Testosteron-Mangel Stoffwechsel, Herz, Psyche & Knochen

www.DerEndokrinologe.ch

Good News
Bad News

www.DerEndokrinologe.ch

„Wer sich als Knabe kastrieren lässt, lebt 13 Jahre länger – fragt sich nur wofür?“

Genetiker Steve Jones, Das Weltwoche-Gespräch Aus Ausgabe 43/05, *Die Weltwoche*

“Add life to years,

not just (!) years to life”

Take Home Message 1
rate-of-living Theorie

- Alterung und Tod wird verursacht durch die Akkumulation irreparabler Schäden an Zellen und Geweben
- Entsprechende Reparaturen verschlingen Energie
- Die maximal verfügbare Reparatur-Energie ist möglicherweise für ein physiologisches System evolutiv fixiert

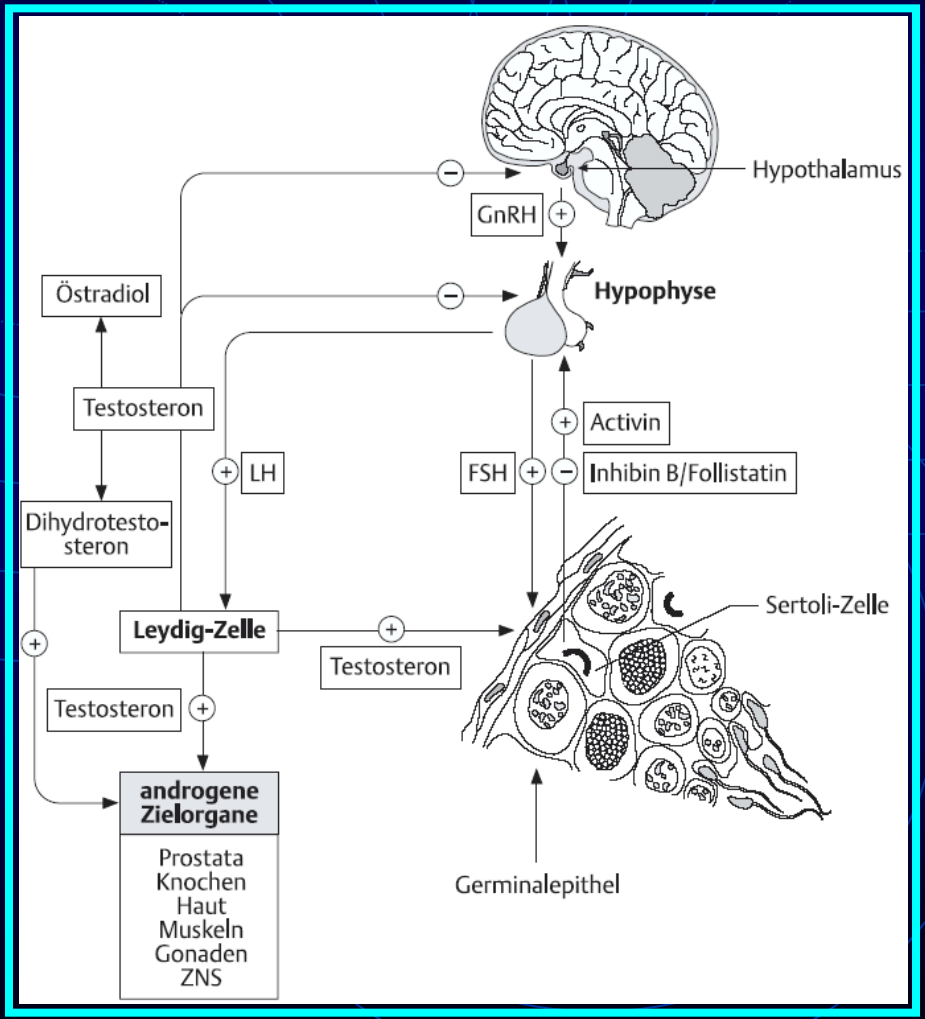
Take Home Message 1
rate-of-living

- Hohe Metabolismus-Energie (metabolische Rate, Grundumsatz) vermindert Kapazität für Reparaturen
- Testosteron wirkt aktivierend (Zielkonflikt Lebensqualität, -Länge)
- Kalorienrestriktion / kalorische Restriktion für bei Primaten zur Verlängerung des Lebens

“Add testosterone to years,

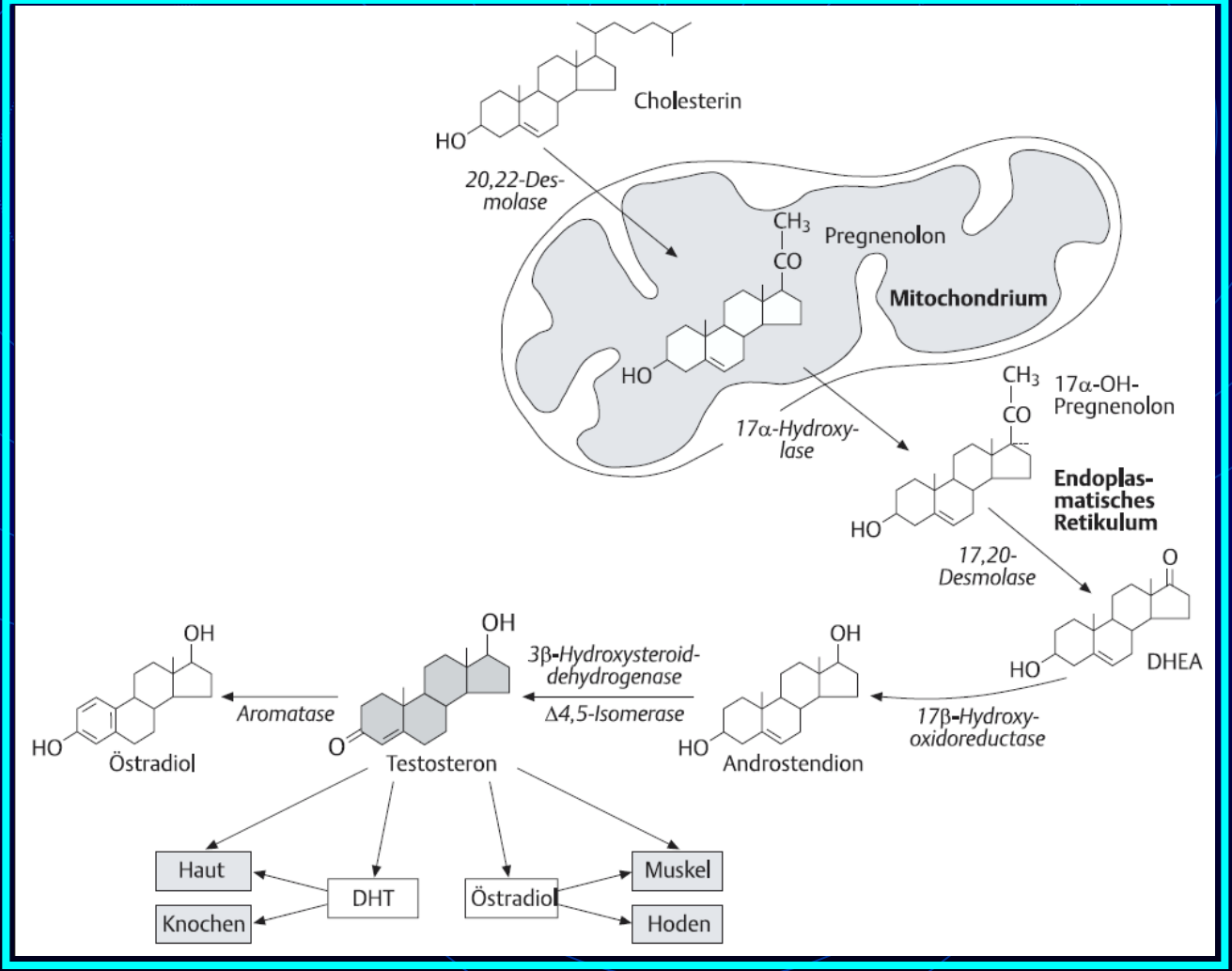
not just (!) years to life”

