

# Erkeklerde testosteron, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve mortalite: Karanlıkta Yaşamak

Prof. Dr. Ömer Azal

*52. Ulusal Diyabet Kongresi*

*20-24 Nisan 2016*

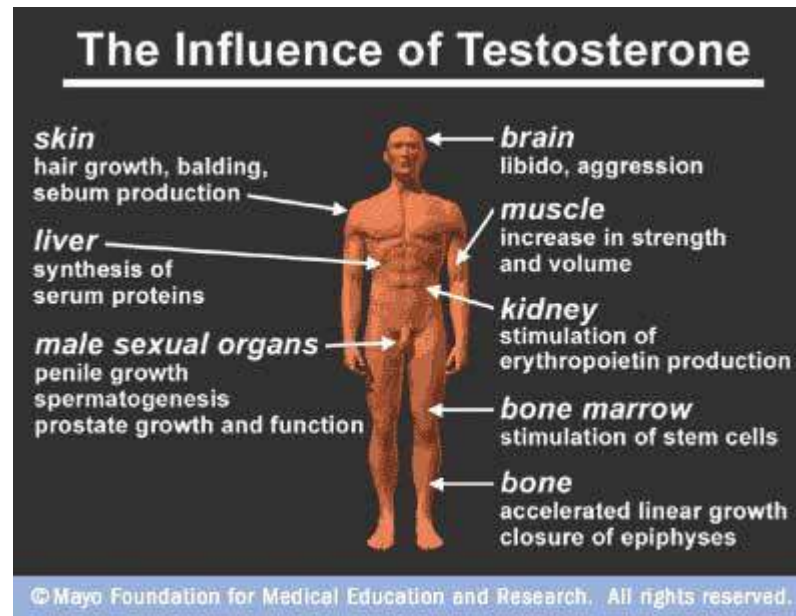


## GATA TIP FAKÜLTESİ

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

# Testosterona neden ihtiyaç var?

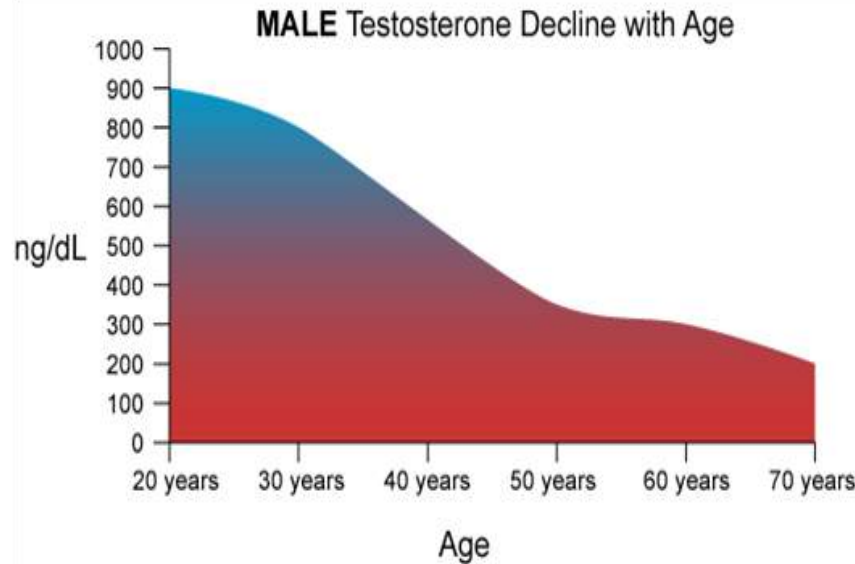
- Testosteron; kas gücü ve kütlesi, vücud yağ dağılımı ve kemik yoğunluğunun sağlanmasında önemli rol oynar
- Testosteron sperm üretimine ve seksüel hayata yardımcı olur



"Mayo Clinic." *Testosterone therapy: Key to male vitality?*. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 10 Apr 2012. Web. 20 Jan 2013. <<http://www.mayoclinic.com/health/testosterone-therapy/MC00030>>.

# Testosteronun zaman eğrisi

- Testosteron:
  - Puberte süresinde dramatik olarak yükselir
  - Erken adult yaşlarda pik yapar
  - 30 yaşından sonra tedrici olarak azalır
    - ~% 1 yıl



"Mayo Clinic." *Testosterone therapy: Key to male vitality?*. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 10 Apr 2012. Web. 20 Jan 2013.  
"Low Testosterone (Low T)." . MedicineNet, 12 Sept 2012. Web. 20 Jan 2013.

# Testosteron seviyeleri

- Normal testosteron seviyeleri
  - ~300-1000 ng/dl
- Genç beyaz erkekler için normal aralık alt sınırı
  - 8.7-12.7 nmol/L (251-366 ng/dl)
- Dolaşan testosteron
  - ~%98 bağlı testosteron
  - ~%2 serbest testosteron

# Dolaşımdaki serbest ve biyolojik olarak etkili testosteron seviyesini etkilemeden serum SHBG düzeyini artıran ve azaltan şartlar

<b>Serum SHBG suprese eden şartlar</b>	<b>Obezite, Tip 2 DM, nefrotik sendrom, hipotiroidizm, akromegali, familiyal SHBG eksikliği ve glukokortikoid, progestin ve androgen kullanımı</b>
<b>Serum SHBG yükselten şartlar</b>	<b>Yaşlanma, hepatik siroz, hepatit, hipertroidizm, immün yetmezliğine neden olan virüs enfeksiyonu ve antikonvulzan ve östrojen kullanımı</b>

SHBG, sex hormone binding globulin

# Testosteron seviyeleri

- Normal testosteron seviyeleri
  - ~300-1000 ng/dl
- Genç beyaz erkekler için normal aralık alt sınırı
  - 8.7-12.7 nmol/L (251-366 ng/dl)
- Dolaşan testosteron
  - ~%98 bağlı testosteron
  - ~%2 serbest testosteron
- Ölçüm metodu karmaşası
  - İmmunoserolojik yöntem
  - Sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi (LC-MS) metodu

# Düşük Testosteron



# Testosteron seviyesini etkileyen faktörler

- Yaş
- Kronik hastalıklar (%10-15 daha düşük)
- Coğrafi ve ırksal farklılıklar

Bu farklılıklar testosteron metabolizmasını etkileyen çevresel ve/veya genetik faktörler ile açıklanabilir



# Yaşa bağılı olarak testosteron neden azalır

- Testiküler ve hipofizer/hipotalamik defektler
- Yaşlı erkeklerde, hipotalamik salınım jeneratörünün pulsallitesi değişmiş ve süpresedir ve beraberinde gonadotropinlere testiküler yanıtta azalma mevcuttur
  - LH ve GnRH sekresyonunda azalma
  - Testislerde testosteron üretiminde azalma
  - Seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) miktarındaki artışa bağılı olarak serbest testosteron seviyelerinde azalma
- Total testosteron seviyesi üzerine önemli, bağımsız ve longitudinal etki

# Düşük testosteronun etkileri

- Libido azalması
- Uyku bozuklukları
- Depresyon veya öz güven azlığı gibi emosyonel değişiklikler
- Fiziksel değişiklikler
  - Yağ kitlesinde artma
  - Kemik dansitesinde azalma
  - Kas kitlesinde azalma
  - Düşük enerji seviyeleri

