

# Déficit androgénique : effet de la substitution sur la composition corporelle

Jean Marc KUHN

Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

## RÉSUMÉ

L'inflation de la masse grasse contrastant avec une réduction de la masse maigre, représente un des stigmates de l'hypogonadisme masculin. Des modifications similaires sont observées au cours du vieillissement, phase de l'existence également marquée par le déclin de la fonction testiculaire. L'androgénothérapie substitutive de l'adulte atteint d'un hypogonadisme avéré permet d'inverser cette tendance en stimulant la synthèse protéique, notamment musculaire, effet qui se traduit par un gain de masse et de forces du muscle squelettique. A l'inverse, cette thérapeutique, inhibe l'utilisation tissulaire des lipides, en particulier par le tissu adipeux viscéral, avec ses conséquences de réduction de la masse grasse. Compte tenu de l'analogie existant entre conséquences du vieillissement d'une part et de l'hypogonadisme masculin de l'adulte d'autre part il était tentant d'évaluer l'intérêt d'un traitement par androgènes à doses substitutives chez l'homme âgé atteint d'un déficit androgénique lié à l'âge. La dizaine d'études qui ont inclus peu ou prou des hommes de plus de 65 ans confortent le concept de bénéfice d'une telle thérapeutique en termes de composition corporelle, bénéfique qu'ils peuvent tirer d'une restauration de leur taux de testostérone plasmatique dans la fourchette normale de l'adulte jeune.

**Mots clés :** Composition corporelle, vieillissement, androgènes, masse grasse, masse maigre.

## I. INTRODUCTION

Le testicule de l'homme adulte produit testostérone, Delta4 androstènedione, androstènedione, DHEA et son sulfate et une petite quantité de dihydrotestostérone (DHT) et d'estradiol.

Sécritée dans le courant systémique, la testostérone se lie pour l'essentiel à des protéines de transport (testostérone-estradiol binding globulin [TeBG] et albumine). 2 % de la testostérone mesurable dans le plasma correspond à la forme libre considérée comme la seule biologiquement active. Le taux de testostérone total n'est donc qu'un reflet très indirect de l'activité androgénique réelle car largement tributaire des fluctuations du taux des protéines porteuses. Modifications circadiennes et circannuelles du taux du stéroïde ajoutent leur note aux fluctuations des taux plasmatiques. Enfin, de nombreux facteurs (stress, médicaments, etc...) sont susceptibles d'altérer plus ou moins intensément la sécrétion endocrine testiculaire.

Les effets périphériques de la testostérone nécessitent le passage de sa forme libre à travers la membrane cellulaire puis sa liaison à un récepteur spécifique. Dans certains tissus, l'action ne peut être exercée qu'après transformation en DHT par une 5 alpha réductase ou pour d'autres cibles à l'aromatisation en 17 bêta estradiol.

La sécrétion endocrine du testicule est sous la dépendance de la LH hypophysaire qui stimule la production de testostérone et d'estradiol. Ces deux stéroïdes rétrorégulent négativement la sécrétion de GnRH hypothalamique, rétrocontrôle qui implique la mise en jeu de mécanismes

Correspondance :

Jean Marc KUHN, Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, 1 rue de Germont, 76031 ROUEN Cédex

intermédiaires parmi lesquels le système opioïdérique hypothalamique est une pièce incontournable.

À l'âge adulte, les effets physiologiques des androgènes ont pour objectif le maintien de l'androgénisation et des effets anaboliques acquis pendant la période pubertaire. Par leur action neurotrophe la testostérone ou ses dérivés interviennent directement sur la libido. Par ailleurs, l'androgène maintient la trophicité des organes génitaux externes et exerce un rôle facilitateur sur la vasodilatation des corps caverneux. Enfin, à concentration cinquante fois plus importante dans les testicules que dans le plasma, ce stéroïde semble jouer un rôle fondamental dans l'initiation et le maintien de la spermatogenèse en conjonction avec l'action de la FSH hypophysaire.

