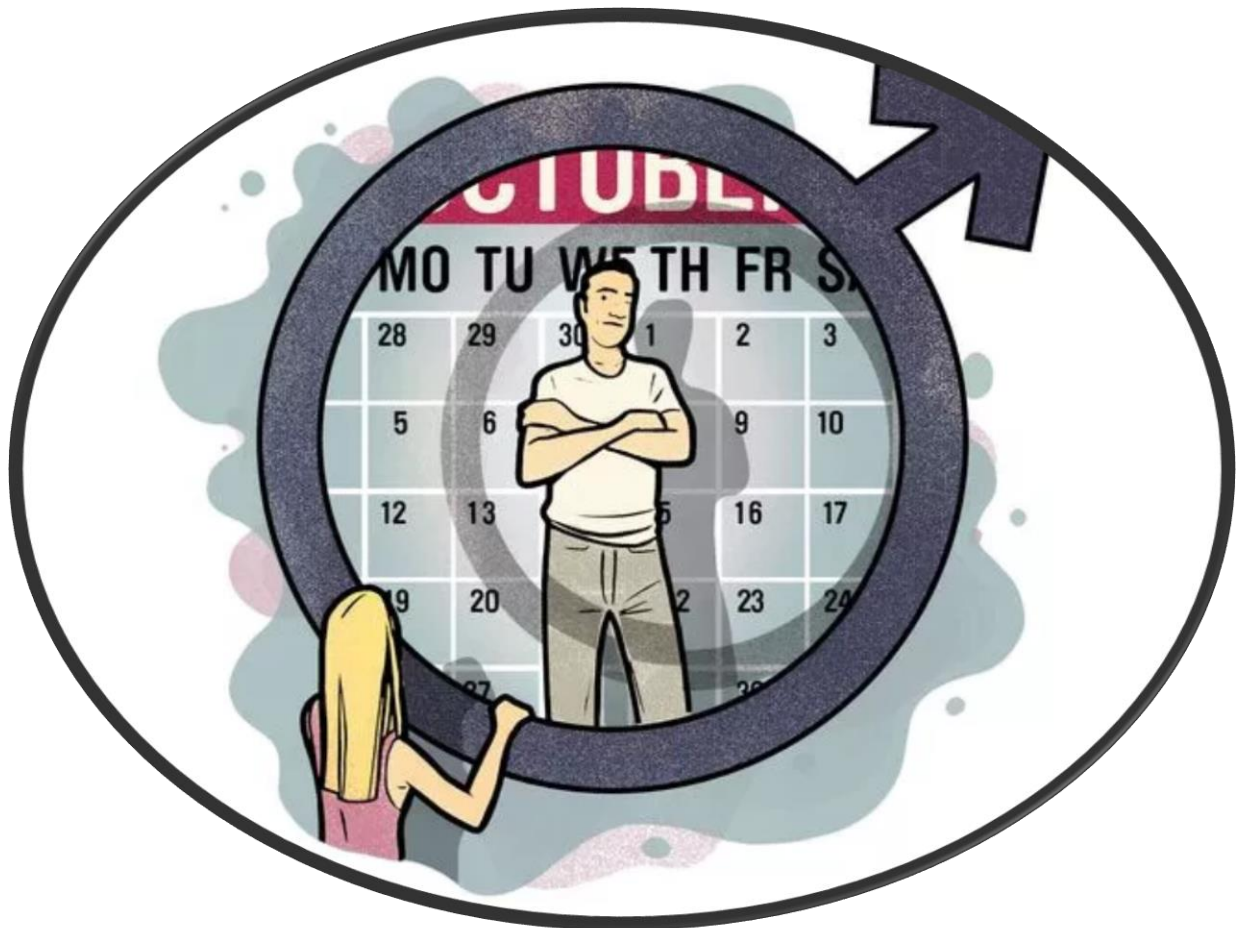


Hebben mannen geslachtshormonale cycli?

Oftewel zijn er vaste patronen te ontdekken in de afgifte van testosteron bij mannen?



“Het is die tijd van de maand” [3]

Auteur: Milou Reijnen

Studentnummer: S2801396

Begeleider: Anton Scheurink

Researchcursus: neurowetenschappen research

Majors: biomedische wetenschappen, gedrag- en neurowetenschappen

Datum: 13-09-2019

Samenvatting

Doelstelling: Om te bekijken of mannen geslachtshormonale cycli hebben zijn de volgende cycli besproken: dagcyclus, maandcyclus en levenscyclus. Van deze cycli is besproken of testosteron in een bepaalde ritmiek fluctueert, welke patronen zichtbaar zijn en welke mechanismen hierbij zijn betrokken.

Resultaten: In mannen toont testosteron een circadiaan ritme die zich karakteriseert met een piek om acht uur 's ochtends. Waarschijnlijk is de neurofysiologische staat, die slaap teweegbrengt, een belangrijke modulator van de nachtelijke testosteronproductie. Mogelijk kunnen testosteronwaarden in een maandelijkse ritmiek met de menstruatiecyclus mee fluctueren in beide geslachten. Hierbij zou bij mannen testosteron op de achttiende dag van de maandcyclus pieken. In de levenscyclus zijn de verlaagde testosteronwaarden te wijten aan gezonde veroudering. Hierbij verminderd de hypothalamus-hypofyse-gonade-as (HPG-as) in functie en zijn de sekshormoonbindend-globulinwaarden (SHBG-waarden) in het bloed verhoogd. De zogenoemde andropauze is leeftijdsonafhankelijk en kan beter gezien worden als een testosterondeficiëntie waarbij het feedbackmechanisme van de HPG-as is verstoord en de SHBG-waarden zijn gedaald.

Conclusie: De circadiane testosteroncyclus bij mannen is bewezen en ook het bestaan van een circadiane klok in de mens is wetenschappelijk aangetoond. Het bestaan van een endogene maandelijkse klok is dubieus en de gevonden testosteronfluctuaties zijn twijfelachtig. In de levenscyclus is sprake van een daling in circadiane testosteronfluctuaties, die te wijten zijn aan gezonde veroudering. Fluctuaties in de dag- en levenscyclus zijn bekend. Het bestaan van een maandcyclus moet verder onderzocht worden.

Inhoudsopgave

H1 Inleiding	pagina 1
• 1.1 Mannen en geslachtshormonen	pagina 1
H2 Definitie van een cyclus	pagina 2-3
• 2.1 Cycli	pagina 2
• 2.2 Geslachtshormonen	pagina 2-3
H3 Dagcyclus	pagina 3-6
• 3.1 Omwenteling van de aarde	pagina 3
• 3.2 Biologische klok	pagina 3-4
• 3.3 Slaap en testosteronproductie bij mannen	pagina 4-5
• 3.4 Slaap en testosteronproductie bij vrouwen	pagina 5-6
H4 Maandcyclus	pagina 6-9
• 4.1 Omlooptijd van de maan	pagina 6
• 4.2.1 Endogene maandelijkse ritmiek	pagina 6-7
• 4.2.2 Endogene maandelijkse ritmiek en de menstruatiecyclus	pagina 7-8
• 4.3 Maandelijkse testosteronfluctuaties	pagina 8-9
H5 Levenscyclus	pagina 10-12
• 5.1 Veroudering	pagina 10
• 5.2.1 Menopauze	pagina 10
• 5.2.2 Melatonine in de menopauze	pagina 10
• 5.3.1 Gezonde veroudering of menopauze	pagina 11
• 5.3.2 Werking hypothalamus-hypofyse-gonade-as	pagina 11
• 5.3.3 Sekshormoonbindend-globulinewaarden	pagina 11-12
• 5.3.4 Leefstijlfactoren	pagina 12
H6 Conclusie	pagina 12-15
• 6.1 Vraagstelling	pagina 12-13
• 6.2 Dagcyclus	pagina 13
• 6.3 Maandcyclus	pagina 13-14
• 6.4 Levenscyclus	pagina 14-15
H7 Discussie	pagina 15
• 7.1 Seizoenscyclus	pagina 15
• 7.2 Oestrogeen en progesteron	pagina 15
H8 Literatuurlijst	pagina 16-20

H1 Inleiding

1.1 Mannen en geslachtshormonen

Vrijwel iedereen kent het wel: de menstruatie. Een maand vol met hormonale schommelingen, een labiele periode, met prikkelbaarheid en vermoeidheid [1]. Indien u zelf nooit ongesteld bent, heeft u er wellicht wel eens op een andere manier 'last' van gehad. De vrouwelijke menstruatiecyclus wordt volop over gesproken, het internet staat er vol mee en ook in de wetenschap is het nodige onderzoek ernaar verricht. Minder bekend is de 'MENstruation'. Dit is de maandelijks hormonale cyclus bij mannen, zo beweert (Celec et al., 2002). Wat is dit voor een cyclus? En bestaat deze cyclus wel echt? Veel wetenschappers hebben zo hun vraagtekens. Enkelen geloven erin, maar benadrukken wel dat meer onderzoek noodzakelijk is om deze bevinding met meer zekerheid te kunnen vaststellen [3]. Ook de populaire wetenschap is dol op uitspraken over mannen en hun hormonen. Tijdschriften zoals Today en Psychology Today beweren dat mannen echt wel eens last hebben van prikkelbaarheid en hormonale schommelingen [4], [5].

Hoe die hormooncycli bij mannen in elkaar steken en of we ook feitelijk kunnen spreken van een hormonale cyclus bij mannen zal in deze literatuurstudie worden besproken. Allereerst zal worden besproken wat een cyclus is. Vervolgens zullen de volgende drie cyclussen worden onderscheiden: dagcyclus, maandcyclus en de levenscyclus. Per cyclus zal worden besproken hoe de cyclus in elkaar steekt en welk effect dit heeft op de mens, welke biologische processen erbij betrokken zijn en wat de voornaamste man/vrouw verschillen zijn. Door het belichten van de zojuist genoemde cycli kan worden nagegaan of deze cycli bij mannen aanwezig zijn en een effect uitoefenen op de geslachtshormonen. Ook zullen (zoog)diermodellen worden aangehaald indien er geen duidelijke geslachtshormonale cycli in het mannelijke menselijke model zijn gevonden. Geslachtshormonale cycli zijn interessant om te onderzoeken aangezien er in het huidige biomedische en gedrag- en neurowetenschappelijke onderzoek vaak mannelijke diersmodellen worden gebruikt. Uit onderzoek is gebleken dat vrouwen hormonaal anders in elkaar steken dan mannen en dat veel medische behandelingen afgestemd op het mannelijke model lang niet altijd (even) effectief zijn op het vrouwelijke model. Simpelweg doordat hier sprake is van twee verschillende (geslachts)hormonale modellen [6].

