

Substituce testosteronu a kardiovaskulární riziko

prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Hladina testosteronu u mužů klesá s věkem, a je-li nízká hladina spojena s příznaky, je indikována k substituci. Nízký testosteron je u starších mužů spojen s vyšším výskytem řady rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění (obezitou, hyperlipidemií, poruchou citlivosti k inzulinu, vzestupem zánětlivých markerů) a v řadě prací i se zvýšením celkové a kardiovaskulární úmrtnosti. Substituce testosteronem tyto faktory ve většině intervenčních studií zlepšuje a v některých byl prokázán i pokles kardiovaskulárních onemocnění a mortality. V posledních letech se objevily práce ukazující naopak na zvýšenou mortalitu po zahájení substituce u starších mužů, které vzbudily velký ohlas. Tento přehled podrobně diskutuje tyto poznatky. Substituce za použití adekvátních dávek se zdá bezpečná i u starších mužů s přidruženými chorobami a je popsáno doporučení pro praxi.

Klíčová slova: mužský hypogonadismus, testosteron, substituce, kardiovaskulární mortalita.

Testosterone therapy and cardiovascular risk

Testosterone level in men declines with age and if symptomatic, testosterone substitution is indicated. Low testosterone level in aging male is associated with increased prevalence of cardiovascular risk factors (obesity, hyperlipidaemia, decreased insulin sensitivity, increased inflammatory markers) and in some studies also with increased total and cardiovascular mortality. In majority of interventional studies testosterone substitution improves these risk factors and in some the decrease of cardiovascular mortality was described. However, recent studies have raised concerns that testosterone therapy may increase cardiovascular risk. This review summarizes these data with conclusion that testosterone therapy can be safely considered in men with increased cardiovascular risk and practical recommendations are given.

Key words: male hypogonadism, testosterone, substitution, cardiovascular risk.

Interní Med. 2015; 17(4): 185–187

Testosteron má receptory prakticky ve všech tkáních (jak v jádru, tak na buněčné membráně) a jeho nedostatečnost se projevuje řadou příznaků. Některé z nich, jako únavnost, snížení libida, porucha erekce, depresivní nálada a osteoporóza, jsou nespecifické a mohou mít jinou příčinu. Substituce testosteronu zde nepomůže, pokud není hladina jasně snížena. Proto všechny současné guidelines považují substituci testosteronem za indikovanou jen při přítomnosti jak klinických příznaků, tak snížené hladiny testosteronu v séru (1, 2).

Příčinou hypogonadismu může být porucha osy hypothalamus-hypofýza-varlata, a to buď primární (poškození varlat, Klinefelterův syndrom) nebo sekundární (Kallmanův syndrom, následky nádorů a jiných afekcí hypofýzy a hypothalamu a jejich terapie). Kromě těchto jasně definovaných stavů existuje postupně snižování hladiny testosteronu s věkem, v průměru o 10 % za dekádu od věku 40–50 let (3). Pokud je pokles spojen se symptomy, je nazýván hypogonadismus s pozdním nástupem (Late Onset Hypogonadism – LAH). Prevalence syndromu LAH mužů není přesně známa. Jsou totiž používány různé hraniční hodnoty testosteronu a různé kity k jeho stanovení. Evropská Male Aging studie (EMAS) definovala tento syndrom jako přítomnost tří sexuálních příznaků (chybění ranních erekcí, snížené libido a erektilní dysfunkce) a současně celkový

testosteron pod 11 nmol/l a volný testosteron pod 220 pmol/l (4). Prevalence byla celkově 2,1 % se vzestupem od 0,1 % ve věku 40–49 let do 5,1 % ve věku 70–79 let. Již substituovaní muži byli ale vyřazeni, takže procento může být falešně nízké. Bostonská komunitní studie zjistila výskyt symptomatického hypogonadismu 4,2 % ve věku 39–50 let a 8,4 % ve věku 50–79 let (5).

Nízký testosteron je také spojen s řadou chronických stavů a onemocnění, jako je obezita (se vzestupem po váhovém úbytku), diabetes 2. typu (6), hypertenze, hyperlipoproteinémie, zvýšení zánětlivých markerů, spánková apnoe, chronická renální insuficience, chronická obstrukční choroba plicní, infekce HIV a abúzus opiátů (7).

Endogenní testosteron a mortalita

Řada observačních studií zkoumala vztah úmrtnosti k hladině testosteronu. Ve většině z nich byl zjištěn vztah úmrtnosti ke snížené hladině testosteronu jak u náhodně vybraných osob, tak u nemocných s diabetem, renálním onemocněním a karcinomem prostaty, léčených androgen deprivací terapií (8).

