

Testosteron: kleines Hormon – große Wirkung

Michael EISENMENGER

Österreichische Gesellschaft für Mann und Gesundheit



www.mann-und-gesundheit.at

Testosteron und seine Entdeckung

- 1927: Fred C. Koch und Lemuel McGee isolieren eine Substanz, die bei kastrierten Hähnen, Schweinen und Ratten eine maskulinisierende Wirkung zeigte (1)
- 1930er: Ernest Laqueur gelang es als erster Testosteron zu isolieren und zu identifizieren (2)
- 1935: Butenandt und Ruzicka entdecken die Synthese von Testosteron aus Cholesterin → Nobelpreis für Chemie 1939 (3)

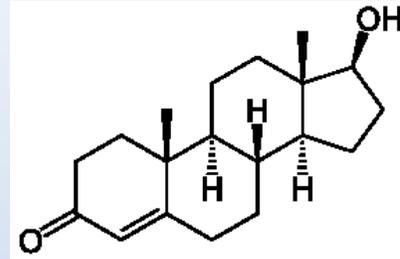
1. T. F. Gallagher, Fred C. Koch, The Testicular Hormone, in: Journal of Biological Chemistry, 1929, Ausgabe 84, Seite 495-500.

2. Karoly Gyula David, E. Dingemans, J. Freud, Ernst Laqueur, Über krystallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. In: Hoppe Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie, 1935, Ausgabe 233, Seite 281

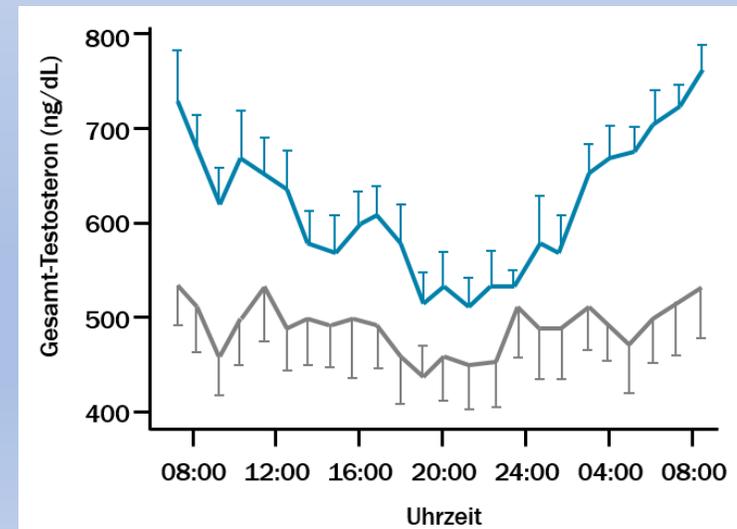
3. J.M. Hoberman and C.E. Yesalis, The history of synthetic testosterone. In: Scientific American, 1995, Ausgabe 272, Nummer 2, Seite 76–81

Testosteron...

- ... Strukturformel
- ... Summenformel: $C_{19}H_{28}O_2$
- ... ist ein männliches Sexualhormon
- ... wird in den Leydingzellen der Hoden und in geringen Mengen auch in der Nebennierenrinde produziert
- ... im Plasma zirkulierend – bei schlanken Männern:
 - 50% Albumin-gebunden
 - 48% SHBG (Sexual hormone binding globulin)-gebunden
 - 2% frei
 - BAT = biologisch aktives Testosteron
= freies + Albumin-gebundenes T



Tageszeitlichen Schwankungen der Testosteronproduktion mit höchsten Werten um 8 Uhr morgens



mean age, 25.2 years

mean age, 71 years

Testosteron

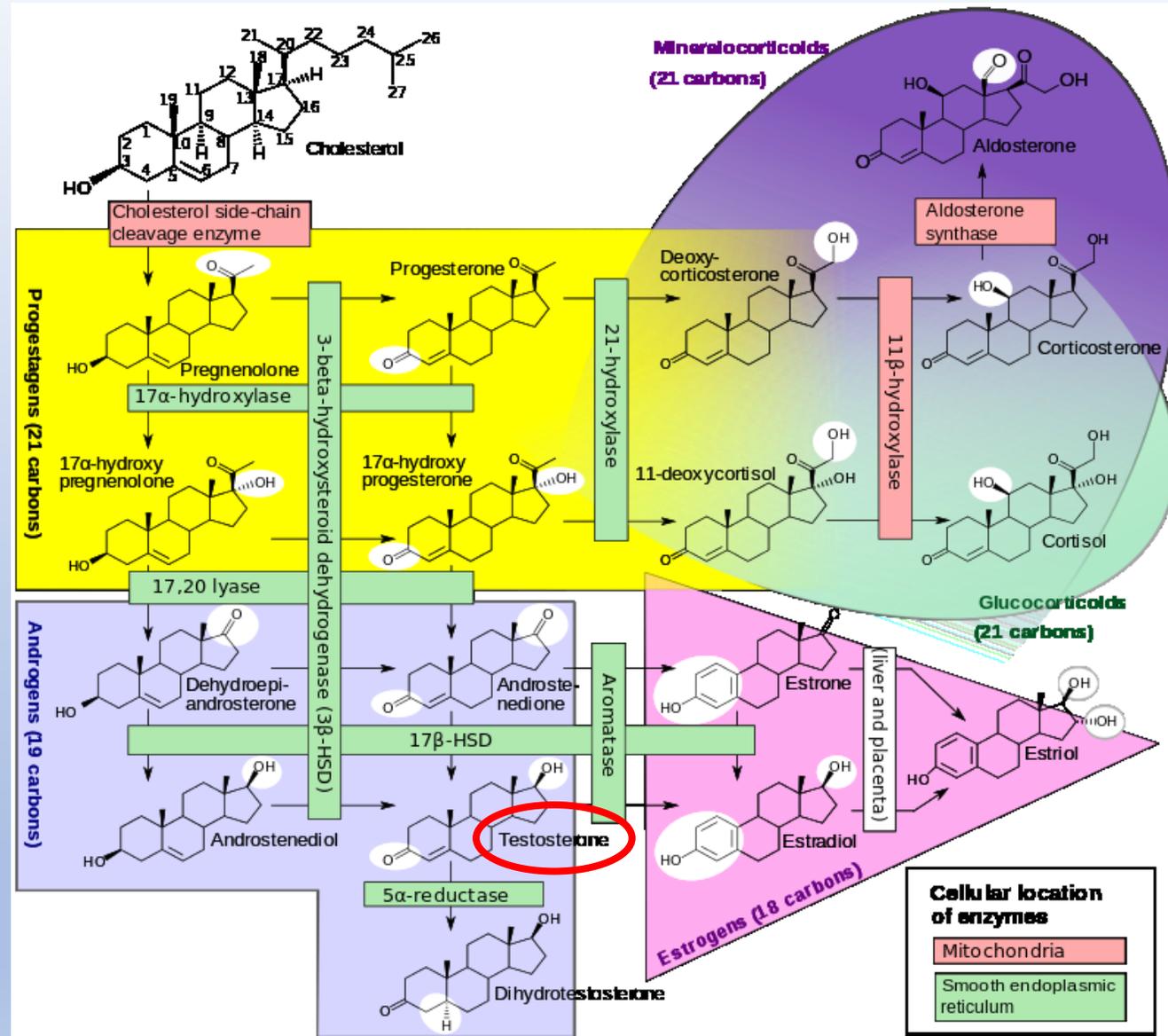
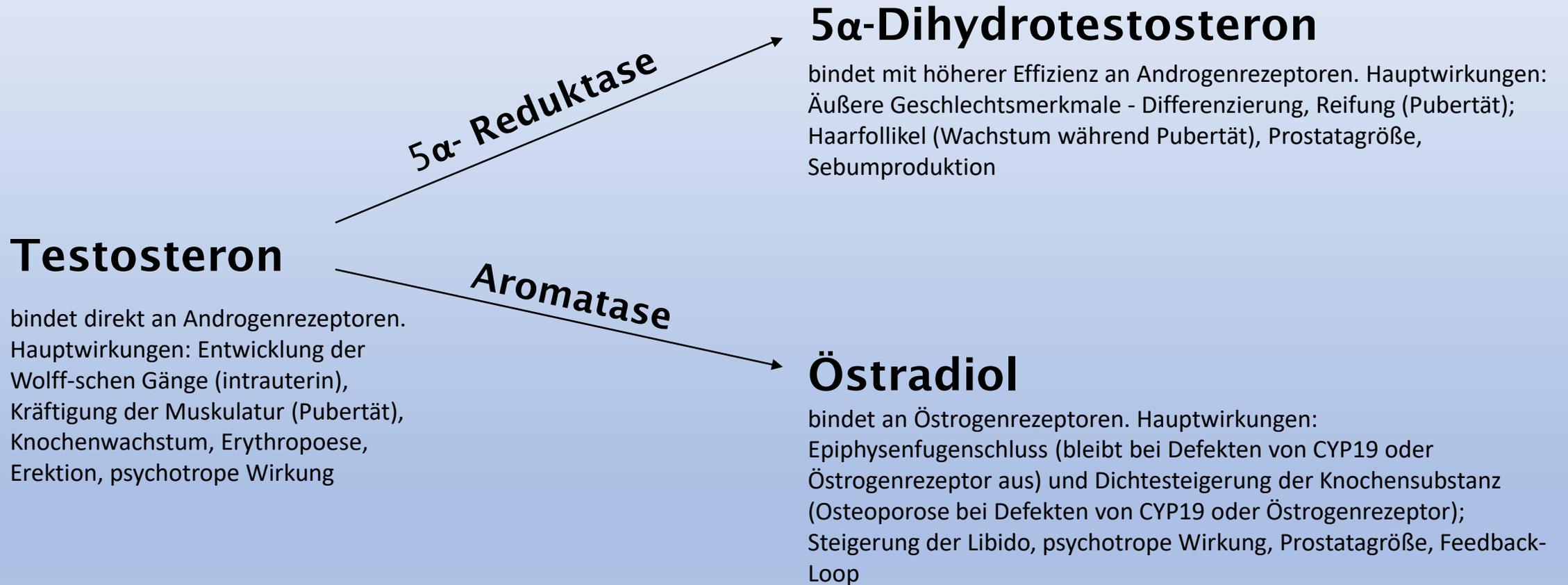


