

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Endokrine Therapieoption in der Menopause: GH, Melatonin DHEA etc.?

Bojunga J

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (3)

(Ausgabe für Österreich), 12-15

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 12-15

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

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

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Endokrine Therapieoptionen in der Menopause: GH, Melatonin, DHEA etc.?

J. Bojunga

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren hat die Lebenserwartung insbesondere in den modernen Industriegesellschaften aufgrund unterschiedlicher Faktoren deutlich zugenommen. Der natürliche Alterungsprozess geht dabei mit körperlichen Veränderungen einher, wie zum Beispiel Zunahme des Fettgewebes, Abnahme der Muskelmasse und muskulären Kraft, Abnahme der Knochendichte, Hautdicke, Hautelastizität sowie auch des geistigen und sexuellen Vermögens. Darüber hinaus sind viele Menschen in den letzten Lebensjahren von einem Verlust der Selbstständigkeit und Lebensfreude betroffen. Dennoch sind niedrige Hormonserumkonzentrationen auf der anderen Seite nicht etwa ein Kausalfaktor des Alterns und durchaus mit exzellenter Leistungsfähigkeit und Gesundheit vereinbar. Sie stellen deshalb keine Indikation zur Hormonsubstitution *per se* dar.

In kontrollierten Studien war die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon, DHEAS sowie Melatonin bei postmenopausalen Frauen zudem nicht wirksam für die Behandlung alterungsassoziierter Beschwerden und körperlicher Veränderungen.

Schlüsselwörter: Anti-Aging, Wachstumshormon, DHEAS, Melatonin, Postmenopause

Abstract: Endocrine Therapie Options in Menopause: GH, Melatonin, DHEA etc.? In the last decades, life expectancy increased significantly due to different factors, especially in modern industrial societies. The natural aging process is accompanied by several physical changes, such as an increase in adipose tissue, a decrease in muscle mass and muscle strength,

and a decrease in bone density, skin thickness, skin elasticity, and mental and sexual abilities. In addition, many older people experience a loss of independence and love of life in the last years of their life. However, low hormone serum concentrations on the other hand are not a causal factor of this aging process and are consistent with excellent physical performance and health-related quality of life. Therefore there is no indication for hormone replacement therapy *per se*.

In addition, in controlled studies, growth hormone, DHEAS, as well as melatonin replacement therapy were ineffective for treating many of the symptoms of age-related changes in physiologic function. **J Gynäkol Endokrinol 2012; 22 (3): 12–5.**

Key words: anti-aging, growth hormone, DHEAS, melatonin, postmenopause

■ Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Lebenserwartung insbesondere in modernen Industriegesellschaften aufgrund unterschiedlicher Faktoren deutlich zugenommen. Der natürliche Alterungsprozess geht jedoch mit körperlichen Veränderungen wie Zunahme des Fettgewebes, Abnahme der Muskelmasse und muskulären Kraft, Abnahme der Knochendichte, Hautdicke, Hautelastizität sowie auch des geistigen und sexuellen Vermögens einher. Zudem besteht bei vielen alten Menschen in den letzten Lebensjahren ein Verlust an Selbstständigkeit und Lebensfreude.

Diese als negativ bewerteten Prozesse des Alterns aufzuhalten oder zu verlangsamen, ist mutmaßlich ein seit jeher gehegter Wunsch des Menschen. So scheint es nahezu liegen, in diesen natürlichen Alterungsprozess mit entsprechenden medikamentösen Therapien einzugreifen. Häufig wird diese kontrovers diskutierte Art der Medizin unter dem unscharf definierten Begriff der „Anti-Aging-Medizin“ feilgeboten. Versprechen die Befürworter der Anti-Aging-Medizin langes und glückliches Leben mit Erhalt der Jugendlichkeit, so kritisieren die Gegner dies häufig als eine dem Zeitgeist geschuldete, unseriöse und in ihrer Wirkung nicht gesicherte ärztliche Behandlungsform, die immer auch im Verdacht steht, unter kommerziellen Interessen neue „Patientenkollektive“ erschließen und entsprechend vertriebene Produkte absetzen zu wollen.

