

HOOFDSTUK 11

CARDIOTOXICITEIT

Het hart zorgt dat er te allen tijde zuurstofrijk bloed door het lichaam stroomt om alle cellen van zuurstof te voorzien. Ook transporteert het bloed nutriënten naar cellen en scheiden cellen hun afvalstoffen af aan het bloed voor excretie.

Het hart is een elegant orgaan bestaande uit vier kamers die voornamelijk zijn opgebouwd uit hartspierweefsel. Twee kamers zijn aan de bovenzijde van het hart gelegen, namelijk het linker- en rechteratrium. Onder het linkeratrium bevindt zich het linkerventrikel en onder het rechteratrium bevindt zich het rechterventrikel. De linker- en rechterhelft van het hart zijn gescheiden door een wand van spierweefsel, het interventriculaire septum genaamd. Het interventriculaire septum is doorlopen met speciale hartspiercellen die het elektrische signaal voor contractie geleiden naar de ventrikels via de Purkinjevezels. Dit elektrische signaal ontstaat in zogehete pacemakercellen, die uit zichzelf spontaan ontladen en zo de hartslag bepalen.

Beide atria dienen als bloedreservoirs voor de ventrikels. De ventrikels dienen op hun beurt weer als krachtige pompen. Het rechteratrium ontvangt het zuurstofarme bloed dat terugvloeit vanuit de rest van het lichaam. Het rechterventrikel loopt vervolgens vol met het zuurstofarme bloed uit het rechteratrium zodra de rechterhartklep opent. Het vullen van de ventrikels noemt men de diastolische fase. Het ventrikel pompt vervolgens dit zuurstofarme bloed langs de pulmonalisklep door de longen, waar koolstofdioxide wordt afgegeven en zuurstof wordt opgenomen door het bloed. De pompslag van de ventrikels noemt men de systolische fase. Het zuurstofrijke bloed belandt dan in het linkeratrium. Zodra de linkerhartklep zich opent vult het linkerventrikel zich met het zuurstofrijke bloed, waarna het langs de aortaklep via de aorta naar de rest van het lichaam gepompt wordt.

Hartaandoeningen kunnen terug te leiden zijn naar afwijkingen van de structuur van het hart. Denk hierbij bijv. aan een verminderde functie van de hartkleppen door stenose waardoor zij te nauw worden. Door stenose van de aortaklep kan er vervolgens hypertrofie van het linkerventrikel optreden. Doordat de aortaklep is vernauwd moet het ventrikel immers harder pompen om het bloed eruit te drukken. Als fysiologische reactie vindt er hypertrofie van het ventrikel plaats om te kunnen voorzien in deze hogere pompkracht.

Androgene anabole steroïden en het hart

Veel bijwerkingen van AAS zijn van cosmetische aard, zoals gynecomastie en acne vulgaris, en vormen geen bedreiging voor de gezondheid. Cardiale afwijkingen daarentegen kunnen levensbedreigend zijn. Al jarenlang is bekend dat AAS-gebruik mogelijk kan leiden tot cardiovasculaire aandoeningen. Een klein patiënt-controleonderzoek gedaan onder Finse powerlifters van wie men dacht dat de kans groot was dat zij AAS gebruikten, suggereert dat cardiale afwijkingen een prominente rol innemen bij een vroegtijdige dood in deze populatie [248]. Een post-mortem studie onder 34 AAS-gebruikers laat eenzelfde beeld zien [310]. Enkele casussen doen ook melding van een plotselinge hartdood bij AAS-gebruikers [69, 119, 90, 226]. Tot op heden zijn er echter geen gerandomiseerde prospectieve onderzoeken gedaan die representatief zijn voor gebruik bij krachtatleten, waardoor een causaal verband stellen moeilijk blijft. Door duidelijke ethische bezwaren zullen dergelijke onderzoeken ook niet gedaan worden. Desondanks zijn er genoeg relevante studies beschikbaar die voorzichtige conclusies stellen mogelijk maakt.

