

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Sexualhormone und kardiovaskuläres

Risiko im Senium

Traindl O

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 1999; 6 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 10-13

Homepage:

www.kup.at/urologie

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

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

SEXUALHORMONE UND KARDIO- VASKULÄRES RISIKO IM SENIUM

EINLEITUNG

In den Industriestaaten stehen Herz-Kreislauf-Erkrankungen an erster Stelle der Morbidität und Mortalität. Sie sind jährlich für den Tod von rund 40.000 Österreichern – das sind über 50 % aller Todesfälle – verantwortlich [1]. Zusammenhänge zwischen Atherosklerose und kardiovaskulärem Risiko sind unumstritten. Mittlerweile sind über 100 prädisponierende Faktoren bekannt. Neben dem männlichen Geschlecht dominieren das Alter, der Nikotinabusus, die Hypertonie und Hypercholesterinämie (Tabelle 1).

ANDROGENE UND ATHEROGENES LIPIDPROFIL

Ein Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und Atherosklerose ist lange bekannt. Bei Frauen ist der günstige präventive Effekt der endogenen Östrogene sowie der Östrogensubstitution in der Postmenopause gegen das Auftreten atherosklerotischer Gefäßveränderungen erwiesen [2].

Beziehungen zwischen atherogenen Lipidprofilen (erhöhtes Gesamtcholesterin und LDL-

Cholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin) und Testosteron wurden vielfach bestätigt [3]. Erwachsene Männer mit normalen Testosteronwerten (freies Testosteron) haben niedrigere HDL-Cholesterinwerte im Vergleich zu prämenopausalen Frauen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit verschlechtert ein Androgenmangel das kardiovaskuläre Risikoprofil [4]. Die Suppression des Plasmatestosterons mit GnRH-Agonisten führte zu einem Anstieg des Gesamt- und HDL-Cholesterins sowie zum Abfall des LDL-Cholesterins. Dieser Effekt kann durch exogenes Testosteron neutralisiert werden.

Weitere Querschnittsstudien bei gesunden Männern ergaben eine inverse Korrelation zwischen dem Testosteronspiegel und dem Lipid- und Lipoproteinprofil. Heute gilt als gesichert, daß ein niedriger Testosteronspiegel als Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko angesehen werden kann.

Der protektive Mechanismus von Testosteron auf die Entwicklung atherogener Lipidprofile ist noch nicht genau erforscht. Vieles spricht dafür, daß die Insulinsensitivität durch Testosteron und möglicherweise DHEA via Reduktion der viszeralen Fettmasse ansteigt. Niedrige Androgen-

spiegel erhöhen außerdem das Thromboserisiko und beeinflussen die Hämostase und das Gefäßendothel. Konkrete Hinweise existieren somit, daß Testosteron den Fettstoffwechsel, die Fettverteilung sowie die Insulinresistenz und Blutgerinnung relevant beeinflussen kann [3].

FETTSTOFFWECHSEL

In Querschnittsstudien korrelierten Testosteronkonzentrationen im Serum gesunder Männer unterschiedlichen Alters signifikant mit den HDL-Cholesterinwerten [3]. Da HDL-Cholesterin sowohl als Schutzfaktor gegen die Atherosklerose gilt als auch die Gesamtcholesterin/HDL-Ratio günstig beeinflusst, könnte aus dieser Beobachtung auf einen potentiell präventiven Effekt des Androgens auf die Gefäße geschlossen werden [4]. Die Supplementierung mit Testosteron zeigte z. T. kontroverielle Effekte auf den Lipidstoffwechsel, wobei in erster Linie die Eigenschaft des Androgens zur Metabolisierung zu Östrogenen maßgebend war. Androgene, die im Körper nicht zu 17-beta-Östradiol aromatisiert werden, führten zu einer Abnahme des HDL-Cholesterins [5]. Hingegen blieb unter Zufuhr physiologischer Dosen von Androgenen, die zu Östrogenen meta-

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Atherosklerose

| Nicht beeinflussbar | Lebensstil | Beeinflussbar |
|---------------------|------------|---------------|
| Geschlecht | Nikotin | Übergewicht |
| Alter | Diät | Blutdruck |
| | Bewegung | Lipide |
| | | Diabetes |
| | | Fibrinogen |

Tabelle 2: Testosterontherapie und Lipide

| Studie | N | Therapie (Monate) | Cholesterin gesamt | HDL | LDL |
|-------------------|----|-------------------|--------------------|------|---------|
| Marin et al. [6] | 20 | 9 | -11,7 % | idem | idem |
| Morley et al. [7] | 8 | 3 | -9,0 % | idem | idem |
| Tenover [8] | 13 | 3 | -11,0 % | idem | -11,2 % |

bolisiert werden können, das HDL-Cholesterin in einigen Studien unverändert (Tabelle 2).

