

DER HYPOGONADALE DIABETIKER: EINE INTERDISZIPLINÄRE BETRACHTUNG

PD Dr. Dr. Stephan von Haehling, Herzzentrum Göttingen, Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. Markus Schubert, St. Josefs-Hospital Rheingau GmbH, Rüdesheim am Rhein

Prof. Dr. Sabine Kliesch, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster

Impressum

Autoren:

PD Dr. Dr. Stephan von Haehling
Herzzentrum Göttingen
Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. Markus Schubert
St. Josefs-Hospital Rheingau GmbH,
Rüdesheim am Rhein

Prof. Dr. Sabine Kliesch
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie,
Universitätsklinikum Münster

Redaktion:

Dr. Martina Reitz
KW medipoint, Bonn

Layout:

Susanna Mokroß
KW medipoint, Bonn

Veranstalter:

MedLearning, München
cme.medlearning.de

Mit freundlicher Unterstützung der Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena.
Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.

Freigabenr.:

DER HYPOGONADALE DIABETIKER: EINE INTERDISZIPLINÄRE BETRACHTUNG

PD Dr. Dr. Stephan von Haehling, Herzzentrum Göttingen, Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. Markus Schubert, St. Josefs-Hospital Rheingau GmbH, Rüdesheim am Rhein

Prof. Dr. Sabine Kliesch, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster

1. Einleitung

Der männliche Hypogonadismus ist als ein Krankheitsbild beschrieben, das mit verminderten Serum-Testosteronspiegeln und unterschiedlichen Symptomen einhergeht, zu denen u. a. Gynäkomastie, verminderte Knochendichte, Abnahme der Libido, erektile Dysfunktion, aber auch Depression gehören können [Buvat et al. 2013, Dohle et al. 2017]. Er betrifft 2,1 bis 5,7 % der Männer im Alter zwischen 40 und 79 Jahren [Hall et al. 2008, Wu et al. 2010] und ist mit einer leicht reduzierten Lebenserwartung verbunden [Laughlin et al. 2008, Shores und Matsumoto 2014]. Da Sexualhormone eine entscheidende Rolle in verschiedenen Prozessen des Körpers, wie z. B. dem Energiemetabolismus, dem Stoffwechsel, der Gefäßfunktion oder bei Entzündungsreaktionen spielen, kann ein endokrines Ungleichgewicht - wie es bei Männern mit Hypogonadismus zu beobachten ist - die metabolischen Funktionen ungünstig beeinflussen [Kautzky-Willer et al. 2016]. Dementsprechend ist die Prävalenz des männlichen Hypogonadismus bei älteren, übergewichtigen oder Patienten mit Komorbiditäten, wie z. B. Typ-2-Diabetes, deutlich erhöht [Dohle et al. 2017]. So weisen etwa 30 bis 50 % der Patienten mit

Typ-2-Diabetes einen Hypogonadismus auf [Dhindsa et al. 2010, Dhindsa et al. 2004, Kapoor et al. 2007] - ein Zusammenhang, der aufgrund der weltweit stark steigenden Häufigkeit des Typ-2-Diabetes immer mehr an Bedeutung gewinnt [Corona et al. 2011]. Hierbei gilt ein niedriger Testosteronspiegel als Prädiktor für Typ-2-Diabetes - doch kann auch der Diabetes zu einer Abnahme des Testosteronspiegels führen.

Ziel dieser CME ist es, die Risiken und Konsequenzen des hypogonadalen Diabetes darzulegen, um ÄrztInnen der Fachgruppen, die betroffene Patienten häufig in ihrem klinischen Alltag sehen (Allgemeinärzte, Internisten, Endokrinologen, Kardiologen, Urologen, Andrologen, Geriater u. a.), zu einer interdisziplinären Zusammenarbeit bei diesem Patientenbild zu ermutigen. Weiterhin wird über die leitliniengerechte Diagnostik und Therapie des Hypogonadismus aufgeklärt.

2. Hypogonadismus: Symptomatik und Diagnose

Bis heute wird die Häufigkeit eines mit Typ-2-Diabetes assoziierten Hypogonadismus unterschätzt, dabei lässt sich ein Androgenmangel hier fast dreimal häufiger nachweisen als bei gleichaltrigen, stoffwechselgesunden Personen. Die Diagnose eines Testosteronmangels basiert auf dem Vorliegen von entsprechenden Symptomen und der wiederholten Messung des Gesamt-Testosteronwertes [Bhasin et al. 2010]. Neben den körperlichen Symptomen, wie z. B. reduzierte Körperbehaarung, Gynäkomastie oder verminderte Knochendichte, treten insbesondere sexuelle Symptome wie Libidoverlust und erektile Dysfunktion sowie kognitive/psychovegetative Symptome wie Depression, Schlafstörungen oder Stimmungsschwankungen auf (Tabelle 1) [Dohle et al. 2017]. Da Hypogonadismus häufig mit anderen Erkrankungen einhergeht, sollte u. a. bei Typ-2-Diabetes, metabolischem Syndrom, Osteoporose und Frakturen (bei geringem Trauma), aber auch bei COPD, HIV-Infektion mit Sarkopenie sowie bei einer Therapie mit Steroiden oder Opioiden an einen Testosteronmangel gedacht werden [Bhasin et al. 2010, Dohle et al. 2017].

Basierend auf drei großen Kohortenstudien wurde der Schwellenwert für den unteren normalen Testosteronspiegel mit 12,1 nmol/l (3,5 ng/ml) für das Gesamt-Testosteron und 243 pmol/l (70 pg/ml) für freies Testosteron festgelegt [Dohle et al. 2017], kann jedoch lokal nach den Laborgegebenheiten variieren. Bei Gesamt-Testosteronspiegeln nahe dem Normbereich, d.h. zwischen 8-12 nmol/l, sollte zusätzlich das freie Testosteron ermittelt werden, um die Laborergebnisse zu bestätigen [Dohle et al. 2017]. Aufgrund von zirkadianen Schwankungen sollte die Blutentnahme zur Testosteronbestimmung nach Möglichkeit morgens und vorzugsweise nüchtern erfolgen [Bremner et al. 1983, Dohle et al. 2017]. Zur Diagnosesicherung ist eine mindestens zweimalige Messung innerhalb von 30 Tagen notwendig. Durch die zusätzliche Bestimmung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) kann zwischen verschiedenen Formen des Hypogonadismus unter-

Tabelle 1: Klinische Symptome und Anzeichen für einen Androgenmangel [Dohle et al. 2017].

Körperliche Symptome
Reduziertes Hodenvolumen
Infertilität
Verminderte Körperbehaarung
Gynäkomastie
Verringerung der fettfreien Körpermasse und der Muskelkraft
Viszerale Fettleibigkeit
Metabolisches Syndrom
Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes
Verminderte Knochenmineraldichte (Osteoporose)
Milde Anämie
Sexuelle Symptome
Libidoverlust und nachlassende sexuelle Aktivität
Erektile Dysfunktion
Verminderte Häufigkeit nächtlicher Erektionen
Kognitive/Psychovegetative Symptome
Hitzewallungen
Stimmungsschwankungen, Müdigkeit und Wut
Schlafstörungen
Depression
Verminderte kognitive Funktion

schieden werden (Abbildung 1) [Dohle et al. 2017]. So kann ein Testosteronmangel aus einer testikulären Unterfunktion resultieren (primärer Hypogonadismus) oder ist auf die Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (sekundärer Hypogonadismus) zurückzuführen. Als dritte Form tritt der Adult-Onset-Hypogonadismus auf, bei dem zumeist bei Vorliegen von Begleiterkrankungen eine kombinierte Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse besteht. Wichtig ist ebenfalls die Differenzierung eines persistierenden Hypogonadismus von einem nur zeitweilig erniedrigten Testosteronspiegel, wie er z. B. durch akute und subakute Erkrankungen ausgelöst werden kann [Bhasin et al. 2010].

