

Testosteron a mortalita

Luboslav Stárka

Endokrinologický ústav, Praha

Souhrn

Subnormální hladiny testosteronu ve vyšších věkových skupinách mužů nejsou žádnou vzácností. U řady civilizačních onemocnění byla zjištěna negativní asociace s hladinami testosteronu a hypogonádní muži umírají dříve než muži dostatečně zásobené androgeny. Kardiovaskulární onemocnění, diabetes a obezita se výrazně podílejí na tomto jevu a nízký testosteron je rizikovým faktorem pro tato onemocnění. Není však zcela jasno, zda je nízká hladina testosteronu příčinou nebo následkem těchto stavů. Podáváním testosteronu hypogonádním mužům lze zlepšit hodnoty některých rizikových metabolických markerů a některé příznaky hypogonadizmu, jako je libido, erektilní dysfunkce nebo sexuální aktivita. Zaznamenan byl také lepší pocit životní pohody a menší sklon k depresím, ale vitalita zůstala nezměněna. Není však dosud jasno, zda podání testosteronu hypogonádním mužům dokáže snížit i jejich mortalitu. Náhradní testosteronová substituce má však i svá rizika, zejména u kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: civilizační onemocnění – hypogonadismus s pozdním nástupem – morbidita – mortalita – testosteron – testosteronová substituce

Testosterone and mortality

Summary

Subnormal levels of testosterone are frequently found in men of higher age category. Hypogonadal men have lower life expectancy than men with full androgenization and cardiovascular disease, obesity or diabetes is often associated with hypotestosteronemia. Low testosterone level is risk factor for these diseases. However, until now it is not clear whether testosterone deficiency is a cause or consequence of atherosclerosis or metabolic syndrome. A handful of symptoms and metabolic risk markers in hypogonadal men can be ameliorated by testosterone supplementation. Testosterone treatment increased sexual activity and well-being and had a moderate benefit with respect to depressive symptoms but no significant benefit to vitality. Testosterone has a beneficial effect on cardiovascular risk factors, but there is not clear whether it reduces mortality.

Key words: civilization diseases – late onset hypogonadism – morbidity – mortality – testosterone – testosterone supplementation

Úvod

Je opakovaně dokázáno, že hladiny testosteronu mužské populace v rozvinutých zemích klesají asi o 1,5 % ročně, ale také že androgenní nedostatečnost souvisí s narůstající morbiditou. Četné epidemiologické studie i široce koncipované metaanalýzy [1,4,12] ukazují, že muži s nízkým testosteronem se dožívají nižšího věku a mají vyšší úmrtnost z mnoha příčin, ať už to jsou kardiovaskulární, onkologická nebo respirační onemocnění. Snížení hladin testosteronu je také asociováno u mužů s řadou civilizačních onemocnění [26], jako je diabetes mellitus, metabolický syndrom, obezita nebo kardiovaskulární onemocnění. Vyvstává tak otázka, je-li hypogonadismus důsledkem těchto onemocnění nebo i jedním z faktorů jejich rozvoje.

Nízký testosteron sám o sobě nevede k snížení dožitého věku

Nízký testosteron je v populaci sice prokazatelně asociován se zvýšenou morbiditou a mortalitou, ale na druhé straně existuje řada skutečností, které nás mohou přesvědčit, že vysoká nebo alespoň dostatečná hladina testosteronu není nutným předpokladem k dosažení vyššího věku.

