

Testosteronun kardiyovasküler sisteme etkileri

Dr. Göksel Bayar¹, Doç. Dr. Muammer Kendirci²

¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ²Liv Hospital Ulus Üroloji Kliniği

Giriş

Günümüzde kardiyovasküler (KV) olaylara bağlı mortalite tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır (1). Bu sebeple prostat kanseri tedavisinde dietilstilbestrol kullanımıyla ortaya çıkan KV mortalitede artış (2-4) ve sonrasında dietilstilbestrolün trombogenezini artırdığının gözlenmesiyle (5) tüm dikkatler androjenik hormonlarla kardiyovasküler sistem (KVS) arasındaki ilişkiye çevrilmiştir. DES kadar olmasa da, günümüzde kullanılan diğer anti-androjen ilaçların KVS'ye bağlı mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (6). Bu yüzden prostat kanserini tedavi ederken veya hipogonadizmlili hastaya yaklaşırken ve yapılacak tedavinin seçiminde, yaratılabilecek yarar ya da önlenebilecek risk mutlaka göz önüne alınmalıdır.

KVS hastalığı olanlarda toplam testosteron düzeyinin olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, KVS hastalığı olanlarda toplam testosteron için her 1 nmol/l artışın KV hastalık için rölaf riski belirgin şekilde azalttığı ortaya konmuştur (5).

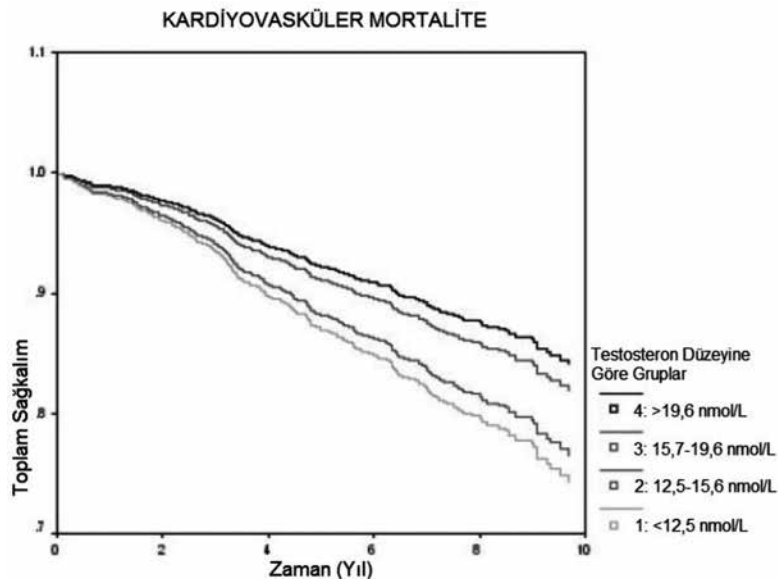
KVS'ye bağlı mortalite görülen hastalarda kontrol grubuna göre toplam testosteron seviyesinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmasına karşın; östradiyol, seks hormonu bağlayıcı globulin ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (7).

Toplam 11,606 erkeğin takip edildiği Norfolk Avrupa Prospektif Kanser Araştırma Çalışması'nda KVS sebepli mortaliteyle kan testosteron düzeyinin ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (Grafik 1) (8).

Bu derlemede, testosteron eksikliği ve testosteronun yerine konmasının KVS üzerine etkilerinin literatür ışığında değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Direkt Etkiler

Testosteronun KVS üzerine olan etkileri doğrudan ve dolaylı olmak üzere ikiye ayrılır. Doğrudan etkiler kalp ve damarları, dolaylı etkiler ise başka sistemler üzerinden etkilerini göstermektedir. Testosteronun direkt etkileri testosteron verilmesiyle doğrudan KVS'de gözlenen



