

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Testosteron bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit - ein angiografisches Langzeit-Follow-up

Lercher P, Aigner R, Eber B

Klein W, Luha O, Rotman B

Stoschitzky K

Journal für Kardiologie - Austrian

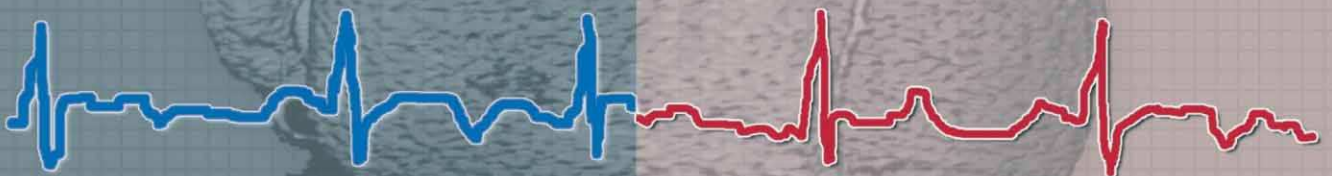
Journal of Cardiology 1999; 6 (9)

483-487

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Testosteron bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – ein angiographisches Langzeit-Follow-up

Peter Lercher, Kurt Stoschitzky, Bernd Eber*, Reingart Aigner**, Olef Luha, Brigitte Rotman, Werner Klein

Es gibt Hinweise, daß Testosteron in direktem Zusammenhang mit der Entstehung und Progression der koronaren Herzkrankheit (KHK) steht, wobei vor allem die Beeinflussung des Lipidmetabolismus dafür verantwortlich zu sein scheint. Mit dieser Studie soll die Frage geklärt werden, ob zwischen Testosteron, der Progression der KHK und dem Lipidstoffwechsel ein Zusammenhang besteht. 25 männliche Patienten mit bekannter KHK wurden retrospektiv in einem 6-Jahres-Follow-up untersucht. Koronarangiographien wurden initial und nach 75 Monaten (Spanne 70 bis 82) durchgeführt. Die Patienten wurden je nach Ausmaß der Koronararterienprogression drei Gruppen zugeordnet (Gruppe I = geringgradige, Gruppe II = moderate und Gruppe III = schwere Progression). Patienten mit schwerer KHK-Progression zeigten einen signifikant niedrigeren Testosteronspiegel ($p = 0,015$). Der Plasmatestosteronspiegel korrelierte negativ mit der Arterioskleroseprogression ($r = -0,56$; $p = 0,004$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Testosteron und den Lipidparametern konnte in unserem Patientenkollektiv nicht gezeigt werden, obwohl tendenziell höhere Werte von HDL Cholesterin und Apolipoprotein A1 bei Patienten mit höherem Plasmatestosteronspiegel vorlagen. Unsere Daten weisen auf einen direkten Zusammenhang zwischen Testosteron und dem angiographischen Ausmaß der Koronararterienprogression hin. Höhere Testosteronwerte scheinen einen „antiatherosklerotischen“ Effekt auf die Entwicklung und Progression der koronaren Herzkrankheit zu haben. Patienten mit schwerer KHK und niedrigem Testosteronspiegel könnten von einer exogenen Testosterongabe profitieren, größere Interventionsstudien stehen jedoch noch aus.

*Several studies suggest beneficial effects of testosterone on coronary artery disease (CAD) in males. Although the mechanism is largely unknown, there are some data that lipid metabolism will be influenced by reducing plasma levels of total cholesterol or Lp (a). The present study was designed to investigate the relationship between plasma concentrations of testosterone and the progression of CAD as well as a possible influence on lipid metabolism. We investigated 25 patients retrospectively in a 6 year follow-up. Coronary angiographies were performed initially and at 75 months (range 70 to 82). According to the progression of CAD, patients were divided into three groups (group I – slight, group II – moderate and group III – severe progression). Testosterone levels were significantly lower in the group with severe CAD progression ($p = 0.015$). Plasma testosterone was inversely correlated to the progression of CAD ($r = -0.56$; $p = 0.004$). Correlations between testosterone and lipid parameters were not found in this cohort, although a trend towards higher levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in patients with higher testosterone levels was shown. Our data demonstrate that low plasma concentrations of testosterone coincide with severe progression of CAD whereas high levels might have an antiatherosclerotic effect on the development and progression of CAD. Patients with CAD and low concentrations of testosterone might benefit from substitution of exogenous testosterone. However, large interventional studies are pending. **J Kardiol 1999; 6: XX–XX***