Aus dem Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin, Medizinische Klinik I, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Jörg Bojunga, Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin, Medizinische Klinik I, Johann Wolfgang Goethe-Universität, D-60590 Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7; E-Mail: joerg.bojunga@kgu.de

In diesem Übersichtsartikel sollen die mögliche Rationale sowie die im Rahmen wissenschaftlicher Studien nachgewiesenen Effekte einer Therapie mit Wachstumshormon, mit dem Nebennierenandrogen DHEA sowie mit Melatonin insbesondere bei postmenopausalen Frauen kritisch dargestellt werden. Fallberichte und Anwendungsbeobachtungen, die wissenschaftlichen Mindestkriterien nicht entsprechen, wurden nicht berücksichtigt.

■ Das Altern des Menschen – ein substitutionsbedürftiger Zustand?

Weithin auch in der Allgemeinbevölkerung bekannt ist der Abfall der „Hormonspiegel“ im Alter, wobei insbesondere der Abfall der Geschlechtshormone bei der Frau in der Menopause klinisch offensichtlich wird. Zweifellos kommt es jedoch in dieser Lebensphase auch zum Abfall weiterer Hormone, wie des Wachstumshormons, des DHEA sowie des Melatonins. Zudem haben einige epidemiologische Studien nachweisen können, dass die Hormonkonzentrationen im Blut bei „gesünderen“ älteren Menschen häufig höher sind als bei „kränkeren“ älteren Menschen.

Trägt man nun – wie dies von Befürwortern der Anti-Aging-Medizin gerne getan wird – den genannten Abfall der Hormone in eine Graphik gegen die Lebensjahre auf und fügt eine Kurve für die Sterblichkeitsrate der jeweiligen Alterspopulation ein, so scheint sich zwanglos nicht nur ein Kausalzusammenhang zwischen Abfall der Hormonkonzentrationen und erhöhter Sterblichkeit zu ergeben, sondern es wird suggeriert, dass sich durch ein Anheben der Hormonkonzentration auf das Niveau von Jüngeren durch entsprechende Präparate auch die Sterblichkeitsrate senken lasse. Mithin entsteht der Eindruck,

das Altern müsse einen substitutionsbedürftigen Zustand darstellen und wer dies versäume, verschenke nicht nur Lebensqualität, sondern auch Lebensjahre.

Dass es sich wirklich um einen Kausalzusammenhang zwischen den genannten Parametern handelt, ist wissenschaftlich nicht nur nicht erwiesen, sondern in hohem Maße zweifelhaft. Vielmehr besteht Grund zu der Annahme, dass es sich hier um eine sog. Scheinkorrelation handelt. Erschwert wird die kritische Wahrnehmung dieses scheinbaren Zusammenhangs, da die Kausalität für den Betrachter zunächst logisch nachvollziehbar erscheint. Andere Scheinkorrelationen werden jedoch von mutmaßlich allen Betrachtern sofort als solche erkannt: Höfer [1] konnte statistisch zweifelsfrei nachweisen, dass eine hochsignifikante Korrelation zwischen Abnahme der Geburtenrate und Anzahl der „Klapperstörche“ in Deutschland besteht. Diese Problematik des scheinbar Korrelierten und des nachgewiesenen kausalen Zusammenhangs erschwert zweifellos auch die Interpretation der Alterungsprozesse als physiologisch oder pathologisch sowie deren medikamentöse Beeinflussbarkeit.

■ Hormonsubstitution im Alter – was sind die Ziele?

Die zentrale Frage einer Hormonsubstitution im Alter im weiteren Sinne ist für den Patienten zweifellos die nach dem zu erreichenden Ziel einer Therapie. Nicht selten bleibt dies unklar. Häufig als Ziel genannt werden hier jedoch eine Verbesserung der Lebensqualität, Lebensverlängerung, bessere Körperzusammensetzung, höhere Muskelkraft, sexuelle Jugend und Erfüllung, weniger Krankheiten sowie ein Aufhalten der sichtbaren Alterungsprozesse in der äußeren Erscheinung. Existieren für einige dieser Parameter Anhaltspunkte eines positiven Effektes einer Therapie mit Wachstumshormon, DHEA oder Melatonin, gibt es für andere keinerlei wissenschaftliche Evidenz. Häufig weniger beachtet werden jedoch unerwünschte Wirkungen, die in der Nutzen-Risiko-Bewertung einer seriösen Therapie dem Patienten offen dargelegt werden müssen.