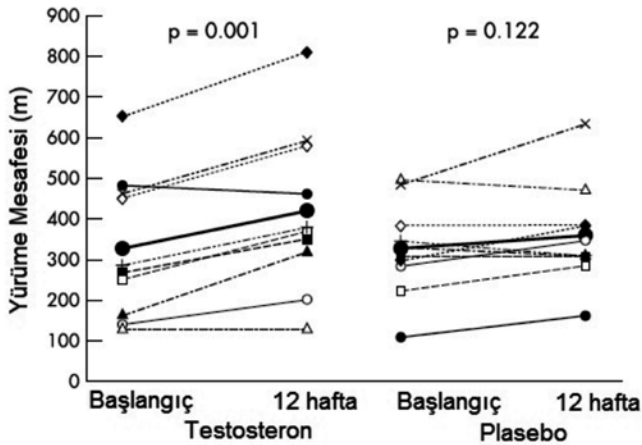
Grafik 1: 42-78 yaş arası 2314 hastanın 1993-2003 yılları arasında testosteron düzeylerine göre KVS kaynaklı mortalite grafiği (8).

değişikliklerdir.

Testosteronun kardiyak rezervle ilişkisini inceleyen bir çalışmada, KVS hastalığı olan hastalara testosteron replasman tedavisi uygulanması sonrasında, tedavi öncesine göre treadmill efor testinde 1 mm'lik ST depresyona ulaşma süresinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (9).

Başka bir çalışmada yine koroner arter hastalığı olan hipogonadizm hastalarında testosteronun uzun süreli tedavi olarak değil, akut dönemde kullanımıyla 1 mm'lik ST depresyonuna ulaşma süresinin ortalama 66 saniye (15-117) uzadığı görülmüştür (10). Bu da, testosteronun koroner arterlerde vazodilatasyon yaptığını göstermektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, koroner arterin izole edildiği ortama testosteron eklenmesiyle damarlarda dilatasyon meydana gelmektedir (11). Buna karşın; testosteronun suprafizyolojik dozlarda kullanımıyla eNOS aktivitesinin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı görülmüştür (12). Androjenleri kötüye kullananlarda artan KVS mortalitesi oluşan endotelial disfonksiyona bağlı olabilir.

Pugh ve ark., sadece kronik kalp hastalığı olan 20



Grafik 2: Kronik kalp hastalarında çift kör testosteron-plasebo alanların yürüme mesafelerinin karşılaştırılması (13).

hastanın 10'una testosteron, diğer 10'una plaseboyu çift kör uygulamışlar ve hastaların başlangıçta ve 12 hafta sonunda göğüs ağrısı gelişmeden yürüyerek kat ettikleri mesafeyi ölçmüşler (13). Çalışmanın sonunda testosteron alan grup başlangıca göre anlamlı olarak daha fazla mesafe kat ederken (419 m'ye karşı 328 m, $p=0,0001$), plasebo alan grupta anlamlı bir değişim izlenmemiş (319 m'ye karşı 340 m, $p=0,122$). Testosteron bu etkisini, sol ventrikülün artyükünü azaltarak göstermektedir (Grafik 2). Bu da kronik kalp hastalığı olanlarda testosteron düşüklüğünün hastalığı daha da şiddetlendirebileceğini göstermektedir.

Son yıllarda testosteron yerine koyma veya testosteron düşüklüğünün KVS üzerine etkilerin değerlendirildiği çalışmaların sayısı artmaktadır. Bu veriler, kadınlardaki östrojen replasman tedavisinde elde edilen sonuçların aksine, testosteronun KVS sağlığı açısından önemli olabileceğini destekler niteliktedir. Nitekim Militaru ve ark., kardiyoloji merkezine miyokard infarktüsü nedeniyle başvuran 126 hastayı, prospektif olarak çalışmaya dahil ederek testosteronun KVS üzerine etkisini değerlendirmişler (14). Prostat kanseri nedeniyle anti-androjen tedavi alanları hariç tutup; taburcu olan hastaları 30 gün sonra telefonla arayıp hayatta olup olmadıklarını kontrol etmişler. Miyokard infarktüsü sonrası ilk 30 günlük süreçte mortaliteye etki eden faktörleri araştırdıklarında, testosteron seviyesinin hayatta kalan grupta anlamlı olarak daha yüksek (4,3'e karşı 2,1 ng/ml $p=0,031$) olduğunu ortaya koymuşlar (Tablo-1). Ancak, sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, yüksek dozda testosteron verilmesiyle; kardiyositlerde hipertrofi, fibrozis ve apoptozis geliştiği görülmüştür (15). Bunun insandaki karşılığı henüz net olarak bilinmese de, suprafizyolojik testosteron düzeyleri KVS üzerinde olumsuz etkiye yol açıyor olabilir.

