

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Androgendefizit als Ursache der
Osteoporose beim Mann**

Kudlacek S

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2008; 15 (1), 31-33

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

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

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

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

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Androgendefizit als Ursache der Osteoporose beim Mann

S. Kudlacek

Kurzfassung: Die Osteoporose als ein systemischer Verlust des Knochenmineralgehaltes mit erhöhter Frakturinzidenz wurde überwiegend beim Östrogendefizit in der Postmenopause bei Frauen untersucht. Sowohl das Auftreten von Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen als auch die damit verbundene Exzessmortalität ist bei Frauen und Männern nachgewiesenermaßen unterschiedlich. Ein der Menopause der Frau entsprechendes Syndrom mit Verlust des Serumentestosterons, ADAM („androgen deficiency syndrome of the aging male“), konnte bisher nicht schlüssig nachgewiesen werden. Die Substitution männlicher Hormone im Alter hat positive Effekte auf den Knochenstoffwechsel des Mannes, allerdings kann vorerst auf Grund der bisherigen Datenlage eine Hormonersatztherapie alleine zur Frakturprävention nicht allgemein empfohlen werden. Eine Vielzahl weiterer Risikofaktoren, z. B. Glukokortikoidtherapie, Alkohol-

konsum, hyperthyreote Schilddrüsenfunktion, Magenoperation, Plasmozytom, sind als Ursache einer sekundären Osteoporose ebenfalls auszuschließen. Durch eine antiandrogene Therapie bei Patienten mit Prostatakarzinom ist ein erhöhtes Frakturrisiko vorprogrammiert. Die Therapie mit Bisphosphonaten, peroral oder intravenös, gilt als Standard für eine effektive Therapie auch bei der männlichen Osteoporose, eine adäquate Vitamin-D-Versorgung vorausgesetzt.

Abstract: Androgen Deficiency Causes Male Osteoporosis. Osteoporosis is defined as a continuous loss of bone mineral density accompanied by an increased fracture risk in females and males. A fall of estrogen serum concentration at the menopause and consecutive a rapid bone loss have already been established as a pathogenic mechanism in female osteoporosis. In aging males, androgen loss also might

induce a certain decrease of bone mineral density. Several diseases, therapeutic strategies and nutritional deficiencies also result in bone loss and reduced bone mineral density, e. g. glucocorticoid treatment, excessive alcohol and nicotine consumption, endocrine disorders, gastro-intestinal tract surgery and plasmocytoma. Androgen replacement therapy has given evidence for a positive effect on bone mineral metabolism in males but the results are preliminary and side effects underinvestigated to recommend a general use. Those males with prostate cancer receiving an antiandrogen therapy were shown to loose bone density continuously. Treatment with bisphosphonates, per oral and intravenously, has been proved to be effective in men to prevent fractures. Nevertheless an appropriate amount of vitamin D should be guaranteed. **J Miner Stoffwech 2008; 15 (1): 31–33.**

■ ADAM (Androgendefizienz des alternden Mannes)

Eine Abnahme der Androgenproduktion mit dem Alter ist beim Mann nachgewiesen, jedoch kein abruptes Sistieren der Hormone vergleichbar mit der Menopause der Frau (ADAM, „androgen deficiency of the aging male“ bzw. Androgendefizienz des alternden Mannes). Da Knochengewebe mehr Östrogen- als Testosteronrezeptoren besitzt, ist der knochenstimulierende Effekt beim Mann durch Östradiol wesentlich mit beeinflusst [1, 2]. Ob beim Mann das Alter per se zu einer Androgendefizienz führt oder aber zu einer verminderten biologischen Wirkung an den Zielgeweben, einem Rezeptordefekt, und damit zum Verlust der Knochendichte, ist bisher nicht bekannt. Bei Männern überwiegen zugrunde liegende Erkrankungen, die zu einer Verminderung der Knochendichte führen, z. B. Glukokortikoidtherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, hyperthyreote Funktion, Magenoperation, Malabsorption und auch eine antiandrogene Therapie beim Prostatakarzinom. Als effektive Therapie wurden in verschiedenen Interventionsstudien wirksame Pharmaka bei der männlichen Osteoporose wie etwa die Bisphosphonate beschrieben, eine adäquate Vitamin-D-Versorgung vorausgesetzt.