Hormonstoffechsel des Mannes



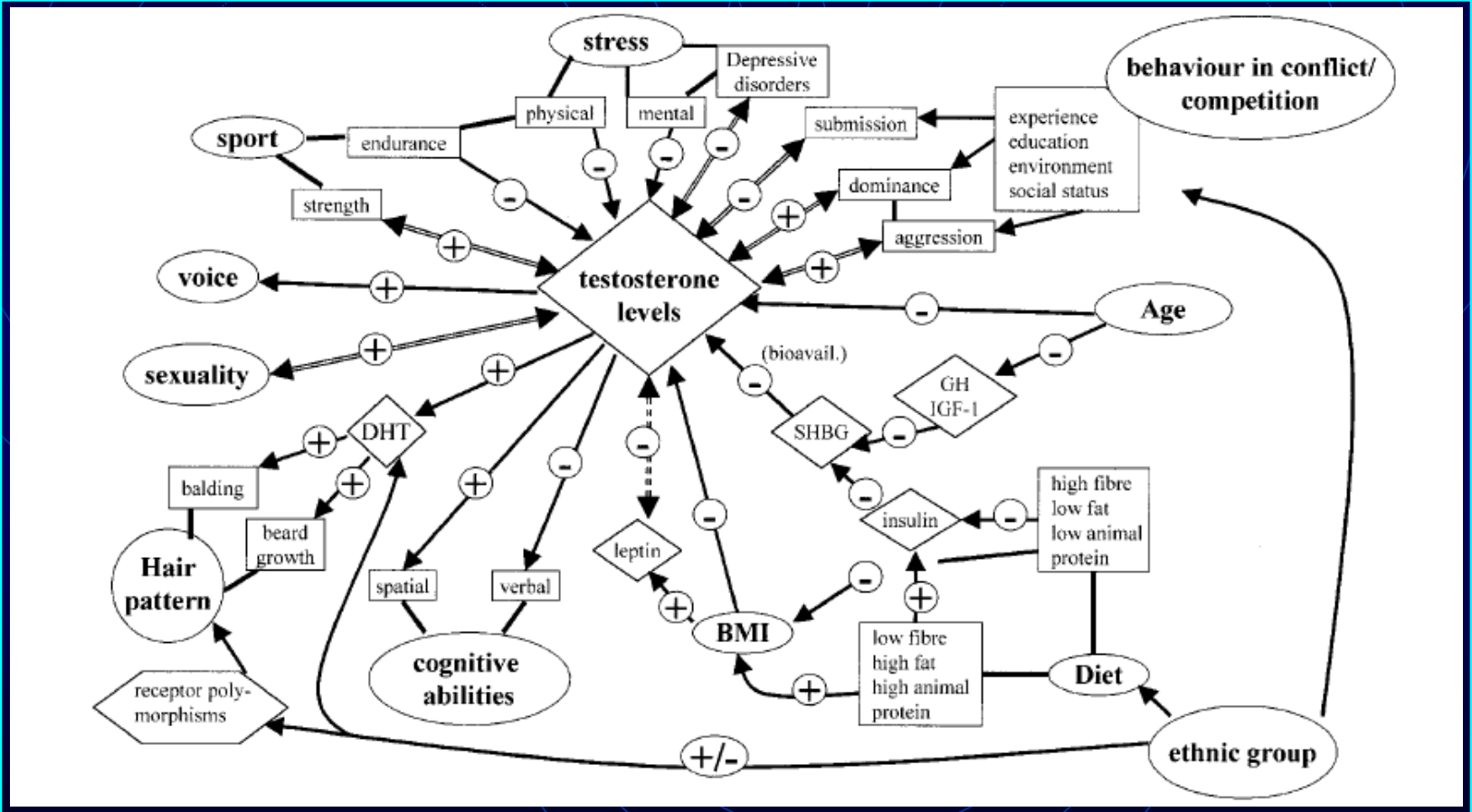
Jacobi, Anti-Aging bei Männern (ISBN 3131390816), © 2004 Georg Thieme Verlag Heufelder, Kap 16, S. 122 ff

Testosteron Biosynthese



Jacobi, Anti-Aging bei Männern (ISBN 3131390816), © 2004 Georg Thieme Verlag
Heufelder, Kap 16, S. 122 ff

