Adipositas und Hypogonadismus

Resultate der Testosteron-Therapie

F. Saad

Global Medical Affairs Andrologie, Bayer Pharma AG, Berlin und Gulf Medical University,Ajman, VAE

Schlüsselwörter

Hypogonadismus, Adipositas, Testosteron-Therapie

Keywords

Hypogonadism, obesity, testosterone therapy

Zusammenfassung

Bei adipösen Männern mit Testosteronmangel führt eine Testosteron-Therapie (TTh) zur deutlichen Verbesserung der anthropometrischen Parameter. Bemerkenswert sind dabei vor allem Kontinuität und Nachhaltigkeit der Gewichtsreduktion über Beobachtungszeiträume von bis zu acht Jahren. Unter der TTh kommt es ferner zu einer Rückführung der metabolischen Parameter in Richtung Normbereich, so dass gerade für die häufig auftretende Kombination von Adipositas, metabolischem Syndrom, Diabetes und Herz-Kreislauferkrankungen ein wesentlicher Grundstein für eine Verbesserung des Gesundheitszustands gelegt wird.

Summary

Obese, hypogonadal men under testosterone therapy show a substantial improvement of their anthropometric parameters. In particular the continuity and sustainability of the weight reduction must be noted which could be shown during treatment periods of up to eight years. Moreover, under testosterone therapy the metabolic parameters are substantially improved. For the frequent combination of obesity, metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular diseases this represents a suitable basis to gain an improved health status.

Korrespondenzadresse

Prof. h.c. Dr. Farid Saad
Global Medical Affairs Andrologie, Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178, 13353 Berlin
Tel. 030/4681–5057
E-Mail: farid.saad@bayer.com

Obesity and hypogonadism
Results from testosterone therapy
Adipositas 2016; 10: 207–214

Hintergrund

Übergewicht und Adipositas sind insbesondere in Industriestaaten zu einem ubiquitären Krankheitsbild geworden. Die resultierenden Folge- und Begleiterkrankungen belasten nicht nur den betreffenden Patienten, sondern die damit verbundenen Kosten stellen für die nationalen Gesundheitssysteme eine zunehmend große Herausforderung dar. Der Anteil der Gesundheitsausgaben, der direkt oder indirekt mit Adipositas in Zusammenhang steht, wird nach offiziellen Angaben der europäischen Länder auf bis zu 8 % der gesamten Gesundheitsausgaben geschätzt (32). In Anbetracht der oft unbefriedigenden, da nicht nachhaltigen Erfolge von Behandlungen zur Gewichtsreduktion ist in der Praxis die Abklärung aller potenziell ursächlichen Parameter für eine Adipositas unabdingbar. Daher sollte bei männlichen Adipositas-Patienten auch ein besonderes Augenmerk auf die Korrelation zwischen Viszeralfett und Hypogonadismus gelegt werden.

Testosteronmangel und Adipositas – der Teufelskreis

Testosteron zirkuliert im Blutkreislauf überwiegend gekoppelt an Albumin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und nur zum geringen Anteil in freier Form. Freies und Albumin-gebundenes Testosteron ist bioverfügbar und wird über die Blutgefäße zu den Zielorganen transportiert, wo es direkt oder nach Metabolisierung zu Dihydrotestosteron bzw. zu Östrogenen seine organspezifische Wirkung entfaltet.

Testosteron spielt eine bedeutende Rolle in fast allen biochemischen Prozessen wie Knochen- und Muskelaufbau, Herz-Kreislauf-System, Blutbildung und Libido (18, 19, 22, 31). Grundlage für den Prozess des Muskelaufbaus ist dabei neben dem Fettabbau vor allem die Proteinsynthese, für die Testosteron im Zusammenwirken mit dem Wachstumshormon Somatropin und dem Wachstumsfaktor Somatomedin C (IGF-1) verantwortlich ist. Verringert sich die Menge an bioverfügbarem Testosteron, verringert sich zwangsläufig auch die Fähigkeit zum Aufbau von Muskelmasse, und es bildet sich stattdessen vermehrt Fettmasse.

Eine Zunahme des metabolisch hochaktiven Viszeralfetts führt zur verstärkten Bildung von Leptin und proinflammatorischen Zytokinen. Während Leptin die Insulin- und Kortisolsekretion hemmt, verringern Zytokine die Funktion der Leydig-Zellen, was wiederum eine Verringerung der Testosteronproduktion bewirkt.

Diese Wechselwirkung zwischen Testosteronmangel und Viszeralfett lässt einen regelrechten Teufelskreis entstehen – der Testosteronmangel fördert die Bildung viszeralen Fettgewebes, das mit seiner hohen metabolischen Aktivität wiederum die Produktion von Testosteron hemmt und damit den bestehenden Testosteronmangel stützt. Zusätzlich weist jegliches Fettgewebe hohe Konzentrationen von Aromatase auf, die Testosteron in Östradiol metabolisiert. Östradiol hemmt die Testosteronproduktion über ein negatives Feedback an die Steuerzentren in Hypothalamus und Hypophyse.

© Schattauer 2016

Das aus der Praxis nur zu gut bekannte Problem einer oft nicht langfristig wirksamen Reduktion von Übergewicht bei adipösen Patienten kann daher in diesem Teufelskreis eine plausible Erklärung finden, sofern ein Hypogonadismus vorliegt.

Die unheilvolle gegenseitige Verstärkung von Hypogonadismus und Viszeralfett kann über eine Testosteron-Therapie (TTh) aufgehoben werden. Durch die Rückführung des Testosteronserumspiegels in den Normalbereich werden Abbau von Fettmasse und Aufbau von Muskelmasse gefördert. Die beginnende Gewichtsreduktion sowie davon unabhängige psychotrope Effekte des Testosterons führen zu höherer Vitalität, Energie und vermehrter körperlicher Betätigung. Der Grundumsatz wird durch Zuwachs an Muskelmasse und physische Aktivität erhöht und unterstützt die Gewichtsreduktion. Durch diese Kopplung der körperlichen und mentalen Lebensumstellung kann ein nachhaltiger Gewichtsverlust erreicht werden.

