

Osteoporose beim Mann: Bedeutung der Gonadenachse

Christoph Henzen

Endokrinologie/Diabetologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Quintessenz

- Die Osteoporose beim Mann ist eine häufig unterschätzte Erkrankung: das Lifetime-Risiko für Männer, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, beträgt 20%.
- Bei Männern mit Osteoporose kann in rund zwei Drittel der Fälle eine sekundäre Ätiologie gefunden werden, häufig ein Hypogonadismus.
- Die kontinuierliche Abnahme der Knochendichte und Zunahme der osteoporotischen Frakturen korrelieren mit der steten Abnahme der Testosteronproduktion um rund 2% pro Jahr.
- Die Osteoporose bei Männern weist eine Reihe von Besonderheiten auf, die bei diagnostischen und therapeutischen Massnahmen berücksichtigt werden müssen.

Die Osteoporose bei Männern wird in ihrer individuellen und gesundheitsökonomischen Bedeutung unterschätzt. So tritt ein Drittel der Schenkelhalsfrakturen bei über 70-Jährigen bei Männern auf, mit deutlich höherer Morbidität und Mortalität als bei Frauen. Die Osteoporose beim Mann weist ausserdem eine Reihe von Besonderheiten auf, die in der bisherigen Diagnostik und Therapie nur ungenügend berücksichtigt werden: So finden sich beispielsweise beim Mann viel häufiger sekundäre Ursachen wie ein Hypogonadismus, und die Osteodensitometrie (DXA) ist deutlich weniger sensitiv. Auch beim Vorliegen von osteoporotischen Frakturen wird in der DXA bei Männern nur in rund 20% eine Osteoporose diagnostiziert [1].

Epidemiologie der Osteoporose beim Mann

Das Lifetime-Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, wird für 50-jährige Männer auf bis zu 20% geschätzt und ist damit höher als die Wahrscheinlichkeit, ein Prostatakarzinom zu entwickeln [2]. Mit der Altersentwicklung der Bevölkerung wird sich die Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen bei Männern von 1990 bis 2025 verdoppeln. Die Mortalität von Schenkelhalsfrakturen ist mit 20% bei über 75-jährigen Männern fast dreimal so hoch ist wie bei gleichaltrigen Frauen.

Die Prävalenz von Wirbelkörperdeformitäten ist bei beiden Geschlechtern vergleichbar: In der europaweiten EVOS-Studie (European Vertebral Osteoporosis Study) fanden sich bei 15% der 50- bis 80-jährigen Männer Wirbelkörperdeformitäten, was in einem Verlauf über zehn Jahre mit einer Verdoppelung der Sterblichkeit einherging [3]. Insgesamt ist die Inzidenz von Wirbel-

körperfrakturen bei Männern halb so gross wie bei Frauen. Vorderarmfrakturen dagegen sind beim Mann selten, und ihre Inzidenz steigt altersabhängig nicht an.

Ursachen der Osteoporose bei Männern

Die Ursachen der Osteoporose können auch beim Mann in drei Gruppen klassiert werden:

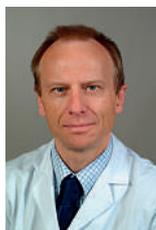
1. Senile oder Involutionsosteoporose
2. Idiopathische Osteoporose
3. Sekundäre Osteoporose (Tab. 1 )

Bei Männern finden sich aber in rund zwei Drittel der Fälle sekundäre Ätiologien, diese sind damit mindestens doppelt so häufig wie bei Frauen. Pathophysiologisch ist bei vielen sekundären Ursachen ein Hypogonadismus zumindest mitbeteiligt.

Die Gonadenachse beim Mann

Die Gonadenachse wird beim Mann mittels Feedback-Mechanismus reguliert. Die hypothalamischen Releasing-Hormone (Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH) steuern in der Hypophyse die Freisetzung von LH (stimuliert die Testosteron-Produktion der testikulären Leydig-Zellen) und FSH (stimuliert die Spermatogenese der Sertoli-Zellen). Das Feedback erfolgt via Testosteronspiegel bzw. Inhibin A/B an die gonadotropen Hypophysenzellen. Die Testosteronproduktion folgt einem zirkadianen Rhythmus mit einem Peak am Morgen, weshalb Blutentnahmen zur Beurteilung der Testosteronachse morgens vor 9 Uhr erfolgen müssen, mit Bestimmung von LH, totalem Testosteron und *Sex-hormone-binding globuline* (SHBG).