Metaanalýza dvanácti komunitních studií prokázala u celkem 16 184 osob, sledovaných v průměru 9,7 roku, že nízký testosteron byl spojen se 1,35násobným zvýšením kardiovaskulární úmrtnosti (9). Další metaanalýza popsala, že jak nízký testosteron,

tak vyšší estradiol u mužů zvyšují nezávisle riziko kardiovaskulárního onemocnění a smrti (10).

Endogenní testosteron a výskyt koronární příhody

Bylo publikováno celkem 11 studií o vztahu hladiny testosteronu k výskytu koronárního onemocnění. Ve čtyřech z nich nebyl vztah prokázán a v šesti byl výskyt vyšší při nízkém testosteronu. Nikdy nebyl výskyt vyšší u testosteronu vyššího, ale v jedné studii byl prokázán J typ křivky mezi hladinou testosteronu a kombinovaným výskytem infarktu myokardu a ischemické cévní příhody mozkové, kdy jak nízké, tak vysoké hladiny byly spojeny se zvýšeným rizikem těchto příhod (11). Ve čtyřech studiích byl také sledován vztah stupně koronárního postižení a hladiny testosteronu a ve všech byl zjištěn negativní vztah, tedy těžší postižení při nízké hladině testosteronu (8).

Vztah testosteronu k síle intima-media na karotidě a ateroskleróze

Deset studií se zabývalo vztahem mezi endogenní hladinou testosteronu a tloušťkou intima-media na karotidě. Ve všech byla prokázána negativní korelace k hladině celkového, volného a biologicky dostupného testosteronu (8). V Rotterdamské studii (12) byla zjištěna negativní korelace hladiny testosteronu k výskytu aterosklerotických změn na abdominální aortě.

V nejnovější práci byl vyhodnocen vztah hladiny testosteronu k síle intima-media, výskytu koronární příhody, kardiovaskulární a celkové úmrtnosti u mužů ze studie ARIP, sledovaných 12,8 roku (13). Po pečlivé adjustaci nebyl prokázán vztah k žádnému z těchto ukazatelů a autoři uzavírají, že nízký testosteron je spíše ukazatelem jiných chorob než příčinou kardiálních komplikací.

Efekt substituce testosteronu

Vliv substituce testosteronu na obezitu, distribuci tuku a svalovou hmotu

Více než dvě desítky randomizovaných kontrolovaných studií a podobný počet observačních studií prokázaly shodně, že substituce testosteronem vede u hypogonádních mužů ke vzestupu svalové hmoty a zvýšení svalové síly, poklesu hmotnosti, obvodu pasu a BMI. V souladu s tím u mužů léčených androgen deprivací terapií pro karcinom prostaty klesá aktivní svalová hmota a zvyšuje se obvod pasu (14). Stoupá také výskyt diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění (15).

Substituce testosteronem a hladiny lipidů

Byly publikovány tři metaanalýzy zkoumající poznatky o vlivu substituce na hladinu lipidů (16–18). Popisují malý, ale signifikantní pokles celkového a LDL cholesterolu, ale také pokles HDL cholesterolu.

Inzulinová rezistence a hladina glykovaného hemoglobinu

Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných intervenčních studií prokázala snížení hladiny lačné glykemie a glykovaného hemoglobinu stejně jako pokles hladiny triglyceridů. Hladina cholesterolu se statisticky významně nezměnila (19). Je také popisován pokles hladiny inzulinu a tedy zlepšení glukózové tolerance (6).

Ovlivnění anginózních obtíží

Ve třech randomizovaných, kontrolovaných studiích byl studován vliv podání testosteronu (ve dvou z nich intravenózně) na anginózní obtíže. Vždy bylo prokázáno prodloužení doby do objevení ischemie na EKG při zátěži. To je v souladu se studiemi na zvířatech i lidech, které prokazují dilatační vliv testosteronu na koronární a periferní arterie (8).

Substituce a srdeční selhání

V nedávné metaanalýze byly shrnuty publikované randomizované kontrolované studie popisující substituci testosteronu u nemocných se srdečním selháním (tři zahrnovaly muže a jedna ženy) (20). Ve všech bylo popsáno zlepšení v zátěžových testech a/ nebo zvýšení maximální spotřeby kyslíku.

