

**Der Link zwischen
erektile Dysfunktion und
metabolischem Syndrom -
Möglichkeiten der
Behandlung**

Yassin AA, Saad F

Blickpunkt der Mann 2008; 6 (1)

10-14

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Der Link zwischen erektiler Dysfunktion und metabolischem Syndrom – Möglichkeiten der Behandlung

A. A. Yassin¹, F. Saad²

Kurzfassung: Zwischen Beschwerden, die häufig bei älteren Männern auftreten (viszerale Fettleibigkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und erektile Dysfunktion), auf der einen Seite und Testosteronmangel auf der anderen Seite gibt es häufig eine enge Beziehung.

Bei Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) ist die Prävalenz des metabolischen Syndroms (MetS) erhöht.

Diese Arbeit soll bewusst machen, dass nicht nur die ED behandelt werden soll, sondern dass die verantwortlichen Komorbiditäten und Risikofaktoren diagnostiziert und gegebenenfalls behandelt werden müssen. Damit wird die ED zwar nicht kurzfristig korrigiert, aber eine langfristige Prävention betrieben. Eine Änderung der Risikofaktoren und Anpassung des Lebensstils sollten in jungen Jahren in Angriff genommen werden. So zeigte eine longitudinale Studie, dass späte Intervention bei ED nicht ausreichend hilft. Bei übergewichtigen Männern mit ED führen Veränderungen des Lebensstils zu einer Verbesserung der Sexualfunktion. Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Aktivität haben einen hervorragenden Effekt auf die erektile und die endotheliale Funktion bei übergewichtigen Männern. Testosteron gewinnt bei der Behandlung der ED zunehmend Aufmerksamkeit, und die Anwendung von Testosteron gibt zusätzlich die Möglichkeit, eng mit der ED verbundene Symptomaten wie das metabolische Syndrom zu behandeln.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, viszerale Fettleibigkeit, ED und Hypogonadismus treten häufig bei älteren Männern auf. Bis vor kurzem wurde davon ausgegangen, dass es dabei um mehr oder weniger voneinander unabhängige Erkrankungen geht, die jeweils von einem anderen Spezialisten be-

handelt werden. Infolge des wachsenden integrativen Anspruchs bei der Betrachtung des älteren männlichen Patienten konnten diese Erkrankungen in ihrer Ätiologie, den diagnostischen Strategien und der Therapie zusammengeführt werden. Die Behandlung einer Komponente wirkt sich günstig auf die anderen aus. Die meisten älteren Männer betrachten die genannten Erkrankungen als natürliche Folgen des Alterns und vermeiden so die ärztliche Konsultation. Oft sind sie erst beim Auftreten einer ED motiviert, einen Arzt aufzusuchen. Eine sinnvolle Behandlung der ED wird die oben genannten anderen Erkrankungen mit einschließen.

Dieser Beitrag ist auf die Rolle von Testosteron bei erektiler (Dys-) Funktion und metabolischem Syndrom fokussiert. Wir konnten zeigen, dass Männer mit erniedrigten Testosteronspiegeln hinsichtlich ED und metabolischem Syndrom von einer Testosterontherapie profitieren.

Abstract: There is a close relationship between ailments frequently occurring in the aging male (visceral obesity, cardiovascular disease, diabetes mellitus and erectile dysfunction [ED]) on the one hand and hypogonadism on the other. In a population of men with ED, there is also an elevated prevalence of the metabolic syndrome and insulin resistance. This paper argues that the ultimate goal, therefore, must be not only to treat the erectile problem but also to diagnose and treat risk factors that may be found. This will not only correct ED in the short term but provide disease prevention in the long term. Modification of risk factors and adoption of a healthy lifestyle need to be carried out at an early age, as a longitudinal study has shown that delayed modification may not help ED.

Lifestyle changes are associated with improvement in sexual function in about one third of obese men with erectile dysfunction at baseline. Weight loss and increased physical activity have a favorable effect on erectile and endothelial functions in obese men.

There is a renewed interest for testosterone in the treatment of ED and administration of testosterone may provide an opportunity to treat also the closely interrelated ailments of ED, such as features of the metabolic syndrome.

