

## 남성호르몬보충요법에 따른 전립선질환의 관리

이준협, 허정식, 김영주, 박경기, 김성대

제주대학교 의학전문대학원 비뇨기과학교실

(Received October 22, 2014; Revised October 29, 2014; Accepted November 5, 2014)

### Abstract

## The management of prostatic diseases according to testosterone replacement therapy

**Jun Hyup Lee, Jung-Sik Huh, Young-Joo Kim, Kyung-ki Park, Sung Dae Kim**

Department of Urology, Jeju National University Graduate School of Medicine, Jeju, Korea

Late onset hypogonadism (LOH) is defined as a biochemical syndrome associated with advancing age and characterized by a deficiency in serum testosterone with or without decreased tissue sensitivity to testosterone. The precise role of testosterone in the aging process of men remains unclear, and there have been few controlled clinical studies in aging men to investigate the effects of testosterone replacement therapy on various organs and human functions known to deteriorate with age. The effect of testosterone replacement therapy on the prostate is very important in terms of its safety in aging men. We recommend a careful and individualized evaluation of present health problems combined with assessment of prostatic health (rectal examination, transrectal ultrasound, and prostate specific antigen(PSA) measurement) be undertaken before testosterone replacement is initiated. Perhaps the most controversial topic in the ongoing discussion of testosterone-replacement therapy is the issue of risks of prostatic diseases. Recent reports suggesting increased risks associated with hormone replacement in women have aroused concern that men receiving hormone replacement may also be vulnerable to increased health risks. However, no large-scale, long-term studies have yet been initiated to assess the benefits and risks of testosterone-replacement therapy in men, in part because of theoretical concern regarding the risks of therapy, especially possible stimulation of prostate cancer by testosterone. The purpose of this review is to discuss what is known and not known regarding the risks of testosterone replacement therapy and to provide recommendations for the monitoring of men receiving testosterone treatment. (*J Med Life Sci* 2014;11(2):147-151)

**Key Words** : late-onset, hypogonadism, prostate, monitoring

### 서론

남성에서도 여성의 폐경기와 같은 갱년기가 있는지에 대해서는 논란이 있지만 남성에서 나이가 들어감에 따라 남성호르몬의 분비의 감소로 인한 갱년기증상이 있다는 주장은 인정받고 있다. 2차 세계대전후 테스토스테론의 감소와 관련된 임상증후군에 대한 본격적인 남성갱년기 증후군이라는 개념이 도입되기 시작하여 테스토스테론 보충요법이 시작되고 아울러 적절한 사용과 그 남용에 대한 의학적 논의가 시작되었다. 초기에는 여성의 폐경기(menopause)와 대칭적 의미에서 andropause, male menopause라는 용어가 사용된 적이 있으나 남성은 여성처럼

폐경기를 계기로 생식력이 중단되지 않고 증상의 발현도 개인에 따른 차이가 많기 때문에 거의 사용되지 못하고, 이후 Partial Androgen Decline in Aging Male (PADAM), Androgen Decline in Aging Male (ADAM) 등의 용어가 널리 사용되었다. 1990년대 후반 국제남성갱년기학회 (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM)이 설립되어 후기발현 성선기능저하증 (Late-Onset Hypogonadism, LOH)이라고 명명하여 남성갱년기 증후군을 의미하는 용어 중 현재 가장 광범위하게 사용되고 있다. 최근에는 후기라는 용어의 개념이 모호하고 다른 원인의 성선기능저하증과 구분이 모호하다는 이유로 보다 간단하고 의미 전달이 명확한 남성호르몬 결핍증후군 (Testosterone Deficiency Syndrome, TDS)을 사용할 것을 제안하고 있으나 아직 공식용어로 채택되지 않은 상태이다. 따라서, 넓은 의미에서 이 모든 용어들이 남성갱년기 증후군을 의미한다고 볼 수 있다.