Testosteronmangel – Diagnose und Behandlung

Prävalenz

Als Folge des natürlichen Alterungsprozesses sinkt beim Mann die Produktion von Androgenen, insbesondere von Testosteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA). Im Gegensatz zum Klimakterium der Frau, das von einem relativ raschen Hormonabbau gekennzeichnet ist, findet beim Mann diese hormonelle Veränderung langsam und stetig ab der dritten bis vierten Lebensdekade statt. In longitudinalen Studien wie der Massachusetts Male Aging Study (MMAS) zeigte sich eine jährliche Abnahme des Gesamttestosteronspiegels von etwa 1 bis 2 %. Die Abnahme an freiem Testosteron war mit jährlich 2,5 bis 3 % dabei noch stärker ausgeprägt, da parallel zum Absinken des Gesamttestosteronspiegels der Gehalt an SHBG stetig zunimmt (2, 30).

Für die Prävalenz von symptomatischem Hypogonadismus liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Daten der European Male Aging Study (EMAS) mit einer Population von 3 369 Männern ergaben eine durchschnittliche Prävalenz von 2,1 %, beginnend mit 0,1 % in der Altersklasse 40 bis 49 Jahre und ansteigend bis zu 5,1 % in der Altersklasse 70 bis 79 Jahre (34). Eine Querschnittanalyse der EMAS-Daten nach Kategorisierung in die unterschiedlichen Arten von Hypogonadismus zeigte sogar deutlich höhere Prävalenzen von 2,8 % ansteigend bis zu 21,1 % für den Fall eines so genannten kompensierten Hypogonadismus, der durch noch normale Testosteronspiegel, aber erhöhte kompensatorische LH-Werte gekennzeichnet ist (28).

Aus den Untersuchungsdaten des Boston Area Community Health Survey (BACHS) mit 1 475 Teilnehmern wurde eine durchschnittliche Prävalenz von 5,6 % mit altersabhängiger Zunahme bis hin zu 18,4 % bei den über 70-Jährigen bestimmt (1). In der norddeutschen Study of Health in Pomerania (SHIP) mit 1 490 Teilnehmern wurde eine Prävalenz von 10,4 % ermittelt (17).

In allen genannten Studien wurden die Probanden randomisiert aus dem jeweiligen Einzugsgebiet eingeschlossen. Die genannten Prävalenzen beziehen sich damit auf eine durchschnittliche männliche Bevölkerung mit unterschiedlichem Gesundheitszustand. Betrachtet man allerdings männliche Adipositas-Patientengruppen mit chronischen Krankheiten wie dem metabolischen Syndrom und/oder Typ-2-Diabetes, so findet man eine deutlich erhöhte Prävalenz von Hypogonadismus von bis zu 60 % (9, 20). Eine Bestätigung dieser Korrelation findet man in der Analyse der SHIP-Daten, in der eine signifikante Assoziation zwischen den Risikofaktoren Adipositas, metabolisches Syndrom, Dyslipidämie, Diabetes und der Inzidenz eines Testosteronmangels gezeigt werden konnte (17). Die gesunde Subpopulation, die zu Studienbeginn keine der genannten Risikofaktoren aufwies und zudem auch während des Studienverlaufs nicht übergewichtig wurde, hatte dagegen konstante Testosteronwerte über die gesamte Studiendauer.

Normwerte und Leitlinien

Normwerte für Testosteron wurden im Kontext der Framingham Heart Study, einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie der Herz-Kreislauf-Epidemiologie, der EMAS und der Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) bestimmt und validiert und haben Eingang in die heutigen Leitlinien gefunden. Die Untergrenzen für den Normalbereich liegen danach bei 12,1 nmol/l (ca. 3,5 ng/ml) für Gesamttestosteron und 243 pmol/l (ca. 70 pg/ml) für freies Testosteron (7). Leider weisen auch heute noch viele Labors deutlich niedrigere Referenzwerte aus, wodurch die Diagnose oft erschwert wird.

Aktuelle Leitlinien zur Diagnose, Behandlung und Kontrolle von Hypogonadismus stammen u.a. von der European Association of Urology (EAU) und der International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) (11, 21). Eine etwas ältere Version der EAU-Leitlinie liegt in deutscher Übersetzung unter dem Titel „Leitlinie Männlicher Hypogonadismus“ vor (10). In beiden Leitlinien werden die kausale Verknüpfung zwischen Hypogonadismus und Adipositas und die positiven Effekte einer indizierten TTh hervorgehoben.

Diagnostik

Die Diagnose für einen männlichen Hypogonadismus basiert auf einem konstant niedrigen Testosteronspiegel in Verbindung mit klinischen Symptomen und Anzeichen, als deren häufigste Vertreter viszerale Fettleibigkeit, Verringerung der Libido und der sexuellen Aktivität, erektile Dysfunktion und Abnahme von Energie und Vitalität zu nennen sind (10).

Für die Diagnosestellung werden nach den Vorgaben der „Leitlinie Männlicher Hypogonadismus“ zunächst die klinischen Symptome in der Anamneseerhebung erfasst und evaluiert. Die anschließende körperliche Untersuchung umfasst die Bestimmung des Bauchumfangs und des Body-Mass-Index (BMI), eine Untersuchung auf Gynäkomastie, eine strukturelle Untersuchung von Penis und Hoden sowie eine digitale Rektaluntersuchung der Prostata, ggf. beim Urologen. Die Labor-Bestimmung des Gesamttestosterons erfolgt morgens. Empfohlen wird die Wiederholung der Messung nach 1–2 Wochen. Zur Validierung der Laborergebnisse sollte in Zweifelsfällen das SHBG bestimmt und der Wert für freies Testosteron berechnet werden (14).

© Schattauer 2016

Die Indikation für eine TTh wird bei entsprechenden klinischen Symptomen, Testosteronwerten unterhalb des Normbereichs und dem Ausschluss von Kontraindikationen gestellt. Wesentliche Kontraindikationen sind Prostata- und Mammakarzinom bzw. ein entsprechender Verdacht, Polyzythämie, Kinderwunsch, hochgradige unbehandelte benigne Prostatahyperplasie und eine hochgradige unbehandelte Schlafapnoe (10, 24).