Echocardiografische resultaten bij AAS-gebruikers

Veel studies hebben d.m.v. echocardiografische technieken veel waardevolle informatie omtrent de mogelijke effecten van AAS op het hart kunnen geven. Echocardiografie maakt gebruik van ultrageluid om de vorm (i.e. cardiale structuren) en functie (i.e. bewegingen van de hartkleppen en doorbloeding) van het hart in kaart te brengen. Het duurde echter een lange tijd voordat de eerste studie het licht zag die deze technieken toepaste op AAS-gebruikers. Salke et al. (1985) waren de eersten in de literatuur die AAS-gebruikende bodybuilders onderwierpen aan echocardiografie [276]. Ter vergelijking onderwierpen zij bodybuilders die geen AAS gebruikten, en een controlegroep die niet trainde, aan dezelfde tests. Iedere groep omvatte vijftien proefpersonen. Hoewel er significante verschillen werden gevonden tussen bodybuilders en de controlegroep, waaronder absolute interventriculaire septumdikte en linkerventrikelwanddikte, waren deze verschillen niet significant tussen de AAS-gebruikende bodybuilders en AAS-vrije bodybuilders.

Pearson et al. onderwierpen ook AAS-gebruikende gewichtheffers aan echocardiografie (n=5), en hadden een controlegroep bestaande uit niet-AAS-gebruikende gewichtheffers (n=11) ter vergelijking, alsook een niet-trainende controlegroep (n=10) [249]. De resultaten van dit cross-sectioneel onderzoek laten zien dat gewichtheffers een groter(e) eind-diastolisch linkerventrikelvolume, alsook -afmeting, hebben dan niet-trainende personen. Toen de auteurs corrigeerden voor lichaamsoppervlakte, verviel dit verschil tussen de groepen. Dit is indicatief voor een normale fysiologische adaptatie aan het gewichtheffen. Wanneer er gekeken werd naar de verschillen tussen de AAS-gebruikende en niet-AAS-gebruikende powerlifters, vond men alleen een verschil in de rapid fill index. Deze waarde wordt gebruikt als een indicatie van de diastolische functie. Deze waarde was lager bij de AAS-gebruikende powerlifters t.o.v. de niet-AAS-gebruikende powerlifters. De auteurs concludeerden dan ook dat de diastolische functie afweek bij AAS-gebruikende gewichtheffers.

Urhausen et al. onderwierpen 21 bodybuilders aan echocardiografie, waarvan er veertien AAS gebruikten [323]. Er werden geen afwijkende bloeddrukwaarden gevonden bij de bodybuilders, en ook waren er geen significante verschillen in bloeddruk tussen de AAS-

gebruikende bodybuilders en de niet-AAS gebruikende bodybuilders. Ook werd er bij beide groepen een normale hartgrootte en linkerventrikelmassa relatief aan het lichaamsgewicht vastgesteld. Verder was er geen significant verschil in dikte van het interventriculaire septum tussen de twee groepen. Wel werd er een significant verschil gevonden wanneer er werd gekeken naar de einddiastolische diameter van het linkerventrikel relatief aan het lichaamsgewicht en lichaamsoppervlakte. Deze was lager in de AAS-groep. De dikte van de achterwand van het linkerventrikel was ook significant dikker in de AAS-groep ($12.5 \text{ mm} \pm 1.2 \text{ mm}$) t.o.v. de niet-AAS-groep ($10.3 \text{ mm} \pm 1.8 \text{ mm}$). Echter was er geen significant verschil tussen beide groepen wanneer de dikte relatief aan het lichaamsgewicht werd bekeken. Ook waren er geen verschillen gevonden tussen de groepen m.b.t. de diameter van het linkeratrium en rechterventrikel. Parameters van systolische functie waren ook normaal en niet significant verschillend tussen de groepen. Wel werd er m.b.t. de diastolische functie een milde verlenging van de linkerventrikel isovolumetrische relaxatietijd (tijd tussen sluiting aortaklep en opening linkerhartklep) gevonden in de AAS groep die significant verschilde van de andere groep. Gebaseerd op deze resultaten lijkt het erop dat de AAS-groep een dikkere linkerventrikelwand had t.o.v. de interne diameter. De resultaten zijn mogelijk indicatief voor een gedeeltelijk verminderde diastolische functie.

