

Testosteron, metabolsk syndrom og hjerterisiko

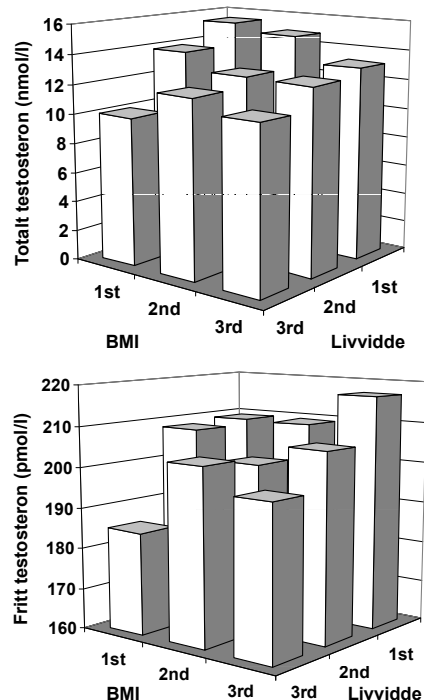
Johan Svartberg, Endokrinologisk seksjon, Medisinsk klinikk, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Tromsø

Sammenliknet med kvinner i samme alder har menn en økt risiko for hjerte- og karsykdom, og man har derfor spekulert på om menns høyere testosteronnivå kan bidra til utviklingen av hjerte- og karsykdom (1). De fleste studier som er publisert de siste årene, har imidlertid vist at lave endogene testosteronnivåer hos menn er assosiert med risikofaktorer for hjerte- og karsykdom (1). For eksempel finnes det økende bevis for at lave testosteronnivåer er assosiert med de ulike komponenter av metabolsk syndrom og metabolsk syndrom *per se* hos menn (2). Metabolsk syndrom er en samling av risikofaktorer assosiert med hjerte- og karsykdom og type 2-diabetes. Det finnes flere definisjoner, blant annet av NCEP (National Cholesterol Education Program), WHO (World Health Organization) og IDF (International Diabetes Federation). Patogenesen til metabolsk syndrom er kompleks, men viktige komponenter er sentral fedme og insulinresistens. Sentral fedme er sannsynligvis den viktigste determinanten for metabolsk syndrom og er uavhengig knyttet til hver og én av de andre komponentene. Visceralt fett er mer metabolsk aktivt og dreneres via portalvenen direkte til leveren. Dette innebærer at leveren blir eksponert for et høyere nivå av frie fettsyrer, hvilket bidrar til utvikling av insulinresistens. Prevalensen av metabolsk syndrom øker med alder samtidig som også risiko for hjerte- og karsykdom øker (3). Alder er også assosiert med en gradvis reduksjon av testosteronnivået hos menn (4), og det reduserte testosteronnivået kan være koblet til den økte risikoen for utvikling av metabolsk syndrom og hjerte- og karsykdom. I denne artikkelen skal jeg prøve å sammenfatte hva vi i dag vet om sammenhengen mellom testosteronnivå, metabolsk syndrom og hjerterisiko og hva som ennå ikke er klarlagt.

Assosiasjoner mellom testosteron og komponenter av metabolsk syndrom

Overvekt og fedme

I en publikasjon fra Tromsøundersøkelsen har vi vist at lavt testosteronnivå er assosiert med både økt BMI og livvidde (5). I aldersjusterte analyser fant vi at menn med livvidde >102 cm hadde signifikant lavere testosteronnivå enn menn med normal livvidde <94 cm (11,0 nmol/l)



Figur 1. Nivå av totalt og fritt testosteronnivå i relasjon til tertiler av BMI (<24,5, 24,5-27,3, og >27,3 kg/cm²) og livvidde (>91,1, 91,1-98,5 og >98,5 cm). Fra Svartberg J et al. *Eur J Epidemiol* 2003;19:657-63. © 2004 Kluwer Academic Publishers. Med vennlig tillatelse fra Springer Science and Business Media.