Cardiovascular disease, (visceral) obesity, ED, and hypogonadism frequently occur in aging men. Until recently, they were regarded as more or less independent entities of the aging male, usually treated by various medical specialists. With a more integrative approach to the health situation of the aging male, these conditions appear closely interrelated in their etiology, diagnostic strategy, and also their treatment. Treatment of one of the components will positively impact on the others. Most aging men are inclined to view the above conditions as inevitable occurrences at an advanced age and do not readily seek medical consultation. The condition that may motivate them to seek medical advice is ED. Appropriate treatment of sexual dysfunction in elderly men implies treatment of the other conditions mentioned above which are etiologically closely interrelated to the disorder.

This contribution will focus on the role of testosterone in erectile (dys-) function and in the metabolic syndrome. It will argue that testosterone administration to men with lower-than-normal plasma testosterone levels will positively influence both erectile function and the metabolic syndrome.

Blickpunkt DER MANN 2008; 6 (1): 10–4.

■ Niedrige Testosteronspiegel sind geeignet, ein metabolisches Syndrom vorauszusagen

Nach Querschnittstudien konnten jetzt auch Langzeitstudien zeigen, dass niedrige Spiegel von Testosteron und sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) in der Lage sind, ein metabolisches Syndrom vorauszusagen, und dies bei Männern bereits ab einem BMI von 25 kg/m² [1]. Das gleiche gilt für das Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln. Der wissenschaftliche Beleg, dass es einen Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteron- und SHBG-Spiegeln und dem metabolischen Syndrom gibt, ist über jeden Zweifel erhaben. Die Ursachenfindung dafür bleibt Gegenstand künftiger Stu-

dien. Im Folgenden wird die Beziehung zwischen Testosteron einerseits und dem metabolischen Syndrom andererseits detailliert untersucht. Es wird deutlich, dass diese Beziehung nicht einseitig ist, sondern dass sowohl niedrige Testosteronspiegel die Zunahme der viszeralen Adipositas begünstigen als auch dass die viszerale Adipositas für eine Suppression der Testosteronproduktion mitverantwortlich ist.

■ Der suppressive Effekt adipösen Gewebes auf die Testosteronproduktion

Traditionell betrachtet ist der Adipozyt eine Zelle, die Fett speichert. Es konnte inzwischen nachgewiesen werden, dass Adipozyten zudem eine pathologische endokrine Funktion ausüben, indem sie unter anderem Moleküle produzieren und sezernieren, die regulatorische Funktionen haben. Dies sind z. B. Zytokine/Adipokine, deren bekanntester Vertreter das Leptin ist. Leptin kann ein Faktor der Beziehung zwischen Adipositas und erniedrigtem Testosteron sein. Bei Männern

Aus der ¹Klinik für Urologie und Andrologie, Segeberger Kliniken, Norderstedt-Hamburg und der ²Andrologie Unit, Bayer Schering Pharma, Berlin

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dr. med. Aksam A. Yassin, Klinik für Urologie und Andrologie, Segeberger Kliniken, D-22846 Norderstedt-Hamburg, Rathausallee 94A; E-Mail: yassin@t-online.de

gibt es eine Korrelation zwischen BMI und Fettmasse einerseits und Leptinspiegel andererseits. In der Leydigzelle existieren Leptinrezeptoren, und Leptin ist in der Lage, die durch β -hCG stimulierte Testosteronproduktion zu hemmen [2]. Dies ist ein Modell zur Erklärung der geringeren Stimulation der Testosteronproduktion durch LH, wenn gleichzeitig bei Übergewichtigen die Leptinspiegel erhöht sind. Diese Ergebnisse unterstützen Studien, die eine negative Korrelation zwischen Adipositas, Insulin und Leptin auf der einen Seite und Testosteron auf der anderen Seite gefunden haben. Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass Insulin ein wichtiger Determinant für den Leptinspiegel ist. Die Hyperinsulinämie als Ausdruck einer Insulinresistenz kann die Testosteronproduktion beeinflussen, möglicherweise auf direktem Wege, da die Leydigzellen über Insulinrezeptoren verfügen [3]. Zusätzlich wurde bei übergewichtigen Männern eine verringerte LH-Pulsamplitude bei gleich bleibender Pulsfrequenz gefunden. Damit ist bei diesen Männern die Stimulation der Leydigzellen herabgesetzt.

