

Testosteronun kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi

Uzm. Dr. Muhammet Necati Murat Aksoy, Prof. Dr. Ramazan Akdemir
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD

Genel bilgiler

Testosteron (T), erkek cinsel organlarının ve ikincil erkek cinsiyet özelliklerinin (erkek tipi ses, sakal gelişimi, aksiller ve pubik kıllanma vs.) gelişmesinden başlıca sorumlu olan hormondur. T bu görevlerinin yanısıra kemik mineral dansitesi artışı, yağsız iskelet kasi kütleli oluşumu, sperm olgunlaşması, cinsel istek gelişimi gibi diğer bir takım görevleri de yerine getirir. T seviyeleri yaşla birlikte erkeklerde azalırken, yapılan bir takım çalışmalar bu azalmaya kardiyovasküler riskte ve sistemik ateroskleroz oluşumunda artışın eşlik ettiğini göstermektedir. Her ne kadar T yerine koyma tedavisinin bu risk artışını geriye döndürebileceği öngörülse de bu alanda yapılan çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Testosteron üretimi, biyokimyasal özellikleri

Hipotalamustan salgılanan Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofiz bezini uyararak Follikül uyarıcı hormon (FSH) ve Lüteinizan hormon (LH) salgılatır. LH, testislerde bulunan Leydig hücrelerinden T salgılanmasını sağlarken, FSH ise sertoli hücrelerinde spermatogenezisi uyarır. Kanda bulunan testosteronun çok büyük bir kısmı seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) veya albümine bağlı olarak taşınırken az bir kısmı serbest T olarak bulunur. T hücre içerisinde bulunan kendi reseptörüne bağlanarak çekirdeğe taşınır ve burada bir takım gen aktivasyonu ve transkripsiyonu ile etkilerini gösterir.

Erkek hipogonadizmi

Erkek hipogonadizmi, Leydig hücrelerinden T salgılanmasında yetersizlik anlamında kullanılır ve direkt olarak infertilite ile birlikte olmak zorunda değildir. Hipogonadizm, primer (testiküler yetersizlik) veya sekonder (hipotalamik-pituiter aks kusuru) olarak sınıflandırılır. Primer sebepler arasında; radyasyon tedavisi, travma, enfeksiyon, iskemi yer alırken, sekonder sebepler içinde GnRH salgılanması-

nı baskılayan opiyat veya glukokortikoid kullanımı sayılabilir. Yaşlanma ile veya uzun süren kronik hastalıklara sekonder olarak da sekonder hipogonadizm ortaya çıkabilir. Yaşlanma ile ortaya çıkan hem total hem de serbest T seviyelerinde izlenen bu düşüş, öncelikli olarak hipotalamik-pituiter aksta GnRH yanıtında azalma ile ilişkilendirilmiştir (1). Erkek hipogonadizminin tanısı, sabah saatlerinde (saat 10.00 dan önce) ardışık olarak alınan iki serum örneğinde total T düzeyinin 300 ng/dl den az ölçülmesidir (2). Total T düzeyi, SHBG düzeyleri ile ilişkili olduğundan ve SHBG seviyesi bir çok hastalıkta ve yaşla birlikte değiştiğinden serbest T düzeyinin de ölçülmesi gerekmektedir. Aynı zamanda FSH ve LH ölçümleri ile primer ve sekonder hipogonadizm ayırımına da gidilmelidir.

Erişkin yaşta hipogonadizm tanısında düşük T düzeylerine semptomların eşlik etmesi gerektiği belirtilmiştir (2). Düşük T düzeyleri ile ilişkili spesifik semptomlar; vazomotor instabilite (sıcak basması), azalmış libido (3) ve azalmış kemik mineral dansitesi (4) sayılabilir. Daha az spesifik semptomlar arasında; depresyon, kronik yorgunluk, erektil disfonksiyon ve azalmış kas kitlesi bulunmaktadır.

