

# Substitution mit DHEA bei älteren Männern und Frauen

## Lichtblicke aus klinischen Studien

Alexander Römmler

**Schlüsselwörter:** Adrenopause, DHEA, DHEAS, Männer und Frauen, klinische Studien, Anwendungsrichtlinien

### Androgensubstitution schon lange etabliert

Die Androgenspiegel im Blut, vorwiegend Testosteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA, DHEAS), fallen bei Erwachsenen mit dem Lebensalter teilweise drastisch ab (Abb.1), was mit Störungen des Wohlbefindens und degenerativen Alterskrankheiten assoziiert wird. Zur Androgensubstitution stehen als Fertigarzneimittel für Frauen seit 1974 eine Kombination von Estradiol- und DHEA-Ester (Prasteron) sowie seit Jahrzehnten für den Mann Testosteronenantat jeweils als Monatsspritze zur Verfügung. Solche Depotpräparate reflektieren die begrenzten pharmazeutischen Möglichkeiten aus der jungen Ära der steroidalen Hormongaben, die kaum individuelle Dosierungen und kaum gleichmäßige Blutspiegel der Hormone über die Anwendungsdauer ermöglichen. Die Verkaufszahlen der Apotheken belegen, dass beide Präparate zwar weit verbreitet im Einsatz sind, dennoch gibt es nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen über ihre klinische Effektivität [40, 75].

### Moderne Applikationsweisen, neue Studienlage

In den letzten Jahren hat sich das Bild gewandelt. Zum einen ist DHEA als Tageskapsel in unterschiedlichen Dosierungen für beide Geschlechter erhältlich, wenn auch als nicht zugelassenes Präparat. Damit lässt sich gezielt eine Adrenopause, d. h. der altersbedingte Abfall des adrenalen DHEA(S) substituieren. Zum anderen wurde für den Mann Testosteron

als tägliche transdermale Anwendung eingeführt und zugelassen, ebenso steht eine galenisch verbesserte Drei-Monats-Spritze zur Verfügung. Indikationen hierfür werden in der Substitution einer gonadalen Testosteroninsuffizienz gesehen. Über beide Neuentwicklungen werden fortlaufend wissenschaftliche Studien publiziert. Für das transdermale Testosteron liegen Daten von über zehnjähriger Anwendungsdauer bei jüngeren Männern und vierjähriger bei älteren Männern vor [79]. Für DHEA sind Studiendauern von wenigen Wochen bis zu zwei Jahren publiziert (Überblick [58, 62]). Nicht alle Studien mit DHEA kommen zu einheitlichen Ergebnissen. Die Gründe für widersprüchliche Ergebnisse lassen sich aber meist durch genaue Prüfung der jeweiligen Studiendesigns finden, es bleibt dann kaum noch etwas „Umstrittenes“ übrig.

### Studienbereiche mit belegter Altersprävention durch DHEA beim Menschen

Nachdem unter anderem unsere Studiengruppe in früheren Arbeiten über die Pharmakokinetik und den Metabolismus von DHEA-Gaben berichtet hat [6, 55], wird in der vorliegenden kurzen Übersicht über eine Reihe von Studiendaten aus den Bereichen referiert, die bei beiden Geschlechtern positive Ergebnisse einer DHEA-Substitution auf der Basis akzeptabler Studiendesigns erbrachten (Tab. 1).

**Kardiovaskuläres System:** Prospektive Studien über zehn Jahre haben gezeigt, dass ältere Männer mit höheren natürlichen DHEA-Spiegeln eine Halbierung (!) gefäßbedingter Herzerkrankungen aufweisen, was von anderen epidemiologischen Studien tendenziell bestätigt werden konnte [23, 46, 52].

---

**Zusammenfassung:** In der Altersprävention stellt die Adrenopause eine wichtige Indikation zur Substitution mit Dehydroepiandrosteron (DHEA) dar. Sie ist als alterstypische partielle Nebennierenrinden-Insuffizienz durch klinische Symptome eines Androgenmangels mit mentalen und somatischen Leistungseinbußen charakterisiert; laborchemisch liegen niedrige Blutspiegel von DHEA und DHEA-Sulfat (DHEAS) bei unverändert hohen Cortisolspiegeln vor. Günstige epidemiologische Daten höherer DHEAS-Spiegel im Alter sowie nun auch positive klinische Studien über eine DHEA-Substitution lassen den kontrollierten Einsatz zur Prävention und Beeinflussung von Alterskrankheiten als sinnvoll erscheinen, obwohl noch längerfristige Studien und größere Fallzahlen erforderlich sind. Literaturbelege, Mechanismen von DHEA-Wirkungen sowie Anwendungsrichtlinien einer individuell dosierten Substitution statt einer überdosierten Pharmakotherapie werden dargestellt.

---



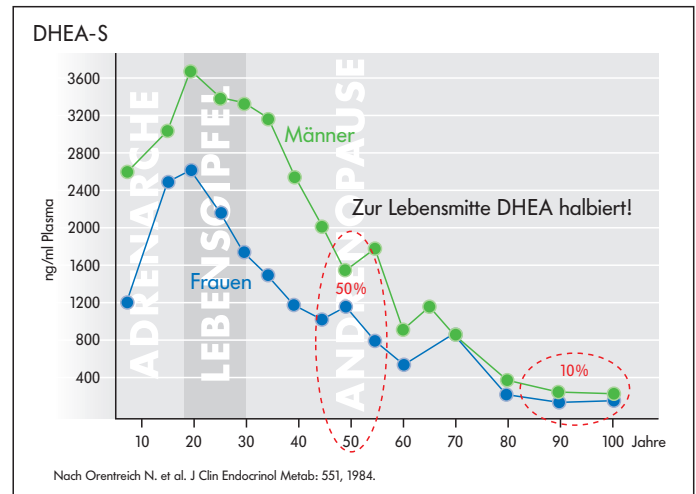
Foto: iStockphoto.com

**Tab. 1:** Bereiche mit belegter Altersprävention durch DHEA

- Kardioprotektion
- Schutz vor Insulinresistenz (antidiabetisch)
- Hautprotektion
- Gelenk- und Knochenprotektion (Arthrose, Osteoporose)
- Fettmobilisation (Body composition Muskel:Fett-Relation)
- Immunmodulation
- Neuromodulation (Stress, Stimmung, Gedächtnis), Neuroprotektion
- Klimakterium virile