Een prospectief onderzoek van Zuliana et al. volgde een klein groepje bodybuilders ($n=15$) voor zes weken, waarvan er acht niets gebruikten, zes AAS en humaan groeihormoon (hGH) gebruikten, en eentje alleen hGH gebruikte [362]. Echocardiografie liet geen significante verschillen zien na deze korte periode van AAS- en hGH-gebruik.

Thompson et al. onderzochten de linkerventrikelfmetingen en -functie van 23 bodybuilders, waarvan twaalf AAS gebruikten, middels echocardiografie [313]. De onderzoekers vonden bij geen enkele meting significante verschillen tussen de groepen. De resultaten suggereren dat AAS-gebruik geen effect heeft op linkerventrikelfhypertrofie, noch op klinisch detecteerbare systolische of diastolische disfunctie van het hart.

Sachtleben et al. maakten een interessante vergelijking door metingen te verrichten op AAS-gebruikers ($n=11$) op het moment dat ze minstens acht weken niets gebruikt hadden, i.e. 'off' waren, en vervolgens nogmaals gedurende de piek van hun daaropvolgende kuur [273]. Daarnaast was er een controlegroep van gewichtheffers die geen AAS gebruikten ($n=13$). Gedurende de kuur was het linkerventrikel van de gebruikers groter en was het interventriculaire septum dikker dan terwijl zij 'off' waren. Ook was de inwendige diameter van het linkerventrikel groter en de achterwand van het linkerventrikel gedurende diastole dikker bij AAS-gebruik t.o.v. de controlegroep. De systolische functie bleek echter bij beide groepen af te wijken. De resultaten suggereren dat de gemeten morfologische veranderingen tot op zekere hoogte mogelijk omkeerbaar zijn, gezien de resultaten van de metingen bij de AAS-gebruikers gedurende de 'off'-periode niet significant afweken van de controlegroep.

Palatini et al. pasten ook echocardiografie toe op zowel AAS-gebruikende bodybuilders ($n=10$), als niet-AAS-gebruikende bodybuilders ($n=14$) [245]. Er werden geen structurele verschillen gevonden aan het hart, noch aan functionele indices tussen beide groepen. Ook was de 24-uurs gemeten bloeddruk gelijk tussen beide groepen, met weliswaar een iets mindere daling van de bloeddruk tijdens de slaap in de AAS-gebruikende groep. Dit hield ook elf weken na stopzetting van gebruik aan.

Yeater et al. vergeleken vier groepen. Een groep recreatieve gewichtheffers ($n=11$), gedefinieerd als <10 uur gewichtheffen per week, een groep intensieve gewichtheffers ($n=16$), gedefinieerd als >10 uur gewichtheffen per week, een groep AAS-gebruikende gewichtheff-

fers (n=8) die tevens >10 uur gewichtheffen per week, en een groep hardlopers (n=8) [349]. Er was geen significant verschil tussen alle groepen m.b.t. de afmetingen van het linkertrium, het interventriculaire septum, de linkerventrikelachterwand, de ratio interventriculaire : linkerventrikelachterwand en de inwendige diameter van het linkerventrikel. Wel week de massa van het linkerventrikel significant af in de AAS-gebruikende groep t.o.v. de recreatieve gewichtheffers, maar niet t.o.v. de intensieve gewichtheffers. Wanneer deze massa werd uitgezet tegen de lichaamsoppervlakte week deze nog steeds significant af van de recreatieve gewichtheffers, maar niet van de intensieve gewichtheffers. De bloeddruk was bij alle groepen normaal gedurende rust, inspanning en herstel. En hoewel de linkerventrikelachterwand dikte niet significant afweek tussen de groepen, was deze toch behoorlijk hoger bij de AAS-gebruikers (13.1 mm). Doordat het kleine groepen waren, kan dit misschien een vals negatief resultaat zijn. Ook merken de auteurs op dat één van de AAS-gebruikers een linkerventrikelachterwanddikte had van maar liefst 20 mm, een zeer sterk afwijkende waarde.