Behandlungsoptionen

Für eine TTh stehen in Deutschland i.m., p.o. oder perkutan zu applizierende Präparate zur Verfügung (8, 10, 24, 35). Für die orale Administration wird zwei- bis dreimal täglich eine Kapsel mit dem Wirkstoff Testosteronundecanoat verabreicht. Nachteile sind hier die kurze Halbwertszeit und eine von fetthaltiger Begleitnahrung abhängige Bioverfügbarkeit, die damit große inter- und intraindividuelle Schwankungen aufweist, so dass diese Form als obsolet anzusehen ist. Bei transdermalen Präparaten wird der Wirkstoff Testosteron in verschiedenen Konzentrationen in Form von Gel oder Hautpflaster angeboten. Beide Applikationsarten sind für den Patienten einfach zu handhaben. Ein konstanter Testosteronspiegel wird allerdings nur bei voller Einhaltung der Applikationsvorschrift (regelmäßig einmal täglich) erreicht. Als Nebenwirkung können Hautirritationen an der Applikationsstelle auftreten, zudem besteht das Risiko einer Wirkstoffübertragung an Dritte.

Für eine i.m.-Applikation stehen verschiedene Testosteronderivate (Ester) zur Verfügung, die je nach Präparat alle 10 bis 14 Tage (Testosteronenanthat) oder als Depot alle 10 bis 14 Wochen (Testosteronundecanoat) verabreicht werden. Bei den Kurzzeit-Injektionen kommt es innerhalb eines Injektionsintervalls zu erheblichen Schwankungen zwischen anfangs sehr hohen und am Ende niedrigen Serumspiegeln, die nicht selten beim Patienten Stimmungsschwankungen hervorrufen. Bei der vierteljährlichen Depot-Spritze werden dagegen konstante Testosteronspiegel erreicht, und die Compliance ist hervorragend und unter vollständiger Kontrolle des behandelnden Arztes, da die Injektionen in der Arztpraxis verabreicht werden.

Testosteron-Therapie (TTh)

Das Ziel einer TTh ist die Wiederherstellung physiologischer Testosteronserumspiegel im Normbereich, um damit die biochemischen Prozesse mit androgen-abhängigen Funktionen zu normalisieren. Bei adipösen Patienten erbrachte eine Reihe von Studien bemerkenswerte Resultate zur gewünschten Gewichtsreduktion und der damit einhergehenden Reduktion von Begleiterkrankungen.

TTh und Gewichtsreduktion

Mit unterschiedlichen Studienansätzen konnten signifikante und vor allem nachhaltige Gewichtsreduktionen bei Adipositas-Patienten gezeigt werden (8, 12, 23, 26, 29). Die Gewichtsreduktion unter TTh wird vornehmlich über anthropometrische Kennzahlen berichtet.

So konnte in einer prospektiven 5-Jahresstudie an 20 hypogonadalen Männern mit Adipositas und metabolischem Syn-

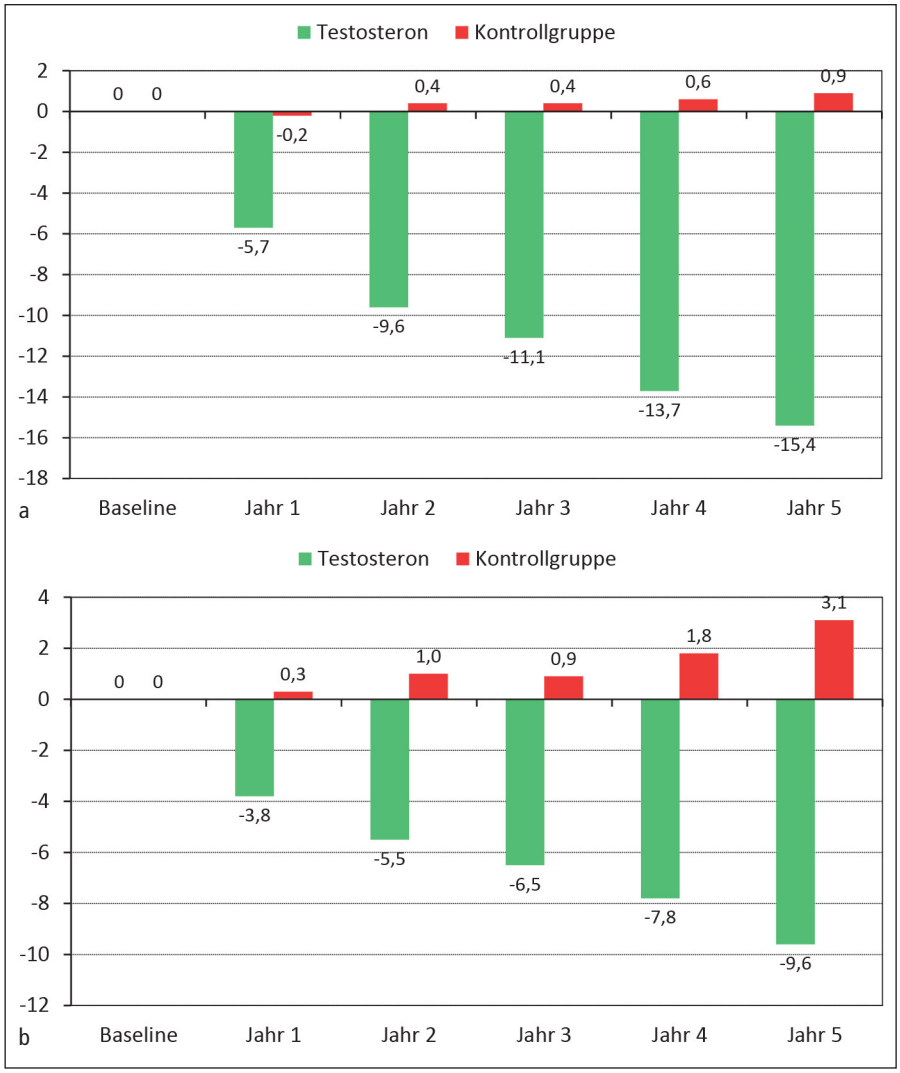

Abb. 1 **a.** Änderung des Gewichts (kg) bei 40 hypogonadalen adipösen Männern mit metabolischem Syndrom über 5 Jahre mit (n=20) und ohne (n=20) Behandlung mit i.m. Testosteronundecanoat (modifiziert nach [13]). **b.** Änderung des Bauchumfangs (cm) bei 40 hypogonadalen adipösen Männern mit metabolischem Syndrom über 5 Jahre mit (n=20) und ohne (n=20) Behandlung mit i.m. Testosteronundecanoat (modifiziert nach [13]).

