveis normais de testosterona e estradiol, mas alto nível de dihidrotestosterona, como resultado de alta concentração de 5-alfa-redutase na pele escrotal³⁴.

Testosterona gel (ainda não está disponível no Brasil) - O gel de testosterona é usado na Europa e, recentemente, aprovado para uso nos EUA. É eficiente, mas tem o risco de transferir andrógeno para as parceiras de pacientes. Reprodz variações fisiológicas diurnas de testosterona observadas em homens normais³⁵.

A absorção de testosterona para a corrente sanguínea continua durante todo o intervalo de 24h e se aproxima de concentração sérica estável em 2 a 3 dias de dose³⁶.

Quando o tratamento com o gel de testosterona é interrompido após atingir nível estável, a testosterona sorológica mantém-se nos níveis normais durante 24 a 48h, mas retorna a níveis pré-tratamento após 50 dias, contados a partir da última aplicação³⁶.

A dose inicial recomendada de gel de testosterona 1% é 5g (para liberar 50mg de testosterona) aplicada uma vez por dia na pele limpa e seca dos ombros, braços e/ou abdome, não devendo ser aplicada nos genitais. Se a resposta clínica for insatisfatória com essa concentração, a dose pode ser aumentada para 7,5 ou 10g³⁶.

Efeitos colaterais - Os efeitos indesejados da terapêutica de reposição androgênica se devem principalmente ao uso inadequado e/ou a hepatotoxicidade.

Uso inadequado - O abuso de andrógeno pode produzir distúrbios de comportamento por sua ação estimulante sobre a atividade mental e física. Foram relatados casos de aumento incontrolável de libido e de frequência de ereção, além de seborréia, acne, ganho de peso por efeito anabolizante na massa muscular e retenção de fluido, ginecomastia, alopecia, aumento de pêlos no corpo, mudança de timbre de voz. Esses dois últimos são efeitos irreversíveis, enquanto os anteriores são reversíveis com a suspensão de tratamento³⁵.

Hepatotoxicidade - É um efeito colateral incomum produzido apenas por andrógeno 17- α -alquilados. As fórmulas orais, dérmicas e injetáveis sem metiltestosterona são seguras para o uso. Os tumores hepáticos relacionados

ao uso de andrógeno incluem adenoma e carcinoma. Portanto, em tratamentos prolongados com andrógeno 17- α -alquilado, são recomendáveis exames clínicos regulares e monitoramento de função hepática³⁵.

Doenças cardiovasculares - Acredita-se que níveis baixos de testosterona estão associados a alterações desfavoráveis de triglicérides e colesterol HDL reconhecidos fatores de risco para doenças cardiovasculares ateroscleróticas.

Próstata: A testosterona promove crescimento de adenocarcinoma estabilizado. Porém não se sabe se a testosterona promove o desenvolvimento de câncer de próstata³⁴.

Contra-indicações e precauções:

Contra-indicação absoluta: câncer de próstata e de mama³⁵.

Precaução - Evitar andrógenos 17 alquilados orais por causa da sua absorção inadequada e toxicidade³⁵ em: homens idosos que são submetidos ao tratamento podem ter disfunções sexuais intoleráveis e aumento de obstrução prostática³⁵; mulheres na idade reprodutiva, principalmente aquelas que necessitam de voz profissionalmente, pois essa alteração é irreversível³⁵; pacientes epiléticos sensíveis a esteróides sexuais³⁵; pacientes com insuficiência renal, cardíaca ou hipertensão grave³⁵; homens com apnéia obstrutiva de sono, porque pode piorar com a reposição de andrógeno^{35,37-38}; pacientes idosos tratados com andrógeno apresentam maior risco de desenvolver hiperplasia e carcinoma de próstata³⁵.

Monitoramento - Os principais métodos bioquímicos disponíveis para monitorar o tratamento incluem hemoglobina (aumenta de 1,0 a 2,0g/l quando a dose de andrógeno é adequada), testosterona circulante e níveis de gonadotropina (em homens com hipogonadismo hipergonadotrópico), além de controle lipídico e pressão sanguínea para evitar doenças cardiovasculares ateroscleróticas³⁵.