Dickerman et al. rekruteerden zestien bodybuilders met een body mass index (BMI) van >30.0 kg/m² [71]. Van deze zestien bodybuilders waren er acht die AAS gebruikten en acht die niet gebruikten. Gezien de rekruteringsis van een BMI van >30.0 kg/m² bij een gemiddeld zelfgerapporteerd vetpercentage van 11.1% in de AAS-vrije groep, is het discutabel in hoeverre de AAS-vrije groep voor aanvang van het onderzoek geen AAS heeft gebruikt. Dickerman et al. vonden geen verschil in de linkerventrikelfunctie tussen de groepen. Wel vonden zij een significant verschil in de linkerventrikelachterwand- en interventriculaire septumdikte tussen beide groepen: deze waren allebei dikker in de groep die AAS gebruikten. De auteurs besluiten dat AAS mogelijk concentrische linkerventrikelf hypertrofie bevorderen zonder de diastolische functie te beïnvloeden, en denken dat de geobserveerde significante verschillen bij de echocardiografische metingen een fysiologische adaptatie zijn op de intensieve trainingen.

Ook onderzochten Dickerman et al. een twee-eiige tweeling die al circa twintig jaar op competitief niveau meedeed aan powerlift- of bodybuildwedstrijden [68]. Eén van deze tweeling gebruikte al vijftien jaar AAS, terwijl de andere nooit AAS had gebruikt. Beiden waren zeer gespierd met een BMI van respectievelijk 38.1 en 31.6 kg/m². De echocardiografische resultaten waren ongeveer gelijk voor de tweeling, met enkele verschillen. Wanneer er werd gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht, vervielen deze verschillen echter. Bij beiden werd er geen afwijking in de cardiale functie gevonden.

Het academisch ziekenhuis Maastricht in samenwerking met de dopingautoriteit voerden twee prospectieve studies uit om de effecten van AAS op de vorm en functie van het hart te bepalen in krachtatleten [171]. De eerste studie bestond uit zeventien AAS-gebruikende krachtatleten en vijftien niet-AAS-gebruikende krachtatleten. De AAS-gebruikende krachtatleten voerden hun eigen dopingregime uit. Zowel voor als na het einde van de kuur (acht of twaalf tot zestien weken, variërend per gebruiker), werden d.m.v. echocardiografie de functie en de vorm van het hart in kaart gebracht. Er werden geen verschillen gevonden hierin, alsook niet in de bloeddruk, met de niet-AAS-gebruikende krachtatleten.

Studie twee was een kleinschalig, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek waaraan zestien recreatieve bodybuilders deelnamen. Negen bodybuilders kregen 200 mg nandrolon per week toegediend voor acht weken, en de overige zeven bodybuilders kregen een placebo toegediend. Voor en na deze acht weken werd echocardiografie toegepast, en ook hier werden geen verschillen gevonden in de functie en vorm van het hart tussen de twee groepen.

Gezien door de literatuur een rode draad lijkt te lopen die erop wijst dat AAS-gebruik in combinatie met intensieve krachttraining mogelijk kan leiden tot concentrische linkerventrikelhypertrofie (en mogelijk andere cardiale afwijkingen), bekeken Urhausen et al. in hoeverre deze afwijkingen omkeerbaar waren na stopzetting van gebruik [322]. In totaal deden 47 krachtatleten mee aan het onderzoek. Zeventien van hen gebruikten gedurende het onderzoek nog AAS, vijftien gebruikten tenminste twaalf maanden geen AAS meer, en de overige vijftien krachtatleten hadden nooit AAS gebruikt. De linkerventrikelmassa verschilde significant tussen de gebruikers en ex-gebruikers, alsook tussen de gebruikers en AAS-vrije krachtatleten. Wanneer de linkerventrikelmassa werd uitgezet tegen de vetvrije massa was er geen significant verschil meer tussen de gebruikers en ex-gebruikers, maar wel tussen deze twee groepen en de overige vijftien krachtatleten. Ook was de linkerventrikelachterwand en het interventriculaire septum dikker bij de gebruikers t.o.v. de AAS-vrije krachtatleten. Deze verschillen waren ook significant wanneer zij uitgezet werden tegen de vetvrije massa en het lichaamsoppervlakte. Ook werd er een significant verschil gevonden tussen de dikte van de linkerventrikelachterwand tussen de gebruikers en ex-gebruikers, deze was dunner bij deze laatste groep. Dit verschil verdween zodra het werd uitgezet tegenover de vetvrije massa en het lichaamsoppervlakte. Ook merken de auteurs op dat zeven gebruikers en twee ex-gebruikers een linkerventrikelwanddikte hadden van ≥ 13 mm. Géén van de AAS-vrije krachtatleten overschreed deze grens. De resultaten suggereren dat AAS-gebruik bij krachtatleten kan leiden tot een lichte concentrische hypertrofie van het linkerventrikel met enige indicatie van een verminderde diastolische functie, zelfs na beëindiging van gebruik. Doch suggereren de resultaten ook dat deze effecten enigszins onomkeerbaar zijn.