Die Studie mit Alendronat bei Männern mit Osteoporose von Orwoll et al. konnte die Wirksamkeit dieses Bisphosphonats sowohl hinsichtlich Knochendichteerhöhung als auch Wirbelkörperfrakturrisikoreduktion bei Männern klar dokumentieren. Über einen jährlichen Knochenanstieg von etwa 3 % an der Wirbelsäule hinaus konnte ebenfalls eine Reduktion der Inzidenz an Wirbelkörperfrakturen festgestellt werden, allerdings erreich-

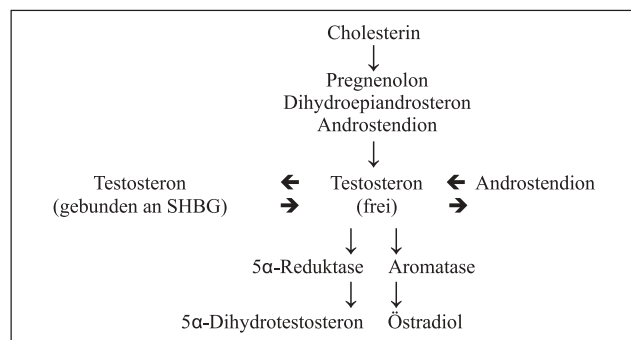


Abbildung 1: Hormonsynthese des Mannes: Testosteron und Androstendion werden in den Leydig-Zellen des Hodens produziert. Im Serum zirkulierendes Testosteron, die inaktive Form, ist an das SHBG („sexual hormone-binding globuline“) gebunden und wird durch 5 α -Reduktase und Aromatase in die aktive Form 5 α -Dihydrotestosteron, aber auch Östradiol metabolisiert. Nur etwa 2 % beträgt der Anteil des frei vorhandenen Testosterons im Serum.

ten die erhobenen Werte keine statistische Signifikanz [3]. Ein Drittel aller Männer hatte in dieser Studie ein subklinisches Testosterondefizit, jedoch konnte hier ein direkter Zusammenhang zur Knochendichte nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich zu Daten zur postmenopausalen Osteoporose liegen in der Literatur auch Studien über eine Parathormontherapie bei Männern mit Osteoporose vor. Orwoll et al. konnten bei Männern mit Osteoporose unter einer Therapie mit Teriparatid (rhPTH [1–34]) ein Ansteigen von Knochenformations- und -resorptionsmarkern sowie einen signifikanten Anstieg der Knochendichte nachweisen [4].

■ Knochenstoffwechsel beim alternden Mann

Die tägliche Produktion von Testosteron beträgt etwa 7 mg (Abb. 1). Langzeituntersuchungen von Stepan et al. zeigten bei gesunden, durch Gerichtsbeschluss kastrierten Männern

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Stefan Kudlacek, Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. J. Meran), A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9, E-Mail: abteilung.interne@bbwien.at

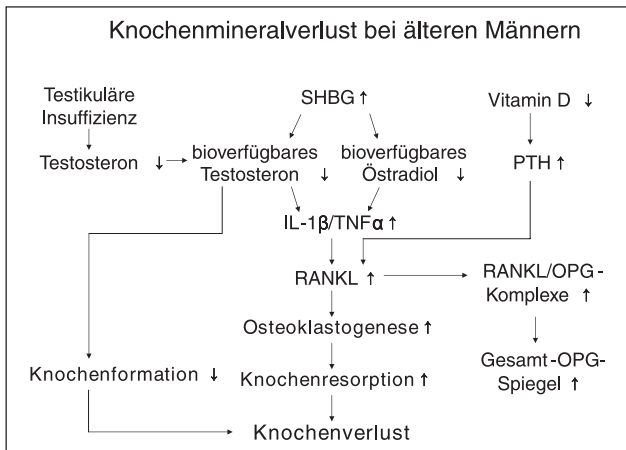


Abbildung 2: Hypothetisches Modell, bei dem die Kombination aus Testosterondefizit und vermindertem Vitamin D zur Knochenresorption, gefolgt von einem Verlust der Knochendichte und des individuellen Frakturrisikos führt (nach [6, 8]).

einen signifikanten Abfall der Knochendichte im Wirbelsäulenbereich [5]. Der Verlust der jährlichen Knochendichte bei diesen Männern betrug 7 % jährlich, vergleichbar mit Frauen in der Menopause mit deutlich erhöhtem Knochenumbau („fast looser“).