Testosteron ve kardiyovasküler risk

Yaşlanmayla birlikte bir çok erkekte serum T düzeyleri kademeli olarak düşerken (5), bu düşüş artmış kardiyovasküler riskle ilişkilendirilmiştir (6,7). Corona ve ark.larının 70 çalışmanın meta analizini içeren çalışmalarında, kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde serum T düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğu izlenmiş, yaş ve vücut kitle indeksine göre düzeltme yapıldığında da bu ilişkinin devam ettiği saptanmıştır (6). Hak ve ark.larının yaptığı çalışmada, serum total T düzeylerinde düşme ile birlikte aortik ateroskleroz riskinde artış izlenmiş ve en yüksek rölatif riskin serum T düzeyi en düşük grupta olduğu saptanmıştır (8).

Ohlsson ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada, yaşları 69 ile 81 arasında değişen 2416 erkek 5 yıl boyunca

takip edilmiş ve bazal serum T ve SHBG ile majör kardiyovasküler (KV) olaylar arasındaki ilişki takip edilmiş (9). Çalışma sonunda, başlangıçta en yüksek serum T düzeyine sahip olan bireylerde en az KV olay izlenirken, en düşük bireylerde en yüksek KV olay sayısı izlenmiş. Başlangıçta bilinen KV hastalık öyküsü olan bireyler çıkarıldığında ve diğer KV risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında bu ilişkinin serum T düzeyleri için yine devam ettiği gözlenmiştir. Aynı çalışma grubunda Tivesten ve ark.'larının yaptığı diğer bir analizde, serum T, serbest estradiol ve SHBG düzeyleri ile alt ekstremite Ankle Brakial Index (ABI) ölçümleri karşılaştırılmış ve lojistik regresyon analizlerinde serum T düzeyi en düşük olan grup ve estradiol düzeyi en yüksek olan grup ile alt ekstremite periferik arter hastalığı arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır (10). Farias ve ark. larının orta yaşlı, tip 2 diabetli ve KV olay öyküsü olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada, serum total T konsantrasyonu ile sistemik aterosklerozun bir belirteci olan karotis intimal medial kalınlık (IMK) ölçümleri arasında negatif bir ilişki bulunurken, çoklu lojistik regresyon analizlerinden sonra düşük T düzeyleri ile artmış IMK ve bozulmuş endotel fonksiyonları ile bağımsız bir ilişki ortaya koymuştur (11). Bu tarz birçok gözlemsel çalışmada, serum düşük T düzeylerinin, artmış sistemik ateroskleroz ve kardiyovasküler olay riski ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Shores ve Matsu-moto adlı yazarların konuyla ilgili yaptıkları bir derlemede, bu bulguların testosteronun, genel sağlık durumunda düşüşün genel bir belirteci mi olduğu ya da gerçekten düşük T düzeyleri ile artmış KV risk arasında nedensel bir ilişki mi olduğu sorusuna cevap veremediğinden bahsetmiştir (12).

Testosteron tedavisi ve kardiyovasküler sistem

Testosteron replasman tedavisinin (TRT) KV sistem üzerinde etkisini araştıran randomize kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen az sayıdaki meta analizlerde, TRT nin genel olarak KV sistem üzerinde ciddi bir etkisi olmadığı ve majör KV olayları arttırmadığı ancak hematokrit düzeylerinde artış ve lipid profilinde değişiklikler ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (13,14). Basaria ve ark. tarafından 2010 yılında yayınlanan bir makalede, 65 yaş ve üzerinde olup düşük T seviyesine sahip erkekler üzerinde TRT nin etkilerini araştıran randomize plasebo kontrollü bir çalışmada (TOM çalışması) TRT grubunda plasebo grubuna göre 6 ay takip sonunda anlamlı olarak daha fazla tehlikeli KV olay olduğu ve çalışma izleme komitesinin bu se-