■ Testosteron und erektile (Dys-) Funktion

In den letzten Jahren kam es zu zunehmendem Interesse an der Rolle von Testosteron bei (patho-) physiologischen Vorgängen beim Mann, vor allem im Hinblick auf die ED [4]. Eine Reihe von Studien konnte die Bedeutung von Testosteron für das anatomische und physiologische Substrat der Erektion nachweisen. Zusätzlich wurde klar, dass Testosteron nicht einfach einer von vielen Faktoren ist, die bei der Erektion eine Rolle spielen, sondern dass erniedrigte Testosteronspiegel eng verbunden sind mit der Manifestation anderer ätiologischer Faktoren der ED, wie Arteriosklerose und Diabetes mellitus [5]. So kommt dem Testosteron bei der erektilen (Dys-) Funktion immer mehr Bedeutung zu [6].

Die Erektion ist physiologisch eine komplexe Interaktion zwischen vaskulären, neuronalen, metabolischen, endokrinen und – nicht zu vergessen – psychologischen Faktoren. Erektile Probleme weisen auf Störungen in diesen Bereichen hin. Die ED ist keine eigenständige Erkrankung, vor allem nicht bei Männern, die in jungen Jahren keinerlei sexuelle Probleme hatten. Die ED ist vielmehr die Manifestation pathologischer Veränderungen der biologischen Systeme, die an der Erektion beteiligt sind [5].

Aber gerade die Verfügbarkeit erfolgreicher Behandlungsprinzipien wie der PDE-5-Hemmer hat das Konzept begünstigt, dass das Versagen der Erektion eine eher eigenständige Entität ist als der Ausdruck einer dahinter verborgenen Pathologie der an ihr beteiligten Faktoren. In anderen Worten: Diagnose und Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen scheinen überflüssig geworden zu sein.

■ Rolle von Testosteron

Die ersten Studien zur Untersuchung der Rolle von Testosteron für die männliche Sexualität deuteten darauf hin, dass nur das sexuelle Interesse androgenabhängig ist. Weiterhin wiesen die Studien nach, dass unterschiedliche Erektionsarten in unterschiedlichem Maße zum Testosteronspiegel im Verhält-

nis stehen [7]. Spontanerektionen, vor allem die im Schlaf auftretenden, und möglicherweise auch durch Fantasievorstellungen ausgelöste Erektionen wurden im Gegensatz zu Erektionen auf erotische Stimuli als androgenabhängig bezeichnet [7].

Sexuelle Beschwerden beziehen sich in der Regel auf Erektionen, die für die sexuelle Aktivität notwendig sind. Frühere Studien untersuchten den Penisumfang, aber nicht die Härte; in nachfolgenden Studien wurde beobachtet, dass Androgene durchaus einen Einfluss auf die penile Reaktion auf erotische Stimuli haben, und zwar hinsichtlich der Dauer der Reaktion und der maximalen Rigidität. Trotzdem blieb es bei dem Glauben, dass Androgene lediglich einen Einfluss auf sexuelles Interesse und sexuelle Motivation haben [7]. Der Einfluss der Androgene auf den Penis wurde als indirekt über den Effekt auf die Libido interpretiert und nicht als direkter Effekt auf das penile Gewebe. Konsequenterweise wurde angenommen, dass Androgene bei Männern mit Erektionsproblemen therapeutisch keinen Sinn machen, da deren sexuelle Apeetenz nicht gestört ist, denn ansonsten würden sie ihre Probleme nicht beklagen. Ein anderer Grund, Androgene nicht als therapeutische Option zu betrachten, war die Erkenntnis, dass zur Wiederherstellung des sexuellen Interesses Testosteronkonzentrationen notwendig sind, die zu 60–70 % im eugonadalen Normbereich liegen [8]. Es muss allerdings angemerkt werden, dass diese Untersuchungen bei Männern aller Altersgruppen durchgeführt wurden. Trotzdem wurde der Schluss gezogen, dass Männer mit ED und Testosteronspiegeln im unteren Normbereich und leicht darunter, wie es bei älteren Männern durchaus der Fall ist, nicht von einer Testosterontherapie profitieren. Diese Meinung galt bei den meisten Praktikern als unanfechtbare klinische Erkenntnis.

