


Sambandet mellan testosteronbrist och depressiva symptom hos män

– en kartläggande
litteraturstudie

Godkänt 23-06-13


Författare:
Omid Hakimi
ST-Läkare
Rävlunda Vårdcentral

Rapport: rapportnr 280671 FoU i VGR, 2023

Litteraturstudie 2023

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/280671>

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborg/Södra Bohuslän
inom kurs *MFM340 Forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda*, 10,5 hp
Kursort: Göteborg

Handledare:

Susanne Bernhardsson

Docent, FoU-strateg, FoU primär och nära vård, Göteborg och Södra Bohuslän

Studierektor:

Anna Lundborg Ander, Specialist i allmänmedicin, Studierektor Södra Bohuslän

Sammanfattning

Introduktion

Det har blivit alltmer vanligt bland män att söka läkare för utredning av testosteronbrist på senaste tiden, framför allt bland patienter som har haft depressionsliknade symptom, såsom långvarig nedstämdhet, depression, allmäntrötthet och nedsatta kognitiva funktioner, under längre tid. De flesta patienter har tidigare provat olika antidepressiva behandlingar utan nämnvärd positiv effekt. Det föreligger olika aspekter kring förhållandet mellan testosteronbrist och depressivitet vilket förorsakar oro och otrygghetskänsla för både läkare och patient. Det är därför viktigt att undersöka och sammanställa vad forskningen säger om eventuella samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom.

Syfte

Att kartlägga aktuell forskning om sambandet mellan testosteronbrist och förekomst av depressiva symptom hos vuxna män.

Metod

Den här studien är en kartläggande litteraturöversikt, för att hitta relevant litteratur inom detta område. Litteraturöversikten sammanfattar resultaten från de inkluderade studierna. Vi sökte efter artiklar i de två databaserna PubMed och Scopus och använde inklusionskriterier för att välja ut artiklar som var relevanta för inkludering i översikten.

Resultat

Sökningen resulterade i 53 potentiellt relevanta studier varav 6 studier inkluderades. Majoriteten av studierna visar ett starkt samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom, så till vida att män med låga testosteronnivåer har en högre risk att utveckla depression, inklusive egentlig depression och mildare former av depression såsom dystymi hos äldre män med hypogonadism. De inkluderade studierna har använt olika mätmetoder och hade olika syften.

Konklusion

Denna litteraturstudie visar ett starkt samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom hos män, även om resultaten inte är helt samstämmiga. Forskning om sambandet mellan testosteronnivåer och depression pågår fortfarande och det är viktigt att ta hänsyn till alla faktorer som kan påverka människors mentala hälsa. Genom att fortsätta undersöka dessa samband kan nya mer effektiva behandlingsmetoder utvecklas för män med depressiva symptom som kan hjälpa dem att återfå sin psykiska hälsa och förbättra deras livskvalitet.

Nyckelord

Testosterone, Testosterone deficiency, Depression, Depressive disorders.

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	3
Innehållsförteckning.....	5
Bakgrund	1
Syfte	4
Metod	4
<i>Studiedesign</i>	4
<i>Urval</i>	4
<i>Datainsamling och analys</i>	5
<i>Etik i inkluderade studier</i>	5
Resultat	6
<i>Sökresultat</i>	6
<i>Inkluderade studiers egenskaper</i>	6
<i>Samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom</i>	11
Diskussion.....	14
Konklusion	17

Bakgrund

Utifrån min erfarenhet från vårdcentral har jag observerat en ökning av antalet patienter som söker medicinsk utredning av möjlig testosteronbrist, speciellt bland de som har upplevt depressionsliknande symptom såsom långvarig nedstämdhet, allmän trötthet och nedsatta kognitiva funktioner under en längre tidsperiod. Dessa individer har i många fall tidigare behandlas med antidepressiva läkemedel utan någon märkbar positiv effekt. Det finns också en betydande osäkerhet och brist på adekvat kompetens bland de flesta primärvårdsläkare när det gäller att hantera frågor som rör sambandet mellan testosteronnivåer och depressiva symptom. Det kan vara en utmaning för både patienter och läkare att identifiera och behandla potentiella underliggande faktorer, särskilt när det kommer till testosteronbrist som en bidragande orsak till de depressionsliknande symptomen. För att ge bästa möjliga vård och behandling är det viktigt att öka medvetenheten och kunskapen om den potentiella kopplingen mellan testosteronbrist och depressiva symptom. Det krävs även fortsatt forskning och utbildning för att bättre förstå de mekanismer som ligger bakom detta samband och för att utveckla effektiva och individanpassade behandlingsstrategier för dessa patienter. Genom att identifiera och upptäcka testosteronbrist som en möjlig bidragande faktor till depressionsliknande symptom kan läkare och vårdgivare förbättra sin förmåga att erbjuda en mer heltäckande och målinriktad vård till patienter som lider av dessa svåra tillstånd.

Depressionens omfattning och riskfaktorer

Depression är en av de vanligaste folksjukdomarna över hela världen. Enligt Folkhälsomyndigheten drabbas en av fem personer i Sverige av depression någon gång under sin livstid (1). Risken att insjukna i en depression någon gång i livet är 36 procent för kvinnor och 23 procent för män (2). Globalt uppskattas cirka 280 miljoner människor lida av depression med uppskattningsvis 3,8% av befolkning drabbad, inklusive 5% bland vuxna och cirka 5,7% bland äldre över 60 års ålder. WHO klassificerar depression som den tredje orsaken till ohälsa i hela världen men WHO-prognos pekar på att depression kan ha avancerat till förstaplatsen i listan till år 2030. Depression är den främsta orsaken till funktionsnedsättning i världen (3).