Je běžnou demografickou zkušeností, že ženy – ačkoli jejich hladiny androgenů s mužskými nemohou soutěžit – se dožívají vyššího věku než muži. U nás je tento rozdíl ve střední délce dožití téměř 6 let: podle poslední statistické ročenky je dožití při narození pro muže 75,2 let a pro ženy 81,1 let [30]. Jsou-li ženy androgenizovanější, umírají dříve než ženy s nižšími hladinami androgenů, jak ukazuje srovnání dožitého věku sopranistek a altistek [17]. Laboratorní zkušeností je, že kastrovaní samci

pokusných zvířat se dožívají vyššího věku než samci nekastrovaní [6]. Anabolicko-androgenní steroidy extrémně snižují věk myších samců [2]. U lidí byl v historické studii korejské dynastie Chosum (1392–1910) nalezen u dvorních eunuchů o 14–19 let vyšší věk dožití než u nekastrovaných mužů žijících v podobném sociálním a ekonomickém postavení [14]. Také při srovnání údajů ze 17. a 18. století o dožitých letech zpěváků zdravých a kastrováných z důvodu udržení vyšší hlasové polohy nebylo zjištěno žádné snížení dožití věku u kastrováných mužů [18]. Hormonální analýza u výjimečně zdravých dlouhověkých mužů ukazuje, že u nich nějaké výrazné věkem podmíněné snížení hladin testosteronu nenastává [5,20]. U mužů ve věku nad 40 let, kteří podle sebehodnocení měli velmi dobré nebo výborné zdraví (pokud nebyli obézní nebo nekouřili), nebyl zaznamenán žádný pokles sérového testosteronu, dihydrotestosteronu a estradiolu s věkem. Ani vyšší věk bez přítomnosti rizikového onemocnění tedy neovlivnil hladiny těchto hormonů. Toto zjištění je podporou názoru, že hypogonadismus s pozdním nástupem s nespécifickými symptomy může být spíše důsledkem nahromaděných komorbidit než specifickým stavem androgenního deficitu [20].

Testosteron a mortalita

První větší studie o souvislosti nízkých hladin testosteronu a vyššího rizika úmrtnosti byla publikována v roce 2008 [12]. Šlo o prospektivní studii na 794 mužích, jimž v letech 1984–1987 byly změřeny hladiny testosteronu a kteří byli sledováni do roku 2004. Nízká hladina testosteronu predikovala zvýšené riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění (hazardní riziko/hazard ratio – HR 1,38) a na respirační onemocnění (HR 2,29), zatímco na onkologická onemocnění byla hodnota HR na hranici významnosti (HR 1,34). Podobné výsledky byly získány pro biologicky dostupný testosteron. Testosteronová nedostatečnost u starších mužů tedy zvyšovala riziko úmrtí v následujících 20 letech, a to nezávisle na mnoha dalších rizikových faktorech nebo na preexistující zdravotní kondici. Výsledky pak byly potvrzeny dalšími studiemi [1,4,22,29]. Vedle testosteronu má pro zvýšení mortality roli i hladina estradiolu, snížení testosteronu a estradiolu má za následek téměř stejné zvýšení rizika úmrtí, ale jsou-li oba tyto hormony sníženy současně, zvyšuje se rizikový index HR téměř dvojnásobně [29].

Metaanalýza [1] použila k vyhodnocení výsledky 11 studií mortality na všechny příčiny úmrtí (16 184 osob) a 7 studií úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění (11 831 osob). Rozbor potvrdil asociaci nízkých hladin testosteronu s úmrtností, ale na rozdíl od Laughlinovy studie [12] zjistil i souvislost se zdravotním stavem sledovaných mužů. Ještě obsáhlejší metaanalýza 70 relevantních sdělení [4] potvrdila asociaci naměřené hypotestosteronemie a zvýšené mortality, ale na rozdíl od studie Tivestonovy [29] považovala za další rizikový faktor úmrtí na kardiovaskulární nemoci nikoli nižší, ale vyšší hladinu estrogenů. Náhradní testosteronová terapie zlepšovala některé rizikové metabolické ukazatele.