PRIMÄRER HYPOGONADISMUS	SEKUNDÄRER HYPOGONADISMUS	ADULT-ONSET-HYPOGONADISMUS
Testosteron ↓ FSH normal oder ↑ LH ↑	Testosteron ↓ FSH ↓ LH ↓	Testosteron ↓ FSH/LH variabel

Abbildung 1: Klassifikation des Hypogonadismus; modifiziert nach [Dohle et al. 2017].

3. Testosteronersatztherapie

Ziel der Therapie sollte sein, ein bestehendes Testosterondefizit auszugleichen, um physiologische, androgenabhängige Funktionen wiederherzustellen und die Lebensqualität einschließlich Wohlbefinden, sexueller Funktion, Muskelkraft und Knochendichte zu verbessern [Dohle et al. 2017]. In mehreren Interventionsstudien konnten zudem Verbesserungen von Insulinresistenz, Körperzusammensetzung, glykämischer Kontrolle, Lipidstoffwechsel und eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität nachgewiesen werden

[Rao et al. 2013]. Zur Wiederherstellung eines physiologischen Testosteronspiegels bei hypogonadalen Männern sind verschiedene Präparate verfügbar, die sich in Darreichung, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen unterscheiden (Tabelle 2). Kurzwirkende Präparate sollten der langwirksamen Depotverabreichung in der anfänglichen Behandlungsphase vorgezogen werden, damit unerwünschte Ereignisse frühzeitig erkannt und die Behandlung bei Bedarf angepasst oder beendet werden kann [Dohle et al. 2017].

Tabelle 2: Erhältliche Testosteron-Präparate für die Therapie; modifiziert nach [Dohle et al. 2017].

APPLIKATION	SUBSTANZ	DARREICHUNGSFORM	ANWENDUNGSHINWEISE
Oral	Testosteronundecanoat	Kapsel	Tägliche Einnahme
Transdermal	Testosteron	Gel	Tägliche Applikation
Subdermales Depot	Testosteron	Subdermales Implantat *	Implantation alle 5 bis 7 Monate
Intramuskulär	Testosteroncyponat *	Injektionslösung	Eine Injektion alle 2 bis 3 Wochen
Intramuskulär	Testosteronenantat	Injektionslösung	Eine Injektion alle 2 bis 3 Wochen
Intramuskulär	Testosteronundecanoat	Injektionslösung	Eine Injektion alle 10 bis 14 Wochen

*in Deutschland nicht verfügbar

Als absolute Kontraindikationen für eine Testosteronersatztherapie gelten nach aktueller Leitlinie der *European Association of Urology* (EAU) der lokal fortgeschrittene oder metastasierte Prostatakrebs, das virile Mammakarzinom, ein aktueller Kinderwunsch, deutlich erhöhte Hämatokrit-Werte > 54 % sowie eine schwere symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit Beschwerden in Ruhe (NYHA IV) [Dohle et al. 2017]. Seit 2017 gelten eine benigne Prostatahyperplasie und Schlafapnoe nicht mehr als Kontraindikationen [Dohle et al. 2017], ihnen sollte jedoch besonders bei älteren oder vorbelasteten Patienten als Risikofaktoren für Komplikationen Beachtung geschenkt werden [Osterberg et al. 2014]. Eine regelmäßige Kontrolle der Prostata beim Urologen (digital-rektale Untersuchung,

Bestimmung des PSA-Wertes), die Bestimmung von Hämatokrit und Hämoglobin sowie des Testosteronspiegels und die Erfassung der klinischen Symptomatik jeweils nach drei, sechs und zwölf Monaten während des ersten Therapiejahres und anschließend jährliche Kontrollen werden empfohlen [Dohle et al. 2017]. Für weitere Kontraindikationen und Risikofaktoren sollten darüber hinaus die Fachinformationen der jeweiligen Testosteronpräparate berücksichtigt werden.

4. Der hypogonadale Diabetiker aus endokrinologischer Sicht

Studien der letzten Dekade zeigten, dass zwischen 30 und 50% der Männer mit Typ-2-Diabetes subnormale Testosteronwerte aufweisen [Dhindsa et al. 2010, Dhindsa et al. 2004, Kapoor et al. 2007], sodass bei Diabetes eine routinemäßige Bestimmung des Testosteronspiegels empfohlen wird [Bhasin et al. 2010, Dohle et al. 2017]. Gleichzeitig gelten niedrige Testosteronwerte als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes [Schipf et al. 2011]. Darüber hinaus ist Testosteronmangel, z. B. ausgelöst

durch eine Androgen-ablative Therapie (ADT) bei Patienten mit Prostatakarzinom mit einem Anstieg der Insulinresistenz und ungünstigen Veränderungen der Körperzusammensetzung verbunden [Smith et al. 2001]. Dabei stellt der erhöhte Fettanteil speziell im viszeralen Bereich den Link zwischen den hormonellen und metabolischen Störungen dar (Abbildung 2). Als Folge dieses Teufelskreises können Insulinresistenz und Gefäßschäden zu kardiovaskulären Erkrankungen und höherer Mortalität führen [Zitzmann 2009].

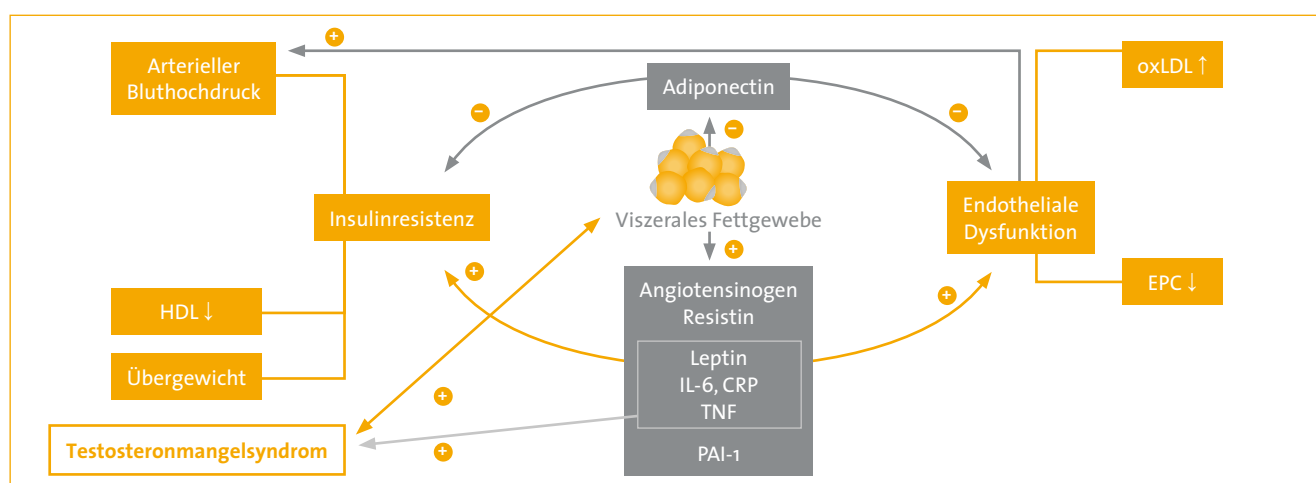


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Testosteronmangel und Stoffwechselstörungen mit viszeralem Fettgewebe als Schlüsselkomponente. CRP: C-reaktives Protein, EPC: Endotheliale Vorläuferzelle, HDL: High-Density-Lipoprotein, IL-6: Interleukin-6, oxLDL: oxidiertes Low-Density-Lipoprotein, PAI-1: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1, TNF: Tumornekrosefaktor; modifiziert nach [Zitzmann 2009].