© Schattauer 2016

drom unter TTh eine signifikante Senkung der anthropometrischen Parameter gezeigt werden (Bauchumfang –10 cm; Gewicht –15 kg; BMI –3 kg/m²) (12). In der Kontrollgruppe von adipösen, hypogonadalen Männern ohne TTh zeigten alle drei Parameter Zunahmen (▶ Abb. 1a und b).

Aus den gepoolten Daten von zwei deutschen Registerstudien mit insgesamt 411 hypogonadalen, adipösen Männern unter TTh über einen Zeitraum von acht Jahren konnte über eine Vergleichsanalyse gezeigt werden, dass die Wirksamkeit der TTh mit zunehmendem Adipositas-Grad noch ausgeprägter wird. Die Reduktion der anthropometrischen Parameter wurde berechnet für Adipositas-Klasse I (Gewicht –17 kg; Bauchumfang –11 cm; BMI –6 kg/m²), Adipositas-Klasse II (Gewicht –25 kg; Bauchumfang –14 cm; BMI –8 kg/m²) und Adipositas-Klasse III (Ge-

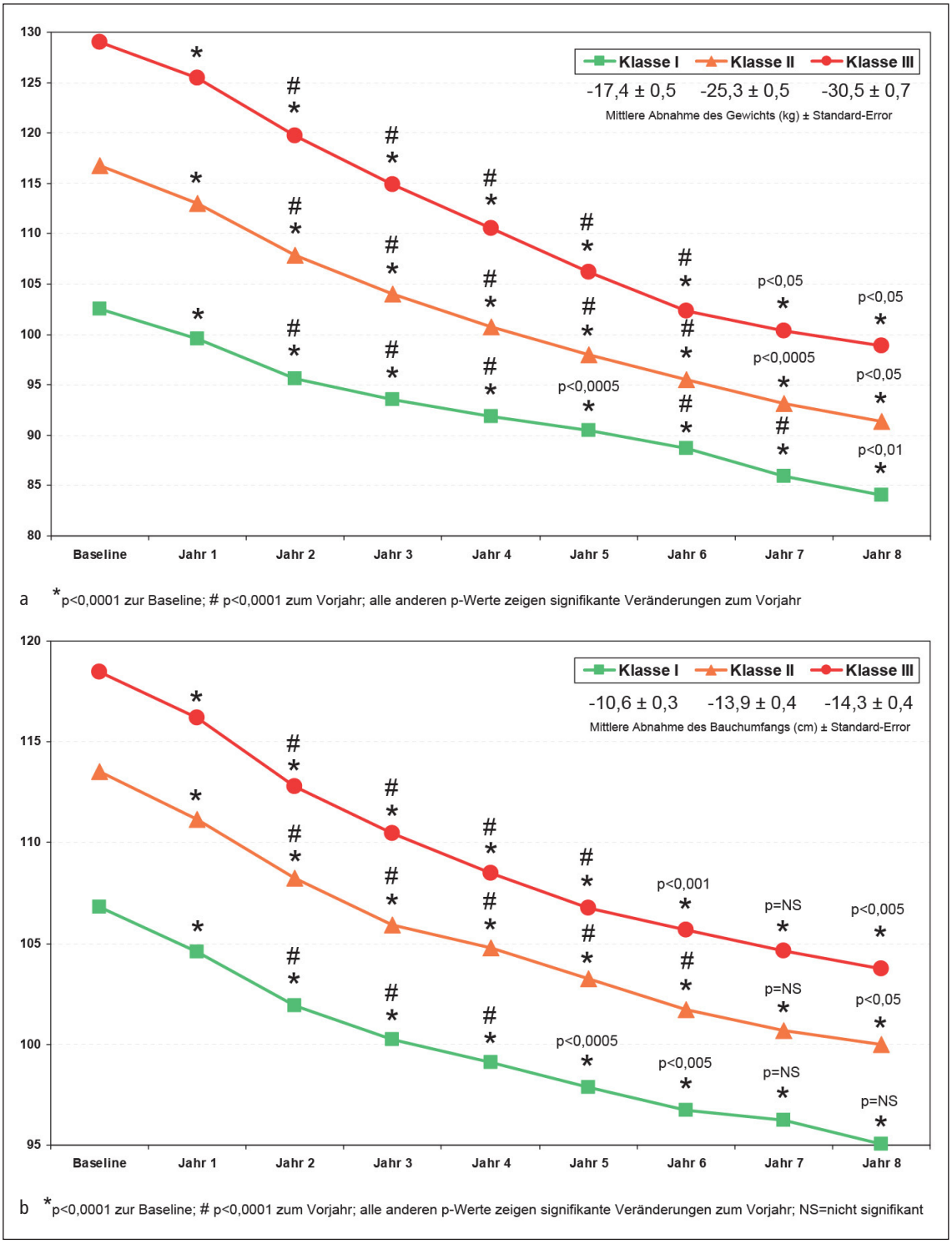

Abb. 2
a. Gewicht (kg) bei 411 hypogonadalen adipösen Männern unter Behandlung mit 3-Monats-Injektionen von Testosteronundecanoat über 8 Jahre: Klasse I (BMI 30–34,4 kg/m², n=214), Klasse II (BMI 35–39,9 kg/m², n=150), Klasse III (BMI ≥40 kg/m², n=47) (modifiziert nach [26]).
b. Bauchumfang (cm) bei 411 hypogonadalen adipösen Männern unter Behandlung mit 3-Monats-Injektionen von Testosteronundecanoat über 8 Jahre (modifiziert nach [26]).

© Schattauer 2016

wicht –31 kg; Bauchumfang –14 cm; BMI –10 kg/m²) (26). Nur 4 von 411 Patienten (alle in der Adipositas-Klasse I) verloren kein Gewicht (▶ Abb. 2a und 2b).