Nur 2% des Testosterons sind nicht eiweissgebunden und damit biologisch aktiv, und ab dem 30. Lebensjahr verringert sich dieser Anteil durch Anstieg des SHBG und Abfall der Testosteronproduktion der Leydig-Zellen jährlich um 2–3% [4]. Die Testosteronwirkung auf die verschiedenen Zielorgane erfolgt direkt (nichtgenomischer Effekt) oder über nukleäre Rezeptoren an der Zellkern-DNA (genomischer Effekt) (Abb. 1 ). Dafür wird das Testosteron intrazellulär durch Aromatasen in Östradiol bzw. durch die 5- α -Reduktase ins noch potentere Dihydrotestosteron umgewandelt und an den Androgenrezeptor gebunden. Der Androgen- bzw. Östradiol-Rezeptor-Komplex bindet sich an das Response-Element auf der nukleären DNA und startet die Transkription auf die mRNA.



Christoph Henzen

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Eine Reihe von Fallbeschreibungen von Männern mit Aromatase-Defizit bzw. Östrogenrezeptor-Defekten und massiver Osteoporose hat gezeigt, dass die hauptsächliche Testosteronwirkung am Knochen beim Mann erst nach der Aromatisierung in Östradiol erfolgt. Die Aromataseaktivität und adäquate Östradiolspiegel bestimmen beim Adoleszenten das longitudinale Knochenwachstum, das Erreichen einer maximalen Knochendichte (Peak bone mass) und das Gleichgewicht im Knochen-Turnover; im Alter beeinflussen diese Faktoren wesentlich den Knochenverlust und damit das Frakturrisiko [2]. Folgen eines Testosteron-Mangels beim Mann sind ausser der Osteoporose ein Verlust von Muskelmasse, beschleunigte Atherosklerose, depressive Verstimmungen, Adynamie, Anämie und Libidoverlust [5].

Besonderheiten der Osteoporose bei Männern

Epidemiologische Daten zur Inzidenz von Osteoporose und Frakturen beim Mann zeigen typischerweise eine Zunahme nach dem 70. Lebensjahr. Diese Entwicklung läuft parallel zum kontinuierlichen altersabhängigen Testosteronabfall und der progredienten Abnahme der Knochendichte [5, 6]. Eine Reihe weiterer Besonderheiten kennzeichnet die Osteoporose bei Männern gegenüber der Osteoporose bei der Frau (Tab. 2). Bei Männern wird die maximale Knochendichte des Skeletts etwas anders aufgebaut als bei Frauen, das heisst mit vermehrter periostealer Apposition und über 5 bis 8 Jahre länger. Andererseits erfolgt der Knochenabbau später und kontinuierlich, in der Regel nach dem 60. Lebensjahr, da der Abfall der männlichen Geschlechtshormone langsamer und nicht so abrupt erfolgt wie in der Menopause, und auch der ältere Mann noch über doppelt so hohe Östradiolspiegel verfügt wie die postmenopausale Frau [7]. Da die osteodensitometrischen Kriterien vorwiegend auf weiblichen Patientenkollektiven beruhen, sind sie für die «dickeren» Knochen der Männer weniger sensitiv. Mit DXA wird bei weniger als 40% der Männer mit Schenkelhalsfrakturen eine Osteoporose diagnostiziert [1]. Die Mortalität nach osteoporotischen Frakturen (= Frakturen nach inadäquatem Trauma oder Frakturen aus dem Stand) ist beim Mann ums 3,5-Fache erhöht und damit deutlich höher als bei Frauen, bei denen die Mortalität nach Schenkelhalsfrakturen um den Faktor 2,4 erhöht ist [8].

Tabelle 1

Ursachen der sekundären Osteoporose. *Kursiv* gesetzt sind Krankheiten, bei denen ein Hypogonadismus pathophysiologisch die Osteoporose (mit-)verursacht.