Det finns många faktorer som kan bidra till utvecklingen av depression, bland annat genetik, biokemiska faktorer, exempelvis obalans i olika substanser i hjärnan, såsom serotonin, dopamin och norepinefrin som spelar en avgörande roll i regleringen av humör (4). Kroniska och obotliga sjukdomar såsom cancer, hjärtsjukdom och diabetes, ökar risken för depression (5). Vissa mediciner, såsom vissa blodtrycksmediciner och p-piller, kan öka risken för depression (6, 7).

Även om depression kan drabba människor i alla åldrar, ökar risken för depression med stigande ålder (8). Symptomen kan också variera beroende på ålder. Klinisk depression och enskilda depressiva symptom hos äldre män kan orsakas av en gradvis minskning av testosteronkoncentrationen som är förknippad med åldrandet, vilket kan leda till testosteronbristsyndrom (8, 9).

Depression orsakas ofta av en kombination av faktorer, det är sällan en enskild faktor som är ansvarig.

Depression kan bli ett allvarligt hälsotillstånd framför allt vid återkommande och med måttlig eller svår intensitet som kan minska livskvaliteten. Man kan uppleva symptom på depression såsom minskad energi, humörsvängningar, bristande motivation, sömnrubbningar och i värsta fall kan det leda till självmord (10). Livshändelser kan vara en bidragande faktor till depression liksom stress, förlust av anhörig, skilsmässa eller arbetslöshet, kan utlösa eller förvärra depression. Sociala faktorer såsom social isolering, brist på stöd och svårigheter i relationer och dålig ekonomi kan också bidra till utvecklingen av depression (2).

Testosteron och psykisk ohälsa

Testosteron är inte bara ett manligt hormon utan det är ett avgörande hormon under fostertiden till pojke samt även ett skapande och bibehållande effekt av den manliga karaktären under puberteten och vuxenlivet. Testosteron har en avgörande effekt under puberteten med bland annat ökande muskelmassa, tillväxt av skelett liksom längdtillväxt till följd av ökade testosteron och tillväxthormonnivåer under en period. Testosteron har också en stimulerande effekt på hårtillväxt, libido, humör och kognitiva funktioner (11, 12).

Testosteronbrist, även känt som hypogonadism, är inte ovanligt hos män och prevalensen ökar med ålder. Exakt incidens och prevalens är oklar, på grund av oklara definitioner och

varierande mätmetoder. Det är vanligt förekommande att ha låga testosteronvärden i serum men inga symptom på hypogonadism liksom tvärtom symptom i form av till exempel sexuell dysfunktion men normal testosteronnivå (13). Prevalensen är högre inom vissa sjukdomsgrupper såsom obesitas och diabetes (14). Studier från USA rapporterar en prevalens av hypogonadism på cirka 6 % bland amerikanska män (15, 16).

I Sverige drabbas ca 2 % av män mellan 40 och 60 år och 5 % av män över 60 år av hypogonadism (17). Förutom att det är vanligare bland äldre är det också mer frekvent förekommande bland överviktiga män samt män som lider av andra sjukdomar eller har nedsatt allmäntillstånd.

Testosteron påverkar hjärnan genom att binda till hormonreceptorer i olika områden av hjärnan, inklusive amygdala, hippocampus och prefrontala cortex. Dessa områden är ansvariga för att reglera humör, motivation, känslor och beteende. Höga nivåer av testosteron kan ha en positiv effekt på humöret, särskilt på självförtroende, självkänsla och aggressivitet. Testosteron kan öka motivation och energi, vilket kan leda till en ökad känsla av välbefinnande. Testosteron kan också minska ångest och stress genom att påverka hjärnans reaktion på stressiga situationer. Å andra sidan kan låga nivåer av testosteron leda till en minskning av positiva känslor och en ökning av negativa känslor, som ångest och depression. Män med låga nivåer av testosteron kan uppleva bristande motivation, minskad energi och nedsatt sexuell lust. Låga nivåer av testosteron kan också leda till sömnstörningar, irritabilitet och minskad självkänsla. Testosteron påverkar bland annat humör, beteende, självuppfattning och upplevd livskvalitet hos män i alla åldrar. Låga testosteronkoncentrationer kan ses hos äldre män och kan relatera till depressiva symptom och olika drag av ångest (13).

Hypogonadism kan uppstå på grund av störningar i testiklarna, vilket kallas primär hypogonadism, eller på grund av problem med hypotalamus och hypofysen, vilket kallas sekundär hypogonadism. Primär hypogonadism innebär att testiklarna inte fungerar korrekt och inte producerar tillräckligt med testosteron. Detta kan bero på faktorer som genetiska avvikelser, testikeltrauma, autoimmuna sjukdomar eller åldrande. Sekundär hypogonadism innebär att det finns en dysfunktion i hypotalamus eller hypofysen, vilket stör hormonregleringen och minskar produktionen av testosteron. Orsaker till sekundär hypogonadism kan inkludera tumörer, inflammation, strålbehandling eller användning av vissa läkemedel (14).

Symptomen på testosteronbrist kan vara både sexuella och icke-sexuella. Sexuella symptom kan inkludera minskad sexuell lust, erektil dysfunktion och minskad fertilitet. Icke-sexuella symptom kan omfatta olika typer av psykiska påfrestningar bl.a. trötthet, nedsatt muskelmassa och styrka, minskad benmassa, humörsvängningar, nedsatt koncentrationsförmåga, försämrat minne, sömnrubbningsar, minskad arbetskapacitet och minskad livskvalitet (18).

Förhållandet mellan depression och testosteron verkar delvis bero på patientens androgenreceptorgenotyp, och hos lämpliga patienter med låga testosteronnivåer kan testosteronbehandling öka positivt humör och minska negativt humör (19).