## II. INFLUENCE DE L'ÂGE

En dehors de tout contexte pathologique ou de prise médicamenteuse, la sénescence s'accompagne de nombreuses modifications de l'équilibre androgénique. Le taux de testostérone se réduit [11] parallèlement à la diminution de la clairance métabolique du stéroïde [26]. La réduction progressive de la testostérone émise avec l'âge a été mise en évidence par l'étude de cohortes d'hommes en bonne santé. Ainsi, si 1 % des hommes de 40 ans ont un taux de testostérone inférieur à la limite inférieure de la normale de l'adulte, la proportion s'élève à plus de 20 % après 60 ans [28]. Le taux de TeBG subit une ascension anti-parallèle à la réduction du taux de testostérone total. En conséquence, la fraction libre de la testostérone est réduite d'au moins 50 % entre 25 et 75 ans [7].

Les récepteurs androgéniques ont une répartition hétérogène dans l'organisme. Leur concentration est la plus élevée dans les organes génitaux et leurs glandes annexes. La concentration tissulaire en récepteurs androgéniques décroît également avec l'âge. Conjointement à la diminution du taux circulant des stéroïdes actifs, la réduction de la densité du système de réception a pour conséquence une diminution de la concentration tissulaire en androgènes avec l'âge [6]. L'élévation du taux du TeBG et la réduction de l'utilisation périphérique de la testostérone sont deux des facteurs qui interviennent dans la chute de la clairance métabolique du stéroïde [26].

Le taux de DHT plasmatique est peu modifié avec l'âge alors que l'aromatation en estradiol s'élève [21] vraisemblablement en relation avec l'accroissement de la masse grasse. Enfin, la DHEA, androgène circulant pondéralement le plus important, voit son taux se réduire des trois quarts entre 25 et 75 ans.

## III. MECANISMES IMPLIQUES DANS LES MODIFICATIONS LIÉES À L'ÂGE

La réduction de l'activité endocrine du testicule liée à l'âge répond à plusieurs mécanismes physiopathologiques.

Il existe indiscutablement une réduction primaire de la fonction testiculaire. L'élévation progressive du taux de LH et la réduction de la réponse sécrétoire à la stimulation par hCG observée chez l'homme âgé par rapport à l'homme jeune [12] en sont la traduction. La réduction du nombre de cellules de Leydig serait le support histologique de cette atteinte testiculaire primaire [17].

L'altération de la sécrétion gonadotrope est également en cause [18]. La normalité de la réponse hypophysaire à des doses physiologiques de GnRH, sont en faveur d'une implication hypothalamique dans ces processus [10]. Les altérations complexes de la sécrétion de GnRH hypothalamique (indirectement reflétées par les fluctuations du taux de LH) pourraient être dues à une augmentation de la sensibilité hypothalamique à l'action du recontrôle négatif exercé par les stéroïdes sexuels chez l'homme âgé par rapport à ce qui est observé chez l'homme jeune [7, 30].

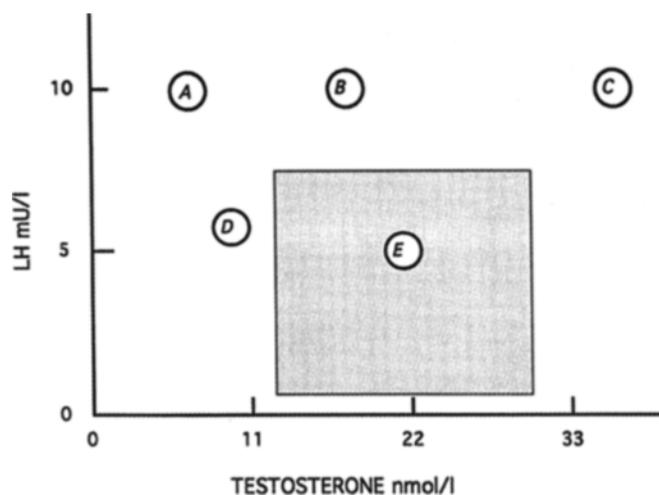
Ces modifications de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire ont une intensité très variable d'un individu à l'autre. Elles ne sont par ailleurs pas systématiques puisqu'une proportion non négligeable d'hommes âgés conservent des taux de stéroïdes sexuels circulants dans les normes de l'adulte jeune. Par ailleurs, lorsqu'elles existent, elles s'inscrivent dans un contexte plus général de modifications de l'équilibre hormonal liées à l'âge. La réduction de la sécrétion de GH et d'IGF-1 en témoigne. Enfin l'évaluation de l'équilibre androgénique de l'homme âgé doit bien entendu tenir compte du contexte médicamenteux et pathologique éventuellement associé.