Die Entstehung der koronaren Herzkrankheit ist ein multifaktorielles Geschehen mit Beginn bereits im Adoleszentenalter [1, 2]. Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, erhöhtes Lp(a), Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Alter oder das Geschlecht tragen zur Entstehung und Progression der koronaren Herzkrankheit (KHK) bei [3–7]. In jüngster Zeit mehren sich die Hinweise, daß die männlichen Sexualhormone in direktem Zusammenhang mit der KHK stehen könnten. Mehrfach wurde über Korrelationen zwischen KHK und Testosteron beim Mann berichtet [8–11]. Andererseits zeigten prospektive Untersuchungen mit bis zu zwölfjähriger klinischer Nachbeobachtung widersprüchliche Daten. So konnte weder Barrett-Conner [12] noch Yarnell [13] einen signifikanten Zusammenhang zwischen Testosteron und der Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses aufzeigen.

Von Interventionsstudien an gesunden Probanden und älteren hypogonadalen Männern wissen wir, daß vor allen der Lipidstoffwechsel durch Testosteron günstig beeinflusst wird, mit Reduktion von Cholesterin und dessen Subfraktionen oder Senkung erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel [14–17]. Untersuchungen über Testosteron mit angiographischen Nachkontrollen zur Beurteilung der Arterioskleroseprogression wurden bisher nicht durchgeführt. In dieser Studie soll die Frage geklärt werden, ob durch Testosteron bei Patienten mit bereits bekannter KHK die Atheroskleroseprogression beeinflusst wird und ob ein direkter Zusammenhang mit dem Lipidstoffwechsel besteht.

Patienten und Methode

Patienten

Wir untersuchten 25 männliche Patienten mit verifizierter Koronargefäßerkrankung retrospektiv in einem 6-Jahres-Follow-up. Ursprünglich wurden diese Patienten in einer multizentrischen Restenosestudie inkludiert, bei welcher der Serotoninantagonist Ketanserin zur Restenoseprävention in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie für sechs Monate verabreicht wurde [18]. In dieser Studie wurden Patienten mit Symptomen einer stabilen Angina pectoris, angiographisch verifizierter Ein- oder Mehrgefäßerkrankung mit mindestens einer dilatationsfähigen Koronarstenose eingeschlossen. Ausschlußgrund war Myokardinfarkt innerhalb der letzten 2 Wochen vor Studieneinschluß oder vorangegangene Ballonangioplastie im zu dilatierenden Gefäßabschnitt. In dieser Studie konnte sowohl in der Restenosehäufigkeit als auch im sechsmonatigen klinischen Nachbeobachtungszeitraum kein statistisch signifikanter Benefit erzielt werden. Von den 32 männlichen Patienten, die initial an unserer Abteilung teilnahmen, gaben 25 (78%) die Einverständniserklärung zur Angiographienachkontrolle. Sechs Patienten hielten von einer neuerlichen Koronarangiographie wegen Beschwerdefreiheit (4 Patienten) bzw. schwerer Begleiterkrankung (2 Patienten) Abstand. Ein Patient verstarb während des 6-Jahres-Follow-up. Alle Patienten wurden klinisch, echokardiographisch und mittels Belastungstest nachuntersucht. Auf eine weiterführende Hormonbestimmung im Serum wurde bei den sechs letztgenannten Patienten verzichtet. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Graz genehmigt.

Eingelangt am: 13. 07. 1998, angenommen am: 26. 05. 1999.