최근 전세계적인 노령인구의 증가로 McClure<sup>1)</sup>에 의하면 현재

Correspondence to : Sung Dae Kim  
Department of Urology, Jeju National University School of Medicine,  
Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing Province,  
Republic of Korea, 690-767  
E-mail : mecksd@jejunu.ac.kr

미국인들 중 4-5백만명 정도가 LOH를 가지고 있다고 하나, 대부분은 진단 및 치료가 되지 않고 인식도가 낮은 실정이다. 한국에서도 2008년 대한남성갱년기학회에서 우리나라 실정에 맞게 수정한 남성갱년기 진단지침을 발표하고 이를 홍보하고 있으나 일반 의사 및 환자들 대부분이 이를 알지 못하고 단지 테스토스테론 보충요법에 대한 무지와 두려움 등으로 잘 시행되지 않고 있다<sup>2)</sup>. LOH환자에서 테스토스테론 보충요법은 남성호르몬 부족으로 인한 여러 증상을 완화시키고 노인 남성에서 삶의 질을 높일 수 있는 이점이 많다. 그러나, 한편 테스토스테론 보충요법을 시행할 경우, 일부 환자에서 이로 인한 부작용이 드물게 발생할 수 있는데, 대표적인 예로는, 전립선비대증, 체액저류, 수면중 무호흡증, 적혈구과다증, 여성형유방, 여드름, 피부자극, 간독성 등을 들 수 있다. 이외 아주 드물게 전립선암, 유방암, 중증의 심부전, 전립선비대증으로 인한 하부요로폐색이 발생할 수도 있어 주의를 요한다. 그러므로, 환자가 LOH로 진단되고 테스토스테론 보충요법을 시작한 경우, 부작용과 안정성에 대한 진단 및 관리는 모든 의사가 알아야 할 과제라 할 수 있다 (Table 1). 이에 저자들은 LOH 환자에서 테스토스테론 보충요법 전후 전립선질환의 평가와 모니터링에 대해 알아보고자 한다.

**Table 1.** Recommendations for Monitoring Testosterone-Replacement Therapy.

Time	Recommended Steps*
Base line	Determine base-line voiding history or use standardized questionnaire. Determine history of sleep apnea. Perform digital rectal examination. Perform blood tests for base-line testosterone levels, PSA, and hematocrit or hemoglobin. Perform prostate biopsy if PSA level is above 4.0 ng/ml or digital rectal examination is abnormal.
Follow-up	Perform efficacy evaluation with dosage adjustment for sub-optimal response at 1 to 2 mo. Perform monitoring evaluation with repeated testing every 3 to 6 mo for the first year and annually thereafter. Assess urinary symptoms and presence or exacerbation of sleep apnea or gynecomastia. Perform digital rectal examination. Perform blood tests for testosterone, hematocrit or hemoglobin, and PSA. Perform prostate biopsy if the digital rectal examination shows change or there is a substantial increase in PSA.

\*PSA denotes prostate-specific antigen.

## 본 론

### 1) 전립선비대증

전립선비대증의 발달에 안드로겐이 필수적이고 화학이거나 외과의 거세에 의해 혈청 테스토스테론을 감소시키면 전립선의 크기가 감소한다는 사실은 이미 알려져 있다. 그러나, 여러 연구들<sup>2-5)</sup>에서 테스토스테론 보충요법하는 동안 전립선비대증에 의한 배뇨곤

란이 심해지는가에 대해서는 아직 증명된 바는 없다. 즉, 위약군보다 급성요폐 같은 합병증의 발생이 증가한다는 보고는 없다. 테스토스테론의 보충요법 후 초음파로 전립선의 크기를 측정한 결과 통계학적으로 유의하게 증가하였고 6개월 이상 투여한 경우 LOH를 보이지 않는 환자들과 비슷한 전립선의 크기를 보였다. 그러나, 요속, 잔뇨량, 증상 등은 유의한 차이는 없었다<sup>6)</sup>. 이런 모순적인 현상은 전립선의 크기와 배뇨증상 간에는 직접적인 연관이 없다는 것으로 설명될 수 있을 것이다. 그럼에도 불구하고 테스토스테론 보충요법을 받는 전립선 비대증환자에서는 배뇨증상이 악화될 수 있음을 숙지하고, 전립선의 크기를 정기적으로 모니터링하면서 하부요로증상에 대한 설문지 등을 이용하여 증상의 악화 및 전립선 크기가 증가하지 않는지 추적관찰 해야한다.

