

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Androgene und Östrogene beim
alternden Mann**

Mock K, Lunglmayr G

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 1999; 6 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 5-9

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

www.kup.at/urologie

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

P. b. b. G 2022031116 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

ANDROGENE UND ÖSTROGENE BEIM ALTERNDEN MANN

ANDROGENE
UND ÖSTROGENE
BEIM ALTERNDEN
MANN

ZUSAMMENFASSUNG

Bei alternden Männern bleiben die Testosteronkonzentrationen häufig innerhalb des Normbereiches. Nur etwa 20 % entwickeln ein partielles Androgendefizit (PADAM). Die potentiellen Auswirkungen eines PADAM auf die hormonalen Zielorgane werden gegenwärtig untersucht. Daten aus longitudinalen Studien sind limitiert und Resultate aus Querschnittsanalysen häufig inkonsistent. Zusammenhänge zwischen hormonellen Veränderungen und kognitiven Störungen, Osteoporose, Muskelschwäche, Lipidprofil und Libidoverlust konnten nachgewiesen werden. Prospektiv kontrollierte Therapiestudien mit verschiedenen Androgenpräparaten sind im Gange. Das Prostatarisiko bei Langzeitsupplementierung mit Androgenen ist vordergründig und damit die hormonelle Behandlung alternder Männer in die Hand des Urologen zu legen.

PRODUKTION UND METABOLISMUS

Im Hoden wird hauptsächlich Testosteron (5,0 bis 6,0 mg/24 Stunden), in der Nebennierenrinde hauptsächlich Dehydroepiandrosteron (15,0–30,0 mg/24 Stunden) gebildet. Östrogene entstehen in erster Linie peripher aus Testosteron und Androstendion. Täglich werden 40 bis 50 µg Östradiol und 50–130 µg Östron produziert. Die Aktivität der Aromatase ist im Fettgewebe am höchsten. Dehydroepiandro-

steron (DHEA) selbst ist ein schwaches Androgen, kann jedoch zu Testosteron und Östrogenen interkonvertiert werden (Abbildung 1).

Im Plasma werden Sexualsteroiden an SHBG (sexualhormonbindendes Globulin) und Albumine gebunden. Freies und an Albumin gebundenes Testosteron ist bioverfügbar. Die Testosteronspiegel fluktuieren und haben eine zirkadiane Rhythmik. Der charakteristische morgendliche Testosteronanstieg geht im Alter verloren (Abbildung 2). Die Hormondiagnostik im Alter erfor-

dert daher Mehrfachbestimmungen in der ersten Tageshälfte.

In den Zielorganen wird Testosteron durch die 5-alpha-Reduktase zu 5-alpha-Dihydrotestosteron (DHT) reduziert. Vor allem in der Haut und in der Prostata ist 5-alpha-DHT der intrazellulär hochwirksame Metabolit (Abbildung 3). Auf die Muskulatur entfaltet Testosteron anabole Effekte auf direktem Weg. Neben Androgenen steuern beim Mann auch Östrogene eine Reihe biologischer Vorgänge im Gehirn, Knochen, Lipidstoffwechsel und Gefäßsystem des Mannes. Dem