Solche möglichen DHEA-Schutzwirkungen können bei älteren Männern und postmenopausalen Frauen durch eine hochsignifikante Verbesserung der Durchblutung kleinerer und größerer Gefäße unter Belastungsreiz vermittelt werden (Abb 2) [36, 81]. Hierbei ist eine DHEA-abhängige Aktivierung des endothelialen Stickstoffmonoxids (eNO-Synthase) belegt [41, 66, 81]. Ebenso verringert DHEA die Thrombozytose, eine zu starke endotheliale Proliferation und verbessert auch die Insulinverwertung [19, 29, 36, 39]. Damit sind schon vier wichtige Faktoren durch DHEA zu verbessern, die bekanntermaßen zum Schutz vor Arteriosklerose, Thrombose und Herzinfarkt im Alter beitragen. Zahlreiche typische Risikomarker wie Insulinsensitivität, Fibrinogen, tPA, PAI, PAI-Aktivität, Lipoprotein(a) und Verkalkungsgrad der Gefäße sind ebenfalls günstig oder verbessern sich unter höherem DHEA bei beiden Geschlechtern [1, 9, 31, 39]. Sein antidiabetischer Effekt wird teilweise im Fettgewebe bewirkt, wobei der transmembrane Glukosetransport, die Glukoseverbrennung (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase) sowie die Cortisonwirkungen hierauf ( $11\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1) durch DHEA günstig beeinflusst werden [3, 17, 35, 50].

**Haut und Schleimhäute:** Für beide Geschlechter sind unter DHEA-Substitution zahlreiche Regenerationseffekte an der Haut nachgewiesen worden [8, 20, 34, 38, 65]. So zeigten sich signifikante Verbesserungen der Fettigkeit (Sebum-Sekretionsindex), Feuchtigkeit und Elastizität gegenüber Placebo

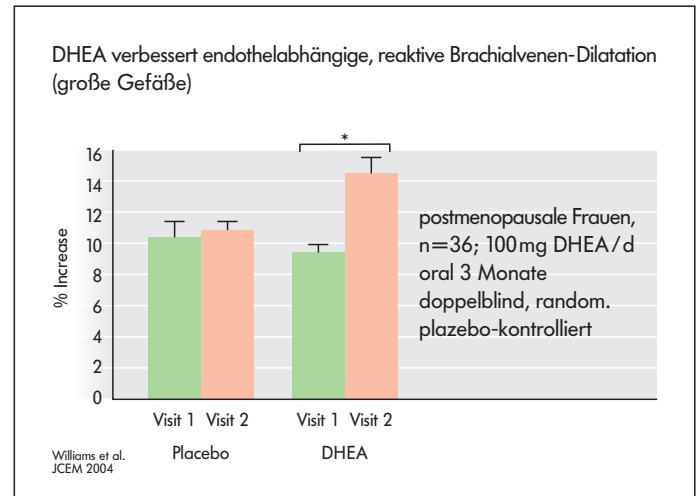
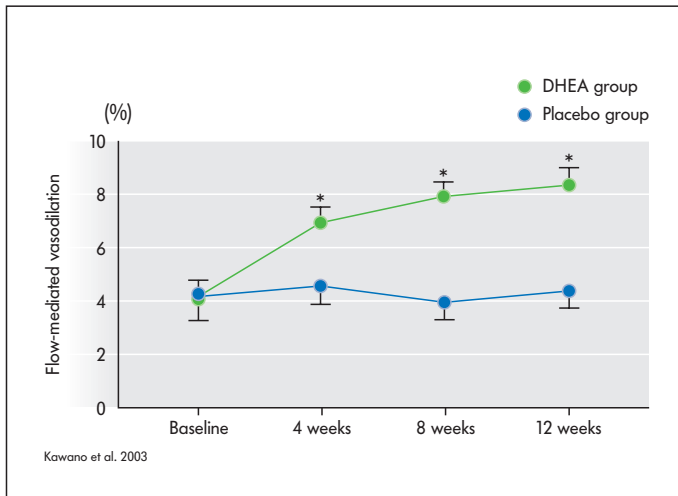


**Abb. 1:** Mittlere Blutspiegel von DHEA-S im Altersverlauf bei Männern und Frauen

nicht nur bei Frauen im Alter von durchschnittlich 51 Jahren und vorab niedrigen Androgenspiegeln, sondern auch bei älteren Frauen und Männern (60–79 Jahre). Dazu nahmen die Hautdicke (anti-atrophisch) und eine reduzierte Scham- und Achselbehaarung wieder zu, auch konnten sich altersbedingte Hautpigmentierungen etwas zurückbilden. DHEA stimuliert nicht nur die Bildung von Prokollagen, sondern bremst auch dessen Degradierung durch Metalloproteinasen (Abb. 3) [65].

Als interessanter Nebenbefund kann DHEA bei postmenopausalen Frauen auch das Scheideneithel (Vaginalzytologie) wieder auf Zustände fertiler Frauen normalisieren und damit „verjüngen“. Hierbei blieb das Endometrium atrophisch, was einen günstigen selektiven Östrogeneffekt des DHEA im Sinne eines SERM (Selektiver Estrogen Receptor Modulator) bedeutet [25, 38].

**Knochen und Gelenke:** Für beide Geschlechter sind knochen-schützende Effekte des DHEA belegt, die sich auch auf die Frakturrate auswirken. Dies konnte zum einen bei jüngeren Patienten gezeigt werden, die an einer Überproduktion des Cortisols (Morbus Cushing), an Magersucht (Anorexia nervosa) oder dem systemischen Lupus erythematodes erkrankt waren [27, 42, 43, 48]. Zum anderen ist eine Osteoprotektion erst recht für ältere Menschen (60–80 Jahre) wichtig. Bei ihnen ließen sich biochemische Marker des Knochenumbaus, die Knochendichte (Abb. 4) und ebenso altersbedingte Gelenkschmerzen schon nach wenigen Behandlungsmonaten