In einer 30-wöchigen Studie erhielten 30 Männer mit Adipositas, Hypogonadismus und metabolischem Syndrom eine TTh zusammen mit Metformin, während die Kontrollgruppe nur Metformin erhielt. Die medikamentöse Behandlung wurde durch eine Lifestyle-Intervention begleitet. In der Gruppe mit TTh wurden signifikante Reduktionen bezüglich Gewicht (–13 %), Bauchumfang (–15 %) und BMI (–11 %) erreicht, während in der Kontrollgruppe die Veränderungen dieser Größen maximal 2 % betrugen (23) (▶ Abb. 3).

In allen drei Studien wurde die Behandlung mit der 3-Monats-Depot-Injektion durchgeführt. Damit war eine 100%ige Adhärenz auch über den Zeitraum von 8 Jahren gewährleistet, da jede Injektion in der Arztpraxis verabreicht und dokumentiert wurde. Im Gegensatz zu der 30-wöchigen Studie wurden bei den beiden Langzeitstudien über 5 bzw. 8 Jahre keine Lifestyle-Interventionen angeboten. Es ist aber nicht auszuschließen, dass es durch die o.g. psychotropen Effekte des Testosterons zu einer Erhöhung der physischen Aktivität kam.

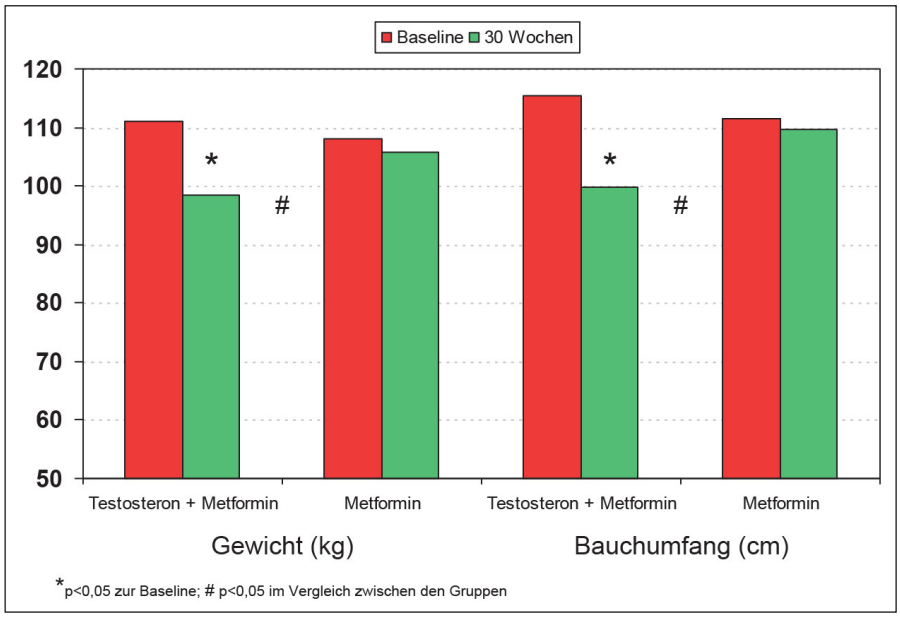

Abb. 3 Gewicht (links) und Bauchumfang (rechts) bei 60 hypogonadalen adipösen Männern vor und nach 30 Wochen Kombination von Metformin 1 000 mg BID und Lifestyle-Intervention mit (n=30) und ohne (n=30) zusätzliche Behandlung mit i.m. Testosteronundecanoat (modifiziert nach [23]).

TTh und metabolische Parameter

Adipositas und Hypogonadismus sind oft nur ein Teil der Gesamterkrankung. Chronische Krankheiten wie Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankungen können zusätzliche Risikofaktoren darstellen. Insbesondere auch für diese Patienten bringt die Rückführung des Testosteronspiegels in den Normbereich den Vorteil, dass die metabolischen Parameter und damit die Risikofaktoren signifikant verbessert werden.

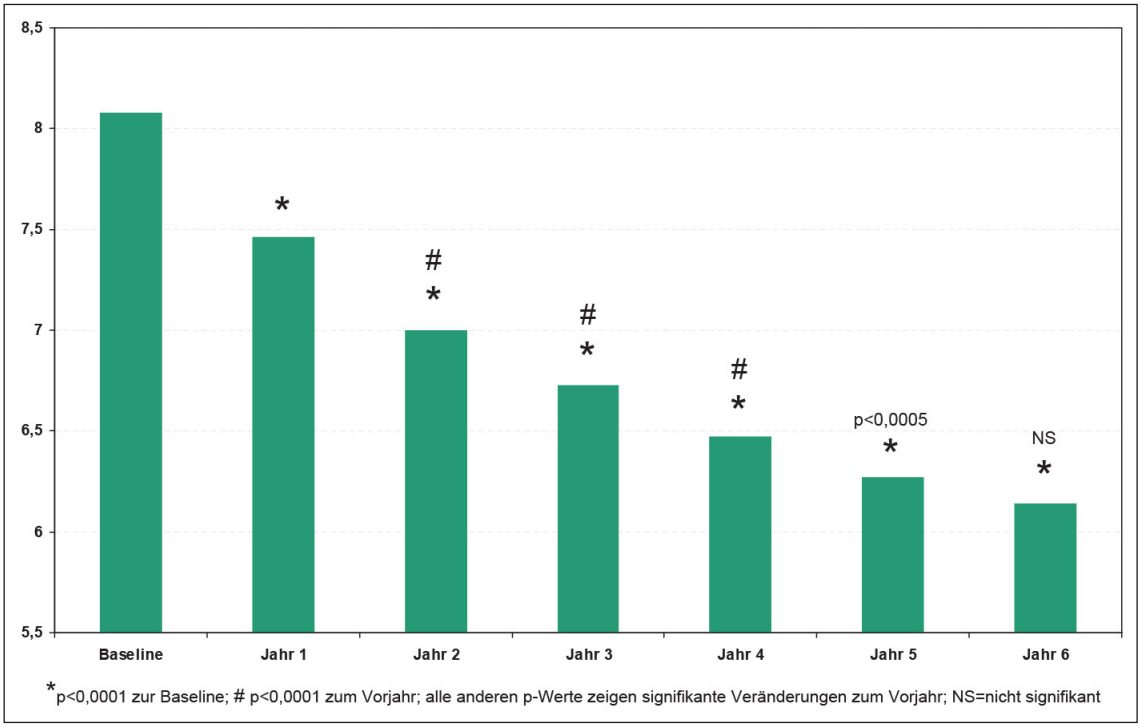

Abb. 4 HbA_{1c} (%) bei 156 hypogonadalen adipösen Männern mit Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit 3-Monats-Injektionen von Testosteronundecanoat über 6 Jahre. Die mittlere Reduktion des HbA_{1c} nach 6 Jahren betrug –1,93 % (modifiziert nach [15]).