Over het vrouwelijke hormoonstelsel is zowel in de wetenschap als in de samenleving het een en ander bekend; van de menstruatiecyclus en de menopauze zult u ongetwijfeld gehoord hebben en wellicht zelfs iets van hebben gemerkt onafhankelijk van uw geslacht. Mannelijke geslachtshormonale cycli daarentegen komen minder aan de orde. De hoofdvraag in dit literatuuronderzoek is: Hebben mannen geslachtshormonale cycli? Waarbij vooral op testosteron gefocust zal worden. Op deze manier kan men meer te weten komen over hoe het mannelijke geslachtshormonale stelsel in elkaar steekt. Kortom tijd voor wat meer onderzoek.

H2 Definitie van een cyclus

2.1 Cycli

Een cyclus valt te omschrijven als opeenvolgende gebeurtenissen die zich periodiek herhalen. Zonder cycli zou veel leven geen stand houden en een wereld zonder cycli bestaat niet. Cycli zijn overal om ons heen in allerlei werkelden terug te vinden. Denk aan de conjunctuur in de economie, de koolstofstikstofcyclus in de fysica, zonnevlekkencyclus in de astronomie, getijdenbeweging in de geografie.

Zo zit ook de biologie vol met allerlei cycli: citroenzuurcyclus, voortplantingscyclus, circadiane klok, honger-verzadigdheidsgevoel, bloedglucosespiegels, homeostase enzovoorts. Veel van deze cycli worden in stand gehouden door hormoonregulatie en het merendeel van deze cycli werken bij man en vrouw via hetzelfde mechanisme. Echter bij de voortplantingscyclus van de mens zijn er duidelijke verschillen tussen man en vrouw te vinden. Het voortplantingsstelsel functioneert bij mannen hoofdzakelijk op testosteron in een circadiaan ritme (dagritme) en bij vrouwen op progesteron en oestrogeen in een maandelijks ritme [7].

2.2 Geslachtshormonen

De aanmaak van geslachtshormonen is een goed voorbeeld van een hormonale cyclus (figuur 1). De aanmaak hiervan wordt zowel bij mannen als vrouwen gereguleerd door de hypothalamus en de hypofyse. In de hypothalamus wordt GnRH (gonadotropin-releasing hormone) aangemaakt, dat vervolgens de productie van LH (luteinizing hormone) en FSH (follicle-stimulating hormone) in de voorzijde van de hypofyse stimuleert. LH en FSH stimuleren de gametogenese in de eierstokken van de vrouw en LH stimuleert ook de productie van progesteron en oestrogeen, diens functie van belang zijn in de menstruatiecyclus van de vrouw. In de testikels van de man stimuleert LH de productie van testosteron en FSH stimuleert de gametogenese van zaadcellen. De gonaden beïnvloeden hun functie door peptide hormonen af te scheiden, deze geven direct feedback aan de hypofyse. De gonaden beïnvloeden de secretie van GnRH, FSH en LH via de lange feedback loop. Bovendien remmen LH en FSH ook de productie van GnRH via de korte-feedback loop [7].

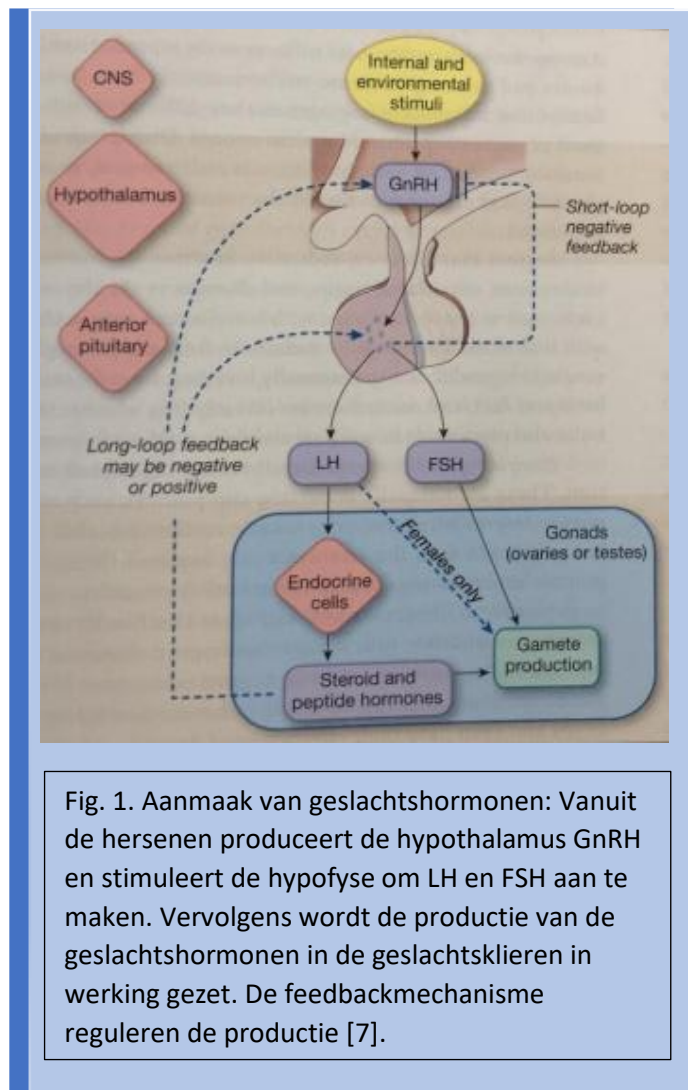


Fig. 1. Aanmaak van geslachtshormonen: Vanuit de hersenen produceert de hypothalamus GnRH en stimuleert de hypofyse om LH en FSH aan te maken. Vervolgens wordt de productie van de geslachtshormonen in de geslachtsklieren in werking gezet. De feedbackmechanisme reguleren de productie [7].

De hierboven genoemde cyclus schets een gesimplificeerd beeld van hoe geslachtshormonen worden aangemaakt en welke factoren betrokken zijn in de cyclus. Testosteron, oestrogeen en progesteron worden namelijk ook in de bijnieren aangemaakt en oestrogeen kan zelfs in vetcellen worden geproduceerd. Daarnaast is aangegeven dat testosteron wordt gemaakt in de testikels van de man en progesteron en oestrogeen in de eierstokken van de vrouw. In werkelijkheid wordt er in vrouwen, weliswaar in geringe mate, ook het 'mannelijke hormoon' testosteron geproduceerd en bij mannen de 'vrouwelijke hormonen' progesteron en oestrogeen. In mannen wordt ongeveer 95% van het lipofiele C19-steroid testosteron in het gladde endoplasmatische reticulum van de Leydigcellen in de testikels aangemaakt. In vrouwen daarentegen wordt ongeveer 50% van dit geslachtshormoon in de theca cellen van de eierstokken en de glandulae suprarenales, ook wel bijnier aangemaakt. Echter ongeveer de overgebleven helft van testosteronproductie bij vrouwen wordt extraglandulair aangemaakt [2]. Vetcellen, neurale weefsels en microben uit het maag-darmkanaal worden verondersteld testosteron te produceren [8], [9], [10].

Bekend is dat de aanmaak van testosteron in de man een cyclus heeft die een dag duurt. Om na te gaan of er naast deze dagcyclus ook andere ritmen van testosteron in de man aanwezig zijn, zullen verschillende cycli worden besproken. Van deze cycli is bekend dat ze in de mens een rol spelen in de regulatie van het reproductiesysteem. Hierbij wordt voornamelijk de nadruk op het 'mannelijke hormoon' testosteron gelegd. Deze is van essentieel belang in het humane mannelijke voortplantingssysteem [7].

H3 Dagcyclus

Mannen zijn nooit te laat; ze zijn van nature goed in vroeg pieken.

3.1 Omwenteling van de aarde

De cyclus van een dag, ook wel de dagcyclus genoemd. Op de aarde manifesteert deze ritmiek zich elke 24 uur door een periode van licht en een periode van donker: dag en nacht. In 24 uur draait de aarde één keer om zijn as. Hierbij ontstaat een lichte periode doordat er licht van de zon op de aarde valt en een donkere periode wanneer datzelfde deel van de aarde weg is gedraaid van de zon [11].

3.2 Biologische klok

De mens bevat een endogene oscillator die de fluctuaties in gedrag en in de fysiologie van de mens met een dagelijks ritme controleert. Deze klok is evolutionair erg oud en is wijdverspreid in de fylogenie. Dit fundamentele mechanisme helpt de mens en vele andere organismen de tijd te registreren en de fysiologie en het gedrag af te stemmen op en te optimaliseren aan de periodiciteit van externe factoren die geassocieerd zijn met de rotatie van de aarde: de dagcyclus [12], [13]. De afstemming van de mens met de interne en externe omgeving is cruciaal voor het welzijn en de overleving; zonder dit synchroniserend mechanisme kan de mens niet overleven [14].

Dit circadiane systeem dat iedere cel van de mens bezit, heeft een ritme dat ongeveer 24 uur duurt, zelfs wanneer er geen omgevingsstimuli zijn die aangeven wat het tijdstip van de dag is. Dit ritme duurt volgens de regels van Aschoff in diurnale organismen langer dan 24 uur en

ligt bij de mens ongeveer tussen de 24 en 28 uur. Doordat de periode van dit endogene tijdssysteem niet exact 24 uren duurt, moet het geregeld worden gesynchroniseerd met de 24-uursritmiek van de aarde. De synchronisatie gebeurt in zoogdieren, zo ook in mensen, door blootstelling aan licht en donker, de faseovergangen van dag naar nacht [15].

Met name de suprachiasmatische nucleus (SCN) is verantwoordelijk voor de circadiane ritmiek in de fysiologische en gedragsfluctuaties in zoogdieren [16]. In zoogdieren wordt de biosynthese van melatonine in de epifyse gereguleerd door de retina en de SCN, via de zogenaamde retinohypothalamic tract. De circadiane klok in de retina regelt de lokale anticipatie op dag en nacht door licht, via de lichtgevoelige ganglioncellen met daarin melanopsine, te registreren. Melanopsine signaleert deze informatie door naar de SCN. Vervolgens past de SCN de melatonine productie aan op het tijdstip van de dag. Tijdens de lichtfase van de circadiane ritmiek is de activiteit van de SCN hoog, wat een lage afgifte van noradrenaline door de pijnappelklier teweeg brengt en een lagere afgifte van melatonine. In een fase van donker is er sprake van het tegenovergestelde: de activiteit van de SCN is laag, wat een hogere productie van noradrenaline veroorzaakt. Dit verhoogd de productie van melatonine, waardoor slaap wordt geïnduceerd [17].