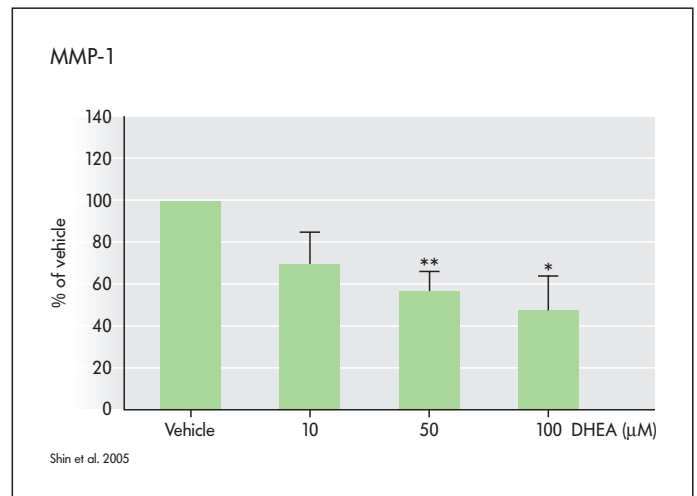
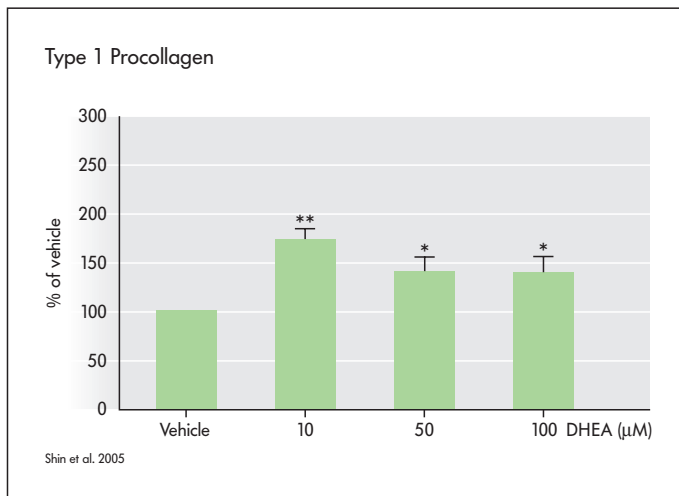
**Abb. 2 a–b:** DHEA 25 mg bzw. 100 mg täglich oral verbessert signifikant ( $p < 0,01$  bzw.  $p < 0,05$ ) die endothelabhängige reaktive Brachialvenen-Erweiterung bei älteren Männern (links, nach Kawano et al. 2003) bzw. postmenopausalen Frauen (rechts, nach Williams et al. 2004).

mit DHEA signifikant verbessern [8, 26, 38, 44, 71, 76]. Ein Teil der Knochenprotektion wird durch Konversion von DHEA in Östrogene vermittelt, wie in humanen Osteoblasten postmenopausaler Frauen gezeigt wurde [73]. Direkte knorpelschützende Wirkungen des DHEA durch Hemmung proinflammatorischer Zytokine sowie kataboler Metalloproteinasen [33, 65] könnten die Abnahme von Gelenkschmerzen bei Älteren unter Substitution erklären (Abb. 5) [26, 44].

**Body composition (Muskel-Fett-Relation):** Neben Veränderungen des Lebensstils tragen nachlassende DHEA-, Testosteron- und Wachstumshormonspiegel zu einer ungünstigen Muskelabnahme und Fettzunahme im Alter bei [3, 17, 21, 22, 49, 50, 61, 67, 79]. Diese veränderte Körperzusammensetzung hat nachteilige gesundheitliche Auswirkungen auf den Zucker-, Fett- und Insulin-Stoffwechsel, das Herzinfarktisiko und das metabolische Syndrom, auch die Zunahme bestimmter Karzinome könnte eine Folge davon sein. Hier kann eine mindestens sechsmonatige Substitution mit DHEA hilfreich sein. Bereits durch diese eine Maßnahme ließ sich placebokontrolliert eine ungünstige Body composition bei beiden Geschlechtern teilweise wieder rückgängig machen (Abb.6) [45, 76, 77, 83]. Kürzere Behandlungszeiten von drei bis vier Monaten lassen keine signifikanten Abweichungen an der Fett- und Muskelmasse erkennen [13, 24, 32]. Wer solche zeitlichen Verläufe nicht beachtet, kann leicht zum Fehlurteil „umstrittene Wirkungen“ gelangen.

**Immunsystem:** DHEA ist in mancher Hinsicht ein Gegenspieler des Cortisols und kann daher neben einer besseren Stressverarbeitung auch das Immunsystem günstig beeinflussen. Im Alter verschiebt sich aber die DHEA:Cortisol-Relation erheblich. Das noch hohe Cortisol und schon niedrige DHEA schwächt die zelluläre (unspezifische) Immunantwort (Th1-Lymphozyten) und begünstigt die humorale (spezifische, allergieauslösende) Reaktionsantwort (Th2-Lymphozyten); dies kann durch DHEA-Gabe wieder verbessert werden. So kann durch DHEA die bakterielle und virale Abwehrkraft im Alter aktiviert und unterstützt werden. Dies wird vom Anstieg des IGF-1, der Monozyten sowie B- und T-Zellen mit ihrer Modulierung von Interleukinen und der verbesserten Zytoaktivität von natürlichen Killerzellen begleitet [4, 10, 14, 16, 28, 37, 44, 68, 69, 83]. Gleichzeitig dämpft DHEA die autoimmunen Reaktionen, was im Alter mit einer Häufung solcher Erkrankungen besonders bedeutsam ist. So hat sich bereits die Behandlung des systemischen Lupus erythematodes, autoimmuner Vaskulitiden und Darmerkrankungen sowie rheumatischer Prozesse mit hoch dosiertem DHEA bei Frauen bewährt [2, 15, 18, 51, 57, 78].

**Vitalität, Gedächtnis, Emotionen, Schutz des zentralen Nervensystems:** Durch eine DHEA-Substitution lassen sich signifikante Verbesserung der Vitalität („well-being“), Gedächtnisleistungen, Stresstoleranz und depressiven sowie ängstlichen Verstimmungen bei jungen und älteren Frauen



**Abb. 3a–c:** Anti-Skin-Aging durch topisch aufgetragenes DHEA (5%) auf die Haut jüngerer und älterer Probanden sowie durch DHEA in Kulturen menschlicher dermaler Fibroblasten. DHEA kann signifikant ( $p < 0,05-0,01$ ) die Synthese von Prokollagen Typ 1 steigern (a) und dessen Degradation hemmen (b,c). Unter anderem kann dies einerseits durch Abnahme der Syntheserate der MMP-1 (Matrixmetalloprotease 1) (b) und andererseits durch Synthesesteigerung seines Inhibitors (TIMP-1; Tissue Inhibitor of Matrixmetalloprotease 1) erfolgen (nach Shin et al. 2005).

und Männern mit entsprechenden Defiziten belegen [z. B. 5, 8, 12, 25, 26, 30, 44, 45, 53, 57, 63, 70, 74, 82]. Liegen hier Normalbefunde vor, kann keine zusätzliche Steigerung mehr unter DHEA-Gabe erreicht werden [7, 8]. Während organische Veränderungen meist mehrmonatige Interventionszeiten mit DHEA benötigen, ist bei ZNS-Wirkungen nur ein mehrwöchiges Intervall bis zum Wirkungseintritt einzuplanen.

