

Αποτελεί η στέρηση των ανδρογόνων για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα;

Κ. Σταματίου¹, Γ. Ντιλέρνια²

¹ Ουρολογικό Τμήμα, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ² Ιατροδικαστική Υπηρεσία Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τις πιο κοινές αιτίες θανάτου παγκοσμίως και είναι οι πιο συνηθισμένες στους πληθυσμούς του λεγόμενου δυτικού κόσμου. Αν και επηρεάζουν και τα δύο φύλα, είναι πιο συχνά στους άνδρες στους οποίους μάλιστα μειώνουν το μέσο προσδόκιμο ζωής. Η διαφορά αυτή μεταξύ των δυο φύλων έχει αποδοθεί στις αρνητικές επιδράσεις της τεστοστερόνης. Ωστόσο, πρόσφατη έρευνα απέδειξε ότι αυτή η ορμόνη μπορεί να έχει προστατευτικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η τρέχουσα εμπειρία, σε επιβεβαίωση των ανωτέρω, δείχνει ότι τα χαμηλά επίπεδα της τεστοστερόνης θα μπορούσαν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και με αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας στα άρρενα άτομα. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται 4 περιπτώσεις ανδρών με καρδιαγγειακά νοσήματα και μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που έλαβαν θεραπεία είτε με αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή είτε με LHRH ανάλογα και οι οποίοι απεβίωσαν από καρδιαγγειακά συμβάντα σε χρονικό διάστημα εγγύτατο στην θεραπευτική παρέμβαση. Η πιθανή συσχέτιση της στέρησης ανδρογόνων με την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου και τον επακόλουθο κίνδυνο θανάτου εξετάζονται συνοπτικά.

Λέξεις ευρετηρίου: Τεστοστερόνη, Ορχεκτομή, Μεταστατικός καρκίνος του προστάτη, Καρδιαγγειακά συμβάντα

Παραπομπή:

Κ. Σταματίου, Γ. Ντιλέρνια. Αποτελεί η στέρηση των ανδρογόνων για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα; Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(4): 245-251

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά την ανάπτυξη μιας ποικιλίας νέων παραγόντων για τη θεραπεία του προχωρημένου και του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη, το θεμέλιο της θεραπείας για αυτό το στάδιο της νόσου παραμένει η ορμονική θεραπεία αποστέρησης των ανδρογόνων. Η τελευταία είναι είτε χειρουργική (ορχεκτομή) είτε φαρμακευτική (ανταγωνιστές LHRH, αγωνιστές LHRH και αντιανδρογόνα) [1]. Σημαντικές συναισθηματικές και ψυχολογικές επιδράσεις καθιστούν την ορχεκτομή μη αποδεκτή από τους περισσότερους ασθενείς και ως εκ τούτου τα προαναφερθέντα

φάρμακα χρησιμοποιούνται συνήθως ως αρχική ορμονική θεραπεία. Αντίθετα, η ορχεκτομή εκτελείται σπάνια, αν και είναι μια απλή και σχεδόν χωρίς επιπλοκές χειρουργική επέμβαση. Γίνεται με τοπική αναισθησία και είναι οικονομικώς αποτελεσματική. Ωστόσο, όταν εμφανίζεται υποτροπή στην ορμονική θεραπεία η ορχεκτομή μπορεί να αποτελέσει επιλογή για τους ασθενείς με επίπεδα τεστοστερόνης ορού υψηλότερα από 50ng/dl (επίπεδα ευνουχισμού). Στην πραγματικότητα, περίπου το 10% των ασθενών που έλαβαν LHRH αγωνιστές αποτυγχάνουν να επιτύχουν τα επίπεδα ευνουχισμού. Αυτή η αναλογία αυξάνεται στο 15% εάν το όριο ευνουχισμού ορίζεται

ως 20ng/dL [2]. Η αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή, η οποία είναι είτε ολική ή υποκάψια (δηλαδή με τη διατήρηση του ινώδη χιτώνα και της επιδιδυμίδας) είναι ο πιο γρήγορος τρόπος για να επιτευχθεί ένα επίπεδο ευνουχισμού, συνήθως μέσα σε λιγότερο από 12 ώρες [3]. Η έκθεση στους αγωνιστές και ανταγωνιστές LHRH καταλήγει σε προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων LHRH, καταστολή της έκκριση LH και FSH από την υπόφυση και την διακοπή της παραγωγής της τεστοστερόνης. Τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται σε επίπεδα ευνουχισμού συνήθως μέσα σε 2-4 εβδομάδες [4].

