

Testosteron für alle

Daniela Hofer, MSc, PhD

Profⁱⁿ. Drⁱⁿ. Barbara Obermayer-Pietsch

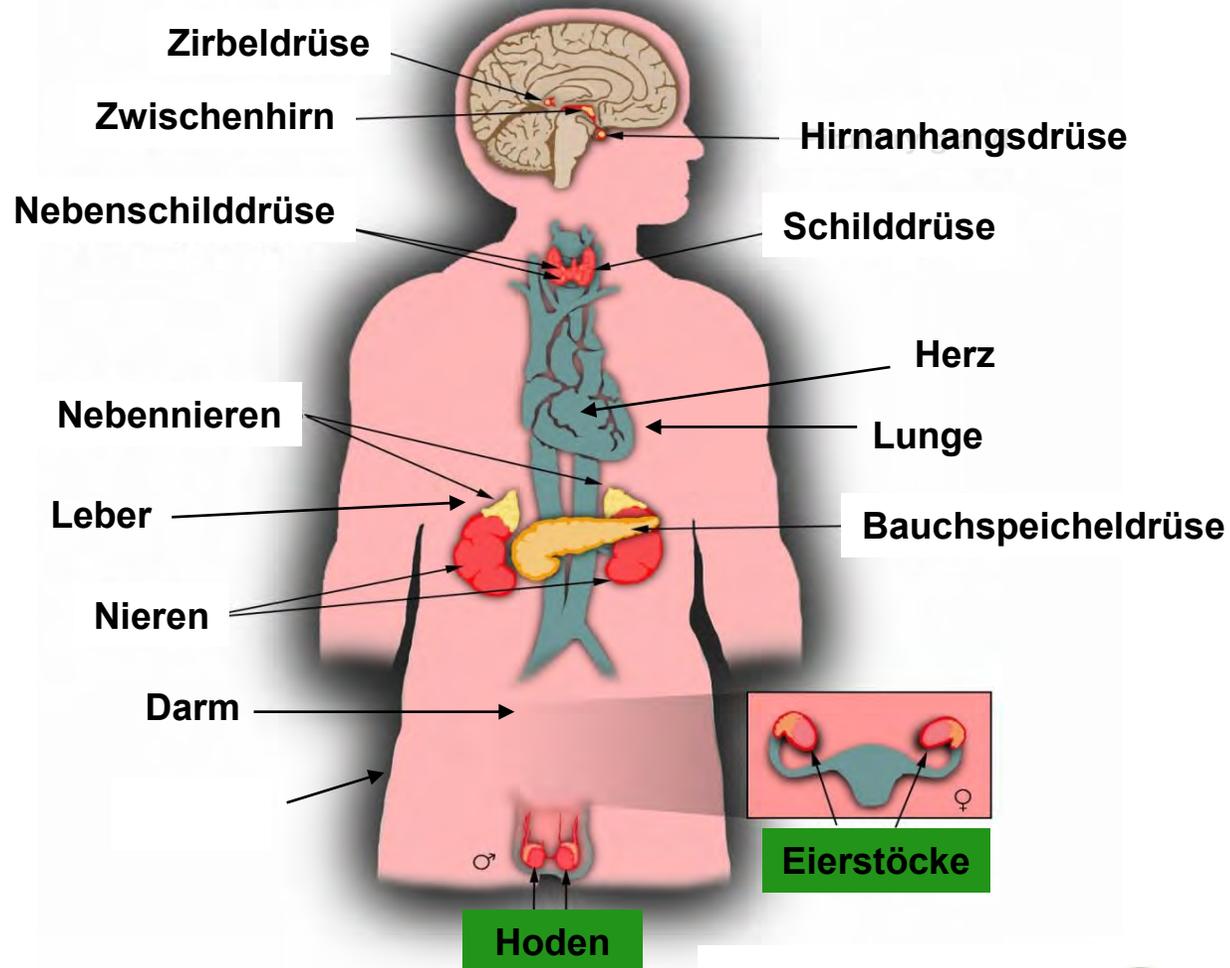
Universitätsklinik für Innere Medizin

Klin. Abt. Endokrinologie & Stoffwechsel

Endokrinologie-Laborplattform

Medizinische Universität Graz

Das Hormonsystem

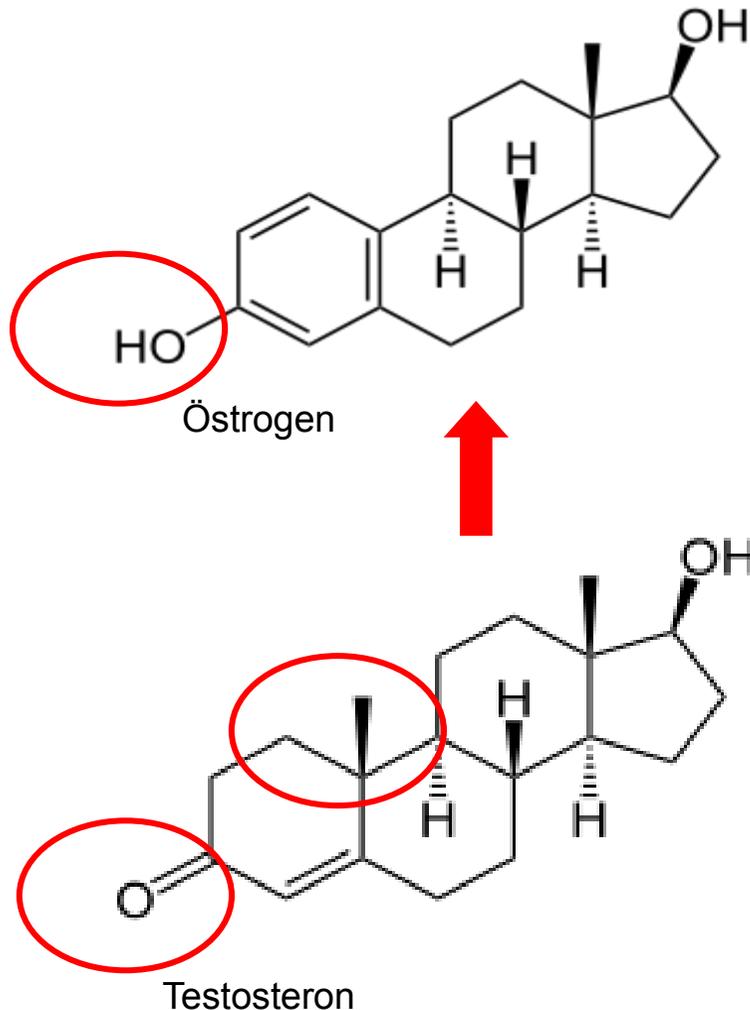


Hormone und ihre Produktionsorte

Hirnanhangsdrüse	LH, FSH, ACTH, TSH, Oxytocin, Co-Peptin
Zirbeldrüse	Melatonin
Schilddrüse	T₃, T₄, Calcitonin
Nebenniere	(Nor/)Adrenalin, Aldosteron, Cortisol, Androgene
Pankreas	Insulin, (c-Peptid)
Eierstöcke	Östrogene, Gestagene, Androgene
Plazenta	Chorion Gonadotropin (hCG)
Hoden	Androgene, Östradiole
...	...

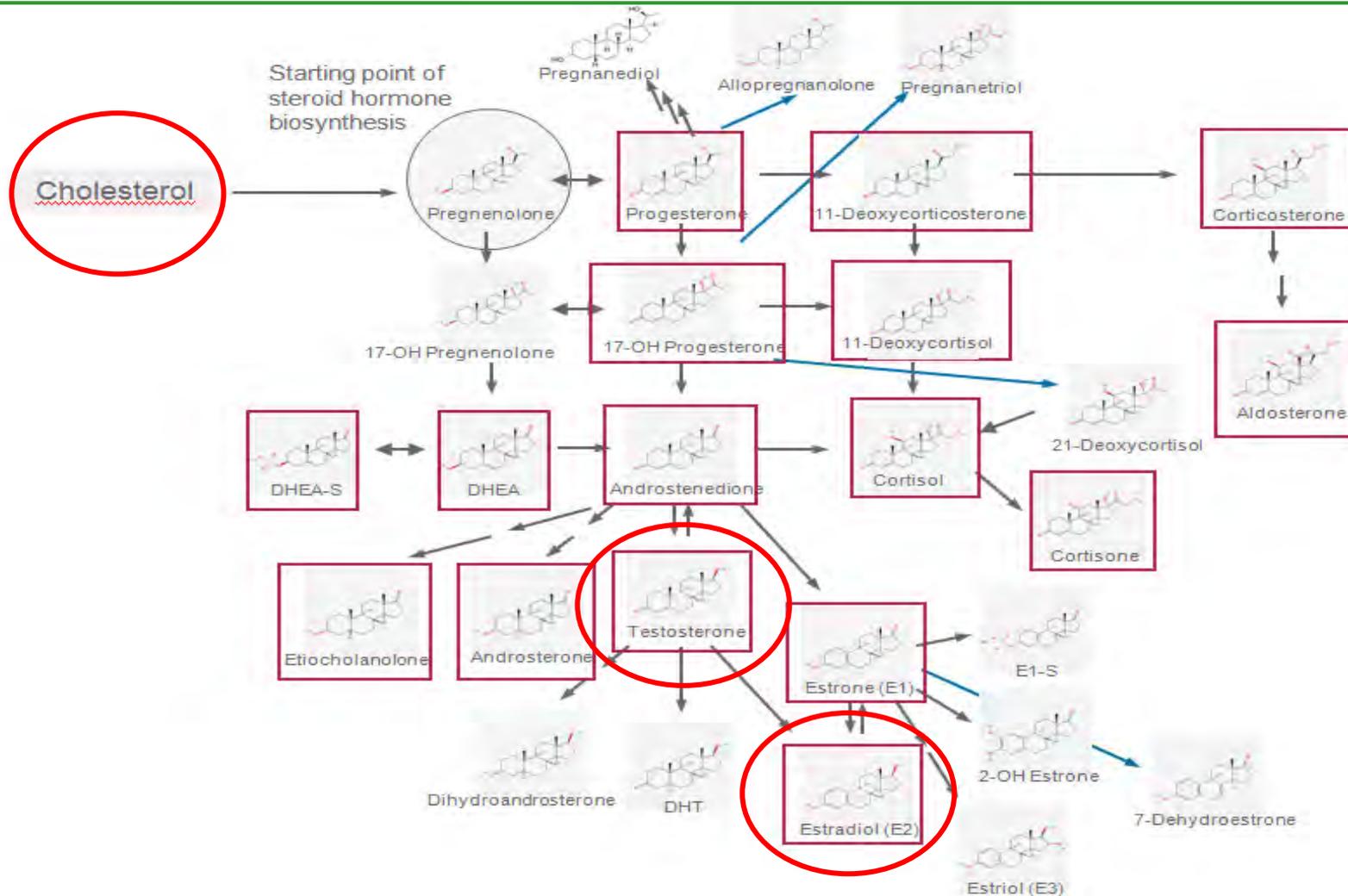


Wichtige Sexualhormone: Östrogen/Testosteron



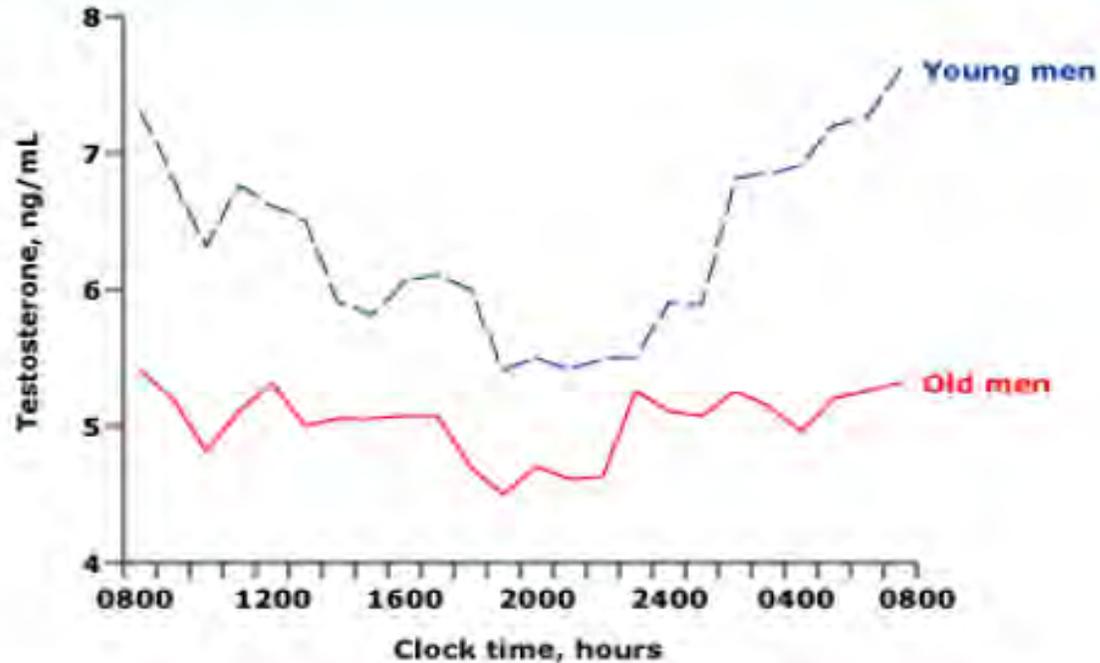
- „**Steroidhormone**“
- ♀ aus Ovar, Nebenniere, Placenta
- ♂ aus Hoden, Nebenniere
- Umwandlung von Testosteron → Östrogen im Fettgewebe und im Hirn (!)

