

DHEA UND EXTRAGONADALER ALTERSHYPOGONADISMUS

Fitness für Sie und Ihn

Klinik des Androgenmangels

Die wichtigsten Androgene

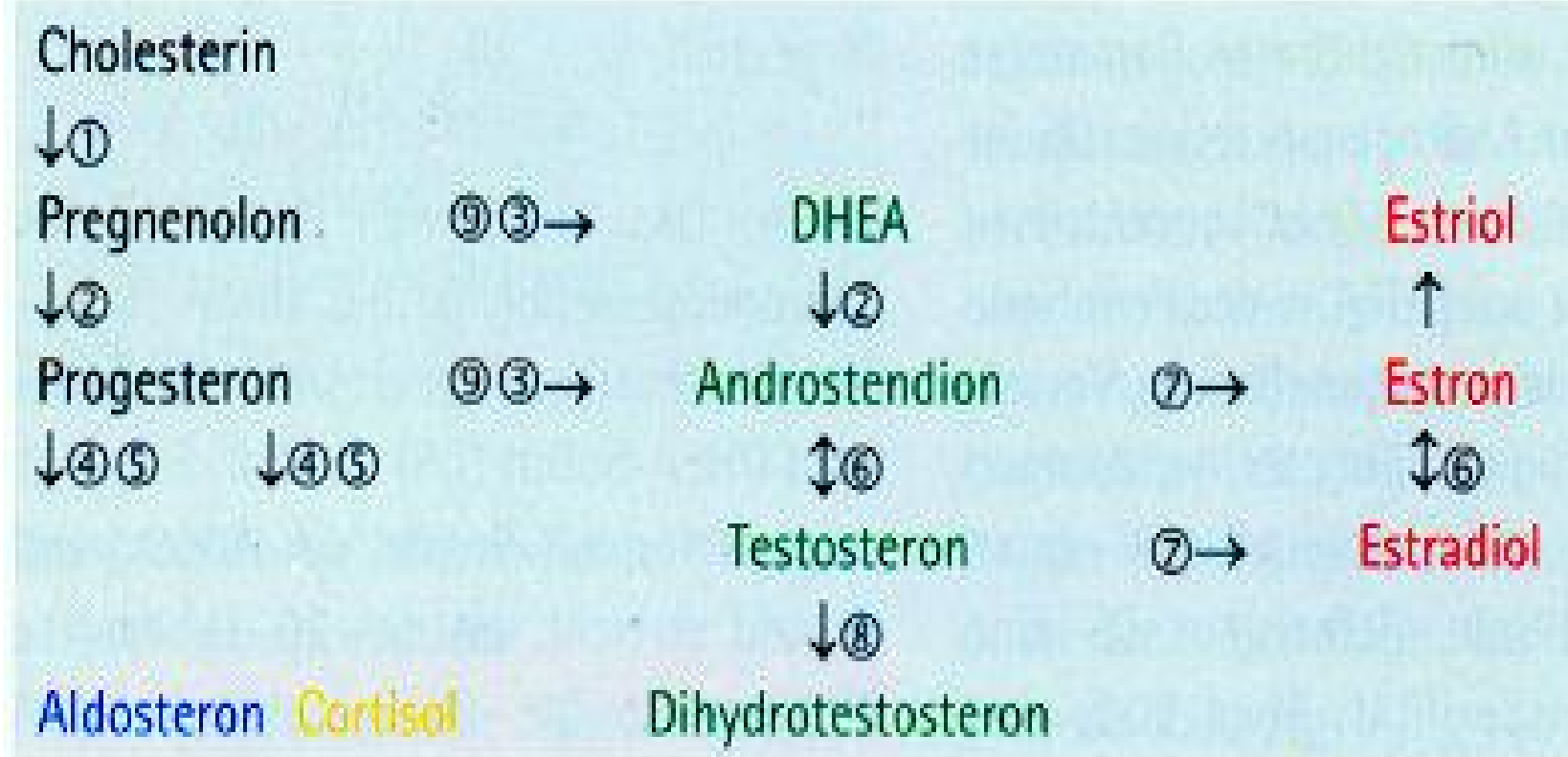


Abb. 1: Flussdiagramm von Steroidhormonen

HORMONE der Nebennierenrinde. Blau: Mineralokortikoid; Gelb: Glukokortikoid; Grün: Androgene; Rot: Östrogene (ENZYME: ① 20,22-Desmolase; ② 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase; ③ 17,20-Desmolase; ④ 21-Hydroxylase; ⑤ 11 β -Hydroxylase; ⑥ 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (17 β -HSD); ⑦ Aromatase; ⑧ 5 α -Reduktase; ⑨ 7 α -Hydroxylase)