Melatonine synchroniseert de biologische klok met de 24-uursritmiek van de aarde, waarop het slaap-waakritme is afgestemd. De melatoninespiegels van de mens fluctueren per dag en beïnvloeden het slaap-waakritme en de neiging om te slapen. Melatonine wordt ook wel het 'hormoon van het donker' genoemd en wordt 's nachts in de epifyse aangemaakt. Het is een hormoon dat oscillaties versterkt of de tijd van de biologische klok aanpast. Een van de eerste bevindingen hiervan was dat twee mg melatonine de biologische klok vooruit zetten, waardoor vermoeidheid en behoefte aan slaap werd bevorderd [18]. Hierbij induceert melatonine een faseverschuiving in het slaap-waakritme en blijft het aantal uren slaap onveranderd. Melatonine brengt meerdere fysiologische effecten teweeg zoals bloeddrukregulatie [19], [20], immuunfuncties (bron [21], [22], [23], retinale functies [24], ontgifting van vrije radicalen [25], controle van tumor groei [26], botbescherming [27] en de regulatie van bicarbonaat afscheiding in het gastro-intestinale kanaal [28]. Melatonine speelt bovenal een belangrijke rol in slaapregulatie, regulatie van de circadiane ritmiek waarin het een belangrijke rol speelt in de registratie van tijd [29].

3.3 Slaap en testosteronproductie bij mannen

Wat betreft slaap wordt melatonine gezien als een middel dat aangrijpt op het tijdsbepalend mechanisme van slaap (induceren van slaap) en wordt niet gezien als hypnoticum [30]. Daarnaast toonde het onderzoek van (Axelsson et al., 2005) aan dat testosteronspiegels in jonge mannen stijgen tijdens slaap, onafhankelijk van het moment van de dag. Hieruit werd afgeleid dat niet de circadiane ritmiek, maar slaap op zich geassocieerd is met testosteron productie [32]. Hierbij is de slaapduur van belang en niet het moment van de dag [31].

Slaap, en daarmee indirect de circadiane ritmiek, is een belangrijke modulator van het endocriene systeem. Slaap an sich, en niet de inductie hiervan, lijkt een belangrijke component te zijn in de testosteronproductie. Een slaapcyclus wordt 4 tot 6 keer per nacht doorlopen en bestaat uit non-remslaap en remslaap, waarbij REM staat voor rapid eye movement. Een slaapcyclus start met de non-remslaap die in 4 stadia is op te delen; waarbij de eerste twee stadia bestaan uit lichte slaap en de laatste twee uit diepe slaap. Slaapstadia zijn van elkaar te onderscheiden aan de hand van de karakteristieken; type en frequentie van hersengolven. Ongeveer eens in de 90 minuten na de non-

remslaap begint de remslaap. Hiermee eindigt een slaapcyclus. De duur van remslaap neemt toe en de duur van non-remslaap neemt af en wordt minder diep naar mate de nacht vordert [33].

In de nacht, wanneer de mens slaapt, wordt de productie van testosteron bij mannen gestimuleerd en nemen de gemiddelde testosteronspiegels toe. Dit resulteert in de ochtendpiek van testosteron bij mannen. Het mannelijke totale testosteronserum oscilleert in een circadiaan ritme en toont hierbij een piek om 8 uur 's ochtends die gedurende de dag daalt en tussen 7-9 uur 's avonds een dieptepunt bereikt [34]. Naast het circadiane ritme, toont testosteron een ultradian ritme; testosteronspiegels oscilleren rond een ritme van 90 minuten [35]. De testosteronconcentraties beginnen te stijgen bij de start van de slaap en bereiken na ongeveer 90 minuten, voor de start van de remslaap, het hoogtepunt [36], [37]. Waarschijnlijk is het de neurofysiologische staat van remslaap die geassocieerd is met de modulatie van testosteronsynthese, en niet de remslaap zelf [36]. In dit geval lijkt dus slaap, met name vlak voor de remslaap, indirect de testosteronsynthese bij mannen te beïnvloeden.

Daarnaast zijn mogelijk ook andere mechanismen betrokken in nachtelijke testosteronproductie. Zo kan het circadiane ritme van testosteron onder de controle liggen van het circadiaan fluctuerende hormonen LH, de gevoeligheid van leydigcellen voor LH kan overdag anders zijn dan 's nachts of er kunnen slaap geassocieerde veranderingen optreden met betrekking tot de bloedtoevoer van de testikels. Hierbij worden erecties geassocieerd met de stijging van testosteron tijdens remslaap [38].

Een bi-directionele relatie tussen slaap en testosteron wordt in verschillende onderzoeken gesuggereerd; lagere testosteron levels in oudere mannen zijn geassocieerd met minder efficiënte slaap met daarin meer periodes van ontwaken [39]. Andersom is toediening van een hoge dosis testosteron aan oude mannen geassocieerd met een vermindering van zowel non-rem- als remslaap [40]. Testosteronspiegels bleken het hoogst te zijn bij mannen die tussen de 6-8 uur of zelfs meer dan 8 uur slapen [41]. Het bi-directionele verband tussen testosteron productie en slaap zal verder onderzocht moeten worden. In dit vervolgonderzoek is het van belang om slaapduur, slaapkwaliteit, duur van het wakker zijn mee te nemen in de metingen om een uitspraak te kunnen doen over de relatie tussen testosteronconcentraties en slaap [31]. Kortom: slaap is een belangrijke component van de circadiane ritmiek, die door de neurofysiologische staat die het in het lichaam teweeg brengt een belangrijke rol speelt in de nachtelijke testosteronproductie bij mannen.

3.4 Slaap en testosteronproductie bij vrouwen

Bij vrouwen fluctueren testosteronspiegels waarschijnlijk in een andere ritmiek, doordat het reproductiesysteem van de vrouw anders in elkaar steekt; hormonale oscillaties verlopen in een maandelijks ritme (figuur 2). De gemiddelde testosteronspiegels in volwassen vrouwen zijn 4 tot 5 keer lager dan in volwassen mannen. Toch zijn androgenen ook van belang in de seksuele ontwikkelingen en functie van vrouwen. Testosteron is essentieel in beide geslachten en vervult functies in het gevoel van welzijn, motivatie, spiermassa en kracht, cognitie en het geheugen [42].

Bekend is dat de secretie van gonadotropine hormonen (LH en FSH) door slaap wordt beïnvloed [43]. Andersom zijn ook de hormonen die geproduceerd worden in de eierstokken betrokken in de regulatie van het slaap-waakritme [44]. Bij vrouwen komen slaap gerelateerde hormoonveranderingen meer voor dan bij mannen, doordat hun reproductiesysteem (menstruatie, zwangerschap, menopauze) veel fysiologische veranderingen teweeg brengt [45], [46], [47]. De hormonale fluctuaties beïnvloeden de waak-slaapcyclus, waardoor de slaap duur en kwaliteit meer wordt aangetast. Met name de invloed van oestrogeen en progesteron op de menstruatiecyclus veroorzaakt de geslachtsafhankelijke verschillen in slaap [48].

Weinig onderzoek is verricht naar het effect dat testosteron op de slaap van vrouwen heeft. Andersom is ook de rol van slaap op de testosteronproductie in de vrouw nog niet goed aan het licht gebracht. Het complexe hormoonstelsel van de vrouw bemoeilijkt het meten van testosteron tijdens de menstruatiecyclus [33]. Tegenstrijdige resultaten zijn gevonden in het beperkte onderzoek dat is gedaan naar de associatie tussen slaap en testosteron levels bij vrouwen. Het onderzoek van (Woods et al., 2007) vond geen significant verband tussen slaapverstoringen en testosteron levels, ook al was er wel een negatief verband gevonden. In het onderzoek van (Sowers et al., 2008) is daarentegen naar voren gekomen dat toegenomen wakke momenten na slaap aanvang significant geassocieerd is met lagere testosteronwaarden. Mogelijk kunnen ook andere aspecten van slaap effect hebben op testosteronfluctuaties. Dit zal verder onderzoek moeten uitwijzen.

Onderzoek naar de circadiane testosteronfluctuaties bij vrouwen is schaars en er wordt vaak verwezen de maandelijks ritmiek. In mannen is bekend dat de testosteronspiegels in een circadiane ritmiek fluctueren; om acht uur 's ochtends pieken de fluctuaties. Dit proces wordt door verschillende factoren beïnvloed, maar met name slaap lijkt een belangrijke component te zijn. Uit onderzoek is gebleken dat waarschijnlijk de neurofysiologische staat (vlak voor de remslaap) tijdens slaap van belang is in de nachtelijke testosteronproductie. *Hoe dan ook zorgt een goede nachtrust ervoor dat de man weer op tijd piekt.*

H4 Maandcyclus

Laat hem maar even, let maar niet op hem; hij is aan het MENstrueren

4.1 Omlooptijd van de maan

De maandcyclus, zoals het woord al aangeeft, heeft te maken met de omlooptijd van de maan rond de aarde. De maan draait om de aarde en staat na 29,53 dagen weer op hetzelfde punt aan de hemel [51]. Deze cyclus is op te delen in verschillende fases: de lichte fase (bestaande uit het eerste kwartier en volle maan) en de donkere fase (bestaande uit het laatste kwartier en nieuwe maan). Daarnaast trekt de massa van de aarde de maan aan, maar ook de massa van de maan trekt aan de aarde. Hierdoor wordt het water op aarde steeds in de richting van de maan getrokken. Aangezien de aarde om zijn eigen as draait en de maan om de aarde heen, wordt het water op aarde steeds een andere kant op getrokken. Hierdoor ontstaan eb en vloed [52].

4.2.1 Endogene maandelijks ritmiek

De maan oefent geologische effecten uit op de aarde. Interessant is om te bekijken of deze maandelijks cyclus ook effect heeft op dieren. In sommige klassen is bekend dat de omlooptijd van de maan invloed heeft op de reproductiecyclus, maar in de zoogdier klasse is hier nauwelijks bewijs voor gevonden. Onderzoek heeft aangetoond dat effecten van de maan op reproductie zijn gevonden in amfibieën en zeedieren [53], [54]. Echter, (Dixon et al., 2006) heeft nu ook een sterke correlatie aangetoond tussen de cyclus van de maan en het reproductiegedrag in wilde Euraziatische dassen [55]. De stand van de maan blijkt in sommige zoogdieren een effect uit te oefenen, maar of deze effecten ook voor de mens gelden is omstreven en de huidige bewijzen hiervoor zijn schaars.

De maan oefent via zwaartekracht effecten uit op getijden van oceanen, maar dit heeft verder geen

effecten op meren en het vaste land. Daardoor wordt het ook niet waarschijnlijk geacht dat de maan direct invloed uitoefent op de mens. Waarschijnlijker is dat de mens gesynchroniseerd is met de maancyclus en een endogene klok bevat, die door middel van melatonineconcentraties, de stand van de maand bijhoudt [56]. Dit op een soortgelijke manier die al reeds bewezen is in de circadiane ritmiek (hoofdstuk 3). Dit zou mogelijk de maandelijkse ritmiek in objectieve slaapmetingen, die geassocieerd zijn met verlaagde melatoninespiegels en subjectieve slaapkwaliteit rond volle maan, kunnen verklaren [51], [57].