In weiteren Untersuchungen konnte ein Anstieg des HDL-Cholesterins unter der Behandlung gefunden werden [6, 7, 8]. Tenover [8] beobachtete unter Therapie mit 100 mg Testosteron-önanthat wöchentlich eine Senkung des LDL-Cholesterins, woraus sich Hinweise auf einen protektiven Effekt von Testosteron auf das kardiovaskuläre Risikoprofil ergeben. Zusammenfassend kann aus diesen Beobachtungen abgeleitet werden, daß Testosteron in physiologischen Konzentrationen einen günstigen Effekt auf die Lipidprofile entfaltet. Diese Hypothese wird durch Untersuchungen an orchiectomierten Männern mit Prostatakarzinomen gestützt. In einem prospektiv kontrollierten Protokoll zeigte die Orchiectomie negative Auswirkungen auf die Lipide und das Lipoprotein(a). Unter parenteraler Östradioltherapie hingegen blieben diese Effekte aus.

GLUKOSESTOFFWECHSEL

Zwischen Testosteron-, Glukose- und Insulinspiegeln konnte eine inverse Korrelation festgestellt werden [9]. Daraus geht hervor, daß Androgene in den Glukosestoffwechsel eingreifen. Damit war eine statistisch relevante Beziehung zwischen dem Insulin, der Insulinresistenz und dem sexualhormonbindenden Globulin (SHBG) nachgewiesen [10]. In der MRFIT-Studie – einer Langzeitbeobachtung der Athe-

rosklerose-Risikofaktoren an 350.000 amerikanischen Männern – stellten sich erniedrigte SHBG- und Testosteronkonzentrationen im Serum als prädiktive Parameter für die Entwicklung eines nicht insulinpflichtigen Diabetes heraus [11]. Allerdings fehlen bis heute schlüssige Daten über potentielle Auswirkungen einer Testosteronsupplementierung bei hypandrogenen Männern auf den Glukosestoffwechsel.

KÖRPERFETTVERTEILUNG

Übergewicht und erhöhter Body-Mass-Index (BMI) gelten als gesicherte Risikofaktoren für die Atherosklerose. Das Risiko nimmt weiter zu, wenn eine Stammfettsucht (viszerales Fett) vorliegt [4], die für den alternden Mann charakteristisch ist. Im Senium sind niedrigere Testosteronspiegel häufig mit einer Zunahme des viszeralen Fetts assoziiert [8]. Die Testosteronsupplementierung führt bei hypandrogenen Männern zu einer Abnahme der viszeralen Fettmasse, ohne das Trockengewicht zu verändern [6]. So z. B. beobachtete Katznelson unter Testosteronönanthat eine Reduktion des viszeralen Fettgewebes um 20 % und des Trockengewichts um 5 % [12].

Die Adipositas steht in einem sehr engen Zusammenhang mit dem Fett- und Glukosestoffwechsel. Die Abnahme des viszeralen Fettgewebes vermindert das Atheroskleroserisiko. Die Beobachtung, daß Androgene das viszerale Fett günstig beeinflus-

sen, fördert Spekulationen über präventive Effekte exogener Androgene auf die Atherosklerose.

BLUTGERINNUNG, BLUTFLUSS, GEFÄSSE

Seit Virchow ist bekannt, daß a) der Blutfluß, b) die Beschaffenheit der Gefäßwand und der c) Blutbestandteile (Thrombozyten und Gerinnung) die Entstehung eines Thrombus maßgeblich beeinflussen. Die Wirkung von Sexualsteroiden auf die „Virchow'sche Trias“ und darüber hinaus mögliche Effekte von Androgenen auf das Gefäßendothel sind zur Zeit Gegenstand intensiver Forschungen. Eindeutige Hinweise bestehen, daß Östradiol bei der Frau auf die Gefäßwand einwirkt. Einschlägige Effekte beim Mann bedürfen weiterer Untersuchungen. Nachdem Androgene beim Mann peripher zu Östrogenen aromatisiert werden, könnte Testosteron theoretisch indirekt über Östrogene spezifische Wirkungen auf die Gefäßwand entfalten.

