

# TESTOSTERONERSATZTHERAPIE BEIM HYPOGONADALEN MANN MIT TYP-2-DIABETES – GRUNDLAGEN UND STUDIENERGEBNISSE

**Prof. Dr. med. Michael Zitzmann**

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster

## 1 EINLEITUNG

Der männliche Hypogonadismus ist ein klinisches Syndrom, das durch einen Androgenmangel hervorgerufen wird. Er ist gekennzeichnet durch persistierende klinische Symptome, welche die Lebensqualität maßgeblich beeinflussen. Dazu gehören beispielsweise die Abnahme der Muskelmasse und die Zunahme von Fettmasse, eine verminderte Knochendichte, aber auch sexuelle und psychische Symptome, wie die Abnahme der Libido und der sexuellen Aktivität, eine erektile Dysfunktion oder der Verlust der Vitalität und Stimmungsschwankungen [Dohle et al. 2020, Hall et al. 2008, Wu et al. 2010]. Neben den klinischen Symptomen ist ein nachweislicher Testosteronmangel entscheidend für die sichere Diagnose. Bei 2,1 – 5,7 % der Männer im Alter von 40 – 79 Jahren kommt es zum Auftreten verminderter Testosteronspiegel und Hypogonadismus-assoziiertes Symptome [Hall et al. 2008, Wu et al. 2010, Wu et al. 2008]. Insgesamt sind dabei ältere Männer häufiger betroffen als jüngere. Faktoren

wie Übergewicht, vorliegende Komorbiditäten und ein schlechter Gesundheitszustand tragen dabei maßgeblich zum Erkrankungsrisiko bei [Dohle et al. 2020]. Vor allem Männer mit Typ-2-Diabetes weisen häufig einen niedrigen Testosteronspiegel auf, was mehrheitlich mit klinischen Symptomen eines Hypogonadismus einhergeht [Kapoor et al. 2007]. Dementsprechend konnte bereits in mehreren Studien belegt werden, dass niedrige Androgen-Konzentrationen das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes erhöhen und umgekehrt [Derby et al. 2006, Kupelian et al. 2006, Laaksonen et al. 2005, Rodriguez et al. 2007].

Ziel dieser CME ist es, die Hintergründe, Symptome, Diagnose und Therapie des männlichen Hypogonadismus zu erläutern. Darüber hinaus sollen anhand aktueller Studiendaten der Zusammenhang von Hypogonadismus und Typ-2-Diabetes sowie die Vorteile einer Testosterontherapie dargelegt werden.

## 2 URSACHEN UND KLASSIFIKATION

Hypogonadismus wird durch einen Mangel an Androgenen verursacht. Dieser Mangel kann entweder durch eine testikuläre Dysfunktion oder die verminderte Stimulation des Hodens infolge von Störungen der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse verursacht werden. In Abhängigkeit der zugrunde liegenden Ursache werden drei Arten des Hypogonadismus unterschieden [Dohle et al. 2020]. So liegt beim primären bzw. hypergonadotropen Hypogonadismus die Ursache in einer testikulären Insuffizienz, während auf Ebene der hypothalamisch-hypophysären Achse keine Störung vorliegt. Als genetisch bedingte Form ist hier z. B. das angeborene Klinefelter-Syndrom zu nennen [Bojesen et al. 2003, Zitzmann et al. 2021]. Auch Keimzelltumore des Hodens oder bestimmte Medikamente sowie Drogen können die Insuffizienz verursachen [Abouassaly et al. 2011, Eberhard et al. 2008, Pühse et al. 2011]. Der sekundäre bzw. hypogonadotrope Hypogonadismus ist auf eine verminderte Stimulation der Testikel durch Störungen

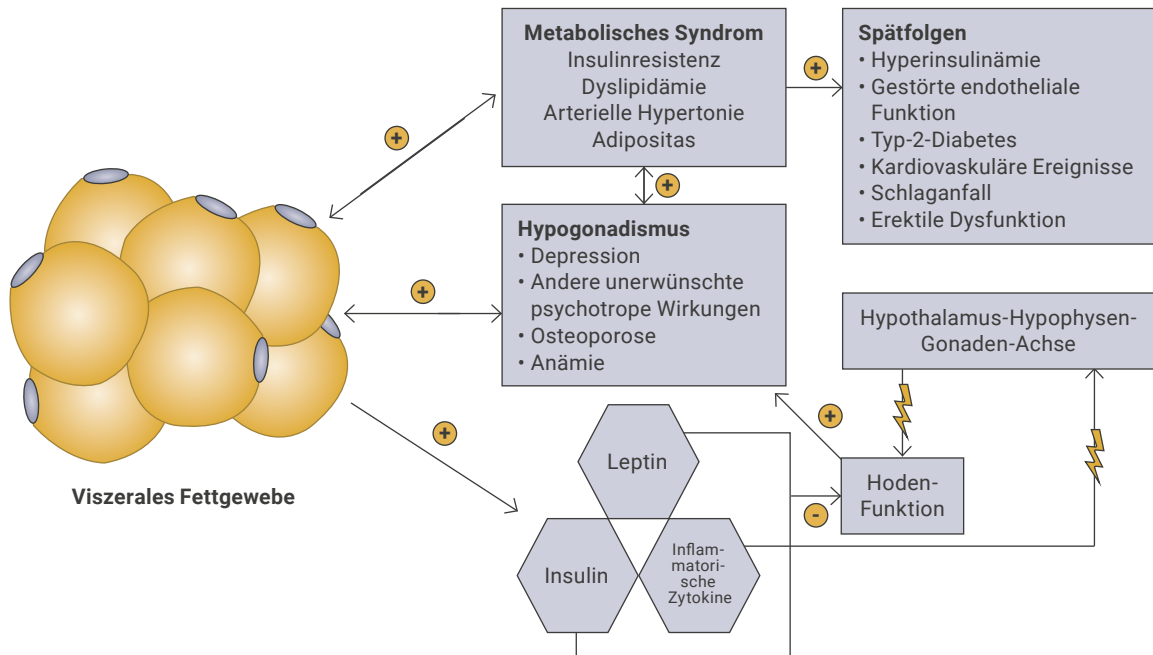
des Hypothalamus und/oder der Hypophyse zurückzuführen, wie z. B. beim Kallmann-Syndrom. Auch Prolaktinom-bedingte und medikamenteninduzierte Hyperprolaktinämien können einen sekundären Hypogonadismus verursachen [Dohle et al. 2020, Shimon und Benbassat 2014].

Mit zunehmendem Alter steigt auch die Inzidenz von Komorbiditäten. Dabei kann es zu einem komorbiditätsassoziierten Testosterondefizit kommen. Studien zufolge sinkt der Testosteronspiegel um 0,4 % (Gesamttestosteron) bzw. 1,3 % (freies Testosteron) pro Jahr [Wu et al. 2008]. Zusätzlich auftretende Begleiterkrankungen wie Übergewicht, Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck und Hyperlipidämie können einen nachweislich störenden Einfluss auf die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse ausüben, wodurch es zu einem *Late-Onset*- bzw. funktionellen Hypogonadismus kommen kann [Corona et al. 2020, Dohle et al. 2020, Mulligan et al. 2006].

## 3 DER BIDIREKTIONALE ZUSAMMENHANG VON TESTOSTERONMANGEL UND TYP-2-DIABETES

Typ-2-Diabetes ist eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und durch chronisch erhöhte Glukosespiegel gekennzeichnet. Nach Angaben der *International Diabetes Federation* leiden rund 10 % aller Erwachsenen weltweit an Diabetes. Im Jahr 2030 wird eine Steigerung der Prävalenz auf 11,3 % prognostiziert [IDF 2021]. Häufig ist der Typ-2-Diabetes mit einem metabolischen Syndrom verbunden, bei dem weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren auftreten. Dabei kann es sich zum Beispiel um einen vergrößerten Taillenumfang, erhöhte Triglyzeridwerte und reduzierte HDL- (*High-Density-Lipoprotein*-) Cholesterinwerte handeln [Rao et al. 2013]. Typ-2-Diabetes und das metabolische Syndrom zählen zu den Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ungefähr die Hälfte der Männer mit einem Typ-2-Diabetes weist

gleichzeitig einen Hypogonadismus auf [Dhindsa et al. 2010, Grossmann et al. 2008, Kapoor et al. 2007]. Vor mehr als einer Dekade wurde bereits vermutet, dass die Regulierung des Testosteron- sowie des Glukose- und Fettstoffwechsels maßgeblich miteinander assoziiert sind [Diaz-Arjonilla et al. 2009]. Das viszerale Fettgewebe spielt dabei eine zentrale Rolle in einem selbstverstärkenden pathogenen Kreislauf ungünstiger Stoffwechsellparameter. Dabei verstärken sich das metabolische Syndrom und Hypogonadismus gegenseitig und stehen in Wechselwirkung mit dem viszeralen Fettgewebe. Die entzündlichen Zytokine und weitere Faktoren, die von Adipozyten des viszeralen Fettgewebes ausgeschüttet werden, führen dabei zu Funktionsstörungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (Abbildung 1) [Zitzmann 2009].