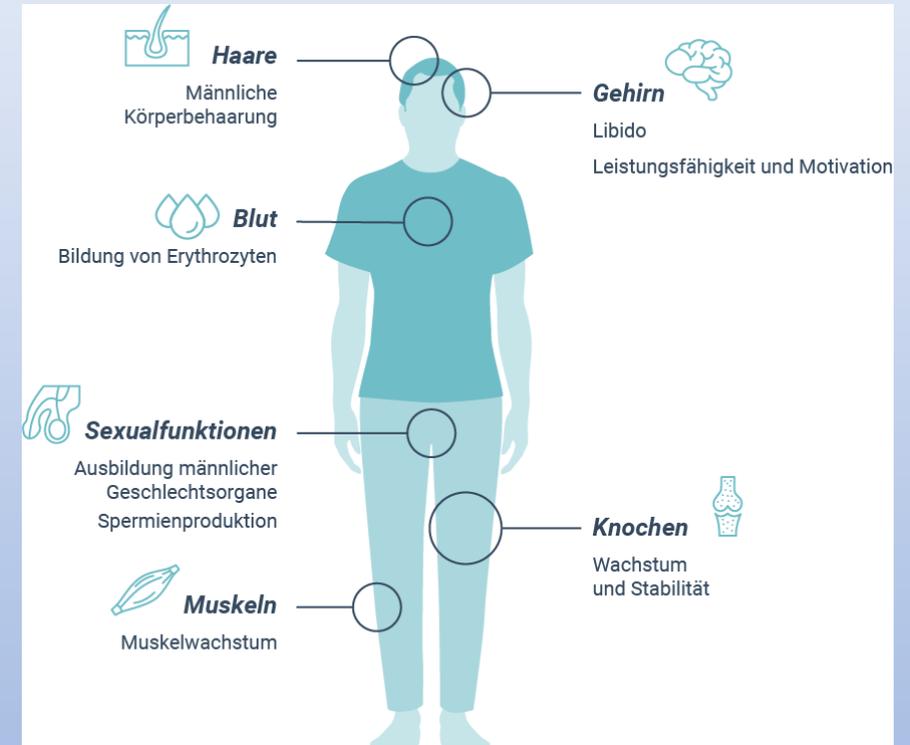
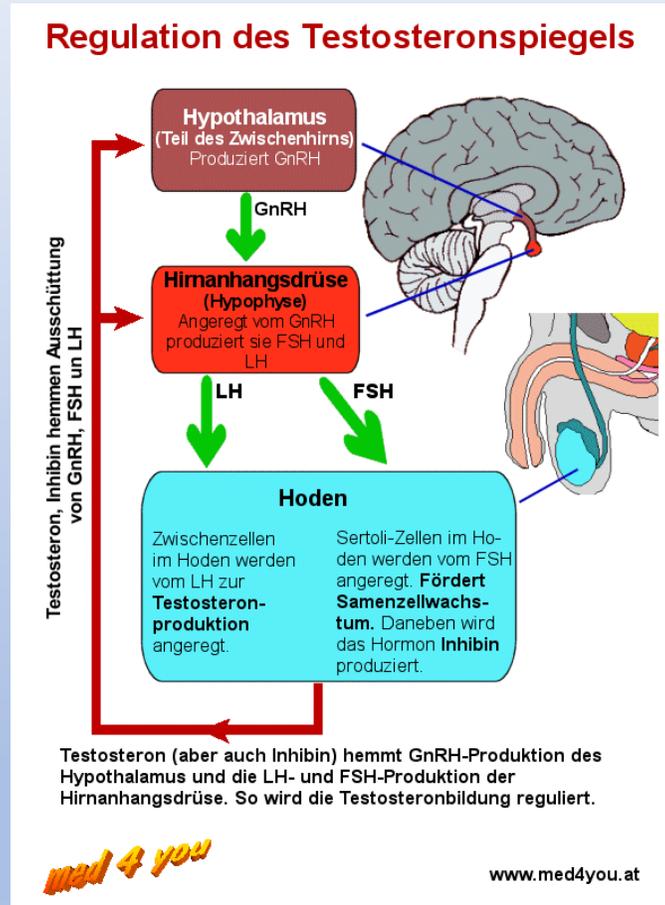
Diagram of the pathways of human steroidogenesis. *WikiJournal of Medicine* 1 (1). Haggström M, Richfield D (2014).

DOI:10.15347/wj/2014.005. ISSN 20024436

Testosteron Metabolismus



Regulation von Testosteron

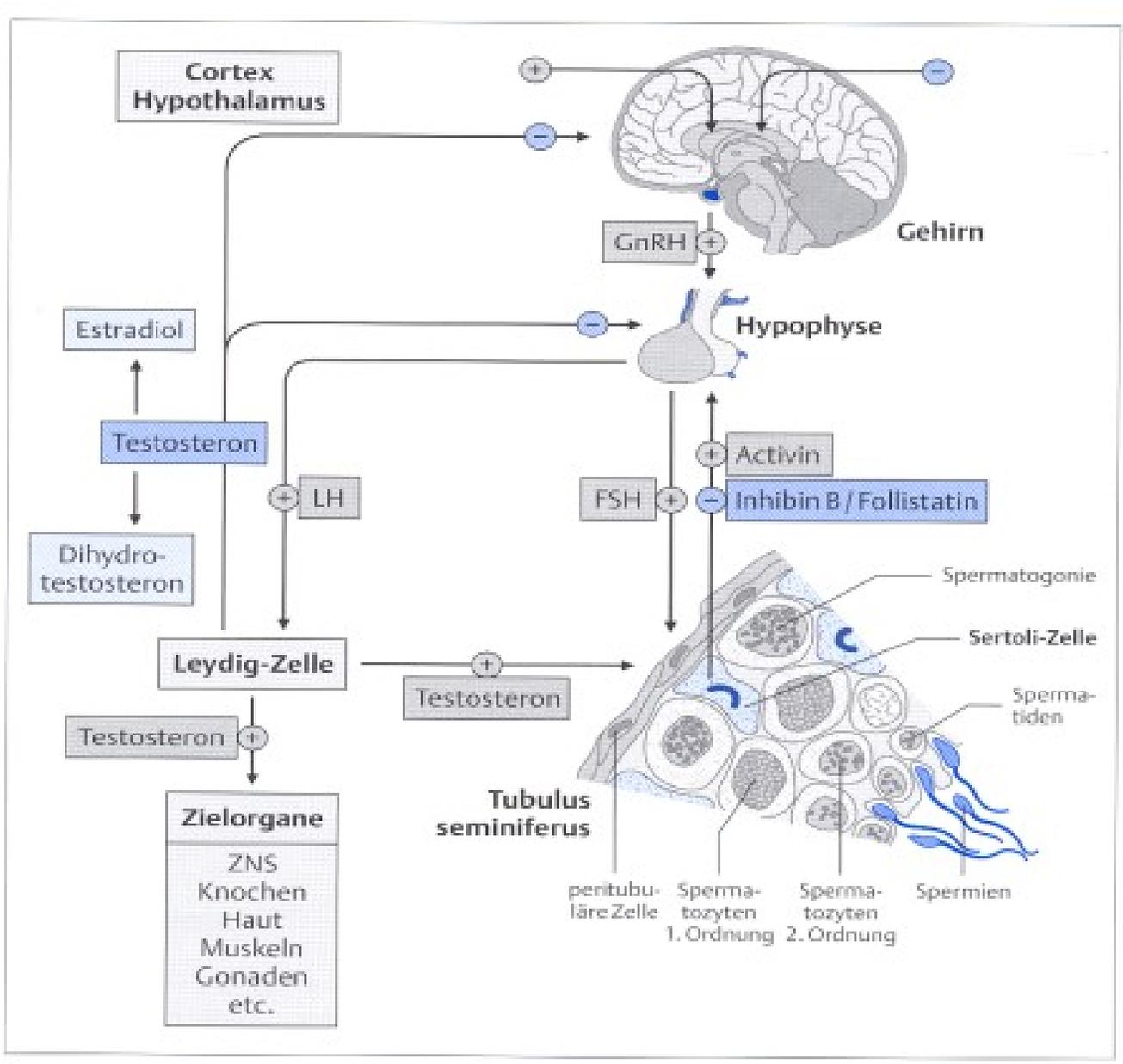


FSH: Follikelstimulierendes Hormon;

GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon

- Hofstetter, A. G., Eisenberger, F. (1996). Urologie für die Praxis. Springer Verlag, 2. Auflage.
- Thews, G, Mutschler, E., Vaupel, P. (1999) Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 5. Auflage.
- Nieschlag, E., Behre, H. M. (2012). Testosteron: Action Deficiency Substitutions. Cambridge University Press, 4. Auflage.
- Nieschlag, E., Behre, H. M., Nieschlag, S. (2010). Andrology. Springer Verlag, 3. Auflage.
- Jones, T. (2009). Advances in the Management of Testosterone Deficiency. S. Karger AG.