Tidigare studier har visat att behandling med testosteron kan minska depressiva symptom hos män med depression men har inte lika bra effekt hos de som har egentlig depression (20, 21). Detta pekar på att det kan finnas ett samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom. Det finns ett behov att identifiera om det finns studier om detta samband och sammanställa dem.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie var att kartlägga aktuell forskning om sambandet mellan testosteronbrist och depressiva symptom hos vuxna män.

Metod

Studiedesign

Studien är genomförd som en kartläggande litteraturöversikt av typen Scoping review, enligt Arksey och O'Malley (22), vilket är en typ av litteraturöversikt som syftar till att undersöka områden eller ämnen som inte har blivit fullt ut utforskade eller har en oklar eller ofullständig definition. En scoping review kan användas för att identifiera luckor i befintlig forskning och hjälpa till att fastställa prioriteringar för framtida forskning.

Urval

Inklusionskriterier:

- Studien avser vuxna män som har depressiva symptom och testosteronbrist

- Utfallet är samband mellan depressiva symptom och testosteronbrist
- Studierna ska vara publicerade mellan 2018 och 2023.

Exklusionskriterier:

- Samsjuklighet med andra kroniska sjukdomar, till exempel cancer, hjärtsjukdom, diabetes
- Kvinnligt kön
- Intervention i form av testosteronbehandling och dess effekt.

Datainsamling och analys

Litteratursökning gjordes i två databaser: PubMed och Scopus för att identifiera artiklar som uppfyllde kriterier för inkludering. För sökningsändamål användes olika ord och variationer: "Hypogonadism", "Testosterone deficiency", "Testosterone", "Depression", "Depressive disorder". Sökstrategin var att kombinera termerna i två block, ett med testosteronbrist och dess synonymer och ett med depression och synonymer.

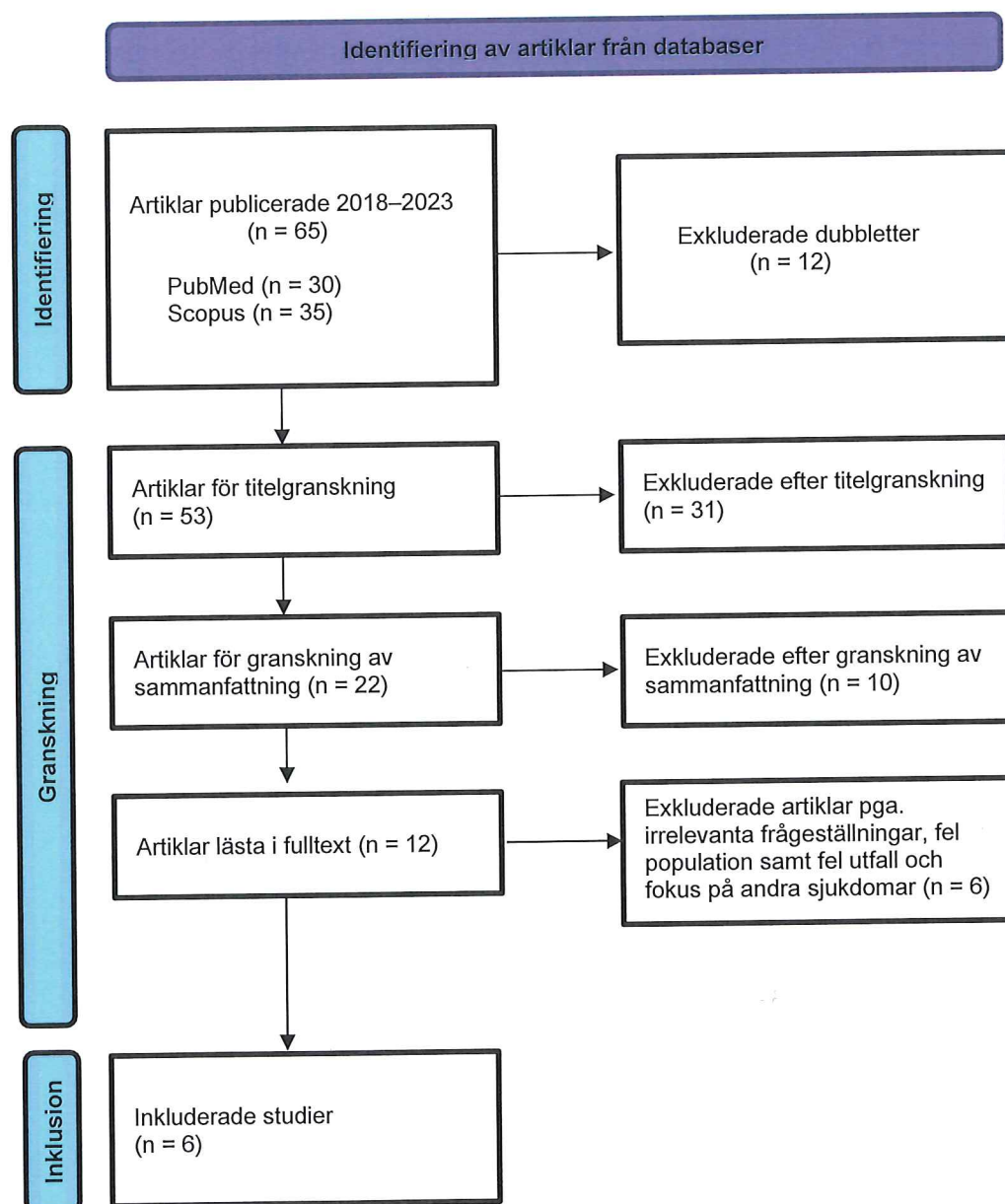
Etik i inkluderade studier

Eftersom detta är en litteraturöversikt över redan genomförda studier, var det inte aktuellt med en etisk prövning. De studier som ingick i denna litteraturstudie där etikgodkännande var relevant hade fått etiskt godkännande innan de genomfördes. Etikgodkännande var inte relevant för ingående översiktsartiklar.