Es wurden mehrere Mechanismen der zentralen DHEA-Effekte beschrieben. So sind verschiedene Kerngebiete und Rezeptoren (z. B. GABA-, NMDA-, Sigma-1-Rezeptor) involviert [11, 47]. Auch die Blutspiegel einiger Neurotransmitter wie Allopregnanolon und  $\beta$ -Endorphin, die zu den potentesten endogenen angstlösenden und stimmungverbessernden Steroiden bzw. Neuropeptiden gehören, können durch 25 mg DHEA-Tagesdosierungen sowohl bei älteren Männern (58–69 Jahre alt) als auch bei postmenopausalen Frauen deutlich ansteigen [25, 26], begleitet von signifikanten Verbesserungen bei Müdigkeit und Depressivität (Abb.5; 7). Kürzlich wurden bei humanen Nervenzellen auch direkte DHEA-Wirkungen auf deren Neusynthese und Protektion nachgewiesen, was die aus Tierversuchen bekannte Rolle des DHEA als potentes und protektives Neurosteroid bestätigt [64, 72].

**Klimakterium virile:** Typische klimakterische Beschwerden können auch von älteren Männern geäußert werden (Klimakterium virile), wenn die Östrogenspiegel in kurzer Zeit unter niedrige Schwellenwerte abfallen. Der Östrogenmangel ist

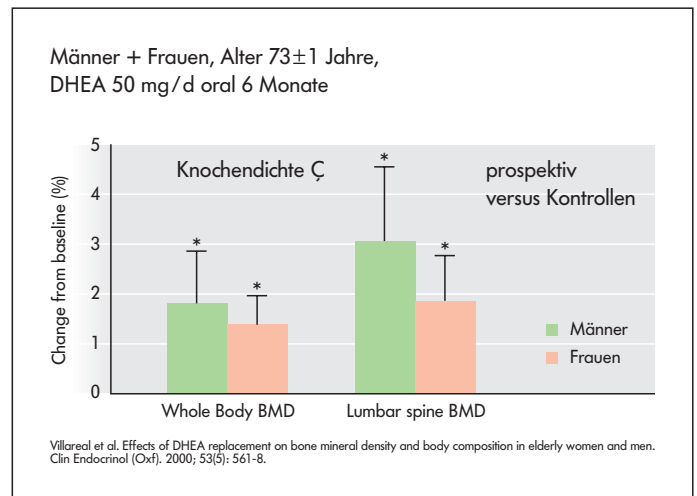
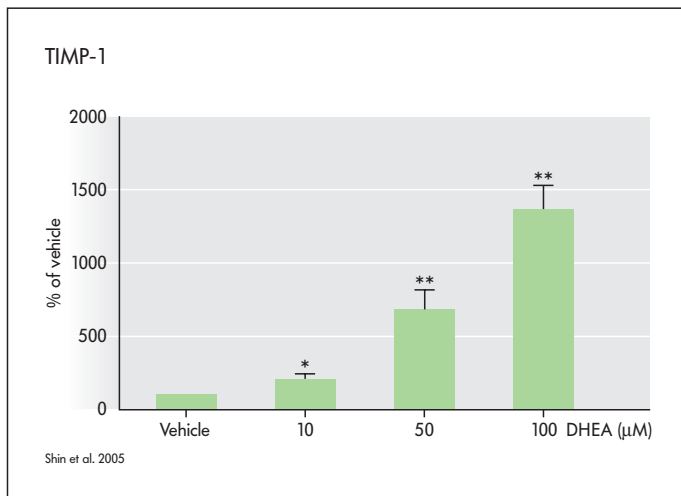
dann fast immer durch ein stärkeres Absinken der androgenen Vorstufen Testosteron und/oder DHEA bedingt, solange dieser nicht durch eine extraglanduläre Östrogenproduktion (z. B. viszerale Fettvermehrung) kompensiert wird. Eine indizierte DHEA- und/oder Testosteron-Substitution kann dann den Androgenmangel und gleichzeitig „nebenbei“ auch einen Östrogenmangel ausgleichen, was in wenigen Tagen oder Wochen auch klinisch durch Beseitigung der klimakterischen Beschwerden zu registrieren ist [6, 57, 59, 60].

## Anwendungsregeln und Nebenwirkungen

Aus endokrinologischer Sicht sind die oben angeführten Beispiele und weitere günstige Wirkungen und Belege einer DHEA-Substitution im Alter weder überraschend noch unplausibel. Die zu Grunde liegenden Wirkmechanismen werden zunehmend erforscht und erkannt. DHEA und DHEAS wirken im ZNS und in der Peripherie, hierbei sowohl eigenständig durch sich selbst als auch als Präkursor durch Umwandlung in nachfolgende Sexualhormone.

**Differenzialdiagnostik:** Liegen im Alter klinische Symptome eines Androgenmangels mit mentalen und somatischen Leistungseinbußen vor, sind differenzialdiagnostisch neben einer Adrenopause (alterstypischer DHEA-Abfall) auch weitere Ursachen solcher Befunde zu beachten. Dazu gehören die Gonad-





**Abb. 4:** DHEA (50 mg täglich oral) verbessert signifikant ( $p < 0,05$  Zeit-Effekt) die Knochenmineraldichte (Ganzkörper sowie LWS) bei älteren Männern und Frauen (mittleres Alter  $73 \pm 1$  Jahr) innerhalb von 6 Monaten (nach Villareal et al. 2000)

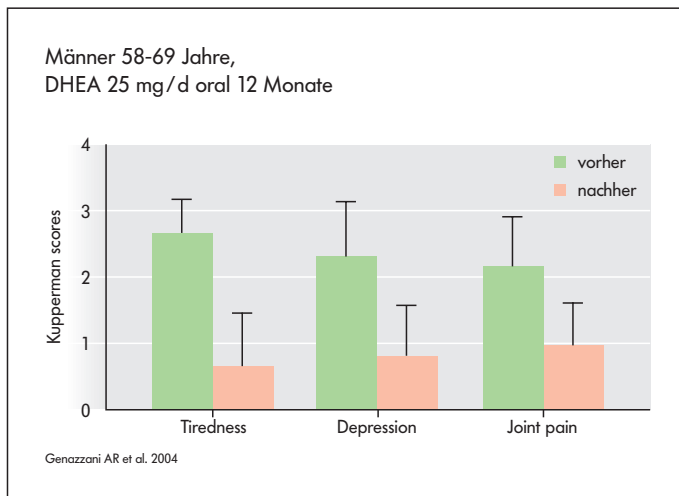
opause (Testosteronabfall) und Somatopause (Abfall des Wachstumshormons und IGF-1) sowie ein fortgeschrittenes Burnout-Syndrom. Fallen entweder krankheitsbedingt oder aus Altersgründen die von jungen Erwachsenen bekannten natürlichen Hormonspiegel ab, können sie durch Substitution wieder ausgeglichen werden. Damit dies nebenwirkungsarm erfolgen kann, müssen einfache Grundregeln eingehalten werden (Tab. 2).