## IV. DEFINITION DE L'HYPOANDROGENIE

La définition biologique de l'hypo-androgénie de l'homme âgé est une question clé. D'elle dépendra l'attitude thérapeutique. La référence doit-elle être la norme de la testostéronémie de l'adulte jeune ou au contraire la fourchette des valeurs normales rapportées à l'âge ? Quel critère utiliser : testostéronémie totale, LH, TeBG, testostéronémie biodisponible, testostéronémie libre ? En pratique, plusieurs situations sont envisageables. Elles reposent sur une analyse combinée des symptômes cliniques et biologiques. On peut considérer qu'il existe une hypo-androgénie quand :

- il existe des symptômes cliniques rattachables à un hypogonadisme associés à une testostéronémie totale inférieure à la limite basse de la norme de l'adulte jeune soit moins de 3 ng/ml (11  $\mu$ mol/l).
- il existe une baisse du taux de testostérone totale ou libre associée à une franche élévation du taux de LH ( $N < 10$  mU/ml) (Figure 1).
- il existe des symptômes cliniques rattachables à un hypogonadisme et la testostéronémie biodisponible ou libre est située au dessous de la valeur seuil de l'adulte jeune (testostérone libre  $< 0,07$  ng/ml ou 0,25 nmol/l).

## VI. EFFET DES ANDROGENES SUR LA COMPOSITION CORPORELLE



*Figure 1 : Exemples d'interprétation de la mesure combinée de LH et testostéronémie totale. En grisé la zone des valeurs physiologiques de l'homme adulte normal. A, B et C = Hypogonadismes primaires, D = Hypogonadisme hypogonadotrope ou association d'un hypogonadisme primaire à une inertie gonadotrope (profil observable chez l'homme âgé) ou abaissement du taux de Testostérone-estradiol binding globulin (TeBG ou SHBG), E = Homme adulte à fonctions gonadotrope et testiculaire normales.*

Dans ces diverses situations, la pertinence de la mise en route d'une androgénothérapie substitutive doit se discuter à titre curatif ou préventif une fois les contres indications écartées.

## V. CONSEQUENCES DE L'HYPOANDROGENIE

L'hypo-androgénie liée à l'âge a pour traduction clinique un ensemble de symptômes analogues à ceux observés chez l'homme jeune atteint d'un hypogonadisme congénital ou acquis. Dans cet ensemble symptomatique peut s'inscrire une modification de la composition corporelle. Avec l'âge, la masse maigre (notamment musculaire) se réduit avec au contraire augmentation de la proportion de la masse grasse, notamment viscérale [28]. La substitution androgénique de l'homme hypogonadique élève la masse maigre [9], augmente la force musculaire et la synthèse protéique du muscle squelettique. Parallèlement, la graisse viscérale se réduit. Si le bénéfice en terme de gain de masse maigre et de réduction de masse grasse d'une androgénothérapie d'un authentique hypogonadisme ne paraît pas discutable, il faut néanmoins garder présent à l'esprit que d'autres facteurs sont des déterminants associés de ces modifications chez l'homme âgé (notamment la réduction de la sécrétion de GH et celle de l'activité physique).

Dans une étude pilote menée chez l'homme normal Bhasin et al. [2] ont démontré que des doses supra physiologiques d'androgènes augmentaient la masse maigre, la masse musculaire et la force musculaire d'autant plus efficacement que ce traitement s'accompagnait d'un entraînement musculaire. Il n'a par contre jamais été démontré clairement que des doses supra physiologiques d'androgènes amélioreraient les performances athlétiques.

Chez l'homme hypogonadique, des doses substitutives d'androgènes augmentent clairement la masse maigre, réduisent la masse grasse [3, 22]. Dans le même esprit, une androgénothérapie substitutive a été proposée chez des hommes atteints d'un syndrome d'immunodéficience acquis associé à un hypogonadisme. Des doses substitutives d'androgènes élèvent la masse maigre (au profit de l'anabolisme musculaire) réduisent la masse grasse sans modification sensible du poids total [4].