Resultat

Sökresultat

Efter sökningen av 65 artiklar med granskade rubriker, exkluderades tolv artiklar på grund av dubletter. Av de återstående 53 artiklarna granskades abstracts och de som inte uppfyllde kriterierna eller inte svarade på frågeställningen uteslöts, vilket resulterade i tolv artiklar som lästes i fulltext. Av dessa exkluderades sex artiklar på grund av felaktiga utfall, ovidkommande population, fokus på andra sjukdomar eller behandlingar med testosteron. Det slutliga urvalet av artiklar som inkluderades i studien består av sex artiklar.



Figur 1. Flödesschema för att identifiera artiklar som uppfyllde kriterier för inkludering.

Inkluderade studiers egenskaper

Av de sex inkluderade studierna var två litteraturöversikter, två kohortstudier, en tvärsnittsstudie och en experimentell studie. Studierna undersökte sambandet av låga nivåer av testosteron och olika hälsotillstånd inklusive depression eller depressiva symptom hos vuxna män. Alla studier inkluderade män med låg testosteronnivå. Antal deltagare varierade mellan 91 och 433 000. En studie var gjord i Japan, tre i Nordamerika och två i Europa.

De inkluderades studierna presenteras i Tabell 1.

Tabell 1 Inkluderade studier

Första-författare, år, land	Studiedesign	Syfte	Antal deltagare	Ålder	Utfall mätt	Resultat
Arinami et al. 2021, Japan (26)	Experimentell studie om rollen av könshormoner och depression	Att undersöka samband mellan hormonnivåer och depression samt korrelationer med könshormoner	91	28–58 år	Samband mellan testosteronnivå och depression	Samband mellan hormonivåer och depression mätt med HAM-D undersöktes. Studien visade ingen signifikant skillnad mellan testosteronnivåer hos patienter med egentlig depression ($5,0 \pm 1,6$ ng/ml) och kontroller ($4,9 \pm 1,6$ ng/ml), $p = 0,709$. Serumtestosteronnivå var inte signifikant korrelerad med HAM-D. Patienterna med depression hade signifikant lägre östradiolnivåer än kontroller, och dessa nivåer var negativt korrelerade med HAM-D och positivt korrelerade med GAF.
Boeri et al. 2018, Italien (24)	Kohortstudie där man analyserade olika blodprover bl.a. specifika testosteronhormon. TT, cFT.	Att bedöma den relativa effekten av låg TT och låg beräknad FT (cFT) på androgenrelaterade sexuella symptom hos män med ED och depressiva symptom.	484	18–70 år	Samband mellan testosteronbrist och depression	Studien undersökte samband mellan hormonivåer och depression mätt med BDI. Män med låga nivåer av både TT och cFT hade sämre kliniska profiler och rapporterade oftare försämrad sexuell funktion och kliniskt signifikant depression. Denna studie visar för första gången den negativa effekten av låg cFT på depressiva symptom hos patienter med ED. Författarna rekommenderar mätning av både cFT och TT för att bedöma den faktiska androgenstatusen hos patienter med ED och depressiva symptom.
DeFina et al. 2020, USA (27)	Tvärsnittsstudie	Att hitta samband mellan testosteronnivåer och olika symptom såsom sexuell dysfunktion, metabola avvikelser	2994	50–79 år	Samband mellan testosteronbrist och depression	Denna studie visade att testosteronnivåer inte var associerade med depression ($p=0,25$). Depression fastställdes utifrån självrapporterade symptom och verifierades av läkare.

Hauger et al. 2022, USA (19)	Litteraturstudie	och andra ospecifika psykiatriska symptom	Flera tusen	Vuxna män i olika åldrar	Samband mellan testosteron-brist och depressiva symptom hos äldre män.	Denna artikel sammanställer resultat från en stor mängd studier med många deltagare (oklart hur många) och visar att låga nivåer av totalt testosteron, som uppfyller kriterierna för testosteronbrist, är associerade med ökad risk för depression och depressiva symptom. Oklart hur depressiva symptom har mätts. Dessa fynd tyder på att hypogonadala nivåer av testosteron kan påverka humöret och inducera depressiva symptom.
Weinberg et al. 2021, Canada (25)	Prospektiv kohortstudie	Att identifiera biomarkörer för underliggande biologiska processer som bidrar till depression	433 890 deltagare	40–69 år	Samband mellan olika prover inklusive testosteron och förekomst av depression	Syftet med denna studie var att undersöka om avvikelser i 57 olika blodprover var relaterade till en ökad risk för att utveckla depression besvär under en femårsperiod i UK Biobank-kohorten. Studien visade att vissa blodmarkörer för somatisk dysfunktion var signifikant associerade med en ökad förekomst av depression. Data om depression inhämtades från primärvårdsregister. Bland annat fann man en ökad risk för egentlig depression med låga testosteronnivåer (AOR = 1,60, CI: 1,27–2,00). AOR på 1,60 innebär en 60% högre risk för depression vid lågatestosteronnivåer. Konfidensintervallet (CI) på 1,27–2,00 indikerar att resultatet är signifikant och att det finns en association mellan låga testosteronnivåer och förekomsten av depression.