© Schattauer 2016

Bei Typ-2-Diabetikern wird Hypogonadismus mit einer Prävalenz von bis zu 60% berichtet (9). Aufgrund des pathophysiologischen Zusammenhangs zwischen Diabetes, Adipositas und Hypogonadismus sollte daher bei adipösen Diabetikern stets die Möglichkeit eines Hypogonadismus bedacht werden. Neben der Regulierung der anthropometrischen und metabolischen Parameter profitieren diabetische Patienten insbesondere hinsichtlich der diabetischen Parameter HbA_{1c} und Nüchternblutzucker, die unter einer TTh drastisch gesenkt und in den Normbereich zurückgeführt werden können. Dies konnte eindrucksvoll in einer gepoolten Subgruppenanalyse der deutschen Registerstudien gezeigt werden, in der bei 156 adipösen Diabetikern der HbA_{1c} innerhalb von 6 Jahren kontinuierlich von 8,1% auf 6,1% sank (15) (▶ Abb. 4).

In einer kontrollierten 5-Jahresstudie wurden 20 hypogonadale Adipositas-Patienten mit metabolischem Syndrom und/oder Typ-2-Diabetes einer TTh unterzogen (12, 13). Im Beobachtungszeitraum war eine ganz erhebliche Verbesserung des Lipid-

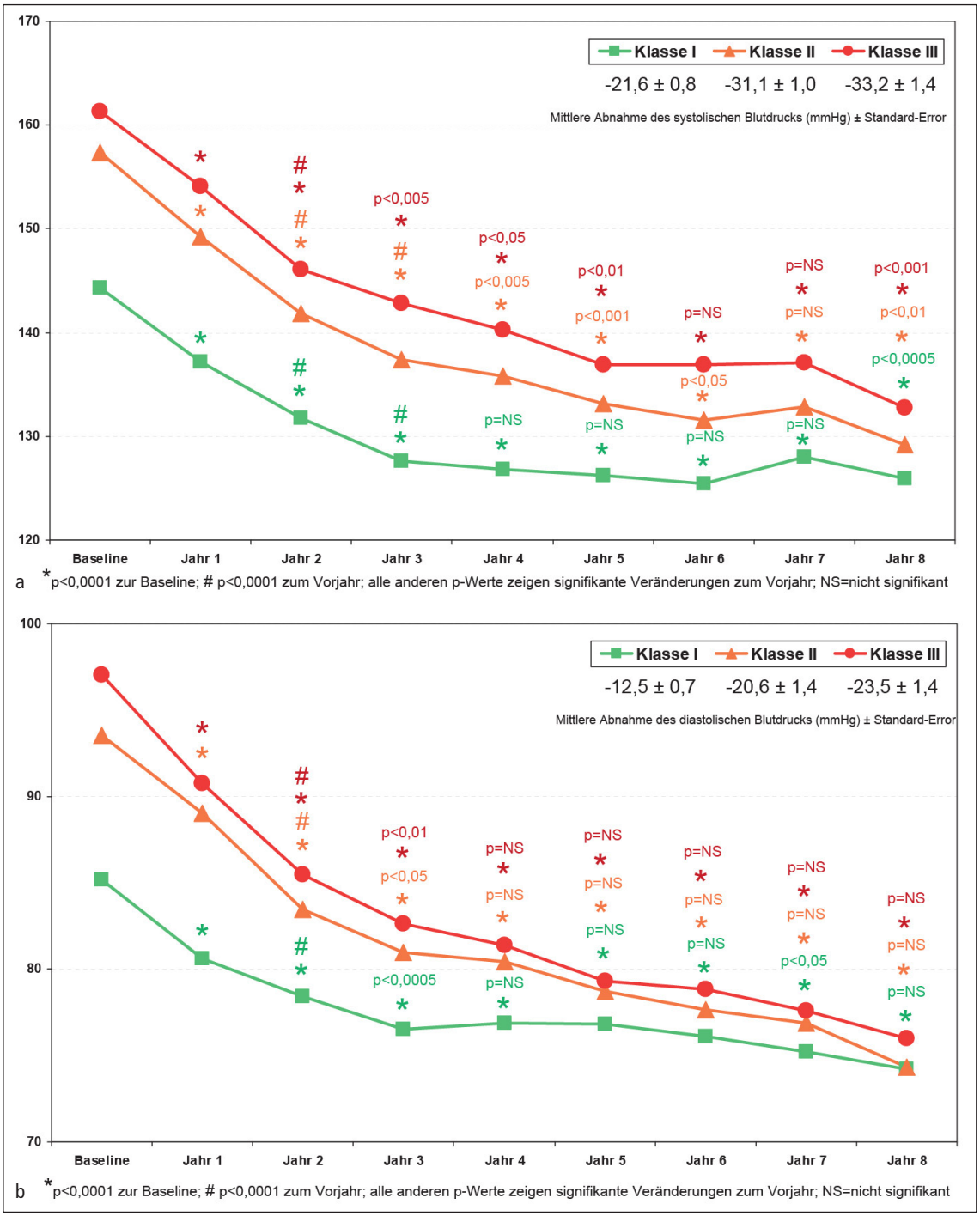

Abb. 5
a. Systolischer Blutdruck (mmHg) bei 411 hypogonadalen adipösen Männern unter Behandlung mit 3-Monats-Injektionen von Testosteronundecanoat über 8 Jahre (modifiziert nach [26]).
b. Diastolischer Blutdruck (mmHg) bei 411 hypogonadalen adipösen Männern unter Behandlung mit 3-Monats-Injektionen von Testosteronundecanoat über 8 Jahre (modifiziert nach [26]).