### 2) 전립선 상피내암(Prostate Intraepithelial Neoplasm, PIN)

고등급의 전립선 상피내암(High grade PIN)의 경우는 전립선암의 전구병변으로 인식되고 있어 테스토스테론 보충요법을 실시하지 않는 경향이다. 그러나, 최근 Rhoden 등<sup>7)</sup>은 75명의 저성선증 환자를 대상으로 테스토스테론 보충요법을 실시하기 전에 전립선생검을 실시하여 55명의 PIN-음성, 20명의 PIN-양성으로 나누어 12개월간 테스토스테론 보충요법을 실시한 결과 두 군 모두 치료 전 후 유의한 PSA수치의 변화는 관찰되지 않았다고 하였다. 이러한 결과가 PIN은 테스토스테론 보충요법의 절대적인 금기는 아니라는 것을 증명하지만 아직 12개월의 단기 성적이고 보다 장기적인 성적은 아직 나오지 않은 상태로 주의 깊게 추적관찰 해야한다.

### 3) 전립선암(prostate cancer)

전립선암은 서구의 경우 남성에서 가장 흔한 암이고 70세 이상의 남성을 무작위로 부검할 경우, 약 절반에서 현미경적 잠재 전립선암이 발견된다고 한다. 또한, 우리나라의 경우도 점점 증가하는 추세이고, 증가속도가 1위인 암으로 2010년 현재 전체 남성암 중 3위이다<sup>2)</sup>. 1941년 Huggins와 Hodges가 남성호르몬 차단이 전립선암의 억제에 효과가 있음을 밝힌 이후에도 아직 남성호르몬 억제가 국소 전립선암의 질병 생존기간(disease-specific survival)의 연장에 효과가 있는지 명확히 증명되지는 않았고 현재의 호르몬 차단요법은 재발하거나 전이된 전립선암에만 적용된다. 또한, 대부분의 호르몬 차단을 받은 대부분의 전립선암은 모두 남성호르몬 저항성으로 변하는 것으로 봐서 남성호르몬은 전립선암 세포의 성장에 다소 일시적으로 작용하는 것으로 생각된다. 또한, 나이가 증가함에 따라 남성호르몬은 감소하고 LOH의 빈도가 증가하는 데 비해 오히려 전립선암의 발생빈도가 증가하는 현상은 남성호르몬의 전립선암의 역할을 의심하게 한다. 아직 LOH와 전립선암의 위험성 간의 관계는 확실히 밝혀지지는 않았고 현재까지의 여러 전향적인 연구들에 의하면 테스토스테론 보충요법과 연관된 전립선암의 빈도는 그리 높지 않다고 한다. 테스토스테론 보충요법에 관해 이미 발표된 문헌들을 다시 조사한 결과 461명의 테스토스테론 보충요법을 받은 환자들 중 5명에서 전립선암이 발견되었고 이것은 치료를 받지 않은 일반인에서 발생하는 빈도와 비슷하였다<sup>8)</sup>. 최근 테스토스테론

보충요법과 전립선암에 대한 전향적인 역학조사를 보면 2200명의 테스토스테론 보충요법 받은 환자를 15년간 조사한 결과 전립선암으로 진단된 경우는 12명으로 0.5% 밖에 되지 않았다<sup>9)</sup>. 반면 European Randomized Study of Screening for Prostate cancer (ERSSPC)에서 일반인 80,000명을 4년간 조사한 결과 전립선암의 자연 발생률은 2.2%이었다<sup>10)</sup>. Slater 등<sup>11)</sup> 25개의 연구를 메타 분석한 결과 15개의 연구에서는 테스토스테론과 전립선암과는 연관이 없다고 하였고, 4개의 연구에서 테스토스테론 고농도와 전립선암이, 6개의 연구에서는 테스토스테론 저농도와 전립선암이 연관이 있다고 하였다. 이것은 전립선암으로 인해 되먹이기 기전에 의해 테스토스테론 수치가 저하된 것으로 생각한다. 그리고, 전립선암이 호발하는 연령이 오히려 남성에서 테스토스테론이 감소하기 시작하는 시기라는 것은 재미있는 현상이다.

