

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## „Testosteron – Gebrechlichkeit – Osteoporose“ aus endokrinologischer Sicht

Mathias Beyer  
Praxis für Endokrinologie  
Nürnberg

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## Epidemiologie der Osteoporose in Deutschland

**EVOS<sup>1</sup>**

4,1 Mio. Menschen mit Wirbelkörperfraktur: **1,9 Mio. Männer**  
2,2 Mio. Frauen

6,4 Mio. Menschen > 50 Jahre mit Frakturgefährdung: **1,6 Mio. Männer**  
4,8 Mio. Frauen

**Lebenszeit-Frakturrisiko<sup>2</sup>**

1. Felsenberg et al (1998); Med Klin 93; Suppl II: 31-34  
2. Melton III; JBMR 7; 1005-1010 (1992)

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen in Deutschland

Bis 2050 wird sich die Inzidenz mehr als verdoppeln!  
60.000 OS-Halsfrakturen beim Mann!

Quelle: Bericht über Osteoporose in der Europäischen Gemeinschaft (1999)

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## Inzidenz von WK-Frakturen pro 1000 Personenjahre Europäische Prospektive Osteoporose Studie (EPOS)

Jährliche Neuerkrankungsrate ca. 1% bei Frauen und 0,5% bei Männern

Felsenberg et al. (2002); J Bone Mineral Res

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

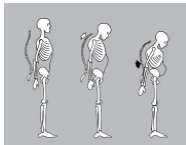
**Jeder 6. Mann über 50 in Deutschland hat eine Osteoporose**  
**25 % der Patienten mit Frakturen im Alter sind Männer**  
**Jede 5. Oberschenkelhalsfraktur betrifft einen Mann**

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## Osteoporose verursacht hohe Krankenhauskosten

Aus: Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 2000  
Krankenhausstage in Deutschland 1997

Osteoporose hat eine hohe Morbidität und Mortalität



- 41% der Pat. mit WK- Fraktur benötigen temporär Pflegehilfe<sup>1</sup>
- 20% der Pat. mit SH-Fraktur sind für den Rest des Lebens pflegebedürftig<sup>2</sup>
- 20 % der Pat. mit SH- Fraktur versterben im ersten Jahr nach Fraktur<sup>3</sup> (Männer: 30 %)

1. Leidig Bone Min 8:217, 1990 / 2. Dolan Osteopor Int 8:611, 1998 / 3. Meyer Osteopor Int 11:220, 2000

Definition...

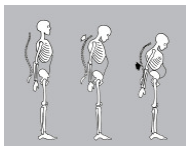
Osteoporose als einheitliches Symptom unterschiedlichster Erkrankungen, die vor einer Therapie differentialdiagnostisch zu betrachten sind.

**Consensus Development Conference 2001:**

„Die Osteoporose ist eine durch eine verminderte Knochenfestigkeit charakterisierte Skeletterkrankung, die Personen für ein erhöhtes Frakturrisiko prädisponiert.“

Consensus Development Conference, JAMA 2001; 285: 785-95.

Definition...



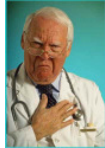
**DVO-Leitlinie 2009:**

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen. Sind bereits eine oder mehrere Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, liegt eine **manifeste Osteoporose** vor.

Leitlinie des DVO 2009, Langfassung, www.dvo.org

1983

- „Männer mit Osteoporose sind entweder dialysepflichtig oder Alkoholiker“
- Erste Knochendichtemessungen mit Einzel- und Doppel-Photonenstrahl-Absorptiometrie
- Zunehmend häufige Diagnosestellung bei Männern
- Zwang zur Differentialdiagnostik wegen anderer Osteoporose-Definition



www.hormone.dvo.de MS 2009

Ursachen und Differentialdiagnosen

- Bewegungsmangel, Nikotin, Alkohol
- Vitamin D-Mangel (Osteomalazie)
- Sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Primärer Hyperparathyreoidismus
- Niereninsuffizienz
- Plasmozytom, weitere maligne Erkrankungen
- Hypogonadismus
- Hypercortisolismus, Hyperthyreose (evtl. iatrogen)
- Androgendeprivation nach Prostata-Carcinom

**Aber auch: extremes Ausdauertraining**

www.hormone.dvo.de MS 2009

Was sagt die DVO-Leitlinie?