<i>Hypogonadismus</i> (z.B. Klinefelter-Syndrom, Hypopituitarismus, Prostata-Karzinom, Hämochromatose)
Primärer Hyperparathyreoidismus
<i>Hyperthyreose</i>
Malabsorptions-Syndrome, z.B. Zöliakie, M. Crohn, Colitis ulcerosa, nach Magen-Bypass-Operation, Anorexia nervosa
<i>Glukokortikoid-induzierte Osteoporose</i>
<i>Leberzirrhose</i>
Multiples Myelom
Mastozytose
Osteogenesis imperfecta
Rheumatoide Arthritis
Diabetes mellitus Typ 1
<i>Medikamente, z.B. Aromatase-Hemmer, GnRH-Agonisten, Cyclosporin A, Antiepileptika, Glitazone, Antidepressiva etc.</i>

Diagnose des Hypogonadismus

Die Diagnose eines Hypogonadismus beim Mann mit Osteoporose hat wichtige diagnostische und therapeutische Konsequenzen. Anamnestisch hinweisend sind Adynamie und Libidoverlust (während die erektile Dysfunktion eher neurovaskulär bedingt ist), Medikamente wie Glukokortikoide oder ein Status nach Prostatakarzinom; klinisch ist ein Verlust der lateralen Augenbrauen fast pathognomisch für einen Hypogonadismus, wofür auch Gynäkomastie sowie Verlust von sekundärer Körperbehaarung und Muskelmasse sprechen. Eine ausgeprägte Hodenatrophie, das heisst ein Testesvolumen unter 3 ml, mit und ohne eunuchoiden Habitus (Distanz der Fingerspitzen bei ausgebreiteten Armen > Körperlänge), ist hochverdächtig auf ein Klinefelter-Syndrom. Auch bei klinischen Stigmata einer Leberzirrhose ist ein begleitender Hypogonadismus sehr wahrscheinlich.

Laborchemisch ist die korrekte Bestimmung von LH und Testosteron wichtig. Bei erniedrigtem Testosteron und erhöhtem LH liegt eine testikuläre Insuffizienz vor, wie typischerweise beim Klinefelter-Syndrom. Diese Chromosomenaberration (47, XXY) kommt bei rund einem von 400 Männern vor; je nachdem, ob sie in allen Zellen oder als Mosaik vorhanden ist, kann die Testosteronproduktion noch über mehrere Dekaden ausreichen. Die Diagnose wird bei über 60% der betroffenen Männer verpasst, die im Verlauf des Lebens meistens eine schwere