Steroidkaskade



Tagesrhythmik Testosteron

Variation in serum total testosterone concentrations



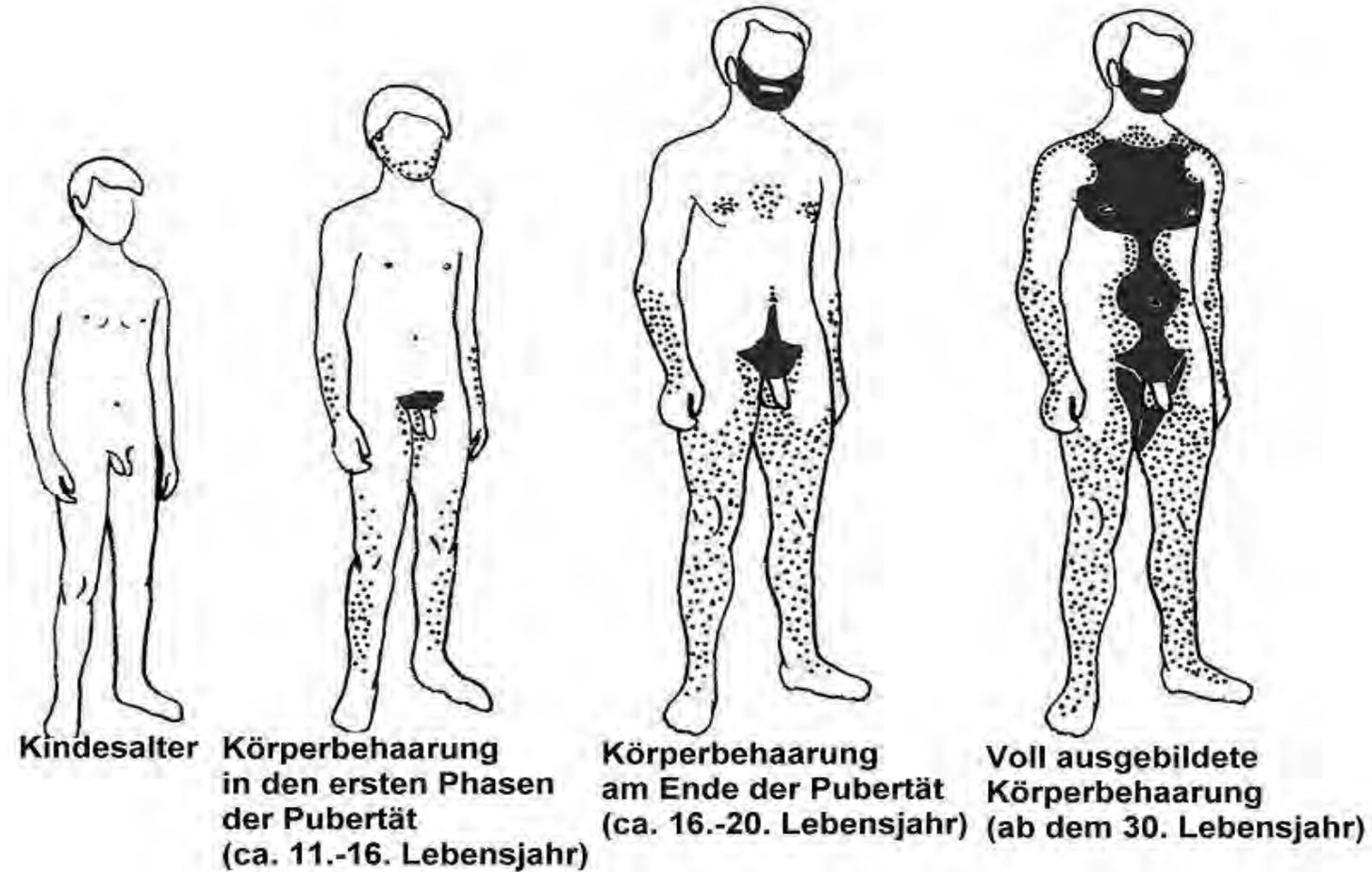
Bremner et al, JCEM 1983



Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Nuklearmedizin

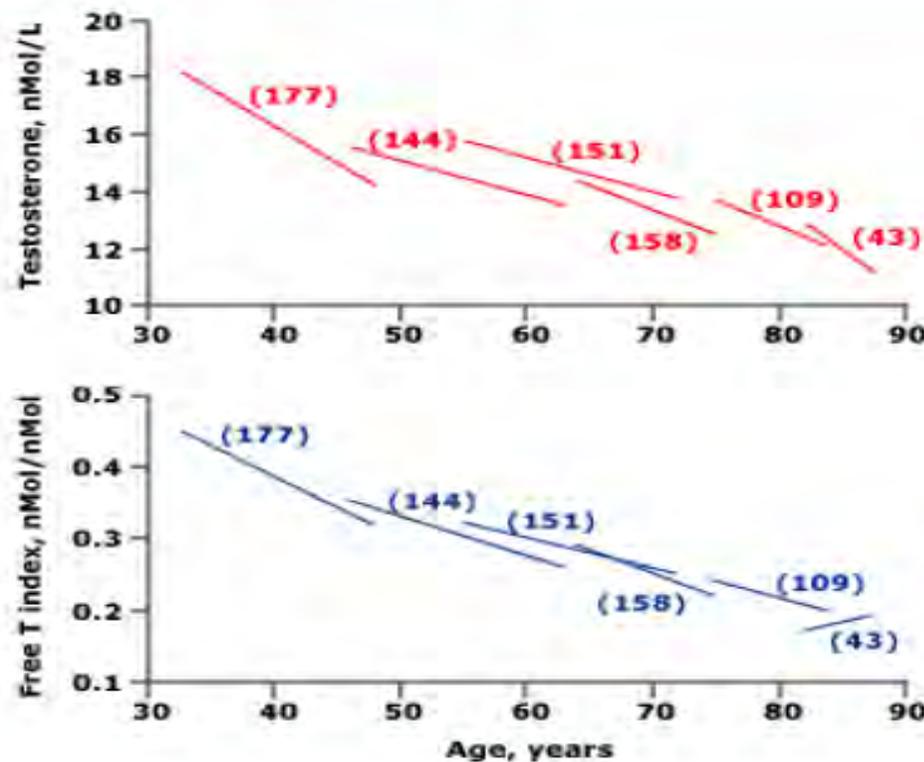
Medizinische Universität Graz

Behaarungstypus unter Testosteron



Abnahme des Testosterons im Alter

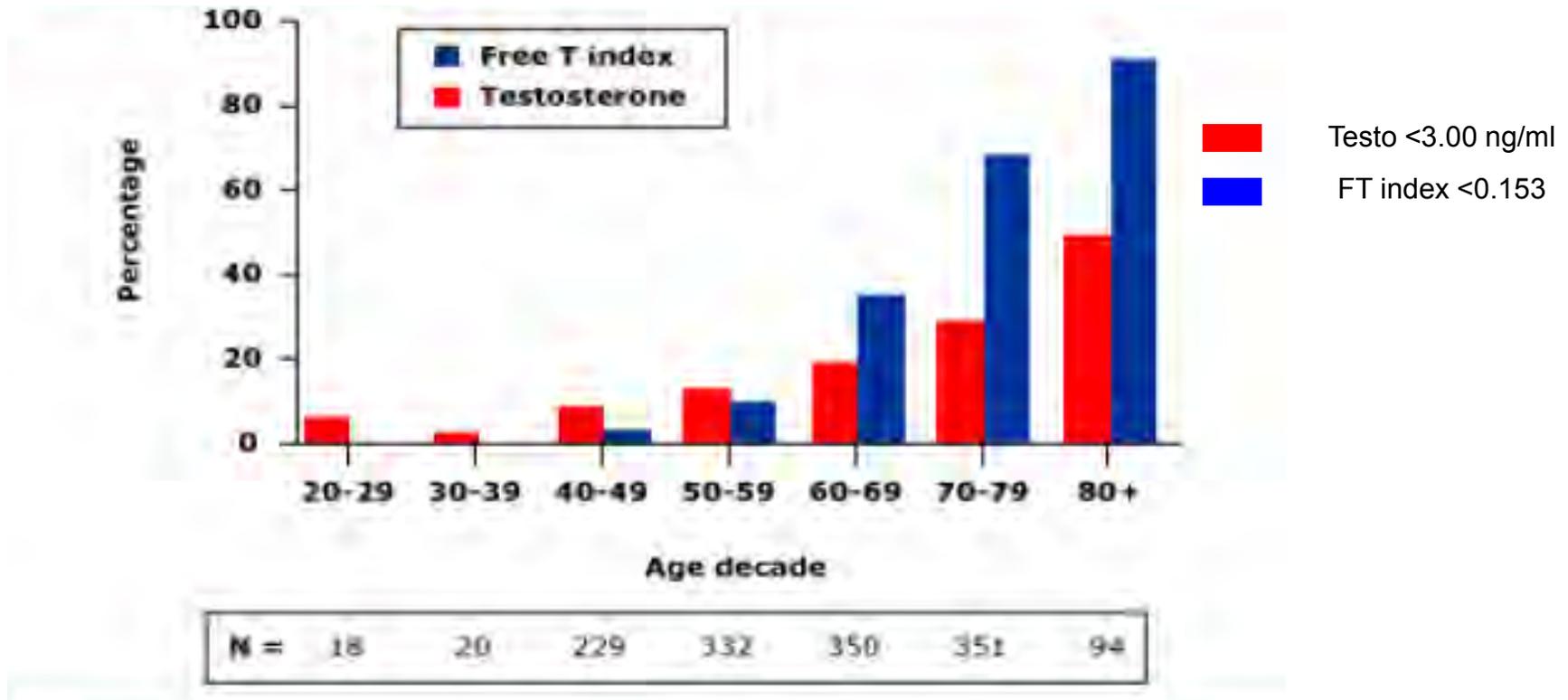
Longitudinal effects of aging



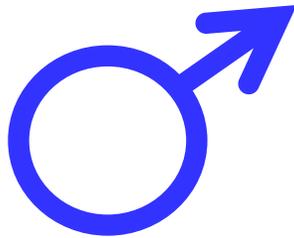
PADAM:
Partielles
Androgendefizit
des alternden
Mannes
(= Testosteron-mangel-
Syndrom)

Wieviele Männer haben ein Problem?

Hypogonadism in aging men



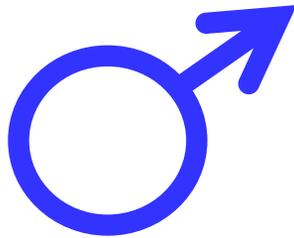
„Andropause“- „Menopause“ Behandlung?



- **Testosteron-Ersatz**
 - **NUR bei Indikation!**
 - **Viele Nebenwirkungen
(Prostatakrebs, KHK,
BB, Schlafapnoe..)**
- KEINE Anti-Aging-
Therapie**



„Andropause“- „Menopause“ Behandlung?



- Testosteron-Ersatz
 - NUR bei Indikation!
 - Viele Nebenwirkungen (Prostatakrebs, KHK, BB, Schlafapnoe..)
- KEINE Anti-Aging-Therapie



- **Hormonersatz nur bei Symptomen!**
- ev. Lokalthherapie
- so niedrig wie möglich
- Lebensstilfaktoren



Weiblich oder männlich?