Durch die Einführung von PDE-5-Hemmern im Jahre 1998 konnten Patienten erfolgreich therapiert werden, die auf Androgene früher nicht ansprachen. Der Erfolg der PDE-5-Hemmer stellte die Therapie mit Androgenen noch weiter in den Hintergrund, da weiterhin nur die zentrale Wirkung von Testosteron auf die Libido in Betracht gezogen wurde. Dies und die Vorstellung, dass niedrig-normale Testosteronspiegel für das sexuelle Verlangen ausreichen, sind nicht länger haltbar [9]. Schiavi und Rehman [10] vermuteten aufgrund ihrer klinischen Untersuchungen sogar, dass bei älteren Männern der Testosteronspiegel höher sein muss als bei jungen Männern, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Die Hypothese wurde experimentell von Gray et al. [9] bestätigt. Diese Arbeitsgruppe zeigte, dass für eine entsprechende Antwort bei älteren Männern höhere Testosteronspiegel notwendig waren als bei jüngeren Männern.

In den letzten 15 Jahren wurde dem altersbedingten Absinken der Testosteronspiegel immer mehr Bedeutung zugemessen, nicht nur im Hinblick auf die Sexualfunktion, sondern vielmehr im Zusammenhang mit dem Gesundheitsstatus des Mannes überhaupt.

Neue Untersuchungen konnten tierexperimentell den Beweis erbringen, dass Testosteron profunde Wirkungen auf das penile Gewebe hat, welches an der Erektion beteiligt ist. Testosteronmangel verschlechtert das anatomische und physiologische Substrat der erektilen Kapazität.

Im Folgenden werden neue Erkenntnisse zusammengeführt mit dem Schluss, dass eine Wiederherstellung normaler Testosteronspiegel durchaus einen Vorteil für die Behandlung der erektilen Dysfunktion mit sich bringt. Es konnte gezeigt werden, dass PDE-5-Hemmer nur im eugonadalen hormonellen Milieu wirksam sind. Damit wird deutlich, dass Testosteron nicht nur für die Libido verantwortlich sein kann, sondern auch direkte Wirkungen auf den Penis hat. Tierexperimente und in kleiner Zahl auch klinische Studien beim Menschen geben Hinweise darauf, dass Testosteron wichtig ist für die Erhaltung der anatomischen Struktur des penilen erektilen Gewebes und zusätzlich noch notwendig ist für die biochemischen Mechanismen, die für die Erektion notwendig sind.

■ Studien zur Wirkung von Testosteron auf Anatomie, Physiologie und Biochemie des Penis

Es gibt inzwischen genügend Beweise aus tierexperimentellen Studien, dass ein Androgenentzug zu histologischen Veränderungen der penilen Strukturen führt. Im Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass ein Androgenentzug zum Verlust elastischer Fasern in der Tunica albuginea und der Fasern der glatten Gefäßmuskulatur des Corpus cavernosum führt [4]. In beiden Strukturen werden diese Fasern durch Kollagenfasern ersetzt. Es konnte in mehreren unabhängigen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass mesenchymale pluripotente Stammzellen sich in Abhängigkeit vom Testosteronspiegel in Richtung Muskelzelle oder in Richtung Fettzelle entwickeln können [4]. Traish et al. zeigten, dass bei einer Reduktion des Testosteronspiegels um 50 % der intrakavernöse Druck drastisch gesenkt wird und dass dies nicht vom PDE-5-Hemmer Vardenafil kompensiert werden kann. Dies konnte auch an menschlichem Gewebe nachgewiesen werden [11]. Yassin und Saad [12, 13] konnten zeigen, dass eine adäquate Testosterontherapie ein venöses Leck im Corpus cavernosum, als ein häufiger ätiologischer Faktor der erektilen Dysfunktion beim älteren Mann, wieder beheben kann.

■ Wirksamkeit der Testosterontherapie bei Männern, die nicht von einer PDE-5-Hemmerbehandlung profitieren

Park et al. [14] berichteten kürzlich, dass in einer Kohorte von 162 Männern über 60 Jahre die Erfolgsrate von Sildenafil lediglich 47 % betrug. Es konnte festgestellt werden, dass besonders die Risikofaktoren Rauchen und Hypogonadismus zu einer verminderten Ansprechrate führten. Dementsprechend berichteten Aversa et al. [15], dass das freie Testosteron, unabhängig vom Alter, mit einer verminderten Relaxation der korporalen glatten Muskelzellen und der kavernösen Endothelzellen korreliert. Dies unterstützt die Bedeutung der Androgene bei der Regulation der Funktion der glatten Muskelzellen im Penis.