Přestože je hypotestosteronemie asociována se zvýšením rizika úmrtí na všechna onemocnění o 35 % a na kardiovaskulární onemocnění o 25 % [1], dokládají jiní autoři, že zvýšení mortality z jiných příčin, než jsou příčiny kardiovaskulární, nelze prokázat [11]. Ve studii na amerických veteránech [23] byla potvrzena asociace nízkých hladin testosteronu < 8,5 nmol/l s úmrtím na všechny příčiny. Poněkud jiný pohled přinesla však studie stejné výzkumné skupiny na 1 032 mužích sledovaných po dobu 10 let [25], v níž nedosáhla asociace počtu úmrtí na fatální srdeční příhody se změnami hladin testosteronu volného i celkového významnosti, zato však byla výrazná negativní závislost na volném dihydrotestosteronu (HR 0,77). Pro celkový dihydrotestosteron platila U-závislost s optimem hladin dihydrotestosteronu v rozmezí 1,7–2,6 nmol/l, odpovídajícím užšímu normálnímu rozmezí.

Pro určení rizika úmrtí je nejčastěji používána hladina celkového testosteronu, ale také volného nebo biologicky účinného testosteronu. Doplnění dalšími údaji, jako je hladina estrogenů, celkového a volného dihydrotestosteronu nebo IGF1 může zlepšit predikci rizika úmrtí na všechny příčiny [9,25,29].

Testosteron a civilizační vlivy

Hypotestosteronemie je častá u řady onemocnění, která považujeme za daň našemu životnímu stylu, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndrom, obezita nebo některá psychická onemocnění [27]. Je tedy nasnadě představa, že i hypogonadismus s pozdním nástupem (late-onset hypogonadism – LOH) má společné kořeny s těmito nemocemi. Jistým dokladem je např. výsledek šetření o průběhu poklesu testosteronu s věkem [8], který u mužů v USA byl strmý, pozvolnější v Kongu a ještě méně výrazný v Nepálu a zcela chyběl v Paraguayi. Také socioekonomické vlivy hrají významnou roli, jak plyne ze sledování hladin testosteronu u Američanů bílých a afroamerických [13]. Bílí Američané bez vyššího vzdělání měli hladiny testosteronu asi o 10 % nižší než nevzdělaní afroameričané. Tento rozdíl však zcela vymizel a hladina testosteronu ještě klesla, šlo-li o absolventy středních škol nebo o jedince s vyšším vzděláním. Testosteron je hormonem, který spoluutváří naše chování a má důležitou roli pro dominanci a subordinaci. Dominanci sice testosteron výrazně zvyšuje, ale neúspěchy v sociální oblasti mají za následek jeho zřetelný pokles. Mezi další faktory, které mohou ovlivnit hladiny reprodukčních hormonů, patří také endokrinní disruptory, kterými je naše životní prostředí zamořeno.

U civilizačních onemocnění je hypogonadismus natolik zřetelný, že např. u diabetu je často prvním signálem testosteronová nedostatečnost s projevy v sexuální životě. Proto by měla být věnována pozornost mužům, kteří přicházejí k lékařům se stížnostmi na slabou sexuální apetenci nebo erektilní dysfunkci. Vyšetření alespoň základních známek metabolických nebo kardiovaskulárních poruch by u nich mělo být pravidlem.

O asociaci hypogonadismu a civilizačních onemocnění je mnoho dokladů, ale nemáme jistotu, zda jsou

nízké hladiny testosteronu jenom důsledkem těchto onemocnění nebo jsou podstatnějšími faktory jejich vzniku. Nejblíže pravdě je asi předpoklad, že civilizační onemocnění vedou k poklesu testosteronu, a tento pokles pak průběh vyvolávajících nemocí agravuje.

Testosteronová substituce

Ať již je hypotestosteronemie jedním z vyvolávajících faktorů nebo je důsledkem civilizačních onemocnění, je jisté, že některé následky androgenní nedostatečnosti mohou být alespoň částečně korigovány testosteronovou náhradní terapií. Testosteron zlepšuje inzulinovou rezistenci, některé ukazatele kvality cévního endotelu, některé ukazatele zánětu, distribuci tuku, řadu metabolických ukazatelů a zlepšuje pocit životní pohody.