Biologische Androgenstärke

DHEA

< Androstendion

< Testosteron

< Dihydrotestosteron

Klinische Symptomatik des Mangels

- ▣ chronische Müdigkeit
- ▣ körperlicher und geistiger Leistungsabfall
- ▣ nachlassende Gedächtnisfunktion
- ▣ Stressintoleranz
- ▣ Immunschwäche
- ▣ Libidoverlust
- ▣ Fettstoffwechselstörungen
- ▣ viszerale Fettvermehrung
- ▣ Anämie
- ▣ trockene Haut
- ▣ Muskel- / Hautatrophie
- ▣ nachlassende Körperbehaarung
- ▣ Arthrose
- ▣ Osteoporose
- ▣ bei Männern zusätzlich Schwitzen und Depressivität
- ▣ erektile Dysfunktion

Grund:

Ein Androgenabfall führt nachfolgend zum Abfall der Östrogene.

Das kann bei Frauen solange maskiert werden, bis die zyklische Östrogenproduktion zum Erliegen kommt.

Ursachen des Androgenmangels im Alter

- ▣ Androgenverlust durch
 - Verminderte Steroidvorstufen und / oder nachlassende Metabolisierung zu Androgenen im ZNS und der Peripherie
- ▣ Hauptursachen
 - Adrenopause (NNR) – Leithormon DHEA-S
 - Gonadopause – Leithormon Mann: Testosteron
 - Frau: Östradiol

Differenzialdiagnosen

Tab. 2: Androgenmangel im Alter – Ursachen

Androgenmangel im Alter – Ursachen

Adrenopause

DHEA-S ↓

Gonadopause

Testosteron ↓

a) hypergonadotrop

- altersbedingt -

b) eu-/hypogonadotrop

- belastungsbedingt -

c) negativer LH-Feedback durch
erhöhte Östrogene beim Mann

- metabolisch bedingt -

Extraglandulär

Periphere Metabolisierung verändert

- Adipositas, SHBG, Aromatase -

▣ Primärer Hypogonadismus

- alterungsbedingt
 - bei der Frau abrupter
 - beim Mann langsam
 - hypergonadotroper Hypogonadismus

▣ Sekundärer Hypogonadismus

- belastungsbedingt
- Stress: psychisch wie physisch
 - Folge: Störung der hypothalamischen Pulsatilität von GnRH → Abfall von LH und FSH → Gonadeninsuffizienz

▣ Wann kommt es zu erhöhten Östrogenspiegeln beim Mann?

- z.B. bei viszeraler Adipositas
 - hypergonadotroper Hypogonadismus → GnRH ↓
 - FSH, LH ↓ : Gynäkomastie .

Gonadotropinstatus

- ▣ LH, FSH, PRL
 - Hypergonadotroper Blutspiegel:
 - Frauen:
 - ▣ periovulatorisch ist $LH > FSH$
 - ▣ Klimakterisch / postmenopausal $FSH > LH$
 - Männer:
 - ▣ LH und FSH verlaufen parallel

- ▣ Cave:
 - Falls das LH niedrig ist, sollte bei beiden Geschlechtern eine Prolaktinbestimmung erfolgen.

Cortisol, Östrogene, Leptin, SHBG, freies Testosteron

- ▣ Die Cortisolbestimmung
 - dient zur Unterscheidung der Adrenopause von einer NNR-Insuffizienz.

- ▣ Hohes Östradiol und Östron
 - findet sich bei Überaktivität der Aromatase ,
d.h. bei Störungen des Metabolismus
 - ▣ Adipositas
 - ▣ Leberverfettung (SHBG↓, Leptin↑)
 - ▣ Zinkmangel
 - ▣ Alkoholismus
 - ▣ Gabe natürlicher Östrogene
(Phytoöstrogene, z.B. Sojaprodukte)

Freies Testosteron

- ▣ Nur 2 -3% des peripheren Testosterons sind biologisch aktiv.
- ▣ → das Gesamttestosteron wird beeinflusst durch die Bindungskapazität von SHBG und Albumin.
- ▣ → mit zunehmendem Alter gewinnen Transportproteine und hepatische Funktion an Bedeutung.