Mechanismen der Testosteron Regulation



Zitzmann, *Eur J Endocrin* (2001) 144 183-197

Stereotypen Testosteronspiegel

hoch

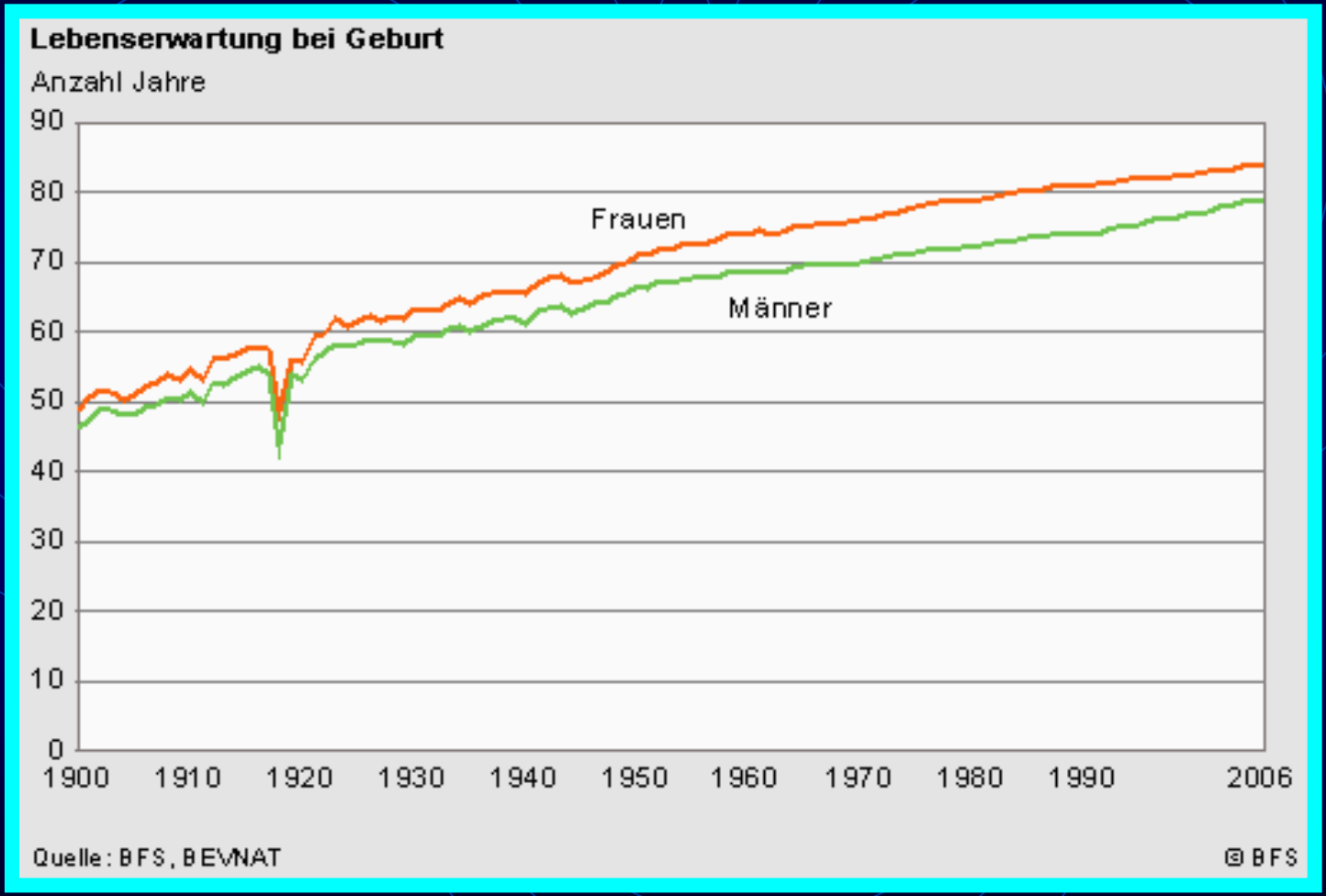
niedrig

Take Home Message

- LH reguliert T, FSH die Spermiogenese
- LH, FSH, Spermien/Inhibin sind in Biofeedback eingebunden
- Cholesterin dient als Ausgangssubstanz für die T-Produktion (Steroidhormone allg.)
- Stress vermindert T, Testosteron seinerseits macht robuster (Stress-resistenter)

Altern und Testosteron (kardio-vaskuläres System)

Lebenserwartung in der Schweiz
80.1 vs 84.5



„Wer als Mädchen in der CH geboren wird, lebt 4.4 Jahre länger, fragt sich nur wofür?“

Bruno Müller, spätabendliche Nachdenkstunden

Hormonelles Altern

Schrittmacher des Alterns ?