## **The Dark Side of Testosterone Deficiency: I. Metabolic Syndrome and Erectile Dysfunction**

**Review**

ABDULMAGED M. TRAISH,\* ANDRE GUAY,† ROBERT FEELEY,\* AND FARID SAAD‡§

## **The Dark Side of Testosterone Deficiency: II. Type 2 Diabetes and Insulin Resistance**

**Review**

ABDULMAGED M. TRAISH,\* FARID SAAD,†‡ AND ANDRE GUAY§

## **The Dark Side of Testosterone Deficiency: III. Cardiovascular Disease**

**Review**

ABDULMAGED M. TRAISH,\* FARID SAAD,†‡ ROBERT J. FEELEY,\* AND ANDRE GUAY§

*From the \*Department of Biochemistry and Urology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts; †Bayer-Schering Pharma, Men's Healthcare, Berlin, Germany; ‡Gulf Medical College School of Medicine, Ajman, UAE; and the §Department of Endocrinology, Center for Sexual Function, Lahey Clinic, Peabody, Massachusetts.*

# Testosteron ve metabolik etkiler

- Testosteron ve glisemi bozuklukları arasındaki kompleks ilişki özellikle visseral yağ olmak üzere vücut kompozisyonu üzerinde değişikliklere neden olur
- İki yönlü bir ilişki mevcuttur
  - Androjen eksikliği; yağ kütlesini ve insülin direncini artırır
  - Ağırlık kaybı; insülin duyarlılığını ve testosteron seviyelerini artırır
- Preklinik kanıtlar
  - Vücut kompozisyonu ve glukoz metabolizmasında olumlu değişiklikler yapar
  - Kök hücreler ve diferansiye adipositleri ve miyositleri düzenler

# Testosteron-Metabolizma

- Obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve serum testosteron seviyesi arasındaki ters ilişki gösterilen bir durumdur
- Beyaz ve Asya'lı erkeklerde düşük serum testosteron seviyesinin olası Metabolik Sendrom ile güçlü ilişkisinin olduğu gösterilmiştir
- Endocrine Society'nin Klinik Pratik Klavuzu 2010
  - Tip 2 DM'li hastalardaki düşük serum testosteron seviyesinin yüksek prevalansı, “androjen yetersizlik sendromlu erişkin erkeklerde testosteron replasman tedavisi” bağlamında girmiştir
  - Androjen yetersizliği ilişkili semptom ve bulgular kesin olarak düşük serum testosteron seviyesi olarak tanımlanmıştır
  - Seksüel disfonksiyon, açıklanamayan kilo kaybı, kuvvetsizlik ya da hareket kısıtlılığı semptomları olan Tip 2 DM'li hastalarda sabah serum total testosteronunun ölçülmesini tavsiye etmektedir

# Diyabet ve Düşük Testosteron



# Diyabet ve Düşük Testosteron: Nedeni ve Etkileri

- Tip 2 diyabet düşük testosterona neden olabilir
  - Tip 2 diyabeti olan erkeklerin düşük serum testosteron düzeylerinin olduğu görülmüştür
  - Tip 2 diyabet genellikle obezite ile ilişkili
    - BMI ve testosteron konsantrasyonu arasındaki ters ilişki
    - Yüksek BMI seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) supresyonuyla birlikte dir
      - SHBG supresyonu düşük testosteron seviyelerine neden olur

# Diyabetik ve Nondiyabetik Obez Erkeklerde Testosteron Konsantrasyonları

- Çalışmanın amacı
  - Obez ve Tip 2 DM'li hastalarda serum testosteron düzeylerini saptamak
- Sonuçlar
  - Testosteron konsantrasyonları, obez olmayan erkeklere göre obez erkeklerde daha düşük
  - Azalmış serbest testosteron konsantrasyon sıklığı diyabetik olmayan obez erkeklerde % 40
  - Azalmış serbest testosteron konsantrasyon sıklığı diyabetik obez erkeklerde % 50
  - Nondiyabetik erkeklerle karşılaştırıldığında diyabetik erkeklerde ağırlığa bakılmaksızın testosteron seviyeleri düşük bulundu
    - İnsülin direncindeki artış, bu sonuçlardan sorumlu olabilir



# Tip 2 diyabeti olan ve olmayan erkeklerde serum total testosteron düzeylerini karşılaştıran epidemiyolojik araştırmalar

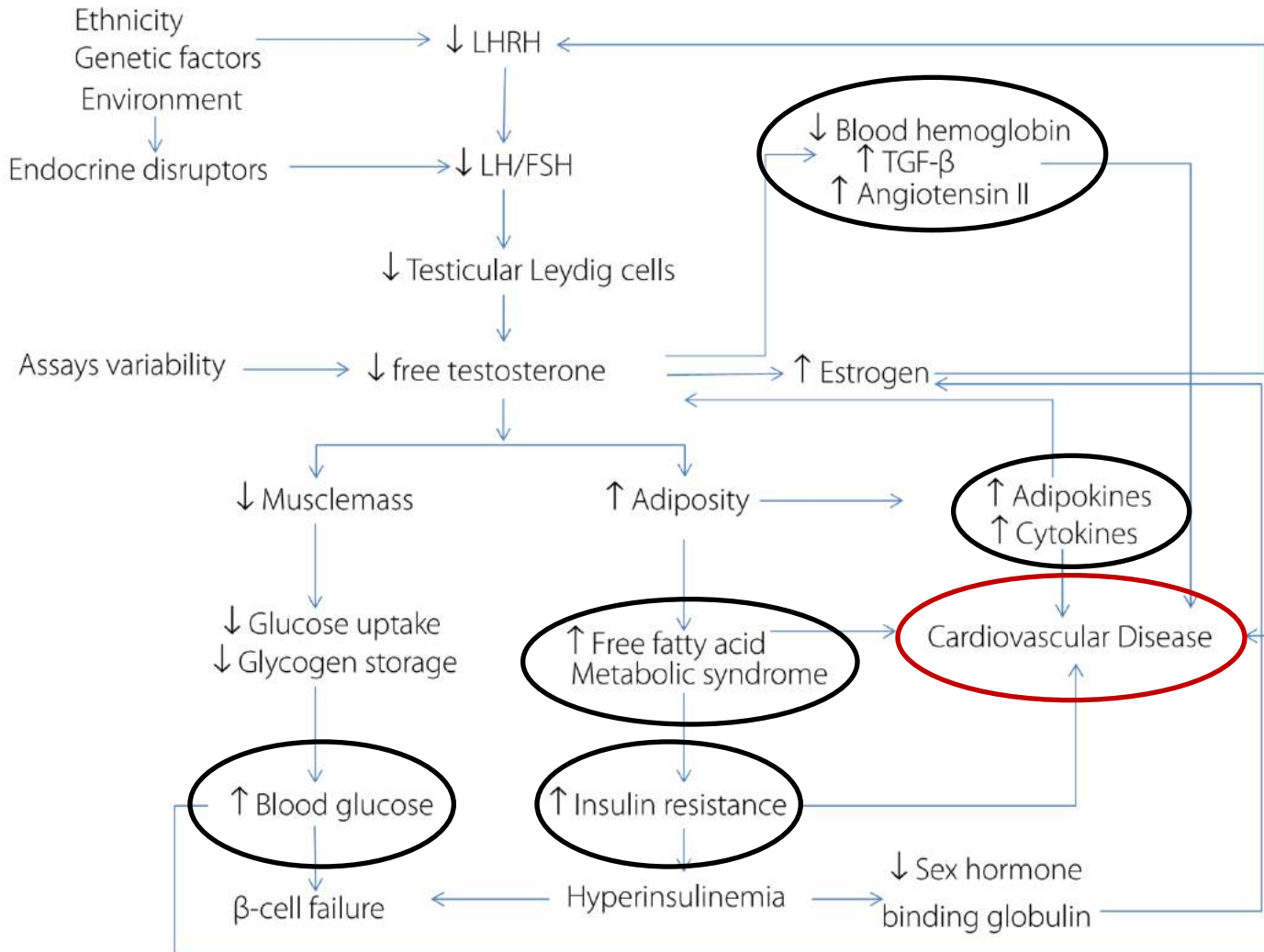
Kaynak	Yer	Yayınlanma yılı	Çalışma dizaynı	Katılımcı sayısı	Yaş (yıl)	Bulgular
Barrett-Connor et al.	ABD	1992	Kesitsel	132 T2DM (+)=44 T2DM (-)=88	53-88	Düşük serum total testosteron (15.9 nmol/l (459 ng/dl) olarak tanımlanmış) tip 2 diyabetli erkeklerde (%21, 424 ± 167 ng/dl) olmayanlara (%13, 502 ± 137 ng/dl) kıyasla anlamlı derecede siktir ve düşüktür
Oh JY et al.	ABD	2002	Prospektif, 8 yıl	294 T2DM (+)=26 T2DM (-)=268	55-89	Düşük total testosteron çeyreğinde yeni T2DM odds'u 2,7 (95% CI 1.1–6.6)
Ding et al.	Dünya geneli	2006	Kesitsel ve prospektif çalışmaların metaanalizi	7100 Kesitsel T2DM (+)=964 T2DM (-)=2918 Prospektif T2DM=391 T2DM (-)=2827	44-80	Çalışmada serum total testosteronu T2DM'lilerde anlamlı derecede düşük . Kesitsel çalışmada (-2.66 nmol/L (77 ng/dl), 95% CI -3.45 to -1.86) ve Prospektif çalışmada (-2.48 nmol/L (-72 ng/dl), 95% CI -4.4 to -0.93)
Cao J et al.	Çin	2011	Kesitsel	492 T2DM (+)=129 T2DM (-)=363	71-73	Serum total testosteronu T2DM'lilerde (13.8 – 4.7 nmol/L (398 ± 136 ng/dl)) olmayanlara (17.1 – 6.1 nmol/L (493 ± 176 ng/dl); P < 0.01) göre anlamlı derecede düşüktür

