

Hypogonadismus und Diabetes mellitus

Testosteronmangel und Adipositas als Wegbereiter von Insulinresistenz



Diabetes mellitus – insbesondere als Typ 2 und in Verbindung mit dem metabolischen Syndrom – stellt in zunehmendem Maße auch für den Urologen ein Problem dar. Die Zahl der Patienten mit Störungen des Glukose- und Insulinstoffwechsels, bei denen zugleich eine erektile Dysfunktion besteht, die unter den Symptomen eines Hypogonadismus leiden, oder bei denen weitere urologische Komplikationen auftreten, steigt ständig. Insulinresistenz ist ein wesentliches Merkmal des Diabetes mellitus Typ 2. Sie geht dem manifesten Diabetes vielfach um Jahre voraus und hat ihre Ursachen vor allem in Übergewicht und Bewegungsmangel. Andererseits steht Adipositas – insbesondere viszerale Adipositas – bei Männern signifikant in Verbindung mit einem niedrigen Serum-Testosteronspiegel und Insulinresistenz. Die damit verbundene inverse Beziehung zwischen Testosteron und Insulinresistenz wird höchstwahrscheinlich durch das Körperfett vermittelt. Bei einer Veränderung der Körperzusammensetzung in Verbindung mit einer Gewichtsreduktion können die Insulinresistenz und die Blutzuckerkontrolle positiv beeinflusst werden. Bei hypogonadalen Patienten ist der Testosteronausgleich hierfür unabdingbare Voraussetzung.

Aus Befunden über Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und endogenen Sexualhormonen lässt sich auf eine geschlechtsspezifische Ätiologie von Störungen des Glukose- und Insulinstoffwechsels schließen. Das zeigt sich auch darin, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Diesbezüglich kommt insbesondere dem Serum-Testosteron und dem Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG) eine Rolle zu. So besteht bei Männern eine signifikante Verbindung zwischen einem niedrigen Serum-

Testosteronspiegel, Insulinresistenz und Adipositas [1, 2].

Viszerale Adipositas häufigste Ursache für Insulinresistenz

Viszerales Fettgewebe ist metabolisch höchst aktiv. Via Portalkreislauf fluten in der Leber freie Fettsäuren an, durch die die hepatische Insulinbindung und -aufnahme herabgesetzt, die Glukoneogenese stimuliert und die Insulinresistenz erhöht wird. In der Folge nehmen der Insulinpiegel und die Insulinresistenz systemisch zu [2].

Tchernof et al. (1995) fanden Indizien dafür, dass bei Männern die Beziehung zwischen Androgenspiegeln und plasmatischen Indices der Glukose-Insulin-Homöostase im Wesentlichen durch das Gesamtkörperfett und das viszerale Fettgewebe zustandekommt [3]. Tsai et al. (2004) bestätigten das und ermittelten, dass die inverse Beziehung zwischen Testosteron und Insulinresistenz unabhängig von SHBG durch das Körperfett vermittelt wird. In einer Querschnittsanalyse von Daten nicht-diabetischer Männer mittleren Alters erwiesen sich die Spiegel an

freiem und biologisch aktivem (nicht an SHBG gebundenem) Testosteron zwar invers mit verschiedenen Indizes der Insulinresistenz korreliert, doch dieser Zusammenhang verlor sich, wenn Korrekturen für regionales und Gesamtfettgewebe vorgenommen wurden [4].

Im Gegensatz zur Insulinresistenz scheint beim Diabetes ein direkter Zusammenhang mit niedrigen Spiegeln an Testosteron zu bestehen. Svartberg et al. (2004) bestimmten im Rahmen der Tromsø-Studie bei 1 419 Männern die Spiegel an Gesamttestosteron und SHBG im Serum sowie die Konzentration an glykosyliertem Hämoglobin (HbA_{1c}). Hierbei ergab sich zwar eine signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten Konzentration an HbA_{1c} wie auch dem Vorliegen eines Diabetes und niedrigen Spiegeln sowohl an Testosteron als auch an SHBG, doch dieser Zusammenhang war unabhängig von den Kovariaten Adipositas und Körperfettverteilung [5].