Abbildung 1: Produktion und Metabolismus von Androgenen beim Mann

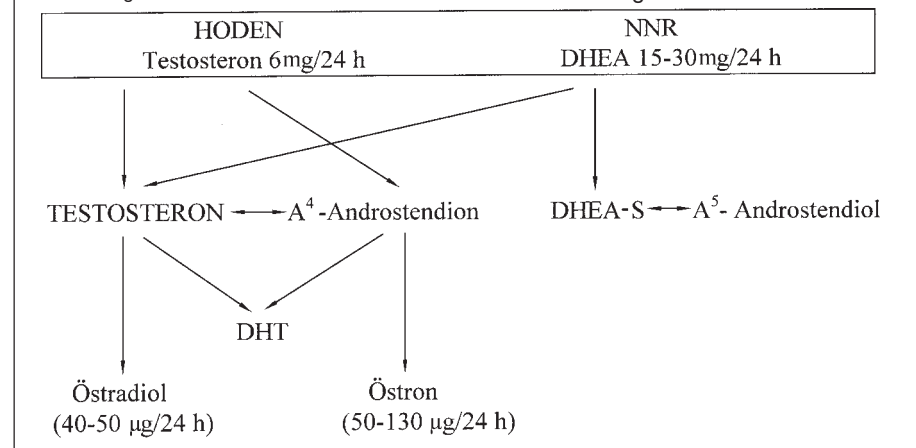
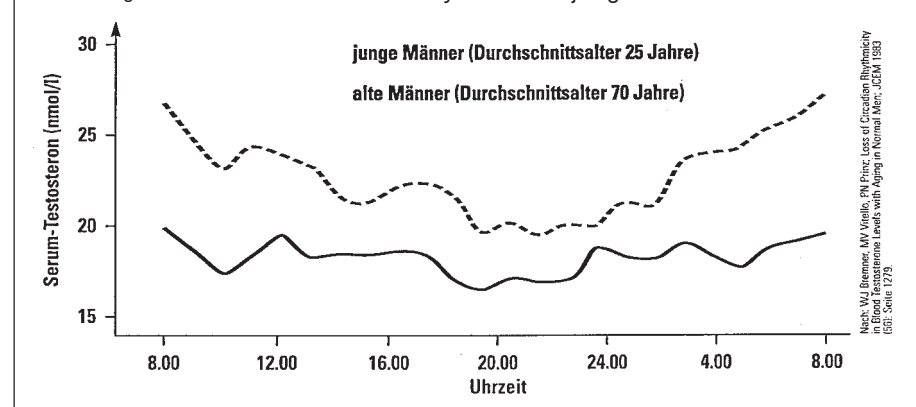


Abbildung 2: Zirkadiane Testosteronrhythmik bei jungen und alten Männern

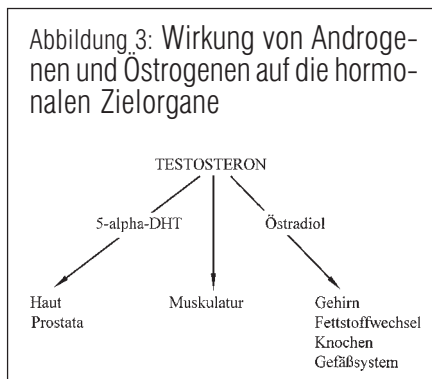


DHEA werden spezifische Wirkungen (neuroprotektiv, tumorhemmend, immunstimulierend, libidofördernd etc.) zugeschrieben. DHEA wird auch als Anti-Aging-Hormon propagiert. Wissenschaftliche Beweise dafür fehlen.

ALTERSBEDINGTE VERÄNDERUNGEN IN DER HYPHYSEN-GONADEN-ACHSE UND NEBENNIERENRINDE

Die Ursachen für ein altersbedingtes Androgendefizit sind multifaktoriell (Tabelle 1). Hypothalamische Läsionen verändern die Pulsfrequenz und Amplituden des bioaktiven luteinisierenden Hormons [1, 2]. Im Hoden führen Störungen der Mikrozirkulation zur Abnahme der Leydigzellmasse. Demzufolge geht die Produktionsrate für Testosteron zurück. Die Biosynthese von DHEA in der Nebenniere kann im Alter bis auf 30 % des Ausgangswertes absinken.

Fettleibigkeit, Alkoholabusus und chronisch konsumierende Leiden, wie die Herzinsuffizienz,



der Diabetes, neurologische Störungen, Atherosklerose und pulmonale Erkrankungen, wirken sich negativ auf die Androgenspiegel aus. Chronisch kranke Männer haben um 10 % bis 15 % niedrigere Testosteronspiegel als gleichaltrige gesunde Probanden [3–7].

Peripher ist der Anstieg des SHBG im Plasma und die damit verbundene Abnahme der bioverfügbaren Testosteronfraktion relevant. Auch Veränderungen der Clearance-Raten können das zirkulierende Testosteron beeinflussen. Ob molekularbiologische Mechanismen (Enzymaktivitäten, Rezeptorbiosynthese und -affinität, Postrezeptor-Mechanismen) in den peripheren Zielorganen die Sensitivität alternder hormonaler

Zielorgane gegenüber hormonalen Veränderungen beeinflussen, ist noch zu klären.