In einer späteren Studie lieferten Aversa et al. [16] zusätzliche Fakten für den Mechanismus der Testosteronwirkung auf das erektile Gewebe des Penis. Sie untersuchten placebokontrolliert bei 20 Patienten mit arteriogener ED, die nicht auf 100 mg

Sildenafil ansprachen, den Effekt einer Testosteronapplikation mit Hilfe des dynamischen Farbduplex-Ultraschalles. Die Ausgangstestosteronwerte lagen im unteren Quartil des Normbereiches. Die transdermale Testosterontherapie führte sowohl zum Anstieg der Testosteronspiegel als auch zu einer Zunahme des arteriellen Blutflusses in das kavernöse Gewebe und zu einer Verbesserung der erektilen Funktion als Folge des nun verbesserten Ansprechens auf den PDE-5-Hemmer.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen berichteten Foresta et al. [17], dass normale Testosteronspiegel eine Voraussetzung für eine normale erektile Funktion sind. Bei schwer hypogonadalen Patienten (Gesamttestosteron unter 2,0 ng/ml) sind nächtliche penile Tumescenz, kavernöser Blutfluss, gemessen mit Ultraschall und Reaktion auf visuelle sexuelle Stimulation auch mit 50 mg Sildenafil oder 3 mg Apomorphin nur minimal. Die Reaktion verbesserte sich nach 6 Monaten Testosterontherapie. Dies bestätigt die signifikante Rolle von Testosteron für die erektile Funktion. Die Feststellung, dass Testosteron und PDE-5-Hemmer einen synergistischen Effekt auf nächtliche Erektionen haben, wurde in mehreren klinischen Studien von Yassin [18] und Rochira et al. [19] bestätigt.

■ Effekt einer alleinigen Testosterontherapie bei älteren Männern mit ED

Während die Bedeutung normaler Testosteronspiegel für die sexuelle Funktion bei Männern im jungen und mittleren Alter unumstritten ist, galt es als problematisch, diesen Nachweis für ältere Patienten zu erbringen [20]. Spätere Reviews schlussfolgerten zu diesem Thema optimistischer, dass eine Testosterontherapie in 7 von 8 Studien die Libido verbesserte und in 5 von 6 Studien auch die Erektion.

Eine kürzlich durchgeführte Studie von Yassin et al. untersuchte den Effekt wiederhergestellter normaler Testosteronspiegel bei 22 hypogonadalen Patienten mit Beschwerden hinsichtlich Libido und sexueller Funktion. Die Patienten erhielten Injektionen des langwirksamen Testosteronesters Testosteronundecanoat (TU). 15 Patienten hatten Testosteronspiegel unter 6,9 nmol/l und 7 zwischen 7,2 und 11,7 nmol/l (unterer Normwert: 12 nmol/l). Schwere Begleiterkrankungen lagen nicht vor. Die sexuellen Beschwerden dauerten im Durchschnitt 3,8 Jahre an. Bei allen Patienten wurden innerhalb von 6–8 Wochen nach der ersten TU-Injektion normale Testosteronspiegel erreicht. 12 Patienten berichteten über eine signifikante Verbesserung der Libido-Domäne des International Index of Erectile Function (IIEF) (von 4,5 auf 8,4) und ebenso der erektilen Funktionsdomäne (von 12 auf 25 [Fragen 1–5 und 15]). Bei 9 dieser 12 Patienten traten diese Verbesserungen erst nach 12–24 Wochen Therapie auf, sodass mit einer gewissen Latenzzeit des Therapieeffektes gerechnet werden muss. Die verbleibenden 10 Patienten berichteten ebenfalls über eine Verbesserung der Libido (von 4,5 auf 7,5), allerdings nicht über eine signifikante Verbesserung der erektilen Funktion (von 12 auf 14). Veränderungen des PSA-Wertes und des Prostatavolumens wurden nicht festgestellt. Diese Untersuchung zeigt, dass die Wiederherstellung normaler Testosteronspiegel bei Männern mit niedrigen bis subnor-

malen Ausgangstestosteronwerten sowohl die Libido bei den meisten der Patienten als auch die erektile Funktion bei über 50 % der Patienten wiederherstellt. Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie ist die Tatsache, dass die Testosteronbehandlung 12–24 Wochen dauern muss, bevor die Effekte eintreten. Aus diesem Grunde muss eine Testosterontherapie scheitern, wenn sie zu kurz eingesetzt wird [21].