Une dizaine d'études menées depuis 1992, évaluant les effets de l'androgénothérapie substitutive sur la composition corporelle ont inclus des patients âgés de plus de 50 ans. Population incluse, nombre de patients, modalité de la thérapeutique et type de l'essai, critères biologiques d'inclusion et durée de l'étude sont mentionnés dans le tableau 1. Il est important de souligner d'une part que le seuil de testostéronémie permettant l'inclusion dans l'étude est variable d'un essai l'autre et que d'autre part le nombre de patients de plus de 65 ans ne représente pour la majorité des études qu'une minorité des sujets inclus.

L'étude de Sih [20] porte exclusivement sur des hommes de plus de 65 ans mais le nombre de sujets traités est relativement réduit (N = 15). Par contre, l'étude de Snyder [22] est celle qui apparaît la plus conséquente pour permettre de tirer des conclusions au moins préliminaires. En effet cette étude a inclus une centaine de patients de plus de 65 ans observés pendant 3 ans.

Les résultats de chacune de ces études en terme de modification de masse maigre et de masse grasse, d'influence sur la force musculaire (aux membres supérieurs [FM Grip] ou du membre inférieur [FM Leg]) sont résumés dans le tableau 2.

De l'ensemble de ces travaux on peut tirer un certain nombre de conclusions cohérentes sur l'effet de l'androgénothérapie substitutive sur la composition corporelle de l'homme hypogonadique quel que soit son âge. La restauration d'un taux physiologique d'androgènes :

- accroît la masse maigre et plus spécifiquement la masse musculaire,

**Tableau 1 : Essais cliniques évaluant les effets de l'androgénothérapie sur la composition corporelle et/ou la force musculaire chez l'homme et incluant pour partie ou totalité des hommes âgés de plus de 65 ans. Sont mentionnés, le type de l'étude, le nombre de sujets, la durée de l'étude et le critère biologique (testostérone) d'inclusion dans l'étude.**

		<b>AGE</b>	<b>Testostérone</b>	<b>Traitement</b>	<b>N patients</b>	<b>Temps (mois)</b>
Tenover	1992	>57 ans	<13,5 nmol/l	Vs Placebo	13	3
Marin	1993	>50 ans	<13,5 nmol/l	vs Placebo	33	8
Morley	1993	>55 ans	<13,5 nmol/l	Ouvert	8	3
Urban	1995	M = 67 ans	<16 nmol/l	Ouvert	6	1
Katznelson	1996	M = 57 ans	<10.4 nmol/l	Ouvert	36	18
Slh	1997	> 65 ans	<10.4 nmol/l	Vs Placebo	17/15	12
Hajjar	1997	M = 72 ans	<11 nmol/l	Vs placebo	31/27	24
Snyder	1999	>65 ans	12,3± 2,7 nmol/l	Tpatch vs Placebo	96	36
Urban	2000	>60 ans	<11.3 nmol/l	Vs Placebo		6
Wang	2000	16-68 ans	<10.4 nmol/l	TE vs Tpatch	227	6

**Tableau 2 : Essais cliniques évaluant les effets de l'androgénothérapie sur la composition corporelle et/ou la force musculaire chez l'homme et incluant pour partie ou totalité des hommes âgés de plus de 65 ans. Sont mentionnés, les effets anaboliques (+), de réduction (-) ou l'absence d'effet mesurable (NC) sur la masse grasse, la masse maigre, la force musculaire au niveau du membre supérieur (FM grip) ou inférieur (FM leg).**

		<b>AGE</b>	<b>M grasse</b>	<b>M maigre</b>	<b>F.M. Grip</b>	<b>F.M. Leg</b>
Tenover	1992	>57 ans	NC	+	NC	
Marin	1993	>50 ans	-	NC	-	
Morley	1993	>55 ans	NC		+	
Urban	1995	M = 67 ans			+	+
Katznelson	1996	M = 57 ans	-	+		
Slh	1997	> 65 ans	+		+	
Hajjar	1997	M = 72 ans		urée/créat -		-
Snyder	1999	>65 ans	-	+	NC	NC
Urban	2000	>60 ans	-	+	+	+
Wang	2000	16-68 ans	-	+	+	+

- réduit la masse grasse,
- augmente la force musculaire tant au niveau des membres supérieurs qu'inférieurs.