테스토스테론은 알부민과 sex hormone binding globulin (SHBG)과 결합되어 있는데 SHBG와 결합된 테스토스테론은 생리적으로 비활성이다. SHBG는 혈청 테스토스테론과는 반비례하고 비만, 인슐린, 갑상선호르몬, 에스트로겐, 인슐린성장인자(Insulin Growth Factor, IGF) 등에 의해 영향을 받는다. SHBG는 전립선암의 위험과는 반비례한다는 보고도 있다<sup>12)</sup>. 외인성 테스토스테론이 전립선내의 디하이드로테스토스테론 (dihydrotestosterone, DHT)에 미치는 영향도 아직 정확히 알려진 바는 없다. DHT는 아주 강력한 전립선내 안드로겐으로 전립선암의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Prostate cancer prevention trial (PCPT)<sup>13)</sup>에서는 5-알파환원효소차단제 (5  $\alpha$ -reductase inhibitors)를 투여로 전립선암 발생 위험을 24% 감소시킬 수 있다고 하였다. 그러나, 전립선암의 병기상태를 표기하는 Gleason 점수는 더 나빠지는 것으로 나와 임상적으로 아직 논란의 여지가 있다.

전립선의 상피세포는 기능에 따라 크게 3가지로 나뉜다. 첫번째 부위는 PSA를 분비하고 전립선상피의 대부분을 구성하는 안드로겐 비의존성세포(androgen independent cell)이고, 두번째는 기저세포층에 존재하는 기저세포로, 이 세포는 내분비 세포로 분화되고 이는 안드로겐 반응성 세포(androgen receptive cell)가 필요하다. 세번째 구성성분은 내분비한선세포(endocrine-paracrine cell)이다. 이런 사실은 정상 혹은 병적인 전립선에서 테스토스테론과 PSA사이의 여러 다양한 결과가 나오는 현상을 설명할 수 있다. 어떤 논문에서는 저성선증환자에서 PSA는 유의하게 낮았다고 하고, 또 어떤 논문에서는 유의한 차이가 없었다고 한다. 테스토스테론 보충요법과 전립선크기와 PSA의 관계에서도 지금까지 밝혀진 바로는 테스토스테론 보충요법을 받는 LOH환자에서 전립선의 크기와 PSA치는 서서히 증가하나 테스토스테론 보충요법을 받지 않는 정상인 사람보다 유의하게 높지는 않다고 한다<sup>14,15)</sup>. 이것은 테스토스테론 보충요법이 저성선증환자에서 발달이 미약한 전립선세포의 발달을 촉진시켜 균형을 유지하는 것으로 설명될 수도 있다.

Page 등<sup>16)</sup>은 LOH를 보이는 환자 70명을 대상으로 테스토스테론 보충요법과 5-알파환원효소차단제인 finasteride를 동시에 투여함으로써 전립선내 DHT는 감소시키고 테스토스테론 보충요법의 잇점은 얻을 수 있는가를 알아보기 위한 연구를 하였고, finasteride를 투여하지 않은 군이나 투여한 군이나 전립선암의