vs. 14,7 nmol/l, $p < 0.001$). Assosiasjonen forble signifikant også etter justering for BMI, som er en surrogatmarkør for mer generell overvekt. Vi undersøkte også den kombinerte betydning av BMI og livvidde på totalt og fritt testosteronnivå (figur 1). De laveste testosteronnivåene hadde menn med livvidde i den høyeste tredjedelen og samtidig BMI i den laveste tredjedelen, det vil si menn med mer uttalt sentral fedme. Fra vår kliniske hverdag vet vi jo at yngre menn med hypogonadisme i tillegg til redusert muskelmasse også har en økt fettmasse. Forandringene av totalt og fritt testosteronnivå hos overvektige menn er også reversible ved vektnedgang. Niskanen og medarbeidere rapporterte en økning av totalt og fritt testosteron etter en rask vektreduksjon hos menn med metabolsk syndrom (6). Testosteron-behandling av overvektige menn i fysiologiske doser har på samme måte vist seg å redusere fettmasse. Vi har for eksempel i en studie av eldre menn fra Tromsø vist at 1 års testosteron-substitusjon hos menn med subnormalt testosteron reduserer fettmasse med ca. 4 % (7).

Lipider

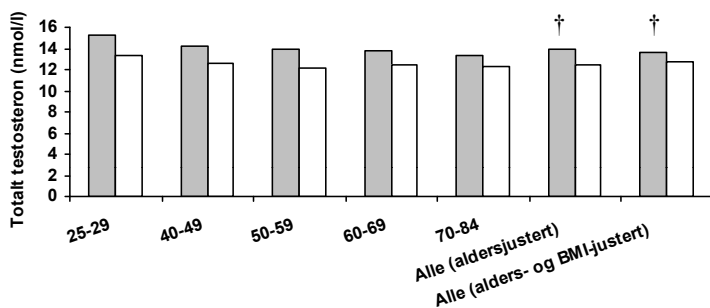
Enkelte lipidprofiler er assosiert med risiko for hjerte- og karsykdom. Høye nivåer av totalt kolesterol, low density lipoprotein (LDL)-kolesterol og triglyserider er pro-aterogent, mens high density lipoprotein (HDL)-kolesterol er beskyttende mot arteriosklerose. Før puberteten har jenter og gutter like nivåer av HDL-kolesterol, men ved puberteten synker nivået hos gutter samtidig som testosteronnivået øker. Dette har av enkelte blitt sett på som en del av forklaringen på forskjellene i hjerte- og karsykdom mellom kvinner og menn. De fleste tverrsnittstudier har dog funnet at lave testosteron nivåer hos menn er assosiert med en mer ugunstig lipidprofil, lave nivåer av HDL-kolesterol, høye nivåer av LDL-kolesterol og høye triglyseridnivåer (2). Disse sammenhengene er også konfirmert i en longitudinell studie (8). Fysiolo-

gisk testosteronbehandling har vist seg å ha en positiv effekt på lipidprofilen med en reduksjon av total-kolesterol og LDL-kolesterol. I en metaanalyse fant man kun en lett reduksjon av HDL-kolesterol ved testosteronbehandling av hypogonadale menn (9).

I Tromsøundersøkelsen ble det tatt ikke-fastende blodprøver, og det var derfor mulig å bruke triglyseridanalysene som et surrogatmål for måltidsrelaterte triglyseridnivåer. Menn med testosteronnivå i den lavere halvparten hadde høyere triglyseridnivåer jo seinere på dagen blodprøvene ble tatt. Dette kan være tegn på en mulig redusert triglyseridmetabolisme, mens menn med normale testosteronnivåer hadde uforandrede triglyseridnivåer (10). Vi gjennomførte derfor en studie med fettbelastning av eldre menn med lave testosteronnivåer, $\leq 11,0$ nmol/l, og sammenliknet dem med menn med normale testosteronnivåer. Menn med lave testosteronnivåer hadde økt måltidsrelatert triglyserid- og chylomikron-triglyseridnivåer (11). Det er beskrevet at testosteron hemmer lipoprotein lipaseaktivitet, og lave testosteronnivåer skulle da øke triglyseridopptaket og minske lipidmobiliseringen, og på den måten ville visceral fettmasse øke. Dette ville da være ytterligere en ugunstig lipidforstyrrelse som kunne bidra til utviklingen av arteriosklerose.