Hypophyse

GH ↓

IGF-1 ↓

Somatopause

LH / FSH ↓

E_2 ↓ / T ↓

Menopause / Andropause

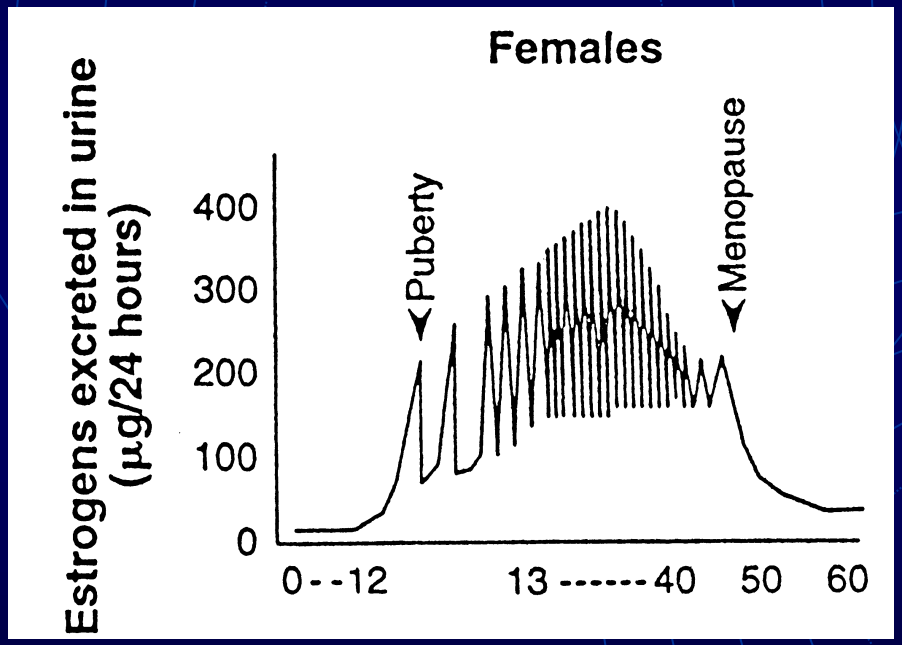
ACTH =

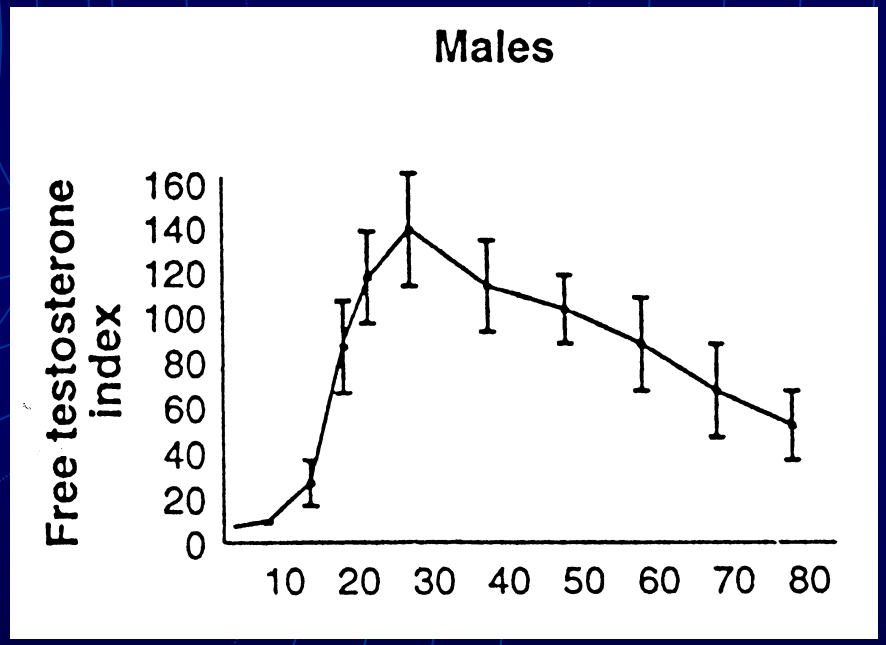
DHEA ↓

Adrenopause

Lamberts et al, *Science 1997*; 278:419

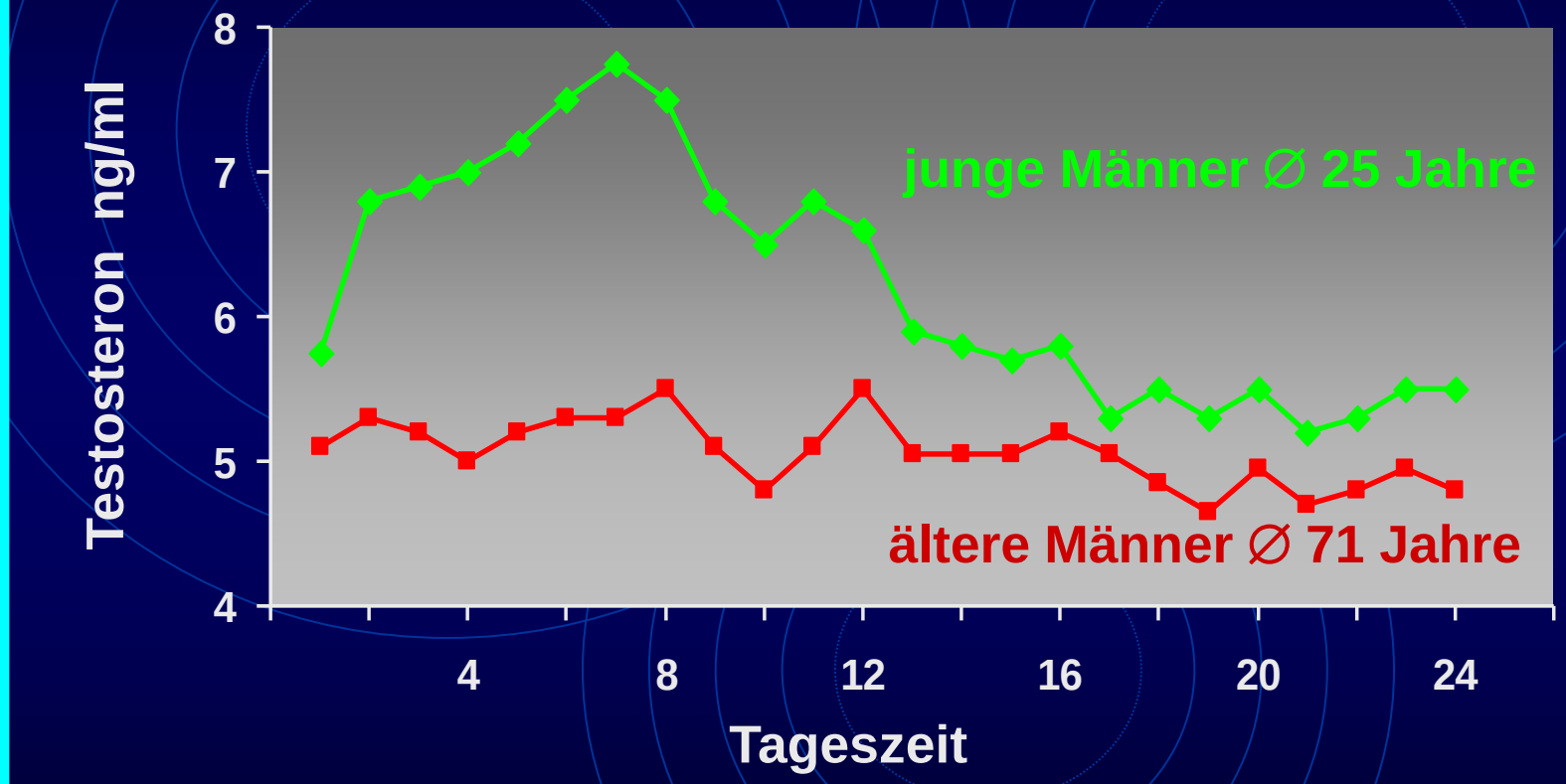
„Menopause - Andropause“





Lamberts et al, *Science 1997*; 278:419

Tageszeitliche Schwankungen des Testosterons



Bremner et al, *J Clin Endocrinol Metab 1983;* 56: 1278

Hormonale Veränderungen beim alternden Mann

• Totales Testosteron	normal / ↓
• freies Testosteron	↓↓
• Sexhormon binding Globulin (SHBG)	↑↑
• Luteotropes Hormon (LH)	normal / ↓
• Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	normal / ↑