발생빈도는 유의한 차이는 없었다고 한다. 현재 전립선암을 예방하는 화학요법은 널리 사용되고 있지 않지만 향후 전립선암을 예방하는 화학요법 약제가 개발된다면 테스토스테론 보충요법과 병용 투여도 고려해볼 만 할 것이다. 그러나, 유의할 것은 남성 호르몬인 테스토스테론이 전임상(preclinical) 전립선암을 임상(clinical) 전립선암으로 변화시킨다는 임상자료는 아직 없지만 테스토스테론이 임상적으로 진단된 전립선암을 성장을 촉진시킨다는 것은 이미 알려진 사실이다. 이런 이유로 테스토스테론 보충요법은 전립선암이 있는 경우나 직장수지검사 (DRE) 상 이상이 있거나 전립선특이항원 (PSA)가 비정상적으로 높아 전립선암의 의심되는 경우는 전립선암의 존재에 대한 충분한 검사 후 고려되어야 한다. 이미 존재하고 있는 전립선암을 찾아내기 위해서 45세 이상의 남성의 경우 PSA와 DRE는 반드시 시행하여야 한다. 일반적으로 DRE와 PSA를 같이 시행하여 전립선암을 발견할 양성예측률은 49%로 알려져 있다<sup>17)</sup>. DRE 소견이 생검 및 병리검사 소견과 일치하지 않는 경우가 많지만 DRE는 PSA >2.5 ng/dl에서 생검 여부를 결정하는 중요한 인자이다.

테스토스테론 보충요법 시작 후 1년간은 3개월마다 DRE와 PSA를 측정해야된다<sup>18)</sup>. 테스토스테론보충요법을 시작하기전에 PSA값이 4 ng/ml 이하이고 DRE상 정상인 경우, 보충요법을 시행하고 비정상인 경우는 보충요법 전에 전립선 생검을 통한 전립선암의 유무를 확인한다. PSA가 4 ng/ml 이하에서도 PSA velocity가 중요하다. 테스토스테론 보충요법 후 첫 1년 동안 PSA치가 1.5 ng/ml 이상 상승하거나 2년간 0.75 ng/ml/yr 이상의 속도로 상승하는 경우 즉시 테스토스테론 보충요법을 중단하고 전립선 생검을 실시한다<sup>19)</sup>. Bashin 등<sup>20)</sup>은보충요법후첫 6개월간 PSA가 1.0 ng/ml 이상 상승하거나 일년에 0.4 ng/ml/yr 이상의 속도로 증가하는 경우 전립선생검을 고려해보아야 한다고 하였다 (Table 2). Agarwal등<sup>21)</sup>은근치적전립선적출술후테스토스테론보충요법을시행한결과를보고하였다. 10명의 국소전립선암으로 근치적 전립선 적출술을 시행받은 LOH 환자를 대상으로 테스토스테론 보충요법을 평균 18개월 동안 시행한 결과 전립선암의 재발은 없었다. 그러나, 근치적 전립선 적출술 후 생화학적 재발은 15년내에 약 10-20% 정도 보고되고 있으므로, 테스토스테론과 전립선암과의 연관관계가 확실히 밝혀지기 전까지는 근치적 전립선 적출술 후 테스토스테론 보충요법은 일단 시행하지 않는 것이 좋을 것이다.

테스토스테론 보충요법 시작 후 혈중 테스토스테론의 측정이 꼭 필요하다. 최근의 유럽비뇨기과학회(EAU), 국제남성학회(ISA)의 기준<sup>22)</sup>에따르면테스토스테론 231ng/dl 이하 혹은 유리 테스토스테론 52pg/ml 이하이면서 갱년기증상이 있는 경우, 테스토스테론 보충요법이 필요하고 모니터링 과정에서 혈중 테스토스테론은 346-500 ng/dl (유리 테스토스테론 72 pg/ml 이상)를 유지하는 것이 좋다. 또한, 가능한 한 적은 용량의 테스토스테론 보충요법으로 LOH증상을 완화시키는 것이 좋다. 테스토스테론 보충요법 동안 DHT는 정기적으로 측정할 필요는 없다. 테스토스테론 보충요법 도중 전립선 문제 이외에 발생할 수 있는 부작용으로 적혈구과다증, 수면중 무호흡증에 대해서도 관심을 가져야 할 것이다.

**Table 2.** Changes in Prostate-Specific Antigen (PSA) Levels and Prostate Biopsy.

---

A number of approaches exist regarding when to consider prostate biopsy or urologic referral for men with normal PSA levels at base line. These include the following:

Perform biopsy or refer to urologist if PSA rises above 4.0 ng/ml (several clinical trials).