Zitzmann et al. 2020, Tyskland (23)	Litteraturstudie	Att sammanfatta testosteron-behandling (TRT) på beteendeförändringar	4431	Äldre män	Samband mellan testosteron och humörstörningar, bland annat depression	Av de studier som sammanfattas i artikeln visar 3 studier ett samband mellan testosteron och depression hos äldre män. European Male Aging Study (n=3369) visade att depression är relaterat till hypogonadism hos äldre män och att det finns ett möjligt orsakssamband som kan gå i båda riktningar. En studie (n=296) visade samband mellan depressiva symptom och testosteron-koncentration i blodet. En longitudinell studie (n=748) visade 2-årsincidens för depression på 18,5 % hos män med hypogonadism vs 10,4 % hos män utan hypogonadism (p=0,006). Depressiva symptom mättes med BDI och HAM-D.
-------------------------------------	------------------	--	------	-----------	--	--

HAM-D: "Hamilton Rating Scale - Depression" är en skala som används för att mäta svårighetsgraden av depression hos en individ; GAF: "Global Assessment of Functioning" är en bedömningsmetod inom psykiatri och psykologi som används för att bedöma en persons psykiska, sociala och yrkesmässiga funktionsnivå; ED: Erekttil dysfunktion; cFT: kalkylerad frtestosteron; TT: Total testosteron; AOR: Justerad Oddsquot; BDI: Beck Depression Inventory är ett självskattningsformulär som används för att bedöma svårighetsgraden av depression hos en individ.

Samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom

I de ingående studierna som genomfördes för att undersöka sambandet mellan testosteron och depressiva symptom hos män användes olika metoder och mättningsverktyg för att analysera kliniska variabler. Det innebär att forskarna använde olika tillvägagångssätt för att samla in data och bedöma testosteronhalten samt mäta och utvärdera depressiva symptom hos deltagarna. För att mäta testosteronnivåerna användes olika analysmetoder för att bestämma testosteronhalten, inklusive direkt mätning av totalt testosteron eller mätning av biologiskt tillgängligt testosteron. När det kommer till att mäta och utvärdera depressiva symptom användes olika mättningsverktyg, såsom standardiserade frågeformulär eller kliniska intervjuer. Dessa verktyg kan variera i sina frågor och bedömningskriterier för att identifiera och kvantifiera depressiva symptom.

Fyra av artiklarna (19, 23, 24, 25) visade ett samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom. Män med låga testosteronvärden hade sämre kliniska profiler och rapporterade oftare försämrade kliniska symptom, bland annat sexuell dysfunktion och klinisk depression, jämfört med män med normal testosteronnivå. I två av studierna (26, 27) kunde man inte påvisa något samband mellan totaltestosteronnivå och depression.

Zitzmann och medarbetare (23) beskriver och sammanfattar i en typ av översiktsartikel hur hypogonadism är relaterad till depressiva symptom hos äldre män, och hur behandling i form av testosteronersättningsterapi (TRT) kan hjälpa till att mildra depressiva symptom hos hypogonadala män. Tre studier i översikten hade tittat på sambandet mellan testosteronbrist och depression: En stor studie med 3369 deltagare (European Male Aging Study) visade att depression i olika former var relaterat till hypogonadism hos äldre män och att det fanns ett möjligt orsakssamband som kan gå i båda riktningar. Det betyder att depression kan vara en faktor som bidrar till hypogonadism, samtidigt som hypogonadism också kan vara en bidragande faktor till utvecklingen av depression hos äldre män. Författarna pekar på vikten av att utvärdera och behandla både depression och hypogonadism hos äldre män, samtidigt som man som läkare också behöver ta hänsyn till det möjliga sambandet mellan de två tillstånden. En klinisk undersökning av 296 äldre män visade att symptom på dystymi, trötthet, tröghet, håglöshet och depression var relaterade både till testosteronkoncentrationer i serum och till genetiska faktorer. En longitudinell undersökning hos 748 äldre män visade att 2-års incidensen av en nydiagnostiserad depressiv sjukdom var 18,5 % hos män med tidigare konstaterad hypogonadism jämfört med 10,4 % i kontroller ($p=0,006$).

Hauger och medarbetare (19) i en amerikansk forskargrupp undersökte i en omfattande kartläggningsstudie sambandet mellan testosteronbrist och depressiva symptom, inklusive egentlig depression. Artikeln diskuterar hur testosteron reglerar fysiologiska system och kan påverka hälsotillstånd. Artikeln innehåller två metaanalysstudier som visar ett starkt samband mellan testosteronbrist och depression. Den första metaanalysen visar ett signifikant samband mellan låga testosteronnivåer och depression mätt med Hamiltonskalan (HAM-D) ($Z = 3,84$, $p = 0,0001$), vilket indikerar en stark och signifikant koppling mellan låga testosteronnivåer och depression enligt Hamiltonskalan (HAM-D). Det tyder på att personer med låga testosteronnivåer är mer benägna att uppleva depressiva symptom, medan den andra metaanalysen med 1452 deltagare visade att låga testosteronnivåer är associerade med svårare depression hos män ($Z = 2,53$, $p = 0,012$). Denna studie visade också att det finns en statistiskt signifikant koppling mellan låga testosteronnivåer och större depression hos män, enligt den andra metaanalysen. Det innebär att män med låga testosteronnivåer har en högre risk för att uppleva mer omfattande depressiva symptom enligt denna studie. Dessa resultat tyder på att klinisk hypogonadism är associerad med en högre risk för depression. En annan studie rapporterade en 2-årsincidens av egentlig depression på 21,7 % och en kortare tid till utveckling av depression med lågt testosteron hos män (OR 3,5, $p = 0,01$). En annan studie visade att äldre hypogonadala män utan tidigare depression med totalt testosteron under 8,67 nmol/L, hade en högre incidens av depressiva episoder och en snabbare debut av depression (justerad momentan risk (hazard ratio) 2,1, $p = 0,002$) under en tvåårsperiod jämfört med friska män.