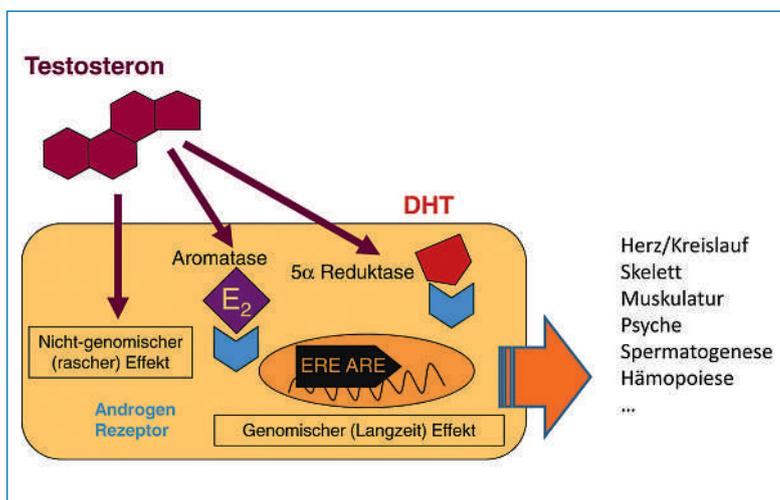


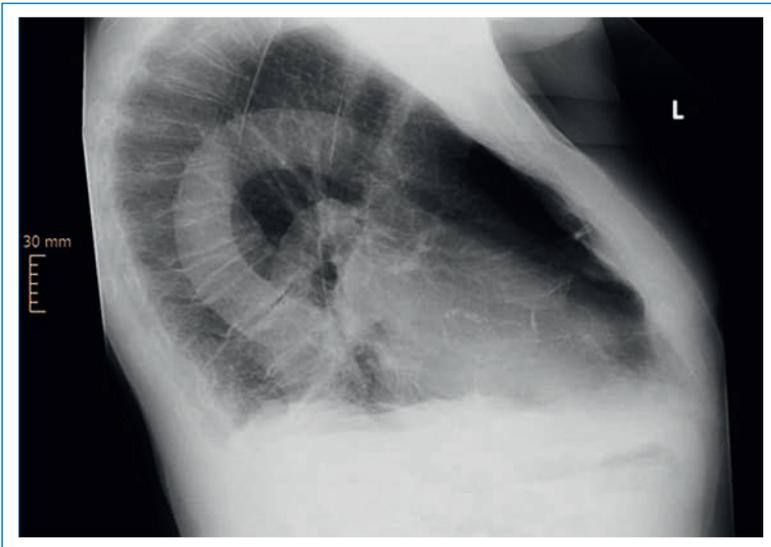
Abbildung 1

Testosteronwirkung auf Zielorgane: Nach der Aromatisierung zu Östradiol (E₂) bzw. Umwandlung in Dihydrotestosteron (DHT) erfolgt die Bindung an den Androgen-Rezeptor und das Andocken an das nukleäre Response-Element, je nach Zielorganzelle ans Östrogen-Response-Element (ERE) oder Androgen-Response-Element (ARE).

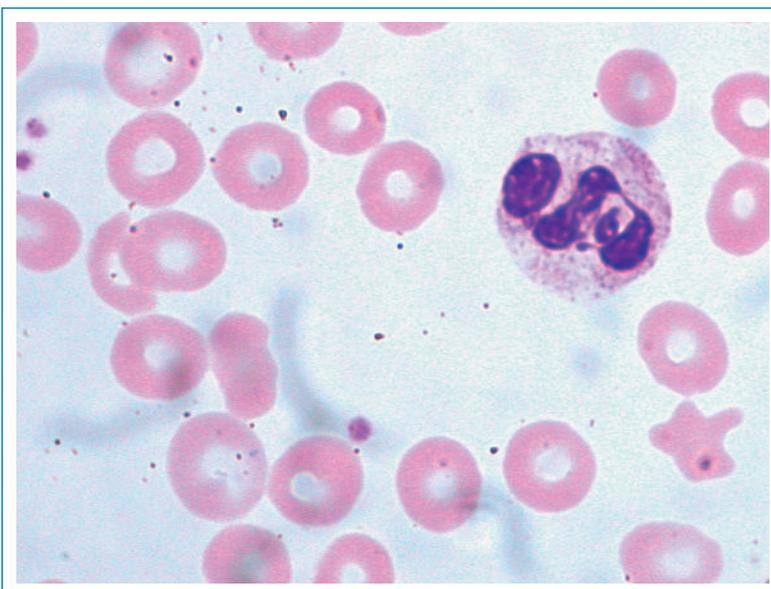
Tabelle 2

Besonderheiten der Osteoporose bei Männern im Vergleich zur Osteoporose bei Frauen.

Maximale Knochendichte	5 bis 8 Jahre länger aufgebaut
Verlust an Knochendichte	Langsam, aber kontinuierlich ab dem 60. Altersjahr (parallel mit Testosteronabfall)
Geschlechtshormone	Östrogene: Haupteffekt (nach Aromatisierung aus Testosteron) Androgene: Dicke der Kortikalis
Osteodensitometrie (DXA)	Wenig standardisiert, weniger zuverlässig zur Frakturrisiko-Beurteilung
Auftreten von Frakturen	>70-jährig
Therapie	Wenige Männer-spezifische Studien
Mortalität	Bis zu dreimal höher als bei Frauen

**Abbildung 2**

Multiple Keilwirbel im Thorax-Seitenbild bei einem 78-jährigen Mann mit Klinefelter-Syndrom.