Hormonelle Regulation



Definition

- *Männlicher Hypogonadismus ist ein durch Androgenmangel verursachtes klinisches Syndrom, welches verschiedene Organfunktionen und die Lebensqualität negativ beeinflussen kann.*
- Inzidenz bei mittelalten Männern: 6%
- Häufig bei
 - älteren und
 - adipösen Männern
- Testosteron-Abnahme ab 40. Lebensjahr: ~ 1% pro Jahr

Ätiologie

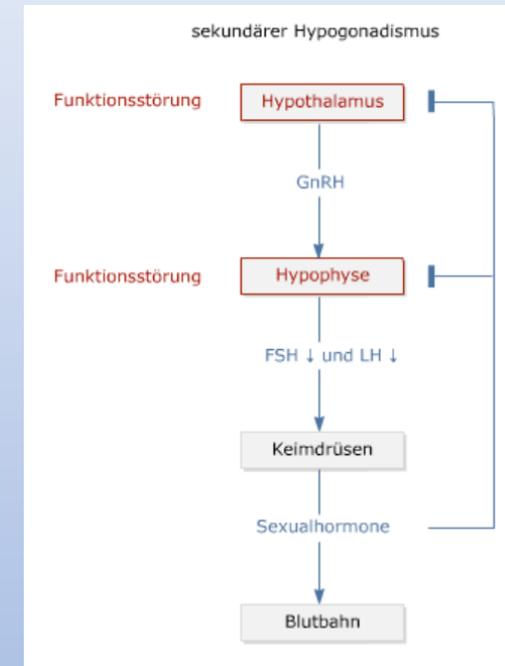
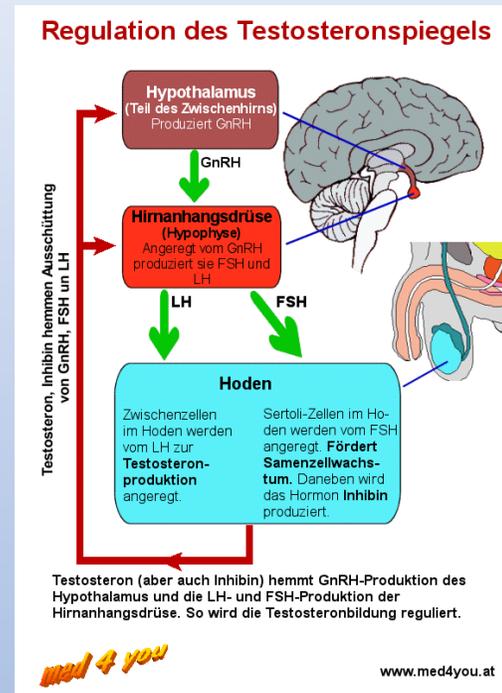
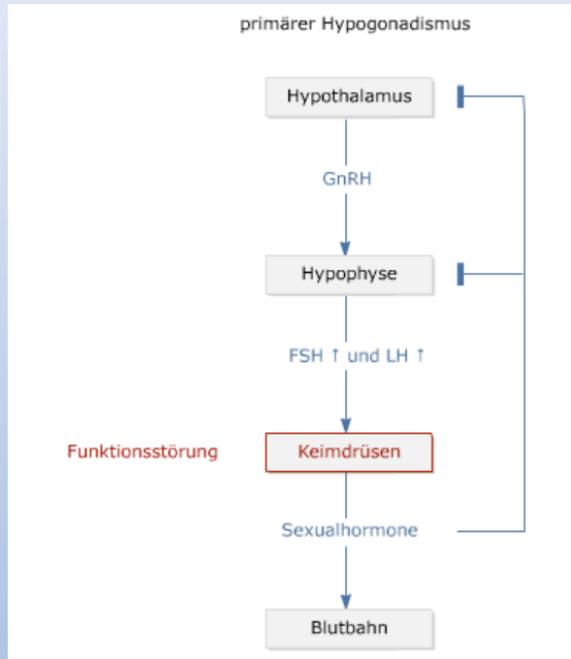
Hypogonadismus des Mannes

- Versagen des Hoden oder
- Störung einer oder mehrerer Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse.

Klassifikation des Hypogonadismus

- Primärer H.: Hoden
- Sekundärer H.: Hypothalamus, Hypophyse
- Late-onset-H.: Hypothalamus/Hypophyse & Hoden
- Androgeninsensivität, - resistenz: androgene Zielorgane

Primärer vs. Sekundärer Hypogonadismus



Diese beiden Formen des Hypogonadismus müssen durch die Bestimmung des luteinisierenden und des follikelstimulierenden Hormons differenziert werden, da dies Folgen für die Bewertung und Behandlung des Patienten hat

FSH: Follikelstimulierendes Hormon;

GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; LH: Luteinisierendes Hormon

Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M de Ronde W J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2013; 10 (5-6) 279-292

Primärer Hypogonadismus

- Niedrige T-Spiegel, erhöhte Gonadotropine
- Häufigste Formen:
 - Klinefelter-Syndrom: 0.2% der männlichen Bevölkerung
 - Hodentumore: 25% T-Mangel nach Therapie

Sekundärer Hypogonadismus

- Defekte im Bereich Hypothalamus und Hypophyse
- Wichtigste Formen:
 - Hyperprolaktinämie
 - Isolierter (früher: idiopathischer) hypogonadotroper Hypogonadismus
 - Kallmannsyndrom: IHH mit Anosmie, genetisch determiniert, Prävalenz: 1: 10.000

Hypogonadismus aufgrund von Defekten androgener Zielorgane

- Selten
- Androgenrezeptordefekte mit kompletter, partieller und minimaler testikulärer Feminisierung
- Reifensteinsyndrom
- Bulbo-spinale Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom)
- 5α -Reduktasemangel

Klassifikation nach Eintrittsalter

- Fetaler Androgenmangel
 - In 7. - 12. SSW
 - Anormale Genitalentwicklung
- Präpubertär einsetzender Androgenmangel
 - Pubertas tarda
 - IHH
 - Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP)
- Late-onset- Hypogonadismus
 - Normale Pubertät
 - Normale männliche sekundäre Geschlechtsmerkmale

Hypogonadismus des älteren Mannes

- LOH – Late Onset Hypogonadism
- PADAM - Partielles Androgendefizit des älteren Mannes
- ADAM – Androgen Deficiency in the Aging Male

Late Onset Hypogonadism...

- ... wird definiert als Hypogonadismus bei einem Mann, der eine normale Pubertätsentwicklung durchlaufen und somit normale männliche sekundäre Geschlechtsmerkmale entwickelt hat.
- Grenzwert für niedriges ...
 - Gesamt-Testosteron: 3,5 ng/ml
 - Freies Testosteron:
 - berechnet: 65 - 100 pg/ml
 - gemessen: 0.8 - 1.5 ng/dl

(Berechnung aus tT, SHBG, Albumin: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>)

Symptome und Anzeichen

- Subjektiv:
 - Libidoverlust
 - Rückgang der Morgen-Erektionen
 - Erektile Dysfunktion
 - Müdigkeit, Gedächtnisprobleme
 - depressive Gedanken, Reizbarkeit
- Objektiv:
 - Sarkopenie, Abnahme der Muskelkraft
 - Abnahme der Knochendichte
 - Anämie
 - Zunahme des Körperfetts (total als auch viszeral)
 - Gewichts – und BMI-Zunahme
 - Zunahme der Insulinresistenz

Hirnleistung

Gedächtnisstörung
Konzentrationsschwäche
Depressive Verstimmung

Knochen

Abnahme der Knochendichte
Osteoporose mit
Knochenschmerzen,
Spontanfrakturen und
Abnahme der Körpergröße

Haut & Haare

Trockenheit
Verminderte Bart-, Achsel-
und Schambehaarung

Vegetatives Nervensystem

Reizbarkeit
Schlafstörungen
Hitzewallungen
Lethargie

Körperzusammensetzung

Zunahme des Bauchfetts &
Abnahme der Muskulatur
Gynäkomastie
Verminderte Insulinwirkung

Sexualfunktion

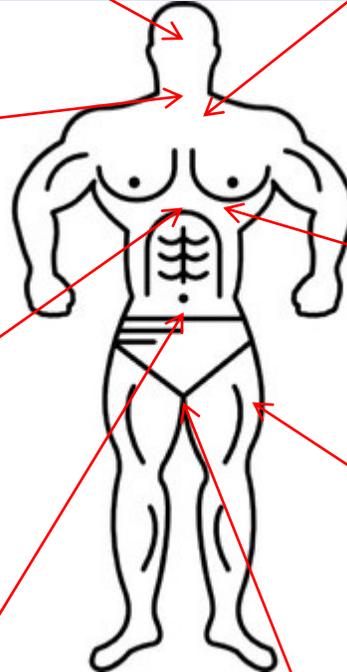
Libidoverlust
Erektionsstörung
Abnahme nächtlicher Erektionen
Verringerung der Hodengröße

Blutbildung

Anämie mit Blässe,
Abgeschlagenheit und
chronischer Müdigkeit

Muskulatur

Abnahme von
Muskelmasse u.
- kraft
Körperliche
Leistungsschwäche



Mechanismen/altersassoziierter Testosteronabnahme

- Hodenveränderungen
 - Abnahme der sekretorischen Kapazität
 - Abnahme der Leydigzellen: Hodenvolumen eines 75-jährigen 30% eines jungen Mannes
- Beeinträchtigte neuroendokrine Regulation der Leydigzellen, Versagen des Feedback-Mechanismus
 - Zunahme der Unregelmäßigkeit bei der pulsatilen LH-Sekretion
 - Abnahme der großen LH- und der durchschnittlichen LH-Amplituden
 - Reduktion der LH-Pulsation
 - Abnahme der GnRH-Bolusgröße
 - Abnahme der Anzahl der GnRH-Neurone
 - Mangelnde Synchronisation der Neurone
- Zunahme der SHBG-Bindungskapazität

Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG)

- New Mexico Male Aging Process Study
 - SHBG nimmt zwischen 20. und 70. Lebensjahr um 75% zu!
 - SHBG   freies Testosteron 
 - fT: mit 80 ~ 30% eines 20-jährigen
- Zur Erinnerung:
 - SHBG-Erhöhung auch durch
 - Hyperthyroidismus
 - Lebererkrankungen
 - Antiepileptika möglich!