L'extrapolation de ces résultats à la seule population d'hommes âgés, doit être néanmoins prudente compte tenu des limites déjà signalées d'hétérogénéité du choix du critère biologique de sélection et du mélange dans la plupart des études d'hommes hypogonadiques de moins ou de plus de 65 ans.

## VII. MECANISMES D'ACTION DES ANDROGENES SUR LA COMPOSITION CORPORELLE

Les mécanismes biologiques impliqués dans ces changements de composition corporelle liés à la restauration d'un taux physiologique d'androgènes ont été approchés dans plusieurs études effectuées *in vivo* ou *in vitro*.

Évaluant la synthèse protéique musculaire à l'aide de la leucine marquée au carbone 13, Brodsky [5] a montré, en réalisant des biopsies musculaires avant et au cours du traitement d'un hypogonadisme, que l'anabolisme protéique était accru par l'androgénothérapie substitutive. Cet accroissement de la synthèse protéique s'effectue essentiellement au profit du muscle. Une étude similaire, effectuée chez 6 hommes hypogonadiques avant et au cours d'une substitution androgénique, a permis d'obtenir des résultats identiques [15].

Cet effet stimulant de la synthèse protéique semble relever directement de l'effet génomique des androgènes. Sheffield-Moore [19] a montré que l'administration à court terme d'Oxandrolone stimulait la synthèse protéique d'hommes jeunes par le biais très vraisemblable d'une élévation de la concentration du récepteur androgénique dans les tissus cibles.

Parallèlement à l'induction d'un accroissement de la masse maigre, la substitution androgénique s'accompagne d'une diminution de la masse grasse. La leptine, peptide adipocytaire est un marqueur plasmatique évoluant parallèlement à la masse grasse totale de l'organisme. La leptinémie est plus élevée chez l'homme hypogonadique que chez l'homme normal. La substitution androgénique d'hommes hypogonadiques est suivie d'un retour du taux de leptine plasmatique dans les valeurs de l'homme adulte à fonction testiculaire normale [1, 8] attestant biologiquement de la réduction de la masse grasse au cours du traitement. Marin [13] a étudié l'assimilation des triglycérides dans le tissu adipeux viscéral d'une part, sous cutané d'autre part, chez des hommes devant subir une intervention abdominale. Ces patients, qui ont accepté la réalisation de prélèvements de tissu adipeux dans ces deux sites ont été évalués soit sans traitement préalable soit après injection de 250 mg d'Enanthate de testo-

stérogène par voie intra-musculaire 5 jours avant l'intervention. Cette étude montre que l'androgène administré réduit de façon tout à fait significative l'assimilation des triglycérides (évalués grâce à l'ingestion préalable d'acide oléique marqué) dans le tissu adipeux abdominal alors que celle-ci n'est absolument pas modifiée dans le tissu sous-cutané. Cette étude pilote montre donc l'impact préférentiel de l'androgène sur la graisse viscérale qui pourrait donc être spécifiquement réduite au cours de la substitution androgénique de l'hypogonadisme.

## VIII. CONCLUSION

**L'hypogonadisme s'accompagne indiscutablement de modifications de la composition corporelle qui s'apparentent à ce que l'on peut observer chez l'homme âgé : réduction de la masse maigre et augmentation de la proportion de masse grasse.**

**Les différentes études menées pour évaluer les effets de l'androgénothérapie substitutive d'hommes hypogonadiques sur la composition corporelle donnent des résultats cohérents. La restauration d'un taux physiologique d'androgènes augmente la masse maigre par stimulation de l'anabolisme protéique musculaire et réduit la masse grasse, sans doute avec une action préférentielle sur l'adipocyte viscéral.**