CI, güven aralığı; DM, diabetes mellitus; T2DM, tip 2 diabetes mellitus

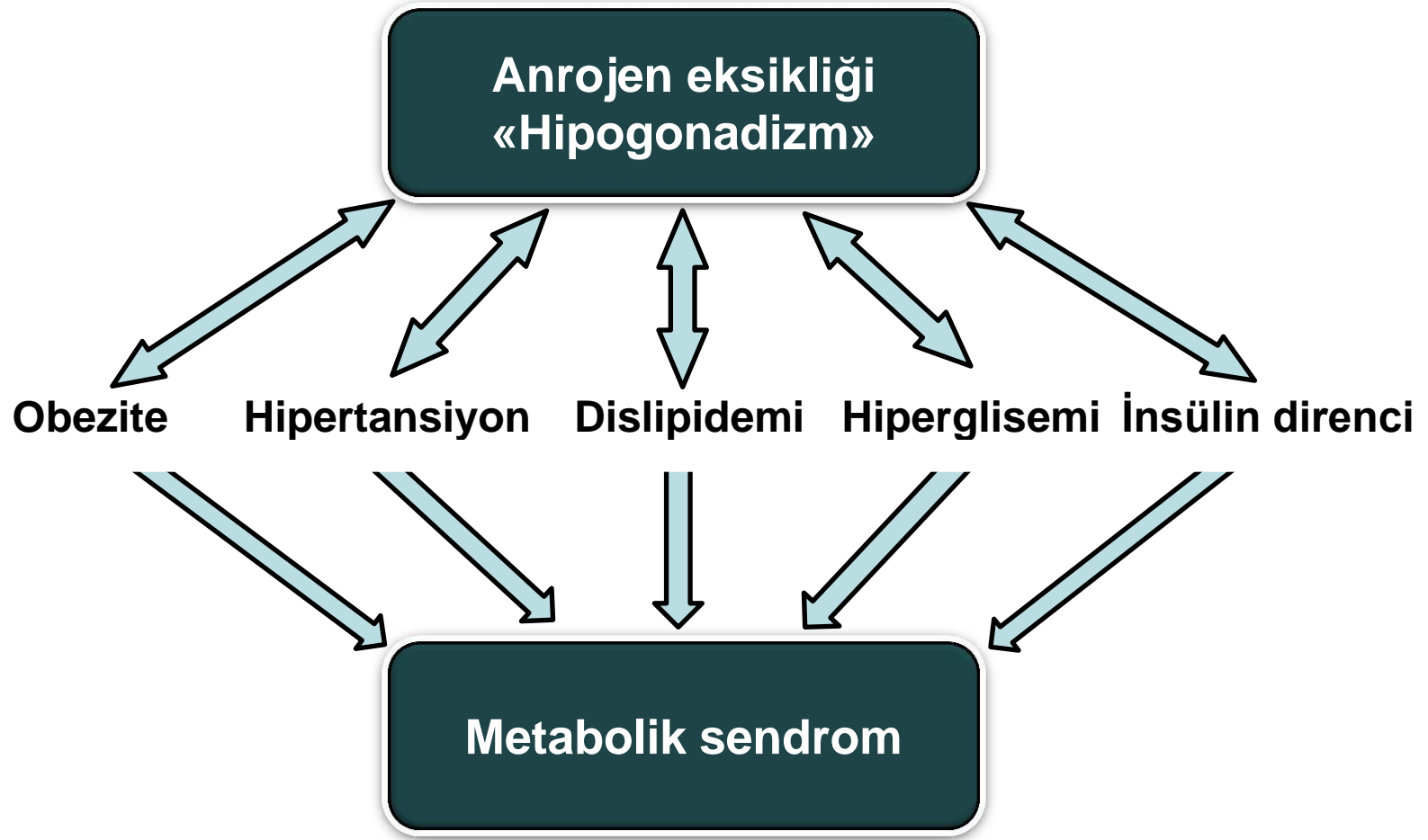
# Testosteron, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık

- Her ne kadar büyük ölçekli randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olsa da, hayvan çalışmalarından, gözlemsel çalışmalardan ve insanlardaki randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen birden fazla kanıtlar Tip 2 DM ve obezitede düşük serum testosteron seviyesinin olası nedensel rolünü ortaya koymaktadır