Tablo 1: Miyokard infarktüsü sonrasında yaşamını yitiren ve hayatta kalanların erken dönem mortalite oranları üzerine etki eden faktörlerin karşılaştırılması (14).

	Hayatta Kalanlar	Ölenler	p değeri
Yaş (yıl)	60.1±12.1	64.4±9.2	$p>0,05$
Hipertansiyon (%)	68.1	68.7	$p>0,05$
Sigara içiciliği (%)	66.3	62.5	$p>0,05$
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26.4±5.6	27.3±4.3	$p>0,05$
HbA _{1c} (%)	6.2±1.3	6.4±0.4	$p>0,05$
LDL Kolesterol (mg/dl)	121.1±41.3	116.3±32.0	$p>0,05$
Testosteron (ng/ml)	4.3±3.3	2.1±0.8	0,031

İndirekt Etkiler

Hipogonadizmin direkt ve indirekt yolla miyokardiyositler üzerine yaptığı etkiyle fonksiyonel hasara neden olduğu gösterilmiştir. Bu etkisini muhtemelen koroner arter hasarı üzerinden yapmaktadır (16). KVS'yi etkileyen faktörler günümüzde metabolik sendrom olarak da tanımlanan klinik antiteler birliğinin komponentleridir. Bu faktörler; hipertansiyon, diyabet, bel çevresinde genişleme (abdominal yağ dokusunda artış), kan trigliserid düzeyinde artış ve HDL'de düşüştür (dislipidemi). Bu faktörler dışında; koagülasyon bozukluğu da KVS sağlığı için incelenmesi gereken bir konudur. Testosteronun bu faktörlerle olan ilişkisine indirekt etkiler denir. Şimdi de sırasıyla bu etkileri inceleyeceğiz.

a) Hipertansiyona Etkileri

Dockery ve ark. serbest testosteron düzeyiyle ateroskleroz arasında negatif korelasyon bulmuşlar ve bunu da daha sonrasında androjen deprivasyon tedavisi alan hastalarda nabız dalga basıncının 3 ay sonra artmaya başladığını göstererek desteklemişlerdir (17). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, aortun izole edildiği ortama testosteron eklenmesinin PGF2 α 'yı indükleyerek kalsiyum kanallarını bloke ettiği ve potasyum kanallarını açtığı, bu yolla aortta dilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (18).

Vlachopoulos ve ark., KVS hastalığı ve hipertansiyonu olan 228 hastayı ortalama 44 ay takip etmişler ve major KV olay gerçekleşenlerde toplam testosteron düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu (3.9 ± 0.7 ng/ml vs. 4.6 ± 1.5 ng/ml, $p < 0.01$) ve hipogonadizm sıklığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (%36 vs %16 $p < 0.05$) (19). Her ne kadar deneysel hayvan çalışmaları genel olarak damarlarda vazodilatasyon lehine sonuçlanmış olsa da; testosteronun insanlardaki hipertansiyona etkisi henüz net değildir. Ancak nabız basıncının (sistolik ve diyastolik tansiyon arasındaki fark) testosteron düzeyiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

b) Diyabetes Mellitusa Etkileri

Diyabetin KVS üzerine olumsuz etkileri uzun süredir bilinmektedir. Son 6 yıldır Avrupa Diyabet ve KVS Hastalıkları Kılavuzu'na göre, diyabet KVS hastalığının eşdeğeri

olarak kabul edilmektedir (21). Boyanov ve ark., geç başlayan hipogonadizm ve tip 2 diyabeti olan hastalara testosteron replasman tedavisi uyguladıklarında, HbA_{1c} düzeyinin anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir (22). Ayrıca, hipogonadik hastalara yapılan testosteron replasman tedavisi sonrasında; açlık kan şekeri ve HOMA indeks (açlık kan şekeri X açlık kan insülini / 405) değerlerinin anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür (23).