Von der Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik, Graz; *II. Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wels; **Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie, Graz

Korrespondenzadresse: Dr. med. Peter Lercher, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz

Methodik

Eine ausführliche Vorgeschichte und Risikofaktorenevaluierung wurde anhand eines standardisierten Fragebogens zum Zeitpunkt der Primärintervention und nach sechs Jahren durchgeführt. Der Body Mass Index (BMI) als Maß des Körperfettes wurde bei jedem Patienten berechnet (Gewicht in Kilogramm/Körpergröße in Meter zum Quadrat) und die Waist to hip-Ratio als Maß der Fettverteilung gemessen, wobei das Taillenmaß in der Mitte zwischen Processus xiphoideus und Nabel, der Hüftumfang auf der Höhe des Trochanter major gemessen wurde.

Blutabnahmen erfolgten zwischen 7 und 8 Uhr morgens nüchtern vor der geplanten Koronarangiographie. Testosteron- und Homocysteinwerte wurden während des Langzeit-Follow-up bestimmt, die Lipidparameter sowohl initial als auch nach sechs Jahren, wobei sich im Langzeitverlauf kein signifikanter Unterschied in den Werten ergab. Die Proben wurden anschließend sofort kühlzentrifugiert und bei -70 Grad Celsius tiefgefroren. Testosteron wurde mit einem kommerziell erhältliche Test Kit (Chiron Diagnostics, USA) mittels Chemolumineszenztechnik analysiert. Standardisierte Methoden wurden zur Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride und Fibrinogen (Boehringer Mannheim), Apolipoprotein A1, B und Lp(a) angewendet. LDL-Cholesterin wurde nach der Friedewald-Formel [19] berechnet. Homocystein wurde nach DTE-Spaltung chromatographisch getrennt und anschließend photometrisch gemessen.

Die Koronarangiographien erfolgten in üblicher Judkins-Technik über den rechtsfemorale Zugang. Zur Beurteilung der Koronarmorphologie wurden mindestens 3 Projektionen für die linke Koronararterie und 2 für die rechte angefertigt. Untersuchungen wurden zum Zeitpunkt der Dilatation und nach 75 Monaten (Spanne 70 bis 82 Monate) durchgeführt. Die Koronarangiographiefilme begutachteten zwei unabhängigen Kardiologen ohne Kenntnis der Anamnese, des Risikofaktorenprofils und Testosteronspiegels der Patienten. Jedes der 15 von der American Heart Association festgelegten Koronargefäßsegmente wurde beurteilt und je nach Stenosierungsgrad mit einem Punktescore versehen. Dilatierte Gefäßabschnitte wurden von der Bewertung ausgenommen, denn der Restenoseprozeß ist atheroskleroseunabhängig, er zeigt eher einen antiatherosklerotischen Effekt, wie wir bereits früher zeigen konnten [20]. Der Punktescore ist in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Die Differenz der Angiographiescores zum Zeitpunkt der Primärintervention und nach sechs Jahren wurde als Ausgang zur Koronararterioseprogression verwendet. Die Patienten wurden je nach Progression drei Gruppen zugeordnet.

Gruppe I: geringgradige Progression (Scoredifferenz 0–4)
Gruppe II: moderate Progression (Scoredifferenz 5–8)
Gruppe III: schwere Progression (Scoredifferenz 9–14)

Tabelle 1: Punktescore nach Stenosierungsgrad

Keine Stenosierung	=	0 Punkte
1- bis 24%ige Stenose	=	1 Punkt
25- bis 49%ige Stenose	=	2 Punkte
50- bis 74%ige Stenose	=	3 Punkte
75- bis 99%ige Stenose	=	4 Punkte
100%ig – Verschuß	=	5 Punkte

Statistik

Kategorische Variable sind als absolute Zahlen bzw. Prozentangaben, kontinuierliche Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Übliche Korrelationsmodelle wurden zum Nachweis von Zusammenhängen zwischen Laborparametern und Testosteronwerten angewandt. Mittels Varianzanalyse (ANOVA) wurden die Beziehungen zwischen dem angiographischen Schweregrad der Atheroskleroseprogression und den jeweiligen Prädiktorvariablen quantifiziert. Signifikanzniveau ist $p < 0,05$. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS-Statistikprogramm.