Substituce testosteronu a kardiovaskulární úmrtnost

Mohli bychom tedy předpokládat, že substituce zlepšuje rizikové faktory ICHS, a tak bude snižovat úmrtnost. Skutečně existují dvě práce, které to potvrzují. Jednou z nich je observační studie z USA, zahrnující 1 031 mužů starších 40 let se sníženou hladinou celkového testosteronu (21). Třetina z nich byla substituována testosteronem a úmrtnost v této skupině byla statisticky významně nižší. Je však možné, že se mohla uplatnit chyba výběru, kdy substituci dostali muži zdravější. Nešlo o randomizovanou studii. Také Muralidharan se spol. (22) prokázali u nemocných s diabetem druhého typu, že substituce testosteronem po dobu 42 měsíců snížila mortalitu z 19,2 % na 8,4 % ($p = 0,002$). Ani tato studie nebyla randomizovaná. Jiná studie, ve které byli nemocní s diabetem 2. typu léčeni transdermálním preparátem testosteronu, neprokázala změnu výskytu kardiovaskulárních příhod (23). Také nejnovější práce, používající data z Medicare, popsala, že riziko infarktu myokardu u 6 355 mužů, kteří dostali alespoň jednu injekci testosteronu, se nelišila od trojnásobného počtu mužů, kteří testosteronem substituováni nebyli. U mužů v nejvyšším riziku infarktu (horní kvartil prognostického skóre) bylo naopak při terapii riziko nižší (HR 0,69) (24).

Naproti tomu se však v poslední době objevily studie, které deklarují, že substituce testosteronem kardiovaskulární riziko zvyšuje. První byla studie TOM (25) studující randomizované vliv poměrně vysoké dávky testosteronu ve formě gelu u starších mužů s poruchou pohyblivosti. Tato studie byla předčasně ukončena, když v rameni s aktivní léčbou byl vyšší výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků. Kritici poukazují na vysokou dávku testosteronu a špatnou charakterizaci nežádoucích příhod, zahrnujících i synkopu, extrasystoly a otoky dolních končetin (které patří k zahájení substituce). Velkou pozornost vyvolala publikace Vigena se spol. (26) studující retrospektivně 8 709 mužů s nízkým testosteronem, jimž byla provedena koronarografie. U 1 223 byla zahájena substituce

testosteronem. Po korekci padesáti různých faktorů bylo riziko infarktu myokardu, mrtvice nebo smrti v léčené skupině 25,7 %, zatímco ve skupině neléčené 19,9 %. Tato studie vyvolala velkou vlnu kritiky. Nemocní, jimž byl nasazen testosteron po infarktu myokardu, byli vyřazeni, zatímco měli být započítáni do skupiny testosteronem neléčené. Hrubá data ukazují u léčených poloviční výskyt nežádoucích příhod a až po adjustaci vyjde výsledek opačně.

U většiny léčených pacientů nebyla známa hladina testosteronu při terapii.

Třetí studii, která vyvolává obavy ze substituce testosteronem, publikovali Finckle se spol. (27). Jde o kohortovou studii, využívající záznamy 55 593 osob z velké zdravotnické databáze. Autoři studovali výskyt nefatálního infarktu myokardu 90 dnů po předepsání testosteronu a porovnali jej s frekvencí rok před předpisem. Současně studovali vliv předpisu inhibitorů fosfodiesterázy 5. Celkově byla incidence nefatálního IM zvýšena 1,36x v závislosti na věku. U mužů mladších než 65 let závisela na přítomnosti srdečního onemocnění. U mužů nad 65 let byla zvýšena 2,19x a nad 75 let dokonce 3,43krát. Inhibitory fosfodiesterázy 5 incidenci neovlivňovaly. Silou této práce je velký počet osob, slabinou naopak neznalost hladin testosteronu a indikace k nasazení substituce, neznalost, zda nemocný lék skutečně užíval, a krátká doba sledování.

Konečně byla publikována metaanalýza 27 studií, ve které vyšlo při substituci testosteronem zvýšení výskytu kardiovaskulárních příhod na OR 1,54 (28). Výskyt byl vyšší ve studiích, které nebyly sponzorovány farmaceutickými firmami. I tato práce byla kritizována, protože data vycházejí mimo jiné ze studie Basaria se spol., diskutované výše. Dále je poukazováno na heterogenitu zařazených studií co do charakteristiky mužů, typu preparátu k substituci, vyřazovacích kritérií a velké spektrum kardiovaskulárních příhod, včetně krvácení z jícnových varixů, hypertenze, otoků a infarktu myokardu, přičemž všechny mají stejnou významnost (29).