Perspectivas futuras - Há várias evidências que levam a crer que a terapia de reposição androgênica possa ser efetivamente usada em várias condições para promover a saúde e o bem-estar.

As indicações clássicas para essa terapia relacionam-

se a casos de homens com hipogonadismo primário ou secundário, puberdade tardia, anemia aplástica e aquela secundária a insuficiência renal crônica, trauma, queimaduras, tumores e doenças infecciosas.

Atualmente, as aplicações inéditas são voltadas ao combate de alterações provocadas por envelhecimento e obesidade visceral associadas à síndrome metabólica³⁸. Além disso, pode também ser empregado para contracepção masculina, em que se usa um composto progestacional (para suprimir a espermatogênese) e testosterona (é aplicada através de implantes ou injeções intramusculares), a fim de manter libido e função de glândulas sexuais acessórias. Porém, alguns efeitos colaterais, como ganho de peso, ginecomastia e complicações fisiológicas limitam a disseminação do seu uso³⁹.

Como os medicamentos atuais de testosterona produzem níveis de hormônio não fisiológicos, tem sido feito esforço para desenvolver novos métodos de tratamento, a fim de atingir níveis mais fisiológicos de hormônio e promover maior tolerabilidade e intensidade de ação nos tecidos-alvo. Em alguns países, esses novos métodos já estão disponíveis³⁸.

Há novos avanços na terapia com adesivos de testosterona. Com o objetivo de fornecer reposição fisiológica para mulheres com produção de testosterona diminuída, foi desenvolvido TMTDS (*testosterone matrix transdermal system*), que ainda continua em fase de aperfeiçoamento e avaliação clínica⁴⁰.

Outros exemplos de novas aplicações clínicas de testosterona são: androderm (adesivo) no tratamento de adolescentes masculinos com beta-talassemia; androderm no tratamento de homens HIV+; TMTDS no tratamento de mulheres HIV+⁴⁰.

A utilização da terapêutica de reposição androgênica com o potencial de prevenção e tratamento de afecções cardiovasculares ainda está em fase inicial, com estudos mostrando resultados promissores quanto ao metabolismo lipídico e diminuição de isquemia miocárdica. Estudos clínicos controlados com número suficiente de pacientes são necessários para investigar sua promissora aplicação.

Referências

1. Goldberg RJ. Coronary Heart Disease: Epidemiology and Risk Factors. In: Ockene IS and Ockene JK. (eds). Prevention of Coronary Heart Disease. First Edition. Boston/Toronto/London: Little, Brown and Company, 1992: 3-40.
2. Morales A, Heaton JPW, Carson CC. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. J Urology 2000; 163: 705-12.
3. Ruizeveld Winter JA, Trapman J, Vermey M, et al. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. J Histochem Cytochem 1991; 39: 927-36.
4. Knobil E, Neill J. The physiology of reproduction. New York: Raven Press, 1988: 975-98.
5. Vermeulen A. Androgens and male senescence. In: Neischlag E, Behre HM (eds). Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 261-76.
6. Veldhuis JD, Carlson ML, Johnson ML. The pituitary gland secretes in bursts: appraising the nature of glandular secretory impulses by simultaneous multiple-parameter deconvolution of plasma hormone concentrations. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 84: 7686-90.
7. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1016-25.
8. Schaible TF, Malhotra A, Siabrone G, Scheuer J. The effects of gonadectomy on left ventricular function and cardiac contractile proteins in male and female rats. Circ Res 1984; 54: 38-49.
9. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause replacement on cardiovascular function. Cardiovasc Res 2000; 46: 28-49.
10. Trifunovic B, Norton GR, Duffield MJ, et al. An androgenic steroid decreases left ventricular compliance in rats. Am J Physiol 1995; 268: 1096-105.
11. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation 1997; 96: 526-34.
12. Noirhomme P, Jacquet L, Underwood M, El Khoury G, Goenen M, Dion R. The effect of chronic mechanical circulatory support on neuroendocrine activation in patients with end-stage heart failure. Eur J Cardio thoracic Surg 1999; 16: 63-7.