Evaluierung und Management des Hypogonadismus (Testosterone Deficiency)

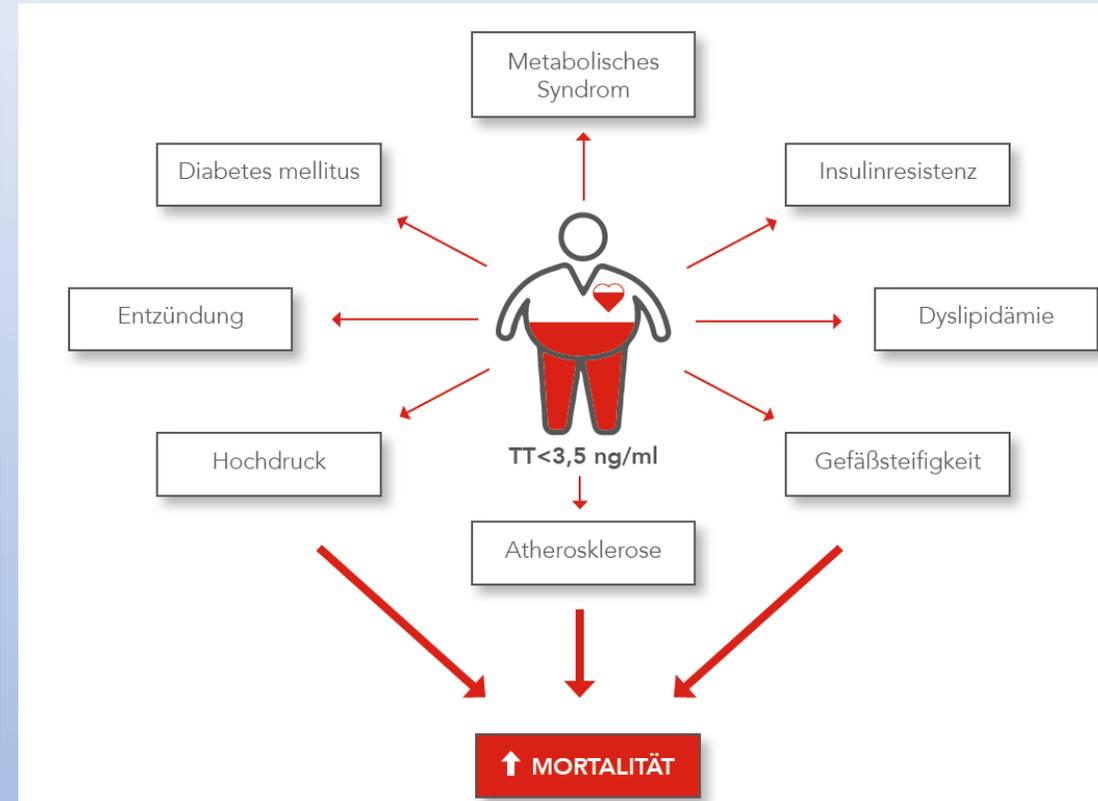
- AUA-Guidelines 2018 (J Urol, August 2018)
 - $tT < 3 \text{ ng/ml}$
 - 2-malige Bestimmung des tT morgens an verschiedenen Tagen
 - Therapie bei nachgewiesenem erniedrigtem tT plus Symptome u/o klinischer Zeichen
 - tT-Messungen vorschlagen (auch ohne Symptome u/o klinische Zeichen)
 - Unerklärbare Anämie
 - Knochendichteverlust
 - Diabetes mellitus
 - Chemotherapie, Radiatio der Testes
 - HIV/AIDS
 - Drogenmissbrauch
 - Infertilität
 - Hypophysen-Dysfunktion
 - Chronische Kortikosteroid-Einnahme
 - Fragebögen werden zur Zeit nicht empfohlen!

Late Onset Hypogonadism

- Prävalenz:
 - Mittleres Alter: 2,1%
 - Höheres Alter: 12,8%
- Hochrisikofaktoren: Prävalenz > 30%
 - Diabetes mellitus II
 - Obesitas
 - COPD

Prävalenz von niedrigem Testosteron-Werten

Risk factor/condition	Hypogonadism prevalence rate (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Obesity	52.4 (47.9–56.9)	2.38 (1.93–2.93)
Diabetes	50.0 (45.5–54.5)	2.09 (1.70–2.58)
Hypertension	42.4 (39.6–45.2)	1.84 (1.53–2.22)
Rheumatoid arthritis	47.3 (34.1–60.5)	1.59 (0.92–2.72)
Hyperlipidaemia	40.4 (37.6–43.3)	1.47 (1.23–1.76)
Osteoporosis	44.4 (25.5–64.7)	1.41 (0.64–3.01)
Asthma/COPD	43.5 (36.8–50.3)	1.40 (1.04–1.86)
Prostatic disease/disorder	41.3 (36.4–46.2)	1.29 (1.03–1.62)
Chronic pain	38.8 (33.7–44.0)	1.13 (0.89–1.44)
Headaches (within last 2 weeks)	32.1 (25.3–38.8)	0.81 (0.58–1.11)



Int J Clin Pract. 2006 Jul 1; 60(7): 762–769.

Late Onset Hypogonadism

- Medikamente, Drogen:
 - Glukokortikoide
 - LHRH-Agonisten, - Antagonisten, Antiandrogene
 - 5- α -Reduktasehemmer
 - Chemotherapie mit Alkylantien (Cyclophosphamid – Endoxan[®], Cisplatin, Mitomycin C[®], 5-Fluoruracil, Docetaxel – Taxotere[®])

Diagnostik

- Labor
 - Blutabnahme zwischen 07.00 und 11.00 Uhr
 - 2x-ige Bestimmung von Gesamt-Testosteron
 - Freies Testosterone/BAT, LH, Prolaktin, Vitamin D, TSH
 - PSA, rotes Blutbild, Lipide, HbA1c

Diagnostik

- Ausschluss eines Prostatakarzinoms
- Mamma-Beurteilung :
 - Ca. beim Mann selten, < 1% aller männlichen Karzinome
 - Inzidenz bei Klinefelter-Syndrom höher
- Kardiologische Abklärung bei bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen

Therapie

- Kontraindikationen
 - Prostatakarzinom
 - PSA > 4 ng/ml
 - Mammakarzinom
 - Schwere Schlafapnoe
 - Infertilität + Kinderwunsch
 - Hk > 50%
 - Hochgradige Lower Urinary Tract Symptoms wg. Benigne Prostatic Enlargement

Therapie

- Lebensstiländerung
 - Gewichtsreduktion
 - Ausgewogene Ernährung (Eiweiß- und ballaststoffreich, kalorienarm)
 - Sport
 - Ev. psychotherapeutische Beratung („Food addiction“)
- Präparate
 - Transdermal
 - Intramuskulär
 - Oral: wegen Lebertoxizität nicht empfohlen
 - Subdermal
- Zielwerte
 - 4.5 – 6.0 ng/ml (mittleres Drittel der Normalwerte)

Zielparameter und Überwachungsmodalitäten

Zielparameter	Messgröße	KO-Intervall/1. Jahr	Intervalle/Folgejahre	Grenzwerte/Aktion
rBB	Hb/Hk	alle 3 Monate	1 - oder 2-mal/Jahr	18.0 g/dl o. 52% / Dosisreduktion
Prostata	Größe (TRUS)	alle 3 Monate	1 - oder 2-mal/Jahr	Symptome des Harnverhaltes/ Dosisreduktion od. urologische medizinische Therapie
	DRE			Suspekt/Absetzen, Biopsie
	PSA			Altersabhängig, PSA-Velocity/Absetzen, Biopsie
Haar	Beobachtung	alle 6 Monate	jährlich	Haarausfall/Dosisreduktion o. anderes Präparat
Schlaf	Nachfrage o. Schlafapnoe-Monitoring	alle 6 Monate	jährlich	Schlafapnoe/Dosisreduktion o. anderes Präparat, adäquate Therapie
Haut	Beobachtung	alle 3 Monate	jährlich	Akne, Rötung/Dosisreduktion o. anderes Präparat
Lipidprofil	Chol., Trigly., HDL, LDL	alle 6 Monate	jährlich	Keine negativen Änderungen bekannt
Knochen	Densitometrie	nach 1 Jahr	alle 2 Jahre	
Sexualität	Nachfrage	alle 3 Monate	1 - oder 2-mal/Jahr	
Stimmung	Nachfrage	alle 3 Monate	1 - oder 2-mal/Jahr	

Adipositas

- Teufelskreis

- Niedriges Testosteron fördert die Entstehung von Stoffwechselerkrankungen, diese verstärken den Testosteronmangel!