Testosteron beeinflusst die Blutströmung durch Aktivierung der Hämatopoese und folglich Zunahme des Hämatokrits und der Blutviskosität [13]. Androgene begünstigen die Aggregationsfähigkeit (Prostazyklin I_2 , Thromboxan A_1) und damit die Thrombenbildung. Gegensätzlich wirken sich die Herabsetzung der plasmatischen Gerinnung und die Reduktion der Gerinnungsfähigkeit (Erhöhung von Protein S und C sowie TpA und

Plasminogen) günstig auf die Gefäße aus. Zur Zeit ist der klinische Nettoeffekt von Testosteron auf die Thrombozyten, die Gerinnung und den Hämatokrit schwer einschätzbar. Vor allem ist zur Thrombozytenaggregation kritisch zu vermerken, daß sie die Entwicklung atherosklerotischer Plaques und in der Folge eines akuten Gefäßverschlusses theoretisch begünstigt. Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin) können diesen Effekt mindern [14].

WASSER- UND NATRIUM- RETENTION, BLUTDRUCK

Androgene vermehren über die renale Natrium- und Wasserretention die extrazelluläre Flüssigkeit. Ödeme, Blutdruckerhöhung und potentielle Aggravation einer Herzinsuffizienz können durch exogene Androgene ausgelöst werden. In bisherigen Substitutionsstudien haben Androgene vereinzelt Gewichtszunahmen und Blutdruckerhöhungen, jedoch keine schweren kardialen Nebenwirkungen ausgelöst [6–8]. Bei der Testosterontherapie alternder Männer mit kardialer Insuffizienz sind negative Auswirkungen auf die kardiale Situation zu berücksichtigen und entsprechende engmaschige Kontrollen obligat einzuplanen. Das Körpergewicht, allfälliges Auftreten von Ödemen und der Blutdruck sind kontinuierlich zu überwachen.

INDIKATION ZU TESTOSTERON- SUPPLEMENTIERUNG IM ALTER AUS KARDIOLOGISCHER SICHT

Bei Frauen wird ein kardioprotektiver Effekt exogener Östrogene in der Menopause schon seit längerer Zeit postuliert. Die Östrogen-therapie wirkt sich positiv auf das Lipoproteinmuster aus, und vorhergehende Studien ergaben günstige Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem.

Umso überraschender waren die Resultate der Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS). Bei 2763 postmenopausalen Frauen mit koronarer Herzkrankheit im mittleren Alter von 67 Jahren konnten Östrogene versus Placebo innerhalb eines vierjährigen Beobachtungszeitraumes weitere Attacken bzw. Todesfälle nicht verhindern.

Obwohl ein Klimakterium des Mannes in Analogie zur Frau nicht existiert, kann der alternde Mann ein relatives Androgen-defizit (PADAM) entwickeln. Umfangreiche Querschnittstudien ergaben, daß etwa 20 % der Männer über dem 60. Lebensjahr niedrige Testosteronspiegel aufweisen. Derzeit verfügbare Langzeitdaten stammen aus den Subanalysen umfassender Atherosklerosestudien. Während die Testosteronspiegel in den Querschnittsanalysen mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren invers korrelierten, konnte bisher keine signifikante Beziehung zwischen zirkulierendem Testosteron und kardiovaskulären Endpunkten, wie Herzinfarkt und kardiovaskuläre

Todesfälle, gefunden werden [15–17]. Diese Diskrepanz läßt Raum für Spekulationen. Sehr wahrscheinlich ist, daß gravierende Risikofaktoren, wie Nikotin, Hyperlipidämien und Hypertonie, bei den Testosteronsubanalysen nicht entsprechend stratifiziert wurden und damit der Einfluß des Testosterons bisher nicht exakt erfaßt werden konnte. Ein von den Lipidprofilen unabhängiger Effekt auf das Gefäßendothel könnte ebenfalls eine Rolle spielen.

Erwiesen ist, daß supraphysiologische Dosen von Testosteron das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Zur Zeit sind prospektiv kontrollierte Studien über die Einwirkung von physiologischen Testosteronkonzentrationen auf das kardiovaskuläre Risiko des Mannes in Planung oder im Stadium der initialen Rekrutierungsphase. Eine klare Endpunktanalyse und damit eine relevante Aussage, ob Testosteron oder Östrogene das kardiovaskuläre Risiko senken, ist zur Zeit nicht gegeben. Derartige Studien bei alternden Männern sind aktuell, zumal positive Hinweise durch die günstige Beeinflussung der Lipidprofile durch Androgene vorliegen.