Ergebnisse

Die demographischen und klinischen Daten sind in Tabelle 2 veranschaulicht. Alter und Risikofaktorenprofil waren in den drei Gruppen vergleichbar. Auffallend war jedoch die geringe Verordnung von Lipidsenkern zur Sekundärprävention [21, 22] im Nachbeobachtungszeitraum. Von den 25 Patienten nahmen nur 3 (12%) Statine, zwei Patienten in der Gruppe I mit einer durchschnittlichen Einnahmedauer von 6 Monaten, in der Gruppe III nahm ein Patient ein Statin für insgesamt 12 Monate. Fibrate nahmen in Gruppe I und II zwei Patienten, in Gruppe III ein Patient bei einer durchschnittlichen Einnahmedauer von 19 Monaten. Das mag vor allem daran liegen, daß anfangs der Studie (1990) die Richtlinien der Lipidsenkung noch nicht so streng gestellt wurden wie heute.

Die Mittelwerte der Lipidparameter, des Homocysteins und Fibrinogens bezogen auf die 3 Gruppen sind in Tabelle 3 angeführt. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Lediglich HDL-Cholesterin und Lp(a) zeigten im Vergleich höhere Werte in Gruppe I, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Plasmatestosteronspiegel waren signifikant höher bei Patienten mit geringer Atheroskleroseprogression ($p = 0,015$). Im Gruppenvergleich bestand zwischen Gruppe I und III ein signifikanter Unterschied ($p = 0,014$) (Abb. 1).

Testosteron korrelierte negativ mit dem Ausmaß der koronaren Atheroskleroseprogression ($r = -0,56$; $p = 0,004$). Signifikante Korrelationen zwischen der Höhe des Testosteronspiegels und den untersuchten Laborparametern konnten nicht gezeigt werden (Tab. 4), obwohl tendenziell höhere Werte von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 bei Patienten mit höherem Plasmatestosteronspiegel vorlagen. Einschränkend ist hier jedoch das kleine Gesamtkollektiv und die teils große Streubreite zu berücksichtigen.

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	
Anzahl	9	8	8	
Alter	66 \pm 12	60 \pm 11	67 \pm 7	$p = 0,34$
Myokardinfarkt	22 %	13 %	13 %	$p = 0,84$
Hypertonie	56 %	50 %	50 %	$p = 0,96$
Diabetes	11 %	13 %	13 %	$p = 0,99$
Raucher	44 %	38 %	38 %	$p = 0,95$
Lipidsenker	33 %	25 %	25 %	$p = 0,64$
BMI	25,5 \pm 1,7	26,5 \pm 3,4	26,7 \pm 2,8	$p = 0,63$
WHR	0,94 \pm 0,07	0,97 \pm 0,07	0,98 \pm 0,06	$p = 0,40$

