

Aktuelle Aspekte:

**Altershypogonadismus und
das metabolische Syndrom
des Mannes**

Zitzmann M

Blickpunkt der Mann 2009; 7

(Sonderheft 1), 4-6

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

Aktuelle Aspekte: Altershypogonadismus und das metabolische Syndrom des Mannes

M. Zitzmann

■ Zusammenfassung

Die Zahl der älteren Männer mit Beschwerden wie Bluthochdruck, Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 und entsprechenden Gefäßleiden, oft führend an der erektilen Dysfunktion erkannt, steigt drastisch. Diese Erkrankungen sind deutlich mit einem Testosterondefizit gekoppelt, das seiner Natur nach ein gemischter Hypogonadismus ist – der so genannte Altershypogonadismus. Dieser kann bei entsprechend vorhandener Prädisposition, wie einem hohen Anteil an Bauchfett, jedoch durchaus auch jüngere Männer treffen.

Das Ganze verwundert nicht, denn Lebensgewohnheiten und Verfügbarkeit von hochkalorischer Nahrung haben sich in den so genannten „entwickelten“ Gesellschaften in den vergangenen Jahrzehnten dramatisch geändert: Die Zahl übergewichtiger Menschen steigt signifikant an. Daraus resultiert oft die o. g. komplexe Störung, die das viszerale Fett als hochaktives endokrines Organ als zentralen Bestandteil aufweist: das metabolische Syndrom.

Bei Männern besteht zudem ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen viszeralem Fett und Testosteronmangel, wie dies in epidemiologischen und interventionellen Studien gezeigt wurde. Einerseits führen inflammatorische Zytokine, die von den endokrinen Zellen des Bauchfettgewebes sezerniert werden, zu einem Testosteronmangel, andererseits fördert ein Mangel an Testosteron die weitere Akkumulation von viszeralem Fett, so dass viele Männer in einen *Circulus vitiosus* geraten.

Entsprechend kann eine Testosteronsubstitution bei Männern mit metabolischem Syndrom und Hypogonadismus die entsprechenden Pathomechanismen invalidieren und durch Abbau der viszeralen Fettmasse sowie Steigerung der Muskelmasse und Glukoseutilisation einen Weg aus diesem Problem weisen. Da es sich beim metabolischen Syndrom um eine zivilisationsbedingte Erscheinung handelt, sind gleichzeitige Um-

stellungsmaßnahmen zu vernünftiger Ernährung und körperlichen Betätigungen eine weitere Bedingung zur Förderung der Gesundheit des Mannes.

■ Einleitung

Die Lebensumstände in den Industrienationen haben sich erheblich geändert: Das Ausmaß an körperlicher Aktivität hat abgenommen, gleichzeitig besteht ein Überangebot an hochkalorischer fetthaltiger Nahrung. Dies resultiert in einer steigenden Prävalenz von Übergewicht. Die Akkumulation von viszeralem Fett als einem endokrin hochaktiven Organ stellt hier ein besonderes Problem dar, das sich als komplexe pathologische Entität mit Störungen des Blutdrucks, des Fettstoffwechsels und der Glukosetoleranz manifestiert und als metabolisches Syndrom bezeichnet wird. Das viszerale Fett schüttet unter anderem inflammatorische Zytokine, pro-koagulative Substanzen sowie das Angiotensin-Aldosteron-System aktivierende Stoffe aus. Damit haben Menschen mit dem metabolischen Syndrom ein dreifach erhöhtes Risiko für klinisch manifeste kardiovaskuläre Ereignisse oder Schlaganfälle. Das Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 ist fünffach erhöht [1–3].

Die „International Diabetes Federation“ (Tab. 1) hat die Kriterien zur Diagnose des metabolischen Syndroms angepasst und den Bauchumfang als Maß des viszeralen Fettgewebes als zentralen Fak-

tor identifiziert. Dabei ist als Grenzwert für europäische Männer ein Bauchumfang von 94 cm angegeben worden (Tab. 1).