I en kanadensisk prospektiv kohortstudie av Wainberg och medarbetare (25) undersökte man om det finns biologiska markörer, varav testosteronbrist är en sådan markör, som kan användas för att identifiera personer som är i riskzonen för att utveckla depression, samt om det finns biologiska processer som kan bidra till sjukdomen. Studien involverade 383 131 brittiska deltagare som inte tidigare hade diagnosen depression. Resultaten bekräftades sedan på en annan grupp på 50 759 deltagare med olika etnisk bakgrund. Forskarna upptäckte samband mellan 5-årsincidensen för egentlig depression och onormala värden för flera biologiska markörer inklusive testosteron, men även med markörer för lever- och njursjukdomar, brist på tillväxthormon, insulinresistens och anemi. En av deras slutsatser var att låga nivåer av testosteron hos män är associerade med ökad förekomst av depression, inklusive både diagnostiserad depression och mildare former av depression såsom dystymi hos äldre män med testosteronbrist. Justerad oddskvot var 1,60 med ett konfidensintervall på

1,27–2,00. En justerad oddskvot på 1,60 innebär att män med låga testosteronnivåer hade 60% högre risk för att ha depression jämfört med män med normala testosteronnivåer. Konfidensintervallet på 1,27–2,00 indikerar att resultatet är signifikant och att det finns en reell association mellan låga testosteronnivåer och förekomsten av depression. Författarna betonar vikten av ökad förståelse av de biologiska faktorerna och den roll de kan spela i depressionens utveckling och att resultatet pekar på betydelsen av testosteron som en potentiell biologisk markör för att identifiera riskgrupper.

I en italiensk kohortstudie utförd av Boeri och medarbetare (24) undersöktes effekten av låga nivåer av fritt testosteron (cFT) och totalt testosteron (TT) på sexuell funktion och depression hos en grupp europeiska män som sökte vård för erektil dysfunktion som primärt klagomål. Både univariabel och multivariabel analys användes för att analysera sambandet mellan kliniska variabler och psykomotoriska funktioner. Resultaten visade att cFT var överlägsen TT när det gällde att förutsäga sexuell funktionsnedsättning och kliniskt signifikant depression. P-värdet för BDI-poäng var mindre än 0,04. Män med låga nivåer av både cFT och TT hade sämre kliniska profiler och rapporterade oftare försämrade sexuell funktion och klinisk depression. Studien visade att låga nivåer av cFT var associerade med depressiva symptom i denna kohortstudie och hade klinisk relevans.

En japansk studie av Arinami och medarbetare (26), undersökte rollen av könshormoner i manlig depression. Studien undersökte samband mellan könshormoner som är involverade i hypothalamus-hypofys-gonadal (HPG)-axeln och svårighetsgraden av depressiva symptom hos manliga patienter. 54 manliga patienter med depressiva symptom och 37 friska manliga frivilliga mellan 18 och 65 år ingick i studien. Symptomen bedömdes med hjälp av Hamiltons depressionsskala (HAM-D), och social, yrkesmässig och psykologisk funktion bedömdes med hjälp av Global Assessment of Function (GAF). Studien visade ingen signifikant skillnad i testosteronnivå mellan gruppen som hade depression och kontrollgruppen. Patienter med depression hade en S-Testosteronnivå på $5,0 \text{ ng/ml} \pm 1,6$, medan kontrollerna hade $4,9 \text{ ng/ml} \pm 1,6$ ($p = 0,709$), således en marginell skillnad på $0,1 \text{ ng/ml}$. Därför var testosteronnivån inte signifikant korrelerad med HAM-D-poängen. Däremot hade patienterna med depression signifikant lägre östriolnivå än kontrollerna, och dessa nivåer var negativt korrelerade med HAM-D-poängen och positivt korrelerade med GAF. Studien visade på en möjlig koppling mellan låga testosteronnivåer och depression men författarna rekommenderar mer forskning för att bättre förstå rollen av könshormoner, inklusive både testosteron och östriol, i samband med depression.

DeFina och medarbetare (27) studerade i en amerikansk tvärsnittsstudie 2449 män i ålder 50–79 för att utforska sambandet mellan totaltestosteronsnivå och ospecifika psykiatriska symptom, metabola abnormiteter, och sexuell dysfunktion associerad med hypogonadism. Symptom på hypogonadism utvärderades och screening av morgonens totala testosteronnivåer mättes och kategoriserades i låg (<250 ng/dL), låg normal (250–399 ng/dL) och normal (\geq 400 ng/dL). Testosteronnivåer var inte associerade med depression ($p>0,6$). Resultaten av studien visar att i denna specifika kohort av deltagare var de flesta symptom, inklusive psykiatriska symptom som vanligtvis tillskrivs depression, inte associerade med låga totala testosteronnivåer. Det tyder på att andra faktorer kan spela en större roll vid förekomsten av dessa symptom. Det är viktigt att notera att resultaten från denna studie endast gäller för den specifika populationen och kan inte generaliseras till alla män.

Diskussion

Huvudfynden i denna litteraturöversikt är att fyra (19, 23, 24, 25) av de sex ingående artiklarna visade att det finns ett statistiskt signifikant samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom, medan i två artiklar (26, 27) kunde detta samband inte bekräftas. Studierna ger stöd för vikten av att använda bland annat biologiska markörer för att identifiera personer med låg testosteronhalt som är i riskzonen för att utveckla depressiva symptom, och för den potentiella användningen av testosteronbehandling som en kompletterande terapi för depression hos hypogonadala män.

Resultatet av litteraturöversikten är i linje med tidigare forskning, både vad gäller att det finns ett samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom och att studierna har visat varierande resultat. En systematisk översikt med metaanalys av Fisher och medarbetare (28) visade signifikant lägre testosteronnivåer hos män med diagnosticerad depression än hos friska kontroller. Dock baserades detta resultat på endast sju av de ingående 13 studierna som undersökte testosteronnivå, och studierna var mycket små och heterogena. Vartolomei och medarbetare (29) fann i sin systematiska översikt av testosteronbehandling att behandling minskade depressiva symptom hos patienter med mild depression men inte hos de med egentlig depression. Även dessa resultat var från små studier som dock var placebokontrollerade.