Testosteronová terapie má však být zásadně určena jen pro muže s opakovaně nízkými hladinami testosteronu a s klinickými příznaky hypogonadizmu. Hranice mezi normálním rozmezím a hypotestosteronem není jednoznačně určena. Mezi jednoznačnou subnormální hodnotou, která je < 7 nmol/l, a dolní hranicí normálního rozmezí 11–12 nmol/l, je šedá zóna, u níž si nejsme jisti, zda se jedná o hypogonadizmus. Před zavedením testosteronové terapie je nutno ověřit stav prostaty, změřit hodnotu PSA, hematokrit a hladiny lipidů a dále během léčby tyto ukazatele kontrolovat [15].

Podle názorů řady autorů testosteronová náhradní terapie [16,24] snižuje celkovou mortalitu hypogonádních mužů. Nejúspěšnější z různých studií byla léčba kohorty 1 031 hypogonádních amerických veteránů, z nichž 39 % bylo substituováno testosteronem a sledováno 5 let. Muži bez substituce měli dvojnásobně vyšší celkovou mortalitu než muži léčení [24]. Jiné studie však uvádějí menší efekt léčby, většinou nepřesahující zvýšení přežití o 10 % [3,21], nebo dokonce nenacházejí signifikantní rozdíl mezi hypogonádními muži léčenými nebo neléčenými testosteronem [7].

Nejnovější rozsáhlá studie [26] vybrala z více než 50 000 mužů starších než 65 let, kteří byli bez onemocnění prostaty a bez kardiovaskulárních onemocnění, kohortu o 760 účastnících s hladinou testosteronu < 9,5 nmol/l a sledovala po dobu 1 roku širokou škálu ukazatelů u skupiny léčené testosteronem a skupiny, které bylo podáváno placebo. Badatelé zjistili, že testosteronová náhradní terapie významně zlepšovala libido, parametry erektilní dysfunkce a sexuální aktivitu, zvyšovala pocit životní pohody a snižovala sklon k depresivní náladě. Mírně také zvyšovala fyzickou výkonnost měřenou vzdáleností dosaženou za 6 min chůze, ale neměla vitalitu. Mortalita byla u skupiny léčené testosteronem poloviční, než u kontrolní skupiny (3 vs 7) užívající placebo, ale malý počet úmrtí a krátká doba pozorování nebyla dostatečným podkladem pro výpočet významnosti.

Objevují se však také doklady, že testosteronová náhradní terapie přináší nejen benefity, ale i rizika a může mortalitu i zvyšovat [19,22]. Obzvláštní opatrnosti je třeba při zvažování testosteronové terapie u mužů s kardiovaskulárními onemocněními [10,28,31].

Závěr

Subnormální hladiny testosteronu jsou ve vyšších věkových skupinách mužů v ekonomicky rozvinutých zemích zcela běžné. Jsou také asociovány s civilizačními onemocněními, jako je diabetes 2. typu, metabolický syndrom, obezita nebo kardiovaskulární onemocnění. Hypogonádní muži mají vyšší morbiditu, ale i mortalitu, nevíme však přesně, zda hypotestosteronemie je jen důsledkem uvedených onemocnění, nebo jejich patogenetickým faktorem. Náhradní testosteronová terapie sice snižuje některé příznaky hypogonadizmu, známky metabolických odchylek a markerů onemocnění, ale nevíme dosud jistě, nakolik je náhradní testosteronovou terapií snížena i mortalita

Článek vznikl za podpory projektu MZ ČR RVO (Endokrino-logický ústav – EÚ 00023761).