Altersassoziierte klinische Veränderungen

- Antriebslosigkeit, Vitalität ⇓, allgemeines Wohlbefinden ⇓
- Depression, kognitive Funktion ⇓
- Nervosität, Schlafstörungen, Hitzewallungen
- Libido ⇓, sexuelle Erregbarkeit ⇓
- erektile Dysfunktion (?)
- Muskelkraft ⇓, Muskelmasse ⇓
- Fettmasse (v.a. visceral) ⇑
- Knochendichte ⇓

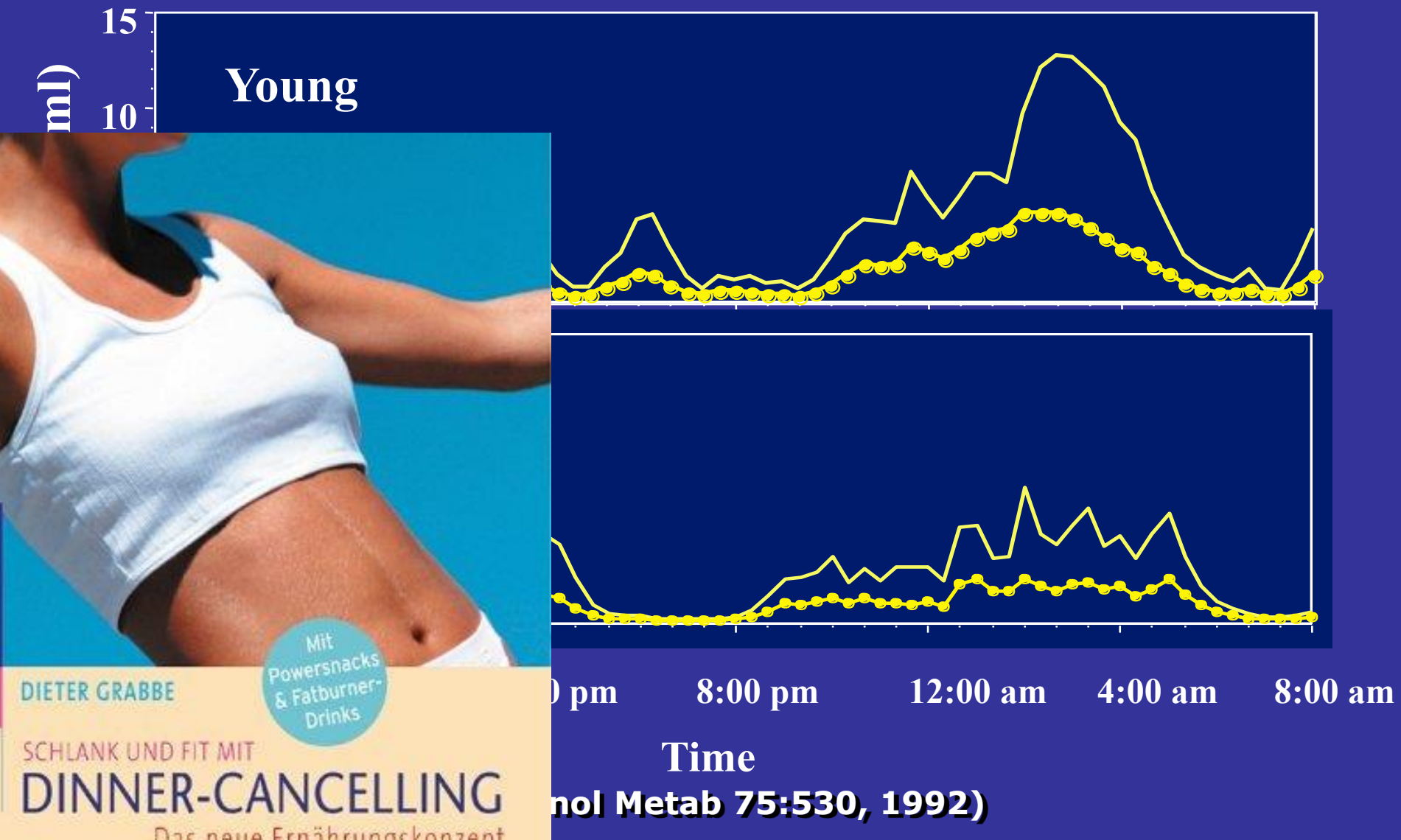
Testosteronwirkungen und -Mangelerscheinungen (1)

Organ	Physiologische Wirkung	Auswirkung von Mangel
Muskel	Muskelmasse ↑	Muskelmasse ↓
Körperfett		viszerale Fettmasse ↑
Knochen	Knochenmasse und -dichte ↑	Knochenmasse ↓ Osteoporoserisiko

Take Home Message

- Im Alter nehmen die Konzentrationen wichtiger anaboler Hormone ab, wir werden geschwächt (T, DHEA-S, Wachstumshormon)
- T sinkt ab 30/35 Jahren 1% pro Jahr
- Chronobiologie ändert: tageszeitliche Schwankungen verschwinden