INTERNISTISCHE VORSICHTS- MASSNAHMEN BEI TESTO- STERONSUPPLEMENTIERUNG

Bei der Androgensubstitutionstherapie herzinsuffizienter, alternder Männer sollten kardiovaskuläre Nebenwirkungen durch entsprechende Kontrollen

erfaßt und supraphysiologische Testosteronspiegel vermieden werden. Da die Testosteronsupplementierung nach derzeitigem Wissensstand in den Fett- und Kohlehydratstoffwechsel, die Blutgerinnung sowie den Wasser- und Natriumhaushalt der Patienten eingreift, sind der Lipidstoffwechsel, Blutzucker und das HbA1C regelmäßig zu kontrollieren werden. Zur Evaluierung einer möglichen Wasserretention ist auf mögliche Ödeme zu achten, und eine regelmäßige Gewichts- und Blutdruckkontrolle ist indiziert.

SCHLUSSFOLGERUNG

Bisher vorliegende klinische Daten zeigen einen günstigen Einfluß von Testosteron auf den Cholesterinstoffwechsel. Dieser Effekt tritt nur im physiologischen Dosierungsbereich unter Verwendung eines zu 17-beta-Östradiol aromatisierbaren Testosterons auf. Der Blutzuckerstoffwechsel ist indirekt zum Testosteronstoffwechsel korreliert. Die Körperfettverteilung wird durch Testosteron günstig beeinflusst. Der klinische Nettoeffekt auf die erhöhte Thrombozytenaggregation bei gleichzeitiger Reduktion der plasmatischen Gerinnungsfähigkeit kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Bisher vorliegende Langzeitdaten zeigen positive Wirkungen von Testosteron auf kardiovaskuläre Risikofaktoren. Eine Korrelation zu klinischen Endpunkten, wie Herzinfarkt oder kardiovaskulären Tod, konnte jedoch noch

nicht nachgewiesen werden. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß bei diesen Patienten zusätzlich auch noch andere – in den Analysen unberücksichtigte – Herz-Kreislauf-Risikofaktoren bestehen.

Literatur

1. Österreichisches Statistisches Zentralamt, 1995.
2. Greendale GA, James MK, Espeland MA, Barrett-Connor E. The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. The PEPI investigators. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 763–70.
3. Haffner SM, Mykkänen L, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in non-diabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1610–5.
4. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Europ Heart J* 1994; 15: 1300–31.
5. Barrett-Connor E. Testosterone, HDL, Cholesterol and cardiovascular disease in men. In: Bhasin S (ed). *Pharmacology, Biology and Clinical Applications of Androgens*; Wiley Liss, New York, 1996; 215–23.
6. Marin P, Holmang S, Gustafson C. Androgen treatment of abdominal obese men. *Obesity Res* 1993; 1: 245–51.
7. Morley JE, Perry HM, Kaiser FE. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 149–52.
8. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1092–8.
9. Simon D, Preziosi P, Barret-Connor E, Papoz L. Interrelationship between plasma-testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom study. *Diabetologia* 1992; 35: 173–7.
10. Barret-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemias in men with non-insulindependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 807–11.
11. Haffner SM, Shaten JS, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 889–97.
12. Katznelson L, Finkelstein J, Baressi C, Klibanski A. Increase in trabecular bone density and altered body composition in androgen replaced hypogonadal men. 76th Endocrinol Soc Ann Meeting 1994; 581 (Abstract).
13. Besa E. Hematological effects of androgens revisited: An alternative therapy in various hematologic conditions. *Semin Hematol* 1994; 31: 134–45.
14. Ferenchick GS. Androgens and the hemopoiesis, coagulation and the vascular system. In: Bhasin S (ed). *Pharmacology, Biology and Clinical Applications of Androgens*. Wiley Liss, New York, 1996; 201–13.
15. Barrett-Connor E, Khaw KS. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988; 78: 539–45.
16. Cautley JA, Gutai JP, Kuller LH, Dai WS. Usefulness of sex hormone levels in predicting coronary artery disease in men *Am J Cardiol* 1997; 60: 771–7.
17. Haffner SM, Moss SE, Klein R. Sex hormones and DHEA-SO₄ in relation to ischemic heart disease in diabetic subjects: the WESDR study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1045–50.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Doz. Dr. O. Traindl
Abteilung für Innere Medizin 1
mit Kardiologie und Nephrologie,
A. ö. Krankenhaus Mistelbach/
Zaya
A-2130 Mistelbach,
Liechtensteinstraße 67

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)