**Abbildung 1:** Der pathogene Kreislauf ungünstiger Stoffwechsellparameter und seine Auswirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse; modifiziert nach [Zitzmann 2009].

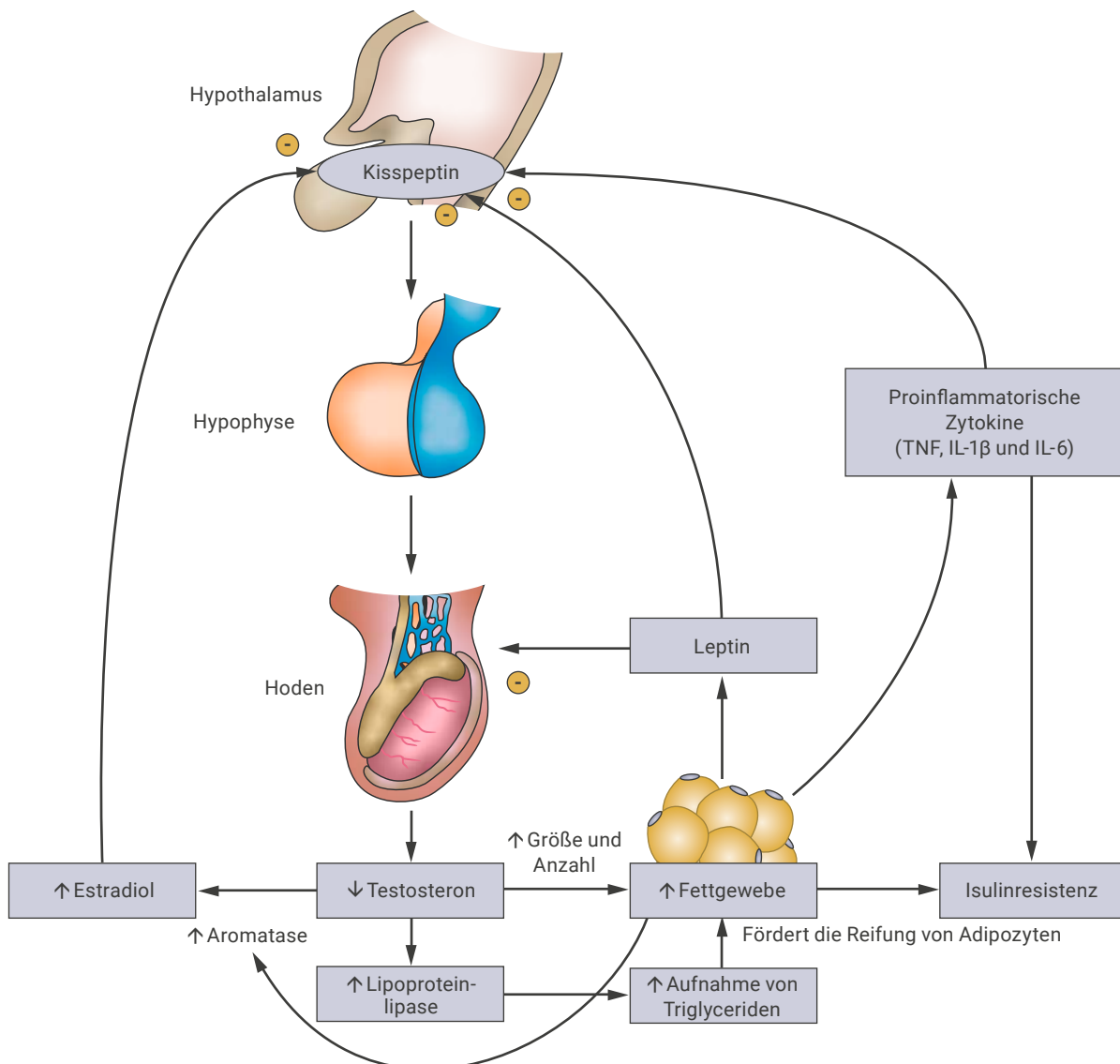
In einer Meta-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen Typ-2-Diabetes und niedrigen Testosteronkonzentrationen untersucht. Demnach weisen Patienten mit Typ-2-Diabetes einen signifikant niedrigeren Testosteronspiegel auf. Dieser ist im Vergleich zu Patienten ohne einen Typ-2-Diabetes durchschnittlich ca. 3 nmol/l niedriger [Corona et al. 2011]. Des Weiteren konnte in einer prospektiven Untersuchung gezeigt werden, dass eine niedrige Konzentration des Gesamttestosterons mit dem Auftreten von Typ-2-Diabetes zusammenhängt. Demnach wiesen Männer mit einem Testosteronspiegel von < 12 nmol/l ein 1,9-fach und mit einem Testosteronspiegel von < 8 nmol/l ein 4,5-fach höheres Risiko auf, innerhalb von fünf Jahren einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln [Schipf et al. 2011]. Die klinisch beobachteten Effekte von niedrigen Testosteronspiegeln auf die Inzidenz von Typ-2-Diabetes und die hohe Prävalenz eines Testosteronmangels bei Patienten mit Typ-2-Diabetes legen einen komplexen regulatorischen Einfluss von Testosteron auf die Insulin-Signalübertragung und die Glukosehomöostase nahe. So konnte in präklinischen Untersuchungen gezeigt werden, dass die zelluläre Empfindlichkeit für Insulin durch Testosteron gesteigert wird, indem es die Expression des Insulinrezeptors sowie die Expression und Phosphorylierung der IRS (Insulinrezeptor-Substrate) erhöht. Gleichzeitig kommt es zu einer vermehrten Expression

des Glukosetransporters Typ 4 und einer Membrantranslokation, was die zelluläre Glukoseaufnahme möglicherweise steigert. Testosteron führt darüber hinaus durch die gesteigerte Expression spezifischer Enzyme innerhalb der Glukolyse zu einer Glukoseverwertung über den Pentosephosphat-Shunt oder den Pyruvat-Zitronensäure-Zyklus. Die Aktivität des regulierenden Enzyms Glykogensynthase wird durch Testosteron erhöht und die Aktivität der Glykogenphosphorylase verringert, um den Glykogenabbau zu reduzieren und den zellulären Gehalt an freier Glukose zu senken. Zudem erhöht Testosteron die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien und trägt somit zu einer biochemischen Erzeugung von ATP bei [Rao et al. 2013].

Verschiedene Studien weisen auf ein Zusammenspiel von Fettstoffwechsel und Testosteron hin. So konnte beispielsweise ein Zusammenhang zwischen niedriger Gesamt- bzw. freier Testosteronspiegel und einer vermehrten Fettmasse sowie einer abnehmenden Muskelmasse und Muskelkraft festgestellt werden [Finkelstein et al. 2013, Mouser et al. 2016, Trabert et al. 2012]. Es wird vermutet, dass sich Adipozytokine und ein chronischer Testosteronmangel in einer pathophysiologischen Wechselwirkung befinden. So begünstigt der Zustand des Hypogonadismus eine Adipositas, was wiederum zu

einer weiteren Verringerung der Testosteronproduktion führt (Abbildung 1). Der zugrunde liegende Mechanismus wird anhand der Hypogonadismus-Adipositas-Adipozytokin-Hypothese beschrieben (Abbildung 2). Demnach verursacht die erhöhte Präsenz von Fettgewebe eine vermehrte Aktivität der Aromatase in den Adipozyten, ein Enzym welches Testosteron zu Estradiol umwandelt. Estradiol nimmt über Kisspeptin Einfluss auf die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse, was zu einer verminderten Testosteronproduktion führt. Von Adipozyten synthetisiertes Leptin und proinflammatorische Zytokine beeinflussen die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse ebenfalls

und verursachen einen negativen Rückkopplungseffekt. Darüber hinaus hemmt Leptin die stimulierende Wirkung von Gonadotropin auf die Leydig-Zellen der Hoden, was die Testosteronsynthese weiter verringert. Der verminderte Testosteronspiegel wiederum fördert die Triglycerideinlagerung in den Adipozyten durch Erhöhung der Lipoproteinlipase-Aktivität (Abbildung 2) [Rao et al. 2013]. Außerdem konnte im Rahmen von In-vitro-Experimenten festgestellt werden, dass die Abwesenheit von Testosteron die Differenzierung von Adipozyten aus pluripotenten Stammzellen fördert. In Anwesenheit von Testosteron entwickelten sich die Stammzellen hingegen zu Myozyten [Singh et al. 2003].