Mitteilungen der DGU, Der Urologe 11, 2017

- Adipöse Männer

- Erhöhte Östrogen-Werte
- Erniedrigte BAT-Werte
- Ursache: erhöhte Aromatase
- Gesamt-Testosteron < 8 mmol/l
- Schwere Beeinträchtigung
 - ✓ der Körperzusammensetzung
 - ✓ Glukose-Stoffwechsel

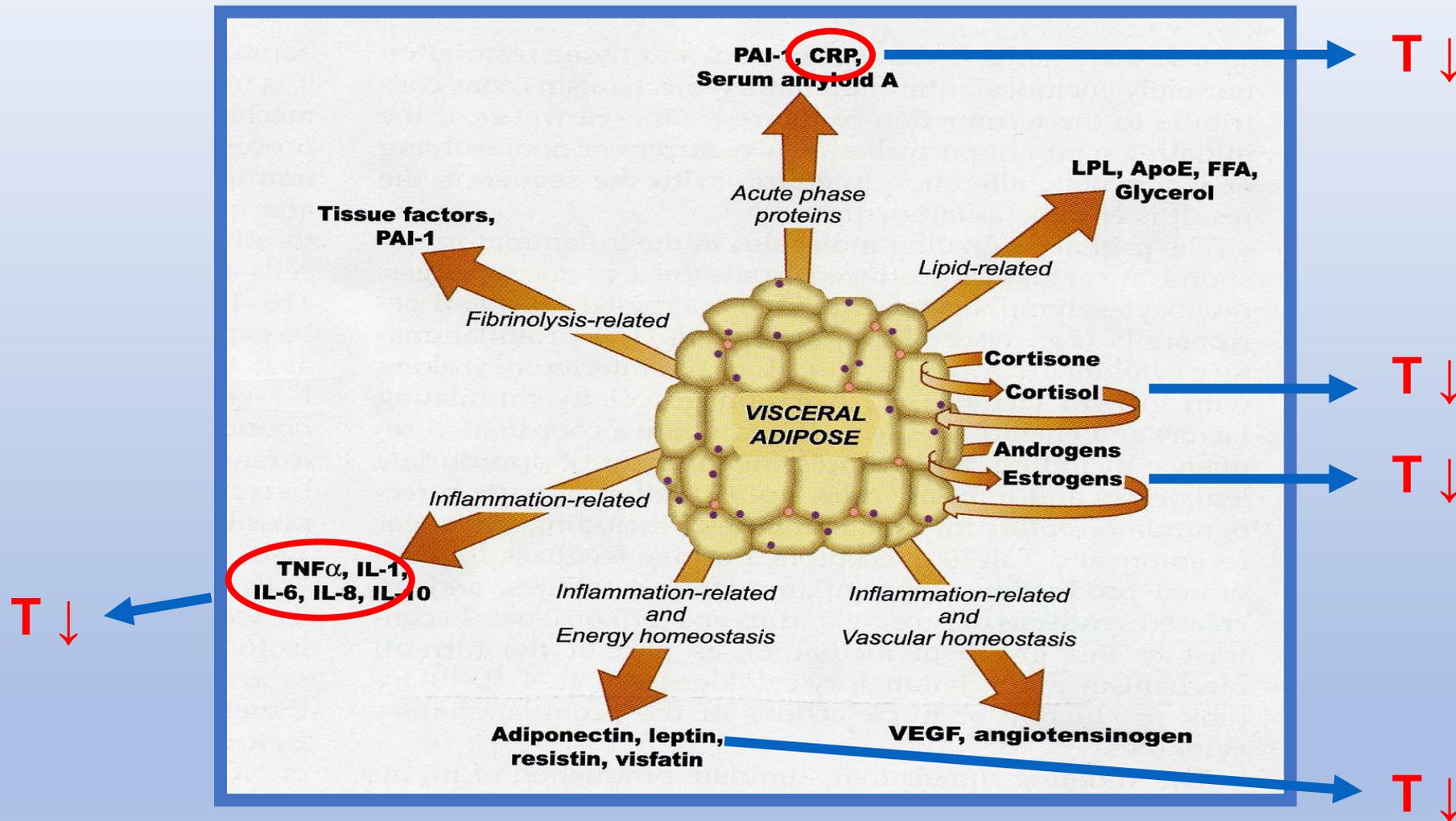
US-Amerikanische Guideline für Männer mit Adipositas

- Männer mit Bauchumfang ≥ 102 cm oder BMI ≥ 30
 - Abklärung eines Hypogonadismus
 - Behandlung des Hypogonadismus durch geeignete Diäten (5-10% Gewichtsabnahme verbessert Testosteron-Werte signifikant!)
- Abklärung hypogonadaler Männer bzgl. Übergewicht und Adipositas
- D.m. Typ II: Ausschluss eines T-Mangels
- Bariatrische Eingriffe
- Lifestyle-Veränderungen plus Testosteron-Therapie:
 - Gewichtsverlust
 - Abnahme des Bauchumfangs
 - Verbesserung der metabolischen Parameter
 - Blutzucker
 - HbA1c
 - Lipide
 - Blutdruck

Adipositas

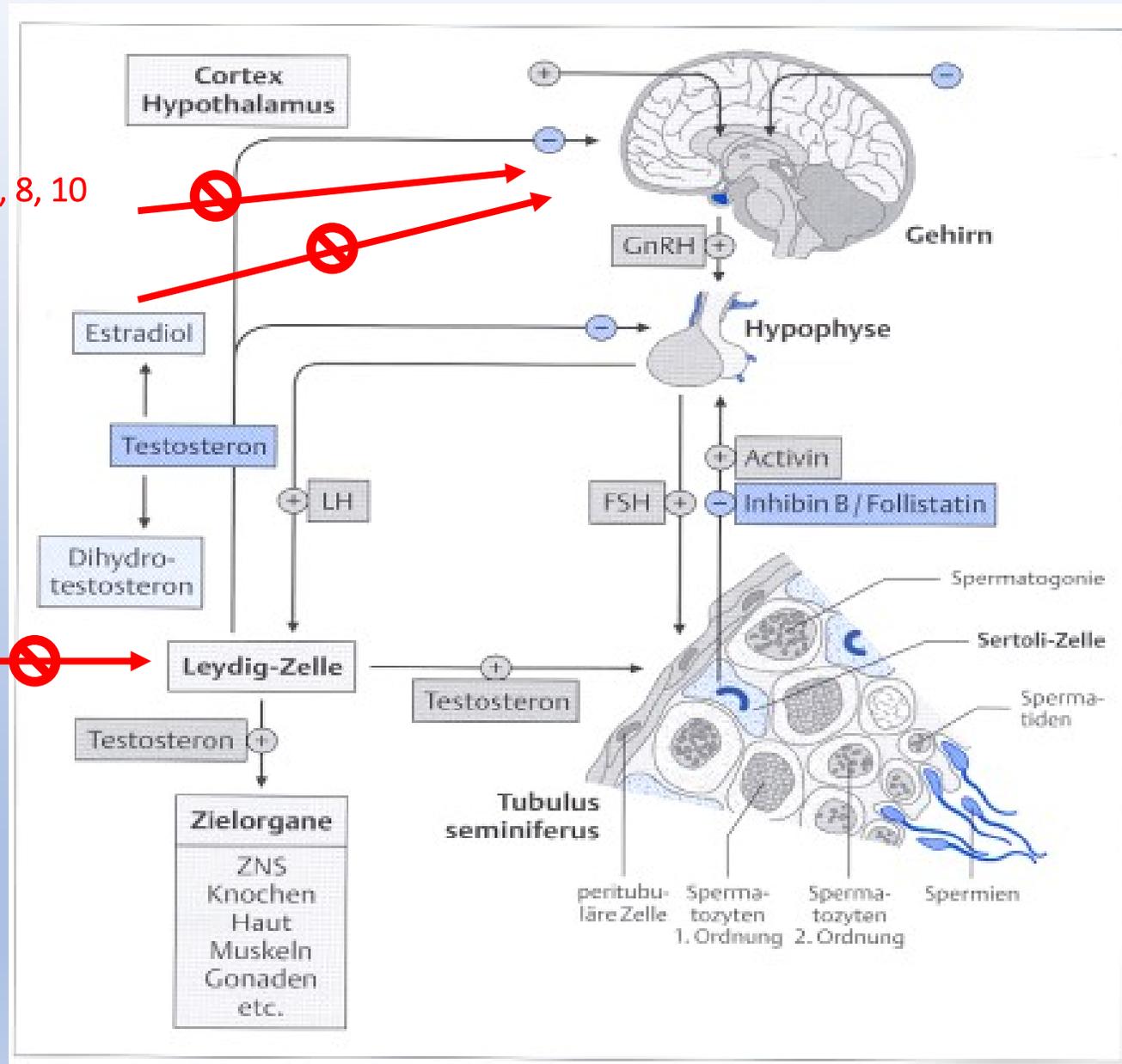
- Adipöses Fettgewebe (viszeral)
 - Beeinflusst die Gonadotropin-Freisetzung an der Hypophyse
 - Direkt durch vermehrte Sekretion von Cytokinen, insbesondere $\text{TNF}\alpha$
 - Indirekt durch verstärkte Umwandlung des Testosterons in Östrogene (senken die LH-Pulsamplitude)
 - Hyperinsulinämie: kann die T-Freisetzung in den Leyding-Zellen über Insulin-Rezeptoren verschlechtern