13. Webb CM, Adamson DL, Zeigler D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 437-9.
14. Ong PGL, Patrizi G, Chong WCS, et al. Testosterone enhances flow-mediate brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 85: 14-7.
15. Rosano GMC, Leonardo F, Pagnotta P, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 1666-70.
16. English KM, Steeds RP, Jones H, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation* 2000; 102: 1906-11.
17. Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review. *Atherosclerosis* 1996; 125: 1-13.
18. Nordoy A, Aakvaag, Thele D. Sex hormones and high density lipoproteins in healthy males. *Atherosclerosis* 1979; 34: 431-6.
19. Gutai J, LaPorte R, Kuller L, et al. Plasma testosterone, high density lipoprotein cholesterol and other lipoprotein fractions. *Am J Cardiol* 1981; 48: 897-902.
20. Dai WS, Gutai GP, Kuller LH, et al. Relation between plasma high-density-lipoprotein cholesterol and sex hormone concentration in men. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1259-63.
21. Bagatell CJ, Bremner WJ. The effects of aging and testosterone on lipids and cardiovascular risk: therapeutic perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3340-1.
22. Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska SJ, et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121: 35-43.
23. Shapiro J, Christiana J, Frishman WH. Testosterone and other anabolic steroids as cardiovascular drugs. *Am J Ther* 1999; 6: 167-74.
24. Kalilla A, Lehouxb JG, Wagnerac RJ, et al. Dehydroepiandrosterone protects low density lipoprotein against peroxidation by free radicals produced by γ -radiolysis of ethanol-water mixtures. *Atherosclerosis* 1998; 136: 99-107.
25. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24: 147-55.
26. Yang XC, Jing TY, Resnick LM, Phillips GB. Relation of hemostatic risk factors for coronary heart disease and to sex hormones in men. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 467-71.
27. Medras M, Jankowska E. Testosterone and atherosclerosis in males during andropause. *Pol Merkuriusz Lek* 1999; 6: 205-7.
28. Villemur B, Truche H, Pernod G, et al. Leg ulcer and Klinefelter syndrome. *J Mal Vasc* 1995; 20: 3: 215-8.
29. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Effect of obesity and body distribution on sex hormones and insulin in men. *Metabolism* 1991; 40: 101-4.
30. Simon D, Preziosi Z, Barret-Connor E, et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men. *Diabetologia* 1992; 35: 173-7.
31. Phillips G. Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity. *Metabolism* 1993; 42: 116-20.
32. Haffner SM, Valdez RA, Mikkonen L, et al. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentration are associated with increased insulin and glucose concentration in nondiabetic men. *Metabolism* 1994; 43: 599-603.
33. Holmång A, Björntorp P. The effects of testosterone on insulin sensitivity in male rats. *Acta Physiol Scand* 1992; 146: 505-10.
34. Unimed Pharmaceuticals, Inc.: AndroGel. Proposed Labeling Text. Physician Package Insert. Center for Drug Evaluation and Research reference Guide. Electronic Orange Book 2001: 1-82. <http://www.fda.gov>
35. Mazer NA. New clinical applications of transdermal testosterone delivery in men and women. *J Control Release* 2000; 65: 303-15.
36. Foss GL. Clinical administration of androgens. *Lancet* 1939; 1: 502-4.
37. Tenover JS. Androgen administration to aging men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 877-92.
38. Bardin SW, Swerdloff RS, Santen RJ. Androgens: risks and benefits. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 4-7.
39. Bagatell CJ, Bremner WJ. Drug therapy: androgens in men - uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334: 707-14.
40. Bhasin S. Androgen treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1221-5.