Hypertensjon

Hypertensjon er en riskfaktor for utvikling av hjerte- og karsykdom. I Tromsø-populasjo-



Figur 2. Alders- samt alders- og BMI-justerte testosteronnivå for kategorisk hypertensjon hos den totale populasjonen samt i aldersspesifikke grupper (25-39, 40-49, 50-59, 60-69 og 70-84 års alder). Menn med normalt blodtrykk (systolisk BT < 140 og diastolisk BT < 90 mmHg, fylte søyler) og hypertensjon (systolisk BT ≥ 140 og/eller diastolisk BT ≥ 90 mmHg samt individer med medikamentell anti-hypertensjonsbehandling, tomme søyler). † $P < 0.001$, sammenlikning mellom gruppene. Adaptert fra Svartberg J et al. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 65-71. © Society of European Journal of Endocrinology 2004. Reproduert med vennlig tillatelse.

nen har vi liksom andre funnet at menn med lavt testosteronnivå har høyere systolisk blodtrykk, og at menn med hypertensjon har lavere nivåer av både totalt og fritt testosteron (12,4 nmol/l vs. 14,0 nmol/l, $p < 0,001$ og 201 pmol/l vs. 210 pmol/l, $p < 0,05$) (12). Forskjellene mellom normotensive og hypertensive individer var også konstant i aldersspesifikke grupper som kan ses i figur 2. Vi har i tillegg, i samme populasjon, funnet at menn med lavt testosteronnivå har en økt hjertemuskelmasse (12). Mekanismen for en slik eventuell testosteroneffekt er ikke kjent, men testosteron har vist seg å ha vasodilaterende egenskaper (se nedenfor).

Insulinresistens og diabetes

Insulinresistens er et viktig kjennetegn på type 2-diabetes, og insulinresistens er en etablert risikofaktor for utviklingen av arteriosklerose. Lave testosteronnivå er assosiert med insulinresistens og glukoseintoleranse og i Tromsøpopulasjonen også med høyere langtidsblodsukker (HbA1c) (2). Høyere HbA1c er i tillegg assosiert med koronarsykdom og hjerte- og kardødelighet selv i normalområdet for HbA1c (13). Det er i dag også godt akseptert at menn med type 2-diabetes har lavere testosteronnivåer, og i prospektive studier har man vist at menn med lave testosteron-nivåer hadde en økt risiko for å utvikle type 2-diabetes (14). Det finnes i dag svært få studier som har undersøkt om testosteronbehandling av menn med diabetes er gunstig. I en mindre dobbeltblind og placebokontrollert "cross-over"-studie fant man at testosteronbehandling av type 2-diabetikere med hypogonadisme resulterte i en reduksjon av insulinresistens, evaluert med HOMA-IR (homeostatic modell assessment-insulin resistance), men bare hos dem som var insulinbehandlet (15). En forbedring av blod-glukose og HbA1c fant man dog når man vurderte hele studiegruppen. Forhåpentligvis vil vi få mer data fra TIMES2 (Testosterone in Metabolic Syndrome and type 2-diabetes)-studien som nå gjennomføres. Dette er en toårig studie som undersøker effekten av testosteronsubstitusjon hos hypogonadale menn med metabolsk syndrom eller diabetes type 2. Men i dag er det ennå ikke indikasjon for å behandle type 2-diabetikere med testosteron.