SHBG

- ▣ Anstieg durch:
 - HGH-Mangel
 - Hyperthyreose
 - Leberzirrhose
 - Östrogene

- ▣ Abfall durch:
 - Androgene
 - Hypothyreose
 - Östrogenmangel
 - Insulinresistenz
 - Fettleber

DHEA, DHEA-Sulfat

- DHEA ist das Leithormon der adrenalen Androgensekretion (90% organspezifisch).
- hat eine kurze ($T^{1/2}$)
- DHEA-S hat eine längere ($T^{1/2}$) und ist 1000 x höher konzentriert als DHEA.

Tab. 4: Hormonstatus bei Androgenmangel

Hormonstatus bei Androgenmangel		
Gonadopause	LH (+FSH)	Männer
	FSH (+LH)	Frauen
	Testosteron (freies), Östradiol (E2)	
Adrenopause	DHEA-S, Cortisol	
Metabolismus	Östron (E1)	
	SHBG	
	Leptin	

Adrenopause (AP)

Definition:

Altersinvolution der Nebennierenrinde
= partielle NNR-Insuffizienz, da Cortisol nicht mitbetroffen ist.

DHEA ist das Leithormon der adrenalen Androgensekretion.

Mit absinkenden Werten kommt es zum Absinken von

Androstendion

Östron

Testosteron

Östradiol

DHT

Leitsymptom: Vitalitätsmangel

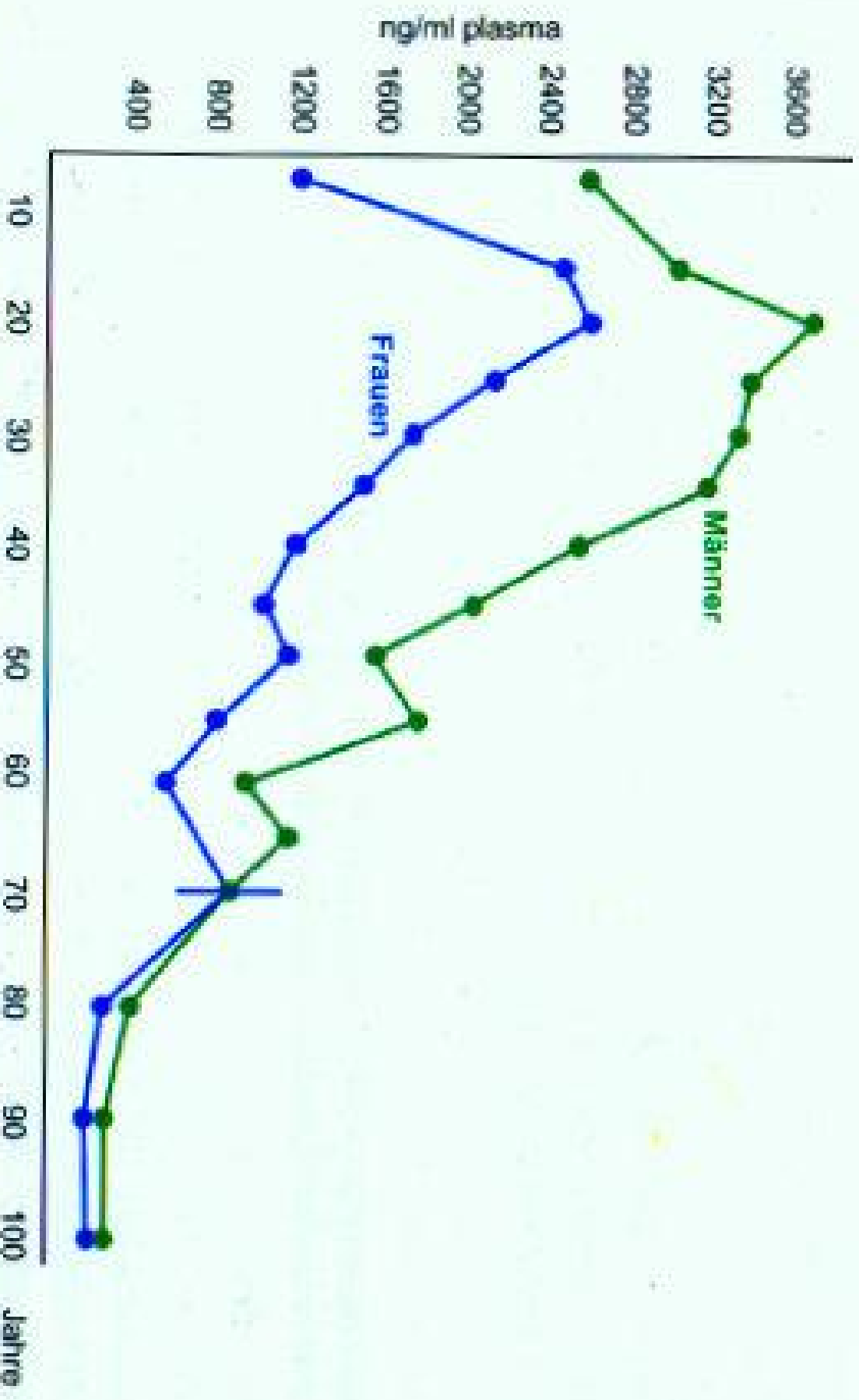


Abb. 2: DHEA-Sulfat als Leithormon der Adrenopause: Periphere Blutspiegel bei gesunden Männern und Frauen im Verlauf des Lebens (modifiziert nach Drentreich et al. 1984)

Hyperkortizismus

- ▣ Die Adrenopause betrifft den Cortisolspiegel nicht gleichermaßen wie die Androgene
- ▣ → relativer Hyperkortizismus
= hochnormales bis normales Cortisol bei erniedrigtem DHEA-S.

Symptome:

altersassoziierte Hypertonie

Immunschwäche

Osteoporose

Ungeduld

- ▣ Die Unterscheidung von alterstypischer Adrenopause und NNR- Insuffizienz erfolgt durch morgentliche Cortisolbestimmung.