ALTERSABHÄNGIGKEIT DER HORMONSPiegel

Longitudinale Studien sind aussagekräftiger als Querschnittsanalysen. Heute steht fest, daß Testosteron mit zunehmendem Alter kontinuierlich absinkt [8]. In der Massachusetts Male Aging Study nahmen das freie Testosteron pro Jahr um 1,2 %, das albumingebundene Testosteron um 1,0 % und das Gesamttestosteron um 0,4 % ab [9]. Ein Anstieg des SHBG um 1,2 % pro Jahr erklärt den stärkeren Abfall des freien Testosterons. Der Mittelwert des freien Testosterons der 40jährigen Männer betrug 0,23 nmol/l und jener der 70jährigen 0,16 nmol/l bei einer Streuung bis zu 74 %. Dies läßt auf große Unterschiede der Testosteronspiegel bei alternden Männern schließen. Bei über 80jährigen gesunden Probanden können neben niedrigen durchwegs auch noch normale Testosteronkonzentrationen gemessen werden.

Tabelle 1: Androgendefizit beim alternden Mann: multifaktorielle Ursachen

Hypothalamus, Hypophyse	Änderung der Pulse und Amplitude des LH
Hoden	Abnahme der Leydigzellmasse Mikrozirkulationsstörungen Chronische Erkrankungen
Peripherie	Erhöhte Plasmabindung Verlust der zirkadianen Rhythmik Clearance-Raten?
Zielorgane	Molekularbiologische Mechanismen?

Tabelle 2: Hormonspiegel beim alternden Mann

	Alter (Jahre)			
	50–59	60–69	70–79	>79
Testosteron (nmol/L)	20,64 (5,8)	19,4 (7,1)	16,2 (5,2)	12,4 (5,3)
DHEA-S (µmol/L)	3,8 (1,2)	2,7 (1,3)	1,6 (1,1)	1,1 (1,2)
17-β-Östradiol (pmol/L)	130,6 (39,3)	138,4 (35,2)	136,6 (40,1)	135,3 (37,4)
Mittelwerte und (SD)				

Die altersassoziierte Abnahme von Androgenen geht auch aus Querschnittsuntersuchungen hervor (Tabelle 2). DHEA-S fällt deutlicher als Testosteron, während Östradiol konstant bleibt. Das LH steigt leicht an. Männer mit niedrigem Testosteron (300 ng/dL) sind in der Gruppe der über 70jährigen mit chronischen Erkrankungen und reduziertem Allgemeinzustand am häufigsten anzutreffen (Tabelle 3).

DAS PARTIELLE ANDROGENDEFIZIT DES ALTERNDEN MANNES (PADAM)

Der Verlust der Libido und Potenz, Hitzewallungen, depressive Verstimmung, Antriebslosigkeit, Schlafstörungen und Konzentrationsschwäche treten nur bei sehr niedrigen Testosteronwerten auf und sind charakteristische Nebenwirkungen der Androgenentzugstherapie beim Prostatakarzinom. Spontan treten derartige Symptome nur selten auf und beschränken sich auf die wenigen Männer, bei denen das Testosteron im Alter ausnahmsweise sehr tief sinkt [10]. Der Arbeitskreis für Andrologie der Österreichischen Gesellschaft

Tabelle 3: Prävalenz von Männern mit niedrigem Testosteron

Alter	N	Testosteron (< 12 nmol/L)
50–59	131	3,2 %
60–69	246	9,6 %
70–79	346	23,5 %
> 79	184	34,3 %

für Urologie hat daher für den altersbedingten Androgenmangel des Mannes beim Workshop in Salzburg 1994 die Bezeichnung „Partielles Androgendefizit des alternden Mannes (PADAM)“ anstelle von „Klimakterium virile“ oder „Andropause“ eingeführt.

In welchem Ausmaß Beziehungen zwischen einem PADAM und hormonalen Zielorganen bestehen, wird zur Zeit untersucht. Die kognitiven Funktionen, die Osteoporose, Lipidprofile und die sexuelle Aktivität stehen dabei im Vordergrund.

POTENTIELLE AUSWIRKUNGEN EINES ANDROGEN- UND ÖSTROGENDEFIZITS AUF DIE ZIELORGANE

Kognitive Funktionen

Sexualhormonen werden Einflüsse auf kognitive Fähigkeiten zugeschrieben [11], wobei sowohl Androgene als auch Östrogene eine Rolle spielen. Negative Auswirkungen eines partiellen, altersbedingten Androgendefizits gelten als sehr wahrscheinlich und werden gegenwärtig überprüft. Hinweise existieren, wonach im Alter die Sensitivität des Gehirns auf hormonale Veränderungen zunimmt.