Diskussion

In unserem 6-Jahres-Follow-up konnte gezeigt werden, daß ein signifikanter Zusammenhang zwischen Testosteron und dem angiographischen Schweregrad der Atheroskleroseprogression bei Patienten mit bereits bekannter koronarer Herzkrankheit besteht. Patienten mit geringer Progression hatten einen signifikant höheren Testosteronspiegel im Vergleich zu jenen Patienten mit schwerer Progression. Höhere Testosteronspiegel scheinen in unserem Kollektiv einen „antiatherosklerotischen“ Effekt zu haben.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Untersuchungen. In der größten Cross-sectional-Studie untersuchte Lichtenstein [23] 2512 Männer und fand einen signifikant niedrigeren Testosteronspiegel bei Patienten mit klinischer KHK im Vergleich zu Männern ohne Hinweis auf eine koronare Herzkrankheit ($p < 0,01$). Die Gruppenzuteilung geschah rein klinisch und war nicht angiographisch verifiziert. Die erste größere angiographisch kontrollierte Untersuchung kam zum gleichen Ergebnis mit signifikant niedrigerem Testosteronspiegel ($p = 0,003$) bei Patienten mit KHK im Vergleich zu zwei Kontrollgruppen (kein Hinweis auf KHK nach angiographischen oder klinischen Gesichtspunkten). Als schwere Herzkranzgefäß-erkrankung wurde ein Zweigefäßbefall mit mindestens 75%iger Stenosierung definiert, Patienten mit minimaler bis maximal 25%iger Einengung wurden der Kontrollgruppe zugeteilt [24]. In der Framingham Heart-Studie [25] hingegen zeigte sich bei Patienten mit ausschließlich klinischer, nicht angiographisch nachgewiesener KHK und einer gematchten Kontrollgruppe kein Unterschied in den Testosteronwerten. Die Einschränkung all dieser Studien ist sicherlich die Problematik der Datenerfassung nur zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Frage, ob ein niedriger Testosteronspiegel einer KHK vorangeht und somit eine Kausalität erwarten läßt, oder nur Folge der koronaren Arteriosklerose ist, kann daraus nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden.

Große, prospektive, epidemiologische Studien mit langjährigen Nachbeobachtungszeiten brachten keine schlüs-

Tabelle 3: Laborparameter

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	
Anzahl	9	8	8	
Cholesterin (mg/dl)	252 ± 52	273 ± 38	242 ± 25	$p = 0,31$
HDL Cholesterin (mg/dl)	63 ± 8	57 ± 31	49 ± 10	$p = 0,32$
LDL Cholesterin (mg/dl)	154 ± 42	171 ± 38	159 ± 25	$p = 0,65$
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	202 ± 29	173 ± 46	176 ± 36	$p = 0,25$
Apolipoprotein B (mg/dl)	143 ± 33	156 ± 36	147 ± 22	$p = 0,71$
Triglyceride (mg/dl)	240 ± 309	284 ± 329	177 ± 43	$p = 0,72$
Lp(a) (mg/dl)	74 ± 49	62 ± 48	39 ± 48	$p = 0,38$
Homocystein (pg/dl)	5,5 ± 3,3	5,3 ± 2,4	5,9 ± 2,0	$p = 0,89$
Fibrinogen (mg/dl)	307 ± 67	327 ± 39	325 ± 65	$p = 0,76$
Testosteron (ng/ml)	5,9 ± 0,9	4,7 ± 1,4	4,0 ± 1,4	$p = 0,015$

sigen Ergebnisse. 1009 Männer im Alter von 40 bis 70 Jahren wurden 12 Jahre lang nachverfolgt [12]. Ein Zusammenhang zwischen Testosteronwerten und der Entstehung einer ischämischen Herzkrankheit, dem Endpunkt der klinischen Studie, konnte nicht nachgewiesen werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Yarnell und Mitarbeiter [13], die prospektiv mehr als 2500 Männer fünf Jahre nachuntersuchten.

In den genannten Untersuchungen wurde einerseits ein Vergleich zwischen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einem gesunden Kollektiv angestellt, andererseits eine primär gesunde Population über Jahre nachverfolgt. Primär koronarkranke Patienten wurden unseres Wissens im Hinblick auf die Atheroskleroseprogression noch nicht untersucht. In unserer Nachbeobachtungsstudie konnte erstmals der Einfluß von Testosteron auf die angiographisch verifizierte Skleroseprogression gezeigt werden.

Testosteron scheint beim Mann einen protektiven Effekt auf die Entwicklung und Progression der koronaren Arteriosklerose auszuüben. Es dürfte sich weniger um einen kausalen Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit handeln, als vielmehr um einen Modulator des koronaren Risikofaktorenprofils. Die exakten Mechanismen sind derzeit noch nicht gänzlich erforscht, doch wirkt Testosteron indirekt vor allem durch die Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels. Korrelationen zwischen Testosteron und Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Apolipoproteinen wurden in mehreren Studien beschrieben [26–30]. Auch in unserem Patientenkollektiv zeigt sich ein Trend zu