Nottin et al. pasten echocardiografie toe op vijftien bodybuilders en zestien sedentaire personen [236]. Bovendien pasten ze een nieuwe techniek toe die beter is in het detecteren van o.a. diastolische disfunctie, namelijk weefseldoppler imaging (TDI). Zes van de vijftien bodybuilders gebruikten AAS. Alle vijftien trainden ze vijf tot twaalf uur per week voor ≥ 10 jaar. De AAS-gebruikers moesten tevens ten minste de afgelopen twee jaar AAS hebben gebruikt. Zowel de einddiastolische linkerventrikeldiameter (58 ± 4 vs. 53 ± 5 mm) als de massa van het linkerventrikel (249 ± 33 vs. 202 ± 52) waren significant hoger bij de AAS-gebruikers t.o.v. de AAS-vrije bodybuilders. De auteurs corrigeerden echter niet voor de lichaamsoppervlakte, terwijl deze wel significant verschilde tussen beide groepen ($p < 0.01$). Opmerkelijk is ook de significant verlengde isovolumetrische relaxatietijd. Dit kan duiden op een verminderde diastolische functie van het linkerventrikel. Ook waren de piek E_m -waarde, alsook de piek E_m/A_m -ratio kleiner bij AAS gebruikers (transmitraal). De E_m -waarde beschrijft de passieve vullingsfasesnelheid, en A_m de actieve (i.e. wanneer de atria samentrekken). De ratio tussen beide is een indicator van de diastolische functie [99]. Concreet duiden deze cijfers op een verminderde diastolische functie door een verminderde bijdrage van de passieve vullingsfase aan vulling van het linkerventrikel. Onderzoek van Krieg et al., waarbij ook TDI werd toegepast, bracht soortgelijke resultaten [168].

Ook D'Andrea et al. zagen een lagere E_m -waarde bij AAS-gebruikers t.o.v. de controlegroep, indicatief aan diastolische disfunctie [79]. Verder werd er wederom een grotere linkerventrikelwanddikte gemeten bij de AAS-gebruikers. Kasikcioglu et al. kwamen eveneens tot dezelfde resultaten m.b.t. diastolische disfunctie van het linkerventrikel [155]. Zij waren echter ook de eerste die een kritische blik legden op het rechterventrikel en troffen ook daar diastolische disfunctie aan.

I.t.t. de metingen die D'Andrea et al. hadden verricht met TDI zagen zij met standaard Doppler-analyse geen afwijkende waarden die duiden op diastolische disfunctie. Gebruik van deze oude techniek (standaard Doppler-analyse) verklaart mogelijk waarom sommige oudere studies geen afwijkingen vonden wat betreft de diastolische functie.

Lipiden- en lipoproteïnehuishouding

AAS kunnen de serumconcentratie high-density-lipoproteïne cholesterol (HDL-C) aanzienlijk doen dalen [12, 245, 117, 174, 179]. Zowel de HDL2-C als HDL3-C subfracties dalen sterk. Dit komt waarschijnlijk door inductie van hepatisch triglyceride lipase (HTGL) en is vooral het geval bij C-17 α -gealkyleerde AAS [117]. Gezien C-17 α -gealkyleerde AAS moeilijk worden afgebroken door de lever, leidt dit tot meer blootstelling van de levercellen aan deze steroïden. Dit verklaart mogelijk de sterke inductie van HTGL bij C-17 α -gealkyleerde AAS.