**Les résultats concernant plus spécifiquement les effets d'une androgénothérapie substitutive sur la composition corporelle de l'homme âgé vont dans le même sens. Il faut néanmoins souligner que la dizaine d'études qui se sont penchées sur ce sujet n'incluent, à l'exception d'une seule, qu'un nombre modeste d'hommes de plus de 65 ans avec des définitions variables du seuil de testostéronémie permettant l'inclusion dans l'essai. Néanmoins, les résultats de l'étude prospective randomisée, réalisée par Snyder [22] chez une centaine d'hommes de plus de 65 ans suivis pendant 3 ans étaient bien le bénéfice que peut apporter une supplémentation androgénique sur la composition corporelle de l'homme qui a dépassé ce seuil d'âge.**

## RÉFÉRENCES

1. BEHRE H.M., KLIESCH S., LEIFKE E., LINK T.M., NIESCHLAG E.: Longterm effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82 :2386-2390.
2. BHASIN S., STORER T.W., BERMAN N., CALLEGARI C., CLEVINGER B., PHILLIPS J., BUNNELL T.J., TRICKER R., SHIRAZI A., CASABURI R.: The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N. Engl. J Med*, 199, 335: 1-7.
3. BHASIN S., STORER T.W., BERMAN N., YARASHESKI K.E., CLEVINGER B., PHILLIPS J., LEE W.P., BUNNELL T.J.,

- CASABURI R.: Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82: 407-413.
4. BHASIN S., STORER T.W., ASBEL-SETHI N., KILBOURNE A., HAYS R., SINHAHIKIM I., SHEN R., ARVER S., BEALL G.: Effects of testosterone replacement with a nongenital, transdermal system, Androderm, in human immunodeficiency virus-infected men with low testosterone levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83 :3155-3162.
  5. BRODSKY I.G., BALAGOPAL P., NAIR K.S. : Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men - a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81: 3469-3475.
  6. DESLYPERE J.P., VERMEULEN A.: Influence of age on steroid concentration in skin and striated muscle in women and in cardiac muscle and lung tissue in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60: 648-653.
  7. DESLYPERE J.P., KAUFMAN J.M., VERMEULEN T., VOGELAERS D., VANDALEM J.L., VERMEULEN A.: Influence of age on pulsatile luteinizing hormone release and responsiveness of the gonadotrophs to sex hormone feedback in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 64: 68-73.
  8. JOCKENHOVEL F., BLUM W.F., VOGEL E., ENGLARO P., MULLERWIELAND D., REINWEIN D., RASCHER W., KRONE W.: Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997 ; 82 : 2510-2513.
  9. KATZNELSON L., FINKELSTEIN J.S., SCHOENFELD D.A., ROSENTHAL D.I., ANDERSON E.J., KLIBANSKI A.: Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 4358-4365.
  10. KAUFMAN J.M., GIRI M., DESLYPERE J.P., THOMAS G., VERMEULEN A.: Influence of age on the responsiveness of the gonadotrophs to luteinizing hormone-releasing hormone in males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 72: 1255-1260.
  11. KENT J.Z., ACONE A.B. : Plasma -androgens and aging. In ; Vermeulen A, Exley D (eds) *Androgens in normal and pathological conditions*. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1966, 31-55.
  12. LONGCOPE C. : The effect of human chorionic gonadotropin on plasma steroid levels in young and old men. *Steroids* 1973, 21: 583-592.
  13. MARIN P., LONN L., ANDERSSON B., ODEN B., OLBE L., BENGTTSSON B.A., BJORNTORP P. : Assimilation of triglycerides in subcutaneous and intraabdominal adipose tissues *in vivo* in men: effects of testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81: 1018-1022.
  14. MARIN P., HOLMANG S., GUSTAFSSON C., JONSSON L., KVIST H., ELANDER A., ELDH J., SJOOTROM L., HOLM G., BJONTORP P.: Androgen treatment of abdominally obese men. *Obesity Res.*, 1993, 1: 245-251.
  15. MAURAS N., HAYES V., WELCH S., RINI A., HELGESON K., DOKLER M., VELDHUIS J.D., URBAN R.J.: Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83 : 1886-1892.
  16. MORLEY J.E., PERRY H.M., KAISER F.E., KRAENZLE D., JENSEN J., HOUSTON K., MATTAMMEL M., PERRY H.M. : Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males : a preliminary study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1993, 41: 149-152.
  17. NAEVES W.B., JOHNSON L., PORTER J.C., PARKER C.R., PETTY C.S.: Leydig cell numbers, daily sperm production and gonadotropin levels in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59: 756-763.
  18. RUBENS R., DHONT M., VERMEULEN A.: Further studies on Leydig cell function in old age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 39: 40-45.
  19. SHEFFIELD-MOORE M., URBAN R.J., WOLF S.E., JIANG J., CATLIN D.H., HERDON D.N., WOLFE R.R., FERRANDO A.A.: Short-term oxandrolone administration stimulates net muscle protein synthesis in young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84: 2705-2711.
  20. SIH R., MORLEY J.E., KAISER F.E., PERRY H.M. 3RD, PATRICK P., ROSS C. : Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82: 1661-1667.
  21. SIITERI P.K., MACDONALD P.C.: Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In : Greep RD, Astwood B (eds) *Handbook of Physiology*. Vol 11. American Physiological Society, 1975, 491-508.
  22. SNYDER P.J., PEACHEY H., HANNOUSH P., BERLIN J.A., LOH L., LENROW D.A., HOLMES J.H., DLEWATI A., SANTANNA J., ROSEN C.J., STROM B.L. : Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 : 2647-2653.
  23. TENOVER J.S. : Effect of testosterone supplementation in the aging male. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 75 : 1092-1098.
  24. URBAN R.J., BODENBURG Y., GILKISON C., FOXWORTH J., GOGGAN A.R., WOLFE R.R., FERRANDO A.: Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am. J. Physiol.*, 1995, 269: E820-E826.
  25. URBAN R.J., GIKILSON C., JANG J., MARCELL T., TIPTON K., SHEFFIELD-MOORE M., YECKEL C.W., LIEBERMAN S., FERRANDO A.A.: Testosterone administration to older men for six months increases skeletal muscle strength, net muscle protein balance, and the expression of intramuscular IGF- I transcripts. 82 nd Annual Meeting of the Endocrine Society, Toronto 2000 : 393-394.
  26. VERMEULEN A., RUBENS R., VERDONCK L.: Testosterone secretion and Metabolism in male senescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 34: 730-735.
  27. VERMEULEN A.: Androgens in the aging male - Clinical review 24. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 73 : 221-224.
  28. VERMEULEN A., KAUFMAN J.M., GIAGULLI V.A.: Influence of some biological indices on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging and obese males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 1821-1 827.
  29. WANG C., SWERDLOFF R.S., IRANMANESH A., BOBS A., SNYDER P.J., CUNNINGHAM G., MATSUMOTO A.M., WEBER T., BERMAN N. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength and body composition