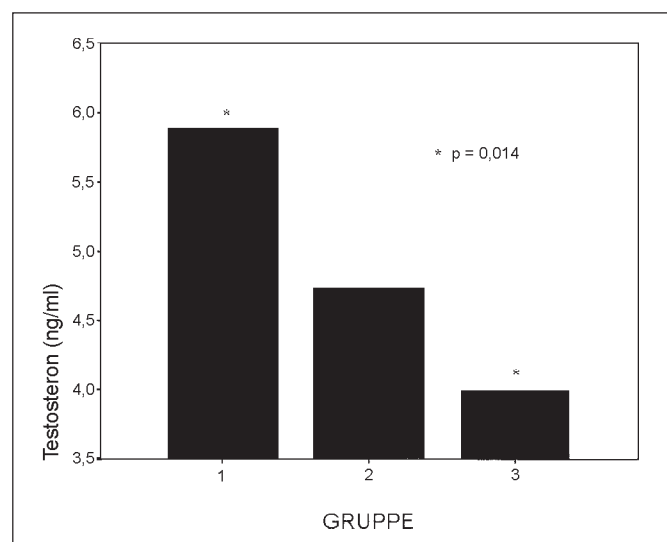


Abbildung 1: Testosteron in Abhängigkeit von der KHK-Progression

Tabelle 4: Korrelationen mit Testosteron

Cholesterin (mg/dl)	$r = 0,06$	$p = 0,77$
HDL Cholesterin (mg/dl)	$r = 0,34$	$p = 0,11$
LDL Cholesterin (mg/dl)	$r = -0,10$	$p = 0,64$
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	$r = 0,27$	$p = 0,19$
Apolipoprotein B (mg/dl)	$r = -0,13$	$p = 0,54$
Triglyceride (mg/dl)	$r = 0,11$	$p = 0,61$
Lp(a) (mg/dl)	$r = 0,18$	$p = 0,39$
Homocystein (pg/dl)	$r = -0,03$	$p = 0,89$
Fibrinogen (mg/dl)	$r = -0,30$	$p = 0,15$
Progressionsscore	$r = -0,56$	$p = 0,004$

höheren HDL-Cholesterin- und Apolipoprotein A1-Werten bei Patienten mit höherem Plasmatestosteron, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erzielen. Gutai und Mitarbeiter [26] beschrieben bei 247 Männern eine positive Korrelation zwischen Testosteron und HDL-Cholesterin mit im Vergleich deutlich geringerem Korrelationskoeffizienten ($r = 0,24$; $p < 0,01$) als in unserer Untersuchung ($r = 0,34$; $p = 0,11$). Die fehlende Signifikanz dürfte hier auf das kleine Patientenkollektiv und die größere Streubreite der einzelnen Parameter zurückzuführen sein.

Interventionsstudien an gesunden Probanden und älteren hypogonadalen Männern zeigten positive Effekte von Testosteron auf den Lipidmetabolismus. Zgliczynski und Mitarbeiter [14] konnten bei älteren Männern nach zwölfmonatiger Testosterongabe (zweiwöchentliche Gabe) eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterinspiegels ($p < 0,001$) und der LDL-Konzentration im Serum ($p < 0,0001$) erzielen. Weder in den Ultraschallkontrollen der Prostata noch in den Plasmaspiegeln des prostataspezifischen Antigens (PSA) zeigten sich pathologische Veränderungen nach einjähriger Gabe. Nach intramuskulärer Testosterongabe konnten in ähnlicher Weise bei 19 gesunden Probanden erhöhte Lp(a) Werte reduziert werden ($p = 0,008$), während sich bei Lp(a) Werten im Normbereich keine Änderungen ergaben [17].

Als zugrundeliegender Mechanismus wird postuliert, daß Testosteron Einfluß auf die Leberfunktion mit Aktivitätsänderung mikrosomaler Enzyme [31] nimmt, die für Cholesterin-Subfraktionen und Apolipoprotein-Verstoffwechslung verantwortlich zeichnen [17, 27, 32, 33]. Einen weiteren Wirkmechanismus stellt die Interaktion mit Insulin dar, dessen Höhe in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse steht [34]. In mehreren Untersuchungen konnten negative Korrelationen von Testosteron mit Insulin bzw. der Insulinresistenz gezeigt werden [35, 36].