INTER



Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz



Seit 1.11.2013 neues Personenstandsgesetz in Deutschland

„INTER“

Prävalenz: angenommen mit 0.018%
der Bevölkerung **(1:2000)**
[Sax L., J Sex Res. 2002:174-8]

Disorders of Sex Development (DSD)

Neue Klassifikation:

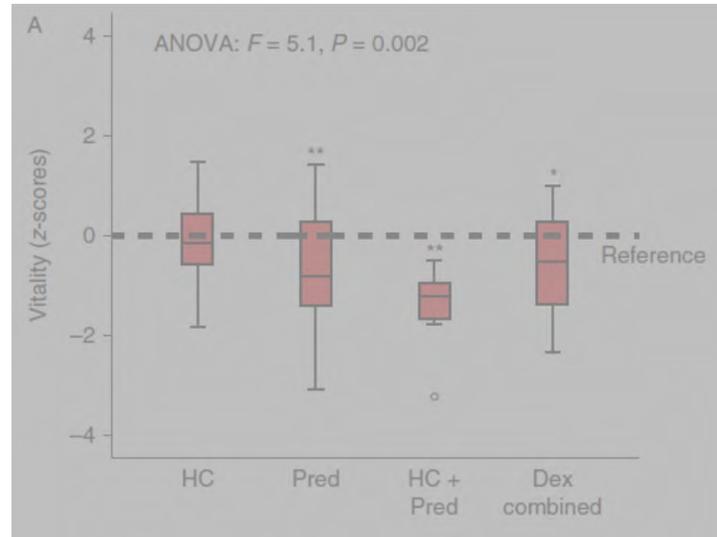
DSD mit Aberrationen der Geschlechtschromosomen	46,XY-DSD (früher: männlicher Pseudohermaphroditismus)	46,XX-DSD (früher: weiblicher Pseudohermaphroditismus)
A) 45,X Turner-Syndrom und Varianten	A) Störungen der testikulären Entwicklung 1. komplette Gonadendysgenese 2. Partielle Gonadendysgenese 3. Gonadale Regression 4. Ovotestikulärer DSD	A) Störungen der ovariellen Entwicklung 1. Gonadendysgenese 2. Ovotestikulärer DSD 3. Testikulärer DSD
B) 47,XXY Klinefelter-Syndrom und Varianten	B) Störungen der Androgensynthese oder -wirkung 1. Störungen der Androgensynthese, z. B. LHRezeptor-, SF1-, Star-Defekte, 3-HSD-II, 17-HSD-III-, 5 α -Reduktase-II-Mangel 2. Störungen der Androgenwirkung (CAIS, PAIS) 4. Störungen des AMH/AMH-Rezeptors persistierende Müller'sche Strukturen	B) Androgenexzess 1. Fetal: Adrenogenitales Syndrom; 21-Hydroxylase-Mangel 11-Hydroxylase-, 3-HSD-II-Mangel 2. Fetoplazentär: Aromatasemangel, P450-Oxidoreduktase-Mangel 3. mütterlich (z. B. Luteom, exogen)
C) 45,X/46,XY gemischte Gonadendysgenese, ovotestikulärer DSD	C) andere z. B. schwere Hypospadie, kloakale Ekstrophie	C) andere z. B. kloakale Ekstrophie, Vaginalatresie, MURCS, andere Syndrome
D) 46,XX/46,XY Chimerismus, ovotestikulärer DSD		

Differentialdiagnosen



Lebensqualität unter Cortisontherapie bei AGS (CAH)-Patientinnen

HC..Hydrocortison
Pred..Prednisolon
Dex..Dexamethason



Han T et al, Eur J Endo 2013



Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

TRANS





Seit 1.1.1981

Transsexuellengesetz (TSG)

Gesetz über die Änderung der Vornamen und die Feststellung der Geschlechtszugehörigkeit in besonderen Fällen
in Deutschland

Transsexuelle; Personenstandsrechtliche Stellung
Bundesministerium für Inneres
Zahl: 10.582/24-IV/4/83, vom 18. Juli 1983

PERSONENSTANDSRECHTLICHE STELLUNG TRANSSEXUELLER: "TRANSSEXUELLEN ERLASS"
BUNDESMINISTERIUM FÜR INNERES
Zahl: 36.250/66-IV/4/96 vom 27.11.1996

BM.I  REPUBLIK ÖSTERREICH
BUNDESMINISTERIUM FÜR INNERES
SEKTION III-RECHT

GZ.: BMI-VA 1300/0139-III/2/2010 Wien am 11. Mai 2010

An die Ämter der Landesregierung

Betreff: Änderung des Vornamens und der Eintragung des Geschlechts im Geburtenbuch



Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel



Seit 1.1.1981

Transsexuellengesetz (TSG)

Gesetz über die Änderung der Vornamen und die Feststellung der Geschlechtszugehörigkeit in besonderen Fällen
in Deutschland

„TRANS“

Prävalenz: angenommen mit 0.2% der Bevölkerung **(1:200)**
[Mathy RM et al. J Psych Sexuality 2002; 14:47–65]

Informationen unter

Verein für Transgender Personen

www.transx.at



Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz



4. September 2014 12:44 Neue Funktion in Deutschland

Facebook lässt Nutzer aus 60 Geschlechtsidentitäten wählen

Genderqueer, XY-Frau, Trans* Mensch: Facebook bietet neue Möglichkeiten für Menschen, die sich zum Beispiel nicht eindeutig ihrem biologischen Geschlecht zugehörig fühlen.

- Facebook bietet künftig auch in der deutschsprachigen Version mehr als 60 Auswahlmöglichkeiten fürs Geschlecht an.
- Verband der Schwulen- und Lesben sieht in sensiblerer Sprache ein Zeichen des Respekts.

Facebook erweitert Auswahloptionen beim Geschlecht

Facebook erweitert nun auch für Nutzer in Deutschland seine Geschlechtseinstellungen über die traditionellen Kategorien "weiblich" und "männlich" hinaus. Damit will das Online-Netzwerk es zum Beispiel Lesben, Schwulen oder Transsexuellen einfacher machen, ihre Geschlechtsidentität auszudrücken. "Allein die Gender-Kategorien Frau und Mann genügen oft nicht, um auszudrücken, wie man sich selbst fühlt und wahrnimmt", sagte eine Facebook-Sprecherin. Das Unternehmen hatte eine entsprechende Änderung in der englischsprachigen Version bereits im Februar eingeführt. Für deutschsprachige Nutzer soll die neue Funktion im Tagesverlauf verfügbar sein.



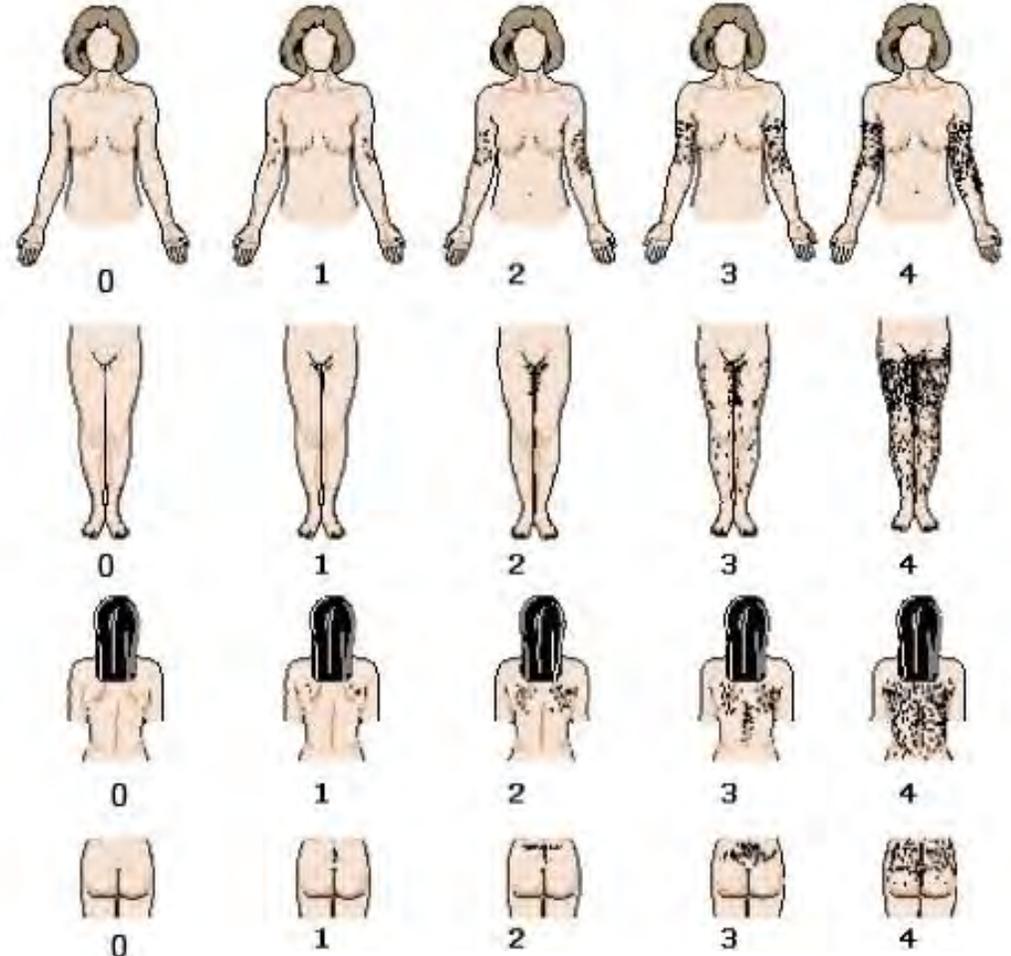
Frauen und Testosteron?



Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

Ferriman-Gallwey-Score



normal (<8) hirsut (≥8)



Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

Das „**Polycystische Ovar-Syndrom**“ (PCOS)

Consensus Meeting in Rotterdam 2003

1. **Seltener/fehlender Zyklus**
2. **Behaarung \uparrow /Androgene i.S. \uparrow**
3. **Zysten d. Eierstöcke**

2 von 3



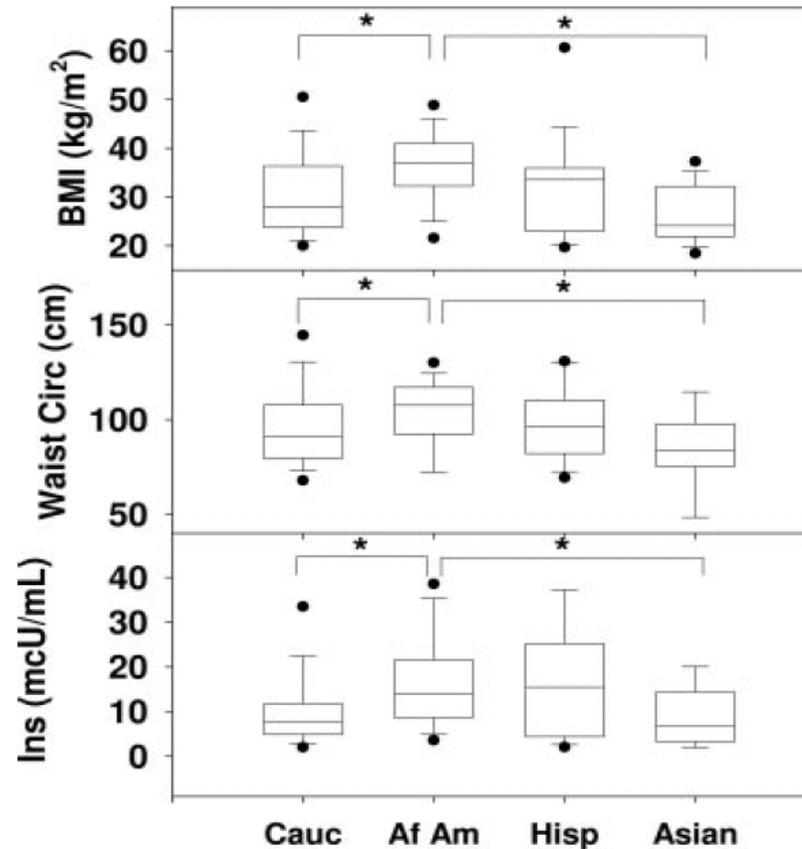
→ Prävalenz 1-2 von 10 Frauen



Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

Ethnische Unterschiede des Phänotyps



Welt C. et al, JCEM 2006 (U.S. Bürgerinnen, Boston)