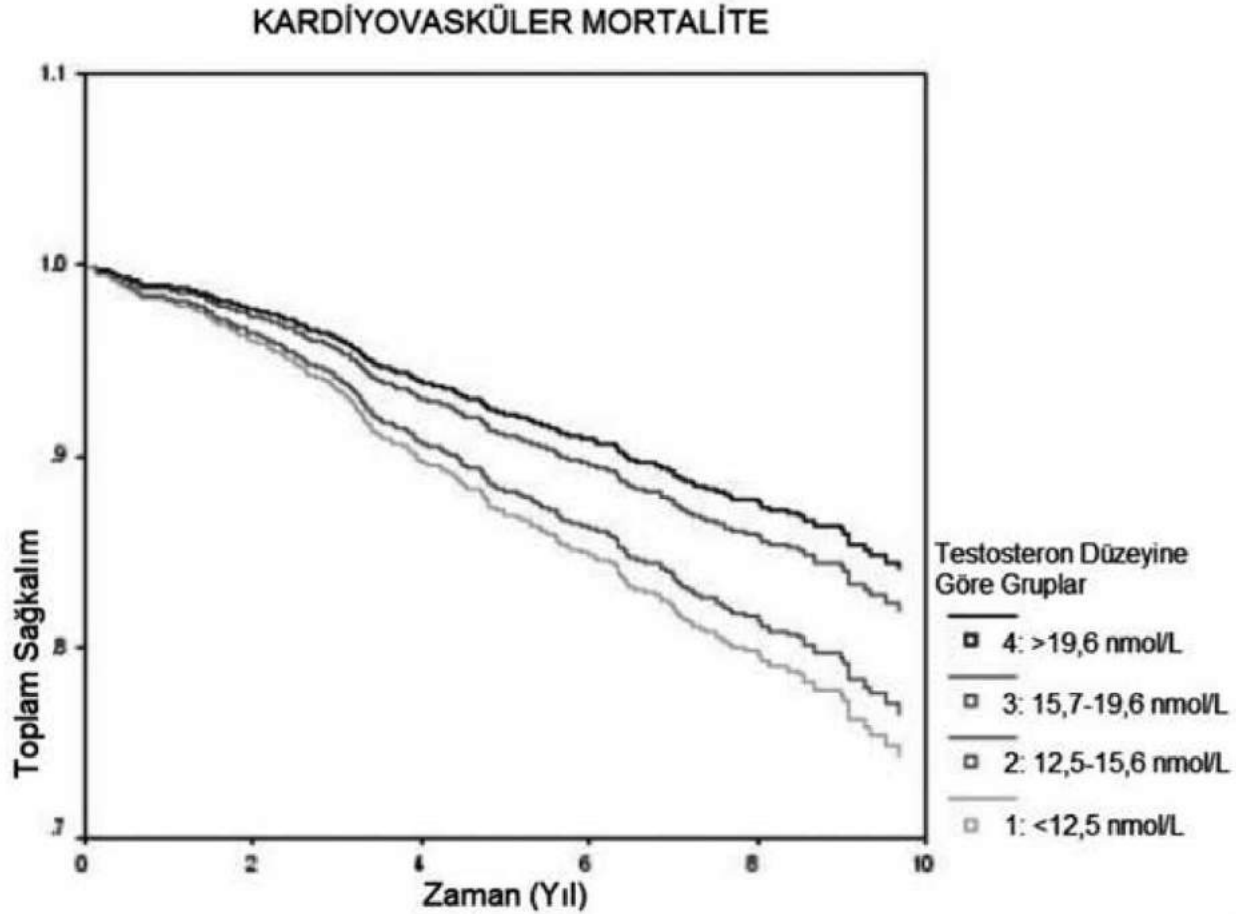
# Testosteron, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık



# Androjen Eksikliği ve Metabolik Sendrom Komponentleri



# Kardiyovasküler mortalite ve testosteron



42-78 yaş arası 2314 hastanın 1993-2003 yılları arasında testosteron düzeylerine göre KVS kaynaklı mortalite grafiği

# Testosteron seviyeleri ve koroner arter hastalığı insidensi arasındaki ilişki

Study Name	Subfraction of Testosterone Used for Analysis	Primary End Point Measured (Method)	Main Finding of Study	Potential Confounding Factors
<i>Articles showing an association between testosterone level and incident CAD</i>				
Zhao et al <sup>13</sup> (CCS, n=201)	TT	Coronary artery disease (H&P, ECG, cardiac catheterization in 27 patients)	Men with CAD have lower levels of TT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT not used for analysis</li> <li>• Limited number of subjects have undergone catheterization</li> <li>• Small sample size</li> </ul>
English et al <sup>14</sup> (CCS, n=90)	TT, FT, BT, FAI	Coronary artery disease (cardiac catheterization)	Men with catheterization-proven CAD have lower levels of FT, BT, and FAI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Small sample size</li> </ul>
Dobrzycki et al <sup>15</sup> (CCS, n=96)	TT, FT, FAI	Coronary artery disease (cardiac catheterization)	Men with catheterization-proven CAD have lower levels of TT, FT, and FAI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT not used for analysis</li> <li>• Small sample size</li> </ul>
Akishita et al <sup>16</sup> (CS, n=171)	TT	Cardiovascular events* (H&P, physician and hospital records)	Men with lower levels of endogenous TT are more likely to suffer cardiovascular events	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT not used for analysis</li> <li>• Small sample size</li> <li>• End points other than CAD were pulled in the analysis</li> <li>• Subjects did not undergo cardiac catheterization</li> </ul>
Rosano et al <sup>17</sup> (CCS, n=129)	TT, FT, BT	Coronary artery disease (cardiac catheterization)	Men with catheterization-proven CAD have lower levels of TT and BT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Small sample size</li> </ul>
Hu et al <sup>18</sup> (CCS, n=87)	TT	Coronary artery disease (cardiac catheterization)	Men with catheterization-proven CAD have lower levels of TT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT not used for analysis</li> <li>• Small sample size</li> </ul>
<i>Articles not showing an association between testosterone level and incident CAD</i>				
Cauley et al <sup>19</sup> (CCS, n=163)	TT, FT	Acute, nonfatal myocardial infarction, death from cardiovascular disease (ECG, hospital records)	No difference in TT or FT levels between cases and controls	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT not used for analysis</li> <li>• Small sample size</li> <li>• Subjects did not undergo cardiac catheterization</li> </ul>
Barrett-Connor et al <sup>20</sup> (CS, n=1009)	TT	Cardiovascular disease or mortality, ischemic heart disease morbidity or mortality (death certificates, hospital records)	No statistically significant association between levels of TT and primary end points	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT not used for analysis</li> <li>• Subjects did not undergo cardiac catheterization</li> </ul>
Kabakci et al <sup>21</sup> (CCS, n=337)	TT, FT	Coronary artery disease (cardiac catheterization)	No statistically significant difference in FT or TT levels between cases and controls	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT not used in analysis</li> <li>• Small sample size</li> <li>• Suboptimal method used for measurement of FT</li> </ul>
Amlov et al <sup>22</sup> (PCS, n=2084)	TT	Cardiovascular disease <sup>†</sup> (physician and hospital records)	No significant association between levels of endogenous TT and incidence of CAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BT not used for analysis</li> <li>• End points other than CAD were pooled in the analysis</li> <li>• Subjects did not undergo cardiac catheterization</li> </ul>

# Testosteron Seviyesi ve Koroner Arter Hastalığının Şiddeti Arasındaki İlişki

Study Name	Subfraction of Testosterone Used for Analysis	Method of Measuring CAD Severity	Main Findings	Remarks
Dobrzycki et al <sup>15</sup> (CCS, n=96)	TT, FT, FAI	Duke index*	Inverse correlation between FT and CAD severity	$r = -0.69$ , $P = 0.048$
Rosano et al <sup>17</sup> (CCS, n=129)	TT	Coronary artery score <sup>†</sup>	Inverse correlation between TT and CAD severity	$r = -0.52$ , $P < 0.01$
Li et al <sup>29</sup> (CCS, n=803)	TT	Genisi score <sup>‡</sup>	Inverse correlation between TT and CAD severity	$r = -0.188$ , $P < 0.001$
Phillips et al <sup>30</sup> (CCS, n=55)	TT, FT	Visual estimation of coronary artery occlusion and calculation of mean percent occlusion <sup>§</sup>	Inverse correlation between TT and FT levels and CAD severity	TT: $r = -0.43$ , $P < 0.02$ ; FT: $r = -0.62$ , $P < 0.001$

CAD indicates coronary artery disease; CCS, case-control study; FAI, free androgen index; FT, free testosterone; TT, total testosterone.

\*Duke prognostic coronary artery index: a prognostic tool involving the extent and severity of atherosclerotic lesions in coronary arteries.