**Abbildung 2:** Das Prinzip der Hypogonadismus-Adipositas-Adipozytokin-Hypothese; modifiziert nach [Rao et al. 2013].  
 IL-1β: Interleukin-1β, IL-6: Interleukin-6, TNF: Tumornekrosefaktor

## 4 HYPOGONADISMUS: SYMPTOMATIK UND DIAGNOSE

Die Diagnose eines Testosteronmangels basiert auf dem Vorliegen klinisch relevanter Symptome und einem labormedizinisch nachgewiesenen Testosteronmangel [Dohle et al. 2020]. Häufig auftretende klinische Symptome umfassen beispielsweise eine verminderte sexuelle Lust und Abnahme der sexuellen Aktivität, erektile Dys-

funktion, Vitalitätsverlust und Stimmungsschwankungen (Tabelle 1). Zu weiteren Symptomen zählen Übergewicht und ein schlechter Allgemeinzustand. Die genannten Symptome können jedoch vielerlei Ursachen haben und durchaus auch bei Männern mit einem normalen Testosteronspiegel auftreten [Dohle et al. 2020].

**Tabelle 1:** Symptome und Anzeichen, die für einen Androgenmangel sprechen; modifiziert nach [Dohle et al. 2020].

Klinische Symptome	Sexuelle Symptome	Kognitive/psychovegetative Symptome
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduziertes Hodenvolumen</li> <li>• Infertilität</li> <li>• Reduzierte Körperbehaarung</li> <li>• Gynäkomastie</li> <li>• Fettfreie Körpermasse und Muskelstärke reduziert</li> <li>• Übergewicht (viszeral)</li> <li>• Metabolisches Syndrom</li> <li>• Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes</li> <li>• Rückgang der Knochenmineraldichte (Osteoporose) mit Frakturen bei geringem Trauma</li> <li>• Milde Anämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Libidoverlust</li> <li>• Verminderte sexuelle Aktivität</li> <li>• Erektile Dysfunktion</li> <li>• Abnahme nächtlicher Erektionen in Häufigkeit und Ausprägung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hitzewallungen</li> <li>• Stimmungsschwankungen, Erschöpfung und Aggression</li> <li>• Ein- und Durchschlafstörungen</li> <li>• Depression</li> <li>• Kognitive Funktion vermindert</li> </ul>

Die Testosteronkonzentration unterliegt zirkadianen Schwankungen und sollte daher an zwei verschiedenen Tagen in den Morgenstunden gemessen werden. Basierend auf drei großen Stichproben aus der Allgemeinbevölkerung konnte für das Gesamttestosteron im Serum ein unterer Schwellenwert von 12,1 nmol/l und für das freie Testosteron ein Wert von 243 pmol/l abgeleitet werden [Dohle et al. 2020]. In einer Studie von Zitzmann und Kollegen aus dem Jahr 2006 wurde der Zusammenhang zwischen der Testosteronkonzentration und dem Auftreten unterschiedlicher Symptome untersucht. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um 434 Männer im Alter von 50 – 86 Jahren (mittleres Alter: 57,9 +/- 6,6 Jahre). Studienteilnehmer, welche beispielsweise an dem Verlust der Libido, erektiler Dysfunktion oder depressiver Verstimmung litten, wiesen eine signifikant niedrigere Testosteronkonzentration im Vergleich zu Teilnehmern auf, bei denen solche Symptome nicht auftraten (Verlust der Libido: 10,5 +/- 5,3 vs. 15,1 +/- 7,3 nmol/l [p = 0,0001], erektile Dysfunktion: 12,6 +/- 7,1 vs. 14,9 +/- 6,9 nmol/l [p = 0,004]; depressive Verstimmung: 10,8 +/- 6,5 vs. 14,0 +/- 7,0 nmol/l [p = 0,0001]). Auch bei Studienteilnehmern

mit Typ-2-Diabetes lag die Testosteronkonzentration im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern niedriger (11,2 +/- 8,0 vs. 14,1 +/- 6,7 nmol/l [p = 0,0001]) [Zitzmann et al. 2006]. Kann kein Zusammenhang zwischen den auftretenden Symptomen und den Testosteronspiegeln hergestellt werden, sollte das freie Testosteron in die Analyse einbezogen werden. Aktuelle Leitlinien empfehlen die Bestimmung des freien Testosterons bei Gesamt-Testosteronspiegeln nahe dem unteren Normbereich (8 – 12 nmol/l) sowie bei bekannten oder vermuteten Werten des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) außerhalb des Normbereichs. Zur Bestimmung des freien Testosterons wird die Kalkulation mithilfe des SHBG empfohlen [Dohle et al. 2020]. Die zusätzliche Bestimmung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) ermöglicht die Unterscheidung des primären vom sekundären Hypogonadismus, wobei sich die primäre Form durch erhöhte FSH- und LH-Konzentrationen kennzeichnet und bei der sekundären Form beide Hormone eine verminderte Konzentration aufweisen. Im Falle eines funktionellen Hypogonadismus können die FSH- und LH-Konzentrationen variieren [Dohle et al. 2020].

## 5 TESTOSTERONERSATZTHERAPIE

Entsprechend der Diagnosekriterien für einen Hypogonadismus ergibt sich die Indikation für eine Testosteronbehandlung nur, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde [Rote Liste 2021]. Ziel der Testosteronersatztherapie (TRT) ist die Wiederherstellung der physiologischen androgenabhängigen Funktionen sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Dabei sollen durch die Behandlung bei den hypogonadalen Männern die physiologischen Testosteronspiegel wiederhergestellt werden [Dohle et al. 2020]. Dementsprechend kommt es zu einer wiederkehrenden Zunahme des Wohlbefindens, der sexuellen Funktion, der Muskelmasse und der Knochenmineraldichte. Vor allem hypogonadale Männer mit

metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes können von einer TRT profitieren. Zahlreiche Studien belegen die Verbesserung hypogonadaler Symptome bei Patienten mit metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes sowie einen positiven Einfluss der TRT auf die Glukohämostase und die Regulierung des Stoffwechsels [Rao et al. 2013].

Für eine TRT stehen unterschiedliche Präparate zur Verfügung (Tabelle 2). Diese grenzen sich in der Art der Applikation, ihrer zugrunde liegenden Substanz, der erhältlichen Darreichungsform, der Pharmakokinetik sowie den auftretenden Nebenwirkungen voneinander ab. Arzt und Patient sollten gemeinsam eine Entscheidung über die geeignete Therapie treffen [Dohle et al. 2020].

**Tabelle 2:** Übersicht in Deutschland zur Verfügung stehender Testosteron-Präparate für die Therapie des männlichen Hypogonadismus; modifiziert nach [Dohle et al. 2020].

Applikation	Substanz	Darreichungsform	Anwendungshinweise
Oral	Testosteronundecanoat	Kapsel	Tägliche, meist mehrmalige Einnahme
Intramuskulär	Testosteronenantat	Injektionslösung	Eine Injektion alle 2–3 Wochen
Intramuskulär	Testosteronundecanoat	Injektionslösung	Eine Injektion alle 10–14 Wochen
Transdermal	Testosteron	Gel	täglich

### 5.1 VORTEILE DER TRT BEI MÄNNERN MIT FUNKTIONELLEM HYPOGONADISMUS

Eine TRT kann den physischen und psychischen Gesundheitszustand bei hypogonadalen Männern maßgeblich verbessern. Die Vorteile der Therapie reichen von einer Verbesserung sexueller Symptome und des Wohlbefindens über eine Normalisierung metabolischer Parameter bis hin zu einer präventiven Wirkung/Umkehrung des Typ-2-Diabetes und werden in diesem Kapitel anhand von Studiendaten dargelegt.