Prävalenz niedriger Testosteronspiegel bei Insulinresistenz/ Diabetes mellitus

Ding et al. publizierten 2006 einen systematischen Review und Metaanalysen aus 43 Querschnitts- und prospektiven Studien zum Zusammenhang zwischen endogenen Sexualhormonspiegeln und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 bei beiden Geschlechtern. In Querschnittstudien lagen die Serum-Testosteronspiegel bei Männern mit Diabetes Typ 2 im Mittel um ca. 0,77 ng/ml niedriger als bei den Kontrollen. Im Gegensatz dazu hatten Diabetikerinnen leicht erhöhte Testosteronspiegel. Aus den prospektiven Studien geht hervor, dass bei Männern mit höheren Testosteronspiegeln (4,49 bis 6,05 ng/ml), das Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln um 42 % niedriger war als bei Männern mit einem niedrigen Testosteronspiegel (Bereich: 2,13 bis 4,47

ng/ml). Auch diesbezüglich bestand tendenziell bei Frauen eine umgekehrte Beziehung [6].

In einer aktuellen australischen Studie hatten 43 % der Männer mit einem Diabetes mellitus Typ 2 einen Spiegel an Gesamttestosteron unter 10 nmol/l und 57 % einen Spiegel an berechnetem freien Testosteron unter 0,23 nmol/l. Bei Männern mit einem Diabetes mellitus Typ 1 waren 20 % anhand ihrer Spiegel an freiem Testosteron als hypogonadal einzustufen. Alterskorrigiert entspricht das etwa der Rate bei Typ-2-Diabetikern. Bei beiden Formen von Diabetes mellitus waren die Spiegel an freiem Testosteron unabhängig mit der Insulinresistenz – berechnet nach der Formel für das Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) – korreliert. Bei Typ-2-Diabetikern traf das auch für Gesamttestosteron zu [7].

In derselben Studie wurde bei einer Untergruppe der Typ-2-Diabetiker auch gezeigt, dass sich der Testosteronspiegel innerhalb eines halben Jahres erhöht, wenn sich durch therapeutische Intervention und/oder einen veränderten Lebensstil die Insulinresistenz bessert.

Klinischer Hypogonadismus bei Männern mit Diabetes mellitus

Von einem klinischen Hypogonadismus ist auszugehen, wenn sowohl ein Testosterondefizit festgestellt wurde, als auch diesbezügliche Symptome wie Sexualstörungen, Müdigkeit, Vitalitätsverlust, unerklärliche körperliche Leistungseinbußen und eine veränderte Stimmungslage vorliegen.

In einer Querschnittsstudie mit 355 Typ-2-Diabetikern wiesen 17 % der Männer einen Spiegel an Gesamttestosteron <8 nmol/l auf und litten an typischen Symptomen eines Testosteronmangels. Als grenzwertig hypogonadal wurden Patienten eingestuft, wenn Symptome bei einem Spiegel an Gesamttesto-

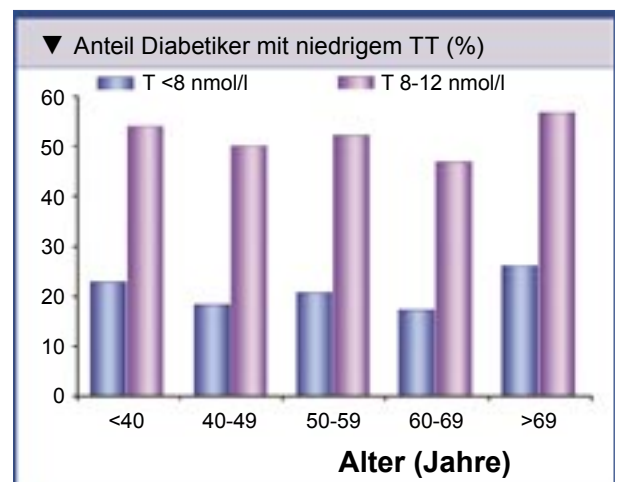


Abb. 1: Anteil der Typ-2-Diabetiker mit niedrigem (< 8 nmol/l) und grenzwertig niedrigem (8–12 nmol/l) Gesamttestosteronspiegel (TT) nach Altersdekaden (Kapoor D, et al. 2007).