■ Wachstumshormontherapie im Alter

Wachstumshormon ist ein Polypeptidhormon des Hypophysenvorderlappens, das seine Wirkung über zelluläre Rezeptoren an seinen Zielorganen über die Steuerung komplexer intrazellulärer Signalkaskaden entfaltet. Eingebettet ist die Freisetzung von Wachstumshormon in den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis. Eines der Zielorgane – neben zahlreichen anderen – im Erwachsenenalter ist die Leber. Einfach nachvollziehbar ist die Wirkung von Wachstumshormon bei Babys, Kindern und Adoleszenten; Wachstumshormon wird zum Erreichen der Körperhöhe, -zusammensetzung und -proportionen benötigt. Zugelassen ist Wachstumshormon in Deutschland u. a. bei Kindern mit nachgewiesenem Wachstumshormonmangel sowie bei Erwachsenen mit nachgewiesenem schwerem Wachstumshormonmangel, entweder seit der Kindheit bestehend oder erworben, z. B. im Rahmen eines Ausfalls des Hypophysenvorderlappens. Die postulierten Effekte einer Therapie mit Wachstumshormon im Erwachsenenalter für diese Indikation sind eine Besserung der Körperzu-

sammensetzung (weniger Fett-, mehr Muskelmasse), eine Besserung des kardiovaskulären Risikoprofils (insbesondere des Lipidprofils), eine Besserung der Knochendichte sowie eine Besserung der Lebensqualität. Der wissenschaftliche Nachweis dieser Effekte ist jedoch schwierig und die bisher vorliegenden Erkenntnisse sind durchaus widersprüchlich, da die Therapie mit Wachstumshormon i. d. R. im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen und nicht – wie wissenschaftlich notwendig – in placebokontrollierten, doppelblinden, prospektiven Studien erfolgt. Eine solche Studie ist aus mehreren Gründen auch nicht durchführbar. Daraus ergibt sich, dass es auch für die Anwendung im Rahmen der Zulassung keinen Konsens unter Endokrinologen gibt, wer von einer Therapie mit Wachstumshormon bei nachgewiesenem Mangel profitieren könnte: Halten die einen eine großzügige Indikationsstellung für angemessen, sehen andere in der Indikation einen Ausdruck einer „Pharmaindustrie-getriggerten“ Anwendung.

In diesem Kontext noch kontroverser ist die Anwendung von Wachstumshormon bei Erwachsenen ohne nachgewiesenen Mangel im Rahmen der Anti-Aging-Medizin [2]. Eine placebokontrollierte Studie zum Effekt einer Therapie mit Wachstumshormon bei postmenopausalen Frauen konnte zwar eine signifikante Abnahme der Fettmasse, eine Zunahme der Muskelmasse sowie eine Zunahme der muskulären Kraft nachweisen [3]. Mit bis zu 30 % traten jedoch sehr häufig unerwünschte Wirkungen, insbesondere Ödeme, Karpaltunnelsyndrome, Arthralgien, Cephalgien sowie eine diabetische Stoffwechsellage, auf – Symptome, die bei der Akromegalie wohl bekannt sind. Studien zur Lebenserwartung und zu Wachstumshormon/IGF-1-Konzentrationen liegen bisher schlüssig nur aus dem Säugetiermodell vor. Hier führt die Ausschaltung – und nicht Aktivierung – der Wachstumshormon/IGF-1-Achse zu signifikant längerem Leben und weniger Erkrankungen, insbesondere dann, wenn eine Kalorienrestriktion eingehalten wird [3, 4].

Sicherheitsbedenken bestehen auch insbesondere in der durch die Therapie mit Wachstumshormon möglichen begünstigten Entstehung von Malignomen. Ist die erhöhte Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei der Akromegalie als Erkrankung mit Wachstumshormonexzess lange bekannt, haben sich in den vergangenen Jahren Hinweise dafür gemehrt, dass bereits bei Gesunden die Konzentration des IGF-1 als Wirkmediator des Wachstumshormons positiv mit der Inzidenz unterschiedlicher Karzinome korreliert [5].