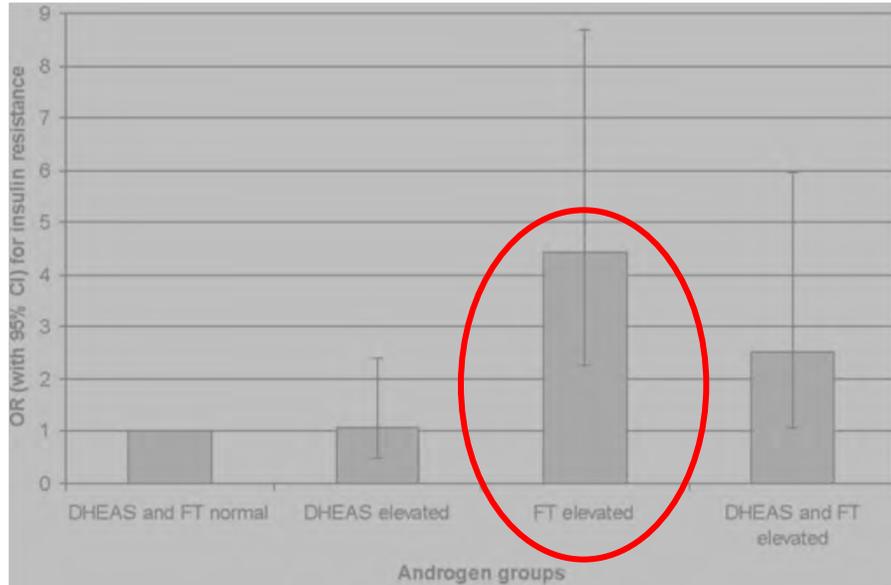


Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

Quelle der Androgene macht metabolischen Unterschied

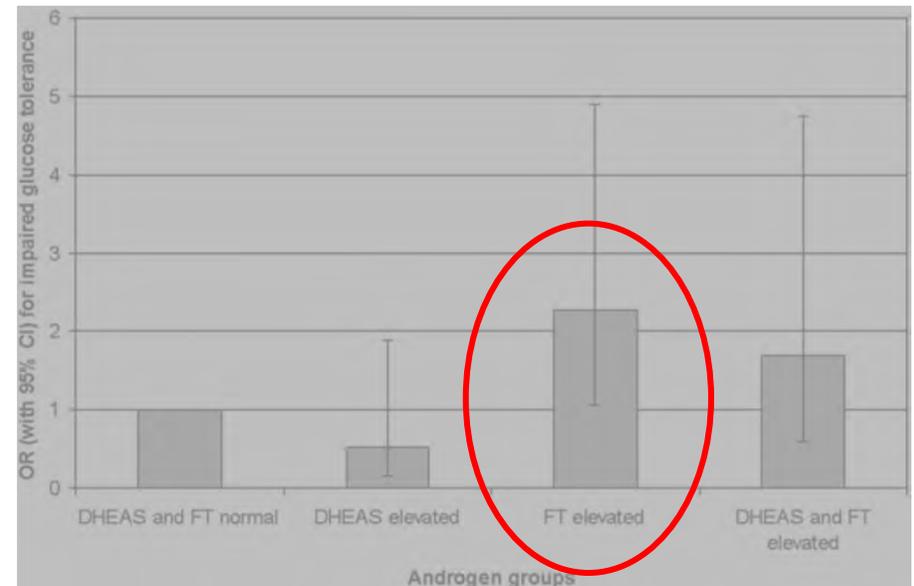
Insulinresistenz



Androgene aus der **Nebenniere (DHEAS)**
→ metabolisch „**protektiv**“

Androgene aus dem **Ovar (fTestosteron)**
oder **Kombination**
→ metabolisch **ungünstig**

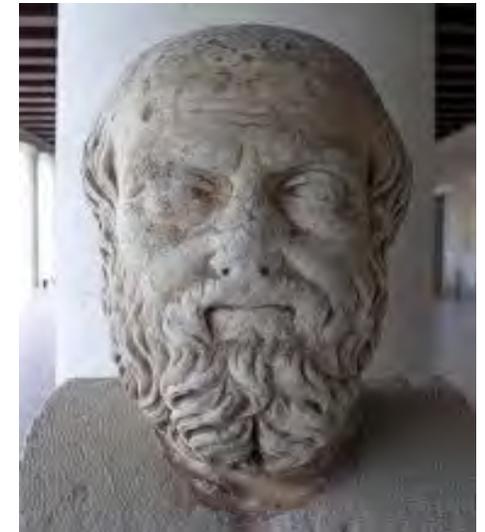
Gestörte Glucosetoleranz



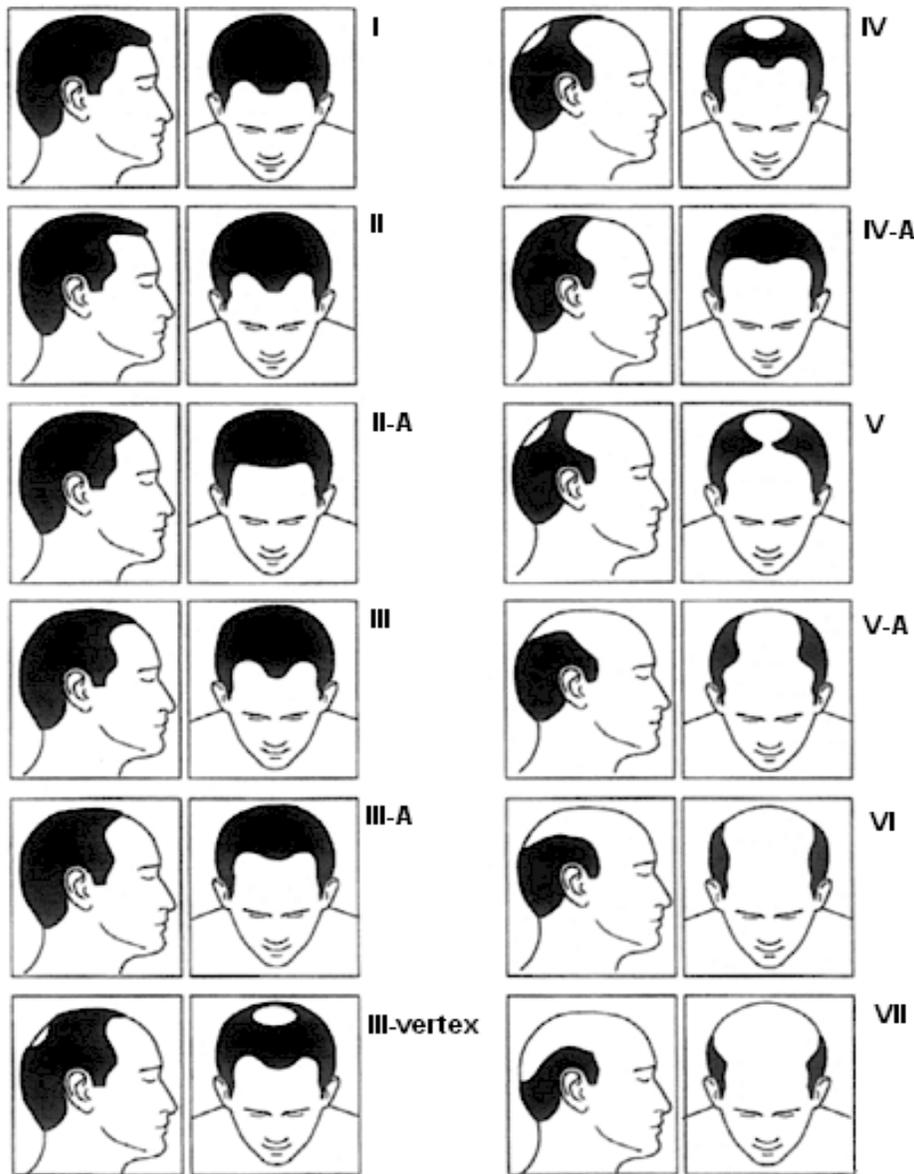
Familiengeschichte: Brüder und Söhne ...