**DVO-LEITLINIE 2009** zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter

Klinische Leitlinie / Kurzfassung  
Lithium, unter: www.dvo-leitlinie.org - Copyright © DVO e.V.

4. Labor (wenn Frakturen, klinische Hinweise oder T-Wert < -2,0)	Knochen-Dichte (z.B. nach Calcitriol-Glut oder MDAD) (C)
Calcium (B)	PTH (C)
Phosphat (D)	Alkalische Phosphatase (AP) (B)
Burkitt (C)	Stront (B)
Schädel (D)	25-Hydroxy-Vitamin D3 als Ersatzfunktionswert (D)
Einzel-Biopsychologie (C)	Frakturrisiko-Wert als Ersatzfunktionswert (D)
Testosteron bei Männern (aktuell) (B)	

www.hormone.dvo.de MS 2009

**Was sagt die DVO-Leitlinie?**

- BB
- Elektrophorese
- Kreatinin(-Clearance)
- Ca, Phosphat, AP, gGT
- TSH
- Fakultativ:
  - Testosteron bei Männern
- Einzelfallentscheidung
  - 25(OH)-Vitamin D3

**Calcium i. Serum** → Hyperkalzämie  
 prim. Hyperparathyreoidismus  
 Knochenmetastasen  
 Skelettfiltration bei Leukämie  
 Plasmozytom  
 paraneoplastische Produktion von PTHrP

**Elektrophorese** → Hypokalzämie  
 sek. Hyperparathyreoidismus  
 prim. Hypoparathyreoidismus

**anorg. Phosphat** → Niereninsuffizienz

**Harnpflichtige Substanzen** → hämatologische Systemerkrankungen  
 Kollagenosen  
 Osteomalazie

**Eiweiß i.U.** → Hepato- / Cholangiopathie

**BSG, Blutbild** → Hyperthyreose

**Alkal. Ph., gGT** → Hyperthyreose

**TSH** → Hyperthyreose

**Regulation der Hodenfunktion**

**Serum Spiegel**

GnRH:

LH:

FSH:

Testosteron:

Zeit: 0 6 12 18 24

**Hoden**

**Fettgewebe**

**Ostradiol**

**Testosteron**

**FSH LH**

**GnRH**

**NA+ DA ± Endo**

**GABA ±**

**Ursachen des Hypogonadismus**

**Sekundärer Hypogonadismus**

- Idiopath. hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH)
- Hypophyseninsuffizienz
- Prolaktinom
- Seltene Syndrome