Indirect bewijs voor deze theorie is gevonden in de 'marine mudge' na moleculaire en genetische dissectie van de maandelijkse klok [58]. De klok loopt gelijk met de getijden en werkt samen met de endogene circadiane klok. Verwacht wordt dat deze endogene maandelijkse klok zich in veel organismen te bevindt [59]. Maandelijkse ritmen zijn minder zichtbaar dan de circadiane ritmiek en daardoor niet gemakkelijk vast te stellen in niet-getijde-organismen [60]. Streng gecontroleerde condities in het laboratorium zijn hiervoor vereist. Daarnaast zijn er waarschijnlijk grote individuele verschillen in gevoeligheid voor deze ritmiek wat het achterhalen van een maandelijkse ritmiek bemoeilijkt.

4.2.2 Endogene maandelijkse ritmiek en de menstruatiecyclus

Daar waar een endogene maandelijkse ritmiek in de wetenschap nog niet algemeen is aanvaard, is het bestaan van een maandelijkse menstruatiecyclus wel wetenschappelijk bewezen. Tijdens de menstruatiecyclus fluctueren de gonadotrope en steroïde hormonen in een maandelijkse ritmiek (figuur 2). In het onderzoek van (Law, 1986) werd met name rond de ovulatie lage melatoninespiegels geconstateerd. Hiermee valt mogelijk de gonadotrope hormoonpiek rond de ovulatie te verklaren. Melatonine zou mogelijk de gonadotrope en steroïde hormoon productie en secretie onderdrukken. Wanneer de melatoninespiegels tot een dieptepunt komen rond de ovulatie wordt de productie van deze hormonen verhoogd en kan de ovulatie plaatsvinden [61], [62].

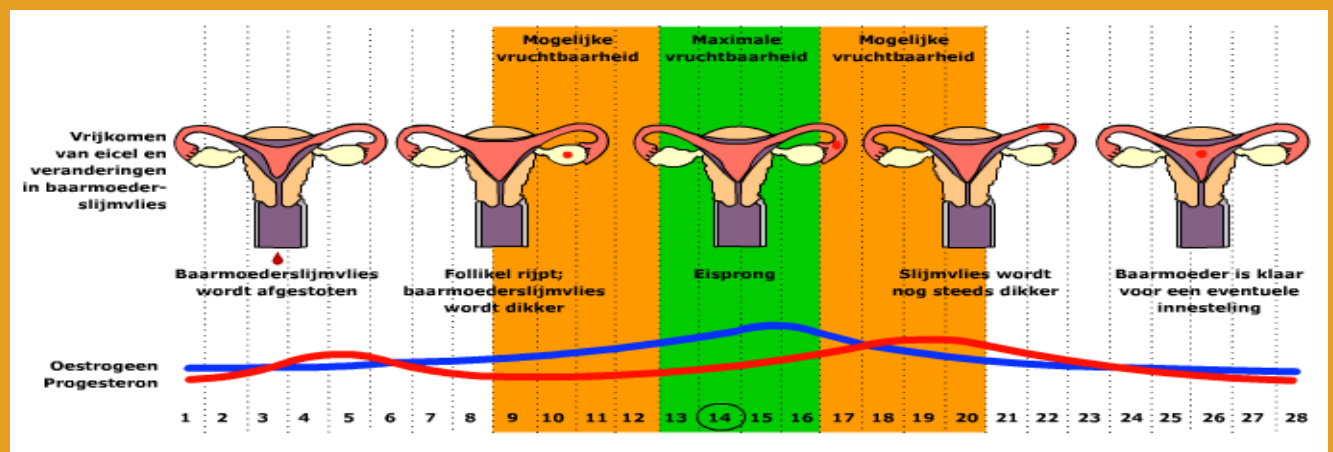


Fig. 2. Menstruatiecyclus: In een maand tijd rijpt de eikel van de vrouw. Gedurende deze maand fluctueren met name de geslachtshormonen oestrogeen en progesteron. Kenmerkend is de oestrogeenpiek tijdens de ovulatie en de progesteronpiek vlak na de ovulatie [104].

Tegenstrijdige resultaten zijn gevonden in het onderzoek naar het verband tussen de menstruatiecyclus en de stand van de maan. Het onderzoek van (Law, 1986) bevond een associatie tussen de ovulatie en lage melatoninespiegels rond volle maan [61]. Uit het onderzoek van (Cutler, 1980) bleek juist een tegenovergestelde correlatie naar voren te komen; een ritme waarin de vrouwelijke menstruatie start rond volle maan en de ovulatie rond de nieuwe maan [63].

Ondanks de ambivalente resultaten gevonden in onderzoek naar de relatie tussen de menstruatiecyclus en de maancyclus in mensen kan het bestaan van een endogeen maandelijke ritmiek niet geheel uitgesloten worden. Correlaties tussen de maancyclus en menstruatiecyclus bij mensen zijn geconstateerd en ook onderzoek bij dieren lijkt te wijzen op een effect van de maancyclus op de reproductie. Zo oefent de maancyclus in vissen via de HPG-as een effect uit op de reproductie [64], [65], [66] en in vogels verdwijnen de dagelijkse fluctuaties in melatonine en corticosteron tijdens volle maan [67]. De geconstateerde daling in melatonine in mensen rond volle maan sluit aan bij deze bevindingen.

4.3 Maandelijke testosteronfluctuaties

Van een maandelijke cyclus wordt gedacht dat deze seksespecifiek is; alleen vrouwen menstrueren. Vrouwen hebben een duidelijk maandelijks ritme in geslachtshormonen (figuur 2). Bij mannen is een dergelijke maandelijke fluctuatie in geslachtshormonen niet bekend. Echter, in het onderzoek van (Celec et al., 2002) zijn maandelijke testosteronfluctuaties in zowel mannen als vrouwen gevonden. In dit onderzoek wordt beweerd dat vrouwen testosteronfluctuaties hebben die gerelateerd zijn aan de menstruatiecyclus en rondom de ovulatie pieken. Daarnaast is ook een soortgelijke ritmiek in maandelijke testosteronfluctuaties bij mannen gevonden [2].

Maandelijke fluctuaties in testosteron bij vrouwen zijn zeer waarschijnlijk [68], doordat op het niveau van de hypothalamus en hypofyse de regulatie de hormonen GnRH, FSH en LH fluctueren in een maandelijks ritme; de menstruatiecyclus [69], [70]. Dagelijkse fluctuaties bij mannen zijn vastgesteld, terwijl maandelijke fluctuaties onwaarschijnlijk worden geacht. Toch zijn er in het onderzoek van (Celec et al., 2002) maandelijke fluctuaties in testosteron gevonden.

Om de testosteronspiegels te synchroniseren met de menstruatiecyclus zijn in dit onderzoek ook de oestradiol- en progesteronwaarden gemeten. Deze waarden kwamen redelijk overeen met hoe ze terug te vinden zijn in de endocrinologie over menstruatiecyclussen. Na synchronisatie met de menstruatiecyclus werden de laagste testosteronwaarden tijdens de menstruatie en twee testosteron pieken rond de geschatte ovulatiefase geconstateerd (figuur 3). In mannen werd een testosteronpiek op de 18e dag van de cyclus zichtbaar. Aan het einde van de cyclus daalden deze waarden weer naar het beginniveau. Hierbij is wordt een mannelijke maandelijke ritmiek geïndiceerd (figuur 4).

De resultaten van (Celec et al., 2002) suggereren maandelijke testosteronfluctuaties in beide

geslachten, maar twijfels over dergelijke cycli blijven bestaan. In dit onderzoek zijn indicaties voor een maandelijkse testosteroncyclus bevonden, echter niet alle variabelen zijn meegenomen waardoor verder onderzoek nodig is om het bovenstaande te bevestigen. Daarnaast heeft het onderzoek van Nobrega et al., (2009) tegenstrijdig resultaat gevonden; testosteronwaarden blijven constant tijdens de menstruatiecyclus bij vrouwen.

Mocht het bestaan van een endogene maandelijkse ritmiek in de mens wetenschappelijk worden aanvaard, dan wordt gesuggereerd dat het mechanisme grotendeels overeen komt met het mechanisme van de endogene circadiane klok waarin melatonine een belangrijke functie vervult in tijd registratie. In dit mechanisme fluctueren melatoninespiegels mee met de stand van de maan, waardoor fysiologische processen, zoals de menstruatiecyclus, gereguleerd worden. Ook in dit mechanisme is melatonine van belang in de synchronisatie van het externe milieu met het interne milieu. Hierin is nog onduidelijk of het maanlicht of de zwaartekrachteffecten van de maan een invloed uitoefenen op melatonine.

Al deze resultaten samenvattend zou men zich het volgende af kunnen vragen: zou het mogelijk zijn dat vrouwen van vroeger uit rond de volle maan ovuleren en mannen hier met een testosteronpiek op reageren. Dit door middel van een endogene maandelijkse klok die beïnvloed wordt door de stand van de maan. Een interessante theorie maar hard bewijs schort nog aan alle kanten. *Voorlopig dus nog geen excuusjes voor onze mannen dat ze chagrijnig zijn omdat ze op de 18^e dag van hun MENstruatie zitten!*

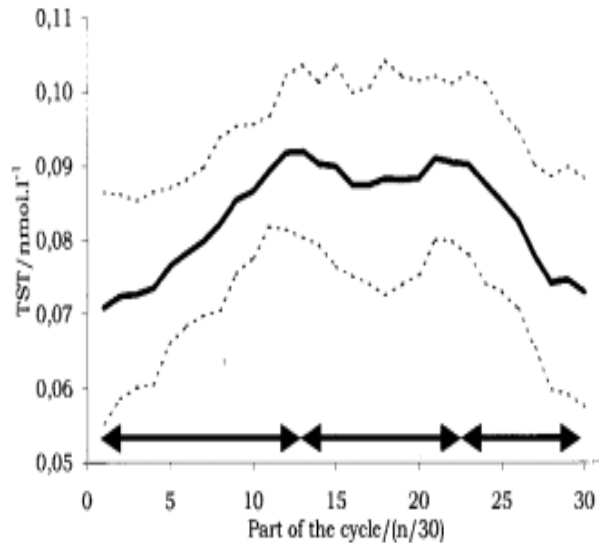


Fig. 3. De maandelijkse testosteronfluctuaties bij vrouwen. De testosteronspiegels zijn relatief aan de menstruatiecyclus (n=30) [2].