Koagulasjon

Metabolsk syndrom ser også ut til å være en pro-trombotisk tilstand, og testosteronnivået er positivt assosiert med tissue plasminogen activator (tPA)-nivå og negativt assosiert med nivåene av plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), faktor VII og fibrinogen. Vi har undersøkt dette nærmere i en gruppe eldre menn og fant at menn med lavt testosteronnivå hadde lavere nivå av tissue factor pathway inhibitor AG og dermed kortere initieringsfase av tissue factor-indusert koagulasjon enn menn med normalt testosteronnivå (16). Det er derfor god grunn til at man i større studier prøver å klargjøre innflytelsen av testosteron på koagulasjonssystemet.

Testosteron og metabolsk syndrom

Flere studier har vist en sammenheng mellom testosteronnivå og metabolsk syndrom. I en tverrsnittsstudie fra Nederland fant man drøyt 50 % redusert risiko for metabolsk syndrom for hver standarddeviasjon (5,3 nmol/l) økning av testosteron, og lavt testosteronnivå har også vist seg å predikere utvikling av metabolsk syndrom (17). I "Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study" hadde menn med testosteron i den laveste fjerdedelen en dobling av risiko for å utvikle metabolsk syndrom gjennom 11 års oppfølging. Denne risikoøkningen var uavhengig av andre potensielle risikofaktorer som koronarsykdom, røyking, alkoholbruk og sosio-økonomisk status (18). Liknende resultat fant man også i "Massachusetts Male Aging Study" (19). I tillegg fant man ikke noen terskeffekt men en trend med økende risiko for metabolsk syndrom med lavere testosteronnivåer.

I ytterligere en interessant publisasjon fra Kuopio-studien viste man også at menn som ved inklusjon hadde metabolsk syndrom, hadde en tre ganger økt risiko for å utvikle hypogonadisme (totalt testosteron $< 11,0$ nmol/l) gjennom 11 års oppfølging (20). Med andre ord så kan metabolsk syndrom ikke bare være en konsekvens av lave testosteronnivåer, men også en årsak til hypogonadisme.

Testosteron, arteriosklerose og hjerte- og karsykdom

Flere epidemiologiske studier har i det siste rapportert at testosteron ser ut til å ha en beskyttende rolle i utviklingen av arteriosklerose. I en studie av 1482 menn fra Tromsø-undersøkelsen var lavt testosteronnivå signifikant relatert til økt intima-media-tykkelse (IMT) i karotisarterien. Assosiasjonen var uavhengig av alder og livsstilsfaktorer, men ikke uavhengig av overvekt (21). Assosiasjonen mellom lavere testosteronnivå og økt IMT er også påvist i aorta. Hak og medarbeidere rapporterte en invers assosiasjon mellom testosteronnivå og arteriosklerose i aorta hos 504 ikke-røykende menn som deltok i Rotterdamstudien (22). Det er også vist at lave nivå av fritt testosteron, men ikke totalt testosteron, er assosiert med progresjon av arteriosklerose, målt som IMT hos eldre menn (77-94 år gamle) (23). På samme måte har man funnet en assosiasjon mellom lavt testosteronnivå og økt IMT hos overvektige yngre menn (24).

I tillegg til en modulerende effekt av testosteron på risikofaktorer for hjerte- og karsykdom, finnes det andre mulige forklaringer på assosiasjonen mellom testosteron og arteriosklerose. I dyrestudier har man funnet en direkte gunstig effekt av testosteron ved plakkutvikling, mediert via androgenreseptoren (1). Arteriosklerose er en inflammatorisk prosess med økt nivå av proinflammatoriske cytokiner som interleukin 1 β (IL-1 β) og tumor nekros faktor α (TNF α) (1). Testosteron har vist seg å ha en immunsupprimerende effekt (25), og hos menn med koronarsykdom har man målt høyere nivåer av IL-1 β hos dem som ble klassifisert som hypogonadale (26). Testosteron-substitusjon har også vist seg å redusere serumnivåer av TNF α og IL-1 β hos menn med koronarsykdom (26).