Legro R. et al, JCEM 2002 und 2011



Hamilton-Norwood- Schema



„androgenetischer“ Haarausfall



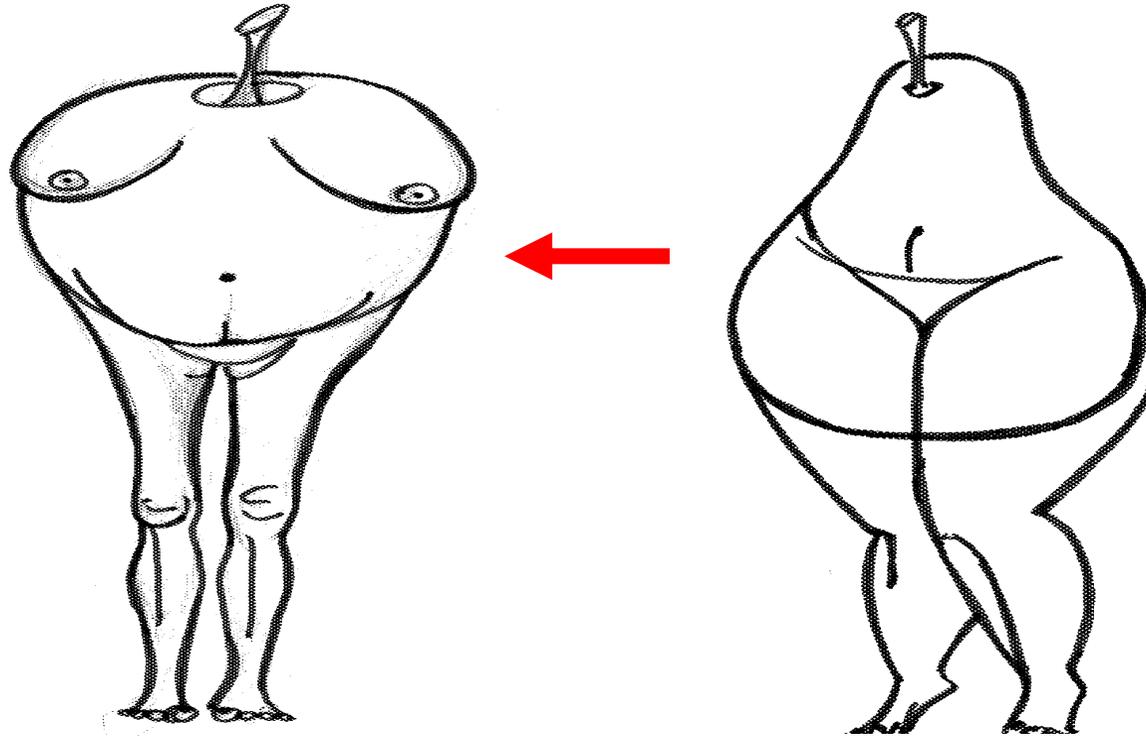
Harman et al, JCEM 2011



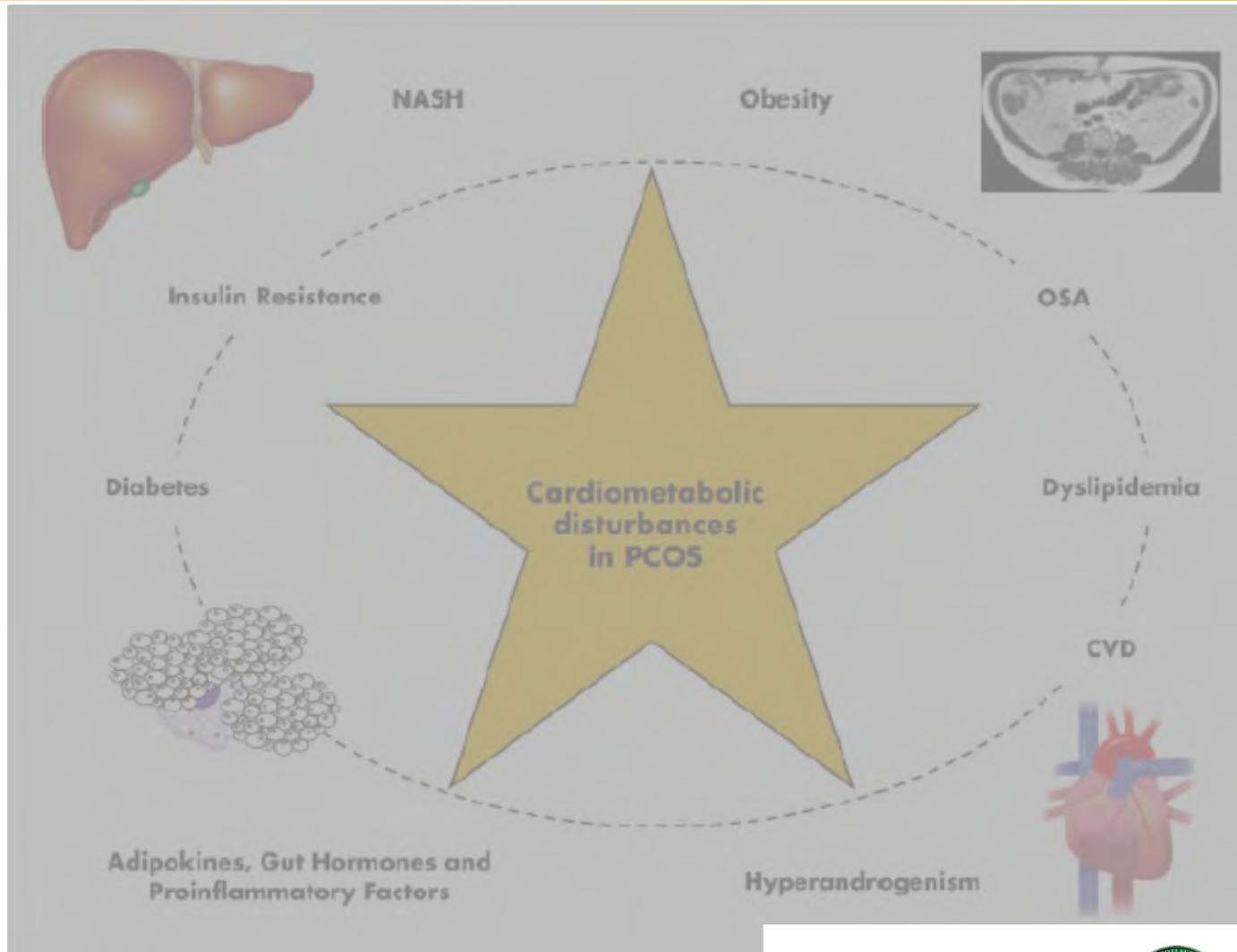
Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

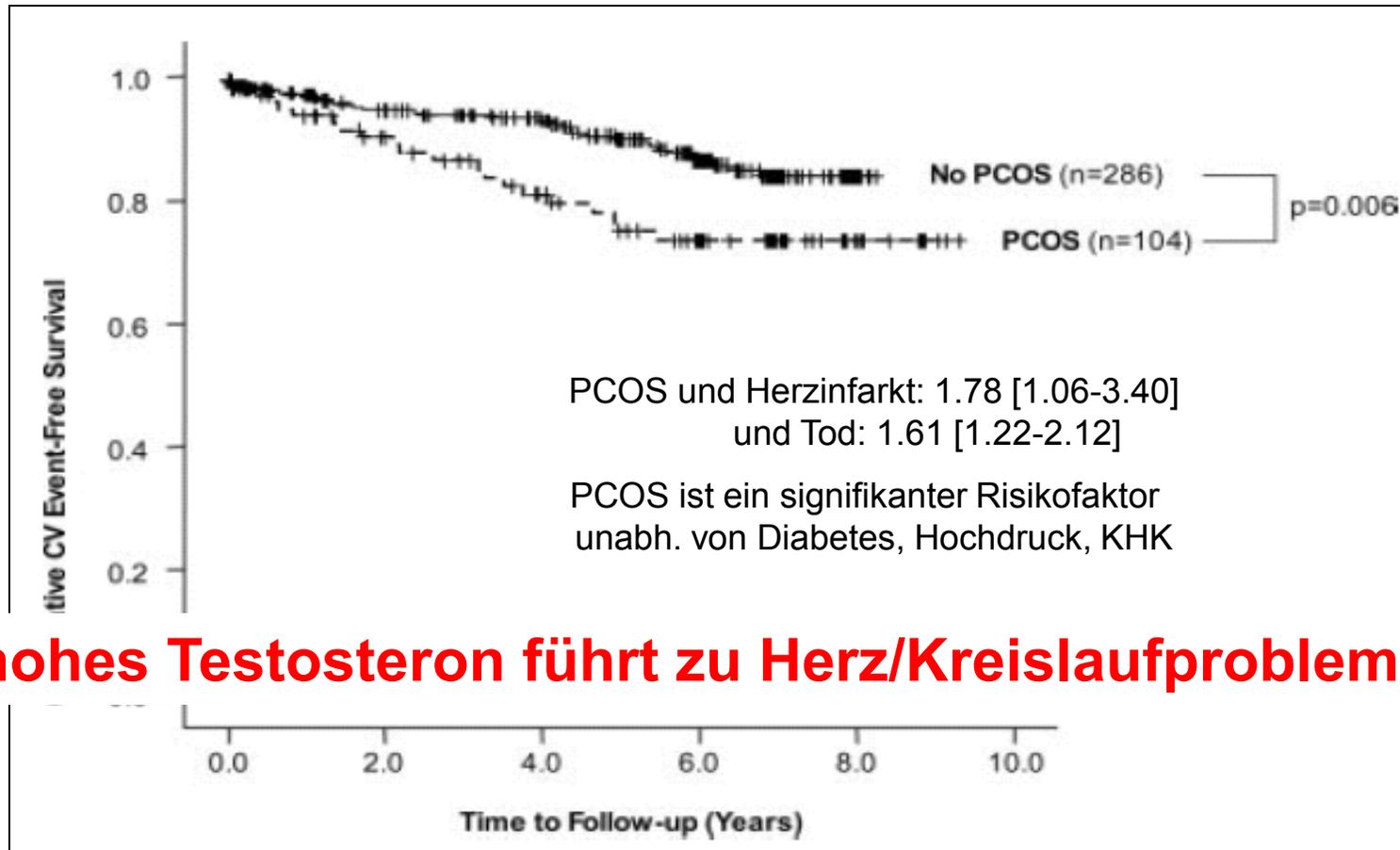
Ungünstige Fettmasse (-verteilung)



Kardiometabolische Risikofaktoren des PCOS

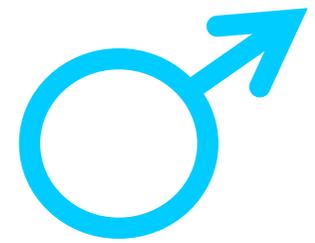


Frauen, Testosteron und kardiovaskuläre Ereignisse



→ hohes Testosteron führt zu Herz/Kreislaufproblemen

Kardiovaskuläres Risiko der Väter von PCOS-Frauen



10-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist 12fach erhöht!

Relation	10-year CHD risk (%)			
	PCOS family data		NHANES data ^a	
	<i>n</i>	Mean (SD)	Mean	<i>P</i> -value ^b
Proband	263	0.7 (1.0)	0.6	0.15
Proband Mother	120	2.7 (2.6)	2.5	0.45
Proband father	85	11.5 (6.5)	9.9	0.03

^aNHANES data were appropriately weighted to only obtain a population parameter for the mean; therefore, no sample size or estimate of variability is provided.
^bOne-sample t-test.

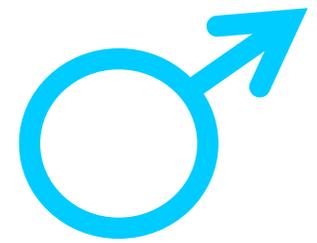
Taylor M. et al, Hum Reprod 2011



Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

Männer, Testosteron und kardiovaskuläre Mortalität



→ ganz niedriges Testosteron macht Herz/Kreislaufprobleme

§ Quartile 1, + Quartile 2, * Quartile 3, # Quartile 4

Wehr, Obermayer-Pietsch et al, *Diabetes Care* 2011

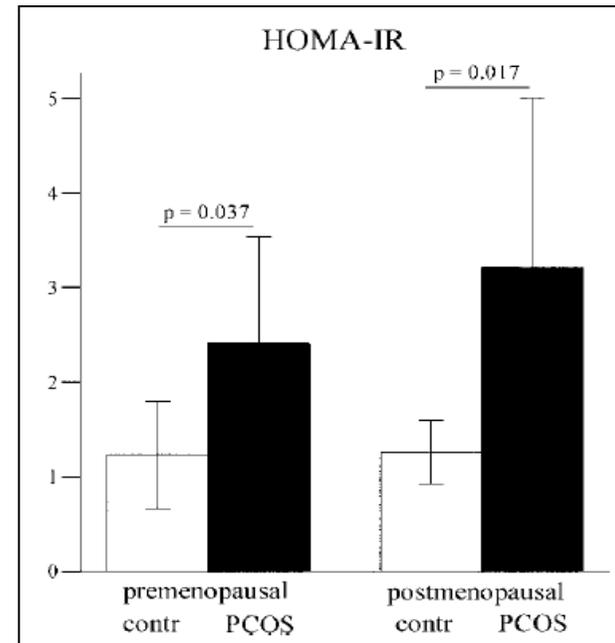
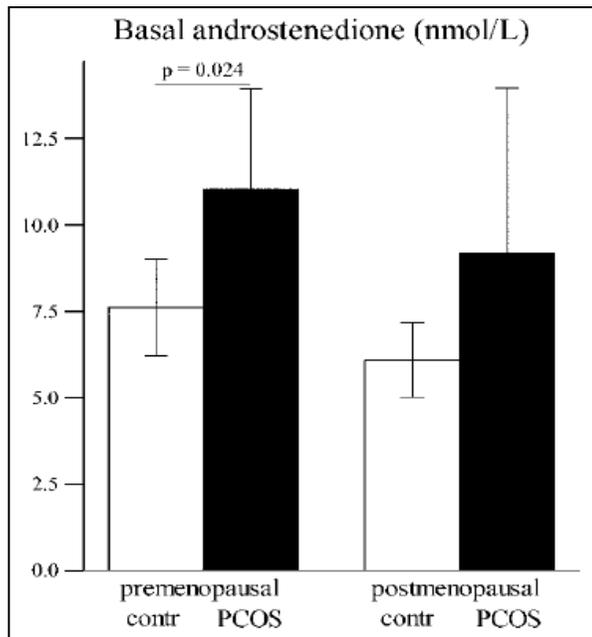


Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

Gibt es ein PCOS nach der Menopause?

„Die ungünstigen hormonellen, metabolischen und inflammatorischen Veränderungen **persistieren nach der Menopause** bei Frauen mit PCOS“

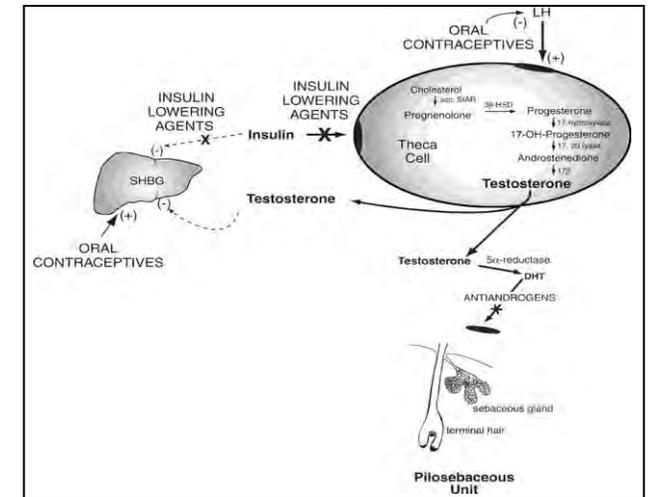


Puruunen K. et al, J Clin Endo Metab 2011



Behandlung des PCOS

- Wichtig wegen Krankheitsrisiko
Kosmetik, Kinderwunsch
- Vorbeugung und Behandlung:
 - Gewichtsabnahme
 - Körperliche Aktivität
 - Ernährung mit niedrigem glykämischen Index
 - Antikonzeptiva/Hormone (ohne Kinderwunsch)
 - Insulin Sensitizer: Metformin (mit Kinderwunsch)
 - Lokale Behandlung für Hautveränderungen
 - Ausgleich Vitamin D-Mangel



Patientin mit PCO-Syndrom



Kein Kinderwunsch

- Behandlung wegen kosmetischer Problematik (Haut, Haare)
- Behandlung wegen Zyklusunregelmäßigkeiten (Endometriumprotektion)