**Primärer Hypogonadismus**

- Klinefelter-Syndrom
- Orchitis, Anorchie
- Gonadale Dysgenese

**Infertilität**

**Testosteron-Mangel**

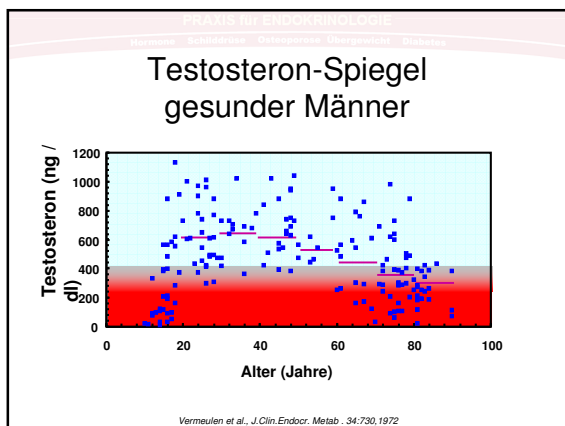
**Hoden**

**FSH LH**

**GnRH**

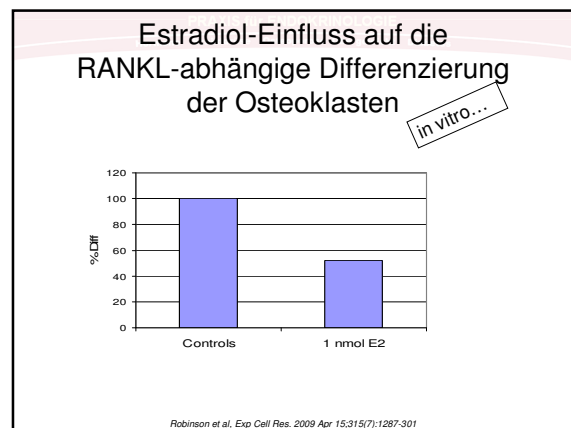
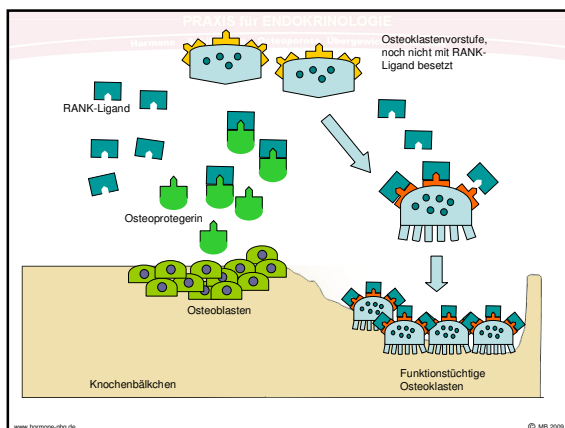
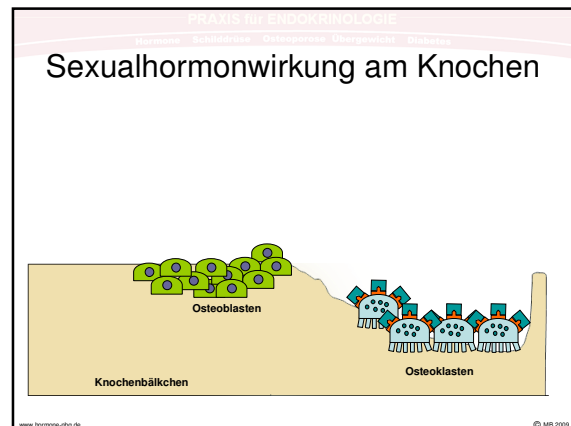
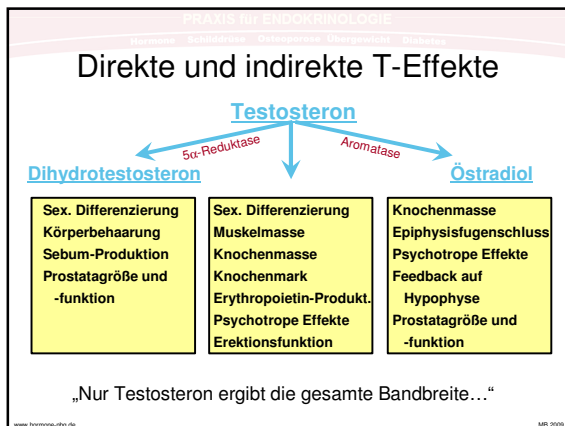
**NA+ DA ± Endo**

**GABA ±**



**„Altershypogonadismus“**

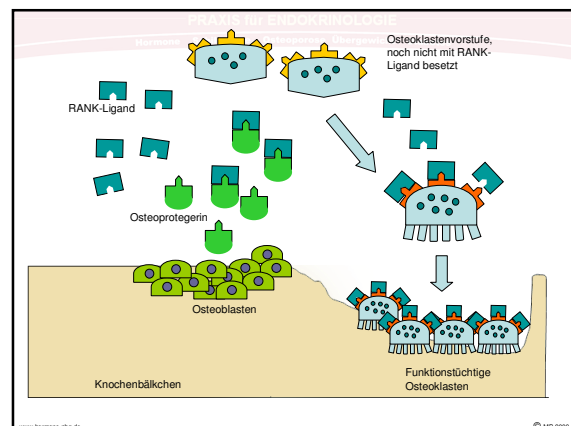
- Keine Form des „klassischen Hypogonadismus“
- Nur etwa 20 % der Männer erfahren diese Veränderung im Alter
- Das Bauchfett der adipösen Männer vermindert den Testosteronanteil als zusätzliches Problem (Aromatisierung zu Estradiol)