#### 5.1.1 EINFLUSS EINER TRT AUF SEXUELLE SYMPTOME UND DAS PSYCHISCHE WOHLBEFINDEN

Testosteron hat einen ganz zentralen Einfluss auf das Wohlbefinden von Männern jeden Alters. Ein Mangel schlägt sich oft in der Entwicklung psychisch relevanter

Symptome nieder. Diese können ein sehr breites Spektrum umfassen, wie beispielsweise Müdigkeit, Antriebs- und Lustlosigkeit bis hin zur Entwicklung von Suizidgedanken oder Angst-assoziierten Krankheitsbildern. Eine TRT kann diesen Symptomen entgegenwirken und zu einer gesteigerten Lebensqualität beitragen [Dohle et al. 2020, Zitzmann 2020]. Vor allem das Auftreten sexueller Symptome geht Hand in Hand mit einem reduzierten psychischen Wohlbefinden bzw. kann dieses weiter verschlechtern. Eine TRT kann dem entgegenwirken, indem sie zu einem besseren psychischen Gesundheitsstatus beiträgt [Maggi et al. 2020, Rosen et al. 2017, Zitzmann 2020]. In einer Meta-Analyse von 41 Studien wurde die Wirkung der TRT auf die männliche Sexualfunktion und deren Synergismus mit der Verwendung von Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmern (PDE5i) untersucht. Den Ergebnissen zufolge konnte eine TRT die erektile Funktion der Studienteilnehmer signifikant verbessern [Corona et al. 2014]. Eine weitere Meta-Analyse belegte die signifikante Verbesserung der erektilen Funktion und weiterer sexueller Parameter wie die Libido, die Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr,



die Orgasmusfähigkeit sowie das allgemeine Wohlbefinden, welche mit der TRT einhergehen [Corona et al. 2017]. Des Weiteren konnte neben der Verbesserung der sexuellen Symptome auch ein prädiktiver Zusammenhang zwischen der Verbesserung des sexuellen Verlangens und der erektilen Funktion nach einer TRT nachgewiesen werden [Hackett et al. 2017]. In einer prospektiven Studie profitierten Männer mit *Late-Onset*-Hypogonadismus ebenfalls von der Therapie hinsichtlich der sexuellen Parameter [Yassin und Saad 2007].

### 5.1.2 EINFLUSS EINER TRT AUF TYP-2-DIABETES, ADIPOSITAS UND METABOLISCHES SYNDROM

Neben der Verbesserung sexueller Symptome ist eine TRT auch mit einer Verbesserung metabolischer Parameter assoziiert. Daher wird in den AACE/ACE-Leitlinien (*American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity*) empfohlen, dass Männer mit erhöhtem Taillenumfang oder Adipositas durch Anamnese und körperliche Untersuchung sowie Testosteronbestimmung auf Hypogonadismus untersucht werden sollten. Gleichzeitig sollten Männer mit Hypogonadismus auf das Vorhandensein von Übergewicht oder Adipositas untersucht werden. Darüber hinaus sollte bei Männern mit einem nachgewiesenen Hypogonadismus und Fettleibigkeit, die aktuell keinen Kinderwunsch haben, zusätzlich zu Lebensstilveränderungen eine Testosterontherapie in Betracht gezogen werden, da Testosteron bei diesen Patienten zu einer Gewichtsabnahme, einer Verringerung des Taillenumfangs und Verbesserungen der metabolischen Parameter führt [Garvey et al. 2016].

In einer randomisierten, kontrollierten Studie, an der 80 hypogonadale Männer mit neudiagnostiziertem Typ-2-Diabetes teilnahmen, konnte nach Anwendung transdermalen Testosterons bei 40 Männern nach neun Monaten eine signifikante Abnahme des Taillenumfangs verzeichnet werden, die mit einer Verbesserung des Kohlehydratstoffwechsels einherging. Dabei zeigten sich die Werte für die Insulinresistenz (HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), Nüchtern glukose und -Insulin sowie Hämoglobin A1c

(HbA1c) signifikant niedriger gegenüber denen der Testosteron-unbehandelten Patienten. Darüber hinaus sanken die Laborwerte für Leptin, Resistin, ICAM-1, P-Selektin und CRP (C-reaktives Protein) im Vergleich zur Kontrollgruppe [Khripun et al. 2019]. Ähnliche Effekte konnten bereits in einer früheren, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit einem 2%igen Testosterongel festgestellt werden. In dieser wurden 220 hypogonadale Männer mit Typ-2-Diabetes und/oder metabolischem Syndrom beobachtet. Nach zwölf Monaten zeigte die Testosterongruppe eine um 16,4 % reduzierte Insulinresistenz (HOMA-IR). Darüber hinaus erreichten TRT-behandelte Typ-2-Diabetiker nach neun Monaten eine signifikant bessere glykämische Kontrolle im Vergleich zur Placebogruppe (HbA1c:  $p = 0,035$ ). Subgruppenanalysen zeigten Verbesserungen des Gesamt- und LDL-Cholesterins, des Lipoproteins A, der Körperzusammensetzung sowie des sexuellen Verlangens und der erektilen Funktion nach erfolgter TRT [Jones et al. 2011]. Francomano und Kollegen berichteten ebenfalls von den positiven Effekten der TRT auf die metabolischen Parameter hypogonadaler Männer mit einem metabolischen Syndrom. So führte eine fünfjährige Behandlung mit Testosteronundecanoat-Injektionen zur signifikanten Reduktion von Taillenumfang, Körpergewicht, HbA1c- und HOMA-IR-Wert. Darüber hinaus verbesserten sich unter anderem das Lipidprofil (Gesamt/HDL-Cholesterin-Quotient), der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Knochenmineraldichte [Francomano et al. 2014]. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bewirkte eine TRT über einen Zeitraum von 30 Wochen zwar signifikante Abnahmen des Gewichts, des BMI und des Taillenumfangs bei initial hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom, signifikante Änderungen im Glukose- oder Lipidprofil konnten jedoch nicht verzeichnet werden. Dies könnte in der kurzen Studiendauer begründet liegen, da nachgewiesene Veränderungstendenzen dieser Parameter mit der Änderung der Testosteronspiegel korrelierten [Kalinchenko et al. 2010].

Der Einfluss einer TRT auf die Körperzusammensetzung bei hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes wurde in einer Studie von Dhindsa und Kollegen untersucht. In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten Untersuchung beurteilten sie darüber hinaus den Effekt einer TRT auf die Insulinresistenz sowie auf

weitere Stoffwechsel- und Entzündungsparameter. Nach 24-wöchiger Anwendung konnte in der Testosterongruppe eine Abnahme der subkutanen Fettmasse (-2,4 kg) und eine Zunahme der Magermasse (+2,6 kg) festgestellt werden, welche sich signifikant unterschiedlich zur Placebogruppe zeigte. Passend dazu sanken die Konzentrationen von freien Fettsäuren, CRP, IL-1 $\beta$ , Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Leptin. Ebenso konnte in der Studie gezeigt werden, dass die Expression Insulin-assoziiierter Gene im Fettgewebe bei hypogonadalen Männern niedriger als bei eugonadalen ist, aber durch eine TRT hochreguliert wird [Dhindsa et al. 2016]. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, in die 100 Männer mit BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> und einem Gesamttestosteronspiegel  $\leq 12$  nmol/l eingeschlossen wurden, untersuchte eine australische Studiengruppe die Vorteile einer TRT auf die Körperzusammensetzung bei einer Diät-induzierten Gewichtsabnahme. Nach 56 Wochen zeigte die Testosterongruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine größere Reduktion der Fettmasse ( $p = 0,04$ ) und des viszeralen Fettes ( $p = 0,04$ ). Obwohl beide Gruppen nach einer 10-wöchigen *Very Low Energy Diet* (VLED, 640 kcal/Tag) zunächst gleich viel Magermasse verloren, gewannen die TRT-behandelten Teilnehmer im Gegensatz zu denen mit Placebo in der 46-wöchigen Phase der Gewichtserhaltung mittels einer weniger restriktiven Diät (max. 1.350 kcal/Tag) wieder Magermasse dazu ( $p < 0,001$ ). Dies zeigte, dass die hypogonadalen Männer unter einer Diät ohne TRT sowohl Fett- als auch Magermasse verloren, wohingegen der Gewichtsverlust unter Testosteronbehandlung fast ausschließlich auf den Verlust von Körperfett zurückgeführt werden konnte [Ng Tang Fui et al. 2016].