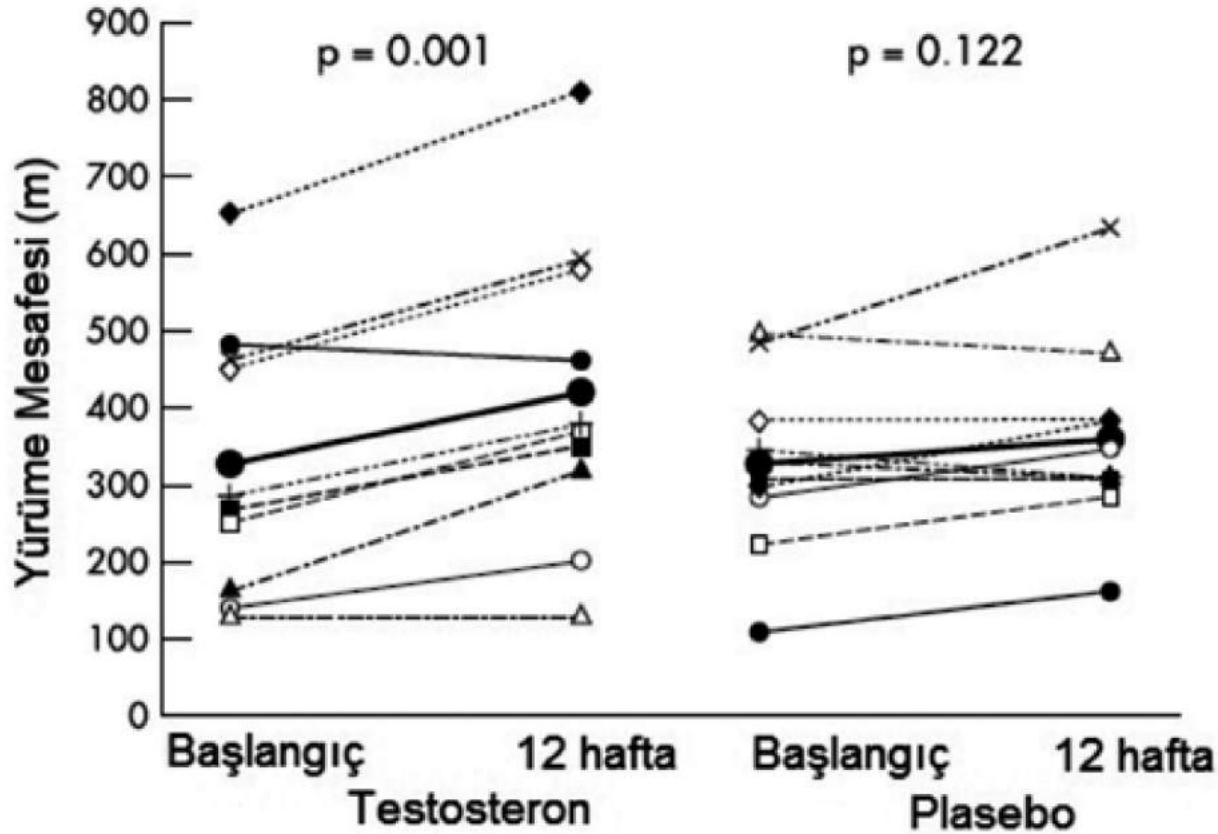
†Coronary artery score: authors multiplied the degree of coronary artery obstruction by the number of stenoses.

‡Genisi score: Calculated based on location and number of stenotic coronary artery segments, and degree of luminal narrowing.

§Authors visually estimated the maximum percent reduction in luminal diameter of the left main, left anterior descending, left circumflex, and right coronary arteries. The mean of these 4 values was used to estimate CAD severity.

**Yazarlar görsel olarak sol ana, sol ön inen, sol sirkumfleks ve sağ koroner arterlerin lümen çaplarını 4 derece üzerinden değerlendirerek maksimum azalma yüzdesini tahmin etmişler ve bu değerlerin ortalamasını CAD şiddetini belirlemek için kullanılmışlardır.**

# Kronik kalp hastalarında çift kör testosteron-plasebo alanların yürüme mesafelerinin karşılaştırılması





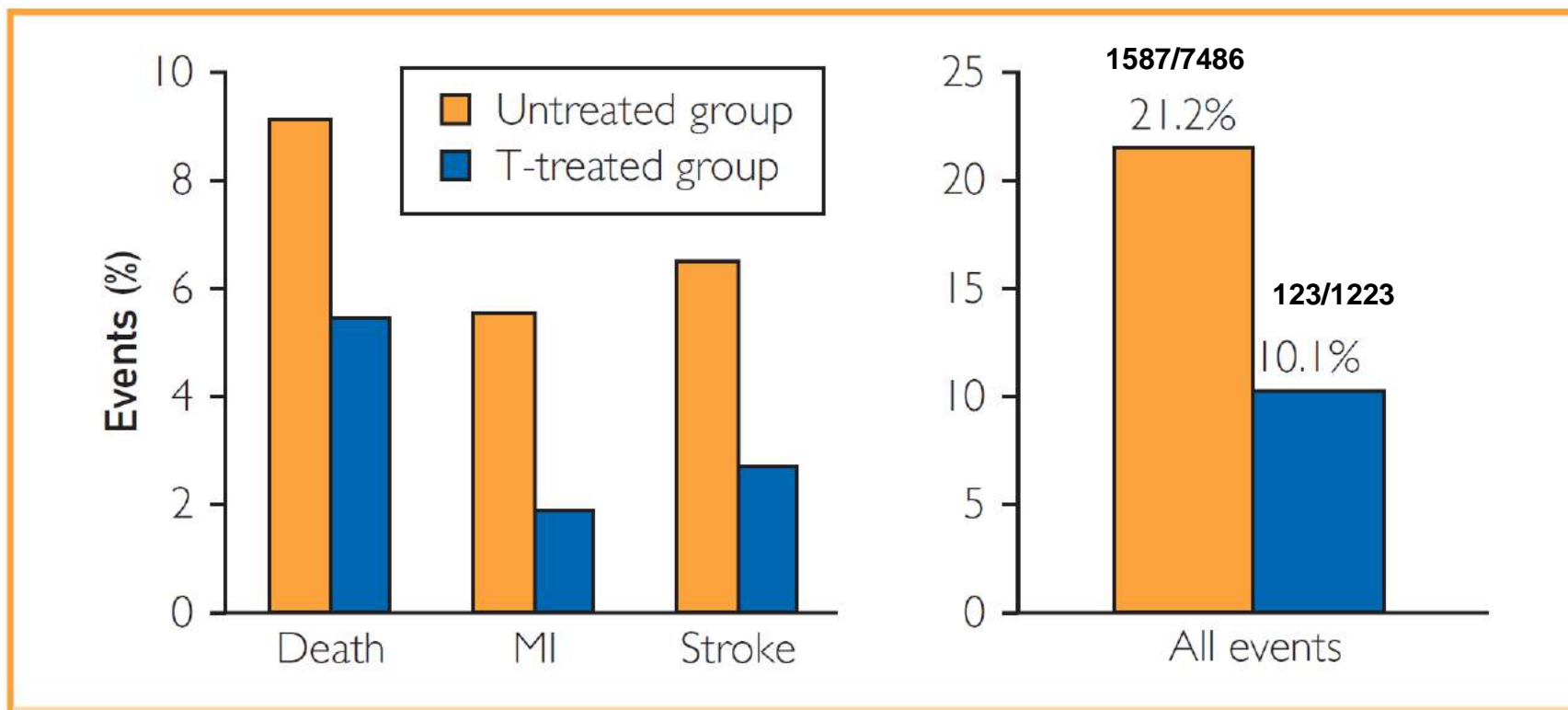
# Miyokard infarktüsü sonrasında yaşamını yitiren ve hayatta kalanların erken dönem mortalite oranları üzerine etki eden faktörlerin karşılaştırılması