Det behövs mer forskning för att få en komplett bild av hur hormonerna påverkar psykisk hälsa. Genom att undersöka dessa samband kan nya behandlingsmetoder utvecklas för att hjälpa män som lider av depression och andra psykiatriska tillstånd. Det är också viktigt att påpeka att depression och psykiatriska tillstånd inte enbart påverkar män med låga testosteronnivåer, utan kan bero på många faktorer. Därför bör läkare ta hänsyn till alla faktorer när de behandlar en patient. Det är också viktigt att söka hjälp vid nedstämdhet eller depression, eftersom det finns behandlingsmetoder som kan hjälpa.

Framtida forskning är nödvändig för att kartlägga testosteron-relaterade orsaker till depression och dess samband med testosteronbrist. Detta kan hjälpa praktiserande läkare inom primärvården att identifiera och diagnostisera dessa patienter tidigare, vilket kan vara effektivt för patienterna, läkarna och samhället i stort, även ur ett socioekonomiskt perspektiv. Det är viktigt att notera att endast symptom inte bör användas för att initiera behandling med testosteron hos deprimerade patienter med hypogonadism. Även om det finns en allmän konsensus om att symptomatiska män med låga testosteronnivåer bör få en testosteronterapi om det inte finns några kontraindikationer, krävs ytterligare forskning för att identifiera de mest tillförlitliga tecknen och symptomen för att korrekt diagnostisera hypogonadism. Det är viktigt att fortsätta undersöka om totalt testosteron, biotillgängligt testosteron och östradiolnivåer är de mest pålitliga faktorerna vid diagnostisering av hypogonadism. Ytterligare forskning på området kan hjälpa till att öka vår förståelse vid diagnos av hypogonadism, vilket kan leda till bättre behandlingsresultat för patienterna.

Testosteronbrist kan uppstå på grund av primär hypogonadism (problem med testiklarna) eller sekundär hypogonadism (problem med hypotalamus och hypofysen). Det kan vara medfött eller förvärvat. Symptomen på testosteronbrist kan vara både sexuella och icke-sexuella, och de kan påverka livskvaliteten negativt och orsaka allmänna hälsoproblem. Vid depression rekommenderas etablerade antidepressiva terapier, kognitiv beteendeterapi och psykiatrisk konsultation som förstahandsalternativ för patienterna. Testosteronbehandling kan också hjälpa till att förbättra resultaten av sådana terapier om patienten lider av hypogonadism (30). Flera studier har påvisat klara bevis för att testosteronbrist kan orsaka depression, och att det finns många faktorer som kan påverka risken för depression, inklusive genetiska, miljömässiga och psykologiska faktorer. Studierna visar också att män med låga testosteronnivåer har en högre risk att utveckla depression, inklusive diagnostiserad depression och mildare former av depression såsom dystymi hos äldre män

med testosteronbrist. Vidare kan det finnas andra medicinska tillstånd som kan orsaka depression, och det är viktigt att diagnostisera och behandla dessa tillstånd korrekt. Dessa resultat är värdefull information för att kunna förebygga och behandla depression mer effektivt genom att undersöka och beakta testosteronnivåer vid behandling av män med depressionsliknande symptom. Författarna betonar vikten av ökad förståelse av de biologiska faktorerna och den roll de kan spela i depressionens utveckling och att resultatet pekar på betydelsen av testosteron som en potentiell biologisk markör för att identifiera riskgrupper.

Det finns vissa svagheter i de studier som ligger till grund för denna litteraturöversikt och dessa bör diskuteras. En anledning till detta kan vara att studierna har utformats på olika sätt och att insamling och analys av data ibland är svårtolkad eftersom olika forskare använder olika mätmetoder i sina studier. Resultatet av att använda olika metoder och mättningsverktyg är att forskningsresultaten kan vara varierande och svåra att jämföra direkt. Det kan finnas skillnader i hur testosteron- och depressionssambandet presenteras eller tolkas på grund av de olika tillvägagångssätten som användes i studierna. För att få en mer enhetlig förståelse och jämförbarhet mellan studierna är det viktigt att beakta dessa metodologiska skillnader och att ha en kritisk syn på forskningsresultaten. Ytterligare forskning med standardiserade metoder och mättningsverktyg kan bidra till att skapa en mer samstämmig bild av sambandet mellan testosteron och depressiva symptom hos män. Studierna är också genomförda i olika länder med olika samhällsstrukturer och sjukvårdssystem som kan ha påverkat studiedesignen och är beroende av olika resurser. Dessutom har studierna olika forskningsmål, vilket kan göra det svårt att direkt hitta viktig information och samband i forskningen och detta kan leda till felaktig tolkning av dataanalys och resultat. Vissa studier har också varit begränsade i omfattning, vilket gör det svårare att generalisera resultaten till en större population. En svaghet med denna litteraturstudie kan vara att det enbart har sökts i två databaser och att det därför finns en risk att ha missat några studier. Det var också svårt att finna lämpliga avgränsningar som passade studiens syfte och att hitta studier som undersökte just samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom. Fler studier har undersökt om testosteronbehandling har effekt på depression, vilket är en närliggande frågeställning och man kan kanske dra indirekta slutsatser av de resultaten även angående att det finns ett samband, men det är inte riktigt samma sak som ett direkt samband.

Konklusion

Denna litteraturstudie innehåller studier som bekräftar att det finns ett signifikant statistiskt samband mellan testosteronbrist och depressiva symptom hos män, men även studier som inte kunde visa ett samband. Resultaten är således inte enhetliga. Det är viktigt att läkare tar hänsyn till detta i sin bedömning och behandling av patienter som söker hjälp för depressiva symptom. Ålder, livsstil och andra hälsotillstånd är också faktorer som kan påverka sambandet. Läkare bör vara medvetna om dessa faktorer och noga utvärdera varje patients individuella situation.