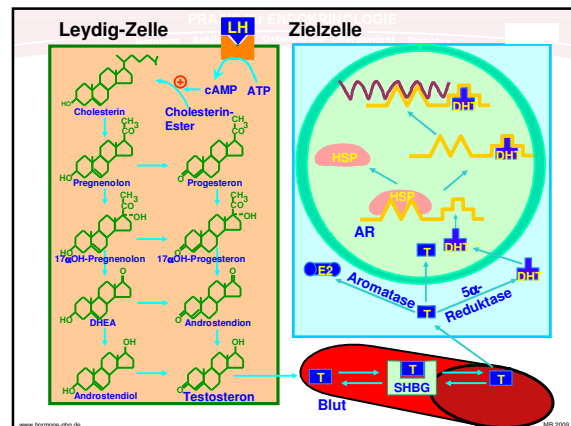
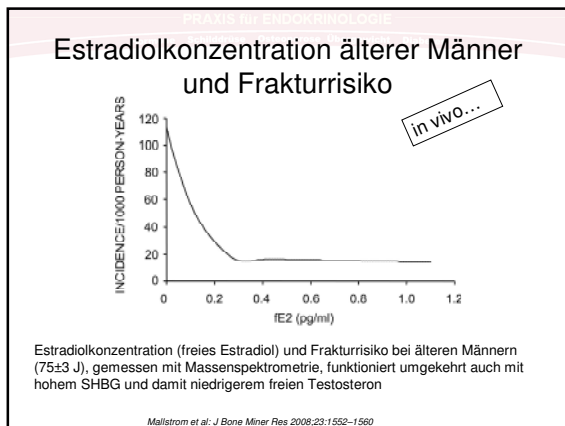


### Estradiol vs Testosteron

- Estradiol und Testosteron nutzen unterschiedliche Wege zur Beeinflussung des Knochenstoffwechsels
- Testosteron inhibiert die Differenzierung der Osteoklasten direkt
- Estradiol scheint die Osteoblasten zur Produktion von Osteoprotegerin zu stimulieren

Husheem et al (Turku, Finland); J Bone Miner Res 2005;20:2224-2232





### Transport des Testosterons

- Mehr als 95 % des Testosterons liegt in gebundener und damit nicht wirksamer Form vor
- Bindungsprotein ist das SHBG (>70%), zusätzlich existiert eine unspezifische Albuminbindung (>25%)
- Der Anteil des freien Testosterons ist von den Schwankungen des SHBG abhängig!

www.hormone.dtu.de MB 2009

### Einflüsse auf die Testosteronmessung

- Junge Männer: morgens deutlich höher als nachmittags und abends
- Alte Männer: keine oder nur geringe Tagesschwankungen
- Schlafmangel, Stress und starke körperliche Anstrengung können das Testosteron akut senken
- SHBG steigt im Alter an (fr. Testosteron sinkt)
- Adipöse Männer haben oft ein sehr niedriges SHBG

www.hormone.dtu.de MB 2009

### Praktische Auswirkung

- Niedriges Gesamttestosteron kann aufgrund eines niedrigen SHBG noch normal sein
- SHBG ändert sich mit dem BMI / Körperfettanteil
- Zumindest bei jüngeren Männern früh am Vormittag messen
- Testosteron „stressarm“ bestimmen
- Gesamt-Testosteron **und SHBG** messen (ggf. FT berechnen unter <http://www.issam.ch>)

www.hormone.dtu.de MB 2009

### „Männer kann man so nehmen wie sie sind, man darf sie nur nicht so lassen.“

Diagnostik

(Virginia Woolf)

Therapie

www.hormone.dtu.de MB 2009

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## Therapie der Osteoporose des Mannes

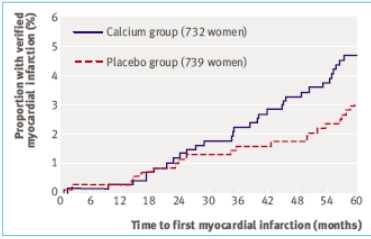
- Immer:
  - Vitamin D, zusätzlich Ca-reiche Ernährung
  - Bewegung + ☺, Nikotin - ☹, Alkohol - ☹



www.hormone.de.de MR 2009

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## Calcium-Einnahme vs Placebo



Randomisiert, doppelblind, 1471 postmenopausale Frauen, 400 mg Ca<sup>++</sup> vs Placebo

*Bolland MJ et al. BMJ online first 2008 Reid IR et al. Am J Med 2006;119:777-785*

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## Therapie der Osteoporose des Mannes