Das viszerale Fett: der Circulus vitiosus

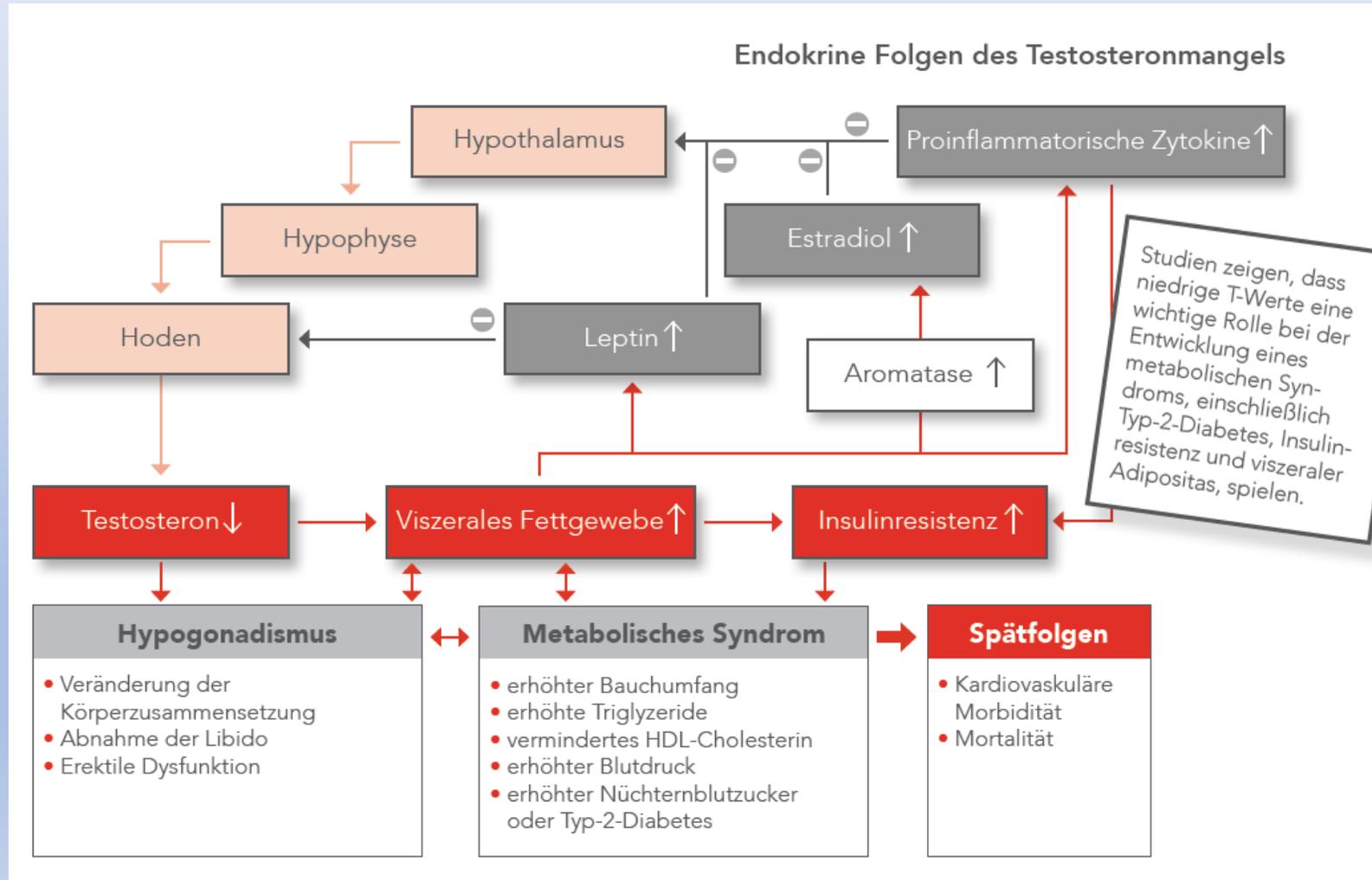


TNF α , IL-1, 6, 8, 10
Leptin

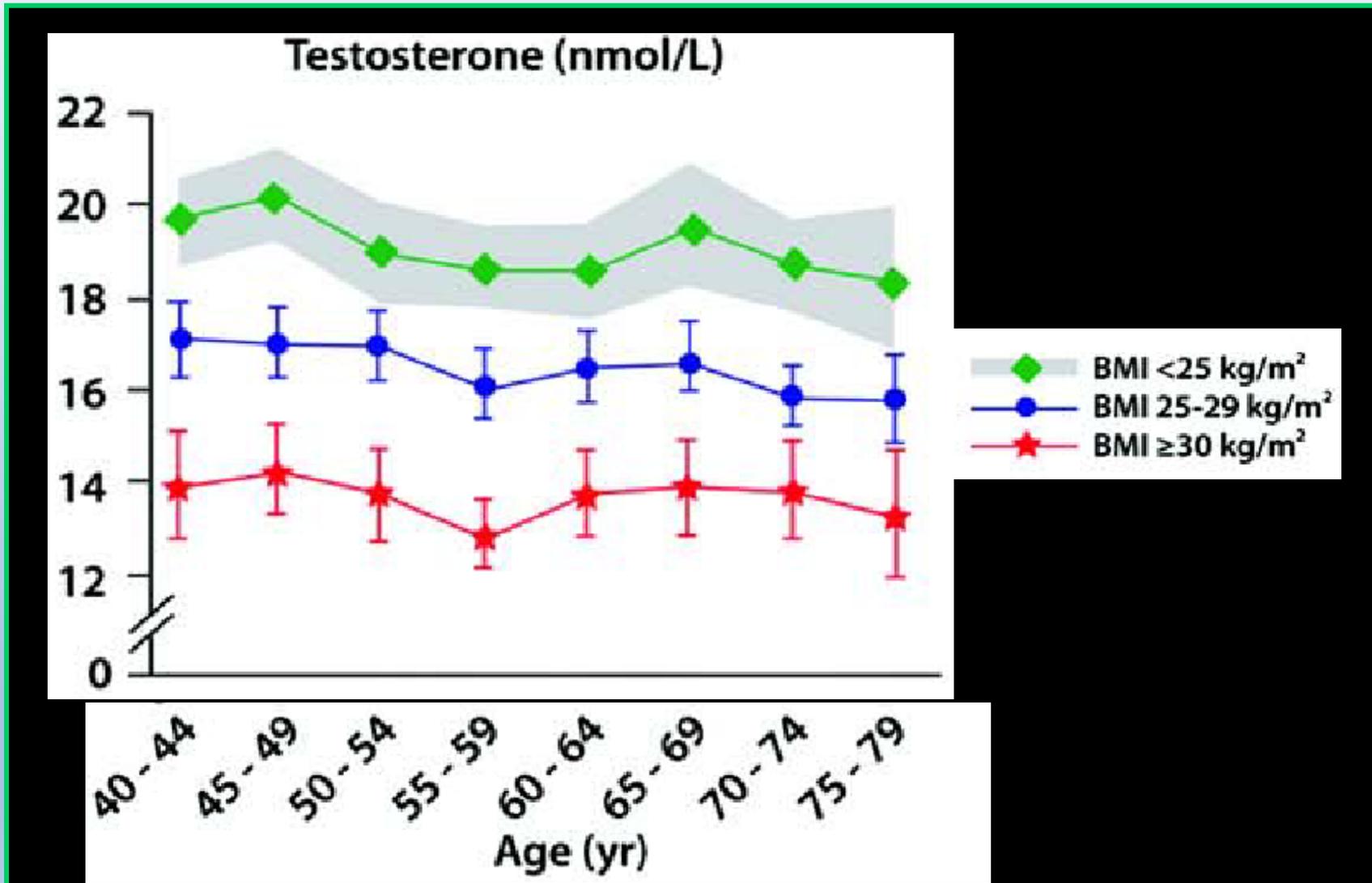
Insulin



Androgen - Hypogonadismus und die Entstehung des metabolischen Syndroms

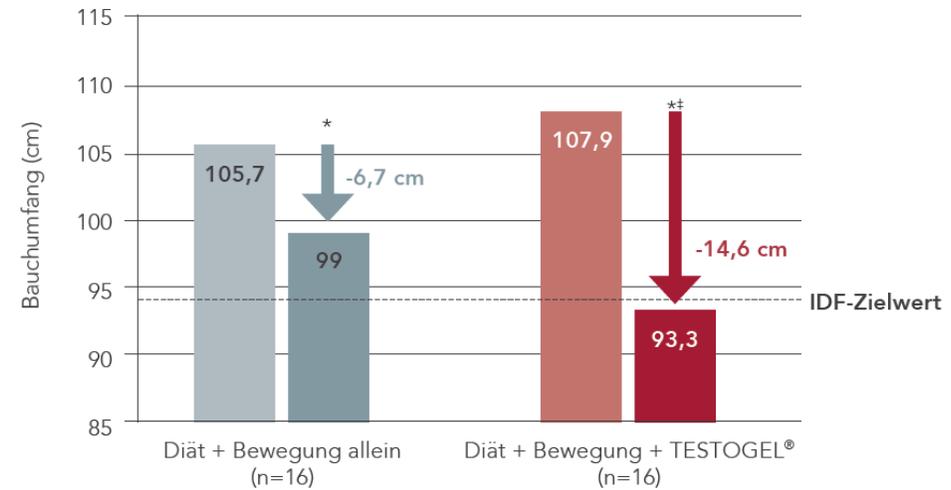


Beziehung zwischen BMI und Testosteron in der European Male Aging Study (EMAS) bei 3.200 Männern aus acht europäischen Ländern



Niedrige Testosteron-Spiegel stehen im direkten Zusammenhang mit einem erhöhten Bauchumfang

Veränderung des Bauchumfangs nach 12 Monaten Behandlung (n= 32)



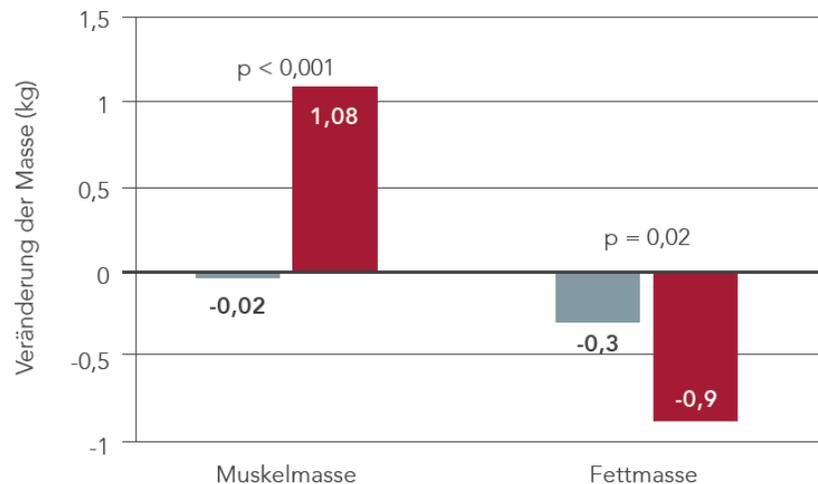
Mit Testogel® wurde

- der Bauchumfang signifikant mehr reduziert als durch Diät + Bewegung allein⁵
- der Bauchumfang unter den IDF-Zielwert von 94 cm gebracht⁵

* p < 0,05 vs Ausgangswert;
 ‡ p < 0,05 zwischen den Gruppen

Modifiziert nach Saad et al. 2012⁵,
 IDF: International Diabetes Federation

Veränderung der Muskel- und Fettmasse nach 6 Monaten Behandlung (n= 274)



Mit Testogel®

- nahm vs. Placebo die Muskelmasse signifikant zu und
- das Körperperfett signifikant ab⁶

■ Placebo
 ■ TESTOGEL® (1%)

Modifiziert nach Srinivas-Shankar et al. 2010⁶

Saad F. et al. Current Diabetes Reviews. 2012; 8: 131-143.
 Srinivas-Shankar U. et al. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95 (2): 639–650.