### 5.1.3 EINFLUSS EINER TRT AUF DIE MORTALITÄT TYP-2-DIABETES-ERKRANKTER PATIENTEN

Die positiven Effekte einer TRT bei hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes spiegeln sich konsequenterweise auch in einer niedrigeren Mortalitätsrate wider. So konnte unter dem Aspekt, dass niedrige Testosteronspiegel mit einem Anstieg der Gesamtmortalität assoziiert sind, gezeigt werden,

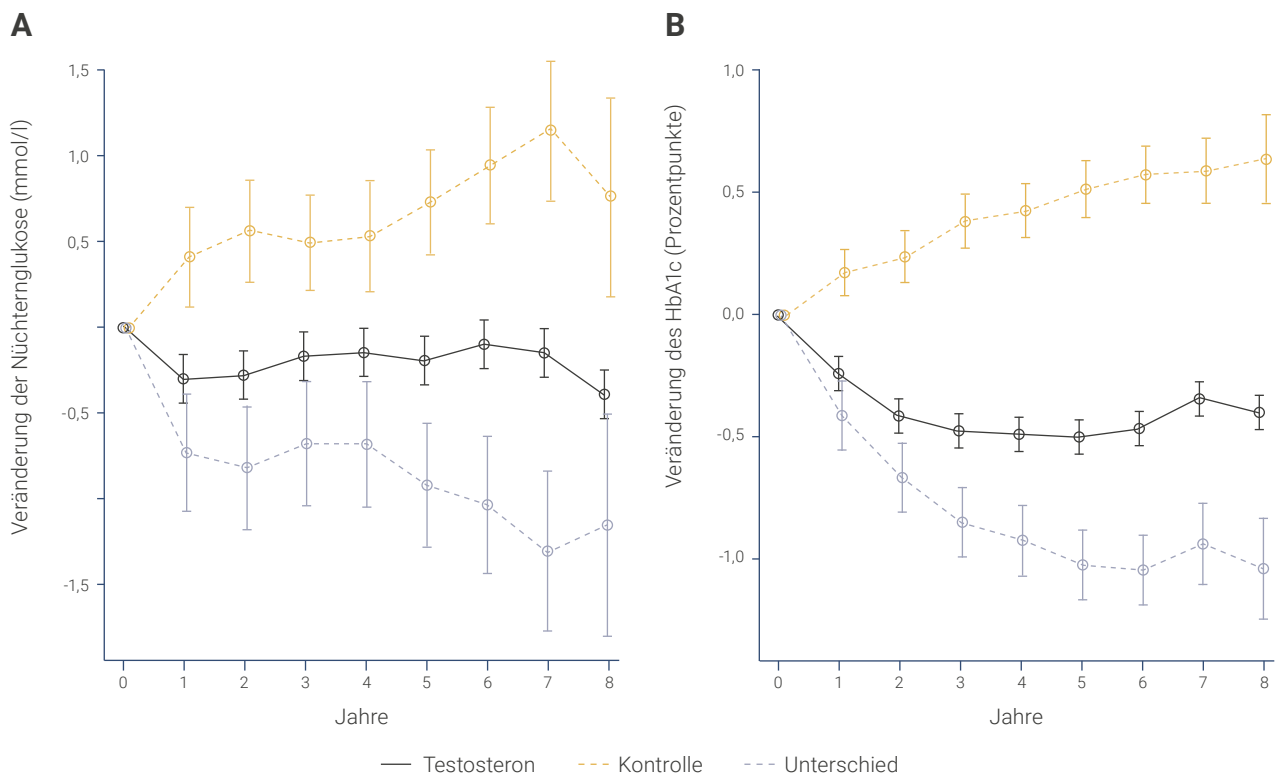
dass eine TRT bei hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes die Gesamtmortalität verringern kann. Dies wurde in einer Studie untersucht, in der insgesamt 581 Teilnehmer mit Typ-2-Diabetes knapp sechs Jahre lang nachbeobachtet wurden. Die Sterblichkeitsraten wurden zwischen den Gruppen mit einem Gesamttestosteron zu Beobachtungsbeginn von  $> 10,4$  nmol/l ( $n = 343$ ) und  $\leq 10,4$  nmol/l ( $n = 238$ ) verglichen. Der Effekt der TRT wurde retrospektiv innerhalb der Gruppe mit niedrigem Testosteronspiegel bewertet. Demnach zeigte sich zum einen eine doppelt so hohe Mortalität in der Gruppe mit niedrigem Testosteron im Vergleich zur Gruppe mit normalen Testosteronkonzentrationen (HR [Hazard Ratio] 2,02;  $p = 0,009$ ), die noch größer war, wenn nur die unbehandelten Männer mit niedrigen Testosteronwerten betrachtet wurden (HR 2,3;  $p = 0,004$ ). Zum anderen war die Mortalitätsrate bei Anwendern einer TRT im Vergleich zu den unbehandelten Teilnehmern mit niedrigen Testosteronkonzentrationen deutlich reduziert (9,4 % vs. 20,1 %;  $p = 0,002$ ) und entsprach etwa der Rate der eugonadalen Typ-2-Diabetiker von 9,1 % [Muraleedharan et al. 2013]. Hackett et al. analysierten prospektiv den Einfluss des Serum-Testosterons und davon abhängig einer TRT auf die Mortalität und berücksichtigten bei den Analysen parallel verabreichte Statine und PDE5I. Das Überleben der Teilnehmer wurde in drei Testosteronspiegel-/Behandlungsgruppen verglichen: niedriger Testosteronwert/ohne TRT ( $n = 362$ ), normaler Testosteronwert/ohne TRT ( $n = 320$ ) und niedriger Testosteronwert/TRT ( $n = 175$ ). Nicht nur in der Gruppen mit normalem Testosteronwert/ohne TRT war im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem Testosteronwert/ohne TRT die Mortalität signifikant reduziert, sondern auch bei den Männern mit niedrigem Testosteronwert und TRT (HR 0,38;  $p = 0,027$ ). Die Verwendung von PDE5I, welche einem Teil der Studienteilnehmer zur Verbesserung der erektilen Dysfunktion zusätzlich verschrieben wurden, war ebenfalls signifikant mit einer reduzierten Mortalität assoziiert. Jedoch konnte unter den Männern mit niedrigem Testosteronwert, die keine PDE5I einnahmen, weiterhin eine deutlich reduzierte Mortalität bei Behandlung mit TRT im Vergleich zur Gruppe ohne TRT nachgewiesen werden (HR 0,33;  $p = 0,033$ ) [Hackett et al. 2016].



### 5.1.4 DER EINFLUSS EINER TRT AUF DIE ENTWICKLUNG UND UMKEHRUNG DES TYP-2-DIABETES BEI MÄNNERN MIT NIEDRIGEN TESTOSTERON-KONZENTRATIONEN

Dem manifesten Typ-2-Diabetes geht das Vorstadium des Prädiabetes voraus, der sich durch bereits erhöhte Spiegel von Nüchternblutglukose bzw. HbA1c und eine gestörte Glukosetoleranz kennzeichnet. In den Acht-Jahres-Daten einer Registerstudie konnte gezeigt werden, dass eine TRT bei Männern mit Hypogonadismus und Prädiabetes nicht nur zu einer Verbesserung der Glukose- und Fettstoffwechsel-assoziierten Parameter führt, sondern langfristig auch ein Fortschreiten des Prädiabetes zu einem Typ-2-Diabetes verhindern kann. 316 hypogonadale Männer mit einem vorliegenden Prädiabetes (definiert als HbA1c 5,7 – 6,4 %) wurden in die Studie eingeschlossen. 229 Männer mit einem Gesamt-Testosteronspiegel von  $\leq 12,1$  nmol/l und hypogonadaler Symptomatik erhielten Testosteron-Injektionen und 87 Männer mit vergleichbaren Ausgangsbefunden blieben unbehandelt. Im Laufe der achtjährigen Beobachtungs-