Det är nödvändigt med ytterligare forskning för att öka kunskapen om orsaker till depression och dess koppling till testosteronbrist. En mer omfattande kunskap om hur hormonerna påverkar den mentala hälsan är viktig för att utveckla nya, effektiva behandlingsmetoder som kan hjälpa män som lider av depressiva symptom.

Förklaring till förkortningar

- **AOR:** Adjusted Odds Ratio, Justerad Odds kvot
- **BDI:** Beck Depression Inventory är ett självskattningsformulär som används för att bedöma svårighetsgraden av depression hos en individ.
- **cFT:** kalkylerad fritttestosteron
- **ED:** Erekttil dysfunktion
- **GAF:** Global Assessment of Functioning är en bedömningsmetod inom psykiatri och psykologin som används för att bedöma en persons psykiska, sociala och yrkesmässiga funktionsnivå.
- **HAM-D:** Hamilton Rating Scale for Depression är en skala som används för att mäta svårighetsgraden av depression hos en individ.
- **Justerad HR:** Justerad Hazard Ratio är ett statistiskt mått som används inom överlevnadsanalys och epidemiologi för att mäta momentan risk för att en händelse inträffar i en viss grupp jämfört med en annan grupp, när man kontrollerar för potentiella störande faktorer eller variabler.
- **TT:** Total testosteron
- **Z-värde:** är ett mått som visar hur långt ifrån eller nära en observation är jämfört med medelvärdet i en fördelning, mätt i standardavvikelse.

Referenslista

1. Folkhälsomyndigheten. Statistik om psykisk hälsa i Sverige 2022 [Internet]. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2022. [Citerad 2023-05-28]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/psykisk-halsa-och-suicidprevention/statistik-psykisk-halsa/>.
2. Socialstyrelsen. Vård vid depression och ångestsyndrom 2019 [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. 2019-5-13. [Citerad 2023-05-28]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2019-5-13.pdf>.
3. World Health Organization. Depressive disorder [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. [Citerad 2023-05-28]. Hämtad från: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
4. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl E1:4-7.
5. Iacovides A, Siamouli M. Comorbid mental and somatic disorders: an epidemiological perspective. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21(4):417-21.
6. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds TA. Antihypertensive drugs and risk of depression: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2020;76(4):1263-79.
7. Mu E, Kulkarni J. Hormonal contraception and mood disorders. *Aust Prescr*. 2022;45(3):75-9.
8. McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(1):42-57.
9. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611-24.
10. Sivertsen H, Bjørkløf GH, Engedal K, Selbæk G, Helvik AS. Depression and quality of life in older Persons: A review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(5-6):311-39.
11. Weinbauer GF, Luetjens CM, Simoni M, Nieschlag E. Physiology of testicular function. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 11-59.
12. Hassan J, Barkin J. Testosterone deficiency syndrome: benefits, risks, and realities associated with testosterone replacement therapy. *Can J Urol*. 2016;23(Suppl 1):20-30.

13. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet*. 2014;383(9924):1250-63.
14. Louters M, Pearlman M, Solsrud E, Pearlman A. Functional hypogonadism among patients with obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Int J Impot Res*. 2022;34(7):714-20.
15. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):5920-6.
16. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4241-7.
17. Region Skåne. Hypogonadism Hos Män 2020-09-28. [Citerad 2023-05-28]. Hämtad från: <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/njur-och-urinvagssjukdomar/ako/hypogonadism-hos-man/>.
18. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: Systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med*. 2013;10(1):245-84.
19. Hauger RL, Saelzler UG, Pagadala MS, Panizzon MS. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing men. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(6):1259-73.
20. Duke SA, Balzer BW, Steinbeck KS. Testosterone and its effects on human male adolescent mood and behavior: a systematic review. *J Adolesc Health*. 2014;55(3):315-22.
21. Johnson JM, Nachtigall LB, Stern TA. The effect of testosterone levels on mood in men: a review. *Psychosomatics*. 2013;54(6):509-14.
22. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19-32.
23. Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology*. 2020;8(6):1598-605.
24. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Cazzaniga W, Pederzoli F, Moretti D, et al. Does calculated free testosterone overcome total testosterone in protecting from sexual symptom impairment? Findings of a cross-sectional study. *J Sex Med*. 2018;14(12):1549-57.
25. Wainberg M, Kloiber S, Diniz B, McIntyre RS, Felsky D, Tripathy SJ. Clinical laboratory tests and five-year incidence of major depressive disorder: a prospective cohort study of 433,890 participants from the UK Biobank. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1).

26. Arinami H, Suzuki Y, Tajiri M, Tsuneyama N, Someya T. Role of insulin-like growth factor 1, sex and corticosteroid hormones in male major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):157.
27. DeFina LF, Radford NB, Leonard D, Wilson RK, Cooper TC, Clark SM, et al. Traditional signs and symptoms commonly attributed to hypogonadism do not correlate with testosterone levels: the Cooper Center Longitudinal Study Experience. *J Investig Med*. 2020;68(2):378-82.
28. Fischer S, Ehlert U, Amiel Castro R. Hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in male depressive disorders - A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2019;55:100792.
29. Vartolomei MD, Kimura S, Vartolomei L, Shariat SF. Systematic review of the impact of testosterone replacement therapy on depression in patients with late-onset testosterone deficiency. *Eur Urol Focus*. 2020;6(1):170-7.
30. Saad F, Röhrig G, Von Haehling S, Traish A. Testosterone deficiency and testosterone treatment in older men. *Gerontology*. 2017;63(2):144-56.