Sexuelle Aktivität

Androgene steuern direkt das sexuelle Interesse, die Libido sowie die spontanen und visuell stimulierten Erektionen [12, 13]. Alternde Männer mit Libido-

störungen (Hypoactive Sexual Desire Disorders, HSDD) haben in nächtlichen Profilen niedrigere Testosteron- und NPT-Werte [12]. Testosteron aktiviert dosisabhängig die sexuellen Phantasien und die Erektionen [14]. Bagatell et al. [14] supprimierten die endogene Testosteronbiosynthese junger Männer mit einen GnRH-Antagonisten und substituierten gleichzeitig mit Testosteron in unterschiedlichen Dosierungen. Sie beobachteten trotz einer Senkung des Testosteronspiegels um bis zu 50 % keine nennenswerte Einschränkung der sexuellen Aktivität. Anderson et al. [15] injizierten Männern mit normalem Testosteronspiegel im Plasma Testosteronönanthat in hohen Dosen und vermerkten eine weitere Zunahme des sexuellen Interesses und der Erregbarkeit.

Im Alter nimmt die Impotenz zu [16]. In der Massachusetts Male Aging Study waren dafür in erster Linie kardiovaskuläre Erkrankungen maßgebend, nicht jedoch die Testosteronspiegel [17, 18]. Hargraeve und Gosh [19] fanden bei 185 Männern mit erektiler Dysfunktion zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr nur selten niedrige Testosteronspiegel.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In Querschnittsanalysen wurden bei Männern mit hohem HDL- und niedrigem LDL-Cholesterin höhere Testosteronwerte gemessen. Viszerales Fett ist mit niedrigem Testosteron und höherem LDL-Cholesterin assoziiert. Niedrige Testosteron- und SHBG-Werte sind prädiktiv für einen Diabetes mellitus. Exogenes Testosteron

reduziert das LDL-Cholesterin, verbessert das atherogene Lipidprofil und führt zu einer Abnahme des viszeralen Fettgewebes [20].

Hypogonadalen Männern wird ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zugeschrieben [21, 22]. Bis heute fehlt allerdings der Beweis für einen protektiven Einfluß von Androgenen und Östrogenen auf die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen.

Skelett und Muskulatur

Zusammenhänge zwischen Androgenen, Muskulatur und Skelettsystem sind gesichert. Testosteron hat einen anabolen Effekt auf die Muskulatur. Androgenmangelzustände führen zu erhöhter Knochenresorption und Osteoporose. Korrelationsanalysen zwischen Knochen-dichte und hormonellen Parametern sind zum Teil noch kontroversiell [23–27]. Die Testosteronsupplementierung bei alternden Männern mit niedrigem Testosteron führt zur Zunahme der Knochendichte und Muskelkraft [28]. Dabei dürfte die Rolle der Östrogene im Vordergrund stehen. Nach Orchidektomie von Männern mit Prostatakarzinomen tritt ein erhöhter Knochenabbau ein, der unter simultaner Therapie mit Östrogenen ausbleibt [29].

Prostata

Die Prostatahyperplasie entwickelt sich ab dem 40. Lebensjahr. Gesicherte Risikofaktoren sind das Alter und Androgene. Kastrate entwickeln keine BPH. Exogenes Testosteron führt bei Kastraten zu einem Wachstum der

Prostata, welches nicht über den Normbereich hinausgeht [30]. Zur Zeit besteht kein Anhaltspunkt, daß eine Supplementierung mit Androgenen das Wachstum der BPH beschleunigt [31].

Prostatakarzinome sind androgenabhängig. Testosteron stimuliert das Wachstum der klinischen Karzinome. Die Rolle von Androgenen bei der Entwicklung klinischer aus präklinischen Karzinomen ist offen. Bis heute fehlen exakte Informationen darüber, ob und in welchem Ausmaß eine Androgensupplementierung bei hypogonadalen alternden Männern das Prostatakarzinomrisiko erhöht.