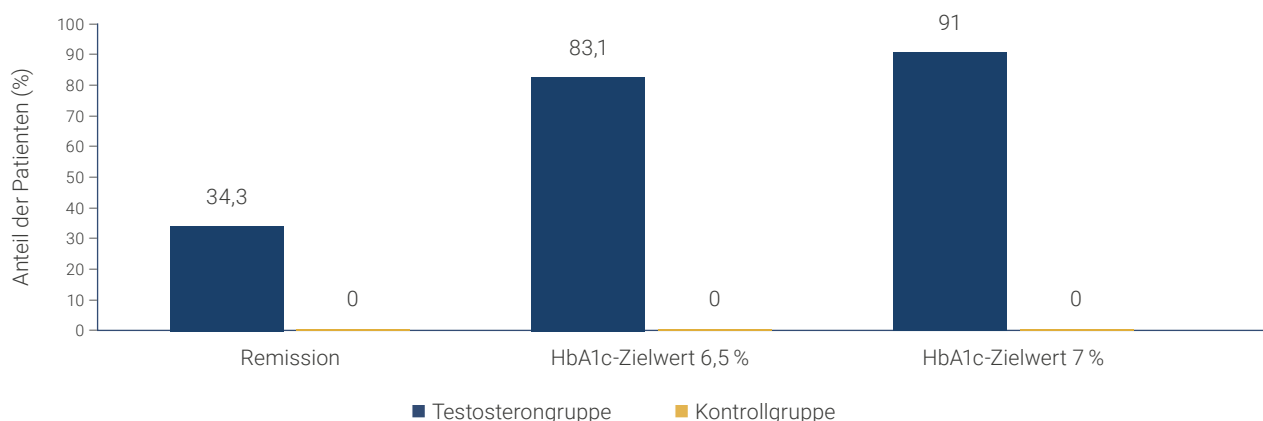
zeit wurden zweimal jährlich die metabolischen und anthropometrischen Daten erhoben. Über die Zeit kam es bei keinem der Teilnehmer der Testosterongruppe zu einem manifesten Typ-2-Diabetes. 90 % der Gruppe erreichten sogar einen normalen HbA1c-Wert von  $< 5,7$  %, während das nur bei einem der unbehandelten Studienteilnehmer der Fall war. In dieser Gruppe stieg der mittlere HbA1c-Wert an ( $+0,63 \pm 0,1$  % [ $p < 0,0001$ ]) und 40,2 % der Unbehandelten entwickelten einen manifesten Typ-2-Diabetes ( $HbA1c > 6,5$  %, Abbildung 3B). Außerdem wies die Testosterongruppe signifikante Verbesserungen der Nüchternblutglukose (Abbildung 3A), des Triglycerid:HDL-Verhältnisses, des Triglycerid-Glukose-Index, des Lipidakkumulationsprodukts, des Gesamtcholesterins, des LDL, des HDL, des Nicht-HDL, der Triglyceride sowie beim AMS-Score (*Aging Males' Symptoms Scale*) auf. Demgegenüber stand die signifikante Verschlechterung all dieser Parameter in der unbehandelten Gruppe. Die Mortalität betrug 7,4 % in der Testosterongruppe und 16,1 % in der unbehandelten Gruppe ( $p < 0,05$ ). Die Inzidenz von nicht tödlichen Myokardinfarkten unterschied sich ebenso mit 0,4 % unter Testosteron vs. 5,7 % in der Kontrollgruppe ( $p < 0,005$ ) [Yassin et al. 2019].



**Abbildung 3:** Veränderung der Nüchternblutglukose-Werte (A) und der HbA1c-Werte (B) über einen Zeitraum von acht Jahren; modifiziert nach [Yassin et al. 2019]. HbA1c: Hämoglobin A1c

Ähnliche Effekte auf den Glukosemetabolismus konnten in den Elf-Jahres-Daten der Registerstudie von Haider und Kollegen gezeigt werden. Von 356 Patienten mit symptomatischem Hypogonadismus (Gesamt-Testosteron:  $\leq 12,1$  nmol/l) und einem diagnostizierten Typ-2-Diabetes erhielten 178 eine TRT mit langwirksamem Testosteronundecanoat, während die andere Hälfte als unbehandelte Kontrollgruppe diente. Die Testosterongruppe zeigte im Zeitverlauf eine signifikante und anhaltende Reduktion der Nüchternglukose, des HbA1c-Werts sowie des Nüchterninsulins. Demgegenüber stand eine Erhöhung dieser Parameter bei den Patienten, die keine TRT erhielten. Wichtigstes Beobachtungsergebnis der Studie war jedoch, dass 34,3 % der Teilnehmer in

der Testosterongruppe eine Remission des Diabetes erreichten, d. h. einen HbA1c-Wert  $< 6,5$  % trotz Beendigung der Anwendung von Antidiabetika. Unabhängig von ihrer Diabetes-Medikation erzielten insgesamt 83,1 % den HbA1c-Zielwert von 6,5 % und 91 % den HbA1c-Zielwert von 7 % (Abbildung 4). Patienten ohne TRT erreichten weder eine Remission des Diabetes noch einen der genannten Zielwerte. Darüber hinaus wurden in der Testosterongruppe weniger Todesfälle, Myokardinfarkte, Schlaganfälle und diabetische Komplikationen beobachtet. Eine langfristige TRT führt demnach bei Männern mit Typ-2-Diabetes und Hypogonadismus zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle und Insulinresistenz [Haider et al. 2020].



**Abbildung 4:** Anteil der Patienten mit einer Remission oder einem HbA1c-Zielwert von 6,5 bzw. 7,0 %; modifiziert nach [Haider et al. 2020].

Die Ergebnisse einer groß angelegten Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie von Wittert und Kollegen unterstützen die gewonnenen Erkenntnisse aus den Registerdaten. Dabei wurde zum ersten Mal der Effekt einer TRT zusätzlich zu Veränderungen des Lebensstils auf die erfolgreiche Prävention der Weiterentwicklung einer gestörten Glukosetoleranz zu einem manifesten Typ-2-Diabetes sowie die Umkehrung eines neudiagnostizierten Typ-2-Diabetes bei übergewichtigen Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln untersucht. Potenzielle Studienteilnehmer waren Männer im Alter von 50 bis 74 Jahren mit einem Taillenumfang von  $\geq 95$  cm, die entweder eine gestörte Glukosetoleranz (Zwei-Stunden-Glukose im oralen Glukose-Toleranztest [oGTT]: 7,8 – 11,0 mmol/l) oder einen neudiagnostizierten Typ-2-Diabetes aufwiesen (Zwei-Stunden-Glukose im oGTT: 11,1 – 15,0 mmol/l). Ihre Serumkonzentration für das Gesamttestosteron

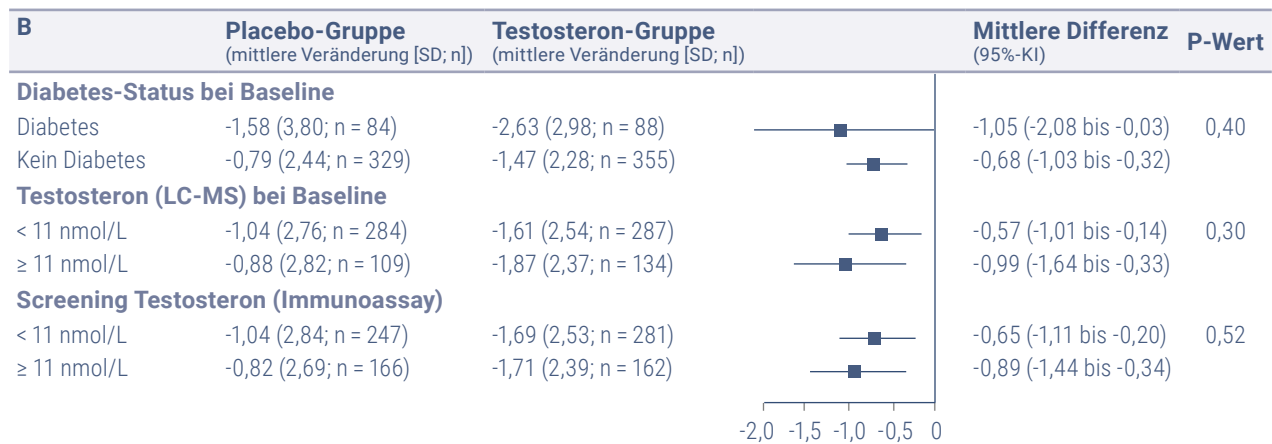
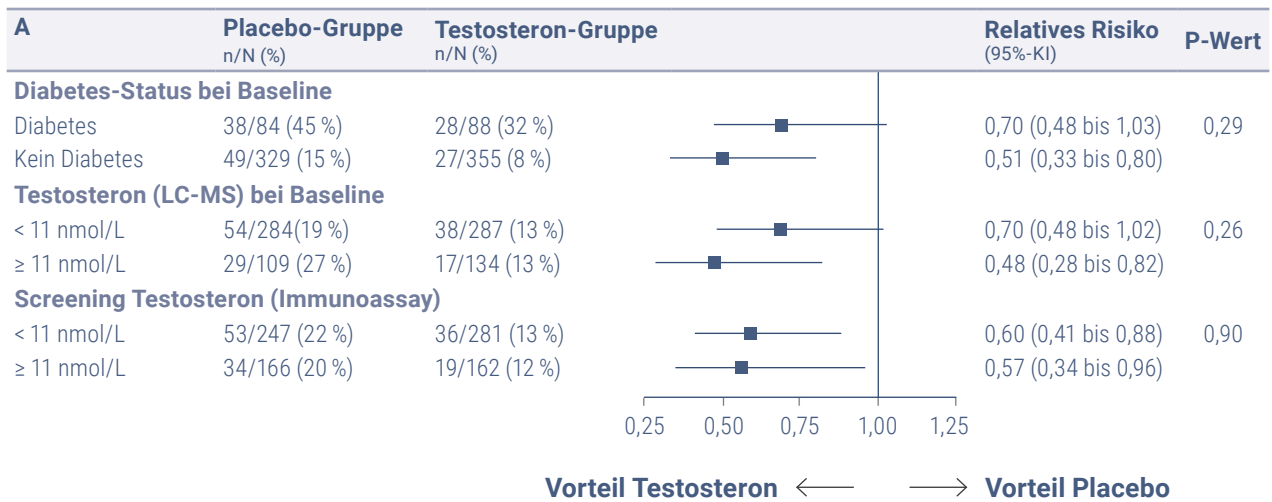
sollte bei  $\leq 14,0$  nmol/l liegen. Voraussetzung für die Teilnahme war außerdem die Beteiligung an einem zweijährigen Lifestyle-Programm zur Prävention von Typ-2-Diabetes. Im Rahmen dieses Programms erhielten die Teilnehmer über eine interaktive Webseite wiederholt Anleitungen für eine gesunde Lebensweise sowie die Möglichkeit, ihre Essgewohnheiten und körperlichen Aktivitäten zu dokumentieren und zu kontrollieren. Darüber hinaus fanden regelmäßige Gruppentreffen zur Lebensstilintervention statt. Final wurden 1.007 männliche Patienten in sechs australischen Gesundheitszentren in die Studie eingeschlossen und randomisiert (Studienarm Lifestyle + Placebo: n = 503 vs. Studienarm Lifestyle + Testosteron: n = 504). Nach Ermittlung der Ausgangswerte folgten intramuskuläre Injektionen von Testosteronundecanoat oder Placebo zu Studienbeginn, nach sechs Wochen und anschließend in einem dreimonatigen