Wachstumshormon, tageszeitliche Schwankungen

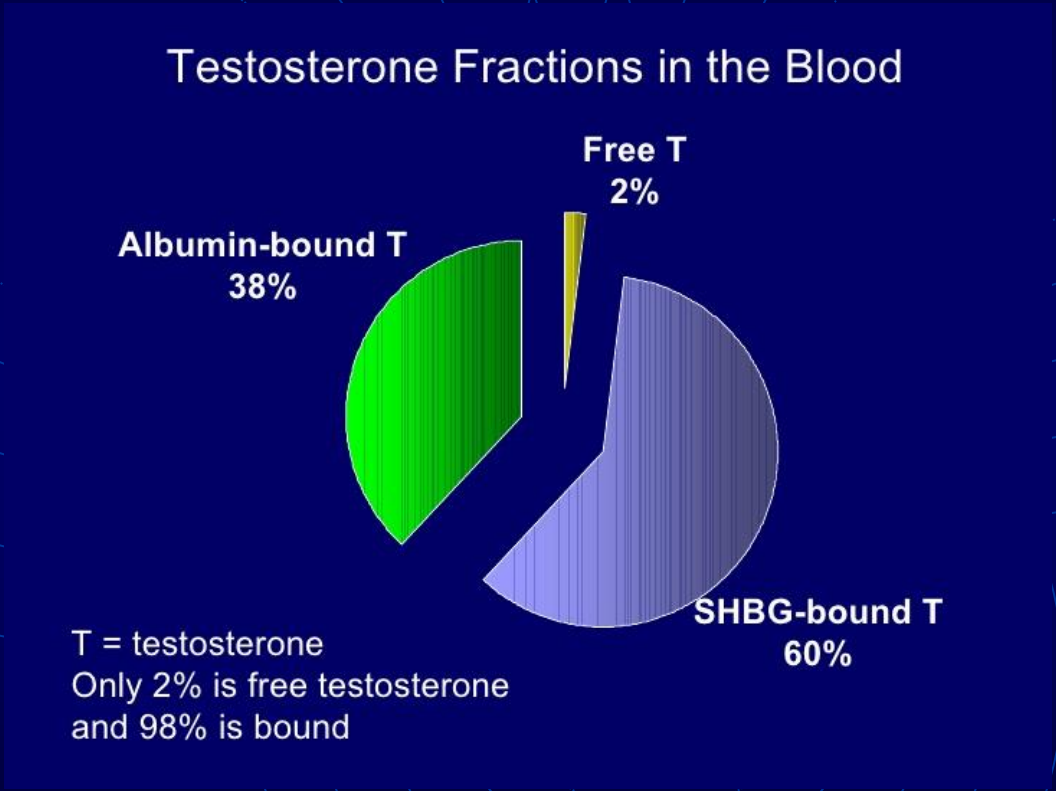


nol Metab 75:530, 1992)

Take Home Message

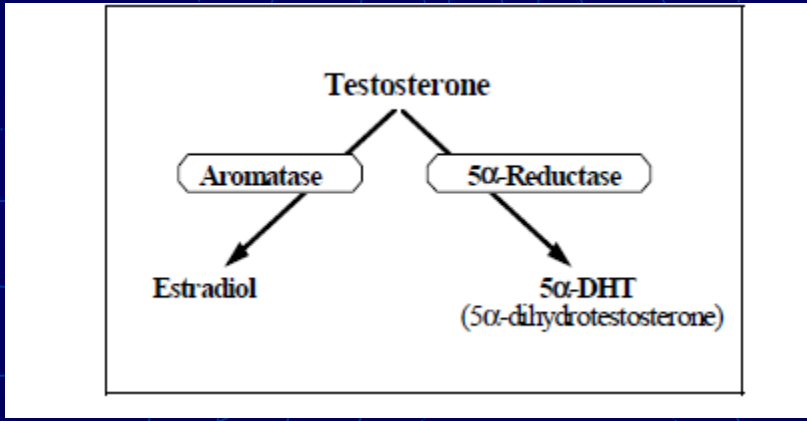
- Makrostoffwechsel ist geprägt durch Abnahme an Mukulatur/Knochenmasse, Zunahme an (viszeralem) Fett
- Biologisch verfügbares T sinkt
- Das Bindungsprotein SHBG steigt
- Dies führt zu einer erheblichen Fehlerquelle in der Diagnostik, s. unten

Diagnose Hypogonadismus
Bestimmen Sie totales, freies Testosteron und Oestradiol

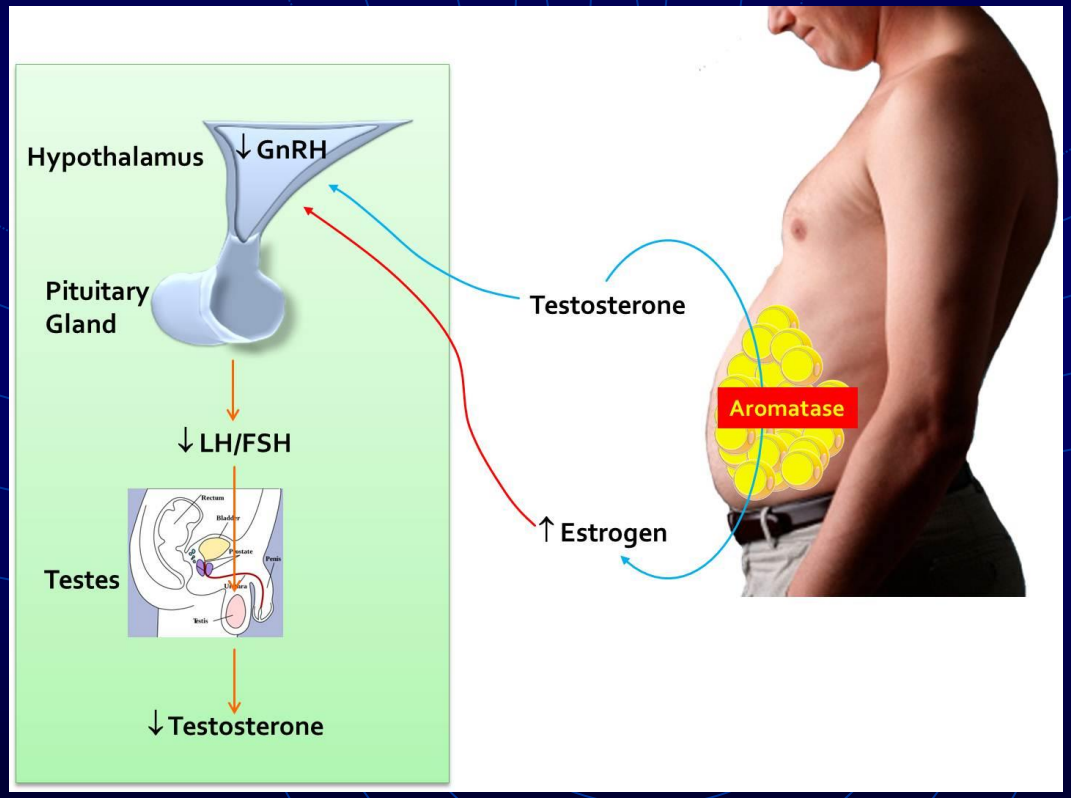


Diagnose Hypogonadismus
Bestimmen Sie totales, freies Testosteron und Oestradiol

Diagnose Hypogonadismus
Bestimmen Sie totales, freies Testosteron und Oestradiol



Diagnose Hypogonadismus
Bestimmen Sie totales, freies Testosteron und Oestradiol



Diagnostische Kriterien für tTestosteron

12 - 40 nmol/l	normal
8 - 12 nmol/l	Kontrollbedürftiger Grenzwert
< 8 nmol/l	Hypogonadismus

grobe Richtwerte, von Labormethodik abhängig

Take Home Message

- 98% von Testosteron ist gebunden, und biologisch inaktiv
- Eine zuverlässige Diagnostik erfasst freies & totales Testosteron
- & Oestradiol, bei hohem BMI obligatorisch
- Eine hohe Konversion von Testosteron zu Oestradiol kann zu Hypogonadismus führen