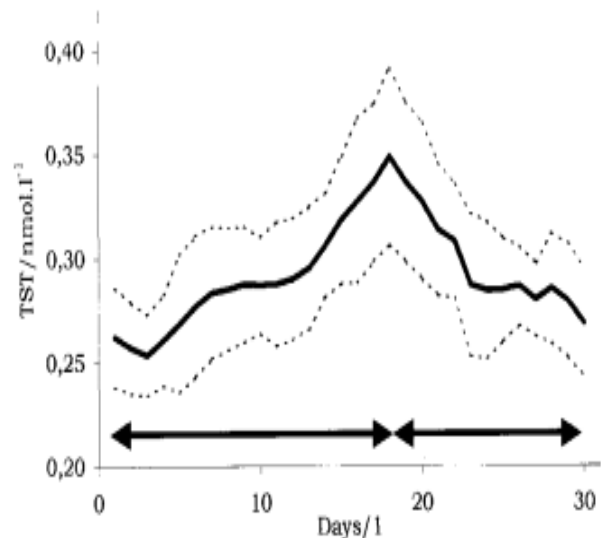


Fig. 4. De voorspelde maandelijkse testosteronfluctuaties bij mannen [2].

H5 Levenscyclus

Wat zit die oude man nou te zweten en te klagen; zit hij soms in de andropauze?

5.1 Veroudering

Hoewel de leefbaarheid van de aarde voor mensen achteruit lijkt te gaan door zaken als klimaatverandering, is de welvaart van de mens, met name in de westerse landen, de laatste paar duizend jaar vooruit gegaan. De mens maakt voluit gebruik van de grondstoffen die de aarde te bieden heeft. Hierdoor wordt het bestaan van de mens vergemakkelijkt en verlengt. Dit brengt gevolgen met zich mee in de levenscyclus van de mens. De levenscyclus van de mens bestaat, zoals bij vele organismen uit de geboorte, voortplanting en de dood. Een belangrijke component van de levenscyclus is veroudering. Veroudering begint in feite vanaf het moment dat het organisme wordt geschapen. Interessant met betrekking tot deze scriptie zijn de geslachtshormonale veranderingen in veroudering die optreden in de periode na de vruchtbare periode en tot aan de dood van het organisme.

De verbeterde leefomstandigheden zorgen ervoor dat de mens steeds ouder wordt. De levensverwachting stijgt en een vergrijzing van de bevolking treedt op (bron 1 t/m 4). De mens leeft nog lang na zijn reproductieve fase en heeft onbeperkte voedselvoorraden [72]. Dit brengt fysiologische effecten teweeg met als gevolg de menopauze en de andropauze. De menopauze bij vrouwen wordt erkent en is wetenschappelijk bewezen, maar de andropauze bij mannen is daarentegen een dubieuze term in zowel de samenleving als in de wetenschap.

5.2.1 Menopauze

De menopauze, ook wel overgang genoemd, is een gevolg van veroudering; de geslachtshormoon producerende klieren verminderen in functie wat een scala aan gevolgen met zich mee brengt. Na ongeveer 40 vruchtbare jaren wordt de menstruatiecyclus onregelmatig; perimenopauze. Hierna stopt de menstruatie geheel en is de vrouw niet meer vruchtbaar. Het eindigen van de menstruatiecyclus wordt niet op het niveau van de hypofyse, maar op het niveau van de eierstokken aangetast. De eierstokken reageren niet langer meer op de gonadotropine LH en FSH, waardoor het feedbackmechanisme wordt verstoord. In een poging het systeem in stand te houden maakt het lichaam tevergeefs een overmaat aan gonadotropine aan. De sterke daling in oestrogeen, die de menopauze teweeg brengt, veroorzaakt effecten als atrofie van genitaliën en borsten en osteoporose doordat calcium verloren gaat uit de botten [7]. Naast deze fysiologische veranderingen in het reproductiesysteem brengt de menopauze ook symptomen als opvliegers, nachtelijk zweten, prikkelbaarheid, slecht humeur, spanning, angst en emotionele onstabieleit teweeg [73], [74].

5.2.2 Melatonine in de menopauze

Ook in de menopauze lijkt melatonine een rol te spelen. Na middelbare leeftijd is er naast een daling van de gonadotrope hormonen namelijk ook een geleidelijke daling in de dagelijkse melatoninespiegels gevonden. Dit heeft tot gevolg dat in sommige mensen na 60-jarige leeftijd de dag ritmiek van melatonine verdwijnt [75]. Nachtelijke melatoninespiegels zijn significant verlaagd in postmenopauzale vrouwen vergeleken met premenopauzale vrouwen. Mogelijk kan de daling in melatonine in perimenopauzale vrouwen geassocieerd worden met de start van de menopauze [76].

5.3.1 Gezonde veroudering of penopauze

Veroudering in gezonde mannen veroorzaakt een afname in de gemiddelde testosteronwaarden en circadiane ritmiek van testosteron [34]. Dit is geassocieerd met een toename in lichaamsgewicht en vetmassa [77]. In gezonde mannen dalen testosteronspiegels vanaf het dertigste levensjaar ongeveer 1-2% per jaar [78]. Deze daling in testosteron productie wordt gezien als een gevolg van ‘normale’ veroudering en brengt veranderingen in fysiologische functies teweeg: de ochtend testosteronpiek, de potentie, het libido, lichaamsbeharing en de kracht van het spierstelsel nemen af [34]. De daling kan verklaard worden door een verminderde activiteit van de testikels en verslechterde functie van het hypothalamus-hypofyse-feedbacksysteem [79], [80]. Echter de spermatogenese blijft in het merendeel van de gezond verouderende mannen intact. Opvliegers, nachtelijk zweten, verlies van vruchtbaarheid, zoals die gezien wordt in menopauze bij vrouwen, is niet het geval bij het merendeel van de gezonde oudere mannen [73], [74]. Slechts een deel van de mannen ervaren wel effecten van dergelijke symptomen: respectievelijk 12%, 19%, 28%, 49% van de mannen die ouder zijn dan 50, 60, 70 en 80 jaar [81]. In dit geval wordt niet meer over gezonde veroudering gesproken maar over de penopauze bij mannen. Bij mannen in de penopauze of andropauze is er sprake van een sterke daling in testosteron. In vrouwen is gezien dat een drastische vermindering in geslachtshormonen een scala aan symptomen teweeg brengt; zo klaarblijkelijk ook bij mannen. Deze sterke afname in testosteron wordt met name bij mannen met ernstig overgewicht aangetroffen. De testosteronwaarden in deze mannen zijn zo laag dat er sprake is van hypogonadisme; een deficiëntie van testosteron bij mannen [82].

5.3.2 Werking hypothalamus-hypofyse-gonade-as

Een verschil in de verlaagde testosteronspiegels in gezonde veroudering en hypogonadisme is te vinden in de werking van de HPG-as en de secretie van de gonadotropine. In gezonde veroudering daalt de LH secretie in amplitude, maar neemt de LH frequentie toe [83]. De gemiddelde LH concentraties blijven constant en wijken niet af van gezonde jongere mannen. In hypogonadisme zijn serum LH- en FSH-spiegels verlaagd of extreem laag, waardoor de testosteron productie wordt verstoord [84], [85]. Dit is ook terug te zien in hypogonadisme veroorzaakt door obesitas. Door een stijging van aromatase activiteit in vetcellen bij obesitas, wordt testosteron omgezet in oestradiol en stijgen de oestradiol levels [86], [87]. Oestradiol geeft een negatief signaal door aan de HPG-as waardoor minder LH wordt uitgescheiden en de productie testosteron verlaagd. De verlaagde testosteron productie heeft tot gevolg dat hypogonadisme zich ontwikkelt [88].

5.3.3 Sekshormoonbindend-globulinwaarden

Het sekssteroïde testosteron circuleert in het bloed als vrije testosteron en gebonden testosteron. Samen vormt dit het totale testosteron. Testosteron kan aan albumine en globuline (SHBG) binden. Testosteron is zwakker gebonden aan albumine en wordt samen met het vrije testosteron gezien als biologisch actief testosteron. Hierbij beïnvloed SHBG de biologisch actieve testosteronwaarden [89].

Dit verschil in mechanisme tussen gezonde veroudering en hypogonadisme is ook terug te vinden in concentraties van biologisch actief testosteron en SHBG in het bloedserum. Een verhoogde body mass index (BMI) wordt vaak waargenomen bij mannen met hypogonadisme en mensen met obesitas [90], [91], [92]. (Svartberg et al., 2003) toonde aan dat de daling in vrije en totale testosteron, die geassocieerd is met een verhoogd BMI, geen leeftijdsafhankelijke component bevat. Van gezonde verouderende mannen is ook bekend dat het lichaamsgewicht en vetpercentage toenemen en dat de

vrije en totale testosteronspiegels hierbij dalen. Echter waar in gezonde veroudering de SHBG positief geassocieerd is met leeftijd, is een significant negatief associatie gevonden in SHBG en BMI. Verlaagde SHBG-spiegels worden geassocieerd met obesitas [91] en een vermindering in gewicht normaliseert de SHBG-spiegels [93]. Hypogonadisme in obesitas kan veroorzaakt worden door verschillende ziekten, maar ook obesitas zelf is een oorzaak van hypogonadisme [82]. Daarnaast zijn diabetes en hart- en vaatziekten onafhankelijke risicofactoren van verlaagde SHBG-spiegels en zorgt het normaliseren van de verlaagde SHBG-spiegels voor een daling van deze risicofactoren [93].

SHBG-concentraties zijn negatief geassocieerd met BMI en de mate van insuline resistentie [94], [95]. De verlaagde SHBG-concentraties gezien in een verhoogd BMI en obesitas met als gevolg hypogonadisme kunnen mogelijk verklaard worden door insulineresistentie dat veroorzaakt is door obesitas. De verhoogde insuline-spiegels, als gevolg van hyperinsulinemie, onderdrukt de productie van SHBG in de lever. SHBG bindt testosteron met een hoge affiniteit en is van belang in de homeostase en distributie van testosteron [96]. Een onderdrukking van SHBG in de lever zorgt er daardoor voor dat testosteron verminderd wordt getransporteerd naar de perifere weefsels. Daarnaast kan een daling in SHBG ook voor een verhoging van het vrije testosteron zorgen, dat vervolgens door aromatase wordt opgezet in oestradiol en de testosteronproductie verminderd.

5.3.4 Leefstijlfactoren

(Svartberg et al., 2003) heeft geen of tegenstrijdige associaties bevonden met testosteron en leefstijl factoren zoals lichaamsbeweging, tabak, koffie en alcohol consumptie. Om dit te bevestigen zullen deze factoren nauwkeuriger onderzocht moeten worden [89]. Desondanks veroorzaakte toediening van testosteron aan hypogonadale mannen een daling in (visceraal) vetpercentage en een stijging in spiermassa [97], [98], [99], [100]. Een relatie tussen lichaamssamenstelling en vrije en totale testosteronwaarden lijkt hier waarschijnlijk. Vanwege de demografische trend in de richting van veroudering, en toenemende prevalentie van diabetes mellitus type 2 en obesitas, zal hypogonadisme als gevolg van obesitas in de toekomst waarschijnlijk toenemen in de populatie. Normale BMI kan in stand worden gehouden door het aannemen van een goede leefstijl; gezonde voeding en voldoende lichaamsbeweging [82].