Ansonsten wird der jährliche lineare Verlust der Knochenmasse mit 0,3–1,2 %, entsprechend einem Gesamtverlust von 10 % bei Männern gegenüber Frauen mit Knochendichteverlusten von über 30 % von der maximalen Knochendichte („peak bone mass“), bewertet. Der günstige Einfluss auf das Knochenwachstum beruht auf einer direkten Wirkung auf die Osteoblasten; Mediatoren wie TGF-β („transforming growth factor β“), die Verringerung von IL-1 (Interleukin-1), dessen knochenresorptive Wirkung bekannt ist, und auch die Hemmung der Prostaglandin-E2-Synthese werden diskutiert [6, 7].

Eigene Ergebnisse bei einem Patientenkollektiv älterer Männer, das mittlere Alter betrug 82 Jahre, zeigten einen Zusammenhang zwischen Knochenstoffwechsel, Sexualhormonen und der Zytokinproduktion. Erwartungsgemäß fanden wir bei älteren Männern gegenüber einer jungen Vergleichsgruppe einen signifikanten Abfall der Spiegel des Gesamttestosterons und des freien Testosterons sowie einen Anstieg von „sexual hormone-binding globuline“ (SHBG) und luteinisierendem Hormon (LH). Die Serum-Östradiol-Spiegel waren zwischen jüngeren und älteren Männern statistisch nicht signifikant unterschiedlich, bemerkenswerterweise waren die Östradiolspiegel bei den älteren Männern höher als bei gleich alten postmenopausalen Frauen.

Analysen der intrazellulären Zytokinproduktion von Monozyten mittels Durchflusszytometrie haben ergeben, dass sich bei den älteren Männern ein signifikant erhöhter Prozentsatz an Monozyten, die sowohl für Interleukin-1β als auch für TNF-α positiv sind, findet. Bei den älteren Männern fanden sich weiters signifikant verminderte 25-OH-Vitamin-D-Spiegel, erniedrigte Osteokalzinspiegel sowie erhöhte Serumspiegel von Parathormon und CTX (c-terminales Telopeptid des Typ-1-Kollagens). In einer weiteren Untersuchung haben wir bei Männern ein signifikantes Ansteigen des Serum-Osteoprotegerins mit dem Alter beobachtet [8] (Abb. 2).

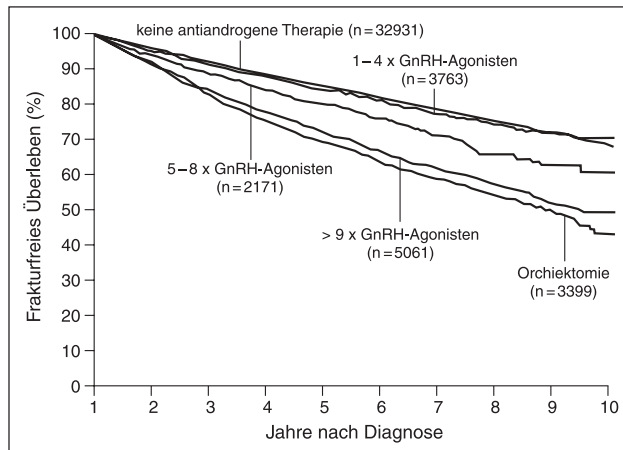


Abbildung 3: Das Frakturrisiko unter einer medikamentösen, hormonablativen Therapie ist dosisabhängig und in der Gruppe mit kontinuierlicher Anwendung vergleichbar mit einer chirurgischen beidseitigen Orchiectomie (Nachdruck aus [11], Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved).