	<b>Hayatta Kalanlar</b>	<b>Ölenler</b>	<b>p değeri</b>
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 <sup>2</sup> )	26.4±5.6	27.3±4.3	p>0,05
HbA <sub>1c</sub> (%)	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

# Diyabette Testosteron replasman tedavisinin faydaları

- Tip 2 diyabetli 30 yaş ve üzeri erkeklerde yapılan testosteron replasman tedavi çalışması sonuçları
- Crossover Çalışma: Çift kör, plasebo kontrollü
- Tedavi protokolü- 3 ay süre ile 2 haftada bir 200 mg IM testosteron ve plasebo karşılaştırması
- Sonuç: Testosteron tedavisinin faydaları
  - İnsülin direnci azalmıştır
  - Glisemik kontrol düzelmiştir

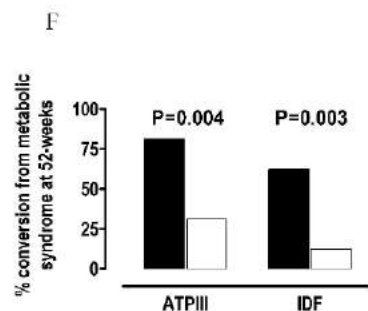
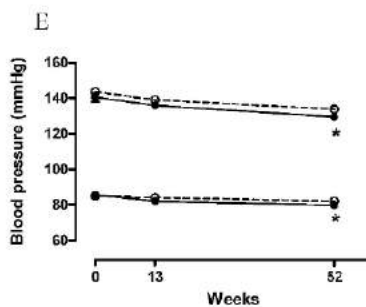
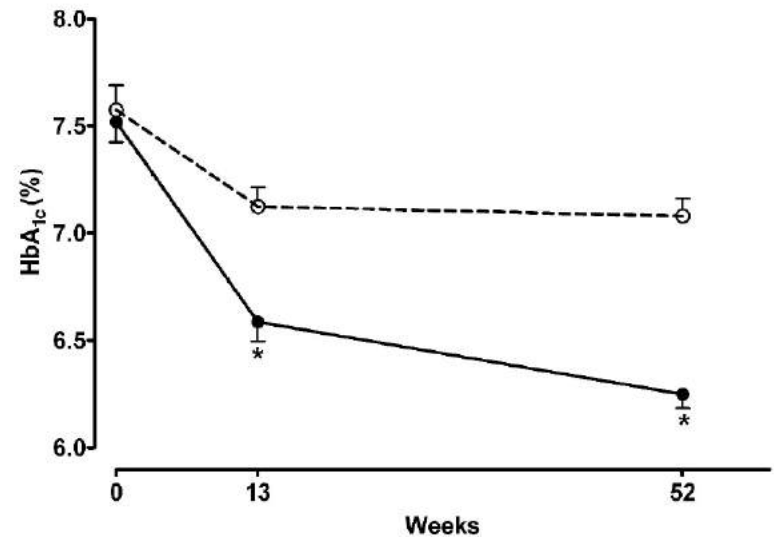
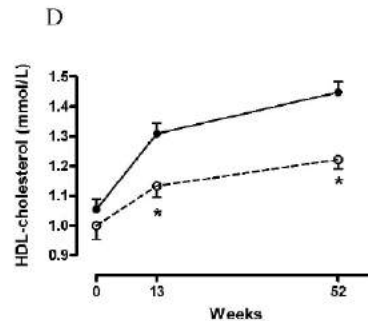
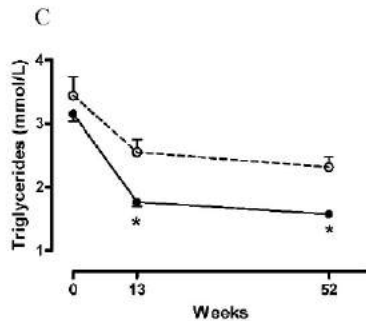
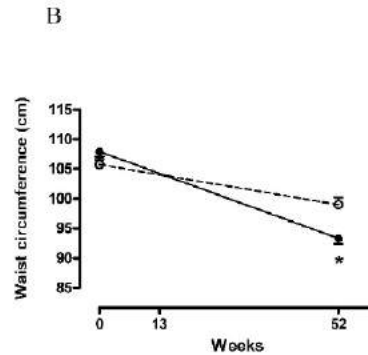
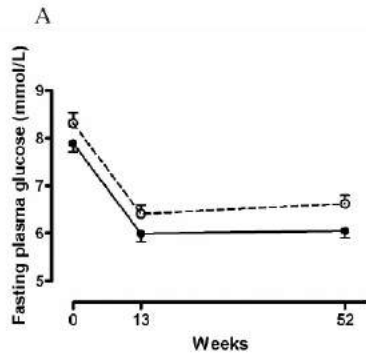
# Testosteron ve KV olay oranı



# Glisemik Kontrol Endekslerine Testosteron Replasman Tedavisinin Etkileri

Study Name	Testosterone Formulation Used	Sample Size	End Points Measured	Main Findings
Corona et al <sup>26</sup> (meta-analysis, n=37 studies)	Various formulations (meta-analysis)	1822 Diabetic men and 10 009 nondiabetic men (meta-analysis)	HgA1c, fasting plasma glucose, triglycerides	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HgA1c decreased by 0.76% with TRT</li> <li>● Fasting plasma glucose decreased by 1.18 mmol/L with TRT</li> <li>● TG decreased by 0.67 with TRT</li> </ul>
Jones et al <sup>68</sup> (DBRCT)	TD*	220 Hypogonadal men with T2DM and/or MetS	HOMA-IR, HgA1c, body composition	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HOMA-IR decreased by 15.2% after 6 months with TRT (<math>P=0.018</math>)</li> <li>● HOMA-IR decreased by 16.4% after 12 months with TRT (<math>P=0.006</math>)</li> <li>● HgA1c decreased by 0.44% after 9 months with TRT (<math>P=0.035</math>)</li> </ul>
Kapoor et al <sup>69</sup> (DBPCC)	IM <sup>†</sup>	24 Hypogonadal men with T2DM	HOMA-IR, HgA1c, fasting plasma glucose	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HOMA-IR decreased by 1.73 in TRT group (<math>P=0.02</math>)</li> <li>● HgA1c decreased by 0.37% in TRT group (<math>P=0.03</math>)</li> <li>● Fasting plasma glucose decreased by 1.58 mmol/L in TRT group (<math>P=0.03</math>)</li> </ul>
Heufelder et al <sup>70</sup> (SBRCT)	TD <sup>‡</sup>	16 Hypogonadal men with T2DM	HOMA-IR, HgA1c, fasting plasma glucose	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HOMA-IR decreased by 4.2 in TRT group (<math>P&lt;0.001</math>)</li> <li>● HgA1c decreased by <math>\approx 1\%</math> after 13 weeks in TRT group (<math>P&lt;0.001</math>)</li> <li>● HgA1c decreased by <math>\approx 1.5\%</math> after 52 weeks in TRT group (<math>P&lt;0.001</math>)</li> <li>● Fasting plasma glucose decreased by 1.9 mmol/L in TRT group (<math>P=0.062</math>)</li> </ul>
Kalinchenko et al <sup>71</sup> (DBRCT)	IM <sup>§</sup>	113 Hypogonadal men with MetS	HOMA-IR, fasting plasma glucose, BMI, WC, waist-to-hip ratio	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HOMA-IR decreased by 1.49 in TRT group (overall <math>P=0.04</math>)</li> <li>● No significant change in fasting plasma glucose in TRT group</li> <li>● Significant reduction in BMI, weight, waist-to-hip ratio, hip circumference, and waist circumference in TRT group (<math>P&lt;0.001</math> for all except for waist-to-hip ratio; <math>P=0.04</math> for waist-to-hip ratio)</li> </ul>
Malkin et al <sup>72</sup> (SBPCC)	IM <sup>  </sup>	13 Men with CHF and no T2DM	HOMA-IR, fasting plasma glucose, glucose tolerance, body composition	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HOMA-IR decreased by 1.9 in TRT (<math>P=0.03</math>)</li> <li>● Fasting plasma glucose decreased by 0.61 mmol/L in TRT (<math>P=0.03</math>)</li> <li>● Total body mass increased by 1.5 kg in TRT (<math>P=0.008</math>)</li> <li>● Percent body fat decreased by 0.8% in TRT (<math>P=0.02</math>)</li> </ul>