**Nebenwirkungen:** Unter Beachtung solcher Kriterien ist bei einer DHEA-Substitution kaum mit besonderen Nebenwirkungen zu rechnen. Es wird lediglich das ersetzt, was der Körper vorher selber jahrelang auf physiologischer Basis produziert hatte.

So wurde in den vorliegenden DHEA-Studien über keine ernsteren Nebenwirkungen berichtet, obwohl teilweise überphysiologische Blutspiegel durch zu hohe Dosierungen erreicht wurden. Bei einer Überdosierung treten bei Frauen häufig Zeichen von Androgenisierungen auf, wie sie aus der Pubertät und danach bekannt sein können: Akne, Seborrhoe, verstärkte Körperbehaarung und gelegentlich Ausfall der Kopfhare sowie stärkerer Körpergeruch (Odor). Bei beiden Geschlechtern kann dann auch Müdigkeit registriert werden, wohl über mitochondriale Effekte vermittelt. Auch ungünstige Verschiebungen von Blutlipiden wurden beobachtet. Männer können über Ödeme und Gewichtszunahme durch verstärkte Östrogenbildung klagen [55–57, 60]. Hormonabhängige Malignome müssen vorab ausgeschlossen sein.

**Dosierungen:** Unsere Arbeitsgruppe hat schon früh vor den international üblichen und hohen Einheitsdosierungen von DHEA gewarnt, da dies anhand der Blutspiegel keine Substitution, sondern meist eine überphysiologische Pharmakotherapie darstellt [54, 57]. Wir haben dagegen eine „niedrige, individuell angepasste DHEA-Dosierung“ erarbeitet, die bei Frauen meist zwischen 5 mg und 20 mg täglich sowie bei Männern zwischen 15 mg und 75 mg liegt [55–57, 60]. Durch eine Blutkontrolle möglichst drei bis fünf Stunden nach einer morgendlichen DHEA-Gabe lassen sich dann Zielbereiche von 2–2,8 µg/ml bei Frauen und 4–5 µg/ml bei Männern einstellen. Gelegentlich ist eine Dosisanpassung erforderlich, regelmäßige Kontrollen sind also notwendig. Eine solche Vorgehensweise hat sich bei uns seit der etwa achtjährigen Anwendungszeit gut bewährt, viele andere haben sie in Klinik und Literatur – meist ohne Quellenbezug – übernommen.

**Aufklärung:** Im Gegensatz zur DHEA-Monatsspritze (Gynodian Depot) handelt es sich beim oral zugeführten DHEA nicht um ein in Deutschland zugelassenes Präparat. Daher sind bezüglich der Aufklärungspflichten zur Prävention und/oder zum medizinischen Heilversuch besonders sorgfältige Kriterien einzuhalten, eine entsprechende Dokumentation in den Patientenakten ist anzuraten. DHEA ist als Hormonsubstanz in Deutschland rezeptpflichtig.



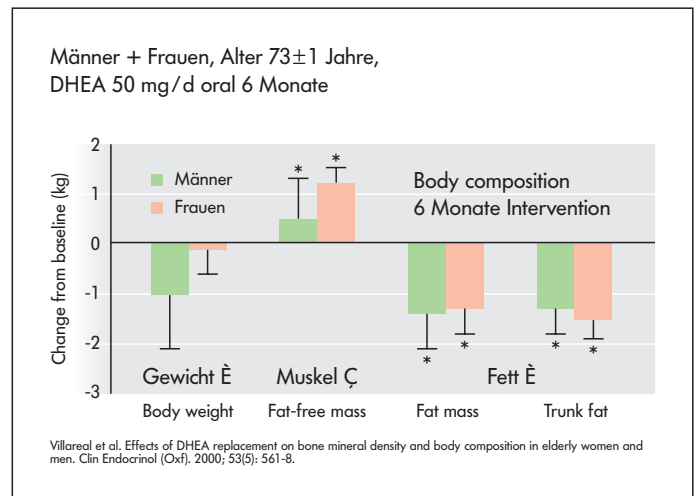
**Abb. 5:** DHEA (25 mg täglich oral für 12 Monate) verbessert signifikant ( $p < 0,05-0,001$ ) die Subskalen „Vitalität“, „Depressionen“ und „Gelenkschmerzen“ des Kupperman-Index bei älteren Männern zwischen 58 und 69 Jahren (nach Genazzani et al. 2004).

## Fazit

Die wissenschaftliche Datenlage zeigt: Bei einem begründeten Einsatz von DHEA zum Ausgleich entsprechender Defizite und zur Intervention damit assoziierter Beschwerden und Erkrankungen bietet die niedrig dosierte, individuelle DHEA-Gabe eine interessante Behandlungsoption für viele Indikationen. Auch wenn noch viel wissenschaftliche Arbeit notwendig ist, um alle Aspekte einer solchen Substitution zu klären, sollte dennoch das schon begrenzt Mögliche angeboten und gegebenenfalls auch ausgeschöpft werden – denn der Rat suchende Patient leidet bereits heute.