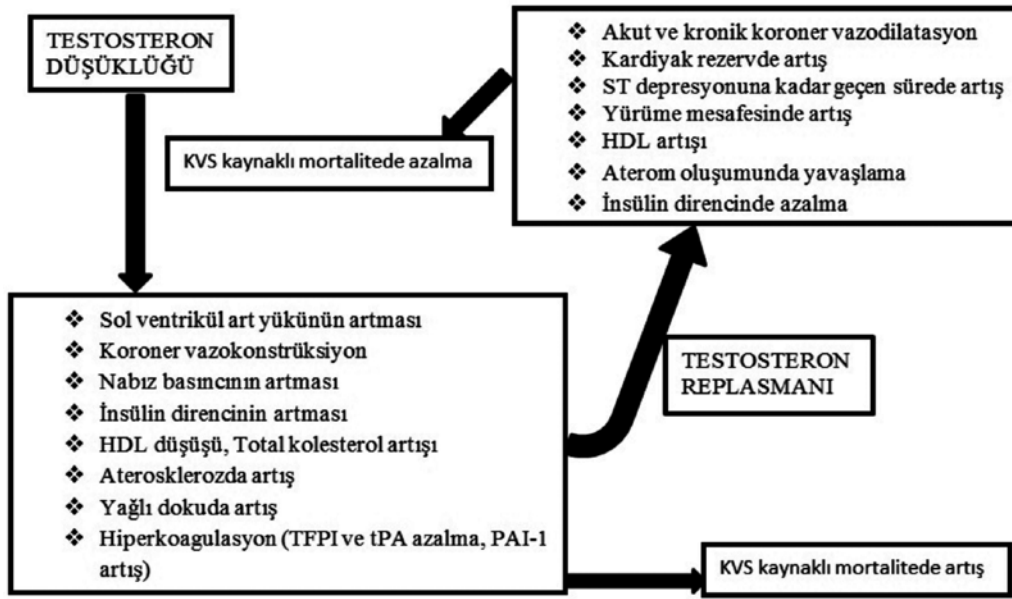
Testosteron düşüklüğü olan diyabetli hastalarda testosteron replasman tedavisini takiben; kan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerinde anlamlı azalma ve anti-inflamatuvar etkili olan IL-10 düzeyinde anlamlı artış olmaktadır (24). TNF- α başta olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin seviyesinin artmasının, obezite ve metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Bu da testosteron ile metabolik sendrom ilişkisinin moleküler düzeyde kanıtı olarak kabul edilebilir.

c) Lipit Metabolizmasına Etkileri

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, feminize edilen farelere testosteron replasmanı uygulanmasıyla; ateroskleroz plağı öncülü olan yağlı çizgilenmelerin, intima tabakasında düz kas proliferasyonunun ve arteriyel kalsifikasyonun daha az olduğu ve kan HDL düzeyinin daha yüksek bulunduğu saptanmıştır (26,27). Bu durumlar, testosteronun anti-aterosklerotik etkisini göstermektedir. Metabolik sendromlu hastalara yapılan bir başka testosteron replasman tedavisi çalışmasında, kan trigliserid düzeyinin düştüğü ve HDL düzeyinin arttığı görülmüştür (23). Testosteron yerine koyma tedavisi alan orta yaşlı erkeklerde; toplam kolesterol düzeyinde ortalama 8,8 mg/dl azalma olduğu, ancak LDL düzeyinde anlamlı bir değişiklik izlenmediği bildirilmektedir (28).

d) Vücut Yağ Komponentine Etkileri

Metabolik sendromlu hastalarda testosteron replasman tedavisiyle bel çevresinde (23) ve toplam yağ kütlelerinde (%6,2) azalma olduğu bildirilmektedir (28). Her ne kadar hipogonadizm KVS hastalığı için bir risk faktörü olsa da, yüksek vücut kitle indeksine sahip olanlarda risk azaltıcı bir faktör olarak kabul edilmektedir. Buradaki testosteron düşüklüğü, artan yağ dokusuna bağlı olarak geliştiği için, KVS için faydalı görünmekte ve obezlerde bir savunma mekanizması olarak değerlendirilmektedir (29).