Bis zu 50 Prozent aller männlichen Typ-2-Diabetiker leiden unter einem Testosteronmangel

- Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und/oder Adipositas sind häufig Wegbereiter für Entwicklung eines hypogonadotropen Hypogonadismus.
- Durch die im Fettgewebe gebildete Aromatase erfolgt die Umwandlung von Testosteron in Östradiol
- Neben Androgenrezeptoren (AR) sind auch Östrogenrezeptoren (ER) und Aromatase wichtig bei Ausprägung eines Testosteronmangelsyndroms.

Bei hypogonadalen Männern ist die basale mRNA-Expression von AR-, ER α - und Aromatase-Gen im Fettgewebe signifikant verringert.

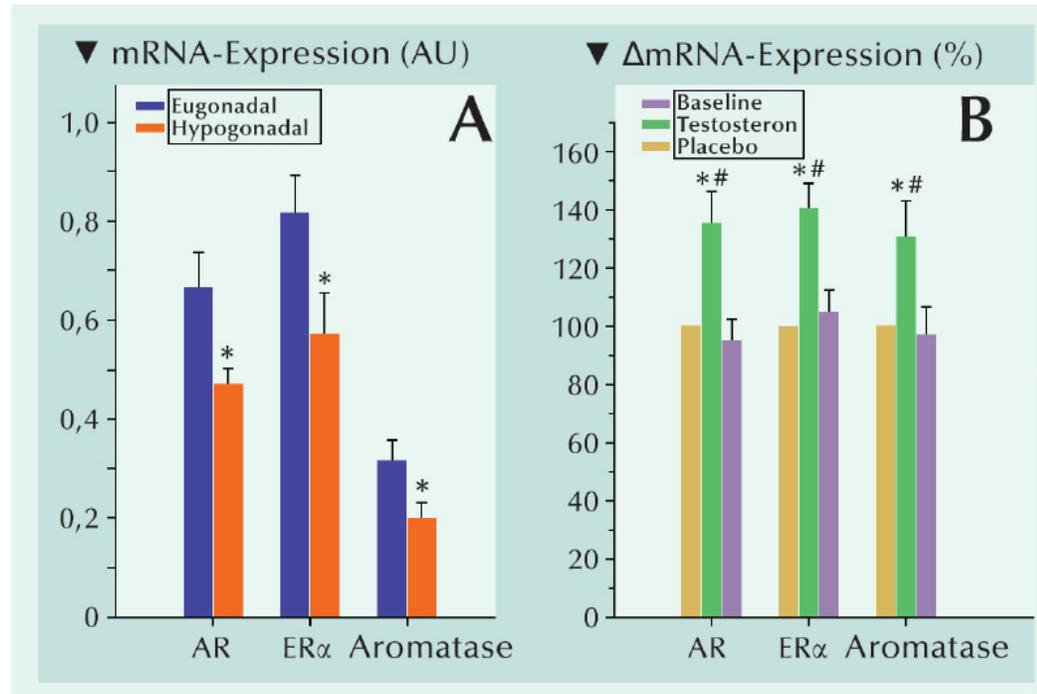


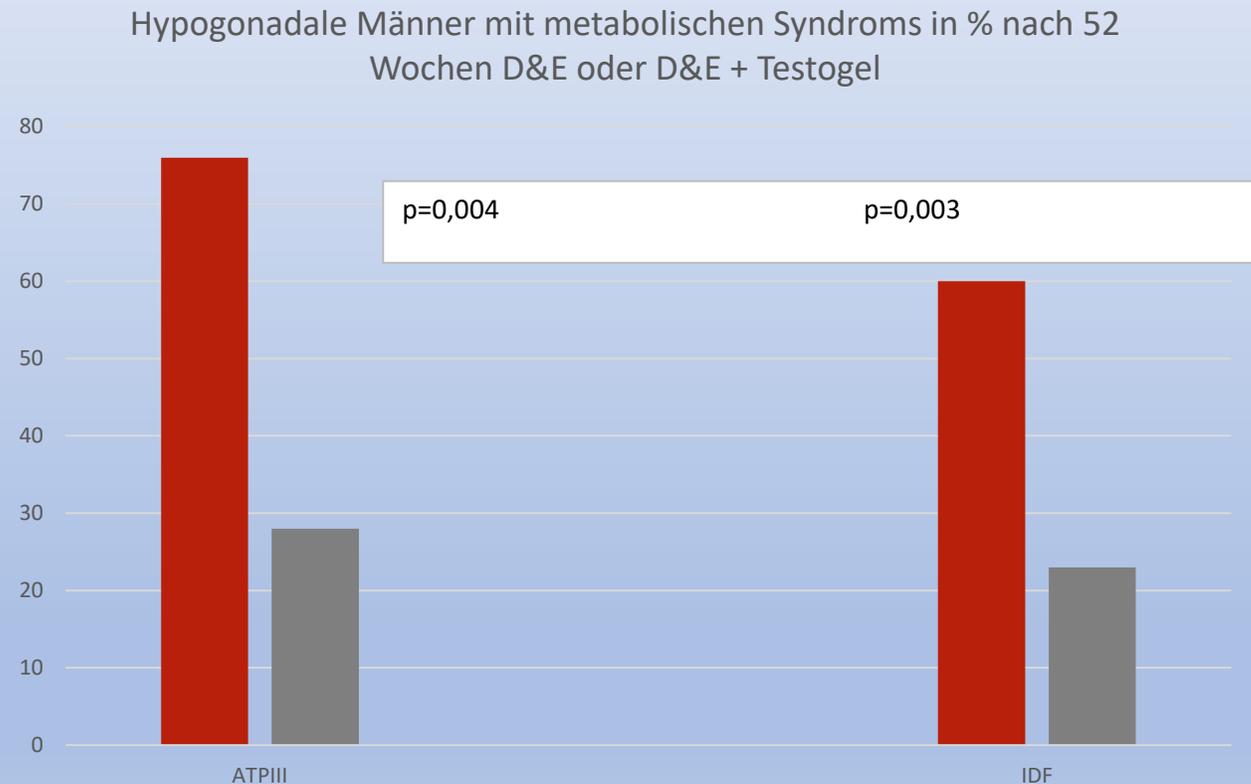
Abb.: (A) Basale mRNA-Expression des AR, ER α und Aromatase-Gens im Fettgewebe von hypogonadalen und eugonadal Männern (n=26 vs. 27), AU = Arbitrary Units, * $p < 0,05$.

(B) Mittlere prozentuale Veränderung (Δ) der mRNA-Expression des AR, ER α und Aromatase-Gens im Fettgewebe von hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes vor und 23 Wochen nach der Behandlung mit Testosteron oder Placebo (n=16 vs. 10). Die Baseline-Werte wurden auf 100% normalisiert und die prozentualen Veränderungen ab der Baseline berechnet. Testosteron-Gruppe verglichen mit Baseline (* $p < 0,05$) und mit Placebo (# $p < 0,05$).

32 hypogonadale und eugonadale Männer mit T2DM wurden rekrutiert. Ersterer erhielten randomisiert 22 Wochen entweder Testosteron oder Placebo.

Bei hypogonadalen Männern stieg die Expression aller drei Gene nach der Substitution mit Testosteron auf das Niveau eugonadaler Männer.

HRT führt zur signifikanten Verringerung des metabolischen Syndroms



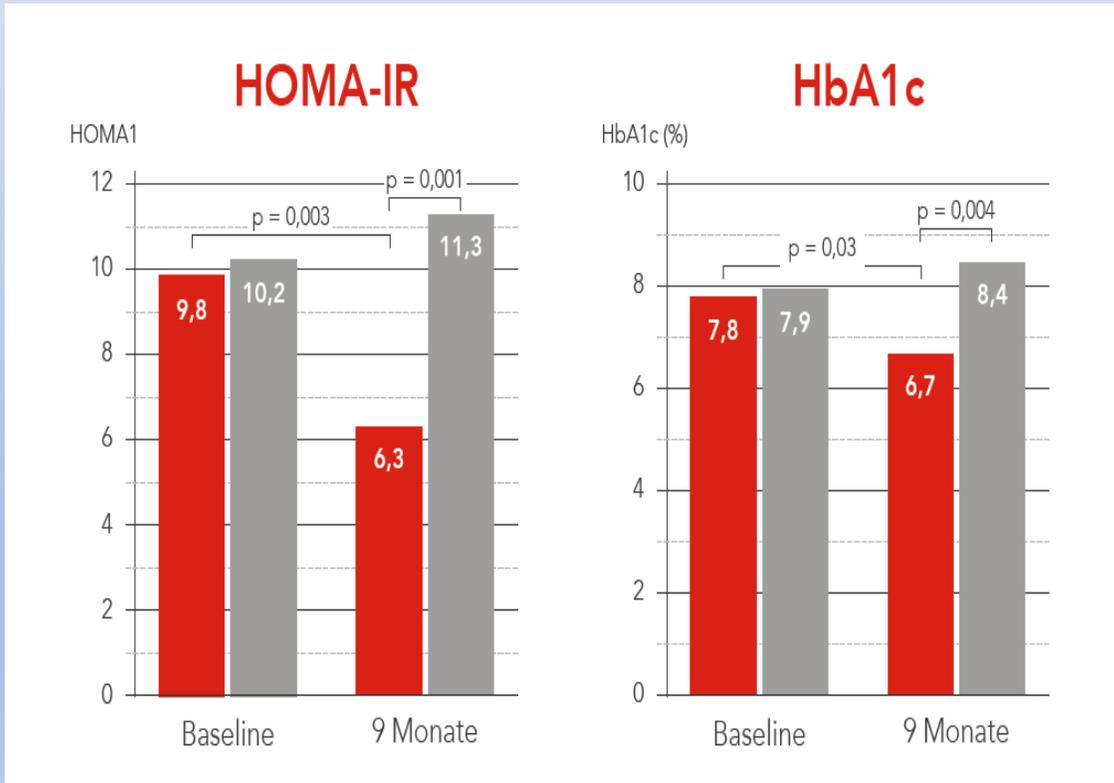
32 hypogonadale Männer mit MetS wurde 52 Wochen entweder nur Sport und Diät (Rot) oder Sport und Diät + 1x tgl. 50mg Testogel verordnet (Grau).