Diese Ergebnisse ermutigten Yassin et al., die Beobachtungen auf mittlerweile 771 Patienten mit ED auszuweiten. Diese Patientengruppe klagte im Mittel seit 3,6 Jahren über sexuelle Funktionsstörungen. Labormedizinische Untersuchungen erstreckten sich auf Testosteron, DHT, Lipidprofil, Blutzucker, Hb_{A1C} und PSA. Insgesamt 141 Patienten (18,3 %, im Mittel 56 Jahre alt) zeigten hypogonadale Testosteronwerte mit $6,7 \pm 1,7$ nmol/l. Von diesen 141 Patienten erhielten 122 langwirksames TU i.m. am Tag 1, nach 6 Wochen und danach alle 3 Monate. Die Beobachtungsdauer liegt derzeit zwischen 3 und 11 Monaten (im Mittel 5 Monate). Die digitale und sonographische Untersuchung der Prostata erfolgt alle 3 Monate. Die Sexualfunktion wird mittels IIEF vor Therapiebeginn und nach 12 Wochen Testosteronanwendung ermittelt. Bisher gibt es keinen Drop-out und keine unerwünschte Arzneimittelwirkung. 122 Patienten haben inzwischen eine Beobachtungszeit von mindestens 12 Wochen abgeschlossen. 71 dieser Patienten konnten über eine signifikante Verbesserung der Libido-Domäne (von 4,5 auf 8,0) und der erektilen Funktionsdomäne (von 12 auf 25) berichten. Bei den verbleibenden 51 Patienten, welche länger als 7 Jahre unter ED litten, verbesserte sich zwar die Libido, die erektile Funktion konnte allerdings nicht signifikant beeinflusst werden, obwohl die Testosteronspiegel mit $15,9 \pm 1,7$ nmol/l wieder im Normbereich lagen. Bisher wurden in den Untersuchungen keine Veränderungen an der Prostata gesehen.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass eine alleinige Testosterontherapie in der Lage ist, bei der untersuchten hypogonadalen Patientengruppe in über 50 % der Fälle die erektile Funktion wiederherzustellen, vor allem bei Patienten, bei denen die ED nicht seit langem besteht. Der Erfolg der alleinigen Testosteronbehandlung ist von den bestehenden Begleiterkrankungen abhängig. Allerdings wurden auch bei solchen Patienten signifikante Verbesserungen beobachtet. Die Ergebnisse sprechen dafür, Testosteron öfter als First-line-Therapie bei hypogonadalen, auch älteren Männern mit ED einzusetzen [22]. Erst wenn eine Testosterontherapie nicht erfolgreich ist, kann eine Kombination von Testosteron und PDE-5-Hemmern erfolgreich sein. In der vorgestellten Untersuchung konnten keinerlei Nebenwirkungen der Testosterontherapie beobachtet werden, das Ziel der Testosterontherapie war die Erreichung eines normalen Testosteronspiegels.

■ Effekte von Testosteron auf das metabolische Syndrom

Testosteron hemmt die Aktivität der Lipoprotein-Lipase. Dieses ist der hauptsächliche enzymatische Regulator für die Aufnahme der Triglyzeride in die Fettzelle und der Mobilisierung der Lipide aus dem Fettdepot, beides vorrangig im viszeralen Fettgewebe. Viele Studien konnten zeigen, dass unter