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

1) Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και προηγούμενο ιστορικό:

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή ήταν τα 79,5 έτη. Ο μεγαλύτερος σε ηλικία ασθενής είχε διαγνωστεί με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη 18 χρόνια πριν την εισαγωγή του στο νοσοκομείο και βρισκόταν σε προσεκτική αναμονή έως 4 έτη πριν την εισαγωγή. Ανέφερε αρτηριακή υπέρταση υπό αγωγή και αριστερά νεφρεκτομή 36 χρόνια πριν από την εισαγωγή του στο πλαίσιο θεραπείας νεφρικού αποστήματος. Ο νεότερος είχε διαγνωστεί με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη 7 χρόνια πριν την εισαγωγή του που αντιμετωπίστηκε με εξωτερική ακτινοθεραπεία και επικουρική ορμονική θεραπεία αποστέρησης ανδρογόνων. Κατά την βιοχημική υποτροπή έλαβε LHRH αγωνιστές και αντιανδρογόνα. Παρά τη θεραπεία, η τιμή του PSA αυξήθηκε σε 50ng/ml. Ήταν καπνιστής, υπέφερε από σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο, υπέρταση και διαβήτη τύπου 2 και έλαμβανε αντιπηκτική αγωγή λόγω περιφερειακής αγγειοπάθειας.

Η μέση ηλικία των ασθενών που υποβλήθηκε σε θεραπεία με LHRH ανάλογο ήταν τα 81,5 έτη. Είχαν διαγνωσθεί με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη σε χρονικό διάστημα ενός μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας. Ο μικρότερος έπασχε από μεταβολικό σύνδρομο και υπέρταση για τα οποία έλαμβανε θεραπεία από 20ετίας ενώ ο μεγαλύτερος είχε υποβληθεί σε αγγειοπλαστική προ 15ετίας αλλά δεν έλαμβανε αντιπηκτική αγωγή.

2) Λεπτομερή κλινικά χαρακτηριστικά

- *Περίπτωση 1:* Ο 86χρονος ασθενής εμφάνισε οξεία κατακράτηση ούρων. Ανέφερε υπερηβική δυσφορία και πόνο στην δεξιά πλευρο-σπονδυλική γωνία. Ανέφερε επίσης σταθερό πόνο στην οσφύ τους τελευταίους 6 μήνες. Κατά την κλινική εξέταση ο προστάτης ήταν ακανόνιστο διογκωμένος και σκληρός στην ψηλάφηση. Το κοιλιακό υπερηχογράφημα έδειξε διάταση της νεφρικής πυέλου και του ουρητήρα και υπολειπόμενη ποσότητα ούρων της τάξης των 750 cc. Η ουρία αίματος και η κρεατινίνη του ορού βρέθηκαν σε αυξημένα επίπεδα (96 και 1,8 αντίστοιχα), ενώ η τιμή του PSA ορού βρέθηκε να είναι 120ng/ml. Η αξονική τομογραφία της κοιλιάς αποκάλυψε αμφοτερόπλευρη εξάλειψη την σπερματοδοχο-κυστικών γωνιών ενώ το σπινθηρογράφημα οστών αποκάλυψε μεταστατικές αλλοιώσεις στους Ο2 και Ο3 σπονδύλους. Το προεγχειρητικό ΗΚΓ αποκάλυψε πρόσφατη ουλή. Υποβλήθηκε σε αμφοτερόπλευρη υποκάψια ορχεκτομή υπό γενική αναισθησία. Δεν υπήρξαν επιπλοκές και έλαβε εξιτήριο τη 2^η μετεγχειρητική ημέρα. Πέθανε στο σπίτι, στον ύπνο του, τρεις ημέρες μετά την επέμβαση. Στην αυτοψία, η αιτία του θανάτου του αποδόθηκε σε ανακοπή που συνδέθηκε με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

- *Περίπτωση 2:* Ο 73χρονος ασθενής παρουσιάζεται με μακροσκοπική αιματουρία. Ανέφερε πόνο στο δεξιό ημιθώρακιο από διμήνου τουλάχιστον. Κατά την κλινική εξέταση ο προστάτης