© Schattauer 2016

Profils zu verzeichnen mit einer Senkung des Gesamtcholesterin/HDL-Quotienten vom Ausgangswert 5 auf den Endwert 2,1. Systolischer und diastolischer Blutdruck sanken um 23 bzw. 17 mmHg. Die HbA_{1c}-Werte sanken um 1,6 %. In der Kontrollgruppe konnten für diese Parameter dagegen nur Schwankungen um den Basiswert festgestellt werden.

In einer 8-Jahres-Analyse der o.g. Registerstudien mit 411 hypogonadalen Männern der Adipositas-Klassen I bis III konnten signifikante Effekte der TTh auf das Lipidprofil, HbA_{1c} und Blutdruck gezeigt werden (26). Der LDL-Wert sank im Beobachtungszeitraum von 4,1 auf 2,5 mmol/l (Adipositas-Klasse I) bzw. von 4,5 auf 2,9 mmol/l (Adipositas-Klasse II) bzw. von 5,0 auf 3,1 mmol/l (Adipositas-Klasse III). Der HDL-Spiegel stieg in allen drei Adipositas-Klassen um ca. 0,5 mmol/l. Das Verhältnis Gesamtcholesterin/HDL, das als Risikofaktor für die Ausbildung kardiovaskulärer Erkrankungen gilt, verbesserte sich in allen drei Adipositas-Klassen signifikant mit einer Verringerung zwischen –3,7 und –3,1. Für HbA_{1c} wurde eine Senkung von 6,7 % auf 5,4 (Adipositas-Klasse 1) bzw. von 7,5 auf 5,8 % (Adipositas-Klasse II) bzw. von 7,6 auf 5,7 % (Adipositas-Klasse III) beobachtet. Systolischer und diastolischer Blutdruck sanken im Beobachtungszeitraum in allen drei Adipositas-Klassen in den normalen bzw. sogar optimalen Bereich (▶ Abb. 5a und 5b).

Eine weitergehende Verifizierung und Verdeutlichung der genannten Ergebnisse wurde mit einer Subgruppenanalyse erreicht, für die aus der Population der zwei deutschen Registerstudien 77 hypogonadale Männer mit kardiovaskulärer Vorerkrankung unter TTh ausgewertet wurden (16). Im Laufe des 8-jährigen Beobachtungszeitraums waren für diese Subgruppe nachhaltige Verbesserungen der kardiometabolischen Parameter wie Lipidprofil, Blutzucker, Blutdruck, Puls und Blutdruckamplitude, einem Maß für die Elastizität der Gefäße, noch stärker ausgeprägt. Das Verhältnis Gesamtcholesterin/HDL sank hier auf 2,6; die HbA_{1c}-Werte sanken auf 5,7 %. Zudem traten während der gesamten Beobachtungsdauer keinerlei schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall oder Herzinfarkt auf.

In einer anderen Studie mit hypogonadalen Männern mit hochgradigen Koronarerkrankungen (Stenose über 70 %) zeigte die TTh sogar gegenüber der Kontrollgruppe eine Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Tod (4).

Therapiedauer und Compliance

Unter TTh stellen sich die gewünschten Behandlungserfolge langsam, aber nachhaltig ein. Voraussetzung für den Behandlungserfolg ist neben der korrekten Dosis auch die Dauer der Behandlung. Gerade in Bezug auf eine Gewichtsreduktion bei adipösen hypogonadalen Männern ist zu berücksichtigen, dass die physiologische Wirkung der veränderten Körperzusammensetzung mit der psychologisch gesteuerten Lebensumstellung einhergeht. Das erfordert Kontinuität und Zeit. Die verschiedenen Auswirkungen der TTh machen sich unterschiedlich schnell in Wochen- bzw. Monatszeitspannen bemerkbar. Da unter TTh der Körper Fettmasse abbaut, aber gleichzeitig Muskelmasse aufbaut, wird in den ersten Monaten der Therapie oft keine Gewichtsreduktion oder sogar eine leichte Gewichtszunahme beobachtet (25).

In der 8-Jahres-Studie, die in zwei urologischen Praxen in Deutschland durchgeführt wurde und weiter fortgeführt wird, betrug der durchschnittliche Gewichtsverlust nach eineinhalb Jahren (ohne Lifestyle-Intervention) lediglich 5 %. Unter TTh erfolgt also eine allmähliche, aber nachhaltige Gewichtsabnahme, die idealerweise durch diätetische und Bewegungsprogramme ergänzt werden sollte. Mit einer entsprechenden Erläuterung sind die Patienten aber über einen langen Zeitraum hinweg motivierbar, und die nachfolgenden Gewichtsabnahmen können dann die psychische Veränderung und Umstellung der Lebensweise unterstützen. Die psychotropen Effekte, die durch die Normalisierung des Testosteronserumspiegels ausgelöst werden, können sich dabei verstärkend auf die psychische Umstellung des Patienten auswirken.

Die Fähigkeit zum Aufbau von Muskelmasse ist abhängig vom Testosteronserumspiegel, und daher spielt die Dosis der Testosterongabe eine entscheidende Rolle. Die Abhängigkeit der Zunahme an Muskelmasse von der Testosteron-Dosis konnte in einer 20-wöchigen Vergleichsstudie mit aufsteigenden Dosisgruppen eindrucksvoll gezeigt werden (6). Intramuskulär werden i.d.R. deutlich höhere Testosteronwerte erreicht als mit transdermalen Präparaten, so dass i.m. Präparate hier einen entscheidenden Vorteil haben. So konnte in einer 18-monatigen Studie nach Verabreichung von Gel-Präparaten nur eine Zunahme von 1,3 kg Muskelmasse erreicht werden (5). Mit der vierteljährlichen Depot-Spritze dagegen konnte in einem Jahr ein Zuwachs von 4,2 kg (27) bzw. 4,8 kg Muskelmasse (3) erzielt werden.

Naturgemäß ist die Compliance eine unabdingbare Basis für einen nachhaltigen Erfolg einer TTh. Orale und transdermale Präparate haben dabei den Nachteil, eine tägliche Verabreichung relativ zeitgenau zu erfordern (8). Die Einhaltung dieser Vorgabe liegt in der Hand des Patienten und ist vom behandelnden Arzt nicht beeinflussbar. Außerdem scheint gerade bei adipösen Patienten die Absorption transdermal applizierten Testosterons beeinträchtigt zu sein. So erzielten in einer amerikanischen Studie nur 54 % mit verschiedenen Gelen behandelte adipöse Männer Testosteronwerte im Normalbereich (33).