beple çalışmayı erken sonlandırdığı belirtildi (15). Ancak detaylı incelendiğinde, TRT grubunda bildirilen 23 tehlikeli KV olay içerisinde majör olay olarak nitelendirilebilecek 2 adet miyokart enfarktüsü (MI) ve 1 adet iskemik inme mevcutken diğer olaylar; çeşitli EKG değişiklikleri, senkop gibi KV klinik önemi tartışılacak olaylardı. Diğer taraftan, çalışma popülasyonundaki hastalar genel olarak kronik hastalıkları ve altta yatan KV hastalığı veya KV hastalık riski olan hastalardı. Dolayısıyla, bu çalışmadan elde edilen verilerin tüm yaş gruplarına veya tüm T tedavisinin farmasötik şekilleri ve dozlarına genellemesi pek mümkün gözükmemektedir. Vigen ve ark.'nın yaptığı retrospektif kohort analizinde, T tedavisi alan ve almayan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm, MI ve inme primer sonlanım noktası olarak incelenmiş ve T tedavisi alan grupta daha yüksek bulunmuştur (16). Ancak bu çalışma, gerek verilerin istatistiksel analizi açısından gerekse çalışmaya dahil edilen T tedavisi altındaki hastaların tedaviye uyumları ve serum T düzeyleri takipleri ile ilgili hiç bir veri olmaması nedeni ile oldukça fazla eleştirildi. İki bin on beş yılında yapılan bir çalışmada, TRT uygulama yolları, KV ve serebrovasküler olaylar açısından retrospektif bir kohort çalışmasında karşılaştırılmış ve enjeksiyon yöntemini kullanan hastalarda jel ve transdermal bant yöntemini kullananlara göre artmış KV ve birleşik sonlanım noktası sıklığı olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmada da testosteron tedavisi almayan kontrol grubu olmaması nedeni ile konuya açıklık getirilememiştir (17).

Bu şekilde T tedavisinin KV olayları arttırdığına yönelik var olan çalışmaların tam aksini savunan yayınlar da mevcuttur. Örneğin; Shores ve ark. larının yaptığı gözlemsel nitelikli bir çalışmada, 40 yaşın üzerinde ve düşük T düzeyine sahip 1031 adet hasta ortalama 41 ay takip edilmiş. Takip sonunda TRT alan hastaların ölüm oranları almayan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Ancak bu çalışma da gerek gözlemsel olması gerekse TRT alacak hasta seçiminde objektif kriterler olmayışı nedeni ile eleştirilmiştir (18). Sharma ve ark. larının yaptığı retrospektif bir analizde, daha önceden MI ve iskemik inme öyküsü olmayan ve düşük T düzeyi olan hastalar TRT ile serum T düzeyi normale gelenler, TRT ile serum T düzeyi normale gelmeyenler ve TRT almayanlar olmak üzere 3 grupta incelenmiştir (19). Çalışmanın sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı ölüm, MI, iskemik inme ve tüm bunların birleşik sonlanım noktası hedeflenmiştir. Yapılan analizde

TRT ile serum T düzeyleri normale gelen grupta tüm nedenlere bağlı ölüm, MI ve iskemik inme oranlarının daha az olduğu gözlenmiştir. Yine yazarlar tarafından bu analizin zayıf noktaları olarak, gözlemsel bir çalışma olup tedavi alan hastaların seçiminde objektif bir kriter olmayışı, düzgün bir randomizasyon olmayışı sayılmıştır. Ancak bu çalışmada serum T düzeyleri ölçülerek hastaların en azından T tedavisine uyumu konusundaki şüphe giderilmiş gibi gözükmektedir.