# Testosteron tedavisinin metabolik sendrom parametrelerine etkisi



N: 32 yeni tanı konulmuş Tip 2 DM'li hipogonad hasta  
Süre 52: hafta

A. E. Heufelder, et al. *Journal of Andrology*,  
vol. 30, no. 6, pp. 726–733, 2009.

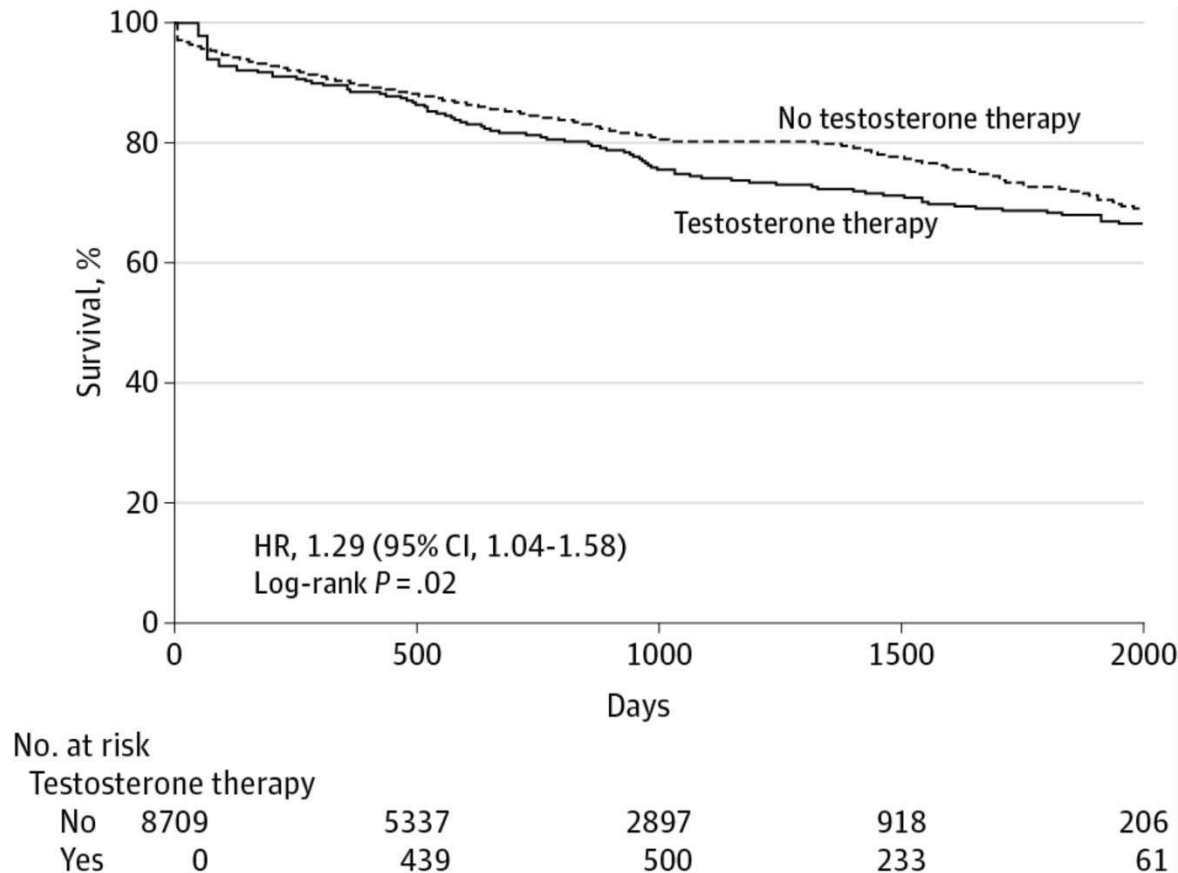
# Testosteron replasman tedavisinin kolesterol seviyesine etkisi

Çalışma adı	Bulgular
Haddad et al (MA)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bazal testosteron düzeyi düşük olan hastalarda, eksojen testosteron lipit alt gruplarının herhangi birini etkilemedi.</li><li>• Bazal testosteron düzeyi normal olan hastalarda, eksojen testosteron total kolesterol seviyelerinde önemli bir azalma ile sonuçlanmıştır.</li><li>• Bazal testosteron normal seviyelerde olan hastalarda, eksojen testosteron LDL, HDL veya trigliserid düzeylerini etkilemedi.</li><li>• Kronik hastalığı veya glukokortikoid tedavisi olan hastalarda, eksojen testosteron tedavisi ile HDL kolesterol seviyeleri küçük bir azalma ile sonuçlanmıştır.</li><li>• Kronik hastalığı olan veya glukokortikoid tedavisi olan hastalarda, eksojen testosteron total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid veya düzeylerini etkilemedi.</li></ul>
Whitsel et al (MA)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eksojen testosteron toplam LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde küçük ama anlamlı azalma yaptı.</li><li>• Eksojen testosteron trigliserid düzeylerini etkilemedi.</li></ul>
Isidori et al (MA)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eksojen testosteron total kolesterol seviyelerinde düşme ile sonuçlanmıştır.</li><li>• Total kolesterolde düzelme testosteron seviyeleri düşük olan hastalarda daha belirgindi.</li><li>• Bazal testosteronu &gt; 10 nmol /L olanlarda total kolesterolde önemli bir değişiklik olmadı.</li><li>• Eksojen testosteron LDL veya HDL kolesterol seviyelerini etkilememiştir.</li><li>• Trigliserid düzeylerine testosteron replasman tedavisinin etkisi bu meta-analizde incelenmemiştir.</li></ul>