## Literatur

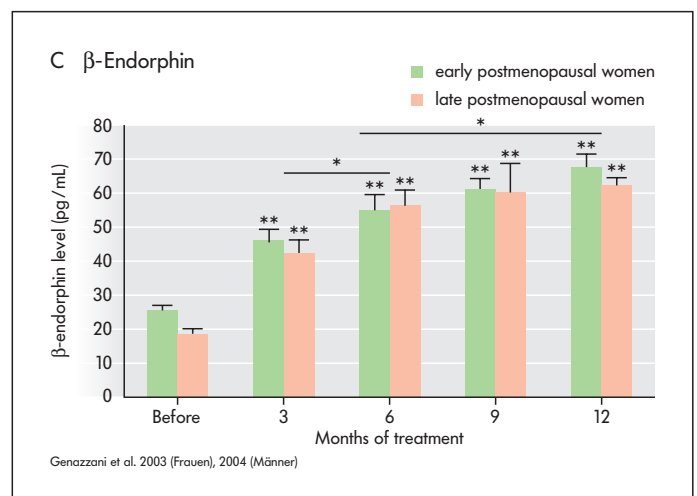
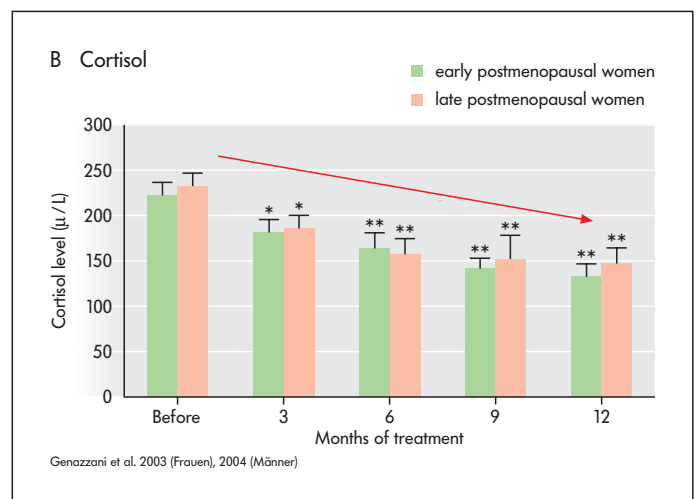
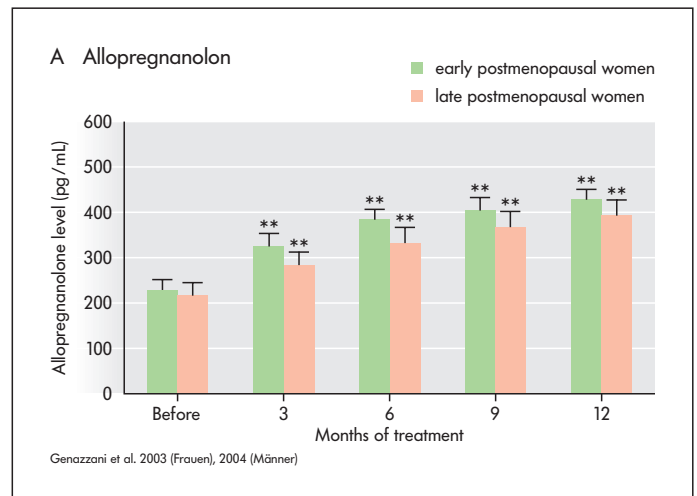
1. Adamkiewicz M, Zgliczyński S, Słowińska-Srzednicka J et al.: The relationship between plasma androgens (dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone), insulin, coagulation and fibrinolytic factors in men with coronary arteriosclerosis. *Aging Male* 1998; 1: 270–9.
2. Andus T, Klebl F, Rogler G et al.: Patients with refractory Crohn's disease or ulcerative colitis respond to dehydroepiandrosterone: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 409–14.
3. Apostolova G, Schweizer RA, Balazs Z et al.: Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 May; 288(5): E957–64.
4. Araneo B, Dowell T, Woods ML et al.: DHEAS as an effective vaccine



**Abb. 6:** DHEA (50 mg täglich oral) verbessert Körpergewicht und signifikant ( $p < 0,05$  Zeit-Effekt) die Body composition durch Zunahme der Muskel- sowie Abnahme der Fettmasse bei älteren Männern und Frauen (mittleres Alter 73 ± 1 Jahr) innerhalb von 6 Monaten (nach Villareal et al. 2000)

- adjuvant in elderly humans. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 774: 232–48.
5. Arlt W et al: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999a; 341: 1013–20.
  6. Arlt W, Haas J, Callies F et al.: Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1999b; 84: 2170–6.
  7. Arlt W, Callies F, Koehler I et al.: Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4686–92.
  8. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S et al.: Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97(8): 4279–84.
  9. Beer NA, Jakubowicz DJ, Matt DW et al.: Dehydroepiandrosterone reduces plasma plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. *Am J Med Sci* 1996; 311(5): 205–10.
  10. Ben-Nathan D, Padgett DA, Loria RM: Androstenediol and dehydroepiandrosterone protect mice against lethal bacterial infections and lipopolysaccharide toxicity. *J Med Microbiol* 1999; 48: 425–31.
  11. Binello E, Gordon CM: Clinical uses and misuses of dehydroepiandrosterone. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 635–41.
  12. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA et al.: Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1533–41.

13. *Callies F, Fassnacht M, Vlijmen JC van et al.*: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency: Effects on body composition, serum leptin, bone turnover, and exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1968–72.
14. *Casson PR, Andersen RN, Herrod HG et al.*: Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1536–9.
15. *Chang DM et al.*: Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2924–7.
16. *Corsini E, Lucchi L, Meroni M et al.*: In vivo dehydroepiandrosterone restores age-associated defects in the protein kinase C signal transduction pathway and related functional responses. *J Immunol* 2002; Feb168(4): 1753–8.
17. *De Pergola G*: The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl 2): 859–63.
18. *Dequet C, Wallace D*: Novel therapies in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 1045–53.
19. *Dhatariya K, Bigelow ML, Nair KS*: Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women. *Diabetes* 2005 Mar; 54(3): 765–9.
20. *Diamond P, Cusan L, Gomez J-L et al.*: Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *J Endocrinol* 1996; 150: 543–50.
21. *Dobs AS, Nguyen T, Pace C et al.*: Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr; 87(4): 1509–16.
22. *Draper N, Stewart PM*: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* 2005 Aug; 186(2): 251–71.
23. *Feldman HA et al.*: Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: Prospective results from the Massachusetts male aging study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 79–89.
24. *Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL et al.*: Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1527–33.
25. *Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F et al.*: Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive. *Fertil Steril* 2003 Dec; 80(6): 1495–1501.
26. *Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I et al.*: Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with



**Abb. 7 a–c:** DHEA (25 mg täglich oral) verändert signifikant ( $p < 0,05$ – $0,005$ ) die Blutspiegel wichtiger Neurosteroidhormone bzw. Peptide bei älteren Frauen in der frühen sowie späten Postmenopause (nach Genazzani et al. 2003) sowie bei Männern (Genazzani et al. 2004, nicht dargestellt)