Bij vrouwen in de overgang reageren de eierstokken niet meer op de gonatropine en stopt de vrouw met ovuleren. In gezond verouderde mannen behoudt de HPG-as zijn functie, maar deze verandert wel; er wordt een daling in LH afgifte en een stijging LH frequentie waargenomen. Bij mannen in de andropauze wordt het feedbackmechanisme van de HPG-as ontregeld. Dit is te wijten aan processen die obesitas opwekt; onder andere het aanmaken van oestrogeen in vetcellen. Ook de mate waarin vrije en gebonden testosteron in het serum voorkomen verschillen; met name SHBG stijgt in gezonde veroudering en daalt in hypogonadisme. BMI lijkt een belangrijke factor in hypogonadisme. Toename in lichaamsgewicht en vetmassa is geassocieerd met veroudering. *Dus niet alleen mannen met obesitas, maar ook de oudere man moet goed opletten; straks komt hij nog in de andropauze!*

H6 Conclusie

6.1 Vraagstelling

In de biologie zijn verschillende cycli terug te vinden, waaronder cycli van geslachtshormonen. Met name testosteron is van cruciaal belang in het reproductiesysteem van de man. Om een antwoord te vinden op de vraag of mannen geslachtshormonale cycli hebben is van de dagcyclus, maandcyclus en

levenscyclus bekeken of testosteron met de cyclus mee fluctueert. De voornaamste patronen en mechanismen van deze cycli zijn besproken.

6.2 Dagcyclus

Het mechanisme van de dagcyclus is bekend in de wetenschap. Diurnale organismen bevatten een endogene klok die iets langer dan 24 uur duurt. Deze endogene klok wordt gesynchroniseerd met de dag; hierin draait de aarde één keer om zijn eigen as. Deze synchronisatie verloopt via licht dat waargenomen wordt in de retina en via de retinohypothalamic tract de vuurcapaciteit van de SCN beïnvloed. Melatonine is hier van belang voor de transductie en kan gezien worden als het hormoon dat de tijd registreert. Door bepaalde afgifte van de melatonineconcentraties weet het lichaam welk tijdstip van de dag het is en kan de endogene klok hiermee synchroniseren. Door middel van dit mechanisme heeft de mens een slaap-waakritme ontwikkeld en zich optimaal aan kunnen passen aan de externe omgeving. Het bestaan van een circadiane ritmiek is cruciaal geweest voor de overleving van de mens.

In mannen is bekend dat de testosteronspiegels in een circadiane ritmiek fluctueren; om acht uur 's ochtends pieken de testosteronwaarden. Dit proces wordt door verschillende factoren beïnvloed, maar met name slaap lijkt een belangrijke component te zijn. Uit onderzoek is gebleken dat waarschijnlijk de neurofysiologische staat vlak voor de remslaap van belang is in de nachtelijke testosteronproductie. Vergelijkbaar onderzoek naar circadiane testosteron fluctuaties bij vrouwen is schaars en vaak wordt er verwezen naar de maandelijks ritmiek.

6.3 Maandcyclus

In een maand tijd draait de maan één keer om de aarde heen. Onderzoek naar verschillende diersoorten heeft effecten van de maan op de reproductie bewezen. Of de maan ook een effect heeft op de mens is omstreden. In vrouwen is bekend dat geslachtshormonen in een zekere ritmiek fluctueren met een maandelijks ovulatie als gevolg. Invloeden van de maan op deze menstruatiecyclus zijn twijfelachtig. In het onderzoek is mogelijk een correlatie gezien tussen de ovulatie en de stand van de maan; vrouwen ovuleren vaker rond volle maan. Daarnaast zijn ook verlaagde melatoninespiegels rond de volle maan gevonden. Hiermee kan de volgende theorie suggereerd worden: De mens bevat een endogene klok met het ritme van een maand. Hierin heeft de stand van de maan, door middel van maanlicht of zwaartekracht, een effect op de melatonineconcentraties. Het hormoon melatonine heeft ook in dit mechanisme de functie om de tijd te registreren en de endogene maandelijks klok te synchroniseren met de stand van de maan. Dit mechanisme zou met name zichtbaar kunnen zijn in de menstruatiecyclus. De mens bevat een circadiane ritmiek; een ritmiek die net iets langer dan een dag duurt en gesynchroniseerd wordt met de omwenteling van de aarde. Op een zelfde manier bevat de menstruatiecyclus een ritme die net iets korter dan een maand duurt en gesynchroniseerd wordt met de omlooptijd van de maan om de aarde.

Ook zijn maandelijks geslachtshormonale cycli naar voren gekomen; maandelijks testosteron fluctuaties in beide geslachten zijn bevonden. Hierin lijken de maandelijks testosteronconcentraties mee te fluctueren met de menstruatiecyclus. Bij vrouwen worden twee pieken rondom de ovulatie bevonden en bij mannen één piek. Verder onderzoek moet aantonen of deze cycli werkelijk bestaan. Ondanks de twijfelachtige resultaten gevonden in het onderzoek naar effect van de maan op de maandelijks geslachtshormonale cycli kan het bestaan van een endogene maandelijks ritmiek in de

mens ook nog niet worden uitgesloten. Enkele aanwijzingen lijken te zijn bevonden en logischerwijs kan het bestaan van een dergelijke ritmiek mogelijk zijn. Echter het meten van maandelijkse cycli in niet-getijde-dieren is erg complex en kan uitsluitend onder streng gecontroleerde condities in het laboratorium plaatsvinden.

6.4 Levenscyclus

Ten slotte is de levenscyclus van de mens belicht. Hierin gaat veroudering gepaard met een daling in geslachtshormonen in beide geslachten. Opnieuw zijn er duidelijke verschillen in de reproductiesystemen aanwezig; waar de vruchtbaarheid van de vrouw duidelijk ten einde komt op middelbare leeftijd kan de man nog zegevieren. Bij een gezonde veroudering kan een man op hoge leeftijd vruchtbaar zijn en brengen de leeftijdsafhankelijke fysiologische veranderingen in het reproductiesysteem niet per se fysieke en affectieve beperkingen met zich mee, zoals gezien is in de menopauze bij vrouwen. Dit is wel het geval wanneer de man in de andropauze komt.

Waar bij normale veroudering een daling in de circadiane ritmiek van testosteron zijn gevonden, worden in de andropauze extreem verlaagde testosteronwaarden gevonden met onvruchtbaarheid als gevolg. Gezonde veroudering en de andropauze verschillen in mechanisme van elkaar. In gezonde veroudering neemt de LH secretie amplitude af en neemt de frequentie toe. De HPG-as blijft werkzaam, maar verminderd door veroudering in functie. In de andropauze is er sprake van hypogonadisme; het feedbackmechanisme in de HPG-as wordt verstoord, waardoor een testosteron deficiëntie ontstaat. Hypogonadisme is leeftijdsonafhankelijk geassocieerd met een verhoogd BMI, obesitas. In de vetcellen wordt testosteron omgezet in oestrogeen. Oestrogeenconcentraties in het bloed stijgen en geven een negatieve feedback door aan de HPG-as. Hierdoor daalt de secretie van LH en wordt de testosteronproductie sterk verminderd.

Daarnaast verschillen de SHBG-concentraties in gezonde veroudering vergeleken met de menopauze. In gezonde veroudering dalen de totale, vrije testosteronwaarden en stijgen de SHBG-spiegels naar mate de leeftijd toeneemt. Hypogonadisme als gevolg van obesitas gaat onafhankelijk van leeftijd gepaard met een daling van alle testosteronwaarden; de totale, vrije en SHBG-testosteronwaarden dalen. Verlaagde SHBG-concentraties zijn geassocieerd met een verhoogd BMI en insuline resistentie. Door verhoogde insulinespiegels wordt de productie van SHBG in de lever onderdrukt. Wanneer SHBG-spiegels zijn verlaagd, stijgen de vrije testosteronwaarden. Dit vrije testosteron wordt vervolgens door aromatasen omgezet in oestradiol. Hierdoor blijft de HPG-as verstoord en testosteronproductie verminderd.

Waar in gezonde veroudering de HPG-as verminderd lijkt te functioneren is deze verstoord in hypogonadisme. Verlaagde SHBG-spiegels lijken hierin een factor die het verstoorde feedback-systeem in stand houdt. Hypogonadisme is geassocieerd met BMI en komt vaak voor bij obesitas. Veroudering is geassocieerd met een toename in lichaamsgewicht en vetmassa. Een gezonde levensstijl voorkomt dat het gewicht extreem toeneemt.

Alomtvattend is er in de man sprake van een duidelijke dagcyclus. De wetenschappelijk erkende biologische klok controleert fysiologische functies met een circadiane ritmiek. Ook de testosteronproductie is hierop afgestemd. Testosteron fluctueert in een dagelijks ritme waarbij de neurofysiologische staat die slaap teweeg brengt mogelijk een belangrijke modulator is.

Het bestaan van een maandelijkse ritmiek van testosteron bij mannen wordt betwist door

wetenschappers. In elk geval is er geen sprake van een menstruatiecyclus zoals gezien is bij vrouwen. Simpelweg doordat de reproductiesystemen fundamenteel van elkaar verschillen. Een maandelijke testosteron cyclus die met de menstruatiecyclus van de vrouw mee fluctueert is mogelijk gevonden. Echter meer onderzoek is nodig om deze resultaten te verifiëren. Daarnaast roepen resultaten uit onderzoek naar effecten van de maan op de menstruatiecyclus interessante vragen op. Zoals of er een hypothetische endogene klok is, die op een soortgelijke manier als de dagcyclus, via melatonine, de stand van de maan registreert.

Ook de levenscyclus heeft een effect op de geslachtshormonen van mannen. Een verminderde functie van de HPG-as en verlaagde testosteronwaarden zijn te wijten aan gezonde veroudering. Mannen in de andropauze verwacht men in de toekomst steeds vaker vast te stellen. De andropauze bij mannen is niet, zoals de menopauze bij vrouwen, het gevolg van veroudering. Bij mannen in de andropauze is er sprake van hypogonadisme waarin het verstoorde feedbackmechanisme van de HPG-as een testosteron deficiëntie veroorzaakt.

Kortom verschillende geslachtshormonale cycli zijn waar te nemen in het endocriene systeem van de man. Waar het bestaan van de geslachtshormonale dagcyclus en levenscyclus is bewezen, moet verder onderzoek het bestaan van de maandcyclus uitwijzen.