Bezpečnost substituce testosteronu u starších tedy zůstává rozporuplná. Většina odborníků se kloní k tomu, že je u kardiálně stabilních nemocných bezpečná. Jasnou odpověď by mohla přinést jen prospektivní, zaslepená, randomizovaná a dlouhodobá studie s jasně definovaným konečným cílem.

Doporučení pro praxi

Substituce je jasně indikována u mladých mužů s organickým onemocněním osy hypothalamus-hypofýza-varlata. U starších mužů

s LAH musí být splněny zároveň laboratorní známky hypogonadizmu a přítomny klinické příznaky. Přítomnost srdečního onemocnění a jeho rizikových faktorů kontraindikací není. Je pravděpodobné, že rizikové faktory budou ovlivněny příznivě.

Protože vedlejší účinky (jistě vzestupu hemoglobinu a možná i kardiovaskulární) jsou závislé na hladině testosteronu, u starších polymorbidních mužů je lépe volit preparáty, které nevedou k vysoké hladině testosteronu (zejména krátkodobě působící intramuskulární estery jako Sustanon®, který po injekci vyvolá suprafyziologickou hladinu testosteronu v séru), ale raději perorální undekanoát – Undestor® 1–4 tbl. denně s jídlem. Transdermální a bukalní preparáty nejsou u nás k dispozici.

Při sledování by měly být vyšetřeny za 3 a 6 měsíců po nasazení substituce a potom alespoň jednou ročně:

- Hladina celkového testosteronu v séru
- Hematokrit (při HTK > 0,54 vysadit testosteron)
- Vyšetření prsů a prostaty *per rectum*
- Hladina PSA

Literatura

1. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159(5): 507–514.
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2536–2559.
3. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, et al. The Relative Contributions of Aging, Health, and Lifestyle Factors to Serum Testosterone Decline in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(2): 549–555.
4. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363(2): 123–135.
5. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11): 4241–4247.
6. Schooling CM, Xu L, Zhao J. Debate: Testosterone Therapy Reduces Cardiovascular Risk in Men with Diabetes. Against the Motion. *Current Cardiovascular Risk Reports* 2015; 9(5): 1–9.
7. Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male Hypogonadism in Systemic Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics*

Tabulka 1. Indikace a kontraindikace k substituci testosteronem

Indikace	Kontraindikace
■ Příznaky hypogonadizmu a zároveň ■ Nízká hladina testosteronu	■ Karcinom prostaty, prsu ■ Polyglobulie (hematokrit nad normu)
Celkový testosteron < 11 nmol/l Volný testosteron < 220 pmol/l (vypočtený, nikoliv měřený přímou esejí)	■ Prokázaný trombofilní stav s anamnézou trombózy - Homozygotní mutace F V Leiden, F VIII nebo F IX > 150 % (individuálně možné při antikoagulační terapii)

2007; 36(2): 333–348.

8. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, et al. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(2): 224–251.

9. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 3007–3019.

10. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165(5): 687–701.

11. Soisson V, Brailly-Tabard S, Helmer C, et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: The French 3C cohort study. *Maturitas* 2013; 75(3): 282–288.

12. Hak AE, Witteman JCM, Jong FHD, et al. Low Levels of Endogenous Androgens Increase the Risk of Atherosclerosis in Elderly Men: The Rotterdam Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(8): 3632–3639.

13. Srinath R, Golden SH, Carson KA, et al. Endogenous Testosterone and its Relationship to Preclinical and Clinical Measures of Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 100(4): 1602–1608.

14. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. *Eur Urol* 2015; 67(5): 825–836.

15. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(27): 4448–4456.

16. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, et al. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111(4): 261–269.

17. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(3): 280–293.

18. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(1): 29–39.

19. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *International Journal of Andrology* 2010; 34(6pt1): 528–540.

20. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, et al. Testosterone Supplementation in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure* 2012; 5(3): 315–321.

21. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 2050–2058.

22. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(6): 725–733.

23. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011; 34(4): 828–837.

24. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother* 2014; 48(9): 1138–1144.

25. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *New England Journal of Medicine* 2010; 363(2): 109–122.

26. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310(17): 1829–1836.

27. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014; 9(1): e85805.

28. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013; 11: 108.

29. Kloner RA. Testosterone and Cardiovascular Health: Safety of Treatment of Hypogonadism. *Sexual Medicine Reviews* 2015; 3(1): 56–62.

Článek přijat redakcí: 27. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 12. 6. 2015

prof. MUDr. Jan Čáp, CSc.

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
capj@lfhk.cuni.cz