- partial androgen deficiency. *Aging Male* 2004; 7: 133–43.
27. *Gordon CM, Grace E, Emans SJ et al.*: Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Nov; 87(11): 4935–41.
  28. *Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al.*: Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med Sci* 1999; 106(5): 506–12.
  29. *Hinson JP, Khan M.*: Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) inhibits growth of human vascular endothelial cells. *Endocr Res* 2004 Nov; 30(4): 667–71.
  30. *Hunt PJ et al.*: Improvement in mood and fatigue following DHEA replacement in a randomised double-blind trial in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4650–6.
  31. *Ishihara F, Hiramatsu K, Shigematsu S et al.*: Role of Adrenal Androgens in the Development of Atherosclerosis as Judged by Pulse Wave Velocity and Calcification of the Aorta. *Cardiology* 1992; 80: 332–8.
  32. *Jedrzejuk D, Medras M, Milewicz A et al.*: Dehydroepiandrosterone replacement in healthy men with age-related decline of DHEAS: effects on fat distribution, insulin sensitivity and lipid metabolism. *Aging Male* 2003; 6: 151–6.
  33. *Jo H, Ahn HJ, Kim EM et al.*: Effects of dehydroepiandrosterone on articular cartilage during the development of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(8): 2531–8.
  34. *Johansson G, Burman R, Wirén L et al.*: Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: A placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2046–52.
  35. *Kajita K, Ishizuka T, Mune T et al.*: Dehydroepiandrosterone down-regulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in adipocytes. *Endocrinology* 2003 Jan; 144(1): 253–9.
  36. *Kawano H et al.*: Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3190–5.
  37. *Khorram O, Vu L, Yen SSC.*: Activation of Immune Function by Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Age-Advanced Men. *J Gerontol Med Sci* 1997; 52A(1): M1–7.
  38. *Labrie F, Diamond P, Cusan L et al.*: Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(10): 3498–505.
  39. *Lasco A et al.*: Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 457–61.
  40. *Lauritzen C.*: Erfahrungen in der Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Depot-Injektion von Estradiolvalerianat-Dehydroepiandrosteronenanthat. *Therapiewoche* 1980; 30: 1736–42.
  41. *Liu D, Dillon JS.*: Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Gα<sub>i2,3</sub>. *J Biol Chem* 2002; 277: 21379–88.
  42. *Mease PJ, Ginzler EM, Gluck OS et al.*: Effects of prasterone on bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus receiving chronic glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2005 Apr; 32(4): 616–21.
  43. *Minetto M, Reimondo G, Osella G et al.*: Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 855–61.
  44. *Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC et al.*: Effects of Replacement Dose of Dehydroepiandrosterone in Men and Women of Advancing Age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(6): 1360–7.
  45. *Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY et al.*: The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 421–32.
  46. *Muller M, Schouw YT van der, Thijssen JHH et al.*: Cardiovascular Endocrinology. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5076–86.
  47. *Nawata H et al.*: Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1101–6.
  48. *Ohmori N, Nomura K, Ohmori K et al.*: Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J* 2003; 50(1): 1–7.
  49. *Papadakis MA, Grady D, Black D et al.*: Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996 Apr 15; 124(8): 708–16.
  50. *Perrini S et al.*: Dehydroepiandrosterone stimulates glucose uptake in human and murine adipocytes by inducing GLUT1 and GLUT4 translocation to the plasma membrane. *Diabetes* 2004; 53: 41–52.
  51. *Petri MA, Mease PJ, Merrill JT et al.*: Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50(9): 2858–68.
  52. *Poršová-Dutoit I, Šulcová J, Stárka L.*: Do DHEA/DHEAS play a protective role in coronary heart disease? *Physiol Res* 2000; 49(Suppl 1): S43–56.
  53. *Rabkin JG, Ferrando SJ, Wagner GJ et al.*: DHEA treatment for HIV+ patients: effects on mood, androgenic and anabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 53–68.

54. *Römmmler A, Hoegg U*: DHEA substitution in elderly men with adrenopause – a call for individualized dose regimens. *Aging Male* 2000; 3(Suppl 1): 70.
55. *Römmmler A*: Die Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA (Dehydroepiandrosteron). In: *Lifestyle & Anti-Aging Medizin*. Rabe T & Strowitzki T (Hrsg.): Baden-Baden: Rendez-vous Verlag 2002a; 127–46.
56. *Römmmler A*: Androgene für Mann und Frau. DHEA – Androstendion – Testosteron. In: *Römmmler A, Wolf AS (Hrsg.): Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag 2002b; 103–38.
57. *Römmmler A*: Adrenopause und Dehydroepiandrosteron: Pharmakotherapie versus Substitution. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2003; 43: 79–90.
58. *Römmmler A*: Substitution mit DHEA – klinische Studien bei Mann und Frau. *ZS Orthomol Med* 2004a; 3: 22–5.
59. *Römmmler A*: Estrogene für den Mann? *ÄP Urol Nephrol* 2004b; 3: 30–2.
60. *Römmmler A*. Andropause: Differenzierte Diagnostik und Substitution mit DHEA, Testosteron und Estrogenen. In: *Wolf A, Römmmler A, Moltz L, Klentze M (Hrsg.): Anti-Aging-Medizin* 2003. Berlin: Congress Compact Verlag 2004c; 195–219.
61. *Rolf C, Eckardstein S von, Koken U, Nieschlag E*: Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependent increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men: results of a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 505–11.
62. *Saad F, Hoesl CE, Oettel M, Fauteck JD, Rommler A*. Dehydroepiandrosterone treatment in the aging male – what should the urologist know? *Eur Urol*. 2005 Nov;48(5):724–33
63. *Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M et al.*: Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Feb; 62(2): 154–162.
64. *Shen S, Cooley DM, Glickman LT et al.*: Reduction in DNA damage in brain and peripheral blood lymphocytes of elderly dogs after treatment with dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mutat Res* 2001; 480–1: 153–62.
65. *Shin MH, Rhie GE, Park CH et al.*: Modulation of collagen metabolism by the topical application of dehydroepiandrosterone to human skin. *J Invest Dermatol* 2005 Feb; 124(2): 315–23.
66. *Simoncini T, Mannella P, Fornari L et al.*: Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and nongenomic mechanisms. *Endocrinology* 2003; 144(8): 3449–55.
67. *Snyder PJ et al*: Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647–53.

**Tab. 2:** Grundregeln einer endokrinen Substitution

- Objektivierung eines Hormonmangels durch klinisches Beschwerdebild und Labor
- Individuelle Dosierung und geeignete Darreichungsform
- Ausgleich eines Defizits nur in physiologische Bereiche hinein
- Beachtung von Indikationen und Kontraindikationen (z. B. hormonabhängige Malignome)
- Regelmäßige Überwachung durch Klinik und Labor
- Verfolgung der entsprechenden wissenschaftlichen Literatur

**Tab. 3:** DHEA-Substitution – Dosierungen und Kontrolle

### Optimaler Zielbereich für Männer

DHEA-S 4,0–5,0 µg/ml

Blutprobe 3–5 Std. nach morgendlicher Einnahme

#### Startdosis DHEA:

Ausgangswerte	< 2,0 µg/ml	50 mg täglich
	2,0–2,8 µg/ml	20–25 mg
	2,9–3,5 µg/ml	10–15 mg

### Optimaler Zielbereich für Frauen

DHEA-S 2,0–2,8 µg/ml

Blutprobe 3–5 Std. nach morgendlicher Einnahme

#### Startdosis DHEA:

Ausgangswerte	< 0,9 µg/ml	15–20 mg täglich
	0,9–1,2 µg/ml	5–10 mg
	1,3–1,6 µg/ml	2,5–5 mg

68. *Solerte SB, Gornati R, Cravello L et al.*: Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) restores the release of IGF-1 from natural killer (NK) immune in old patients with dementia of Alzheimer's type (DAT). *J Endocrinol Invest* 1999; 22(Suppl 10): 32–4.
69. *Straub RH, Konecna L, Hrach S et al.*: Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jun; 83(6): 2012–7.