ήταν μικρός σκληρός και ανώδυνος στην ψηλάφηση. Το κοιλιακό υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Αντίθετα το σπινθηρογράφημα οστών έδειξε μεταστατικές αλλοιώσεις στη 5^η και 6^η πλευρά. Τα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού ήταν φυσιολογικά ενώ η τιμή του PSA ήταν 50 ng/ml. Ο ασθενής απέφυγε ασπιρίνη για μία εβδομάδα πριν από την επέμβαση η οποία έγινε υπό επισκληρίδιο αναλγησία. Δεν υπήρξε επηλοκή (λοίμωξη ή αιμορραγία) ωστόσο ο ασθενής απεβίωσε μετά από οξύ ισχαιμικό επεισόδιο την 2η μετεγχειρητική παρά την προφυλακτική χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους.

• **Περίπτωση 3:** Ο 79χρονος ασθενής είχε πρόσφατα διαγνωσθεί με καρκίνο του προστάτη. Η τιμή του PSA ήταν 87 ng/ml Η αξονική τομογραφία δεν είχε παθολογικά ευρήματα αλλά το σπινθηρογράφημα οστών έδειξε μεταστατικές αλλοιώσεις στην λεκάνη. Ενώ ελάμβανε για περισσότερο από 2 εβδομάδες LHRH ανάλογο, εμφάνισε οξύ ισχαιμικό επεισόδιο και απεβίωσε αιφνιδίως. Στην αυτοψία, η αιτία του θανάτου του αποδόθηκε σε ανακοπή που συνδέθηκε με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

• **Περίπτωση 4:** Ο 84χρονος ασθενής είχε πρόσφατα διαγνωσθεί με καρκίνο του προστάτη που βρέθηκε κατά την διερεύνηση αδυναμίας καταβολής. Είχε σκληρία στην δακτυλική εξέταση του προστάτη. Δεν απεδέχθη παραπάνω διερεύνηση και αφού έλαβε αντιανδρογόνα για 15 ημέρες ξεκίνησε θεραπεία με LHRH ανάλογο. Πέθανε στον ύπνο του έξι ημέρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου. Στην αυτοψία, η αιτία του θανάτου του αποδόθηκε σε ανακοπή που συνδέθηκε με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τις πιο κοινές αιτίες θανάτου παγκοσμίως και είναι οι πιο συνηθισμένες στους πληθυσμούς του λεγόμενου δυτικού κόσμου. Αν και επηρεάζει και τα δύο φύλα, είναι πιο συχνή στους άνδρες στους

οποίους μάλιστα μειώνει σημαντικά το μέσο προσδόκιμο ζωής. Στο παρελθόν, η διαφορά αυτή μεταξύ των δυο φύλων είχε αποδοθεί στις αρνητικές επιδράσεις της τεστοστερόνης στα άρρενα άτομα μέσης και προχωρημένης ηλικίας. Σήμερα ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι αυτή η ορμόνη μπορεί να έχει προστατευτική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Πράγματι, κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας η χαμηλή τεστοστερόνη ορού σχετίστηκε με καταστάσεις που προδιαθέτουν για καρδιαγγειακή νόσο, όπως η περίσσεια κοιλιακού λίπους [5, 6] και η αθηροσκλήρωση [7, 8]. Ένας ακόμα πάρα πολύ σημαντικός ρόλος της τεστοστερόνης στην πρόληψη της αρτηριακής απόφραξης είναι να κινητοποιεί την HDL λιποπρωτεΐνη στην απομάκρυνση της περίσσειας χοληστερόλης από το αρτηριακό τοίχωμα και την μεταφορά της στο ήπαρ για να μεταβολιστεί [9, 10].

Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχουν ακόμα στέρεες ενδείξεις ενός συσχετισμού μεταξύ των επιπέδων τεστοστερόνης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων ενώ, η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν παρέχει καμία σαφή απάντηση ως προς το αν χαμηλή ενδογενής τεστοστερόνη αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στους υγιείς άνδρες. Μια μετανάλυση υποστηρίζει ασθενώς το συμπέρασμα ότι η χρήση τεστοστερόνης στους άνδρες δεν συνδέεται με σημαντική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα [11]. Ωστόσο, όταν εξετάζονται ξεχωριστά οι ηλικιακές ομάδες η τεστοστερόνη φαίνεται να συσχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στις μεγαλύτερες ηλικίες [11]. Μια πιο πρόσφατη μετανάλυση, ενώ επίσης δεν διαπιστώνει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ενδογενούς τεστοστερόνης και του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων στους μεσήλικες, δείχνει ότι η τεστοστερόνη μπορεί να προστατεύει τους ηλικιωμένους άνδρες από αυτά [12]. Γενικά, ποτεύεται ότι τα χαμηλά επίπεδα

τεστοστερόνης μπορεί να υποδεικνύουν μία κακή γενική υγεία και ως εκ τούτου οι συσχετισμοί μεταξύ τεστοστερόνης και καρδιαγγειακών νοσημάτων να είναι συμπτωματικοί. Αντίθετα όμως από την παγιωμένη αυτή άποψη οι κοινώς παραδεκτοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. καταστάσεις όπως το μεταβολικό σύνδρομο και η αρτηριοπάθεια) αλλά και συναφή κλινικά ευρήματα (όπως το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου τοιχώματος της καρωτίδας και η απώλεια της ευαισθησίας στην ινσουλίνη) έχουν μεμονωμένα συσχετιστεί με χαμηλότερες συγκεντρώσεις της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης [13-15]. Χαρακτηριστικά, οι Year και συνεργάτες απέδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης έχουν προγνωστική αξία σε σχέση με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε ηλικιωμένους άνδρες [16] και οι Muller και συνεργάτες απέδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης προβλέπουν την πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας σε ηλικιωμένους άνδρες ανεξαρτήτως των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου [17].

Παραμένει ασαφές, πόσο χαμηλά πρέπει να είναι τα επίπεδα της τεστοστερόνης ώστε να προκληθούν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Επίσης δεν είναι γνωστό αν μια δραματική μείωση των επιπέδων της κυκλοφορούσας τεστοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρο οξύ ισχαιμικό επεισόδιο.

Στον αντίποδα είναι γνωστό ότι τα οιστρογόνα (όταν χορηγούνται θεραπευτικά) προκαλούν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε -περίπου- το ένα τρίτο των ανδρών ασθενών, ενώ το 7% από όσους τα λαμβάνουν θα υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιπλοκών είναι δοσο-εξαρτώμενη και αυξάνει σε ασθενείς με

καρδιαγγειακή νόσο [18]. Σε επιβεβαίωση των ανωτέρω, οι Callou de Sa και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι οι άνδρες με καρδιαγγειακή νόσο έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης και FEI [19]. Στην πραγματικότητα, τα αυξημένα οιστρογόνα μπορεί να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής γιατί προάγουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και επακολούθως τη θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών [20]. Υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων στους άνδρες έχουν βρεθεί ότι προκαλούν τοπική φλεγμονή η οποία μπορεί να προκαλέσει αστάθεια πλάκα και ρήξη της αθηρωματικής πλάκας αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο απόφραξης μιας στεφανιαίας αρτηρίας [21, 22].

Παρά τα παραπάνω, παραμένει αδιευκρίνιστος ο βαθμός της συνεισφοράς των οιστρογόνων στην την εξέλιξη ή/και την ανάπτυξη και καρδιαγγειακής νόσου στους ηλικιωμένους: Είναι γνωστό ότι στη γήρανση οι άνδρες έχουν την τάση να παράγουν αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και ανεπαρκή επίπεδα τεστοστερόνης [23], ωστόσο φαίνεται ότι οι περισσότεροι ηλικιωμένοι υποφέρουν τόσο από χαμηλή τεστοστερόνη όσο οιστρογόνα [24]. Έχει επίσης αναφερθεί ότι οι άνδρες στη γήρανση έχουν αυξημένη δραστηριότητα της αρωματάσης με αποτέλεσμα η περισσότερη τεστοστερόνη να μετατρέπεται σε οιστρογόνο [25]. Εάν υποθεθεί ότι ένα πολύ μεγάλο ποσοστό ηλικιωμένων έχουν ήδη καρδιαγγειακή νόσο και με δεδομένο ότι τα οιστρογόνα δρουν στο καρδιαγγειακό σύστημα, ακόμη και σε μικρές ποσότητες, τότε ο βαθμός της συνεισφοράς των οιστρογόνων στην εξέλιξη της νόσου είναι εξαιρετικά σημαντικός. Πρόσφατες μελέτες πάντως έδειξαν ότι όσο τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι χαμηλότερα τόσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα των οιστρογόνων αλλά και ο κίνδυνος θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο [26].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω θα μπορούσε εύκολα να υποθέσουμε ότι ο ρυθμός μείωσης της τεστοστερόνης είναι υψίστης σημασίας: Ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα και λαμβάνουν θεραπεία αποστέρησης ανδρογόνων αναπτύσσουν σταδιακή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με