Şekil 1: Testosteron eksikliği ve replasmanın vücutta yarattığı etkiler ve mortalite üzerine etkisi.

e) Koagülasyon Sistemine Etkileri

Testosteronun anti-koagulan etkilerini araştırmak için insan göbek kanı kullanılarak elde edilen doku kültürü çalışmalarında; testosteronun fizyolojik dozda ortama verilmesiyle doku aracılı koagülasyon yolu inhibitör faktör (TFPI) ve doku plazminojen aktivatörünün (tPA) üretiminin indüklendiği, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) üretiminin ise inhibe edildiği gösterilmiştir (30). Testosteronun suprafizyolojik dozda verilmesiyle bu etkinin tersine döndüğü bildirilmektedir. Testosteronun bu antikoagulan etkisinin insandaki yansımalarını inceleyen bir çalışmada, hipogonadizmin geçici iskemik atak ve inme sıklığını artırdığı, infarkt alanının bu hastalarda daha geniş olduğu ve toplam mortalitede de artışa yol açtığı gösterilmiştir (31).

Sonuçlar

Son yıllarda testosteron ve KVS ilişkisi daha sık irdelenmektedir. Kadınlardaki östrojen replasman tedavisi çalışmalarından elde edilen olumsuz sonuçlar, başlangıçta

testosteron replasmanının kalp üzerine olası olumsuz etkileri konusunda çekincelere yol açmışsa da, son yıllarda elde edilen temel bilimsel çalışmalar ve klinik veriler, testosteronun KVS üzerinde koruyucu olduğu konusundaki kanıyı artırmaktadır. Testosteronun erken dönemde koroner damarlarda ve periferik arterlerde, geç dönemde ise KVS'nin genelinde ve KVS'yi dolaylı etkileyen sistemlerde yaptığı etkiler; kardiyak rezervde artışa ve toplam sağkalıma olumlu katkı sağlamaktadır.