Dieser Zusammenhang zwischen Testosteronmangel und Stoffwechselstörungen basiert auf einem komplexen regulatorischen Mechanismus zwischen Testosteron und der Glukose-Homöostase bzw. dem Insulin-Signalweg in den responsiven Zielgeweben Muskulatur, Leber und Fett. So erhöht Testosteron die Expression des Insulinrezeptors und der Insulinrezeptor-Substrate sowie deren Phosphorylierung, wodurch die zelluläre Reaktionsfähigkeit gegenüber Insulin gesteigert wird. Weiterhin erfolgt eine vermehrte Expression des Glukose-Transporters GLUT4 sowie dessen Translokation an die Zellmembran, sodass mehr Glukose in die Zelle aufgenommen werden kann. Testosteron beeinflusst zusätzlich verschiedene Schlüsselenzyme der Glykolyse und Gluconeogenese [Rao et al. 2013]. Eine durch Testosteronmangel hervorgerufene Insulinresistenz äußert sich folglich durch

eine Reduktion des Glukosetransports im Muskel und der Glykogensynthese in der Leber sowie eine reduzierte Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe [Kelly und Jones 2013].

Durch eine Testosteronsubstitution können die metabolischen Parameter Insulinsensitivität und glykämische Kontrolle, der Lipidstoffwechsel und die Körperzusammensetzung von hypogonadalen Typ-2-Diabetikern positiv beeinflusst werden. Hierbei ist es für Patient und behandelnden Arzt von Bedeutung, dass die Wirkung auf die verschiedenen Parameter nach unterschiedlich langen Zeiträumen eintritt und Maximalwerte erst nach einer relativ langen Behandlungsdauer erreicht werden (Abbildung 3). Die zeitlichen Variationen im Wirkeintritt sind sowohl durch die unterschiedlichen Wirkorte und Gewebe bedingt als auch auf Unter-

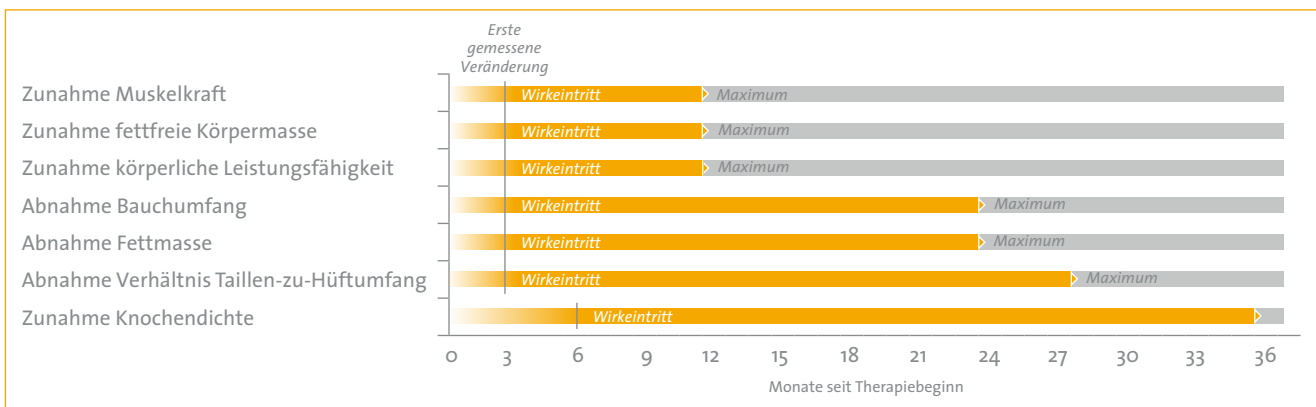


Abbildung 3: Zeitlicher Wirkverlauf der Testosteronersatztherapie auf Körperzusammensetzung und Kraft; modifiziert nach [Saad et al. 2011].

schiede in der Pharmakodynamik des verwendeten Präparats sowie individuelle Parameter des Patienten, wie z.B. Androgen-Rezeptor-Polymorphismen oder den intrazellulären Steroidmetabolismus, zurückzuführen [Saad et al. 2011].

4.1 Studienlage zur Testosteronersatztherapie aus endokrinologischer Sicht

Zahlreiche Interventionsstudien untersuchten die metabolischen Effekte des Testosterons bei hypogonadalen Typ-2-Diabetikern. In einer Placebo-kontrollierten Crossover-Studie [Kapoor et al. 2006] mit 24 Männern wurde der Einfluss von Testosteron auf Insulinsensitivität und glykämische Kontrolle analysiert. Die mittels HOMA-Index bestimmte Insulinresistenz reduzierte sich bereits nach nur einem Behandlungszyklus von drei Monaten um 1,73 Punkte im Vergleich zu Placebo, und HbA1c wurde infolgedessen um 0,37 %-Punkte verringert. Zwar fiel in dieser Studie die Reduktion des HbA1c-Wertes vergleichsweise niedrig aus, allerdings konnte die Hälfte der Studienteilnehmer, die parallel unter Insulinbehandlung standen, durch die Testosteronsubstitution ihre Insulindosis reduzieren. Weiterhin wurde eine Reduktion der viszeralen Adipositas nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich Insulinsensitivität und Beeinflussung der Körperzusammensetzung durch Testosteron konnten Dhindsa und Kollegen in einer Studie mit 34 hypogonadalen Typ-2-Diabetikern aufzeigen. Die Testosteronsubstitution für 24 Wochen resultierte hier in einer Abnahme der subkutanen Fettmasse (-3,3 kg) bei gleichzeitiger Zunahme der fettfreien Körpermasse (+3,4 kg) im Vergleich zu Placebo. Zusätzlich wurde bei der Bestimmung von molekularbiologischen

Parametern eine gesteigerte Expression von Genen der Insulin-Signalkaskade im Fettgewebe festgestellt [Dhindsa et al. 2016].

An der randomisierten, prospektiven, Placebo-kontrollierten TIMES2-Studie nahmen 220 hypogonadale Männer mit Typ-2-Diabetes und/oder metabolischem Syndrom teil. Nach neunmonatiger transdermaler Testosteron-Applikation berichteten die Autoren über eine signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei den Diabetes-Patienten [Jones et al. 2011]. Auch die Autoren der doppelblinden, Placebo-kontrollierten BLAST-Studie mit 190 hypogonadalen Typ-2-Diabetikern berichten über eine signifikante HbA1c-Reduktion nach Therapie mit intramuskulär injiziertem Testosteronundecanoat über 30 Wochen, besonders bei den Patienten, die zu Studienbeginn eine schlechte Blutzuckereinstellung (HbA1c > 7,5%) aufwiesen. Gleichzeitig war eine signifikante Reduktion von Körpergewicht, Taillenumfang und BMI (*Body Mass Index*) zu verzeichnen, wobei Patienten mit zusätzlicher Depression von der Therapie kaum profitierten [Hackett et al. 2014a, Hackett et al. 2014b]. Depression ist eine häufige Komorbidität bei Diabetes und sowohl in klinischer als auch subklinischer Form für eine schlechtere Prognose und Therapieansprechen verantwortlich [Black et al. 2003].

Francomano und Mitarbeiter untersuchten erstmals die Auswirkungen einer Langzeittherapie über fünf Jahre mit intramuskulär verabreichtem Testosteronundecanoat im Rahmen einer kleinen Studie mit 20 hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom im Vergleich zu einer passenden Kontrollgruppe ohne

Testosteronersatztherapie. Über den gesamten Zeitraum konnte eine signifikante Reduktion von HbA1c (-1,6 %-Punkte nach 60 Monaten) nachgewiesen und ein positiver Effekt auf glykämische Kontrolle, Blutdruck, Lipidstoffwechsel, Knochenmineraldichte und Gewichtsreduktion verzeichnet werden (Abbildung 4) [Francomano et al. 2014].

Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der anthropometrischen Parameter berichteten Saad und Kollegen aus einer prospektiven Registerstudie mit 255 hypogonadalen Männern. Die Injektion von Testosteronundecanoat alle drei Monate über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren führte zu einer signifikanten Gewichtsreduktion von 13,6 % des Startgewichts und der Taillenumfang reduzierte sich im Mittel um 8,5 cm, besonders bei übergewichtigen Patienten. Durch diese Ergebnisse sehen die Autoren die Rolle des Testosterons in der Förderung der Myogenese und der Hemmung der Adipogenese bestätigt [Saad et al. 2013]. Eine weitere Analyse der Daten dieser Studie wies zusätzlich eine

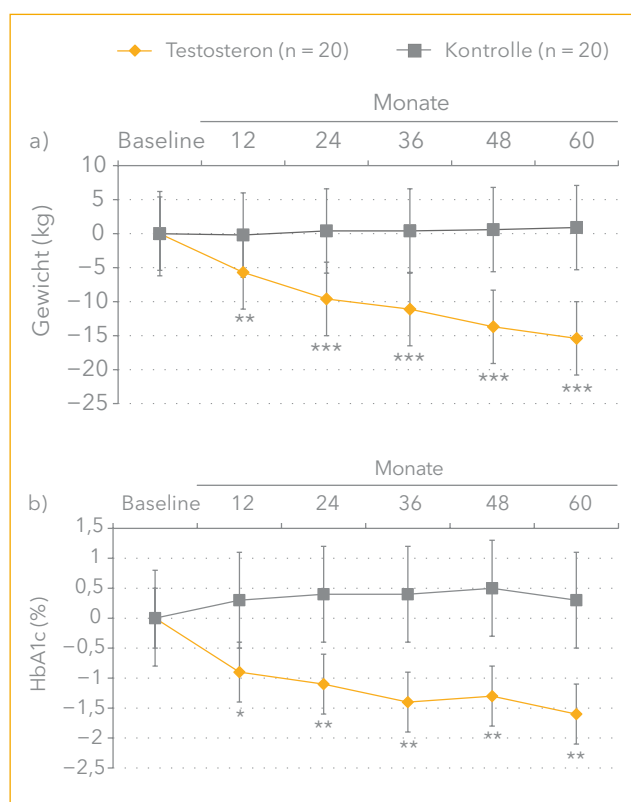


Abbildung 4: Wirkung von Testosteron auf a) Körpergewicht und b) HbA1c über fünf Jahre bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom; modifiziert nach [Francomano et al. 2014].

Verringerung des Gesamtcholesterins, des LDL, der Triglyceride und eine Erhöhung des HDL-Spiegels nach. Es wurden zudem eine deutliche Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des Blutzuckers, der HbA1c-Werte sowie der Werte für das C-reaktive Protein (CRP) festgestellt [Traish et al. 2014].

Ng Tang Fui und Kollegen konnten in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigen, dass eine ergänzende Testosteronersatztherapie die positiven Effekte einer Diät bei adipösen hypogonadalen Männern verstärken kann. Zusätzlich zu einer zehnwöchigen, stark kalorienreduzierten Diät (<640 kcal/Tag) erhielten die Teilnehmer (100 Männer, medianes Alter 53 Jahre, BMI ≥ 30 kg/m²) über den gesamten Studienzeitraum randomisiert eine Therapie mit Testosteronundecanoat i.m. oder Placebo. Nach 56 Wochen profitierten die Männer mit der Testosteron-unterstützten Diät (< 1.350 kcal/Tag ab Woche 11) von einem signifikant stärkeren Rückgang der Fettmasse und des Fettanteils bei gleichzeitigem Erhalt der fettfreien Körpermasse im Vergleich zu Placebo (Abbildung 5) [Ng Tang Fui et al. 2016].

Dass Testosteronmangel mit einer erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist, eine Testosteronersatztherapie diesen Effekt jedoch normalisieren kann, zeigen verschiedene Langzeitstudien. In einer prospektiven Follow-Up-Studie mit 581 diabetischen Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,8 Jahren lagen die

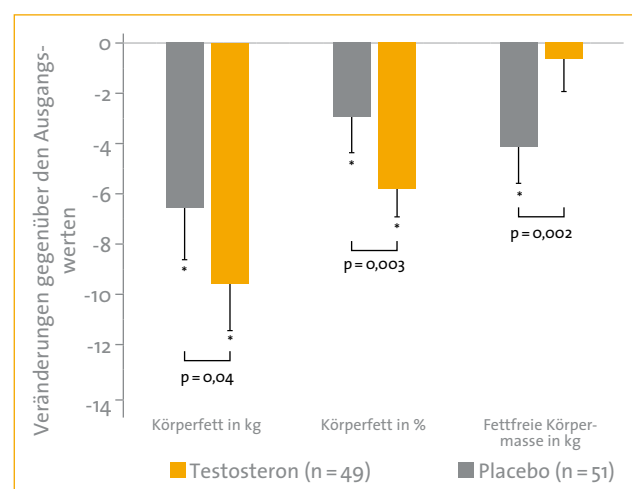


Abbildung 5: Änderung der Körperzusammensetzung unter Diät und Testosteronersatztherapie; modifiziert nach [Ng Tang Fui et al. 2016].

Mortalitätsraten bei Männern mit einem normalen Testosteronspiegel ($> 10,4 \text{ nmol/l}$) und bei denen mit einem Testosteronmangel bei 9% versus 17,2%. In der retrospektiven Analyse der hypogonadalen Patienten mit einer Testosteronersatztherapie war deren Mortalitätsrisiko auf dem Niveau der Männer mit normalem Testosteronspiegel [Muraleedharan et al. 2013]. Eine weitere Beobachtungsstudie an einem Kollektiv aus 1.031 Männern mit niedrigen Testosteronwerten ($\leq 8,7 \text{ nmol/l}$) ergab nach einer mittleren Beobachtungszeit von 40 Monaten eine signifikant reduzierte Mortalitätsrate bei den mit Testosteron substituierten Männern (Therapiezeitraum von durchschnittlich 20 Monaten) versus den unbehandelten Patienten (10,3% versus 20,7%) [Shores et al. 2012]. Hackett und Mitarbeiter konnten in einer prospektiven Interventionsstudie mit Typ-2-Diabetikern nach einer durchschnittlichen Follow-Up-Phase von vier Jahren zeigen, dass sich durch die Behandlung mit Testosteron das Mortalitätsrisiko der hypogonadalen Studienteilnehmer um 67% reduzierte (Abbildung 6). Zusätzlicher Bestandteil der Studie war die retrospektive Beurteilung der Einnahme von Phosphodiesterase-

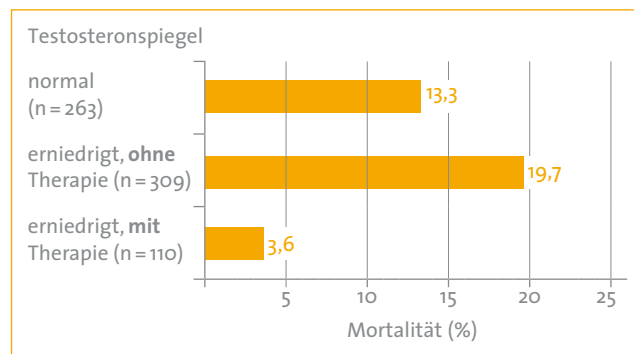


Abbildung 6: Mortalität bei hypogonadalen Typ-2-Diabetikern mit und ohne Testosteronersatztherapie im Vergleich zu eugonadalen Typ-2-Diabetikern, ohne zusätzliche Einnahme von PDE5-Inhibitoren; modifiziert nach [Hackett et al. 2016].

se5-(PDE5)-Inhibitoren und Statinen. Die Verwendung von PDE5-Inhibitoren war mit einer verminderten Mortalität aller Patienten, auch ohne Testosteronersatztherapie, verbunden, sodass eine unabhängige Wirkung angenommen werden kann, die aber noch durch weitere prospektive Studien bestätigt werden muss [Hackett et al. 2016].