Bei i.m. Präparaten dagegen liegt die Beurteilung der Compliance ganz in der

Fazit

Unter einer TTh können bei hypogonadalen Männern mit Adipositas die anthropometrischen Parameter kontinuierlich und nachhaltig verbessert werden. Bemerkenswert ist dabei vor allem die Kontinuität der Gewichtsreduktion, die über Beobachtungszeiträume von bis zu acht Jahren gezeigt werden konnte. Zudem führt die TTh zu einer Rückführung der metabolischen Parameter in Richtung Normbereich – in Hinblick auf die häufige Kombination von Adipositas, Diabetes, metabolischem Syndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wesentlich für eine Verbesserung des Gesundheitszustands.

© Schattauer 2016

Hand des Arztes. Das ist ein deutlicher Vorteil für die Evaluierung des eintretenden oder gar fehlenden Behandlungserfolgs. Eine Depotspritze erfordert darüber hinaus nur alle 12 Wochen einen Arztbesuch. Der Patient kann sich damit weniger krank fühlen und leichter eine Eigenverantwortlichkeit für seine Lebensumstellung entwickeln.

Literatur

1. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007; 92 (11): 4241–4247.
2. Araujo AB, Wittert GA. Endocrinology of the aging male. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 25 (2): 303–319.
3. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, Spera G. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-months, randomized, double-blind, placebo-controlled study. The Journal of Sexual Medicine 2010; 7: 3495–3503
4. Bair TL, May H, Le VT, Lappe D, Anderson J, Muhlestein J. Clinical effects of testosterone supplementation among hypo-androgenic men with preexisting severe coronary artery disease: the intermountain heart collaborative study. Journal of the American College of Cardiology 2016; 67 (13_S): 2097.
5. Behre HM, Tammela TLJ, Arver S, Tolrá JR, Bonifacio V, Lamche M, Kelly J, Hiemeyer F, Giltay EJ, Gooren LJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. The Aging Male 2012; 15 (4): 198–207.
6. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Mac RP, Lee M, Yarasheski KE, Sinha-Hikim I, Dzekov C, Dzekov J, Magliano L, Storer TW. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; 90 (2): 678–688.
7. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, Wang PY, Nielson C, Wu F, Tajar A, Labrie F, Vesper H, Zhang A, Ulloor J, Singh R, D'Agostino R, Vasan RS. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96 (8): 2430–2439.
8. Corona G, Maseroli E, Maggi M. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism. Expert Opinion of Pharmacotherapy 2014; 15 (13): 1903–1926.
9. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 89: 5462–5468.
10. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W. Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2013; 10 (5–6): 279–292.
11. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. Guidelines on male hypogonadism. EAU Guidelines 2015.
12. Francomano D, Ilacqua A, Bruzziches R, Lenzi A, Aversa A. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome. Urology 2014; 83 (1): 167–174.
13. 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. International Journal of Endocrinology 2014; 2014: Article ID 527470.
14. Free & bioavailable testosterone calculator. http://www.issam.ch/freetesto.htm
15. Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with "diabesity": results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. International Journal of Endocrinology 2014; 2014: Article ID 683515.
16. Haider A, Yassin A, Haider KS, Doros G, Saad F, Rosano GMC. Men with testosterone deficiency and a history of cardiovascular diseases benefit from long-term testosterone therapy: observational, real-life data from a registry study. Vascular Health and Risk Management 2016; 12: 251–261.
17. Haring R, Ittermann T, Völzke H, Krebs A, Zygmunt M, Felix SB, Grabe HJ, Nauck M, Wallaschofski H. Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania. The Aging Male 2010; 13 (4): 247–257.
18. Jockenhövel F. Androgenmangel des älteren Mannes – Was bringt die Testosteron-Substitution? Deutsche Medizinische Wochenschrift 2001; 126 (9): 247–252.
19. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. Obesity Reviews 2015; 16: 581–606.
20. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. Diabetes Care 2004; 27 (5): 1036–1041.
21. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. The Aging Male 2015; 18 (1): 5–15.
22. Mock K, Lunglmayr G. Androgene und Östrogene beim alternden Mann. Journal für Urologie und Urogynäkologie 1999; 6 (S2): 5–9.
23. Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS, Smirnova VO, Khripaeva VJ. Effects of testosterone replacement therapy on cardio-metabolic, hormonal and anthropometric parameters in obese hypogonadal men with metabolic syndrome. Obesity 2015; 1(2): doi http://dx.doi.org/10.16966/2380–5528.108
24. Paasch U, Glander HJ, Stolzenburg JU. Andrologische Testosteronersatztherapie. Der Urologe 2009; 48 (1): 79–87.
25. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. Eur J Endocrinol 2011; 165: 675–685.
26. Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity class I-III: observational data from two registry studies. Int J Obes 2016; 40: 162–170.
27. Svartberg J, Agledahl I, Figenschau Y, Sildnes T, Waterloo K, Jorde R. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. Int J Impotence Research 2008; 20: 378–387.
28. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean MEJ, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FCW, EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010; 95 (4): 1810–1818.
29. Traish AM, Haider A, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. Int J Clinical Practice 2014; 68 (3): 314–329.
30. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007; 92 (2): 549–555.
31. Vermeulen A. Ageing, hormones, body composition, metabolic effects. World Journal of Urology 2002; 20 (1): 23–27.
32. WHO Europa. Adipositas: Eine Herausforderung für die Europäische Region der WHO. Faktenblatt EURO/13/05. Kopenhagen, Bukarest, 12. September 2005. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/102386/fs1305g.pdf
33. Winter A, Marte A, Kelly M, Funaro M, Schlegel P, Paduch D. Predictors of poor response to transdermal testosterone therapy in men with metabolic syndrome. The Journal of Urology 2014; 191 (4, Supplement): e528.
34. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean MEJ, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. NEJM 2010; 363 (2): 123–135
35. Zitzmann M. Die Therapie des Hypogonadismus des Mannes. Der Internist 2008; 49 (5): 559–569.

 © Schattauer 2016