einer Testosteronbehandlung der Bauchumfang als einfacher Parameter zur Bestimmung der viszeralen Adipositas abnimmt [23]. In einer Studie, bei der Testosteron über 8–9 Monate zur Anhebung der Spiegel in den Normbereich verabreicht wurde, konnten als zusätzliche Therapieeffekte eine Reduktion der Fettmasse, gesunkene Nüchternblutglukose und Lipide, eine verbesserte Insulinsensitivität und ein Abfall des diastolischen Blutdruckes beobachtet werden [24]. Spätere Studien konnten diese Ergebnisse vorerst nicht rekonstruieren. Eine Untersuchung von Page et al. allerdings zeigte ebenso eine Reduktion des Stammfettes, eine Zunahme der fettfreien Körpermasse und eine Verbesserung des Lipidprofils mit gesunkenen Triglyzeriden, gesunkenem Gesamt- und LDL-Cholesterin und unverändertem HDL-Cholesterin. Erste Studien zur Testosterontherapie zeigten, dass eine Normalisierung der Testosteronspiegel mit einer Verbesserung des Zytokinprofils als Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht [25]. Eine Testosterontherapie setzt die Insulinresistenz herab und verbessert die glykämische Kontrolle bei hypogonadalen Typ-2-Diabetikern. Die Verbesserung des Lipidprofils und die Abnahme der abdominalen Adipositas weisen auf eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos hin [26]. Während diese Effekte der Testosterontherapie eher indirekt über eine Verbesserung der Körperzusammensetzung mit weniger Fettgewebe und vermehrt fettfreier Körpermasse zustande kommen, gibt es auch Hinweise, dass Testosteron die Insulinsensitivität auf direktem Wege verbessert [27].

■ Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Das oben Gesagte zeigt einen engen Zusammenhang zwischen Krankheitsbildern, die häufig bei älteren Männern auftreten (viszerale Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und erektile Dysfunktion) einerseits und Hypogonadismus andererseits. Eine Vielzahl von Studien konnte eine hohe Übereinstimmung zwischen Ursachen und Risikofaktoren der ED und Ursachen und Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen nachweisen, indem indirekt gezeigt wurde, dass die Prävalenz von metabolischem Syndrom und Insulinresistenz bei Männern mit ED im Vergleich zu normalen Männern erhöht ist [28]. Diese Arbeit legt dar, dass das Ziel sein muss, nicht nur die erektilen Probleme zu behandeln, sondern nach zugrunde liegenden kardiovaskulären Risikofaktoren zu fahnden und diese dann auch zu behandeln. Dabei wird nicht nur die ED kurzfristig behandelt, sondern auch langfristige kardiovaskuläre Prävention praktiziert.

Eine Reduktion der Risikofaktoren bzw. eine rechtzeitige Veränderung des Lebensstils sollten frühzeitig in Angriff genommen werden, da Longitudinalstudien gezeigt haben, dass spätes Handeln möglicherweise keinen Einfluss auf die erektile Funktion hat. Lebensstiländerungen sind eng verbunden mit einer Verbesserung der sexuellen Funktion in ca. einem Drittel ehemals übergewichtiger Männer mit ED. Gewichtsabnahme und gesteigerte körperliche Aktivität scheinen entscheidenden Einfluss auf die erektile und endotheliale Funktion bei übergewichtigen Männern zu haben [29]. Es gibt zunehmendes Interesse für Testosteron bei der Behandlung der ED [6], und die Testosterontherapie scheint ebenfalls geeignet, die eng mit der ED verbundenen Krankheitsbilder, wie z. B. das metabolische Syndrom, zu behandeln.

■ **Relevanz für die Praxis**

- Kardiovaskuläre Erkrankungen, viszerale Fettansammlung, ED und Hypogonadismus treten häufig bei älteren Männern auf.
- Eine sinnvolle Behandlung der ED wird die oben genannten anderen Erkrankungen mit einschließen.
- Männer mit erniedrigten Testosteronspiegeln profitieren hinsichtlich ED und metabolischem Syndrom von einer Testosterontherapie.
- Sexuelle Gesundheit ist das Tor zur Männergesundheit.

■ **Danksagung**

Wir danken Dr. C. Moore für ihre Hilfe bei Statistik und Übersetzungen.