5. Der hypogonadale Diabetiker aus Sicht des Urologen

Erektile Dysfunktion (ED) ist ein häufiges Problem, das etwa 7,9% der Männer in Deutschland betrifft (altersstandardisierte Daten), die Prävalenz ist jedoch stark altersabhängig [Robert-Koch-Institut 2014]. Beim Vorliegen bestimmter Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist das Risiko für eine ED deutlich erhöht. Umgekehrt weisen 31,7% der Männer mit einer ED eine zentrale Adipositas auf [Maseroli et al. 2015]. In Abhängigkeit von begleitenden Ko-Faktoren, wie z. B. Alter und Dauer der Diabeteserkrankung, leiden bis zu 55% der Typ-2-Diabetiker an einer ED [Fedele et al. 2000]. Neben verschiedenen modifizierbaren, reversiblen oder irreversiblen cavernösen, vaskulären oder neurogenen Risikofaktoren ist eine der häufigsten Ursachen für eine ED ein Hypogonadismus, der bei mind. 70% der Diabetes-Patienten mit ED diagnostiziert wird [Kapoor et al. 2007]. Eine ED sollte daher nicht nur als Einschränkung der Lebensqualität, sondern auch als potenzielles Warnzeichen für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder einen Vorboten für eine Diabetes-

Erkrankung betrachtet werden [Johannes et al. 2000, Robert-Koch-Institut 2014]. Die Therapie richtet sich in erster Linie nach den begleitenden oder zugrunde liegenden Erkrankungen, deren Therapieoptimierung im Vordergrund steht [Hatziouratidis et al. 2017]. Mittel der ersten Wahl für die eigentliche ED-Behandlung sind PDE5-Inhibitoren [Hatziouratidis et al. 2017], die lokal im Schwellkörper und an den penilen Blutgefäßen ihre Wirkung entfalten. Durch die Entspannung der glatten Muskulatur wird der arterielle Blutfluss verbessert und so die ED-Symptomatik im Idealfall behoben oder zumindest eine Verbesserung der Erektionsfunktion erzielt. Voraussetzung ist ein intaktes Reizleitungssystem zum Aufbau einer Erektion und eine noch erhaltene Schwellkörperfunktion. Bei vorliegendem Hypogonadismus sollte bei unzureichender Wirksamkeit einer alleinigen PDE5-Inhibitor-Therapie aufgrund des synergistischen Effekts von Testosteron und PDE5-Inhibitoren eine Kombinationstherapie erfolgen, sofern keine Kontraindikationen bestehen [Dohle et al. 2017]. Ist die Libidostörung das führende

Symptom bei gleichzeitiger Erektionsschwäche bei Vorliegen eines Hypogonadismus, so kann die primäre Testosteronersatztherapie durch eine Normalisierung des Befundes ausreichend sein [Rizk et al. 2017].

5.1 Studienlage zur Testosteronersatztherapie aus urologischer Sicht

Auch aus urologischer Sicht treten die verschiedenen Effekte einer Testosteronsubstitution zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Die Auswirkung auf die Libido manifestiert sich bereits nach etwa drei Wochen mit einem maximalen Effekt nach sechs Wochen, während eine eindeutige Beurteilung der Veränderung einer Erektionsstörung erst nach etwa sechs Monaten möglich ist [Saad et al. 2011]. Effekte auf die Prostata (Anstieg des PSA-Wertes und Zunahme des Prostatavolumens) zeigen sich bereits etwa drei bis sechs Monate nach Therapiebeginn und erreichen nach einem Jahr in den meisten Fällen ein Plateau [Debruyne et al. 2017, Saad et al. 2011].

Allerdings war lange Zeit unklar, ob die Testosteronersatztherapie ein vermehrtes Auftreten oder eine Verschlechterung von unteren Harnwegssymptomen (LUTS) verursachen kann. Eine Meta-Analyse von 14 randomisierten Studien mit insgesamt 2.029 Patienten konnte zeigen, dass im Hinblick auf die LUTS, gemessen am *International Prostate Symptom Score* (IPSS), unter Testosteronersatztherapie keine Unterschiede hinsichtlich der IPSS-Veränderungen gegenüber den Kontrollgruppen bestehen und dies auch unabhängig

von der Art der Testosteronersatztherapie (i.m., oral, transdermal) ist [Kohn et al. 2016].

Studien, die den Einfluss von Testosteron auf die Entstehung einer Prostatakreberkrankung untersuchten, ergaben, dass die Inzidenz eines Karzinoms bei hypogonadalen Männern im Vergleich zu eugonadalen Männern geringer ist. Wenn jedoch ein Prostatakarzinom beim hypogonadalen Patienten diagnostiziert wird, so ist dies häufiger mit einer schlechteren Prognose verbunden [Dohle et al. 2017]. Die prospektive Registerstudie RHYME erfasste über drei Jahre die Rate an Prostata-Biopsien, PSA-Werte und das Auftreten von LUTS (gemessen mittels IPSS) bei 999 hypogonadalen Männern, von denen drei Viertel eine Testosteronersatztherapie erhielten. Der Prozentsatz positiver Biopsien war in der behandelten und unbehandelten Gruppe vergleichbar (37,5% versus 37,0%). Die PSA-Werte stiegen in der behandelten Gruppe in den ersten zwölf Monaten geringfügig an, erreichten dann jedoch ein Plateau; die IPSS-Werte waren über den gesamten Zeitraum stabil (Abbildung 7). Im Gesamtkollektiv ergab sich gegenüber der allgemeinen Bevölkerung keine erhöhte Inzidenz für ein Prostatakarzinom oder LUTS [Debruyne et al. 2017]. Die REDUCE-Studie kam nach der Überprüfung der PSA-Werte und der Auswertung von regelmäßigen Prostata-Biopsien nach zwei und vier Jahren bei Patienten zu dem Ergebnis, dass das Prostatakarzinom-Risiko mit dem Testosteronspiegel lediglich in einem Bereich < 10 nmol/l assoziiert war, bei höheren Werten jedoch

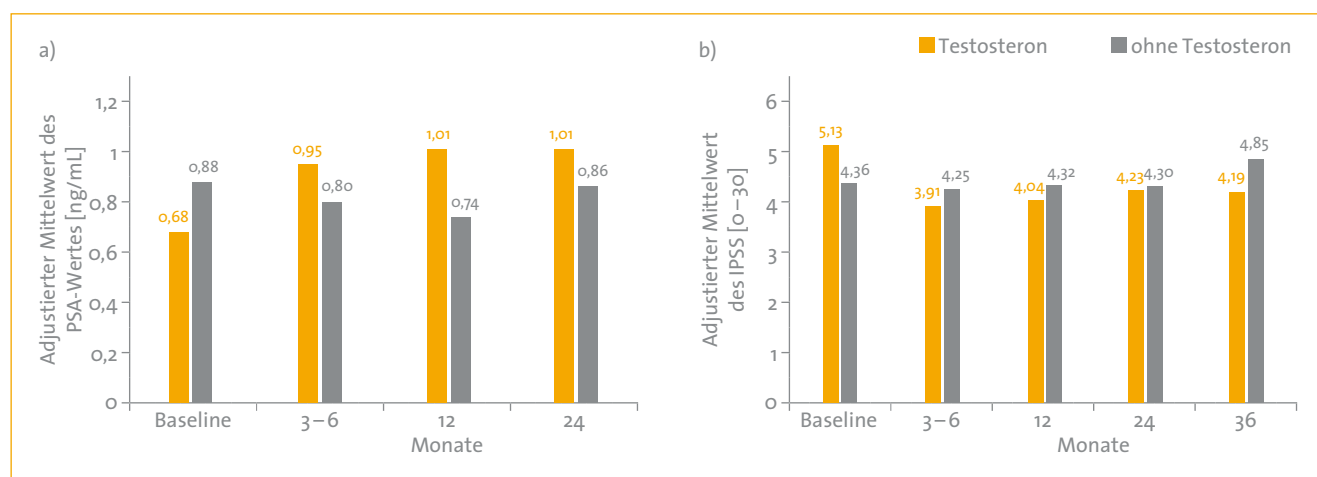


Abbildung 7: Einfluss von Testosteron auf a) PSA-Werte und b) International Prostate Symptom Score (IPSS) bei neudiagnostizierten hypogonadalen Männern (RHYME-Studie); modifiziert nach [Debruyne et al. 2017].