Menn med koronarsykdom har sammenliknet med hjertefriske menn lavere testosteronnivå. Testosteron er en koronar vasodilatator, og testosteronbehandling har vist seg å bedre iskemi hos menn med stabil koronarsykdom. Testosteron ser også ut til å være en systemisk vasodialtator og er rapportert å bedre den fysiske kapasiteten hos menn med kronisk hjertesvikt. Testosteron blokkerer L-type kalsiumkanalene ved fysiologiske nivå, og dette er en sannsynlig mekanisme som kan forklare den vasodilaterende effekten (27).

Det siste året er det publisert to studier som for første gangen har vist sammenheng mellom testosteronnivå og totaldødelighet samt med hjerte- og kardødelighet. I en "nested case-control"-studie sammenliknet man 825 menn som døde i løpet av en 7 års periode, med 1489 matchede kontroller. Man fant en drøyt 10 % redusert risiko for både total dødelighet og hjerte- og kar dødelighet for hver 6 nmol/l (1 SD) økning av testosteron (28). I en populasjonsbasert studie fra Sør-California der 538 av 794 menn døde i løpet av en 12 års oppfølgingstid, viste det seg at de som ved studiestart hadde testosteron i den laveste fjerdedelen, hadde en 44 % høyere risiko for å dø sammenliknet med de andre mennene. (29).

Konklusjon

Både kliniske observasjonsstudier og eksperimentelle data indikerer tydelig at lavt testosteronnivå er assosiert med metabolsk syndrom og risiko for hjertesykdom hos menn. Longitudinelle studier har også vist at menn med lavt testosteronnivå har en økt risiko for utvikling av metabolsk syndrom og type 2-diabetes samt økt risiko for både total- og hjerte- og kardødelighet. I tillegg har testosteronbehandling til fysiologiske nivåer vist seg å ha gunstige effekter på visceral fedme, insulinresistens og glykemisk kontroll, som alle er viktige komponenter av metabolsk syndrom. Det er også indikasjoner på at testosteron har en gunstig innvirkning på utviklingen av arteriosklerose. Det er dog helt nødvendig med større og lengre studier før man sikkert kan fastslå om testosterontilskudd kan forebygge eller behandle metabolsk syndrom. Målet i dag bør derfor primært være livsstilsforandringer, økt fysisk aktivitet og vektreduksjon, tilsvarende forebygging og behandling av type 2-diabetes.

Referanser

1. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 313-40.
2. Svartberg J. Epidemiology – Testosterone and the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2007; 19:124-128.
3. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.

4. Svartberg J, Midtby M, Bønaa KH, Sundsfjord J, Joakimsen RM, Jorde R. Associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:145-152.
5. Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde J. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø Study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:657-63.
6. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obese Metab* 2004; 6:208-215.
7. Svartberg J, Agledahl I, Figenschau Y, Sildnes T, Waterloo K, Jorde R. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. *Int J Impot Res* 2008; 20:378-387.
9. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med* 2001; 111:261-269.
10. Agledahl I, Skjærpe P-A, Hansen J-B, Svartberg J. Low serum testosterone level in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides: The Tromsø study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18:256-262.
11. Agledahl I, Hansen J-B, Svartberg J. Increased postprandial triglyceridemia in elderly men with subnormal testosterone levels. *Asian J Androl* 2008; 10:542-549.
12. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundsfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:65-71.
13. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322:15-18.
15. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2-diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:899-906.
16. Agledahl I, Brodin E, Svartberg J, Hansen JB. Plasma free TFPI levels and TF-induced thrombin generation *ex vivo* in men with low testosterone levels. *Thromb Haemost* 2009; 101:471-477.
17. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts WJ, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2618-2623.
18. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen T-P, Valkonen V-P, Salonen B, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27:1036-1041.
21. Svartberg J, von Mühlen D, Mathiesen E, Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med* 2006; 259:576-582.
23. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004; 109:2074-2079.
28. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, Welch A, Day N. 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.
29. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:68-75.



Whoever said that money can't buy happiness doesn't know where to shop.



- Brännevinet vell di ta bort, å tobaken, å kaffet vell en del ta bort.

Snart tar di ta bort kvennfolka mü!

Albert Engström