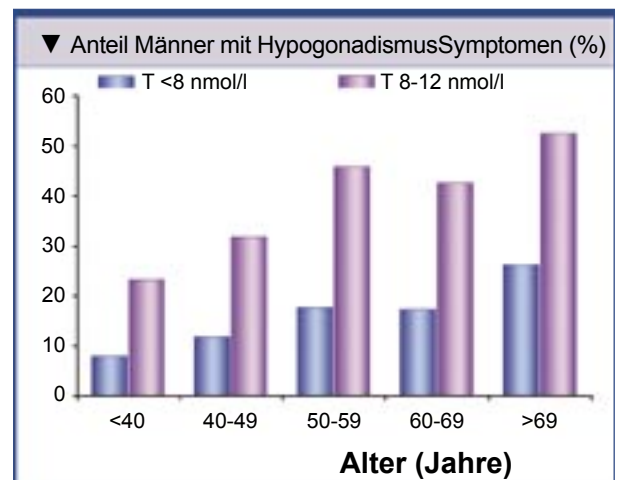


Abb. 2: Anteil der Typ-2-Diabetiker mit niedrigem (< 8 nmol/l) und grenzwertig niedrigem (8–12 nmol/l) Gesamttestosteronspiegel (TT) bei denen Symptome eines Testosteronmangels auftraten nach Altersdekaden (Kapoor D, et al. 2007).

steron zwischen 8 und 12 nmol/l auftraten. Der Anteil der Typ-2-Diabetiker mit niedrigen Testosteronspiegeln in verschiedenen Altersdekaden war zwar ziemlich konstant (Abb. 1), doch mit zunehmendem Alter stellte sich vermehrt ein manifester Hypogonadismus ein (Abb. 2) [8].

Diabetiker als Problempatienten bei erektiler Dysfunktion

Unter den zahlreichen Risikofaktoren für eine erektile Dysfunktion

(ED) wie Alter, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas, koronare Herzerkrankungen, LUTS, Rauchen und Diabetes mellitus ist letzterer einer der wichtigsten. Das Risiko steigt „exponentiell“ mit Fortdauer der Krankheit, einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle und weiteren neurologischen Komplikationen. Nach Daten der Massachusetts Male Aging Study ist die Prävalenz von Erektionsstörungen bei Diabetikern etwa doppelt so hoch wie in der restlichen männlichen Bevölkerung [9]. Neben einer ED können gegebenenfalls auch eine verminderte Libido, Orgasmusstörungen und retrograde Ejakulationen mit Diabetes im Zusammenhang stehen.

Trotz der erstaunlichen Behandlungserfolge bei ED mit modernen Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren gelten Diabetiker mit ED nach wie vor als Problempatienten. Bei Männern mit ungeklärter, schwer therapierbarer ED ergibt sich unter Umständen der Verdacht auf einen bislang nicht diagnostizierten Diabetes mellitus.

Die Untersuchungsergebnisse bei Diabetikern deuten überwiegend darauf hin, dass durch die Degeneration nitriger Nerven im Penis die NO-vermittelte Relaxation der kavernen glatten Muskelzellen verhindert wird. Noch nicht geklärt ist, ob Mikroangiopathien die erektile Funktion direkt oder über die Verursachung von Neuropathien beeinträchtigen.