kein Zusammenhang bestand [Muller et al. 2012]. Diese Ergebnisse bestätigen das Sättigungsmodell von Morgentaler, welches besagt, dass die maximale Bindung an die Androgenrezeptoren in der Prostata schon bei Serum-Testosteron-Konzentrationen weit unterhalb des physiologischen Bereichs erreicht wird und dann bei weiter steigenden Serumspiegeln kein weiterer negativer Effekt auf die Prostata eintritt [Morgentaler und Traish 2009].

Aufgrund der bestehenden Datenlage kann mit den Patienten, die wegen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms kurativ behandelt wurden und einen klinisch signifikanten Hypogonadismus haben,

die Testosteronersatztherapie diskutiert werden. Die EAU-Leitlinie empfiehlt dies frühestens ein Jahr nach kurativer Therapie (nach **radikaler Prostatektomie**: Gl < 8; pT1-2; PSA < 10 ng/ml vor der Behandlung, ein Jahr rezidivfrei!), jedoch muss eine regelmäßige Kontrolle der PSA-Werte erfolgen. Da Langzeitdaten hierzu bislang nicht zur Verfügung stehen, muss eine sorgfältige Abwägung der Risiken und eine ausführliche Aufklärung des Patienten erfolgen [Dohle et al. 2017]. Die Hinweise der jeweiligen Fachinformationen sind dabei unbedingt zu beachten. Die Testosteronbehandlung von Patienten mit einem unbehandelten oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist kontraindiziert [Dohle et al. 2017].

6. Der hypogonadale Diabetiker aus Sicht des Kardiologen

Bei Diabetes mellitus müssen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie und eine schlechte Blutzuckereinstellung richtig eingeschätzt und frühzeitig behandelt werden, um schwerwiegende Folgeerkrankungen und die damit verbundene Mortalität zu reduzieren. Zu häufigen Komorbiditäten gehören die koronare Herzkrankheit aufgrund von Arteriosklerose, Myokardinfarkte und Schlaganfälle [Lebherz und Lehrke 2015]. Als unabhängige Biomarker zur Erkennung von kardiovaskulären Erkrankungen können Testosteronmangel und erektile Dysfunktion herangezogen werden [Dohle et al. 2017]. Höhere Testosteronwerte im mittleren bis oberen Normbereich können hingegen das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen reduzieren [Ohlsson et al. 2011]. Weiterhin fördert Testosteron die renale Erythropoetin-Sekretion und führt zu einem Anstieg von Hämoglobin und Hämatokrit [Bachman et al. 2014], ein Effekt, von dem hypogonadale Männer mit gleichzeitiger Anämie bei einer Testosteronersatztherapie profitieren können [Roy et al. 2017].

6.1 Studienlage zur Testosteronersatztherapie aus kardiologischer Sicht

Die Studienlage zu den kardiovaskulären Effekten einer Testosteronersatztherapie bleibt widersprüchlich, sodass auch die großen Arzneimittelbehörden unterschiedliche Empfehlungen aussprechen. So sieht die *European Medicines Agency* (EMA) „keine einheitlichen Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko

für Herzprobleme“ [European Medicines Agency 2014], während die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) einen zusätzlichen Hinweis auf das möglicherweise höhere Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall bei testosteronbehandelten Männern in den Fachinformationen fordert [US Food and Drug Administration 2014].

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Testosteronersatztherapie von älteren Männern mit eingeschränkter Mobilität (TOM, *Testosterone in Older Men*) musste aufgrund vermehrter kardiovaskulärer Zwischenfälle in der Verumgruppe abgebrochen werden [Basaria et al. 2010] und war somit der Anlass für viele folgende Studien, die die Bedenken hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit einer Testosteronersatztherapie zu klären versuchten. Eine Kohorten-Studie mit 55.593 Männern ergab, dass das Myokardinfarkt-Risiko bei Männern unter 65 Jahren und einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte sowie bei Männern über 65 Jahre unabhängig von kardiovaskulären Vorerkrankungen im ersten Jahr nach einer initialen Testosteronverschreibung im Vergleich zum Vorjahr etwa verdoppelt war. Bei Betrachtung der Patienten unter 65 Jahren ohne Vorerkrankung konnte keine Risikoerhöhung festgestellt werden. Die Autoren hoben hervor, dass die ersten kardiovaskulären Zwischenfälle schon innerhalb der ersten drei Monate nach dem postulierten Therapiebeginn mit Testosteron auftraten [Finkle et al. 2014]. Vigen und Kollegen stellten in ei-

ner retrospektiven Kohorten-Studie ein um etwa 30 % höheres Risiko für Tod (Gesamtmortalität), Herzinfarkt oder Schlaganfall unter Testosteronersatztherapie fest [Vigen et al. 2013]. Diese Studie wird jedoch aufgrund von methodischen Ungereimtheiten stark kritisiert [Morgentaler et al. 2014]: Bei Betrachtung der erhobenen Daten hinsichtlich Gesamtmortalität und Inzidenzen von Myokardinfarkt und Apoplex ergab sich erst ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko in der Testosterongruppe; nach komplexer statistischer Analyse mit Korrekturen für eine Vielzahl von Variablen wandelte sich diese Aussage jedoch ins Gegenteil um. Weiterhin wurden 1.132 Patienten, die erst nach einem koronaren Ereignis Testosteron erhielten, in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, sodass die Ereignisrate bei den unbehandelten Männern verfälscht wurde.

Mit dem Ziel, zuverlässigere Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Testosteronersatztherapie zu liefern, wurden sieben randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, die TTrials, durchgeführt. Über einen Zeitraum von einem Jahr erhielten Männer im Alter über 65 Jahre mit erniedrigten Testosteronspiegeln eine transdermale Behandlung mit einem Testosteron- oder Placebo-Gel. Anschließend wurde die Wirksamkeit hinsichtlich der sieben Studienendpunkte Sexualfunktion, körperliche Funktion, Vitalität, Kognition, Anämie, Knochenstatus und kardiovaskuläre Gesundheit ausgewertet [Snyder et al. 2014]. In der kardiovaskulären Studie (*Cardiovascular Trial*) wurde der Einfluss des Testosterons auf die Progression der Arteriosklerose anhand der Veränderung des Volumens nicht-kalzifizierter koronarer Plaques (Surrogatmarker) untersucht. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe konnte eine signifikante Zunahme des Plaque-Volumens unter Testosterongabe beobachtet werden. Die Analyse des Kalk-Scores ergab allerdings einen deutlichen Vorteil für die Testosterongruppe. Die Autoren der Studie weisen unter anderem auf folgende Limitationen hin: Neben dem Volumen und den radiologischen Eigenschaften der koronaren Plaques als Surrogatmarker wurden andere Faktoren, die Häufigkeit und Ausmaß von Plaque-Rupturen oder Thrombosen beeinflussen können, nicht weiter berücksichtigt. Darüber hinaus waren Beobachtungszeitraum und Größe der Patientenkohorte nicht aussagekräftig genug, um Schlussfolgerungen zum kardiovaskulären Risiko einer Testosteronersatztherapie ziehen zu können.