parameters in hypogonadal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, 85 : 2839-2853.

30. WINTERS S.J. : Atkinson L for the Testoderm Study Group. Serum LH concentrations in hypogonadal men during transdermal testosterone replacement through scrotal skin : further evidence that ageing enhances testosterone negative feedback. Clin. Endocrinol., 1997, 47: 317-322.

## ABSTRACT

### **Androgen deficiency: effect of hormone replacement therapy on body composition**

**Jean Marc KUHN**

**Male hypogonadism is responsible for an increase in fat body mass and a decrease in lean body mass. Similar changes are observed in aging men. Aging is also frequently associated with a decrease in testicular function. Androgen replacement therapy in adult men with hypogonadism has been shown to reverse these changes in body composition. Androgens stimulate protein synthesis, especially in muscles, leading to a gain of muscle mass and muscle strength. In contrast, androgen therapy inhibits tissue utilization of lipids, predominantly in visceral fat and consecutively induces a decrease in fat body mass. As the same changes in body composition are observed in aging and in hypogonadal adult men, the value of androgen replacement therapy was evaluated in aging men with an age-related decrease in androgen production. About ten studies have included human males over the age of 65. The results obtained indicate the benefit of such therapy in terms of improvement in body composition in aging men due to a rise in plasma testosterone levels up to the normal range of young adult men.**

**Key words:** *Body composition, aging, androgens, fat body mass, lean body mass.*