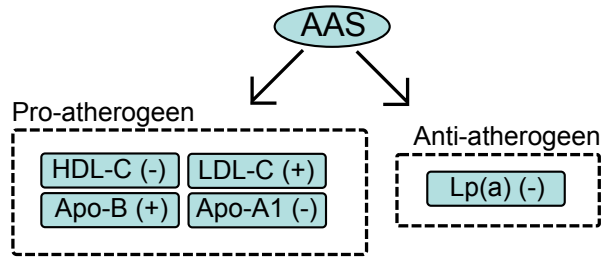
Uit een studie waarbij het effect van zowel testosteron als de combinatie testosteron en testolacton (een niet-specifieke aromatase-remmer) op HDL-C en HTGL-activiteit werd bepaald, bleek testosteron ansich geen invloed hierop te hebben, terwijl de combinatie met de aromatase-remmer het HDL-C deed dalen en HTGL-activiteit deed stijgen [98]. Mogelijk biedt oestrogeen dus een beschermend effect tegen de androgeen-geïnduceerde stijging van HTGL-activiteit. Ook toediening van nandrolon (200 mg per week voor acht weken) bleek geen effect te hebben op de serumconcentratie totaal cholesterol en HDL-C [117]. Deze gegevens wekken de suggestie dat met name C-17 α -gealkyleerde niet-aromatiseerbare AAS het sterkst het HDL-C zullen doen dalen.

Ook leidt AAS-gebruik tot stijging van serum apolipoproteïne B (Apo-B) en een daling van apolipoproteïne A1 (Apo-A1) [312, 12, 117, 179]. Apo-B is de apolipoproteïne geassocieerd met LDL- en VLDL-deeltjes en Apo-A1 met HDL-deeltjes. Ieder LDL- en VLDL-deeltje beschikt over één molecuul Apo-B; het meten van Apo-B is dus in essentie een reflectie van de concentratie LDL en VLDL. Dit biedt enkele voordelen t.o.v. een meting van de hoeveelheid serum LDL-C. Serum Apo-B heeft ook een sterkere voorspellende waarde m.b.t. cardiovasculaire aandoeningen dan LDL-C [258, 302]. Bovendien laten AAS ook het LDL-C stijgen [179, 245].

Opmerkelijk is echter het effect van AAS op lipoproteïne A (Lp(a)). Daar waar het effect op de apolipoproteïnes en serum HDL-C en LDL-C vooral kenmerkend is aan een pro-atherogeen effect, vertoont het een anti-atherogeen effect door Lp(a) te doen dalen [117]. Lp(a) is in essentie een LDL-deeltje met daaraan apolipoproteïne a (apo(a)). Het is onduidelijk wat precies de rol is van Lp(a) in het menselijk lichaam, maar het vormt een belangrijke cardiovasculaire risicofactor [235].

Bloedstolling

In 1991 werd voor het eerst voorgesteld dat AAS-misbruik mogelijk trombogene (bloedstolling bevorderend) werkt [87]. Dierstudies lieten zien dat AAS trombose in de hand werkten. Evenzo liet enig klinisch materiaal zien dat het impact had op het stollingssysteem en het fibrinolytische systeem. De bloedstolling (coagulatie) bestaat uit verschillende fasen. Bij een



Figuur 11.1: AAS laten HDL-C en Apo-A1 dalen en LDL-C en Apo-B stijgen (pro-atherogeen). Ook laten AAS het Lp(a) dalen (anti-atherogeen).

beschadiging aan de vaatwand begint de eerste fase. Door de beschadiging komt er collageen van onder het epitheel vrij in het bloed. Hierdoor worden de bloedplaatjes (trombocyten) geactiveerd. Een receptor op het membraan bindt aan een eiwit (von Willebrand-factor) die de link vormt tussen het bloedplaatje aan de vaatwand. Hierdoor blijft het bloedplaatje 'plakken' aan de vaatwand (trombocyten-vaatwandadhesie). Via andere receptoren op het bloedplaatje koppelt deze zich vervolgens aan andere bloedplaatjes d.m.v. fibrinogeenverbindingen, i.e. de bloedplaatjes 'klonteren' aan elkaar (trombocytenaggregatie). Tijdens dit proces secreteren de bloedplaatjes verscheidene stoffen die dit proces verder versterken. Aan het einde worden er stollingsfactoren geactiveerd in het bloed, doordat het in contact komt met de celmembraangebonden receptor tissue factor (TF). Bloed dat buiten de vaatwand belandt, komt in aanraking met cellen onder het endotheel die over deze receptor beschikken, waardoor deze wordt geactiveerd door een stollingsfactor (factor VIIa). Dit initieert een reactiepad met vorming van het fibrinestelsel tot gevolg, waarbij het fibrinogeen wordt omgezet in fibrine door trombine. Het fibrinolytische systeem kan vervolgens het stelsel opruimen door vorming van plasmin uit plasminogeen. Een belangrijk enzym die de reactie katalyseert waarbij plasmin wordt gevormd uit plasminogeen is tissue-plasminogeenactivator (t-PA). Plasminogeenactivator-inhibitor-1 (PAI-1) remt deze vorming en PAI-1 wordt verlaagd door AAS [340] en stimuleert zo de fibrinolyse. Dit suggereert een anti-trombotisch effect.