In der Testogelgruppe hat sich der Anteil an Männern mit MetS sowohl nach ATP III als auch nach IDF Kriterien signifikant verringert.

Modifiziert nach Heufelder et al. 2009

*ATP III: Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation, D&E: Diet and Exercise, MetS: Metabolisches Syndrom

Verbesserung der Insulinsensitivität durch HRT bei hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes



Nach 9 Monaten HRT konnte der Kohlehydratstoffwechsel bei gleicher Diät deutlich verbessert werden

T: Testosteron

HbA1c: Hämoglobin A1c

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

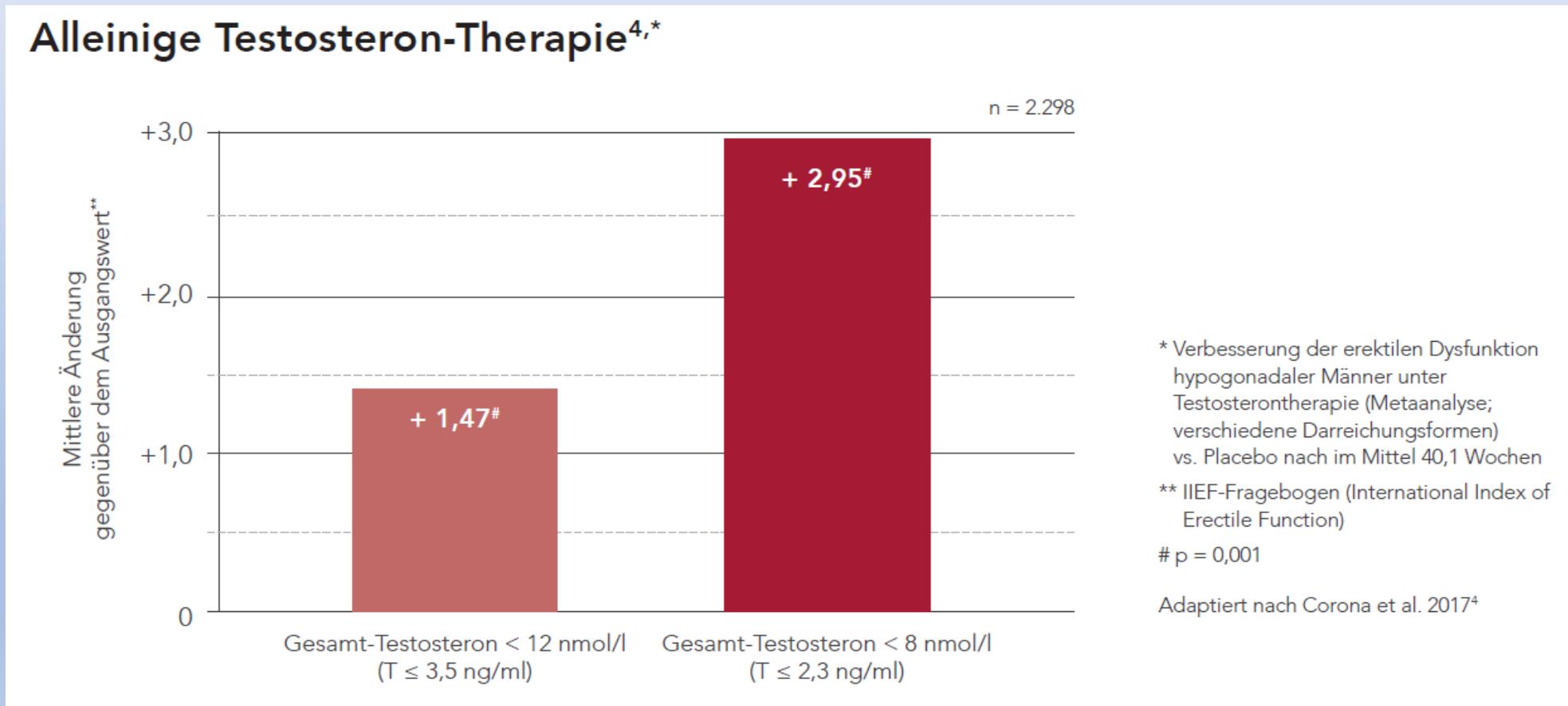
HOMA 1: (Nüchterninsulin [μ u/ml] *

Nüchternblutzucker [mmol/l]) / 22,5;

bei HOMA 1 >5,0 ist eine Insulinresistenz vorhanden

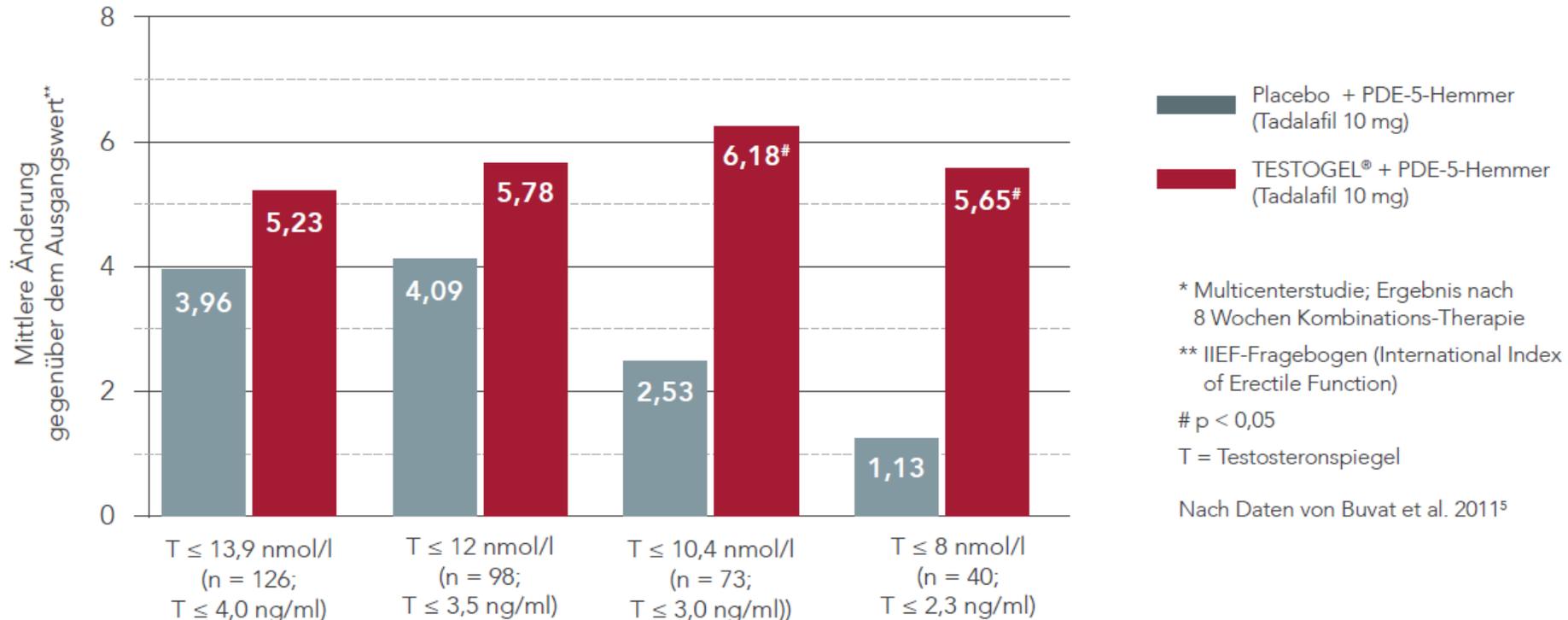
DM: Diabetes Mellitus

Verbesserung der Erektile Funktion durch Testosteron-Substitution bei hypogonadalen Männern



Verbesserung der Erektile Funktion durch Testosteron-Substitution bei hypogonadalen Männern

Kombination Testosteron-Gel + PDE-5-Hemmer^{5,*}



Zusammenfassung

- Wichtig Anamnese: nach Symptomen fragen!
- Zielgruppe: Männer 50+ mit LOH-Symptomen und klinischen Zeichen
- Testosteron-Bestimmung auch bei Diabetikern, adipösen Männern
- Positive Effekte der Testosteron-Ersatztherapie
 - Muskulatur, Bauchfett, Knochendichte
 - Sexuelle Funktion, Psyche
 - (Androgen-) Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ II

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



www.männerarzt.wien