Limitationen

Bei der Interpretation der Daten und der möglichen klinischen Implikationen muß einschränkend festgestellt werden, daß unser untersuchtes Kollektiv erstens eine kleine, spezifische Patientengruppe darstellt und sicherlich nicht die Gesamtpopulation repräsentiert. Zweitens ist der retrospektive Charakter der Studie zu berücksichtigen. Obwohl der Testosteronspiegel über viele Jahre konstant bleibt und erst im Alter langsam abfällt [37], bleibt doch ein Bias.

Klinische Schlußfolgerungen

Trotz aller Einschränkungen implizieren die vorliegenden Daten, daß Patienten mit schwerer KHK und niedrigem Testosteronspiegel von einer exogenen Testosterongabe profitieren könnten. Nicht nur der Lipidmetabolismus, die Insulinresistenz und hämostaseologische Parameter [36, 38, 39] werden im Hinblick auf die koronare Risikoreduktion günstig beeinflusst, auch die AP-Symptomatik scheint reduziert zu werden. Wu und Mitarbeiter [40] konnten bei 62 älteren Männern mit typischer stabiler Angina pectoris-Symptomatik in einer plazebokontrollierten Studie zeigen, daß nach Testosterongabe bei 77,4% eine Besserung der Beschwerdesymptomatik erzielt werden konnte, im Vergleich zu 6,5% in der Kontrollgruppe. Eine Verbesserung der stummen Ischämie im Holter-EKG konnte ebenfalls erreicht werden. Obwohl diese Studie nur wenige Patienten inkludierte, die Methodik nicht exakt beschrieben wurde und keine Angaben über das Studiendesign (doppelblind?) gemacht wurden, sind diese Daten dennoch vielverspre-

chend. Eine Therapieempfehlung erscheint jedoch erst nach Vorlage größerer Interventionsstudien möglich. Vor einer routinemäßigen Testosteronbestimmung zur Risikobeurteilung, wie sie zum Beispiel für Cholesterin bereits Goldstandard ist, würden wir vorerst Abstand nehmen und diese nur in ausgewählten Fällen durchführen.

Literatur:

- Hopkins PN, Williams RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1981; 41: 1–52.
- American Heart Association. Heart and stroke facts: 1995 statistical supplement. Dallas AHA 1994.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary artery disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–8.
- Loscalzo J. Lipoprotein (a): A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Atherosclerosis* 1990; 10: 672–9.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbot R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–74.
- Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981; 101: 319–28.
- Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383–90.
- Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialal I, Desai RK, Becker P. Abnormalities in sex hormones are a risk factor for premature manifestation of coronary artery disease in South African Indian men. *Atherosclerosis* 1990; 83: 111–7.
- Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Atheroscler Thromb* 1994; 14: 701–6.
- Zhao SP, Li XP. The association of low plasma testosterone level with coronary artery disease in Chinese men. *Int J Cardiol* 1998; 31: 161–4.
- Lercher P, Dobnig H, Stoschitzky K, Piswanger-Sölkner JC, Leeb G, Klein W. Freies Plasma - Testosteron bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z Kardiol* 1998; 87: 416–7.
- Barret-Conner E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population based study. *Circulation* 1988; 78: 539–45.
- Yarnell JWG, Beswick AD, Sweetnam PM, Riad-Fahmy D. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly Prospective study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 517–20.
- Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Szrednicka J, Brzezinska A, Zgliczynski W, Soszynski P, Chotkowska E, Szrednicki M, Sadowski Z. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121: 35–43.
- Tan KCB, Shiu SWM, Pang RWC, Kung AWC. Effects of testosterone replacement on HDL subfractions and apolipoprotein A1 containing lipoproteins. *Clinical Endocrinology* 1998; 48: 187–94.
- Meriggola MC, Marcovina S, Paulsen CA, Bremner WJ. Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL-cholesterol levels in healthy men. *Int J Androl* 1995; 18: 237–42.
- Marcovina SM, Lippi G, Bagatell CJ, Bremner WJ. Testosterone-induced suppression of lipoprotein (a) in normal men; relation to basal lipoprotein (a) level. *Atherosclerosis* 1996; 122: 89–95.
- Serruys PW, Klein W, Tijssen JPC, Rutsch W, Heyndrickx GR, Emanuelsson H et al. Evaluation of ketanserin in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 88: 1588–601.
- Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
- Lercher P, Luha O, Yang P, Eber B, Schumacher M, Fruhwald FM, Rotman B, Klein W. Development of restenosis 6 years after successful balloon angioplasty. *J Kardiol* 1997; 4 (Suppl 2): 121–2.
- Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A12–9.
- Ahmed SM, Clasen ME, Donnelly JE. Management of dyslipidemia in adults. *Am Fam Physician* 1998; 57: 2192–204, 2207–8.
- Lichtenstein MJ, Yarnell JW, Elwood PC, Beswick AD, Sweetnam PM, Marks V, Teale D, Riad-Fahmy D. Sex hormones, insulin, lipids, and prevalent ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 647–57.
- Chute CG, Baron JA, Plymate SR, Kiel DP, Pavia AT, Lozner EC, O'Keefe T, Mac Donald GJ. Sex hormones and coronary artery disease. *Am J Med* 1987; 83: 853–9.