τη σταδιακή μείωση των επιπέδων ολικής τεστοστερόνης. Εκείνοι που υποβάλλονται σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή βρίσκονται σε πιο άμεσο κίνδυνο λόγω της ραγδαίας πτώσης των επιπέδων τεστοστερόνης. Θεωρούμε πως είναι απαραίτητο να διερευνηθεί η ανάγκη εξατομίκευσης της εισαγωγής της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):3-7.
2. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889-97.
3. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988;61(2):143-5.
4. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531-8.
5. Chen RY, Wittert GA, Andrews GR. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):429-35.
6. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 2003;6(1):1-7.
7. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3632-9.
8. Jones RD, Nettleship JE, Kapoor D, Jones HT, Channer KS. Testosterone and atherosclerosis in aging men: purported association and clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005 5(3):141-54.
9. Langer C, Gansz B, Goepfert C, et al. Testosterone up-regulates scavenger receptor BI and stimulates cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;296(5):1051-7.
10. Herbst KL, Amory JK, Brunzell JD, et al. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(6):E1112-8.
11. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):29-39.
12. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart*. 2011;97(11):870-5.
13. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1834-40.

14. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl.* 2009;30(1):23-32.
15. Tirabassi G, Gioia A, Giovannini L, et al. Testosterone and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med.* 2013;8 Suppl 1:65-9.
16. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2353-9
17. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation.* 2004;109(17):2074-9.
18. Lerchbaum E, Pilz S, Grammer TB, et al. High estradiol levels are associated with increased mortality in older men referred to coronary angiography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119(8):490-6
19. Callou de Sá EQ, Feijó de Sá FC, e Silva Rde S, et al. Endogenous oestradiol but not testosterone is related to coronary artery disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(2):177-83.
20. Mohamad MJ, Mohammad MA, Karayyem M, Hairi A, Hader AA. Serum levels of sex hormones in men with acute myocardial infarction. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007;28(2):182-6.
21. Barud W, Palusinski R, Beltowski J, et al. Relation between markers of inflammation and estradiol in older men. *Med Sci Monit.* 2010;16(12):CR593-7.
22. Boyle JJ. Association of coronary plaque rupture and atherosclerotic inflammation. *J Pathol.* 1997;181(1):93-9.
23. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2482-8.
24. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol.* 1997;146(8):609-17.
25. Cohen PG. Obesity in men: the hypogonadal-estrogen receptor relationship and its effect on glucose homeostasis. *Med Hypotheses.* 2008 70(2):358-60.
26. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. M Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):687-701.

Is androgen depletion for metastatic prostate cancer a risk factor for cardiovascular events?

K. Stamatiou¹, G. Dilernia²

¹ Department of Urology, General Hospital "Tzaneion", Piraeus, Greece, and ² Athens Forensic Service, Athens, Greece

ABSTRACT

Cardiovascular disease is one of the most common causes of death worldwide and the most usual in the western populations. Although it affects both sexes, it is more frequent in males in whom it shortens the average life expectancy. This difference has been attributed to the negative effects of testosterone; however, recent research showed that this hormone may have protective effects on the cardiovascular system. In confirmation to the above current evidence suggests that the low levels of testosterone could be associated with an increased CVD risk and with an augmentation of morbidity and mortality in males. In the present article, we present cases of men with CVD and metastatic prostate cancer treated with bilateral orchiectomy who died of acute stroke during the perioperational period. The possible association of androgen deprivation with cardiovascular disease progression and the consequent risk of stroke are briefly discussed.

Keywords: Testosterone, Orchiectomy, Metastatic prostate cancer, Cardiovascular disease

Citation:

K. Stamatiou, G. Dilernia. Is androgen depletion for metastatic prostate cancer a risk factor for cardiovascular events? Scientific Chronicles 2013;18(4): 245-251