**Abbildung 3**

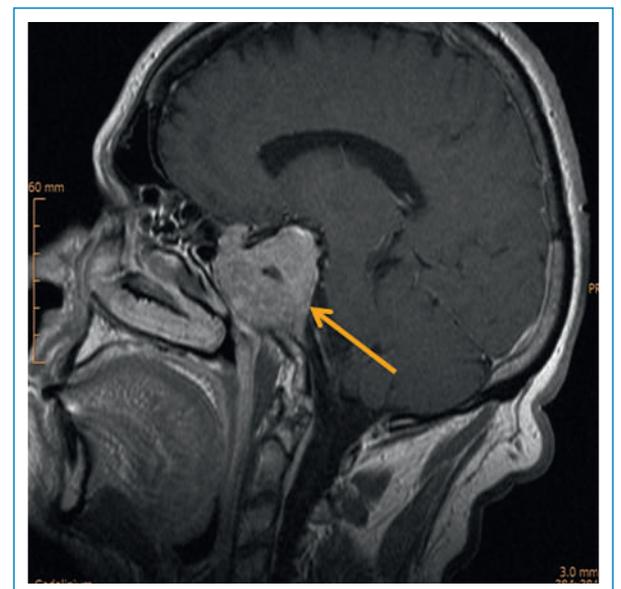
Typische Drumsticks (inaktiviertes X-Chromosom) im Blutbild des Patienten mit Klinefelter-Syndrom (XXY) und schwerer Osteoporose.

Osteoporose entwickeln. Eine gute Möglichkeit, an diese Diagnose zu denken, sind zufällige Wirbelkörperfrakturen im Thoraxröntgen-Seitenbild, wie sie bei rund 5% der internistisch hospitalisierten Männer vorhanden sind (Abb. 2 ) , und sogenannte Drumsticks (= inaktiviertes X-Chromosom) im Blutbild (Abb. 3 ) .

Wenn das erniedrigte Testosteron mit einem normalen oder erniedrigten LH kombiniert ist, handelt es sich um eine Pathologie der Hypophyse, besonders wenn die übrigen Hypophysenachsen auch betroffen sind, beispielsweise im Rahmen eines Panhypopituitarismus bei einem Makroadenom (Abb. 4 ) oder bei einem Prolaktinom. Eine Hyperprolaktinämie (auch im Rahmen einer Neuroleptika-Therapie), eine hochdosierte Glukokortikoid-Therapie oder eine Hämochromatose supprimiert die Gonadenachse auf der ganzen Länge, also sowohl auf der hypothalamisch-hypophysären als auch auf der testikulären Ebene. An eine Hämochromatose muss gedacht werden, wenn der Hypogonadismus assoziiert ist mit einer Erhöhung der Lebertransaminasen, einem Diabetes und typischen Veränderungen im Handröntgen (Abb. 5 ) . Eine Hämochromatose wird ebenfalls häufig nicht diagnostiziert und kann Ursache einer ganzen Reihe von endokrinen Erkrankungen sein (Abb. 6 ) . Bei Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus sollte eine Hämochromatose mit der Bestimmung von Ferritin und Transferrin-Sättigung bzw. dem Nachweis der HFE-Genmutation gesucht werden. Je nach Therapieform beim Prostatakarzinom wird die Gonadenachse testikulär (bei Orchidektomie oder Bestrahlung) oder hypophysär beim Einsatz von GnRH-Analoga ausgeschaltet.

Therapie des Hypogonadismus beim Mann mit Osteoporose

Die bei Frauen mit Osteoporose etablierten Therapieprinzipien werden auch bei Männern umgesetzt, aller-

**Abbildung 4**

Grosses Makroadenom der Hypophyse als Ursache eines Panhypopituitarismus bei einem 64-jährigen Mann.

dings mit deutlich weniger Studienresultaten. Eine adäquate Kalziumzufuhr von mindestens 1000 mg täglich und ein Vitamin-D-Spiegel von ≥ 75 nmol/l werden auch beim Mann empfohlen. Als antiresorptive Therapie der Wahl gelten Bisphosphonate; in der Schweiz haben Alendronat (Fosamax[®]) und Risedronat (Actonel[®]) als perorale Präparate bzw. Zolendronat (Aclasta[®]) als parenterales Präparat die Zulassung für die Therapie der Osteoporose bei Männern; Denosumab (Prolia[®]) ist beim Mann nach hormonabladender Therapie eines Prosta-

takarzinoms zugelassen. Bei der schweren Osteoporose im Frakturstadium kann auch beim hypogonaden Mann die anabole Therapie mit Teriparatid (Forsteo[®]) eingesetzt werden.