Literatur

1. Vermeulen A. Clinical Review 24: Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 221–4.
2. Vermeulen A. Declining androgens with age: an overview. In: Oddens B, Vermeulen A (eds). *Androgens and the Aging Male*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1996; 3–12.
3. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life style, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 955–62.
4. Gooren LJG. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? *Brit J Urol* 1996; 78: 763–8.
5. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney F, Bigos T. Reproductive axis in acute illness is related to disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1548–54.
6. Vermeulen A. Testosterone excretion, plasma testosterone levels and testosterone production rates in health and disease. In: James VHT (ed). *Testosterone*. Proc. of Workshop Conference Temsbüttel 1967; 170–5.
7. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 444–50.
8. Morley JE, Kaser FE, Perry HM, Patrick P, Morley PM, Stauber PM et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997; 46: 410–3.
9. Gray A, Feldman A, McKinlay JB, Longcope C. Age disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016–25.
10. Lunglmayr G. A community based survey of 1631 aging men. Correlation analyses of hormone levels, climacteric symptom score, lipid profiles, prostate size, urodynamics and lower urinary tract symptoms and sexual function. In press.
11. Christiansen K. Androgens, cognitive functioning and mood in men. In: Oddens B, Vermeulen A (eds). *Androgens and the Aging Male*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1996; 147–61.
12. Wu FCW. Androgen and male sexual function. In: Bhasin S, Gabelnick HL, Spieler JM, Swerdloff RS, Wang Ch (eds). *Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens*. Current Status and Future Prospects. Wiley Liss, New York, 1995; 191–6.
13. Sciavi RC. Androgens and sexual function in men. In: Oddens B, Vermeulen A (eds). *Androgens and the Aging Male*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1996; 111–25.
14. Bagatell CJ, Heim JR, Rivie JE, Bremner WJ. Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behaviour in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 711–6.
15. Anderson RA, Bancroft J, Wu FCW. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1503–7.
16. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane JR, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 1365–6.
17. Feldman HA, McKinlay JB, Durante R, Goldstein I, Longcope C. Erectile

- dysfunction and cardiovascular risk factors: prospective results in a large random sample of Massachusetts men. *The Aging Male* 1998; 1 (Suppl 1): 11 (Abstract 020).
18. McKinlay JB, Feldman HA, Durante R, Goldstein I, Longcope C. Sex hormones, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. *The Aging Male* 1998; 1 (Suppl 1): 58 (Abstract 115).
19. Hargrave T, Ghosh C. An audit of testosterone measurement in men attending with impotence. *The Aging Male* 1998; 1: 137–40.
20. Haffner SM. Androgen in relation to cardiovascular disease and insulin resistance in aging men. In: Oddens B, Vermeulen A (eds). *Androgens and the Aging Male*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1996; 65–83.
21. Vermeulen A, Kaufman JM. Androgens and cardiovascular disease in men and women. *The Aging Male* 1998; 1: 35–50.
22. Polderman KH, Gooren LJC, Asscheman H, Bakker A, Heine RJ. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 275–81.
23. Drinka PJ, Olson J, Bauwens S, Voeks S, Carlson I, Wilson M. Lack of association between free testosterone and bone density in elderly men. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 67–9.
24. Kaufman JM. Androgens, bone metabolism and osteoporosis. In: Oddens B, Vermeulen A (eds). *Androgens and the Aging Male*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, 1996; 39–60.
25. Murphy S, Khaw KT, Cassidy A, Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Min* 1992; 20: 133–40.
26. Siemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. *J Clin Invest* 1997; 100: 1755–9.
27. Vanderschueren D, Boonen S. Androgen exposure and the maintenance of skeletal integrity in aging men. *The Aging Male* 1998; 1: 180–7.
28. Tenover L. Androgen therapy in aging men. In: Bashin S, Gabelnick HL, Spieler JM, Swerdloff RS, Wang Ch (eds). *Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens. Current Status and Future Prospects*. Wiley Liss, New York, 1996; 309–19.
29. Carlström K, Stege R, Henriksson P, Grande M, Gunnarsson PO, Pousette A. Possible bone-preserving capacity of high-dose intramuscular depot estrogen as compared to orchiectomy in the treatment of patients with prostatic carcinoma. *The Prostate* 1997; 31: 193–7.
30. Behre HM, Bohmayer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men as compared to age-matched normal subjects. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 341–9.
31. Holmäng S, Marin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate specific antigen in eugonadal middle-aged men. *Prostate* 1993; 23: 99–106.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Karl Mock
Abteilung für Urologie,
A. ö. Krankenhaus Mistelbach/
Zaya
A-2130 Mistelbach,
Liechtensteinstraße 67*

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pacherneegg 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