Take Home Message

- Ein Hypogonadismus infolge hoher Konversion von T zu Oestradiol stellt eine therapeutische Herausforderung dar (Risiken für NW, Thrombo-Embolien, Polyglobulie)
- Sofern Sie (entgegen meinen Empfehlungen) nur totales T messen: gilt ein Wert < 8 nmol/L als pathologisch
- Abklärungsschema: siehe unten

Abklärung - Testosteronmangel

Klinisch suspekt für Hypogonadismus

↓

Totales Testosteron (nüchtern, 2x)
Besser: fT und tT (und Oestradiol)

Niedrig oder diskordant → **SHBG, LH, FSH, PRL**

normal → **Andere Ursache suchen**

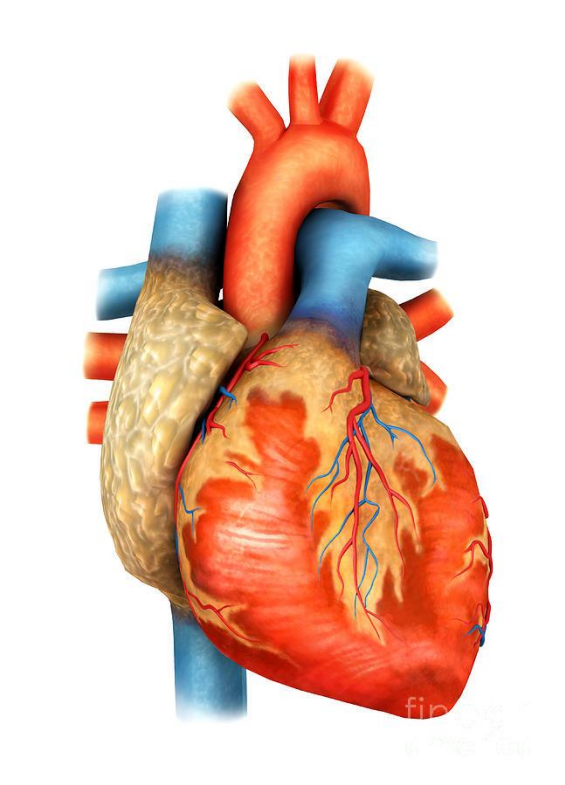
Pathologisch

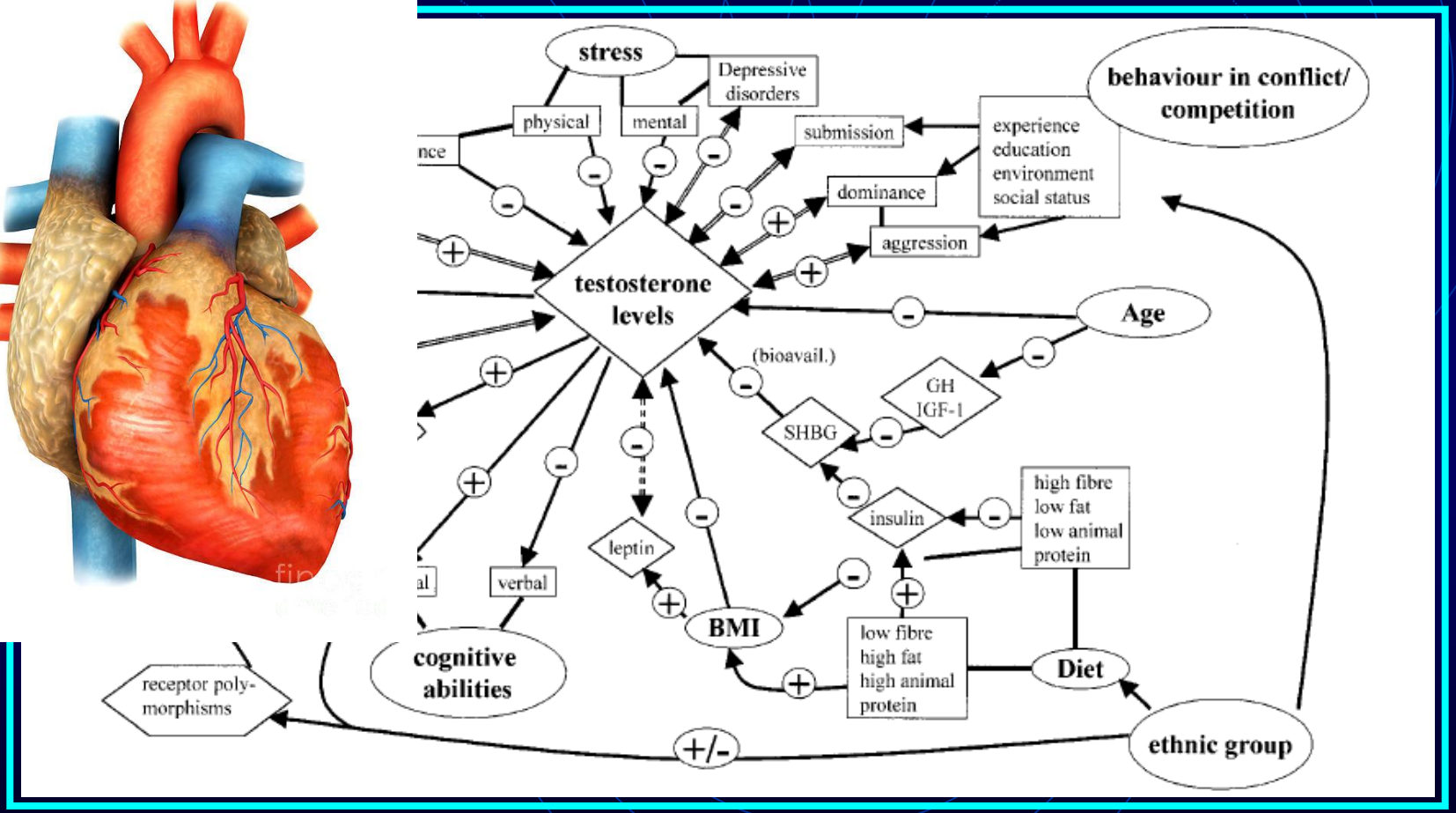
LH , FSH erhöht → **Abklärung Gonaden**
- **Testosteronsubstitution**