# Enflamasyon Belirteçlerine Testosteron Replasman Tedavisinin Etkileri

Study Name	Sample Size	Testosterone Formulation Used	Duration of TRT	Main Outcomes Measured	Major Findings
Kalinchenko et al <sup>71</sup> (DBRCT)	171 Men (105 received TRT and 65 received placebo)	Testosterone undecanoate 1000 mg IM	Given at baseline and after 6 and 18 weeks	CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significant reduction in CRP with TRT</li> <li>• Significant reduction in TNF-<math>\alpha</math> with TRT</li> <li>• Significant reduction in IL-1<math>\beta</math> with TRT</li> </ul>
Kapoor et al <sup>93</sup> (DBPCC)	20 Men	Sustanon 200 IM once every 2 weeks*	3 Months	CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , leptin, adiponectin, resistin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No significant change in levels of CRP with TRT</li> <li>• No significant change in levels of TNF-<math>\alpha</math> with TRT</li> <li>• No significant change in levels of IL-6 with TRT</li> </ul>
Guler et al <sup>100</sup> (CCS)	41 Men (25 received TRT and 16 received placebo)	Sustanon 250 IM once weekly <sup>†</sup>	3 Weeks	hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significant reduction in hsCRP with TRT</li> <li>• Significant reduction in IL-6 with TRT</li> <li>• Significant increase in TNF-<math>\alpha</math> in both groups</li> </ul>
Aversa et al <sup>101</sup> (DBRCT)	50 Men (40 received TRT and 10 received placebo)	Nebid 1000 mg IM once every 12 weeks <sup>‡</sup>	24 Months	hsCRP, HOMA-IR, CIMT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significant reduction in hsCRP with TRT</li> <li>• Significant reduction in HOMA-IR with TRT</li> <li>• Significant reduction in CIMT with TRT</li> </ul>
Singh et al <sup>102</sup> (DBRCT)	61 Men	Subjects randomized to 1 of 5 treatment groups, each group receiving varying doses of testosterone enanthate <sup>§</sup>	20 Weeks	Total cholesterol, LDL, HDL, VLDL, TG, CRP, apolipoprotein B, apolipoprotein C-III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No significant correlation between endogenous testosterone levels and levels of CRP</li> <li>• No change in CRP levels with TRT, regardless of the testosterone dose</li> </ul>
Ng et al <sup>103</sup> (CCS)	33 Men (16 received TRT and 17 were control)	Dihydrotestosterone 70 mg TD daily	3 Months	hsCRP, sIL-6, sICAM-1, sVCAM-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No significant change in levels of hsCRP with TRT</li> <li>• No significant change in sICAM-1 with TRT</li> <li>• No significant change in sVCAM-1 with TRT</li> </ul>
Nakhai Pour et al <sup>104</sup> (DBRCT)	237 Men	Testosterone undecanoate 160 mg PO daily	26 Weeks	hsCRP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No significant change in levels of hsCRP with TRT</li> </ul>
Malkin et al <sup>105</sup> (SBRCT)	27 Men	Sustanon 100 IM once every 2 weeks <sup>  </sup>	1 Month	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significant reduction in TNF-<math>\alpha</math> with TRT</li> <li>• Significant reduction in IL-1<math>\beta</math> with TRT</li> <li>• Significant increase in IL-10 with TRT</li> </ul>

# Düşük Testosteron Düzeyleri olan Erkeklerde Testosteron Tedavisinin Mortalite, Miyokard İnfarktüsü ve Stroke ile ilişkisi



Kaplan-Meier Survival Curves With Testosterone Therapy Evaluated as a Time-Varying Covariate

Vigen R, et al. JAMA. 2013;310(17):1829-1836. doi:10.1001/jama.2013.280386



# Yaşlı ve Genç Erkeklerde Testosteron Tedavisinin MI Risk Oranları

	Heart Disease History		No Heart Disease History	
	TT Prescription	PDE5I	TT Prescription	PDE5I
Age <65 Years				
Patients (N)	4,006	10,681 <sup>†</sup>	44,533	130,831 <sup>†</sup>
Pre-prescription				
Cases	21	65	135	491
Rate per 1,000 PY (95%CI)	5.26 (3.43, 8.06)	5.26 (3.43, 8.06)	3.04 (2.57, 3.60)	3.04 (2.57, 3.60)
Post-prescription				
Cases	15	20	30	99
Rate per 1,000 PY (95%CI)	15.22 (9.18, 25.25)	7.34 (6.89, 7.82)	2.73 (1.91, 3.91)	3.01 (2.95, 3.08)
Rate Ratio (post/pre) (95%CI)	2.9 (1.49, 5.62)	1.4 (0.91, 2.14)	0.90 (0.61, 1.34)	0.99 (0.84, 1.17)
RRR <sup>‡</sup> (95%CI)	2.07 (1.05, 4.11)		0.91 (0.60, 1.37)	
Age ≥65 Years				
Patients (N)	2,047	5,492 <sup>†</sup>	5,057	20,275 <sup>†</sup>
Pre-prescription				
Cases	15	35	22	104
Rate per 1,000 PY (95%CI)	7.36 (4.44, 12.22)	7.36 (4.44, 12.22)	4.41 (2.90, 6.7)	4.41 (2.90, 6.7)
Post-prescription				
Cases	8	13	12	20
Rate per 1,000 PY (95%CI)	15.91 (7.96, 31.81)	8.35 (7.36, 9.48)	9.74 (5.53, 17.14)	4.04 (3.69, 4.42)
Rate Ratio (post/pre) (95%CI)	2.16 (0.92, 5.10)	1.13 (0.68, 1.88)	2.21 (1.09, 4.46)	0.92 (0.60, 1.39)
RRR <sup>‡</sup> (95%CI)	1.90 (0.66, 5.50)		2.41 (1.12, 5.17)	

# Testosteron replasmanının diğer faydaları

- Testosteron replasman tedavisinin potansiyel etkileri:
  - Enerji seviyeleri artar
  - Kas gücü ve kütlesi artar
  - Kemik mineral yoğunluđu artar
  - Yağ kütlesi azalır

# Testosteron replasmanının riskleri

- Testosteron replasmanı ile ilişkili olası riskler:
  - Prostat kanseri riskini artırabilir
  - BPH semptomlarını kötüleştirebilir
  - Hepatotoksisite ve karaciğer yetmezliği
  - Polistemi
  - Jinekomasti
  - Kısırlık
  - Uyku apnesi

# FDA 2014 Görüş

- Ocak 2014; Testosteron tedavisinin kardiyovasküler güvenliğini tekrar değerlendirilmesine karar vermiştir
- Haziran 2014; Testosteron kullananlarda polisitemi ile ilişkili olmayan post-marketing venöz kan pıhtılaşması raporları nedeni ile bütün etiketlenmiş onaylı testosteron ürünlerine, venlerde kan pıhtısı riski hakkında genel uyarı yerleştirmelerini istemiştir

# Sonuç

- Son zamanlarda, testosteronun patofizyolojik fonksiyonları üzerinde anlama ve düşünme durumu devrimsel bir gelişim geçirmektedir
  - Testosteronun erkek üreme/seksüel fonksiyonları için önemi yanında artık doktorlar testosteronun glukoz homeostazisi, lipid metabolizması ve kardiyovasküler patoloji için bir anahtar oyuncu olduğunu düşünmektedirler
  - Modern tıpta ve endokrinolojide testosteronun artık marjinal bir hormon olmadığını söylemek abartı olmaz
- Günümüzde, Tip 2 DM'li hastalardaki düşük serum testosteron seviyesinin nedeni net değildir

# Sonuç

- Testosteronun asemptomatik Tip 2 DM'li bireylerde tetkik ve/veya replase edilip edilmemesi halen tartışmalıdır
  - Çalışma sonuçları Tip 2 DM'li asemptomatik erkeklerin testosteron seviyelerinin araştırılmasını desteklememektedir
  - Düşük testosteronun klinik sonuçları üzerine bağımsız prediktör etkisi olduğu açıkça ortaya konmamıştır
  - Düşük testosteronun kötü kardiyovasküler risk faktörleri kontrolüne etkisi ve klinik sonuçlarının gerçek nedeni olup olmadığını açıklayan daha geniş ve uzun takip süreli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır
- Bu sunumun amacı Tip 2 DM'li hastalarda
  - Düşük testosteron seviyesini
  - Kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom ve klinik sonuçları üzerindeki etkilerininin mevcut kanıtlarını sunmaktır