Therapieintervall für einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren. Messungen der Serum-Testosteron-Konzentrationen erfolgten vor jeder Injektion. Die primären Endpunkte der Studie umfassten die Inzidenz von Typ-2-Diabetes nach zwei Jahren, gemessen an dem Wert der Zwei-Stunden-Glukose im oGTT von  $\geq 11,1$  mmol/l sowie die durchschnittliche Veränderung dieses Parameters nach zwei Jahren im Vergleich zu Studienbeginn. Zu den kategorischen sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die Normalisierung der Zwei-Stunden-Glukose im oGTT ( $< 7,8$  mmol/l), die Anwendung von Antidiabetika und die Teilnahme der Patienten an dem zur Verfügung gestellten Lifestyle-Programm. Fortlaufende sekundäre Endpunkte umfassten Laborwerte wie Nüchtern-glukose, HbA1c und Sexualhormone, klinische Parameter wie Körpergewicht, Taillenumfang, Muskelmasse, Muskelkraft und Fettmasse sowie sexuelle Symptome mittels Fragebogen.

Nach zwei Jahren der Nachbeobachtung wiesen 21 % ( $n = 87/413$ ) der Placebogruppe und 12 % ( $n = 55/443$ ) der Testosterongruppe eine Zwei-Stunden-Glukose im oGTT von  $\geq 11,1$  mmol/l auf, wonach die zusätzliche TRT eine Reduktion des Diabetes-Risikos um ca. 40 % ergibt (Relatives Risiko [RR] 0,59; 95 %-KI 0,43 – 0,80;  $p = 0,0007$ ). Die durchschnittliche Veränderung der Zwei-Stunden-Glukose im oGTT nach zwei Jahren im Vergleich zu Studienbeginn betrug in der Placebogruppe  $-0,95$  mmol/l (Standardabweichung [SD]: 2,78) und  $-1,70$  mmol/l in der Testosterongruppe (SD: 2,47). Der Unterschied in beiden Gruppen lag demnach bei  $-0,75$  mmol/l ( $-1,10$  bis  $-0,40$ ;  $p < 0,0001$ ). Neben verbesserten oGTT-Werten kam es bei der Testosterongruppe zu umfangreicheren Abnahmen der Nüchtern-Glukose-Werte, des Taillenumfangs sowie der Gesamt- und Viszeral-Fettmasse im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Außerdem verfügten Teilnehmer unter TRT über mehr Muskelmasse und eine höhere Handgriffstärke. Darüber hinaus zeigte die

Testosterongruppe im Vergleich zu Placebo einen verbesserten IIEF (*International Index of Erectile Function*), der die männliche Sexualfunktion anhand von Score-Angaben zu der erektilen Funktion ( $p = 0,0004$ ), der Orgasmusfähigkeit ( $p = 0,0012$ ), dem sexuellen Verlangen ( $p < 0,0001$ ), der Zufriedenheit während des Geschlechtsverkehrs ( $p < 0,0001$ ) und der gesamten sexuellen Zufriedenheit ( $p = 0,0003$ ) widerspiegelt. Der positive Effekt der zweijährigen Testosteronbehandlung war nicht nur in der Gesamtpopulation zu beobachten, sondern zeigte sich über die unterschiedlichen Subgruppen (Prädiabetes vs. neudiagnostizierte Diabetes-Erkrankung zu Studienbeginn, Testosteronkonzentration  $< 11$  nmol/l vs.  $\geq 11$  nmol/l [LC-MS, Immunoassay] zu Studienbeginn) hinweg konsistent. Dies galt sowohl für den Endpunkt der Zwei-Stunden-Glukose im oGTT von  $\geq 11,1$  mmol/l sowie für die durchschnittliche Veränderung der Zwei-Stunden-Glukose im oGTT verglichen zu Studienbeginn (Abbildung 5 A, B).

Die Studie zeigte, dass die präventive Anwendung von Testosteron bei Teilnehmern eines Lifestyle-Programms mit niedrigen Testosteronspiegeln die Prävalenz eines Typ-2-Diabetes nach zwei Behandlungsjahren reduzieren konnte. Das betraf einerseits ein Verhindern des Fortschreitens der gestörten Glukosetoleranz zu einem manifesten Typ-2-Diabetes, aber auch die Umkehr der Erkrankung bei Studienteilnehmern mit neudiagnostiziertem Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn (Remission) in der weiteren Studiengruppe. Dabei scheint der präventive Effekt der zusätzlichen TRT von fast 50 % (RR 0,51; 95 %-KI 0,33 – 0,80) in einem indirekten Vergleich größer zu sein als der von Metformin (Bezug: Daten des amerikanischen *Diabetes Prevention Program* [DPP]). Eine TRT kann somit zur Prävention und Umkehr des Typ-2-Diabetes beitragen. Nach aktuellem Stand beschränkt sich die Indikation zur Testosteronanwendung jedoch auf einen nachgewiesenen Hypogonadismus [Wittert et al. 2021].



**Abbildung 5:** Effekt der Behandlung innerhalb der Subgruppen für die primären Endpunkte der Zwei-Stunden-Glukose im oGTT  $\geq 11,1$  mmol/l nach zwei Jahren (A) und Veränderung der Zwei-Stunden-Glukose im oGTT nach zwei Jahren im Vergleich zu Studienbeginn (B); modifiziert nach [Wittert et al. 2021]. LC-MS: Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie, SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall

## 5.2 RISIKEN DER TRT

Die TRT ist bei Männern mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Prostatakarzinom, einem Mammakarzinom, aktivem Kinderwunsch, einem Hämatokritwert > 54 % oder vorhandener schwerer chronischer Herzschwäche (NYHA 4) kontraindiziert [Dohle et al. 2020]. Bisher gibt es keine Evidenz dafür, dass die TRT mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht. Corona und Kollegen analysierten dazu verfügbare Daten prospektiver Beobachtungsstudien und bezogen Auswirkungen der TRT auf herzbezogene Erkrankungen, wie sie aus pharmako-epidemiologischen Studien sowie aus randomisierten Placebo-kontrollierten Studien abgeleitet wurden, ein [Corona et al. 2019]. Demnach erhöht die TRT, wenn sie entsprechend der empfohlenen Dosierung verschrieben wird, nicht das Risiko kardiologischer Ereignisse. Daten aus einer doppelt verblindeten Studie von Mohler und Kollegen unterstützen dies. Eine einjährige TRT älterer Männer mit niedrigem Testosteronspiegel begünstigte die Senkung des Cholesterin- und Insulinspiegels, konnte jedoch nicht mit Markern für Entzündung, Fibrinolyse oder Troponin assoziiert werden [Mohler et al. 2018]. In einer kürzlich erschienenen Studie führten Sesti und Kollegen eine systematische Analyse durch, um nachzuweisen, dass eine TRT das kardiovaskuläre System schädigt. Die Ergebnisse führten jedoch zur Widerlegung der ursprünglichen Hypothese [Sesti et al. 2020].