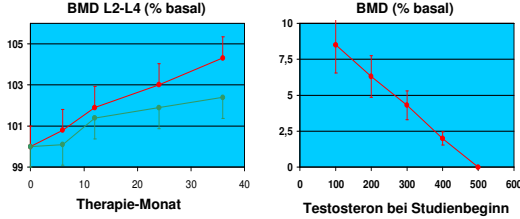
- Immer:
  - Vitamin D, zusätzlich Ca-reiche Ernährung
  - Bewegung + ☺, Nikotin - ☹, Alkohol - ☹
- bei Hypogonadismus
  - Gewichtsreduktion bei Adipositas
  - Testosteron substituieren
    - Testogel®, Androge®, Testim®
    - Nebido® (3monatlich, beim ersten Mal nach 6 Wochen)
- bei unauffälligem Testosteron
  - Alendronat, Risedronat, Zoledronat zugelassen
  - Strontium ohne Zulassung
  - Teriparatid als Reservemedikament

www.hormone.de.de MR 2009

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## Einfluss einer Testosteronsubstitution auf die Knochendichte älterer Männer (1999)

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 108 Männern (> 65 J.)  
Serum-Testosteron < 475 ng/dl  
Verum: 1 skrotales Testosteron-Pflaster/die



*Snyder et al., JCEM 84:1966, 1999*

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

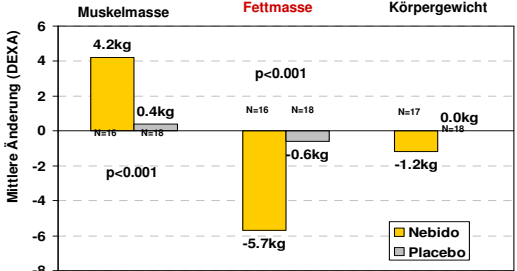
## Interventionsstudie

- n = 35
- (Nebido-Gruppe: 17; Placebo-Gruppe: 18)
- Testosteron < 11 nmol/l (318 ng/dl)
- Alter: 60 - 80 Jahre
- Behandlungsdauer: 1 Jahr (52 Wochen)
- Injektionsintervalle: 6, 16, 28 und 40 Wochen

*Svarberg J et al. Int J Impot Res 20: 378-387 (2008)*

PRAXIS fÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

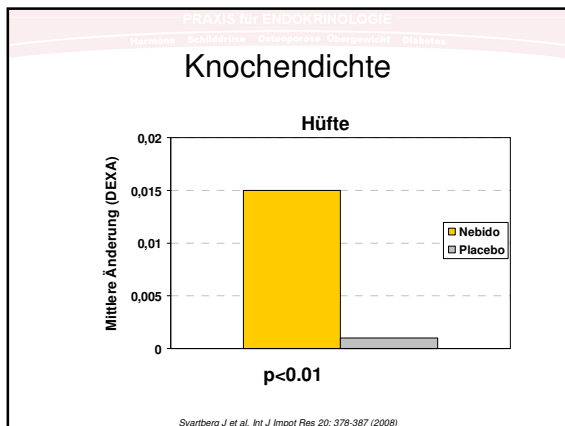
## Körperzusammensetzung



Mittlere Änderung (DEXA)

Kategorie	Nebido (N=16)	Placebo (N=18)
Muskelmasse	4.2kg	0.4kg
Fettmasse	-5.7kg	-0.6kg
Körpergewicht	0.0kg	-1.2kg

*Svarberg J et al. Int J Impot Res 20: 378-387 (2008)*



PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes

## Osteoporose-Therapie nach Fraktur

Nachuntersuchung von 363 Patienten nach OS-Halsfraktur  
(1.1.1996 – 31.12.2000, St.Luke's Hospital, Houston, Tx)

110 Männer (30,6%)  
253 Frauen (69,4%)

	Frauen	Männer
Osteoporose-Therapie bei Entlassung	27%	5%
Osteoporose-Therapie nach >12 Monaten	71%	27%
davon nur Calcium / Vit. D	32%	67%
Knochendichte-Messung nach Entlassung	27%	11%
1-Jahres-Mortalität	17%	32%

www.hormone.de.de Kiebzak et al. Arch Intern Med. 162: 2217-2222, 2002

- PRAXIS FÜR ENDOKRINOLOGIE  
Hormone · Schilddrüse · Osteoporose · Übergewicht · Diabetes
- ## Fazit
- Männer haben Osteoporose
  - Diagnosestellung und Therapie nur nach einer Differential-Diagnostik
  - Dazu gehört die Testosteronmessung
    - „Richtig“ messen
    - Ursache des Hypogonadismus?
  - Männer behandeln
    - Calciumreiche Kost, Vitamin D
    - evtl. vorliegenden Hypogonadismus substituieren
    - ggf. (zugelassene) Osteoporose-Medikamente
- www.hormone.de.de