Beim hypogonaden Mann mit Osteoporose ist zudem unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Testosteron-Ersatztherapie indiziert, was einerseits zu einer jährlichen Zunahme der Knochendichte um rund 2% führt, andererseits aber auch zu einer Zunahme der Muskelmasse (und Abnahme des Fettgewebes) um insgesamt rund 2,5 kg. Zusätzlich werden die Adynamie und depressive Episoden signifikant reduziert. Das Präparat der Wahl ist Testosteron-Undecanoat (Nebido[®]) 1000 mg, das alle 12 Wochen tief intramuskulär injiziert gleichmässige Testosteronspiegel ergibt. Nebenwirkungen sind relativ häufig eine schmerzhafte Injektion, selten vermehrtes Schwitzen, Brustspannen, Akne und Dyspnoe. Alternativen sind Testosteron-Enantat (Testoviron[®]) 250 mg i.m. alle drei Wochen oder Testosteron-Gel (Testogel[®]) 50 mg, das täglich einmassiert werden muss und eine Kostengutsprache der Krankenversicherung benötigt. In der Schweiz nicht verfügbar sind weitere Testosteron-Applikationen wie die buccale Anwendung über die Gingiva oder Testosteron-Pellets, die über einen Trokar im abdominalen Fett platziert werden. Da unter Testosteron-Substitution ein Prostatakarzinom demaskiert werden kann, ist eine jährlich digitale Prostatapalpation und PSA-Bestimmung empfohlen sowie eine Kontrolle des Hämoglobins. Entsprechend sind ein diagnostiziertes Prostatakarzinom und ein unbehandeltes Schlafapnoe-Syndrom Kontraindikationen für eine Substitution.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Christoph Henzen
Chefarzt Medizin II
Endokrinologie/Diabetologie
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
[christoph.henzen\[at\]luks.ch](mailto:christoph.henzen[at]luks.ch)

Literatur

- 1 Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in Men. *Endocr Rev.* 2008; 29(4):441–64.
- 2 Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in Men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(2):399–419.
- 3 Hasseri R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int J.* 2003;14(1):61–8.
- 4 Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):724–31.
- 5 Stewart PM. Aging and Fountain-of-Youth Hormones. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1724–6.
- 6 Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2008;23(2):205–14.
- 7 Rochira V. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(2): 175–85.
- 8 Bliuc D et al. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA.* 2009;301(5):513.



Abbildung 5

Typische Veränderungen am Handskelett («hooks and beaks») bei einem 54-jährigen Mann mit Hämochromatose (mit homozygoter Mutation C282Y des HFE-Gens) und hypogonadotropem Hypogonadismus.

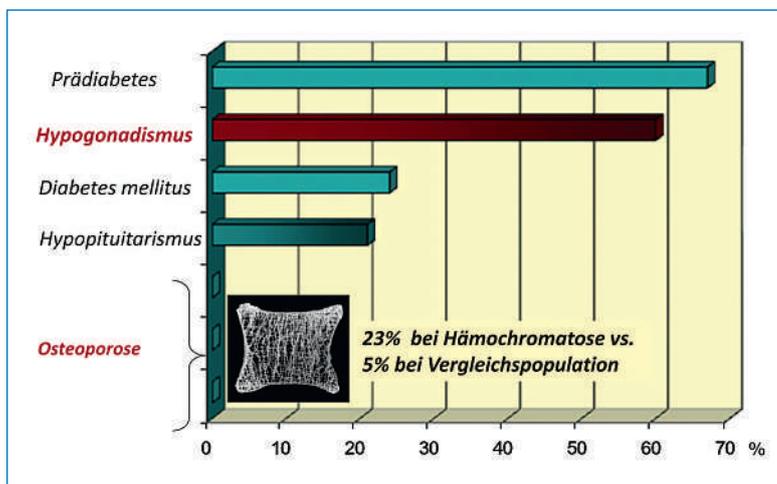


Abbildung 6

Endokrine Erkrankungen bei Hämochromatose: Angabe in Prozent bei Patienten mit diagnostizierter Hämochromatose.