Da Knochengewebe mehr Östrogen- als Testosteronrezeptoren besitzt, sind der knochenstimulierende Effekt beim Mann, eventuell durch Östradiol, und auch der Serum-Östradiol-Spiegel möglicherweise klinisch relevant [9]. Zusammenfassend lassen diese Daten auf eine erhöhte Knochenresorption im Rahmen der herabgesetzten Androgenproduktion schließen.

■ Androgensubstitution beim alternden Mann

Anderson et al. zeigten in einer 6-monatigen Untersuchung den positiven Effekt einer Androgen-Supplementation auf die vertebrale Knochendichte bei einer repräsentativen Zahl gesunder Männer [10]. Während des Behandlungszeitraumes erhielten die Männer 250 mg Testosteronester intramuskulär in zweiwöchigen Abständen.

Der Zuwachs der Knochendichte im Wirbelsäulenbereich von 5 % korrelierte erstaunlicherweise mit dem Serum-Östradiol-Spiegel und nicht mit der aktuellen Serumtestosteronkonzentration; beide waren etwa um über 40 % gegenüber den Ausgangswerten erhöht. Somit sind hinsichtlich des hormonellen Einflusses von Androgenen und Östrogenen auf den Knochenmetabolismus beim Mann mehr Fragen offen als geklärt. Allerdings erhofft man zusätzlich einen positiven Effekt auf die Muskelmasse, die Libido und auf das kardiovaskuläre System. Durch Verringerung des peritonealen Fettgewebes verbessert sich die Glukosetoleranz. Als Möglichkeiten der Androgensubstitution stehen die orale Testosteronsubstitution mit Andriol Testocaps® 40 mg, Testosteronimplantate, Testogel® sowie das intramuskulär applizierbare Testosteron als Dreimonatsspritze (Nebido®) zur Verfügung. Als strenge Kontraindikation gilt das Prostatakarzinom.

■ Induziertes Androgenentzugssyndrom bei hormonsensitivem Prostatakarzinom

Männer mit hormonsensitivem Prostatakrebs unter Hormonablation – medikamentös oder durch Orchiectomie – haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose. Durch stetigen Verlust der Knochendichte erhöht sich die Frakturwahrscheinlichkeit

signifikant [11] (Abb. 3). Unter der gängigen Androgenblockade mit den so genannten LHRH-Analoga, die vierteljährlich injiziert werden, kommt es zur massiven Senkung des Testosteron-Serum-Spiegels, einer chemischen Kastration. Die bisher wenig beachtete Sonderform der Osteoporose beim Mann mit Prostatakarzinom scheint durch eine moderne, gezielte, medikamentöse Therapie nachweislich beeinflussbar. Bicalutamid blockiert den Androgen-Rezeptor kompetitiv und inhibiert das Tumorstadium im Prostatagewebe. Sieber et al. publizierten eine Studie zur Wirksamkeit einer Behandlung mit Bicalutamid alternativ zu einer medikamentösen Kastration [12]. Patienten (n = 103) im Alter zwischen 53 und 90 Jahren wurden mit lokalisierten Tumoren (T1–T4, Nx, M0) aufgenommen. Eine Gruppe erhielt 150 mg Bicalutamid täglich, die andere eine medikamentöse Kastration plus LHRH-Antagonist. Nach 96 Wochen zeigte sich bei den Patienten, die Bicalutamid eingenommen hatten, eine Zunahme der Knochendichte von 2,42 % in den Lendenwirbelkörpern und von 1,13 % am Schenkelhals. Dagegen war ein Verlust der Knochendichte bei medikamentöser Kastration plus LHRH-Antagonist bei 5,4 % bzw. 4,39 % evident. Das Nebenwirkungsspektrum unter Bicalutamid bestand aus Brustschmerzen und Gynäkomastie. Bicalutamid (Casodex® 150 mg) ist in Österreich für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasiertem Prostatakarzinom, bei denen eine chirurgische Kastration als ungeeignet erachtet wird, zugelassen. Da unter Bicalutamid-Therapie der Androgenspiegel im Serum erhalten bleibt, aber die Rezeptoren blockiert sind, ist das Nebenwirkungsprofil wie Osteoporose, Abnahme der Muskelmasse und Leistungsfähigkeit, Verlust der Libido etc. deutlich geringer ausgeprägt als bei sonstiger Androgenblockade.