■ DHEA-Therapie im Alter

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfat (DHEAS) sind Hormone der Nebennierenrinde, die die höchste Konzentration aller Hormone im Blut aufweisen. Neben direkten Effekten von DHEA/DHEAS werden diese u. a. zu Testosteron und Östrogenen metabolisiert und können somit Effekte der Geschlechtshormone auslösen. Im Alter fallen die DHEA/DHEAS-Serumkonzentrationen signifikant ab [6–8].

Im Tierversuch zeigt DHEA antikarzinogene, antiinflammatorische, antiatherosklerotische und vasodilatatorische Effekte. Zudem bindet DHEA an zentralnervöse Rezeptoren und soll antidepressive Eigenschaften aufweisen. Obwohl DHEA insbesondere in den USA in großen Mengen als „over-the-coun-

ter“-Medikament in Eigetherapie angewendet wird, ist die Studienlage beim Menschen teilweise widersprüchlich und mögliche positive Effekte wurden nicht konklusiv bzw. nur an speziellen Patientengruppen – wie Frauen mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und niedrigen DHEA-Spiegeln [9] – nachgewiesen.

In einer placebokontrollierten, doppelblinden Studie u. a. an älteren Frauen führte eine Therapie mit 50 mg DHEA erwartungsgemäß zu einem signifikanten Anstieg nicht nur der DHEA-Serumkonzentrationen, sondern auch der Östradiol-Serumkonzentrationen [10]. Ein positiver Effekt von DHEA auf die Körperzusammensetzung konnte jedoch ebenso wenig nachgewiesen werden wie eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit oder Lebensqualität. Laborchemisch waren zudem ein signifikanter Abfall des HDL- sowie ein tendenzieller Anstieg des LDL-Cholesterins nachweisbar, was als eher ungünstiger Effekt gewertet werden muss.

In einer weiteren placebokontrollierten, doppelblinden Studie an postmenopausalen Frauen führte eine Therapie mit täglich 50 mg DHEA in Verbindung mit einem 12-wöchigen Programm zur Steigerung der körperlichen Aktivität zu keinem zusätzlichen Effekt auf Körperzusammensetzung und Leistungsfähigkeit, die bereits durch das Trainingsprogramm alleine signifikant gebessert werden konnten [11].

Sicherheitsdaten zur Langzeitanwendung von DHEA beim Menschen liegen nicht vor. Die Metabolisierung von DHEA u. a. in Östrogene lässt jedoch Bedenken bezüglich der Begünstigung der Entstehung östrogenabhängiger Tumoren bei Frauen aufkommen. Dies wird durch aktuelle Daten gestützt, die eine starke Assoziation der Konzentration von Sexualhormonkonzentrationen bei postmenopausalen Frauen mit etablierten oder vermuteten Risikofaktoren für das Entstehen von Brustkrebs nachweisen konnten [12].

■ Melatonintherapie im Alter

Melatonin ist das Hormon der Epiphyse, dessen Freisetzung durch Dunkelheit stimuliert und durch Licht inhibiert wird. Die Sekretion von Melatonin weist somit eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik auf. Melatonin besitzt eine hohe Affinität zu zwei Rezeptoren (MT1 und MT2), die im gesamten Gehirn exprimiert werden, insbesondere in Hypothalamus, Substantia nigra, Hippocampus, Zerebellum etc. Diese Hirnregionen sind an der Regulierung unterschiedlicher homöostatischer Systeme wie dem Tag-Nacht-Rhythmus und der Thermoregulation beteiligt. Der nächtliche Anstieg der Melatonin-Serumkonzentration führt zu vermehrter Schlafneigung, reduzierter Körpertemperatur und verminderter Aufmerksamkeit [13]. Zeigt exogene Melatoninzufuhr im Tierversuch eine antidepressive Wirkung, scheint diese beim Menschen weniger ausgeprägt. Weitere Wirkungen, die dem Melatonin zugeschrieben werden, sind eine Verminderung des Blutdrucks und der Atheroskleroseentstehung, antikonvulsive Effekte, antikarzinogene Effekte u. a. m. [14].