Da eine Testosteronbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom kontraindiziert ist, sollte vor Beginn der Behandlung das Vorliegen eines solchen mithilfe einer PSA-Messung sowie einer Tastuntersuchung ausgeschlossen werden. In den bisher durchgeführten Studien konnte kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms nachgewiesen werden. Dennoch sollten im Rahmen der Therapie regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit PSA-Bestimmung erfolgen, um den insbesondere im ersten Behandlungsjahr recht häufig auftretenden, physiologischen PSA-Anstieg von pathologischen Veränderungen zu unterscheiden [AWMF 2021, Dohle et al. 2020].

Zu den häufigen Nebenwirkungen einer TRT zählt die Erhöhung des Hämatokritwertes [Dohle et al. 2020]. Dies konnte auch bei den Teilnehmern der Studie von Wittert et al. festgestellt werden. Dabei kam es bei 22 % (n = 106) der Männer unter Testosteron zu Hämatokritmessungen mit Werten  $\geq 54$  % (Placebo-Gruppe: 1 %; n = 6). Nach wiederholter Messung im nicht nüchternen Zustand wurde dieser Befund häufig nicht mehr bestätigt und führte nur bei 25 Patienten zu einer vorzeitigen Beendigung der TRT [Wittert et al. 2021]. Die klinische Bedeutung der Hämatokriterhöhung ist unklar. Es wird jedoch vermutet, dass sie mit einer erhöhten Viskosität des Blutes und einer erhöhten Thrombosegefahr in Zusammenhang steht. Daher empfehlen die Leitlinien während einer TRT grundsätzlich eine Überwachung des Hämatokrits und bei Werten > 54 % eine Dosisreduktion oder gegebenenfalls einen Aderlass [Dohle et al. 2020].

## 6 FAZIT

Testosteron ist in komplexen Abläufen des Fett- und Glukosestoffwechsels involviert. Dies spiegelt sich darin wider, dass ca. 50 % der Männer mit einem Typ-2-Diabetes an Hypogonadismus leiden. Studien zeigen, dass eine Testosteronersatztherapie nicht nur zur Verbesserung psychischer und sexueller Symptome führt. Sie wirkt sich positiv auf den Glukose- und Fettstoffwechsel von hypogonadalen Typ-2-Diabetes-Patienten aus, die positive Effekte auf Körperzusammensetzung, Lipidprofil und Insulinresistenz erfahren. Die damit as-

soziierte Verringerung kardiovaskulärer Risikoparameter kann das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten maßgeblich erhöhen. Neueste Studien konnten bei Patienten mit niedrigen Testosteronspiegeln sogar eine Prävention bzw. eine Umkehr des bereits bestehenden Typ-2-Diabetes durch eine TRT feststellen. Demnach kann eine TRT eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Männern spielen, die unter Hypogonadismus leiden – insbesondere wenn es sich dabei um Prädiabetiker oder Männer mit Typ-2-Diabetes handelt.

## 7 LITERATUR

- Abouassaly** R, Fossa SD, Giwercman A, et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol* 2011;60(3):516 – 26
- AWMF**. S3 Leitlinie Prostatakarzinom. Version 6.0 – Mai 2021 AWMF-Registernummer: 043/0220L. 2021
- Bojesen** A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):622 – 6
- Corona** G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2020;8(5):970 – 87
- Corona** G, Isidori AM, Buvat J, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2014;11(6):1577 – 92
- 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
- Corona** G, Rastrelli G, Guaraldi F, et al. An update on heart disease risk associated with testosterone boosting medications. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(4):321 – 32
- Corona** G, Rastrelli G, Morgentaler A, et al. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on international index of erectile function scores. *European Urology* 2017;72(6):1000 – 11
- Derby** CA, Zilber S, Brambilla D, et al. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(1):125 – 31
- 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
- Diaz-Arjonilla** M, Schwarcz M, Swerdloff RS, et al. Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2009;21(2):89 – 98
- Dohle** G, Arver S, Bettocchi C, et al. EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus 2019. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2020;17(2):66 – 85
- Eberhard** J, Ståhl O, Cwikiel M, et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008;158(4):561 – 70
- Finkelstein** JS, Lee H, Burnett-Bowie SA, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013;369(11):1011 – 22
- Francomano** D, Lenzi A, 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
- Garvey** WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22 Suppl 3:1 – 203
- Grossmann** M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1834 – 40
- Hackett** G, Cole N, Saghir A, et al. Testosterone replacement therapy: improved sexual desire and erectile function in men with type 2 diabetes following a 30-week randomized placebo-controlled study. *Andrology* 2017;5(5):905 – 13
- 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** KS, Haider A, Saad F, et al. Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a real-world registry study. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(11):2055 – 68
- 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
- IDF**. Diabetes now affects one in 10 adults worldwide. <https://www.idf.org/news/240/diabetes-now-affects-one-in-10-adults-worldwide.html>. Stand: 02.11.2021. Abgerufen am 04.12.2021
- 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
- Kalinchenko** SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(5):602 – 12
- 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
- Khripun** I, Vorobyev S, Belousov I, et al. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Aging Male* 2019;22(4):241 – 9
- Kupelian** V, Page ST, Araujo AB, et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):843 – 50
- Laaksonen** DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):712 – 9
- Maggi** M, Filippi S, Vignozzi L, et al. Controversial aspects of testosterone in the regulation of sexual function in late-onset hypogonadism. *Andrology* 2020;8(6):1580 – 9
- Mohler** ER, 3rd, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. The effect of testosterone on cardiovascular biomarkers in the testosterone trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(2):681 – 8
- Mouser** JG, Loprinzi PD, Loenneke JP. The association between physiologic testosterone levels, lean mass, and fat mass in a nationally representative sample of men in the United States. *Steroids* 2016;115:62 – 6
- Mulligan** T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006;60(7):762 – 9
- 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
- Pühse** G, Secker A, Kemper S, et al. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl* 2011;34(5 Pt 2):e351 – 7



- Rao** PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(8):479 – 93
- Rodriguez** A, Muller DC, Metter EJ, et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3568 – 72
- Rosen** RC, Wu F, Behre HM, et al. Quality of life and sexual function benefits of long-term testosterone treatment: longitudinal results from the registry of hypogonadism in men (RHYME). *J Sex Med* 2017;14(9):1104 – 15
- Rote Liste**. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) 2021. Rote Liste Service GmbH. ISBN-13: 978-3-946057-64 – 2. 2021
- 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
- Sesti** F, Pofi R, Minnetti M, et al. Late-onset hypogonadism: reductio ad absurdum of the cardiovascular risk-benefit of testosterone replacement therapy. *Andrology* 2020;8(6):1614 – 27
- Shimon** I, Benbassat C. Male prolactinomas presenting with normal testosterone levels. *Pituitary* 2014;17(3):246 – 50
- Singh** R, Artaza JN, Taylor WE, et al. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 2003;144(11):5081 – 8
- Trabert** B, Graubard BI, Nyante SJ, et al. Relationship of sex steroid hormones with body size and with body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry in US men. *Cancer Causes & Control* 2012;23(12):1881 – 91
- Wittert** G, Bracken K, Robledo KP, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(1):32 – 45
- 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
- Wu** FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2737 – 45
- Yassin** A, Haider A, Haider KS, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study. *Diabetes Care* 2019;42(6):1104 – 11
- Yassin** AA, Saad F. Improvement of sexual function in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med* 2007;4(2):497 – 501
- Zitzmann** M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(12):673-81
- Zitzmann** M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology* 2020;8(6):1598 – 605
- Zitzmann** M, Aksglaede L, Corona G, et al. European Academy of Andrology guidelines on Klinefelter syndrome-endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2021;9(1):145 – 67
- Zitzmann** M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4335 – 43

## IMPRESSUM

AUTOR

**Prof. Dr. med. Michael Zitzmann**

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie  
Universitätsklinikum Münster

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Es liegen keine Interessenkonflikte vor. Der Autor hat ein Autorenhonorar erhalten.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Juliane Röper & Cristina Garrido  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München ([cme.medlearning.de](http://cme.medlearning.de)) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Grüenthal GmbH mit insgesamt 10.036 € (KW MEDIPOINT: 2.686 €; MedLearning: 7.350 €) finanziert. Davon entfallen 800 € auf Honorare für Autor und Gutachter. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.