Literatur:

1. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. 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: 843–50.
2. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, Fabbri A. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3673–80.
3. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2636–41.
4. Gooren LJ, Saad F. Recent insights into androgen action on the anatomical and physiological substrate of penile erection. *Asian J Androl* 2006; 8: 3–9.
5. Shabsigh R, Perelman MA, Lockhart DC, Lue TF, Broderick GA. Health issues of men: prevalence and correlates of erectile dysfunction. *J Urol* 2005; 174: 662–7.
6. Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med* 2006; 3: 382–404; discussion 404–7.
7. Bancroft J. Hormones and human sexual behavior. *J Sex Marital Ther* 1984; 10: 3–21.
8. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, Chen X,

- Yarasheski KE, Magliano L, Dzekov C, Dzekov J, Bross R, Phillips J, Sinha-Hikim I, Shen R, Storer TW. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1172–E1181.
9. Gray PB, Singh AB, Woodhouse LJ, Storer TW, Casaburi R, Dzekov J, Dzekov C, Sinha-Hikim I, Bhasin S. Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3838–46.
10. Schiavi RC, Rehman J. Sexuality and aging. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 711–26.
11. Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, Orlando C, Vannelli GB, Aversa A, Natali A, Forti G, Giorgi M, Jannini EA, Ledda F, Maggi M. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology* 2004; 145: 2253–63.
12. Yassin AA, Saad F. Dramatic improvement of penile venous leakage upon testosterone administration. A case report and review of literature. *Andrologia* 2006; 38: 34–7.
13. Yassin AA, Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. *J Sex Med* 2006; 3: 727–35.
14. Park K, Ku JH, Kim SW, Paick JS. Risk factors in predicting a poor response to sildenafil citrate in elderly men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2005; 95: 366–70.
15. Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, Caprio M, Fabbri E, Rocchiati-March M,

- Frajese G, Fabbri A. Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 517–22.
16. Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, Fabbri A. Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 632–8.
17. Foresta C, Caretta N, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. Role of androgens in erectile function. *J Urol* 2004; 171 (6 Pt 1): 2358–62.
18. Yassin A, Traish A, Saad F, Dieder HE. Combination therapy of tadalafil and testosterone in hypogonadal non-responders. *Int J Impot Res* 2003; 15 (Suppl 6): 27.
19. Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Granata AR, Carani C. Sildenafil improves sleep-related erections in hypogonadal men: evidence from a randomized, placebo-controlled, crossover study of a synergic role for both testosterone and sildenafil on penile erections. *J Androl* 2006; 27: 165–75.
20. Morley JE, Perry HM 3rd. Androgen treatment of male hypogonadism in older males. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85: 367–73.
21. Yassin AA, Saad F. Improvement of sexual function in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med* 2007; 4: 497–501.
22. Yassin AA, Saad F. Treatment of sexual dysfunction of hypogonadal patients with long-acting testosterone undecanoate (Nebido). *World J Urol* 2006; 24: 639–44.
23. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Metabolic abnormalities identified by anthropometric measures in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 173; author reply 173–4.
24. Marin P, Oden B, Bjorntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 239–43.
25. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3313–8.
26. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 899–906.
27. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, Tripathy D, Yialamas M, Groop L, Elahi D, Hayes FJ. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* 2005; 28: 1636–42.
28. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 96–103.
29. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2978–84.

Prof. Dr. Dr. med. Aksam A. Yassin

1980 Beendigung des Medizinstudiums inkl. Promotion an der Universität Damaskus, Syrien; 1986 Facharztprüfung Urologie, Hannover. Im weiteren Verlauf Doktor der Medizin, Universität Hamburg. 1993–1996 Pädagogikstudium an der Universität von Sarasota (heute Argosy University), Florida/USA. 1996–2000 „Adjunct Professor“ am College für Verhaltenswissenschaften (Lehrprogramm für medizinische Soziologie und Sexualmedizin) der Universität von Sarasota. 1990–1996 Gastprofessur am Medical College for Girls in Dubai/VAE mit Vorlesungen in Urologie und Sexualmedizin. Seit 2000 Fakultätsmitglied und Ordinarius am Gulf Medical College, School of Medicine, Ajman/VAE.

Niedergelassener Facharzt für Urologie/Andrologie in Norderstedt bei Hamburg. Darüber hinaus Leitender Arzt der Segeberger Kliniken in Norderstedt und Chef des Instituts für Urologie und Andrologie in Kooperationsvertrag. Enge Zusammenarbeit mit der Universität Hamburg, speziell im Hinblick auf T1/T2-Prostatakrebsforschung.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)