- ▣ Ein ACTH-Stimulationstest ist nicht erforderlich.

- ▣ Cave
 - Beim Burnout-Syndrom sind DHEA-S und Cortisol stark erniedrigt

Hormonprofil der Adrenopause

Blutprobe morgens

- ▣ DHEA
- ▣ DHEA - S

- ▣ Androstendion
- ▣ 17-Hydroxyprogesteron
- ▣ Östradiol

Substitution der Adrenopause mit DHEA

- ▣ Yen, Morales et. al. haben 1994 die orale Substitution eingeführt. Sie zeigten, dass mit einer täglichen Dosis von 50mg DHEA bei Männern und Frauen die Blutspiegel von DHEA und DHEA-S vollständig sowie deren Metaboliten partiell ausgeglichen werden.
- ▣ Das führt innerhalb weniger Monate zur Verbesserung
 - der Muskel-Fett-Relation
 - der Kraftentwicklung
 - des Immunsystems
 - der mentalen und körperlichen Vitalität
- ▣ Ziel: 4-5 $\mu\text{g}/\text{ml}$
 - ▣ Kontrolle stets mittags, d.h. 3-5 Stunden nach DHEA-Einnahme

Tab. 6: DHEA-Gabe bei Männern mit Adrenopause †

DHEA-Gabe bei Männern mit Adrenopause		
Dosis oral	15-100 mg morgens meist 50 mg	
Kontrolle	3-5 Std. nach DHEA	
Ziel Plateauwert im Blut	4,0-5,0 µg/ml DHEA-S	
Replacement	DHEA-S	100% (Peak)
	Testosteron	20%
	Androstendion	75%
	E1	80%
	E2	80%

Römmler A, Hormonzentrum München 1999

Hochdosistherapie

- 50-200 mg DHEA/Tag zeitigen Erfolge bei
- Chronischer Polyarthrit
- Kollagenosen
- Autoimmunerkrankungen wie z.B. Lupus erythematodes

Substitution bei vollständiger Gonadopause (Postmenopause)

- ▣ Bei Frauen zusätzlich Östradiol und Progesteron transdermal
- ▣ Für Männer wie Frauen gilt:
 - Die DHEA-Substitution betrifft nur den adrenalen Anteil eines Testosteron- oder Androstendionmangels.