Testosteron düşüklüğünün yol açabileceği kardiyak riskler ve replasmanının KVS üzerine katkılarını destekler nitelikte çalışmaların ortaya çıkması, erkek sağlığı kliniklerine başvuran hastalarda, rutin metabolik değerlendirmeye ek olarak testosteron düzeyinin belirlenmesini de gerekli kılmaktadır. Hipogonadik hastaların belirlenmesiyle, uygun hastalarda testosteronun yerine konabilmesi, ileride ortaya çıkabilecek KVS morbidite/mortalite riskinin azaltılması açısından önemsenmelidir. Yalnız seksüel etkileri açısından değil, kalp-damar sağlığı ve metabolik yönden de önemli fonksiyonlarının olması, testosteron eksikliği ve yerine koyma tedavisi konusunda ürologların daha dikkatli bir klinik yaklaşım göstermelerini sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. Donna L. Hoyert, Ph.D., and Jiaquan Xu, M.D., Division of Vital Statistics National Vital Statistics Reports, Vol. 61, No. 6, October 10, 2012.
2. Emtage LA, Trethowan C, Kelly K, et al. A phase III open randomized study of Zoladex 3.6 mg depot versus DES 3 mg per day in untreated advanced prostate cancer: A West Midlands Urological Research Group Study. *Prog Clin Biol Res* 1989; 303: 47-52.
3. Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate N Engl J Med 1984; 311: 1281-1286.
4. Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*. 1973;32(5):1126-30.
5. Agardh CD, Rasmussen F, Nilsson-Ehle P. Influence of treatment with diethylstilbestrol for carcinoma of prostate on platelet aggregation and plasma lipoproteins *Urology*. 1986 Dec;28(6):469-71.
6. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA. Causes of death in men undergoing androgen suppression therapy for newly diagnosed localized or recurrent prostate cancer. *Cancer* 2008 113 3290-3297.
7. Giovanni Corona, Giulia Rastrelli, Matteo Monami. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study *European Journal of Endocrinology* 2011 165 687-701.
8. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) prospective population study. *Circulation* 2007 116:2694-2701.
9. Mathur A, Malkin C, Saeed B. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *European Journal of Endocrinology* 2009 161 443-449.
10. Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1999 Feb 1;83(3):437-9, A9.
11. Pugh PJ, Jones RD, Jones TH & Channer KS 2002 Intrinsic responses of rat coronary arteries in vitro: influence of testosterone, calcium, and effective transmural pressure. *Endocrine* 19 155-161.
12. Cristine Skogastiern, Maja Hotzen, Anders Rane. A supraphysiological dose of testosterone induces nitric oxide production and oxidative stress. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Mar 7.
13. P J Pugh, R D Jones, J N West, Testosterone treatment for men with chronic heart failure *Heart* 2004;90:446-447.
14. Constantin Militaru, Ionut Donoiu, Ovidiu Dracea. Serum testosterone and short-term mortality in men with acute myocardial infarction. *Cardiology Journal* 2010, Vol. 17, No. 3, pp. 249-253.
15. Papamitsou, T.; Barlagiannis, D.; Papaliagkas, V.; Kotanidou, E. and Dermenzapoulou-Theodoridou, M. (2011) Testosterone induced hypertrophy, fibrosis and apoptosis of cardiac cells: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Med. Sci. Monit.*, 17(9), BR266-BR273.
16. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of the American College of Cardiology* 2009 54 919-927.
17. Dockery F, Bulpitt CJ, Donaldson M, Fernandez S & Rajkumar C 2003a The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. *Journal of the American Geriatrics Society* 51 1627-1632.
18. Jones RD, Ruban LN, Morton IE, Roberts SA, English KM, Channer KS & Jones TH 2003c Testosterone inhibits the prostaglandin F2 α -mediated increase in intracellular calcium in A7r5 aortic smooth muscle cells: evidence of an antagonistic action upon store-operated calcium channels. *Journal of Endocrinology* 178 381-393.
19. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D. Plasma total testosterone and incident cardiovascular events in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2013 Mar;26(3):373-81.
20. Corona G, Mannucci E, Lotti F. Pulse pressure, an index of arterial stiffness, is associated with androgen deficiency and impaired penile blood flow in men with ED. *Journal of Sexual Medicine* 2009 6 285-293.
21. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2007;28:88-136. 7
22. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003;6:1-7.
23. Corona G, Monami M, Rastrelli G. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *Journal of Sexual Medicine* 2011 8 272-283.
24. Corrales JJ, Almeida M, Burgo R. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol* 2006 189:595-604 7.
25. Corona G, Rastrelli G, Morelli A. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2011 34:557-567.
26. Nettleship JE, Jones TH, Channer KS. Physiological testosterone replacement therapy attenuates fatty streak formation and improves high-density lipoprotein cholesterol in the Tfm mouse: an effect that is independent of the classic androgen receptor. *Circulation* 2007 116:2427-2434.
27. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L. Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 25:337-353.
28. Isidori A, Lenzi A & Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 2005 63 280-293.
29. Corona G, Rastrelli G, Monami M. Body mass index regulates hypogonadism-associated CV risk: results from a cohort of subjects with erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine* 2011 8 2098-2105.
30. Jin H, Lin J, Fu L. Physiological testosterone stimulates tissue plasminogen activator and tissue factor pathway inhibitor and inhibits plasminogen activator inhibitor type 1 release in endothelial cells. *Biochem Cell Biol* 2007 85:246-251.
31. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94:2353-2359.