- Topische Therapie
- Orale Kontrazeptiva

Metformin

Unerfüllter Kinderwunsch

- Amenorrhö
- Adipositas
- Hyperandrogenämie

- Oligomenorrhö
- Keine Adipositas
- Hyperandrogenämie

Beratung:

- Sport, Bewegung
- Ernährung
- Gewichtsreduktion

Insulinresistenz

Keine Insulinresistenz

Clomifenstimulation

Metformin

Clomifenstimulation

Metformin

Kombination:

Metformin/Clomifen

Kombination:

Metformin/Clomifen

Gonadotropinstimulation**/
laparoskopisches ovarielles
Drilling

Ludwig M, J Reprod Endo 2005

Obermayer-Pietsch B, Univ Inn Med 2010

Genfer Stiftung f. Med. Ausbildung & Forschung 2011

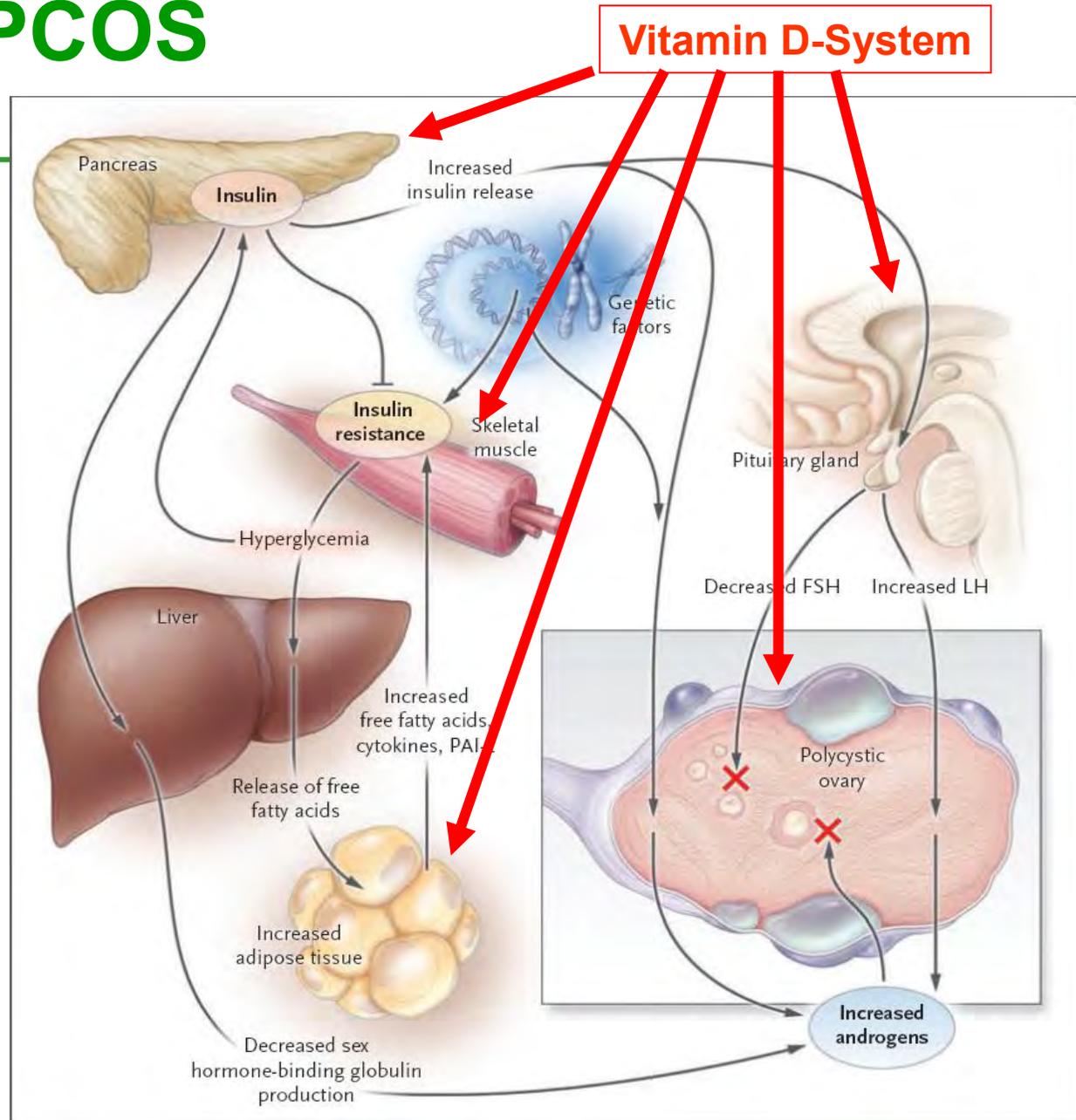


Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

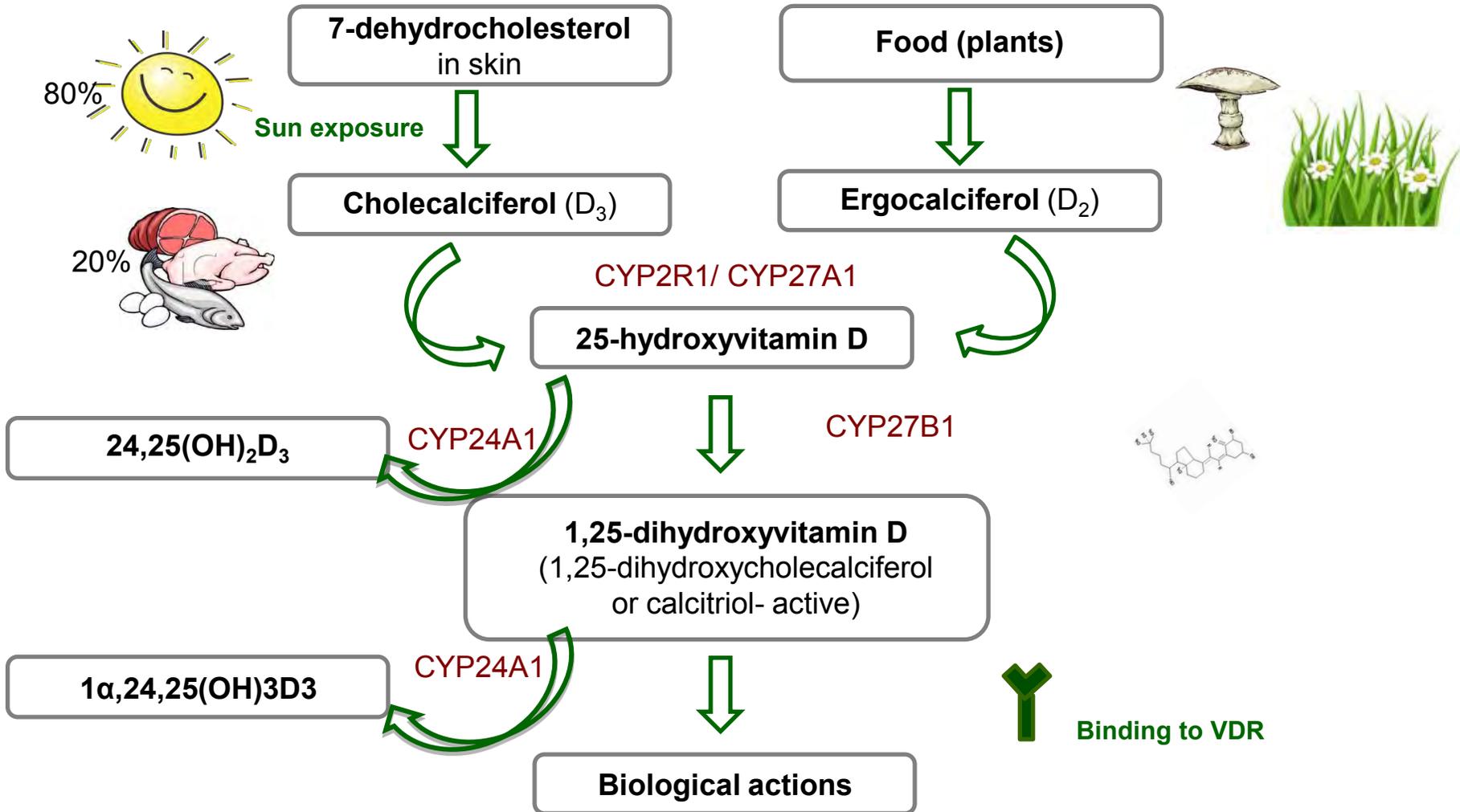
Medizinische Universität Graz

Ursachen des PCOS

- Erhöhte Androgene
- Störung im Zuckerstoffwechsel
- Veränderte Regulierung in Hirnanhangsdrüse



Vitamin D Synthesis



Fakten über Vitamin D

- Reguliert **über 3%** des menschlichen Genoms
- Involviert in **Knochen und Mineralstoffwechsel**
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bindet an den **nukleären VDR** → VDRE
- **Vitamin D Insuffizienz: Risikofaktor** für Krebs, Diabetes, Hypertension, Autoimmunerkrankungen, muskuloskeletalen Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen und all-cause mortality

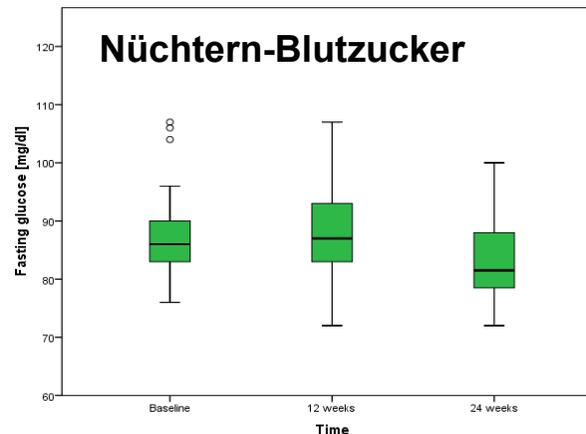
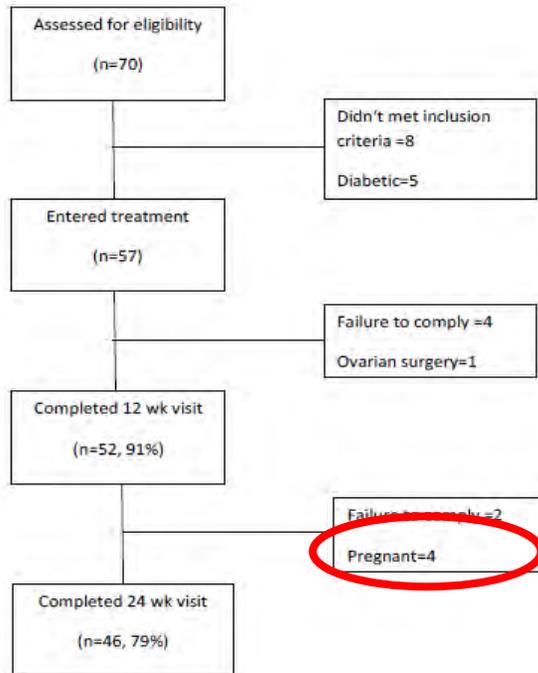
(Pludowski et al., *Autoimmun Rev*, 2013)



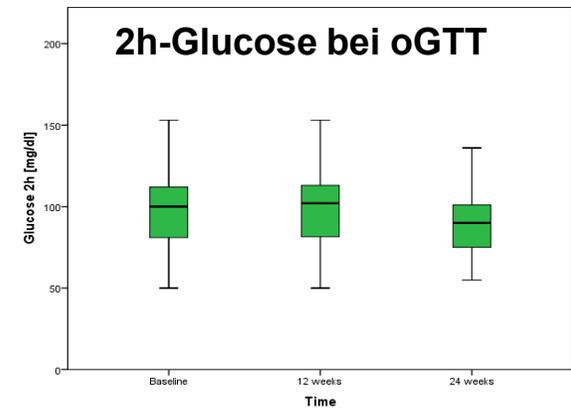
Vitamin D und Frauen



Frauen mit PCOS und Vitamin D-Mangel erhielten über 6 Monate 20 000 IU Vitamin D pro Woche p.o.



p=0.011 nach 6 Monaten



p=0.014 nach 6 Monaten

→ randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ist im Laufen



Vitamin D, Sexualhormone und Fertilität

Vitamin D & Fertilität

Healthy women

- Steroidogenesis of sex hormones:
 - Inverse relationship between estradiol and estrone and estradiol (98)