H7 Discussie

7.1 Seizoenscyclus

Een nog niet behandelde cyclus in deze scriptie is de seizoenscyclus. In de mens ligt de focus van geslachtshormonale periodiciteit op de dag- en maandcyclus. Echter het is wel zo dat de mens seizoenafhankelijke effecten ervaart die verband houden met de geslachtshormonen; vitamine D is seizoenafhankelijk en wordt geassocieerd met hogere testosteronwaarden bij mannen [101]. Daarnaast is de seizoenscyclus in andere (zoog)dieren een belangrijke cyclus met betrekking tot geslachtshormonen en de voortplanting [102], [103]. Het is interessant om te bekijken of mechanisme gezien in diersoorten op een soortgelijke wijze in mensen voor kunnen komen. Om een vollediger beeld te krijgen van de geslachtshormonale cycli is het nuttig om de seizoenscyclus in een volgende literatuurstudie mee te nemen. Om de omvang van de scriptie binnen de perken te houden is deze cyclus achterwege gelaten.

7.2 Oestrogeen en progesteron

Naast de seizoenscyclus kan er ook nog gekeken worden naar de rol van de geslachtshormonen oestrogeen en progesteron die ook bij mannen voorkomen. De effecten en circulatie van deze geslachtshormonen bij mannen zijn in deze scriptie niet behandeld. In de levenscyclus is de rol van oestrogeen in obesitas en hypogonadisme kort naar voren gekomen. Het zou interessant zijn om na te gaan hoe oestrogeen en progesteron in de dag- en maandcyclus fluctueren en de mogelijke effecten hiervan te onderzoeken.

H8 Literatuurlijst

1. Cronje, H. S., & Kritzinger, I. E. (1991). Menstruation: symptoms, management and attitudes in university students. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 35(2), 147-150
2. Celec, P., Ostatniková, D., Putz, Z., & Kudela, M. (2002). The circalunar cycle of salivary testosterone and the visual-spatial performance. *Bratislavske lekarske listy*, 103(2), 59-69.
3. Engber, D. (2019, June 08). Do Men Have Hormonal Cycles? Retrieved from <https://www.popsci.com/do-men-have-hormonal-cycles/>
4. Korb, A. (2014, March 31). Men Have Hormones Too. Retrieved from <https://www.psychologytoday.com/us/blog/prefrontal-nudity/201403/men-have-hormones-too>
5. Fahner, M. (2009, January 6). How To Deal With A Moody Man. Retrieved from <https://www.today.com/health/how-deal-moody-man-1C9408397>
6. ION, T., KA, Y., & T IE, S. (2014). NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature*, 509, 15.
7. Silverthorn, D. U. (2014). Human physiology (6e ed.). Harlow, United Kingdom: Pearson
8. Bilton, R. F. (1995). Microbial production of testosterone. *The Lancet*, 345(8958), 1186-1187.
9. Mensah-Nyagan, A. G., Do-Rego, J. L., Feuilloley, M., Marcual, A., Lange, C., Pelletier, G., & Vaudry, H. (1996). In vivo and in vitro evidence for the biosynthesis of testosterone in the telencephalon of the female frog. *Journal of neurochemistry*, 67(1), 413-422.
10. Xiong, G., & Maser, E. (2001). Regulation of the steroid-inducible 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase/carbonyl reductase gene in *Comamonas testosteroni*. *Journal of Biological Chemistry*, 276(13), 9961-9970.
11. Williams, D. (2019, April 22). Moon Fact Sheet. Retrieved from <https://nssdc.gsfc.nasa.gov/planetary/factsheet/earthfact.html>
12. Edmunds, L. N. (1988). *Cellular and molecular bases of biological clocks: models and mechanisms for circadian timekeeping*. Springer.
13. Daan, S., & Pittendrigh, C. S. (1976). A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *Journal of comparative physiology*, 106(3), 267-290.
14. Vitaterna, M. H., Takahashi, J. S., & Turek, F. W. (2001). Overview of circadian rhythms. *Alcohol Research and Health*, 25(2), 85-93.
15. Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2009). Effect of light on human circadian physiology. *Sleep medicine clinics*, 4(2), 165-177.
16. Reppert, S., & Moore, R. Y. (1991). *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. Oxford University Press, USA.
17. Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V., Maestroni, G. J. M., Cardinali, D. P., Poeggeler, B., & Hardeland, R. (2006). Melatonin: nature's most versatile biological signal?. *The FEBS journal*, 273(13), 2813-2838.
18. Arendt, J., Bojkowski, C., Folkard, S., Franey, C., Marks, V., Minors, D., ... & Wright, J. (1985, January). Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. In *Ciba Found Symp* (Vol. 117, No. 266, pp. 266-283).
19. Doolen, S., Krause, D. N., Dubocovich, M. L., & Duckles, S. P. (1998). Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle. *European journal of pharmacology*, 345(1), 67-69.
20. Scheer, F. A., Van Montfrans, G. A., van Someren, E. J., Mairuhu, G., & Buijs, R. M. (2004). Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension*, 43(2), 192-197.
21. Guerrero, J. M., & Reiter, R. J. (2002). Melatonin-immune system relationships. *Current topics in medicinal chemistry*, 2(2), 167-179.
22. Esquifino, A. I., Pandi-Perumal, S. R., & Cardinali, D. P. (2004). Circadian organization of the immune response: a role for melatonin. *Clinical and Applied Immunology Reviews*, 4(6), 423-433.
23. Carrillo-Vico, A., Guerrero, J. M., Lardone, P. J., & Reiter, R. J. (2005). A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*, 27(2), 189-200.
24. Iuvone, P. M., Tosini, G., Pozdeyev, N., Haque, R., Klein, D. C., & Chaurasia, S. S. (2005). Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Progress in retinal and eye research*, 24(4), 433-456.
25. Reiter, R. J., Tan, D. X., & Maldonado, M. D. (2005). Melatonin as an antioxidant: physiology

versus pharmacology. *Journal of pineal research*, 39(2), 215-216.

26. Blask, D. E., Dauchy, R. T., & Sauer, L. A. (2005). Putting cancer to sleep at night. *Endocrine*, 27(2), 179-188.

27. Cardinali, D. P., Ladizesky, M. G., Boggio, V., Cutrera, R. A., & Mautalen, C. (2003). Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. *Journal of pineal research*, 34(2), 81-87.

28. Bubenik, G. A. (2002). Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Digestive diseases and sciences*, 47(10), 2336-2348.

29. Armstrong, S. M. (1989). Melatonin and circadian control in mammals. *Experientia*, 45(10), 932-938.

30. Rajaratnam, S. M., Middleton, B., Stone, B. M., Arendt, J., & Dijk, D. J. (2004). Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *The Journal of physiology*, 561(1), 339-351.

31. Axelsson, J., Ingre, M., Åkerstedt, T., & Holmbäck, U. (2005). Effects of acutely displaced sleep on testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4530-4535.

32. Schiavi, R. C., White, D., & Mandeli, J. (1992). Pituitary-gonadal function during sleep in healthy aging men. *Psychoneuroendocrinology*, 17(6), 599-609.

33. Andersen, M. L., Alvarenga, T. F., Mazaro-Costa, R., Hachul, H. C., & Tufik, S. (2011). *Brain research*, 1416, 80-104.

34. Bremner, W. J., Vitiello, M. V., & Prinz, P. N. (1983). Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 56(6), 1278-1281.

35. Borst S.E., and Mulligan T.: Testosterone replacement therapy for older men. *Clin. Interv. Aging* 2007; 2: pp. 561-566

36. Evans, J. I., Maclean, A. M., Ismail, A. A. A., & Love, D. (1971). Circulating levels of plasma testosterone during sleep.

37. Hirshkowitz, M., Moore, C. A., O'Connor, S., Bellamy, M., & Cunningham, G. R. (1997). Androgen and sleep-related erections. *Journal of psychosomatic research*, 42(6), 541-546.

38. LUBOSHITZKY, R., HERER, P., LEVI, M., Shen-Orr, Z. I. L. A., & LAVIE, P. (1999). Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. *Journal of andrology*, 20(6), 731-737.

39. Barrett-Connor, E., Dam, T. T., Stone, K., Harrison, S. L., Redline, S., Orwoll, E., & Osteoporotic Fractures in Men Study Group. (2008). The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(7), 2602-2609.

40. Liu, P. Y., Yee, B., Wishart, S. M., Jimenez, M., Jung, D. G., Grunstein, R. R., & Handelsman, D. J. (2003). The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3605-3613.

41. Goh, V. H. H., & Tong, T. Y. Y. (2010). Sleep, sex steroid hormones, sexual activities, and aging in Asian men. *Journal of andrology*, 31(2), 131-137.

42. Kanakis, G. A., Tsametsis, C. P., & Goulis, D. G. (2019). Measuring testosterone in women and men. *Maturitas*.

43. Hall, J. E., Sullivan, J. P., & Richardson, G. S. (2005). Brief wake episodes modulate sleep-inhibited luteinizing hormone secretion in the early follicular phase. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(4), 2050-2055.

44. Lindberg, E., Janson, C., Gislason, T., Björnsson, E., Hetta, J., & Boman, G. (1997). Sleep disturbances in a young adult population: can gender differences be explained by differences in psychological status?. *Sleep*, 20(6), 381-387.

45. Bittencourt, L. R. A., Santos-Silva, R., Taddei, J. A., Andersen, M. L., de Mello, M. T., & Tufik, S. (2009). Sleep complaints in the adult Brazilian population: a national survey based on screening questions. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(05), 459-463.

46. Collop, N. A., Adkins, D., & Phillips, B. A. (2004). Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Clinics in chest medicine*, 25(2), 257-268.

47. Silva, A., Andersen, M. L., De Mello, M. T., Bittencourt, L. R. A., Peruzzo, D., & Tufik, S. (2008). Gender and age differences in polysomnography findings and sleep complaints of patients referred to a sleep laboratory. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41(12), 1067-1075.