LH, FSH normal oder niedrig → **Abklärung Hypophyse**
- **Funktionsdiagnostik**
- **MRI Sella**

negativ → **Bei Klimakterium virile**
- **Testosteronsubstitution (ev. probatorisch)**

Testosteron und Herz/cv-System





Zitzmann, *Eur J Endocrin* (2001) 144 183-197

Testosteronmangel und Herz/cv-System

Organ	Physiologische Wirkung	Auswirkung von Mangel
Herz-Kreislaufrisiko	Gesamt-Cholesterin ↓ LDL-Cholesterin ↓ HDL-Cholesterin ↔	Gesamt-Cholesterin ↑ LDL-Cholesterin ↑ HDL-Cholesterin ↔
Hämatopoetisches System	Hämoglobin ↑ Hämatokrit ↑	Hämoglobin ↓ Hämatokrit ↓
Psyche	Allg. Wohlbefinden Vitalität ↑	Wohlbefinden ↓ Adynamie depressive Verstimmung kognitive Störungen

Testosteron und Herz/cv-System/Diabetes

- Prevalence of T2DM in US high (26 million) and increasing
  - Increasing incidence of hypotestosteronism ?
- No current recommendations regarding screening for low testosterone in males
- Low testosterone associated with insulin resistance and T2DM independent of age, race, BMI

Testosteron und Herz/cv-System/Diabetes

- Testosterone supplementation therapy shown in multiple studies to improve:
  - insulin resistance/utilization
  - Hemoglobin A1c
  - serum glucose
  - DBP
  - Total, HDL, & LDL cholesterol
  - increase lean body mass, decrease fat mass, waist circumference

Testosteron und Herz/cv-System/Diabetes

- Multiple, conflicting studies… **the good**:
- Several studies show an inverse relationship between cardiovascular disease and testosterone level
  - T2DM patients with high-normal testosterone have lower risk (25%) of acute MI vs lowest 25%

Low Testosterone & Cardiovascular Disease

- Multiple, conflicting studies… **the bad**:
- Some studies report an increased risk of non-fatal MI in middle-age and elderly patients with pre-existing heart disease given testosterone replacement
  - National Institute for Aging study
  - Veterans' studies (JAMA, NEJM): 26% vs 20% risk of veterans for MI, stroke, and/or death

Take Home Message

- T Mangel begünstigt Dyslipidämie
- T Mangel verstärkt Insulinresistenz
- T Mangel hat bei Diabetikern eine sehr hohe Prävalenz (grösser 50%)
- Diabetiker mit hoch-normalen T-Werten haben ein niedrigeres cv-Risiko
- Therapie indiziert?

Take Home Message

- T Therapie verbessert Insulinresistenz
- T Therapie verbessert HbA1c bei Typ 2 DM
- T Therapie und cv-outcome: kontroverse Daten
- FDA 2015: Testosteron-Therapie kann mit Herzinfarkt und Stroke assoziiert sein

Take Home Message

Take Home Message

- T-Therapie muss eine klare Indikation haben
- Hyperöstreogenämie ausschliessen, zu Beginn und unter Therapie
- cv-Risikoprofil beachten
- Therapie individualisieren (erinnert an Diabetes-Therapie, s. unten)

Impact of Intensive Therapy for Diabetes: Summary of Major Clinical Trials

Study	Microvasc		CVD		Mortality	
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

Initial Trial

Long Term Follow-up

* in T1DM

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.
Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. N Engl J Med 1993;329;977.
Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2545.
Patel A et al. N Engl J Med 2008;358:2560. Duckworth W et al. N Engl J Med 2009;360:129. (erratum: Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024)

Individualizing Glycemic and Blood Pressure Control Targets: One Size Does Not Fit All

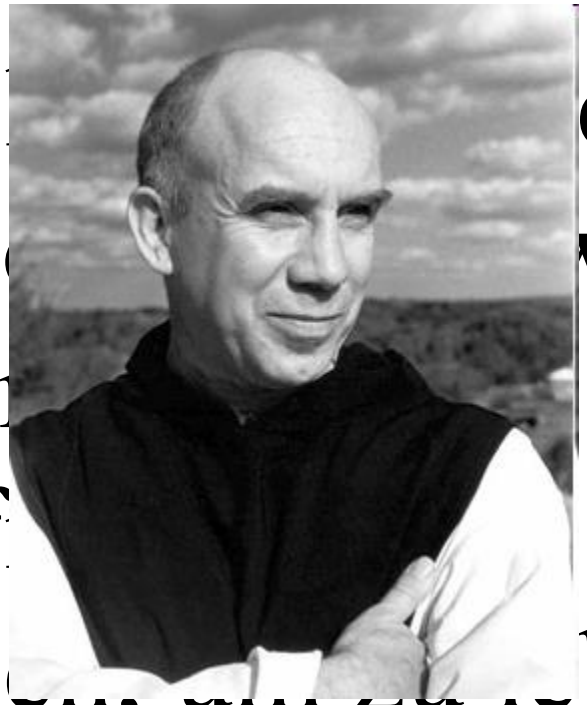
Take Home Message

- T Therapie: one size does not fit all
- Testosterone therapy for dummies:
- Testosteron frei (und total) erniedrigt, Östradiol (Hb/Hk) nicht erhöht: beginnen
- Bspw. Nebido, 1000mg, i.m., Repetition nach 6 Wochen
- Klinische Kontrolle nach 10 Wochen: Responder?

Take Home Message

- Falls nein: Therapie stoppen
- Falls ja: Therapie individualisieren. Suchen Sie das Gespräch mit einem Experten
- Noch besser: machen Sie sich zu einem Experten
- Trost: Diabetologen haben 50 Jahre für diese Erkenntnis benötigt, ADVANCE 2008

Thomas Merton:



Um ich se en, muss ich aufhören, vollen, der ich immer we um mich selbst zu f ich aus mir herausgeh ben, muss ich sterben