Erwähnenswert ist, dass in beiden Gruppen über den gesamten Studienzeitraum keine kardiovaskulären Ereignisse beobachtet wurden [Budoff et al. 2017].

Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten Studien zeigte, dass die Gabe von Testosteron bei hypogonadalen Männern keinen direkten Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesundheit hat, allerdings ein sekundärer positiver Effekt durch eine Verbesserung des metabolischen Profils der Probanden vermutet werden kann [Corona et al. 2014]. In einer weiteren retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Daten von 8.808 hypogonadalen Männern, die bereits eine Testosteronersatztherapie erhalten hatten, mit Daten von 35.527 hypogonadalen Männern ohne Therapie verglichen. In einem medianen Beobachtungszeitraum von 3,4 Jahren traten in der Patientengruppe, die eine Testosteronersatztherapie erhielt, 33 % weniger kardiovaskuläre Ereignisse auf, jedoch könnten aufgrund einer fehlenden Randomisierung unerkannte Einflussfaktoren die Ergebnisse verfälscht haben [Cheetham et al. 2017].

Eine nachhaltige Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren durch eine Langzeit-Testosteronersatztherapie wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. So konnte in einer Kohorten-Studie mit 4.736 Männern das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen ebenso wie das Mortalitätsrisiko mithilfe einer Normalisierung des Testosteronspiegels gesenkt werden (Abbildung 8). Die Autoren gaben jedoch zu bedenken, dass durch einen Blutdruckanstieg und eine Erhöhung der Hyperkoagulabilität in Assoziation mit höheren Testosteronspiegeln (> 742 ng/dl) das Schlaganfallrisiko zunehmen kann [Anderson et al. 2016].

Auch die Ergebnisse der bisher größten Langzeitstudie von Sharma und Mitarbeitern mit 83.010 Patienten machen deutlich, dass die Normalisierung der Testosteronspiegel das langfristige Ziel sein sollte, da abgesehen von der Gesamtmortalität sonst nur in dieser Patientengruppe positive kardiovaskuläre Effekte nachgewiesen wurden. Somit ist eine regelmäßige Kontrolle des Testosteronspiegels für einen Therapieerfolg ohne Risiken essenziell [Sharma et al. 2015]. Eine Subgruppenanalyse von 77 hypogonadalen Männern mit kardiovaskulärer Vorerkrankung aus zwei Registerstudien zeigte im Laufe eines Follow-Up

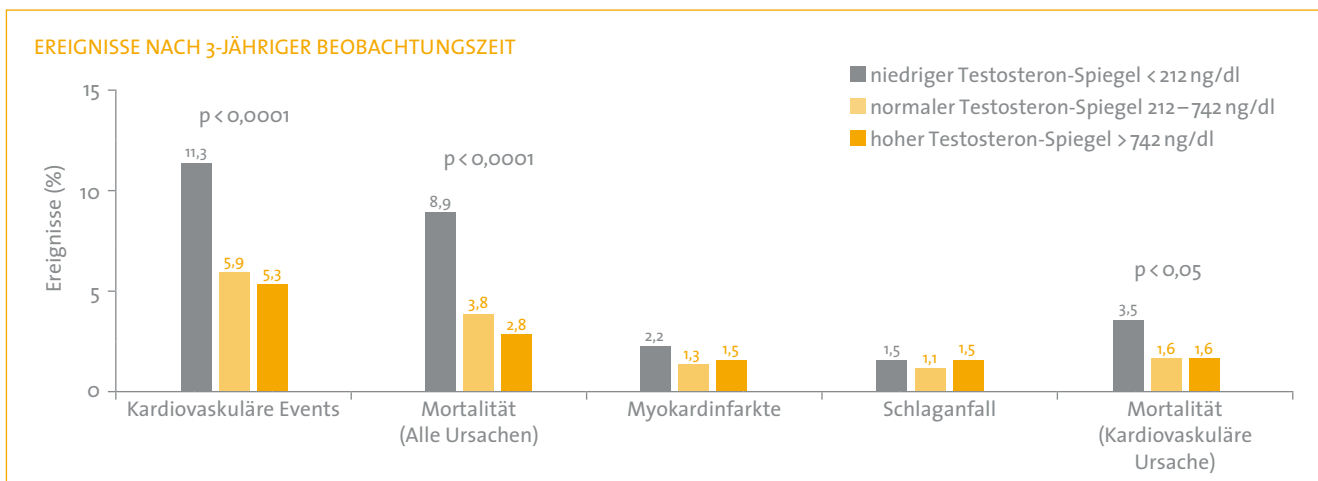


Abbildung 8: Ereignisraten bei hypogonadalen Patienten, davon 86% unter Testosteronersatztherapie in Abhängigkeit der erreichten Testosteronspiegel; modifiziert nach [Anderson et al. 2016].

von bis zu acht Jahren (Minimum vier Jahre) nachhaltige Verbesserungen der kardiometabolischen Parameter wie Lipidprofil, glykämische Kontrolle, Blutdruck, Puls sowie Pulsamplitude als ein Surrogatparameter für die Elastizität der Blutgefäße. So konnte auch hier der positive Effekt einer Langzeittherapie mit Testosteron verifiziert werden [Haider et al. 2016]. Auch die Kohorten-Studie von Wallis und Kollegen mit 10.311 behandelten Männern, 28.069 gematchten Kontrollen und einer mittleren Beobachtungszeit von mehr als fünf Jahren konnte die langfristige Testosteronersatztherapie (17 - 137 Monate, Median 35 Monate) mit einem geringeren Mortalitätsrisiko sowie mit einer niedrigeren Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen in Verbindung bringen. Eine nur kurzzeitige Gabe von Testosteron über einen Zeitraum von bis zu vier Monaten (Median zwei Monate) erhöhte insbesondere in der Frühphase von 120 Tagen nach Therapiebeginn jedoch die Risiken für Mortalität und kardiovaskuläre Effekte. Aufgrund der eingeschränkten Aussagefähigkeit dieser Beobachtungsstudie muss dieses Ergebnis in randomisierten Studien erneut überprüft werden [Wallis et al. 2016].

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kann durch eine Behandlung mit Testosteron die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten signifikant verbessert werden, wie Caminiti und Kollegen in einer Studie zeigen konnten. Zusätzlich zu ihrer Standardtherapie erhielten die 70 Studienteilnehmer ein langwirksames Testosteron-Präparat als Injektion. Nach zwölf Wochen wurde eine deutliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit - gemessen mittels 6-Minuten-Gehtest und

Spiroergometrie - und der am Quadrizeps gemessenen Muskelkraft registriert. So verlängerte sich die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegte Gehstrecke im Mittel um 86,2 m unter Testosteronersatztherapie (versus 37,3 m unter Placebo) und die Muskelkraft stieg um 18,9 Nm, während in der Placebo-Gruppe keine signifikante Verbesserung nachgewiesen werden konnte [Caminiti et al. 2009]. Auch die Meta-Analyse von Toma und Kollegen zeigte ähnlich positive Ergebnisse für die Wirkung von Testosteron bei Herzinsuffizienz anhand von vier randomisierten, kontrollierten Studien auf. Die Strecke im 6-Minuten-Gehtest verlängerte sich um durchschnittlich 54 m, während die maximale Sauerstoffaufnahme um 2,7 ml/kg pro Minute zunahm. 35% der Patienten konnten zudem ihre NYHA-Klasse verbessern, verglichen mit nur 10% der Kontrollgruppe [Toma et al. 2012]. Die Testosteronersatztherapie repräsentiert damit möglicherweise einen neuen Ansatz für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz [Aukrust et al. 2009].