Perform biopsy or refer to urologist if PSA rises above 4.0 ng/ml or if it increases either by more than 1.5 ng/ml/yr or by more than 0.75 ng/ml/yr over 2 yr (Endocrine Society<sup>60</sup>).

Perform biopsy or refer to urologist if PSA rises above 4.0 ng/ml, or if it rises either by more than 1.0 ng/ml in the first 6 mo of treatment or by more than 0.4 ng/ml/yr thereafter (Bhasin et al.<sup>61</sup>).

Perform biopsy before initiation of testosterone-replacement therapy. Repeat biopsy for PSA increase of 1.0 ng/ml in any year. If PSA rises by 0.7–0.9 ng/ml, repeat PSA measurement in 3–6 mo and perform biopsy for any further increase (Morgentaler et al.<sup>50</sup>).

---

### 결론

만성피로, 성욕저하, 무력감, 근력 약화 등 남성갱년기 증상을 호소하는 LOH 환자에서 테스토스테론 보충요법은 긍정적인 효과를 기대할 수 있다. 그러나, 환자와 의사들에게는 잠재성 전립선질환을 악화시킬 수도 있다는 것은 가장 큰 두려움이자 경계대상이 된다. 테스토스테론 보충요법을 받는 환자에게 모니터링을 위한 검사의 필요성을 충분히 이해시키고, 적절한 검사를 시행한다면 이러한 부작용이나 합병증을 충분히 방지하면서 최대의 임상적 효과를 기대할 수 있다.

### 참고문헌

- 1) McClure RD. androgen deficiency and the aging male: new urologic perspectives. *Curr Urol Rep* 2001;2:453-9
- 2) Kim MJ, Rhee YM, Seo JT, Yang DY, Moon DG, Park NC, et al. 2006 KOSAR Recommendations for Investigation, Treatment and Monitoring of LOH in Males. *Kor J Androl* 2008;26:8-10
- 3) Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009;21:1-8
- 4) Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3469-78.
- 5) Pechersky AV, Mazurov VI, Semiglazov VF, Karpischenko AI, Mikhailichenko VV, Udintsev AV. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, oestradiol and prostate volume. *Int J Androl* 2002;25:119-25
- 6) Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched controls. *Clin Endocrinol* 1994;40:431-9
- 7) Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer : results of 1year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170:2348-51
- 8) Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92
- 9) Feneley MR, Carruthers M. PSA monitoring during testosterone replacement therapy: low long-term risk of prostate cancer with improved opportunity for cure. *Andrologia* 2004;36:212.
- 10) Makinen T, Tammela TL, Stenman UH, Maattanen L, Aro J, Juusela H, et al. Second round results of the Finnish population-based prostate cancer screening trial. *Clin Cancer Res* 2004;10:2231-6
- 11) Slater S, Oliver RTD. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000;17:431-9.
- 12) Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2000 ;18:847-53
- 13) Thompson IM, goodman PJ, Tangen GM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. the influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24
- 14) Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol* 1994;40:341-9
- 15) Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl* 2002;23:922-6
- 16) Page ST, Amory KJ, Boeman ED, Anawalt BD, Matumoto AM, Bremner WJ , et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increase physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab*

- 2005;90:1502-10.
- 17) Luboldt HJ, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Husing J, Fornara P, et al. Early recognition of prostate carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study in Germany. project Group for Early Detection DGU-BDU Laboratory diagnosis Professional Circle. *Urologe A* 1999;38(2):114-23.
- 18) for Early detection DGU-BDU Laboratory diagnosis Professional Circle. *Urologe A* 1999;38:114-123
- 19) Lunenfeld B, Saad F, Hoessl CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male*. 2005;8:59-74.
- 20) Summary from the second annual andropause consensus meeting. Chevy Chase, Md.: Endocrine Society, 2001
- 21) Bhasin S, Singh AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003;24:299-311
- 22) Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer risk. *J Urol* 2005;173:533-6
- 23) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ et al. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J androl* 2005;28:125-7