25. Philips GB, Castelli WP, Abott RD, NcNamara PM. Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort. *Am J Med* 1983; 74: 863–9.
26. Gutai J, LaPorte RE, Luller L, Dai W, Falvo-Gerard L, Caggiula A. Plasma testosterone, high density lipoprotein cholesterol and other lipoprotein fractions. *Am J Cardiol* 1981; 48: 897–902.
27. Hämäläinen E, Adlercreutz H, Ehnholm C, Puska P. Relationships of serum lipoproteins and apoproteins to sex hormones and to the binding capacity of sex hormone binding globulin in healthy finnish men. *Metabolism* 1986; 35: 535–41.
28. Kiel DP, Baron JA, Plymate SR, Chute CG. Sex hormones and lipoproteins in men. *Am J Med* 1989; 87: 35–9.
29. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremski J, Hully V, Joubert E, Papoz L, Eschwege E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 682–5.
30. Ooi LS, Panesar NS, Masarei JR. Urinary excretion of testosterone and estradiol in Chinese men and relationship with serum lipoprotein concentrations. *Metabolism* 1996; 45: 279–84.
31. Bardin CW, Catterall JF. Testosterone: a major determinant of extra-genital sexual dimorphism. *Science* 1981; 211: 1285–94.
32. Godsland IF, Wynn V, Crook D, Miller NE. Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J* 1987; 114: 1467–503.
33. Semmens J, Rouse I, Beilin LJ, Masarei JRL. Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women. *Metabolism* 1983; 32: 428–32.
34. Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2: 131–41.
35. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Melchionda N, Morselli Labate AM, Fabbri R, Campelli M, Bortoluzzi L. Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. *Metabolism* 1991; 40: 101–4.
36. Häfner SM, Valdez RA, Mykkänen L, Stern MP, Katz MS. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 1994; 43: 599–603.
37. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and male reproductive tract. In: Wilson JD and Foster DW (ed). *William's Textbook of Endocrinology*, 8th ed. Saunders, Philadelphia 1992; 799.
38. Anderson RA, Ludlam CA, Wu FCW. Haemostatic effects of supra-physiological levels of testosterone in normal men. *Thromb Haemost* 1995; 74: 693–7.
39. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 701–6.
40. Wu SZ, Weng XZ. Therapeutic effects of an androgenic preparation on myocardial ischemia and cardiac function in 62 elderly male coronary heart disease patients. *Chin Med J Engl* 1993; 106: 415–8.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