48. Andersen, M. L., Martins, P. J. F., D'almeida, V., Santos, R. F., Bignotto, M., & Tufik, S. (2004).

- Effects of paradoxical sleep deprivation on blood parameters associated with cardiovascular risk in aged rats. *Experimental gerontology*, 39(5), 817-824.
49. Woods, N. F., Smith-DiJulio, K., Percival, D. B., Tao, E. Y., Taylor, H. J., & Mitchell, E. S. (2007). Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Journal of Women's Health*, 16(5), 667-677.
 50. Sowers, M. F., Zheng, H., Kravitz, H. M., Matthews, K., Bromberger, J. T., Gold, E. B., ... & Hall, M. (2008). Sex steroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep*, 31(10), 1339-1349.
 51. Cajochen, C., Altanay-Ekici, S., Münch, M., Frey, S., Knoblauch, V., & Wirz-Justice, A. (2013). Evidence that the lunar cycle influences human sleep. *Current Biology*, 23(15), 1485-1488.
 52. Williams, D. (2017, July 03). Moon Fact Sheet. Retrieved from <https://nssdc.gsfc.nasa.gov/planetary/factsheet/moonfact.html>
 53. Byrne, P. G. (2002). Climatic correlates of breeding, simultaneous polyandry and potential for sperm competition in the frog *Crinia georgiana*. *Journal of Herpetology*, 36(1), 125-129.
 54. Takemura, A., Rahman, M. S., Nakamura, S., Park, Y. J., & Takano, K. (2004). Lunar cycles and reproductive activity in reef fishes with particular attention to rabbitfishes. *Fish and Fisheries*, 5(4), 317-328.
 55. Dixon, D. R., Dixon, L. R., Bishop, J. D., & Pettifor, R. A. (2006). Lunar-related reproductive behaviour in the badger (*Meles meles*). *Acta ethologica*, 9(2), 59.
 56. Culver, R., Rotton, J., & Kelly, I. W. (1988). Geophysical variables and behavior: XLIX. Moon mechanisms and myths: A critical appraisal of explanations of purported lunar effects on human behavior. *Psychological Reports*, 62(3), 683-710.
 57. Rössli, M., Jüni, P., BRAUN-FAHRLÄNDER, C. H. A. R. L. O. T. T. E., Brinkhof, M. W., Low, N., & Egger, M. (2006). Sleepless night, the moon is bright: longitudinal study of lunar phase and sleep. *Journal of sleep research*, 15(2), 149-153.
 58. Kaiser, T. S., Neumann, D., & Heckel, D. G. (2011). Timing the tides: genetic control of diurnal and lunar emergence times is correlated in the marine midge *Clunio marinus*. *BMC genetics*, 12(1), 49.
 59. Tessmar-Raible, K., Raible, F., & Arboleda, E. (2011). Another place, another timer: marine species and the rhythms of life. *Bioessays*, 33(3), 165-172.
 60. Pearson, H. (2006). Pull of the Moon.
 61. Law, S. P. (1986). The regulation of menstrual cycle and its relationship to the moon. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 65(1), 45-48.
 62. Brzezinski, A., & WURTMAN, R. (1988). The pineal gland- Its possible roles in human reproduction. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 43(4), 197-207.
 63. Cutler, W. B. (1980). Lunar and menstrual phase locking. *American journal of obstetrics and gynecology*, 137(7), 834-839.
 64. Rahman, M. S., Kim, B. H., Takemura, A., Park, C. B., & Lee, Y. D. (2004). Effects of moonlight exposure on plasma melatonin rhythms in the seagrass rabbitfish, *Siganus canaliculatus*. *Journal of biological rhythms*, 19(4), 325-334.
 65. Rahman, M. S., Morita, M., Takemura, A., & Takano, K. (2003). Hormonal changes in relation to lunar periodicity in the testis of the forktail rabbitfish, *Siganus argenteus*. *General and comparative endocrinology*, 131(3), 302-309.
 66. Takemura, A., Susilo, E. S., Rahman, M. S., & Morita, M. (2004). Perception and possible utilization of moonlight intensity for reproductive activities in a lunar-synchronized spawner, the golden rabbitfish. *Journal of Experimental Zoology Part A: Comparative Experimental Biology*, 301(10), 844-851.
 67. Tarlow, E. M., Hau, M., Anderson, D. J., & Wikelski, M. (2003). Diel changes in plasma melatonin and corticosterone concentrations in tropical Nazca boobies (*Sula granti*) in relation to moon phase and age. *General and comparative endocrinology*, 133(3), 297-304.
 68. Ostatníková, D., Putz, Z., Dohnányiová, M., Mat'ašeje, A., & Pastor, K. (1996). The level of salivary testosterone during the menstrual cycle in women. *Prakt Gynek*, 3, 77-80.
 69. Carandente, F., Angeli, A., Candiani, G. B., Crosignani, P. G., Dammacco, F., De, L. C., ... & Martini, L. (1989). Rhythms in the ovulatory cycle. 2nd: LH, FSH, estradiol and progesterone. *Chronobiologia*, 16(4), 353-363.

70. Buffet, N. C., Djakoure, C., Maitre, S. C., & Bouchard, P. (1998). Regulation of the human menstrual cycle. *Frontiers in neuroendocrinology*, 19(3), 151-186.
71. Nóbrega, L. H., Azevedo, G. D., Lima, J. G., Ferriani, R. A., Spritzer, P. M., Sá, M. F., & Maranhão, T. M. (2009). Analysis of testosterone pulsatility in women with ovulatory menstrual cycles. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(8), 1040-1046.
72. Rationing, A. B. (2000). Problems of an aging population in an era of technology. *J Can Dent Assoc*, 66, 320-2.
73. Bosworth, H. B., Bastian, L. A., Kuchibhatla, M. N., Steffens, D. C., McBride, C. M., Skinner, C. S., ... & Siegler, I. C. (2001). Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife. *Psychosomatic Medicine*, 63(4), 603-608.
74. Dennerstein, L., Dudley, E. C., Hopper, J. L., Guthrie, J. R., & Burger, H. G. (2000). A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics & Gynecology*, 96(3), 351-358.
75. Reiter, R. J. (1998). Melatonin and human reproduction. *Annals of medicine*, 30(1), 103-108.
76. Vakkuri, O., Kivelä, A., Leppäluoto, J., Valtonen, M., & Kauppila, A. (1996). Decrease in melatonin precedes follicle-stimulating hormone increase during perimenopause. *European journal of endocrinology*, 135(2), 188-192.
77. Bhasin, S., Fisher, C. E., Swerdloff, R. S. (2002) Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. Melmed, S eds. The pituitary 216-278. 2nd ed., Blackwell Publishing Oxford, United Kingdom.
78. González-Sales, M., Barrière, O., Tremblay, P. O., Nekka, F., Desrochers, J., & Tanguay, M. (2016). Modeling testosterone circadian rhythm in hypogonadal males: effect of age and circannual variations. *The AAPS journal*, 18(1), 217-227.
79. WINTERS, S. J., & TROEN, P. (1982). Episodic luteinizing hormone (LH) secretion and the response of LH and follicle-stimulating hormone to LH-releasing hormone in aged men: evidence for coexistent primary testicular insufficiency and an impairment in gonadotropin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 55(3), 560-565.
80. Deslypere, J. P., Kaufman, J. M., Vermeulen, T., Vogelaers, D., Vandalem, J. L., & Vermeulen, A. (1987). Influence of age on pulsatile luteinizing hormone release and responsiveness of the gonadotrophs to sex hormone feedback in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(1), 68-73.
81. Harman, S. M., Metter, E. J., Tobin, J. D., Pearson, J., & Blackman, M. R. (2001). Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(2), 724-731.
82. Saboor Aftab, S. A., Kumar, S., & Barber, T. M. (2013). The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clinical endocrinology*, 78(3), 330-337.
83. Veldhuis, J. D., Iranmanesh, A., Godschalk, M., & Mulligan, T. (2000). Older men manifest multifold synchrony disruption of reproductive neurohormone outflow. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(4), 1477-1486.
84. Seftel, A. D. (2006). Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. *International journal of impotence research*, 18(2), 115.
85. Seftel, A. (2006). Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *International Journal of Impotence Research*, 18(3), 223.
86. Dandona, P., & Dhindsa, S. (2011). Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(9), 2643-2651.
87. Zumoff, B., Miller, L. K., & Strain, G. W. (2003). Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism*, 52(9), 1126-1128.
88. Pitteloud, N., Dwyer, A. A., DeCruz, S., Lee, H., Boepple, P. A., Crowley Jr, W. F., & Hayes, F. J. (2008). The relative role of gonadal sex steroids and gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in the regulation of follicle-stimulating hormone secretion in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(7), 2686-2692.
89. Svartberg, J., Midtby, M., Bonna, K. H., Sundsfjord, J., Joakimsen, R. M., & Jorde, R. (2003). The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. *European journal of endocrinology*, 149(2), 145-152.
90. Katznelson, L. A. U. R. E. N. C. E., Finkelstein, J. S., Schoenfeld, D. A., Rosenthal, D. I., Anderson, E. J., & Klibanski, A. N. N. E. (1996). Increase in bone density and lean body mass during

- testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(12), 4358-4365.
91. GLASS, A. R., SWERDLOFF, R. S., BRAY, G. A., DAHMS, W. T., & ATKINSON, R. L. (1977). Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 45(6), 1211-1219.
 92. Vermeulen, A., Kaufman, J. M., Deslypere, J. P., & Thomas, G. (1993). Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(5), 1140-1146.
 93. Pasquali, R., Vicennati, V., Scopinaro, N., Marinari, G., Simonelli, A., Flaminia, R., ... & Gagliardi, L. (1997). Achievement of near-normal body weight as the prerequisite to normalize sex hormone-binding globulin concentrations in massively obese men. *International journal of obesity*, 21(1), 1
 94. Dhindsa, S., Miller, M. G., McWhirter, C. L., Mager, D. E., Ghanim, H., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2010). Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes care*, 33(6), 1186-1192.
 95. Perry, J. R., Weedon, M. N., Langenberg, C., Jackson, A. U., Lyssenko, V., Sparsø, T., ... & Paolisso, G. (2009). Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Human molecular genetics*, 19(3), 535-544.
 96. Kapoor, D., Malkin, C. J., Channer, K. S., & Jones, T. H. (2005). Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clinical endocrinology*, 63(3), 239-250.
 97. Rebuffe-Scrive, M., Mårin, P., & Björntorp, P. (1991). Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *International journal of obesity*, 15(11), 791-795.
 98. Bhasin, S., Storer, T. W., Berman, N., Yarasheski, K. E., Clevenger, B., Phillips, J., ... & Casaburi, R. (1997). Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(2), 407-413.
 99. Snyder, P. J., Peachey, H., Hannoush, P., Berlin, J. A., Loh, L., Lenrow, D. A., ... & Strom, B. L. (1999). Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(8), 2647-2653.
 100. Snyder, P. J., Peachey, H., Berlin, J. A., Hannoush, P., Haddad, G., Dlewati, A., ... & Kapoor, S. C. (2000). Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(8), 2670-2677.
 101. Wehr, E., Pilz, S., Boehm, B. O., März, W., & Obermayer-Pietsch, B. (2010). Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clinical endocrinology*, 73(2), 243-248.
 102. Sisneros, J. A., Forlano, P. M., Knapp, R., & Bass, A. H. (2004). Seasonal variation of steroid hormone levels in an intertidal-nesting fish, the vocal plainfin midshipman. *General and comparative endocrinology*, 136(1), 101-116.
 103. Forger, N. G., & Breedlove, S. M. (1987). Seasonal variation in mammalian striated muscle mass and motoneuron morphology. *Journal of neurobiology*, 18(2), 155-165.
 104. Studiobiologie. (z.d.). Retrieved from https://www.studiobiologie.nl/KB1/K12_04/uitleg4.html