Obwohl sich die Evidenzlage für positive kardiovaskuläre Effekte einer Testosteronersatztherapie zunehmend erhärtet, sind weiterhin Daten aus prospektiven Studien wünschenswert [Alexander et al. 2017, Casimatis et al. 2016]. Bei hypogonadalen Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen sollte die Therapie daher weiterhin mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden. Regelmäßige Kontrollen und eventuelle Dosis-Adjustierungen sollten dafür sorgen, dass die Testosteronwerte den mittleren Normbereich nicht überschreiten und der Hämatokritwert 54% nicht übersteigt [Dohle et al. 2017].

7. Fazit

Mit einer Prävalenz von bis zu 50% stellt der Hypogonadismus die häufigste Begleiterscheinung eines Typ-2-Diabetes dar und steht mit dieser Erkrankung in einem bidirektionalen Verhältnis. Das Risiko für einen Hypogonadismus steigt mit dem BMI und ist somit häufig mit Adipositas, kardiovaskulären Erkrankungen sowie erhöhter Mortalität assoziiert. Weiterhin kann durch die Diabetes-assoziierte Insulinresistenz und Hyperglykämie die Pathogenese eines Hypogonadismus verstärkt werden. Deshalb wird grundsätzlich eine Testosteronbestimmung bei Typ-2-Diabetikern empfohlen, vor allem dann, wenn der Patient Symptome eines Testosteronmangels aufweist. Zusammen mit der Empfehlung eines gesunden Lebensstils ist bei gesicherter Diagnose eines Hypogonadismus eine Testosteronersatztherapie etabliert, jedoch sollten trotz guter Verträglichkeit grundsätzlich die Risiken einer Hormonersatztherapie gründlich bedacht und

beobachtet werden. Zahlreiche klinische und präklinische Studien der letzten Dekade sowie kontrollierte Real-Life-Daten bewiesen die Wirksamkeit einer Testosteronersatztherapie hinsichtlich der Verbesserung der Symptome des Hypogonadismus. So berichteten hypogonadale Männer unter Therapie über eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens sowie verbesserte sexuelle und psychologische Parameter. Darüber hinaus erfahren besonders übergewichtige Patienten positive Effekte auf Körperzusammensetzung, Lipidprofil und Insulinresistenz. Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass eine langfristige Testosteronsubstitution das kardiovaskuläre Risiko senken und die Überlebensrate der Patienten verbessern kann. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms durch eine Testosteronersatztherapie besteht nach aktuellem Wissensstand nicht.

Literatur

- Alexander GC, Iyer G, Lucas E, et al. Cardiovascular risks of exogenous testosterone use among men: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2017;130(3):293–305
- Anderson JL, May HT, Lappe DL, et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an integrated health care system. *Am J Cardiol* 2016;117(5):794–9
- Aukrust P, Ueland T, Gullestad L, et al. Testosterone: a novel therapeutic approach in chronic heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2009;54(10):928–9
- Bachman E, Travison TG, Basaria S, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(6):725–35
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363(2):109–22
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2536–59
- Black SA, Markides KS und Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(10):2822–8
- Bremner WJ, Vitiello MV und Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(6):1278–81
- Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA* 2017;317(7):708–16
- Buvat J, Maggi M, Guay A, et al. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 2013;10(1):245–84
- Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(10):919–27
- Cassimatis DC, Crim MT und Wenger NK. Low testosterone in men with cardiovascular disease or risk factors: to treat or not to treat? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18(12):75
- Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ, et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern Med* 2017; 10.1001/jamainternmed.2016.9546
- Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(10):1327–51
- Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2011;34(6 Pt 1):528–40
- Debruyne FM, Behre HM, Roehrborn CG, et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int* 2017;119(2):216–24
- Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(1):82–91
- Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 2010;33(6):1186–92
- Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5462–8
- Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. EAU guideline male hypogonadism. Stand März 2017. Online verfügbar unter <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>, abgerufen am: 27.03.2017
- European Medicines Agency. Keine einheitlichen Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme im Zusammenhang mit Testosteronmedikamenten. Stand 21.11.2014. Online verfügbar unter www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Referrals_document/Testosterone_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177617.pdf, abgerufen am: 28.11.2017
- Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Int J Epidemiol* 2000;29(3):524–31
- Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014;9(1):e85805
- Francomano D, Lenzi A und Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol* 2014;2014:527470

- Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med* 2014a;11(3):840–56
- Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). *Int J Clin Pract* 2014b;68(2):203–15
- Hackett G, Heald AH, Sinclair A, et al. Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins. *Int J Clin Pract* 2016;70(3):244–53
- Haider A, Yassin A, Haider KS, et al. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:251–61
- Hall SA, Esche GR, Araujo AB, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3870–7
- Hatzimouratidis K, Guiliano F, Moncada I, et al. EAU guideline male sexual dysfunction. Stand 2017. Online verfügbar unter <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>, abgerufen am: 30.03.2017
- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163(2):460–3
- Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34(4):828–37
- Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30(4):911–7
- Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):899–906
- Kautzky-Willer A, Harreiter J und Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2016;37(3):278–316
- Kelly DM und Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2013;217(3):R25–45
- Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, et al. Effects of testosterone replacement therapy on lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(6):1083–90
- Laughlin GA, Barrett-Connor E und Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):68–75
- Lebherz C und Lehrke M. Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(9):645–9
- Maseroli E, Corona G, Rastrelli G, et al. Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: a comparative study. *J Sex Med* 2015;12(4):956–65
- Morgentaler A, Traish A und Kacker R. Deaths and cardiovascular events in men receiving testosterone. *JAMA* 2014;311(9):961–2
- Morgentaler A und Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009;55(2):310–20
- Muller RL, Gerber L, Moreira DM, et al. Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer risk in the placebo arm of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events trial. *Eur Urol* 2012;62(5):757–64
- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013;169(6):725–33
- Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med* 2016;14(1):153
- Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(16):1674–81
- Osterberg EC, Bernie AM und Ramasamy R. Risks of testosterone replacement therapy in men. *Indian J Urol* 2014;30(1):2–7
- Rao PM, Kelly DM und Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(8):479–93
- Rizk PJ, Kohn TP, Pastuszak AW, et al. Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. *Curr Opin Urol* 2017; 10.1097/mou.0000000000000442
- Robert Koch-Institut. Gesundheitliche Lage der Männer in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Stand 15.07.2014. Online verfügbar unter www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/maennerbericht/maennerbericht_tab.html;jsessionid=8EB49F746587F306B8F77AD2AA2DB6F5.1_cid372?nn=2374856, abgerufen am: 28.11.2017
- Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177(4):480–90
- Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011;165(5):675–85
- Saad F, Haider A, Doros G, et al. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(10):1975–81
- Schipf S, Haring R, Friedrich N, et al. Low total testosterone is associated with increased risk of incident type 2 diabetes mellitus in men: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Aging Male* 2011;14(3):168–75
- Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015;36(40):2706–15
- Shores MM und Matsumoto AM. Testosterone, aging and survival: biomarker or deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21(3):209–16
- Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):2050–8
- Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4261–7
- Snyder PJ, Ellenberg SS, Cunningham GR, et al. The Testosterone Trials: seven coordinated trials of testosterone treatment in elderly men. *Clin Trials* 2014;11(3):362–75
- Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, et al. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5(3):315–21
- Traish AM, Haider A, Doros G, et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract* 2014;68(3):314–29
- US Food and Drug Administration. FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products Stand 03.03.2015. Online verfügbar unter www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm384225.htm, abgerufen am: 22.08.2017
- Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013;310(17):1829–36
- Wallis CJ, Lo K, Lee Y, et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(6):498–506
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010;363(2):123–35
- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(12):673–81