Durch Zunahme an alten Patienten mit Prostatakarzinom sollte eine medikamentöse Prävention bei einem entsprechenden Risikokollektiv mit verminderter Knochendichte zukünftig vermehrt erfolgen. Die Abnahme der Knochendichte bei hormonablativer Chemotherapie bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom ist derzeit gesichert sowie auch die damit verbundene Zunahme des Frakturrisikos besonders im ersten Jahr der Therapie. Aufgrund von Daten aus mehreren Studien kann ein Knochendichteverlust von 1,8–6,5 % am Schenkelhals und 2–8 % an der Wirbelsäule geschätzt werden [13]. Derzeit existieren Untersuchungen mit Pamidronat und Zoledronat, eine rezente Arbeit beschreibt einen positiven Effekt mit wöchentlichem Alendronat [14]. Die Daten von Smith et al. wurden bereits von mehreren Arbeitsgruppen bestätigt, wo der Knochendichtezuwachs von 7,8 % an der Wirbelsäule nach 12 Monaten unter hormonablativer Therapie mit Zoledronat alle 3 Monaten im Vergleich zu Placebo dokumentiert ist. War bisher die Gabe von 4 mg Zoledronsäure alle 3 Monate der Standard, zeigen neuere Untersuchungen einen gleichwertigen Effekt mit einer einmaligen jährlichen Applikation [15]. Die

Biomarker waren erwartungsgemäß supprimiert. Aufgrund der bereits konsistenten Daten wird eine präventive, osteoprotektive Therapie für das Prostatakarzinom in Konsensuspapieren bereits empfohlen [16].

Zusammenfassend ist der Verlust von Knochendichte und Verminderung der Androgene gesichert. Unsicherheit besteht über den Zeitpunkt und Modus der Applikation. Richtlinien für die Indikation einer Androgensubstitution im Alter gibt es nicht, vielfach richtet sie sich nach der Klinik des Patienten. Die hormonablative Therapie bei Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom führt beim Mann zu einer relevanten Abnahme der Knochendichte besonders im ersten Therapiejahr. Mehrere klinische Studien belegen die Wirkung einer Prävention mit Bisphosphonaten.

Literatur:

1. Kudlacek S, Resch H, Pietschmann P, Willvonseder R. Hormones and osteoporosis in the aging male. *Aging Male* 1999; 2: 145–50.
2. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116: 1186–94.
3. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler M, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604–10.
4. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17.
5. Stepan J, Lachmann M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink D. Castrated men exhibited bone loss. Effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodelling. *J Clin Endocr* 1989; 69: 523–7.
6. Pietschmann P, Gollub E, Brosch S, Hahn P, Kudlacek S, Willheim M, Woloszczuk W, Peterlik M, Tragl KH. The effect of age and gender on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells and markers of bone metabolism. *Exp Gerontol* 2003; 38: 1119–27.
7. Pietschmann P, Kudlacek S, Grisar J, Spitzauer S, Woloszczuk W, Willvonseder R, Peterlik M. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 444–51.
8. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone* 2003; 32: 681–6.
9. Green CC, Hoeg Soerensen T, Fink Eriksen E. Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 697–701.
10. Anderson F, Francis R, Peaston R, Wastell H. Androgen therapy in eugonadal men with osteoporosis – effects of 6 months on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 472–8.
11. Shahinian V, Kuo Y, Freeman J, Goodwin J. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154–64.
12. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2272–6.
13. Smith M, Boyce S, Moyneur E, Duh M, Raut M, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 136–9.
14. Greenspan S, Nelson J, Trump D, Resnick N. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 416–24.
15. Michaelson M, Kaufman D, Lee H, McGovern F, Kantoff P, Fallon M, Finkelstein J, Smith M. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1038–42.
16. Body J, Bergmann P, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer J, Goemaere S, Reginster J, Rozenberg S, Kaufman J. Management of cancer treatment – induced bone loss in early breast and prostate cancer – a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1439–50.

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](#)