Kontrollen

nach 4-5 Wochen und

nach 3-6 Monaten wegen der eventuellen Kumulation von DHEA-S

Klinische Wirkungen

- ▣ Molekularbiologie:
 - DHEA ist ein pleiotropes Hormon, d.h. Wirkung durch sich selbst und durch seine Metaboliten.

Tab. 8: Pleiotropes DHEA: Molekularbiologie I

Pleitropes DHEA: Molekularbiologie I	
Sexualhormon	Präkursor für Androgene+Östrogene Stimulator für IGF1 + hGH und für β -Adrenorezeptoren (Adipozyt)
Neurotransmitter	Gedächtnis: Stimuliert NMDA-Rezeptoren Emotionen: Moduliert GABA _A -Rezeptoren Stresstoleranz: Antagonisiert ACTH + Cortisol

IGF1= Insulin-like Growth Factor; hGH= human Growth Hormone; NMDA= N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptor; GABA= Gammaaminobuttersäure-Rezeptor; ACTH= Adrenocorticotrophes Hormon

Tab. 9: Pleiotropes DHEA: Molekularbiologie II

Pleitropes DHEA: Molekularbiologie II	
Lipidregulator	Senkt Lipogenese: hemmt Glucose-6-P-Dehydrogenase; vermindert NADPH (Redox) Fördert Lipolyse: Fettsäuren zur Thermogenese; stimuliert β -Adrenorezeptoren
Anti-Oxidator	Moduliert in Mitochondrien: Elektronenfluss (NADPH); Carboxylphosphatsynthase NADPH-Reduktase (Ubichinon)
Immunmodulator	Lymphozyten: Konversion T-H1 / T-H2; moduliert Interleukine und Interferon; antagonisiert Cortisol

NADP= Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat

Testosteron oder DHEA

- ▣ Für beide Geschlechter ist der adrenale Androgenverlust (DHEA, DHEA-S) prozentual bedeutsamer als der des gonadalen Testosterons.
- ▣ Der geringeren biologischen Potenz des adrenalen Androgens wird durch 1000-10000fach höhere Konzentration begegnet sowie durch seine pleiotrope Wirkung.

- ▣ **Warum zunächst DHEA und erst anschließend ggf. Testosteron ausgleichen?**
 - Während des Älterwerdens ist das adrenale Androgendefizit (DHEA) stärker ausgeprägt als das gonadale.
 - Durch DHEA wird die Androgensynthese eingeleitet.

Substitution der androgenen Gonadopause der Frau

- ▣ NNR und Ovar produzieren jeweils 50% des peripheren Testosterons inklusive der extraglandulären Aromatisierung.
- ▣ Nach Ausgleich der Adrenopause besteht postmenopausal noch ein Testosteron- und Androstendiondefizit das ausgeglichen werden sollte.

- ▣ Falls nach DHEA-Gabe noch
 - ▣ Vitalitätsdefizit
 - ▣ reduzierte Libido
 - ▣ trockene Hautvorliegen, Gabe von Androgen. Voraussetzung ist ein ausreichender Östrogenausgleich.

Tab. 7: DHEA-Gabe bei Frauen mit Adrenopause

DHEA-Gabe bei Frauen mit Adrenopause

Dosis oral meist	5-50 mg morgens 10-15 mg	
Kontrolle	3-5 Std. nach DHEA	
Ziel - Plateauwert im Blut	1,8-2,8 µg/ml	
Replacement	DHEA-S	100% (Peak)
	Testosteron	50%
	Androstendion	65%
	E1	40%
	E2	15%

Römmler A, Hormonzentrum München 1999

Tab. 12: Androgen-Substitution bei Frauen

Androgen-Substitution bei Frauen – Auswahl –		
Depot		
Gynodian	Estradiolvalerat 4 mg; Prasteronenantat 200 mg (DHEA)	1 ml i.m., 4-wöchig
Androfemon	Estradiolvalerat 4 mg; Testosteronenantat 90 mg (+ zyklisch Gestagene)	1 ml i.m., 4-wöchig
Tabletten		
Andriol	Testosteronundecanoat 40 mg/Tbl.	alle 2-3 Tage
Proviron/Vistimon	Mesterolon 25 mg/Tbl.	½ Tbl, alle 2 Tage
Gel		
Testogel/Androgel	Testosteron (Frankreich/USA)	1-2 täglich
Testosteron	1%-Gel (receptura GmbH)	täglich
Andractime	Androstanolon 1-3% (DHT-Derivat)	täglich
Tabletten		
DHEA	Dehydroepiandrosteron 5-25 mg/Kapsel	oral täglich
Androstendion	Androstendion 25 mg/Kapsel	oral täglich