Vitamin D supplementation — small decrease in progesterone and estradiol levels (98)

Hormonspiegel

IVF

- Inconsistent results:
- High 25(OH)D levels associated with clinical pregnancy rates (64)

High follicular fluid 25(OH)D levels: lower quality of embryos, lower clinical pregnancy rates (64)

IVF-Ergebnisse

PCOS

- 25(OH)D levels are associated with obesity (73, 74, 76), endocrine (70, 72, 73) and reproductive parameters (73)
- Vitamin D supplementation in PCOS: improvement in clinical pregnancy rates (93, 96) and metabolic (94-96) parameters
- Associated with VDR and vitamin D-related polymorphisms (90, 91)

PCOS

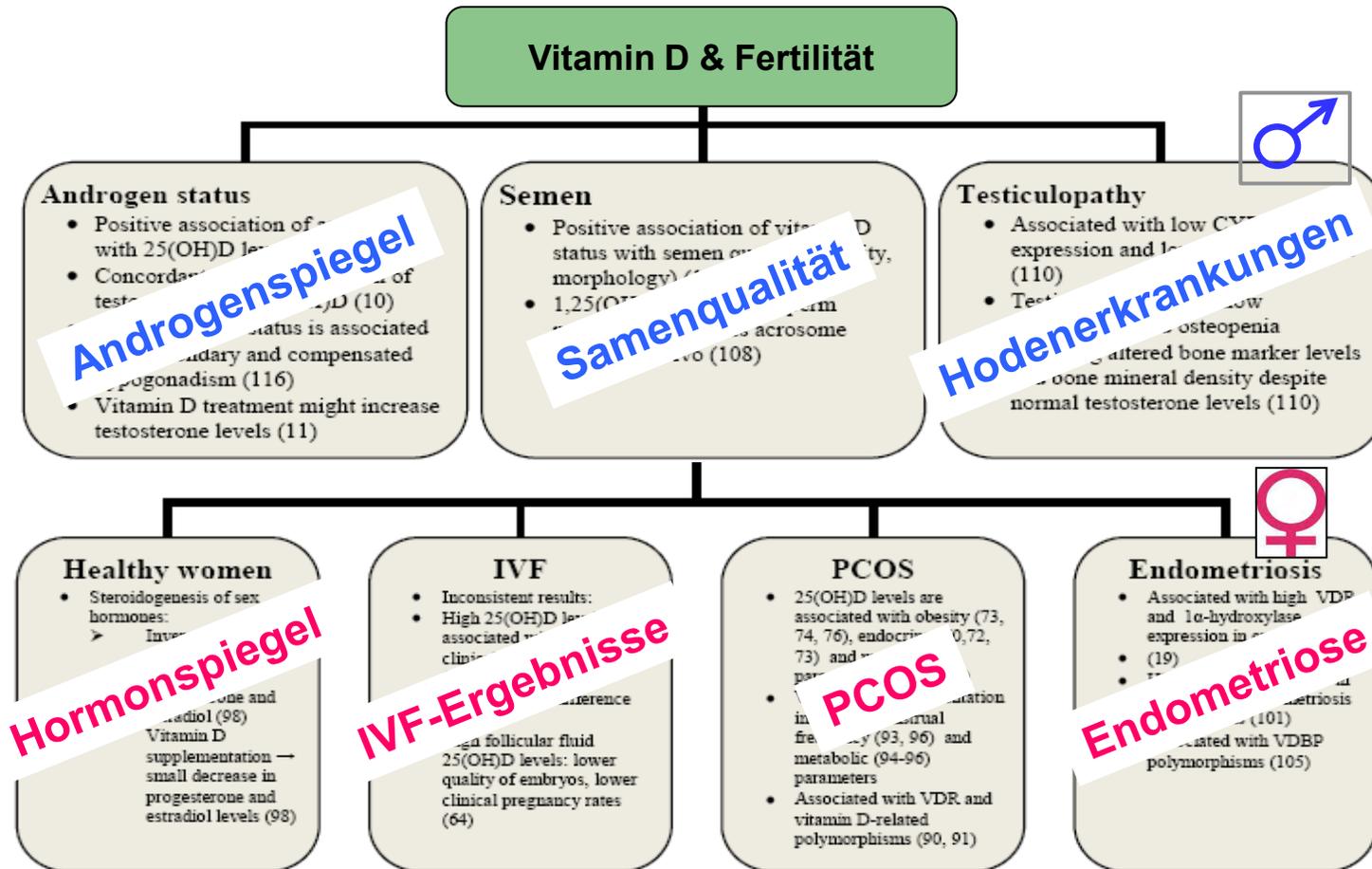
Endometriosis

- Associated with high VDR and 1 α -hydroxylase expression in endometrial tissue (19)
- Vitamin D supplementation in endometriosis: improvement in clinical pregnancy rates (101)
- Associated with VDR polymorphisms (105)

Endometriose



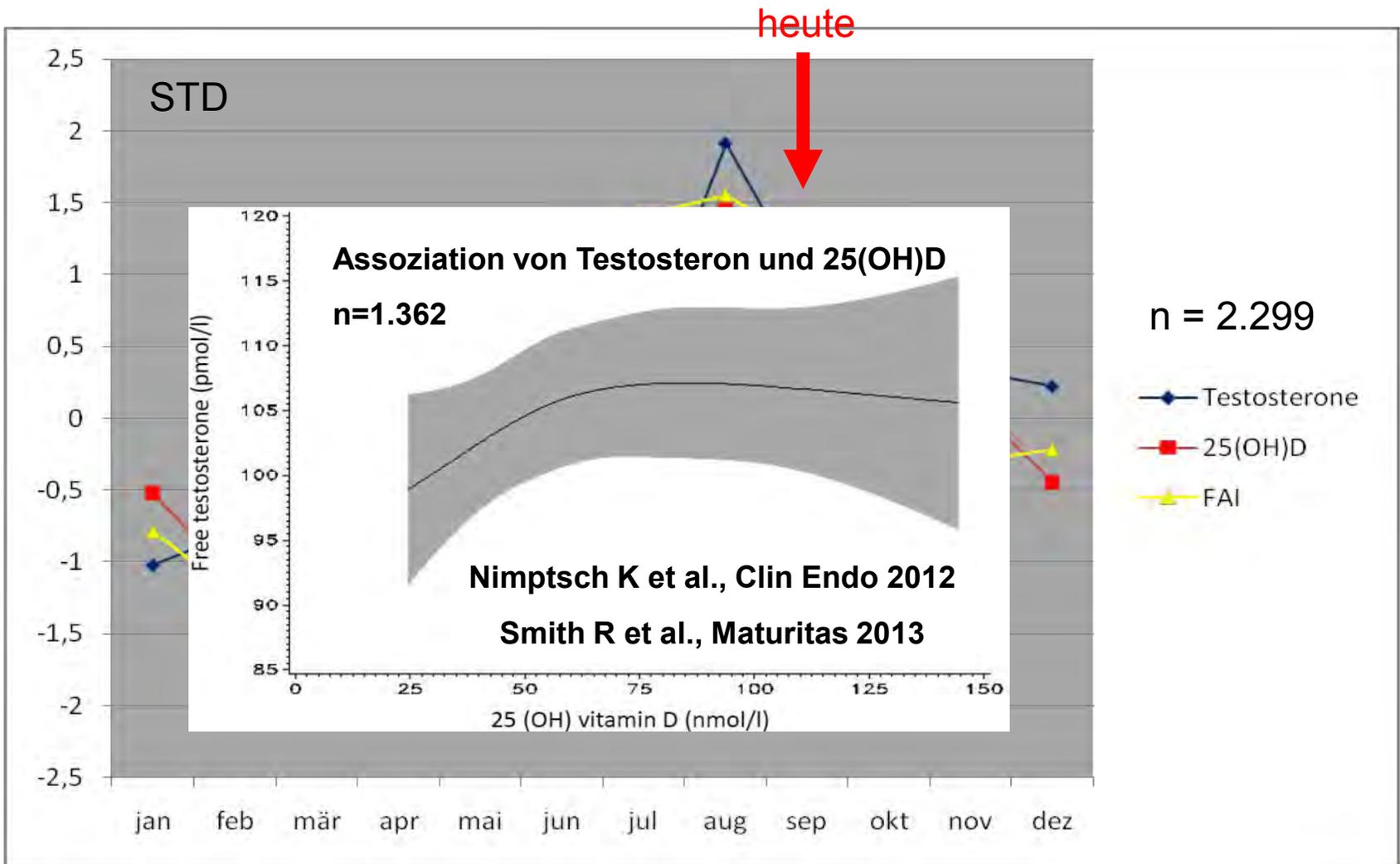
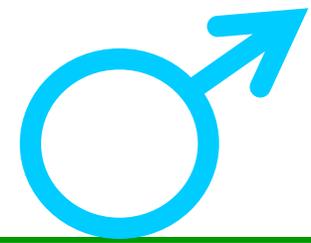
Vitamin D, Sexualhormone und Fertilität



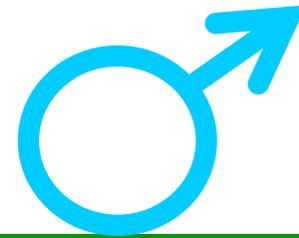
Testosteron und Vitamin D bei Männern?



Vitamin D und Testosteron



Randomisierte kontrollierte Studie zu Vitamin D und Testosteron



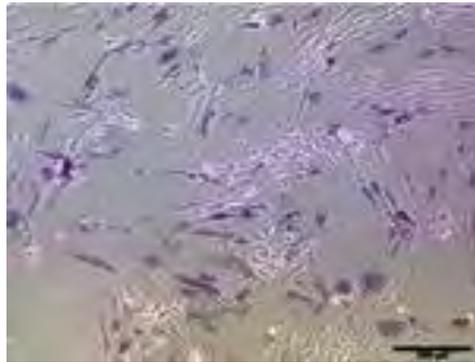
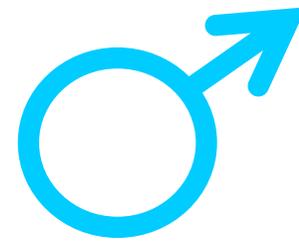
RCT: 200 nichtdiabetische Männer, ~3000 IU Vitamin D Supplementation steigert Testosteron um ~20%
 Pilz, Wehr, Obermayer-Pietsch, Zittermann et al., Horm Metab Res 2011

No.	Design	n	Age	Cohort	BMI	TT	FAI	LH	Comment	Reference
1	Intervention	8	NA	Hemodialysis patients	NA	↑	NA	NA	1,25(OH) ₂ D ₃ treatment 2–4 months	Blumberg <i>et al.</i> (1980)
2	Intervention	3	<18	VD resistant rickets	NA	NA	NA	NA	Normal l hCG test	Hochberg <i>et al.</i> (1985)
3	Case-control	14	>50	Spinal-stenosis	NA	→	→	→		Jackson <i>et al.</i> (1987)
4	Intervention	9	30	Healthy	NA	→	NA	→	1,25(OH) ₂ D ₃ i.v. sensitizes FSH secretion to GNRH	Zofkova <i>et al.</i> (1996)
5	Association	187	46	Healthy	NA	→	NA	NA		Livshits <i>et al.</i> (1999)
6	Association	204	20	Healthy	22.6	→	→	NA		Valimaki <i>et al.</i> (2004)
7	Association	55	59	Healthy	29	→	→	NA		Chen <i>et al.</i> (2008)
8	Association	2229	67	Coronary angiography	27	↑	↑	↓		Wehr <i>et al.</i> (2010)
9	Association	307	20	Healthy	23	→	↓	→	Few men with VD deficiency	Ramlau-Hansen <i>et al.</i> (2011)
10	RCT	54	48	Obese	33	→	↑	NA	Conclusion limited by study design	Pilz <i>et al.</i> (2011)
11	Association	1115	48	Healthy	28	→	→	NA		Ceglia <i>et al.</i> (2011)
12	Association	1362	66	Healthy	26	↑	↑	NA		Nimptsch <i>et al.</i> (2012)
13	Association	3369	59	Healthy	27	↑	↑	↓	Associations not significant after adjustment for confounders	Lee <i>et al.</i> (2012)

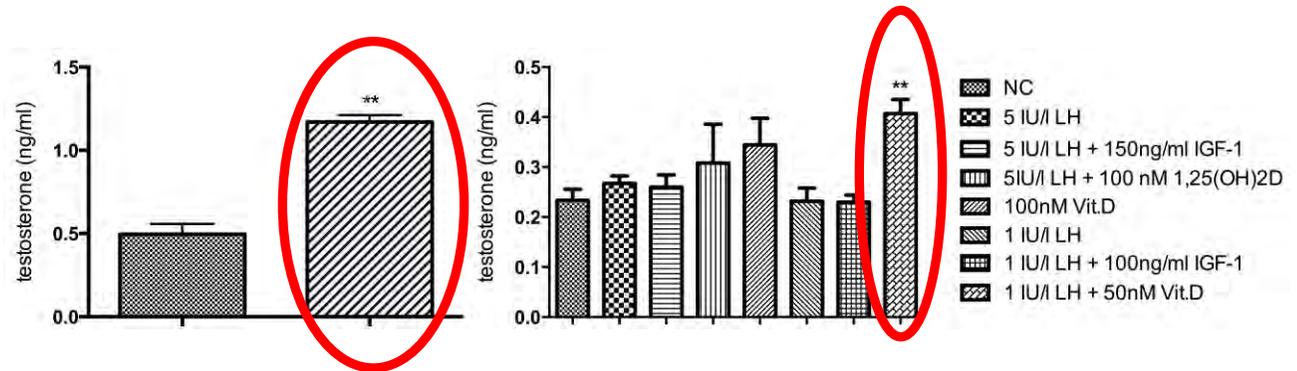
→ RCT Vitamin D und Testosteron bei eugonaden und hypogonaden Männern läuft



Sind Vitamin D und die Testosteronproduktion verbunden?