In een klinische studie, waarbij 52 weken lang 200 mg testosteron enanthaat per week werd toegediend aan 32 gezonde mannen [9], was deze daling slechts de eerste maanden aanwezig, daarna normaliseerde de waarde weer. Bovendien was er geen verandering in de concentratie van t-PA. En hoewel het fibrinogeenniveau was gedaald, was er echter ook een lichte stijging van hematocriet. Een hoger hematocriet maakt het bloed viskeus. Ook werd er een daling van proteïne C- en S-activiteit gevonden. Proteïne S is de cofactor van proteïne C en bij activatie breekt het complex stollingsfactoren (factor Va en VIIIa) af. Een daling van de proteïne C-activiteit wijst op een stollingsneiging. Daarentegen was er wel een lichte stijging gevonden van antitrombine III. Net als dat PAI-1 normaliseerde, normaliseerden alle andere waarden ook gedurende de 52 weken (m.u.v. fibrinogeen).

In een *in vitro* studie van ader-epitheelcellen werden de effecten van vier verschillende concentraties testosteron (3, 30, 3×10^3 , 3×10^4 nmol/l) op t-PA, PAI-1 en tissue factor pathway inhibitor (TFPI) geëvalueerd [144]. De concentraties van 30 nmol/l en 30 μ mol/l lieten de concentratie t-PA stijgen en dalen, respectievelijk. Alle concentraties lieten op een

doseringsafhankelijke manier de concentratie (licht) PAI-1 dalen (hogere dosering leidde tot een grotere daling). De concentratie van TFPI steeg alleen bij de fysiologie concentraties (3 en 30 nmol/l), bleef gelijk bij 3 μ mol/l, en daalde bij 30 μ mol/l. Samengenomen suggeren deze resultaten een positief effect op de hemostase bij fysiologische concentraties, en een mogelijk negatief effect bij suprafysiologische concentraties. Dit beschermende effect is in lijn met het verhoogde risico op cardiovasculaire aandoeningen bij hypogonadisme.

Een trend onder AAS-gebruikers is het slikken van lage doseringen acetylsalicylzuur (kinderaspirine) om dit negatieve effect op de bloedstolling te compenseren. De bloedstolling wordt o.a. bevordert door het molecuul tromboxaan A₂, dat gevormd wordt door het cyclo-oxygenase (COX)-enzym uit het membraangebonden arachidonzuur. Acetylsalicylzuur remt COX, voorkomt zo de vorming van tromboxaan A₂ en remt zodoende de bloedstolling. De lage dosering zorgt ervoor dat de acetylsalicylzuur nagenoeg alleen COX remt in het bloed. Zodra acetylsalicylzuur in de circulatie belandt, bindt het (onomkeerbaar) aan de COX-enzymen van de trombocyten en bereikt zo (nagenoeg) geen andere weefsels. Het middel wordt ook al jaren ingezet voor de preventie van primaire en secundaire cardiovasculaire ziekte [141]. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat acetylsalicylzuurgebruik, d.m.v. het werkingsmechanisme ervan, de kans op bloedingen verhoogd. Tevens lijkt er een rebound-effect op te treden na staking van gebruik van acetylsalicylzuur, waardoor er een periode van een verhoogd risico op trombotische gebeurtenissen aanwezig is [191].