Überdosierung bzw. überhöhte Androgenspiegel

führen bei Frauen zu

- Akne
- Hirsutismus
- tieferer Stimme
- Klitorishypertrophie
- muskulärer Hypertrophie (auch kardial)
- Polycythämie

Substitution der Gonadotropine beim Mann

- ▣ NNR: 20% des Testosterons
- ▣ Testes: 80% des Testosterons
- ▣ Ein ausgeprägter morgendlicher Testosteronmangel ist gonadal bedingt.
- ▣ Bestimmung von
 - FSH
 - LH
 - PRL
 - Östron
 - Östradiol
 - T_g
 - T_f
 - SHBG

Folgende Konstellationen sind möglich

- ▣ Hypothalamische Down-Regulation = FSH ↓.
- ▣ Prolactin- oder E₂-Erhöhung mit nachfolgender LH-Suppression = Gonadeninsuffizienz
- ▣ LH- und FSH-Erhöhung
=alterstypische Leydigzell-Insuffizienz

Androgensubstitution

Tab. 13: Androgen-Substitution bei Männern

Androgen-Substitution bei Männern – Auswahl –		
Depot		
Testosteron-/ Testoviron- T-undecanoat	Testosteronenantat 100–250 mg 1000 mg	i.m., 2–4wöchig i.m. alle 2 Mon.
Tabletten		
Andriol Proviron/Vistimon	Testosteronundecanoat 40 mg/Tbl. Mesterolone (Methyl-DHT) 25 mg/Tbl.	oral, täglich oral, täglich
Pflaster		
Testoderm Androderm	Testosteron 10/15 mg (4/6 mg Freisetzung) Testosteron (Enhancer)	skrotal, täglich transkutan
Gel		
Testogel/Androgel Testosteron Andractime	Testosteron (Frankreich/USA) 5%-Gel (receptura GmbH) Androstanolon (DHT-Derivat)	täglich täglich täglich
Kapseln		
DHEA Androstendion	Dehydroepiandrosteron 50 mg/Kapsel Androstendion 100/200 mg/Kapsel	oral, täglich oral, täglich

Tab. 14: Altersbefunde bei Männern und ihre Veränderungen durch Substitution mit Testosteron

Befunde bei älteren Männern	Veränderungen durch Testosteron	
Muskelmasse	↓	↑
Muskelkraft	↓	↑
Fettmasse	↑	↓
Knochenmasse	↓	↑
Frakturrate	↑	↓
Libido	↓	↑
Erektile Dysfunktion	↓	☐
Lebensqualität	↓	↑

↓ Abnahme; ↑ Zunahme; ☐ unverändert. Rot: ungünstige Entwicklung; Grün: günstige Entwicklung; Gelb: ungünstige Stagnation. Quellen: Basaria u. Dobs 2001; Snyder et al. 1999, 2000; Tenover 1999. Hormonzentrum München

Cave!

- ▣ Bestehen beim Mann schon vorab erhöhte Östrogene, können diese unter aromatisierbaren Androgenen wie Testosteron weiter ansteigen:
 - → Gynäkomastie
 - Libidoabfall
 - Zunahme des viszeralen Fettes

Fazit

- ▣ DHEA als Leithormon der Adrenopause wird bei uns absolut unterschätzt und hierzulande nur als Nahrungsergänzungsmittel bzw. „Lifestyle-Substanz“ gesehen.
- ▣ Es nimmt jedoch eine Schlüsselposition im Sexualhormon-Stoffwechsel ein und sollte bei Defiziten und der entsprechenden Symptomatik ausgeglichen (überphysiologisch?) werden.

Quelle:

Alexander Römmler, Alfred S. Wolf (Hrsg.):

Anti-Aging Sprechstunde

congress compact verlag Berlin

2003