Verringerung der Insulinresistenz und verbesserte Blutzuckerkontrolle bei Testosteronausgleich

Bei Ausgleich eines Testosteronmangels wird ein endokrines Milieu geschaffen, das die Reduktion des Körperfetts begünstigt. Entsprechend wurden in verschiedenen kleinen Studien günstige Effekte einer Substitutionstherapie bei adipösen Männern

mit niedrigem Spiegel an Gesamttestosteron auf die Insulinsensitivität beobachtet [10, 11].

In einer Placebo-kontrollierten Crossover-Studie ermittelten Kapoor D, et al. (2006), dass es durch Testosteronausgleich bei hypogonadalen Typ-2-Diabetikern zu verminderter Insulinresistenz (gemessen anhand des Surrogat-Parameters HOMA) und niedrigeren Blutzuckerwerten kommt. Zugleich wurden verringerte Spiegel an Gesamtcholesterin gemessen und die Abnahme viszeralen Fettgewebes anhand der Abnahme des Bauchumfanges registriert. Insgesamt kann somit von einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos ausgegangen werden [12].

Basu et al. (2007) behandelten ältere Männer mit relativem Testosteronmangel zwei Jahre lang mit einem Testosteronpflaster (5 mg/d) und fanden trotz Anhebung des Testosteronspiegels in den physiologischen Bereich keine Verbesserung der Glukosetoleranz oder Veränderungen der Insulinsekretion, der Insulinwirkung, der Glukoseeffektivität, der hepatischen Insulinclearance und des postprandialen Glukosemetabolismus [13].

In einer Praxisstudie registrierte Heufelder A (2009) bei Typ-2-Diabetikern mit niedrigem freiem Testosteron Verbesserungen der Blutzucker- und Cholesterinwerte sowie eine niedrigere Konzentration an glykosyliertem Hämoglobin aufgrund von verhaltenstherapeutischen Maßnahmen allein, die aber deutlich stärker ausgeprägt waren, wenn die Lebensstiländerung durch einen Testosteronausgleich begleitet wurde. Der Münchener Endokrinologe kommt zu dem Schluss, dass die Kombination einer adäquaten Ernährungsweise, körperlicher Betätigung und Widerstands-Krafttraining mit der Gabe von Testosteron positive Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung (Reduktion der Fettmasse/Zunahme der fettfreien Körpermasse) hat, und auch zu einer Verbesserung der me-

tabolischen Kontrolle wie auch zu einer Verminderung kardiovaskulärer Risiken beitragen kann [14].

jfs ◀

Literatur:

- [1] Rice D, Brannigan RE, Campbell RK, et al. 2008. Men's health, low testosterone, and diabetes. Individualized treatment and a multidisciplinary approach. *Diabetes Educ* 34(Suppl 5):97S-112S.
- [2] Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH, 2005. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 63: 236-250.
- [3] Tchernof A, Despres JP, Dupont A, et al. 1995. Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men. Importance of visceral adipose tissue. *Diabetes Care* 18:292-299.
- [4] Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ, 2004. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance. Influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care* 27:761-768.
- [5] Svartberg J, Jenssen T, Sundsfjord J, Jorde R, 2007. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. *The Tromsø Study. Diabetes Metab* 30:29-34.
- [6] Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S, 2006. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295:1288-1299.
- [7] Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. 2008. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1834-1840.
- [8] Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. 2007. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:911-917.
- [9] Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. 2000. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 163:460-463.
- [10] Simon D, Charles MA, Lahlou N, et al. 2001. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone. *Diabetes Care* 24:2149-2151.
- [11] Marin P, Holmang S, Jonsson L, et al. 1992. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 16:991-997.
- [12] Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH, 2006. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control visceral adiposity, and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154:899-906.
- [13] Basu R, Dalla Man C, Campioni M, et al. 2007. Effect of two years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men. *Diabetes Care* 30:1972-1978.
- [14] Heufelder A, 2008. Testosterone, the metabolic syndrome and diabetes mellitus *J Men's Health* 5: S11-S17.