Sonuç olarak, TRT konusunda randomize, prospektif, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın olmayışı ve bu konuda yapılan çalışmalarda yukarıda sayıldığı gibi birbirine tamamen zıt bulguların ortaya konması nedeni ile mevcut bilgilerle TRT'nin uzun dönem KV sonlanım noktaları üzerindeki etkileri hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre, akut T injeksiyonu ile KV sistem üzerinde elde edilen etkiler şunlardır;

- Kardiyak outputta akut bir artış ve periferik vasküler rezistansta azalma (20),
- QT süresinde kısalma ve dolayısıyla aritmojenik substrat oluşturma (21)

Kaynaklar

1. Wu FC, Tajar A, Pye SR, ve ark., for the European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary- testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-45.
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ ve ark. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.
3. Khara M, Bhattacharya RK, Blick G, ve ark. Improved sexual function with testosterone replacement therapy in hypogonadal men: real-world data from the Testim Registry in the United States (TRIUS). *J Sex Med* 2011;8:3204-13.
4. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, ve ark. Association of sex hormones with sexual function, vitality, and physical function of symptomatic older men with low testosterone levels at baseline in the testosterone trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1146-55.
5. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et ve ark. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-31
6. Corona G, Rastrelli G, Monami M, ve ark. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011;165:687-701.
7. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, ve ark. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart* 2011;97:870-5.
8. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, ve ark. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3632-9.
9. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, ve ark. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 1674-81.
10. Tivesten A, Mellström D, Jutberger H ve ark. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 11;50(11):1070-6
11. Farias JM, Tinetti M, Khoury M, ve ark. Low testosterone concentration and atherosclerosis disease markers in male patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 4698-703.

- Tromboz riskinde artış (22).
- Oral ve transdermal TRT uygulamalarında ise akut bir etkiden bahsetmek mümkün olmayıp bütün TRT formlarının genel KV etkileri olan periferik ve koroner kan akımında artış (23),
- Tromboksan A2 bağımlı trombosit agregasyonunda artış (22),
- Periferik arteriyel vazodilatasyon ve bu etkiyle beraber kardiyak output artışı sayılabilir (24).

Sonuç

Testosteron, her yaşta erkek hipogonadizmde tedavi amaçlı kullanılabilen bir hormondur. Daha önceden bilinen KV hastalığı olmayan nispeten genç hastalarda T tedavisi ile KV olay riskinde bir artış muhtemelen beklenmezken, özellikle daha evvel MI, iskemik inme gibi öyküsü olan veya KV hastalık riski yüksek olan bireylerde KV açıdan güvenilirliliği en azından tartışmalıdır ve hastalara bu konuda mutlaka bilgilendirme yapılmalıdır.

12. Shores MM, Matsumoto AM. Testosterone, aging, and survival: biomarker or deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:209-16.
13. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, ve ark. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:29-39.
14. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, ve ark. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2560-75.
15. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, ve ark. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109-22.
16. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, ve ark. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013;310:1829-36.
17. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, ve ark. Comparative safety of testosterone dosage forms [published erratum appears in *JAMA Intern Med* 2015;175:1248]. *JAMA Intern Med* 2015;175: 1187-96.
18. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, ve ark. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2050-8.
19. Sharma R, Oni OA, Gupta K, ve ark. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015;36:2706-15.
20. Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:909-15.
21. Herring MJ, Hale SL, Shi J, ve ark. Supraphysiological testosterone levels shorten the QT interval but do not alter total anatomic myocardial infarct size in rabbits with acute myocardial infarction. *Cardiol Pharmacol* 2014;3:1.
22. Glueck CJ, Richardson-Royer C, Schultz R, ve ark. Testosterone therapy, thrombophilia- hypofibrinolysis, and hospitalization for deep venous thrombosis-pulmonary embolus: an exploratory, hypothesis generating study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:244-9.
23. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, ve ark. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004;90:871-6.
24. Deenadayalu V, Puttabyatappa Y, Liu AT, et al. Testosterone-induced relaxation of coronary arteries: activation of BKCa channels via the cGMP- dependent protein kinase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H115-23.