Analog zu anderen Hormonen besteht auch beim Melatonin eine inverse Beziehung zwischen Körpergewicht und Melato-

nin-Serumkonzentrationen. Im Alter kommt es zu einem signifikanten Abfall der Melatoninbildung – ein Effekt, der auch im Zusammenhang mit den im Alter häufig auftretenden Schlafstörungen gesehen wird.

Es existieren zahlreiche Studien zur Anwendung von Melatonin am Menschen [14]. Daten zur Melatoninanwendung existieren zur Prophylaxe des Jetlags bei Flügen Richtung Osten [15]. Zudem gibt es zahlreiche Studien zur Therapie von Schlafstörungen und Depressionen mit Melatonin [16]. In Deutschland ist Melatonin als Retardformulierung 2 mg (Circadin®) zur kurzzeitigen Behandlung der primären Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen. Diese Therapie simuliert die nächtliche Melatoninfreisetzung über 8–10 Stunden. Bei Alzheimer-Patienten führte Melatonin zu einer Verbesserung des Schlafs sowie der kognitiven Funktion. In den vergangenen Jahren wurden zunehmend auch Melatonin-Analoga entwickelt, die sich durch ihre chemische Struktur und Rezeptorbindung vom Melatonin unterscheiden. Agomelatin ist ein orales Melatonin-Analogon, das neben MT1 und MT2 auch an 5-HT-Rezeptoren bindet. Neben chronobiologischen Effekten wirkt es antidepressiv und anxiolytisch. Agomelatin 25 mg (Valdoxan®) ist in Deutschland für die Behandlung von Episoden einer Major-Depression bei Erwachsenen zugelassen.

Überzeugende wissenschaftliche Daten zur Anwendung von Melatonin als sog. Radikalfänger mit lebensverlängerndem Effekt existieren ebenso wenig wie Daten zu Verringerung der Krebsinzidenz durch Melatonin, obwohl es hierfür zumindest pathophysiologische Konzepte gibt [17, 18].

■ Ein gesundes, langes Leben – immer ein bisschen frieren und ein bisschen hungern?

Die wissenschaftlichen Daten zum Nutzen einer Behandlung mit Wachstumshormon, DHEA und Melatonin in der Postmenopause sind bisher ernüchternd und es existieren keine Daten zur Langzeitsicherheit der Anwendung. An der Einsicht der Unvermeidbarkeit des Alterungsprozesses als etwas Natürliches führt auch unter dem Aspekt der möglichen Therapie mit diesen Hormonen kaum ein Weg vorbei. Dennoch ist der Wunsch der meisten nach einem langen Leben in Gesundheit evident – und menschlich. Neben der Frage der gesellschaftlichen Wahrnehmung des Alters ist man als behandelnder Arzt mit der Frage konfrontiert, welche Empfehlungen man geben kann. Eine alte Weisheit empfiehlt hierzu: „Immer ein bisschen frieren und ein bisschen hungern.“

Die bisher überzeugendsten Daten zur Erzielung eines lebensverlängernden Effektes und einer Reduktion von Krankheiten existieren in der Tat zur körperlichen Betätigung und v. a. zur Kalorienreduktion. Kalorienreduktion führt bei Nagern und Primaten interessanterweise auch zu einer Verminderung des altersassoziierten DHEAS-Abfalls sowie zu einem Anstieg der Melatonin-Serumkonzentration. Zudem kommt es zu einem Abfall der Körpertemperatur sowie der Insulinspiegel [19, 20]. In der epidemiologischen „Baltimore Longitudinal Study of Aging“ waren die Parameter „niedrige Körpertemperatur“, „niedrige Insulinspiegel“ sowie „hohe DHEAS-Spiegel“ über den Beobachtungszeitraum von 25 Jahren mit einem Überle-

bensvorteil bei der untersuchten Population der Männer assoziiert. Vor dem Hintergrund der Prävalenz des Übergewichtes sowie der Adipositas in Deutschland – 50 % der Frauen, $\frac{2}{3}$ der Männer – stellt sich die Frage, wie realistisch diese Empfehlungen umgesetzt werden können und ob sie vor dem Hintergrund der veränderten Lebensqualität durch Kalorienrestriktion vom Einzelnen überhaupt erwünscht sind.

Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Das Altern inklusive der hormonellen Veränderungen ist ein physiologischer Prozess und niedrige Hormonkonzentrationen sind kein Kausalfaktor des Alterns. Sie sind vereinbar mit exzellenter Leistungsfähigkeit und Gesundheit bei älteren Menschen und keine Indikation zur Hormonsubstitution *per se*.

Eine wissenschaftlich gesicherte Indikation für Wachstumshormon beim alternden Menschen ohne nachgewiesenen Mangel existiert nicht, die Anwendung ist zudem für diese Indikation nicht zugelassen. Eine Therapie mit Wachstumshormon geht mit relevanten unerwünschten Wirkungen bei postmenopausalen Frauen einher, es bestehen erhebliche Sicherheitsbedenken bezüglich der Begünstigung einer Krebsentstehung. Ein positiver Effekt einer DHEA-Therapie konnte nur in ganz speziellen Patientengruppen nachgewiesen werden, bei postmenopausalen Frauen gibt es keinen überzeugenden Anhalt für einen positiven Effekt einer DHEA-Therapie. Es bestehen relevante Sicherheitsbedenken durch den Anstieg der Östrogene unter einer DHEA-Therapie bezüglich der Begünstigung der Entstehung östrogenabhängiger Tumoren. Melatonin und seine Analoga sind interessante Substanzen zur Behandlung des Jetlags, der Kurzzeittherapie von Schlafstörungen sowie Major-Depressionen. Ein Anti-Tumoreffekt ist denkbar.

Körperliche Aktivität verbessert die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität – auch postmenopausaler Frauen –, zudem verbessert sie endogene Hormonkonzentrationen. Ein lebensverlängernder Effekt durch Kalorienrestriktion ist bei Primaten nachgewiesen und existiert vermutlich auch beim Menschen.

Interessenkonflikt

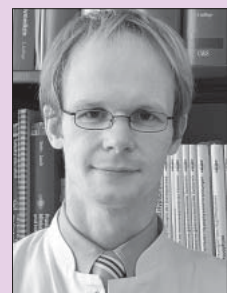
Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Hofer T, Przyrembel H, Verleger S. New evidence for the theory of the stork. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 88–92.
- Giordano R, Bonelli L, Marinazzo E, et al. Growth hormone treatment in human ageing: benefits and risks. *Hormones (Athens)* 2008; 7: 133–9.
- Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2282–92.
- Berryman DE, Christiansen JS, Johannsson G, et al. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 455–71.
- Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346–53.
- Baulieu EE. Neuroactive neurosteroids: dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulphate. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 78–80.
- Legrain S, Massien C, Lahlou N, et al. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3208–17.
- Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4279–84.
- Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013–20.
- Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006; 355: 1647–59.
- Igwebuike A, Irving BA, Bigelow ML, et al. Lack of dehydroepiandrosterone effect on a combined endurance and resistance exercise program in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 534–8.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* 2011; 105: 709–22.
- Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, et al. Melatonin – a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 350–84.
- Altun A, Ugur-Altun B. Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 835–45.
- Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001520.
- Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378: 621–31.
- Hill SM, Blask DE, Xiang S, et al. Melatonin and associated signaling pathways that control normal breast epithelium and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011; 16: 235–45.
- Seely D, Wu P, Fritz H, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther* 2011 [Epub ahead of print].
- Roth GS, Lesnikov V, Lesnikov M, et al. Dietary caloric restriction prevents the age-related decline in plasma melatonin levels of rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3292–5.
- Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002; 297: 811.

Prof. Dr. Jörg Bojunga

Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin an der Universitätsklinik Frankfurt am Main. Leiter einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe, die sich mit neuen diagnostischen Verfahren endokriner Tumoren, endokriner Nebenwirkungen der antiviralen Therapie der Hepatitis C sowie nicht-invasiver Fibrosemessung und Interventionsstrategien bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung beschäftigt. Teilnahme an zahlreichen Phase-II–III-Studien bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen und Tumoren, Verfasser zahlreicher begutachteter Originalarbeiten sowie Buchartikel. In der Klinik enge Zusammenarbeit mit der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie (Leiterin: Prof. Dr. Wiegratz).



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](#)