Literatura

1. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1137>>.
2. Bronson FH, Matherne CM. Exposure to anabolic-androgenic steroids shortens life span of male mice. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29(5): 615–619.
3. Comhaire F. Hormone replacement therapy and longevity. *Andrologia* 2016; 48(1): 65–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/and.12419>>.
4. Corona G, Rastrelli G, Monami M et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(5): 687–701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0447>>.
5. Doleček R, Burejša B, Hampl R et al. Hladiny některých hormonálních látek v séru (plazmě) ve stáří. I. *Čas Lék Čes* 1983; 122(27): 850–856.
6. Drori D, Folman Y. Environmental effects on longevity in the male rat: exercise, mating, castration and restricted feeding. *Exp Gerontol* 1976; 11(1–2): 25–32.
7. Eisenberg ML, Li S, Herder D et al. Testosterone therapy and mortality risk. *Int J Impot Res* 2015; 27(2): 46–48. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijir.2014.29>>.
8. Ellison PT, Bribiescas RG, Bentley GR et al. Population variation in age-related decline in male salivary testosterone. *Hum Reprod* 2002; 17(12): 3251–3253.
9. Friedrich N, Schneider HJ, Haring R et al. Improved prediction of all-cause mortality by a combination of serum total testosterone and insulin-like growth factor I in adult men. *Steroids* 2012; 77(1–2): 52–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2011.10.005>>.
10. Hwang K, Miner M. Controversies in testosterone replacement therapy: testosterone and cardiovascular disease. *Asian J Androl* 2015; 17(2): 187–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/1008-682X.146968>>.
11. Hyde Z, Norman PE, Flicker L et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 179–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1617>>.
12. Laughlin GA, Barret-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1): 68–75.
13. Mazur A. Biosocial models of deviant behavior among male army veterans. *Biol Psychol* 1995; 41(3): 271–293.
14. Min KJ, Lee CK, Park HN. The lifespan of Korean eunuchs. *Curr Bio* 2012; 22(18): R792–R793. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.036>>.

15. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM et al. International expert consensus conference on testosterone deficiency and its treatment held in Prague, Czech Republic. *Aging Male* 2015; 18(4): 205–206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/13685538.2015.1106469>>.
16. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0321>>.
17. Nieschlag E, Kramer U, Nieschlag S. Androgens shorten the longevity of women: speranos last longer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(4): 230–231.
18. Nieschlag E, Nieschlag S, Behre HM. Lifespan and testosterone. *Nature* 1993; 366(6452): 215.
19. Ruige JB, Ouwens DM, Kaufman JM. Beneficial and adverse effects of testosterone on the cardiovascular system in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4300–4310. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1970>>.
20. Sartorius G, Spasevska S, Idan A et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(5): 755–763. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04432.x>>.
21. Sharma R, Oni OA, Gupta K et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015; 36(40): 2706–2715. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv346>>.
22. Shores MM, Matsumoto AM. Testosterone, aging and survival: biomarker or deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(3): 209–216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000057>>.
23. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006; 166(15): 1660–1665.
24. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2591>>.
25. Shores MM, Arnold AM, Biggs ML et al. Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the Cardiovascular Health Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81(5): 746–753. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cen.12452>>.
26. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; 374(7): 611–624. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506119>>.
27. Stárka L. Mužský hypogonadismus a civilizační onemocnění. *Čas Lék Čes* 2012; 151(2): 69–72. Dostupné z WWW: <<http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-clanek/muzsky-hypogonadismus-a-civilizacni-nemocni-37351>>.
28. Tanna MS, Schwartzbard A, Berger JS et al. The role of testosterone in cardiovascular mortality: culprit or innocent bystander? *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17(3): 490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11883-015-0490-0>>.
29. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(7): 2482–2488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2650>>.
30. ÚZIS. Zdravotnická ročenka České republiky 2014: 26. Dostupné z WWW: <<http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky>>.
31. Vigen R, O'Donnell CI, Barón 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280386>>. Erratum in *JAMA*. 2014; 311(9): 967.

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.
✉ Istarka@endo.cz

Endokrinologický ústav, Praha
www.endo.cz

Doručeno do redakce 23. 2. 2016

Přijato po recenzi 15. 5. 2016