70. *Strous RD, Maayan R, Lapidus R et al.*: Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 133–41.
71. *Sun Y, Mao M, Sun L et al.*: Treatment of osteoporosis in men using dehydroepiandrosterone sulfate. *Chin Med J* 2002; 115(3): 402–4.
72. *Suzuki M, Wright LS, Marwah P et al.*: Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101(9): 3202–7.
73. *Takayanagi R, Goto K, Suzuki S et al.*: Dehydroepiandrosterone (DHEA) as a possible source for estrogen formation in bone cells: correlation between bone mineral density and serum DHEA-sulfate concentration in postmenopausal women, and the presence of aromatase to be enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human osteoblasts. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1107–14.
74. *Vallee M et al.*: Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37: 301–12.
75. *Vermeulen A.*: Androgen replacement therapy in the aging male – a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2380–90.
76. *Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM.*: Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 561–8.
77. *Villareal DT, Holloszy JO.*: Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Nov 10; 292(18): 2243–8.
78. *Vollenhoven RF van.*: Dehydroepiandrosterone for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 23–31.
79. *Wang C, Cunningham G, Dobs A et al.*: Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 May; 89(5): 2085–98.
80. *Williams MR, Ling S, Dawood T et al.*: Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 176–81.
81. *Williams MR, Dawood T, Ling S et al.*: Dehydroepiandrosterone increases endothelial cell proliferation in vitro and improves endothelial function in vivo by mechanisms independent of androgen and estrogen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Sep; 89(9): 4708–15.
82. *Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E et al.*: Dehydroepiandrosterone (DHEA) Treatment of Depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 311–8.
83. *Yen SSC, Morales AJ, Khorram O.*: Replacement of DHEA in Aging Men and Women. Potential Remedial Effects. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 774: 128–42.

---

**Privatdozent Dr. med. Alexander Römmler**

ist gynäkologischer Endokrinologe und Mitbegründer des Hormonzentrums München. Fachliche Schwerpunkte der letzten 10 Jahre sind die Präventionsmedizin und Endokrinologie von Alterserkrankungen. Er ist Mitbegründer und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Anti-Aging Medizin e.V. (GSAAM).  
*Hormonzentrum München*  
*Westendstraße 193–195, 80686 München*  
*Internet: [www.hormonzentrum.de](http://www.hormonzentrum.de)*

---



„Ich gebe meinem Körper was ihm fehlt.  
Und es geht mir gut.“



**gynokadin® DOSIERGEL**  
natürlich. transdermal. individuell.

**Gynokadin® Gel, Gynokadin® Dosiergel**

Wirkstoff: Estradiol. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 g Gynokadin Gel/Dosiergel enthält 0,62 mg Estradiol-Hemihydrat (entspr. 0,6 mg Estradiol). Sonstige Bestandteile: Carbomer, Ethanol, 2,2',2"-Nitrilotriethanol, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Beschwerden bei nachlassender Estradiolproduktion der Eierstöcke in und nach den Wechseljahren bzw. nach Ovariectomie (klimakterisches Syndrom), oestrogenmangelbedingte Rückbildungserscheinungen an den Ham- und Geschlechtsorganen. (Hinweis: Die Anwendung dieses Arzneimittels ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagenen darf nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen.) **Gegenanzeigen:** Keine Anwendung bei: bestehendem oder früherem Brustkrebs bzw. entsprechendem Verdacht, estrogenabhängigem malignen Tumor bzw. entsprechendem Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom), früheren idiopathischen oder bestehenden venösen thromboembolischen Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bestehenden oder erst kurze Zeit zurückliegenden arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt), nicht abgeklärten vaginalen Blutungen, unbehandelter Endometriumhyperplasie, akuter Lebererkrankung oder zurückliegender Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben, Porphyrrie, bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff. **Anwendung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung bei:** Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades, Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren, Systemischem Lupus erythematodes (SLE), Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose, Hypertonie, Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom), Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße, Cholelithiasis, Migräne oder (schweren) Kopfschmerzen, Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte, Epilepsie, Asthma, Otosklerose, bestehenden oder vorausgegangenen Thrombophlebitiden, Sichelzellenanämie, Herzinsuffizienz, Nierenfunktionsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Ödemen, Durchblutungsstörungen, Tetanie sowie Multipler Sklerose. **Gründe für sofortigen Therapieabbruch:** Auftreten einer Kontraindikation sowie Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion, klinisch relevante Erhöhung des Blutdrucks, neues Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen, Schwangerschaft, Anzeichen von Venenentzündungen, stärkere Zunahme des Körpergewichts sowie plötzliche Hör- und Sehstörungen. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich: vorübergehende lokale Hautreizungen (Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag), Chloasma, Brustspannen, Fluor vaginalis sowie Gewichtsanstieg durch vermehrte extrazelluläre Wassereinsparung bis hin zu Ödembildung (vorübergehend oder als Zeichen einer Überdosierung), Brustkrebs. **Selten:** migräneartige Kopfschmerzen, Magen-Darmbeschwerden wie Übelkeit und Blähungen, Mastopathie, estrogenabhängige gutartige und bösartige Tumoren wie v. a. Endometriumkarzinom, Herzinfarkt, Schlaganfall, venöse thromboembolische Ereignisse, v. a. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolien (VTE), Erkrankungen der Gallenblase, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura. **Sehr selten:** Verschlimmerung oder Entzündung von Krampfadern, Blutdruckanstieg, Kontaktlinsenunverträglichkeit, Cholestase. Erhöhtes Risiko für Cholelithiasis und Leberfunktionsstörungen.

**Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Gynokadin Gel: OP mit 80 g Gel (N2), OP mit 240 g Gel (N 3);  
Gynokadin Dosiergel: OP mit 80 g Gel (N2), OP mit 240 g Gel (N3). Stand: November 2003

 **DR. KADE/BESINS Pharma GmbH, Berlin**