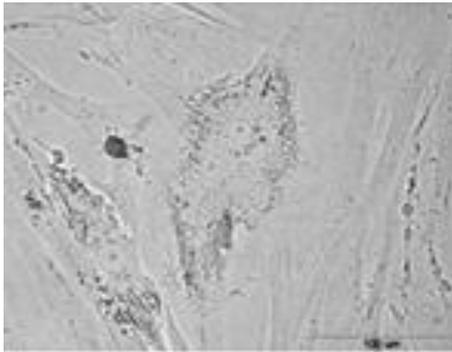
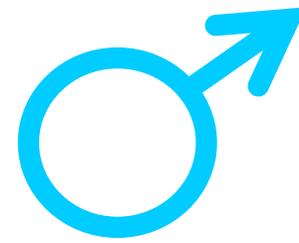


Primäre Hodenzellen
von Transplant-Spendern

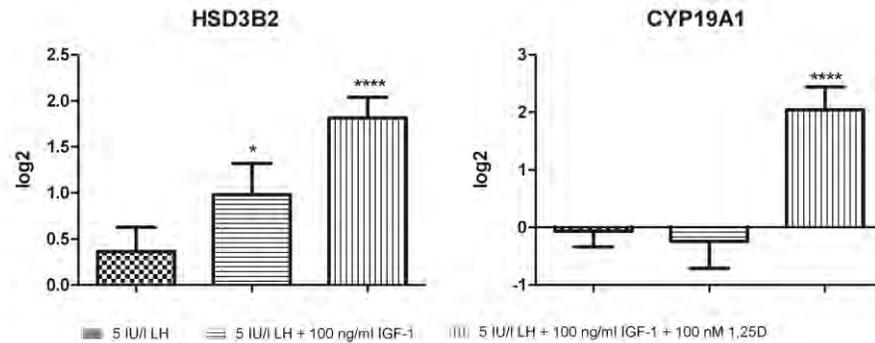


Die Testosteronproduktion steigt mit Zugabe von **Vitamin D** signifikant an, was den Einfluss biologischer Rhythmen erklärt

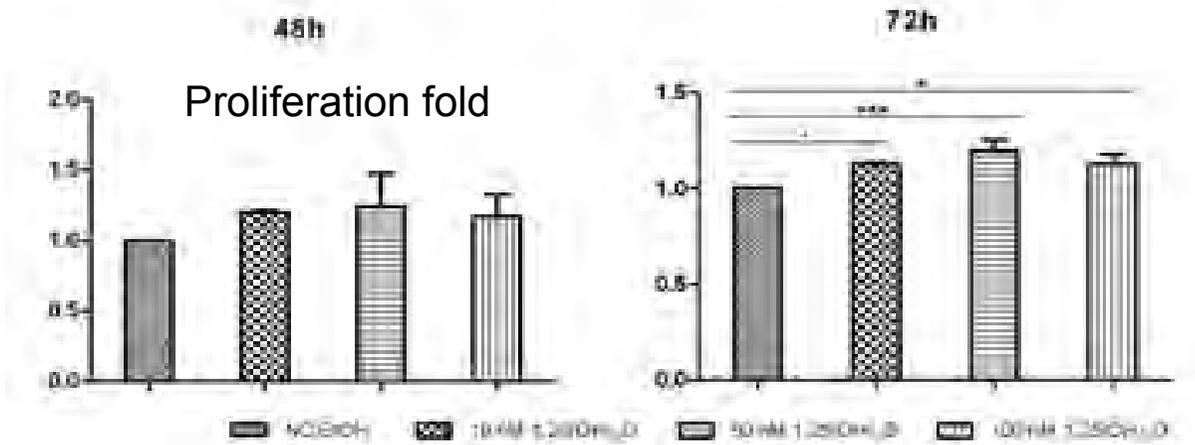
Vitamin D und primäre Testeszellen



Primäre Hodenzellen



→ Androgene (und Östrogene) via Vitamin D



Mikrobiom und Testosteron?

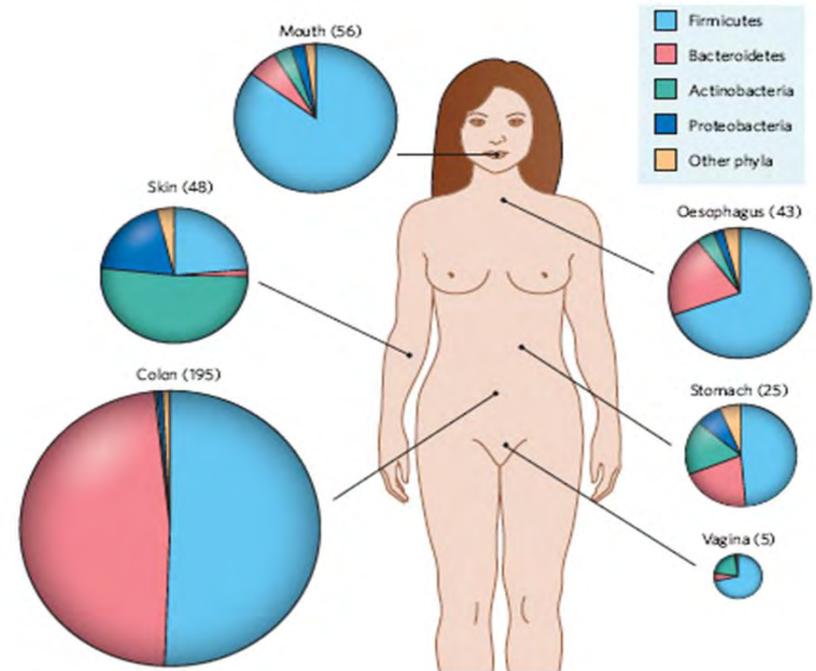


Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

Das menschliche Mikrobiom

- **alle** Bakterien, Pilze, Protozoen, Viren..
- entspricht 90% der Körperzellen
- **100x mehr bakterielle als menschliche Gene**
- Charakteristisch für einzelne Körperstellen
- Inter- und intraindividuelle Variation (Genetik, Ernährung, Umwelt)
- Veränderungen bei Krankheiten (**IBD, Adipositas, Diabetes, Atherosklerose, Autismus**)



Dethlefsen Nature 2007
Clemente Cell 2012



Funktion des Mikrobioms

- **Schleimhautbarriere**
- **Schutz vor Krankheitserregern**
- **Wachstumsregulierung von Oberflächenzellen**
- **Verdauung von kurzkettigen Fettsäuren**
- **Inaktivierung von Karzinogenen und Toxinen**
- **Vitaminproduktion**
- **Entwicklung des Immunsystems**
- **Produktion hormonell aktiver Substanzen**

O'Hara and Shanahan EMBO 2006

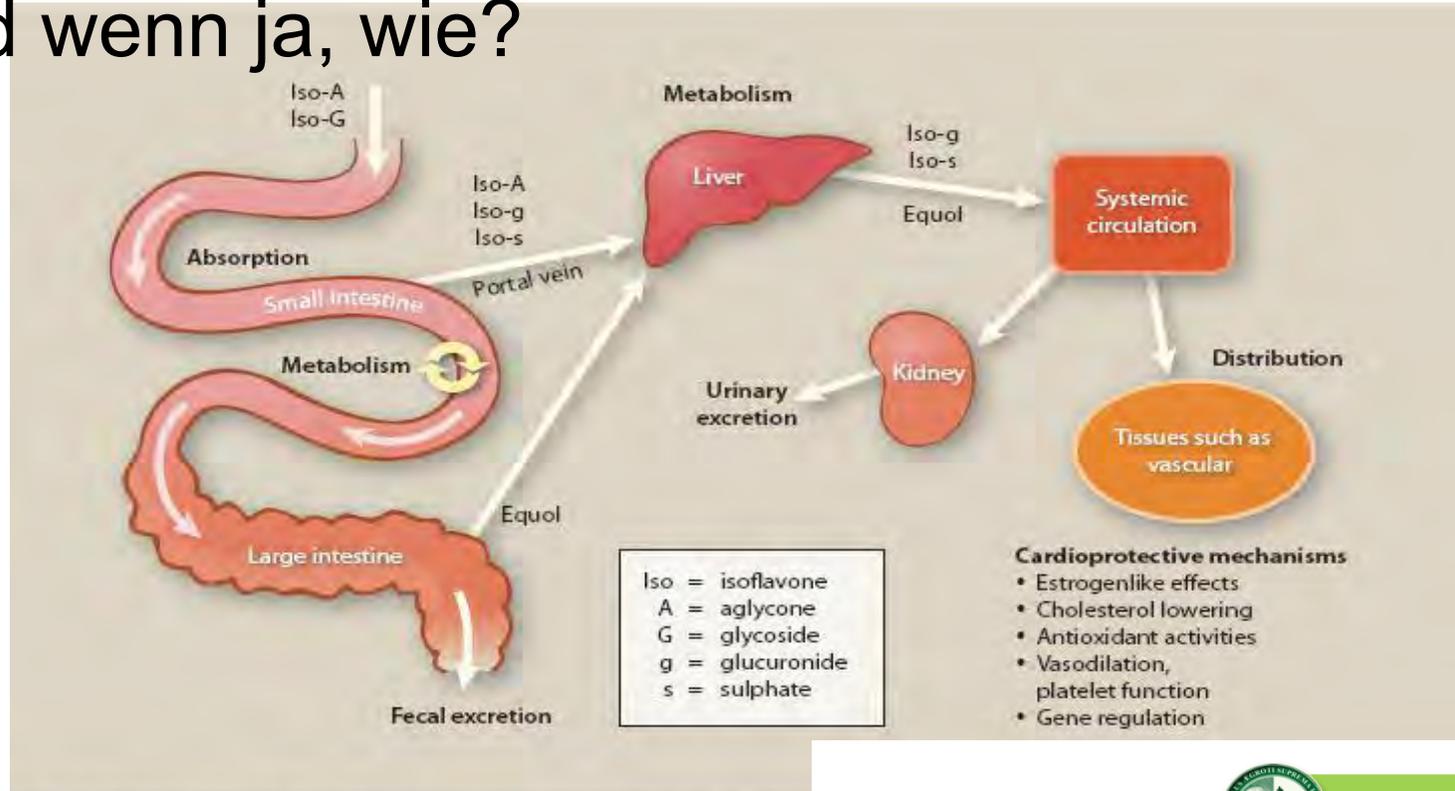


Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

Medizinische Universität Graz

Frage:

- Beeinflusst unser Mikrobiom (= die Gesamtheit unserer „Mitbewohner“) die Hormonproduktion?
- ..und wenn ja, wie?



Betreuung und Forschung...



FFG

ONB

OESTERREICHISCHE NATIONALBANK



EndoGeneLab
MEDICAL UNIVERSITY GRAZ, AUSTRIA

BioPersMed
Biomarker for Personalised Medicine in Common Metabolic Disorders



Medizinische Universität Graz

Klinische Abteilung für
Endokrinologie & Stoffwechsel