■ Metabolisches Syndrom, Alterungsprozess und Testosterondefizit des Mannes

Bei Männern ist die zentrale Adipositas als Schlüsselkomponente des metabolischen Syndroms häufig mit einem Testosteronmangel assoziiert. Entsprechend zeigen longitudinale epidemiologische Studien, dass ein Testosterondefizit einen unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei Männern darstellt; auch umgekehrt stellt ein metabolisches Syndrom ein Risiko für die Entwicklung eines Testosterondefizits dar. Dies trifft offenbar nicht nur auf Männer mit einem erhöhten Body-mass-Index, sondern auch auf normalgewichtige Personen mit einem erhöhten Bauchumfang zu [5–7].

Dies betrifft besonders ältere, jedoch auch zunehmend jüngere Männer. Da die Inzidenz des Hypogonadismus mit dem Alter zunimmt, taucht der Begriff „Andropause“ gelegentlich in Publikationen auf: Er spielt auf die Menopause an und suggeriert, dass die Sezernierung gonadaler Steroide beim Mann ähnlich wie bei der Frau rasch und unwiderruflich sistiert. Bei älteren Männern wird häufig die Hormonkonstellation erniedrigter Spiegel von Testosteron in Zusammenhang mit niedrig normalen, d. h. inadäquaten, Spiegeln von Luteinisierungshormon (LH) angetroffen. Diese besondere klinische Entität zeichnet sich durch beeinträchtigte Leydig-Zellfunktion und eine Störung des hypothalamisch-hypophysären Pulsengenerators mit einer Degeneration der Ordnung und Amplitude von LH-Pulsen bei gleichzeitiger Zunahme der Frequenz aus. Es gibt deutliche Hinweise dafür, dass dieses Phänomen mit dem Alterungsprozess, aber auch dem Gesundheitszustand des Mannes, ganz beson-

Tabelle 1: Neudefinition des metabolischen Syndroms durch die „International Diabetes Federation“. Nach [4].

Bauchumfang > 94 cm für Männer plus zwei der weiteren vier Faktoren:
1. Nüchtern-Triglyzeride > 150 mg/dl oder Behandlung dieser Störung
2. HDL-Cholesterin < 40 mg/dl für Männer und < 50 mg/dl für Frauen oder Behandlung dieser Störung
3. Systolischer Blutdruck > 130 oder diastolischer Blutdruck > 85 mmHg oder Behandlung dieser Störung
4. Nüchtern-glukose > 100 mg/dl oder behandelter Diabetes mellitus Typ 2

ders mit Faktoren des metabolischen Syndroms [8] verknüpft ist: Die Bezeichnung „Altershypogonadismus“ ist daher meist zutreffend, jedoch sind auch jüngere Männer mit dem o. g. Risikoprofil der viszeralen Adipositas betroffen, so dass allgemein besser von einem Testosterondefizit-Syndrom gesprochen werden kann, das in diesem Fall weder rein primär oder sekundär, sondern gemischter Natur ist. Einen Imperativ zur Substitutionstherapie stellen aber weder die Bezeichnung noch die Hormonkonstellation dar, sie sind vielmehr eine notwendige Bedingung, die durch die entsprechende Symptomatik und den Ausschluss von Kontraindikationen komplettiert werden muss.

Neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie des Testosteronmangels sowie der Pharmakogenetik [9, 10] legen nahe, dass eine labortechnisch definierte Grenze für das Testosterondefizit nicht existiert: Vielmehr lässt sich ein Testosterondefizit als absoluter oder relativer Mangel an Androgenwirkung, der zu einer Symptomatik führt, die dafür als typisch beschrieben ist, definieren, und zwar unabhängig vom Alter [11].

Eine rasche Abnahme der Androgenproduktion bei gesunden Männern kann generell allerdings nicht beobachtet werden, die Verarmung an Sexualhormonen ist vielmehr ein langsamer, interindividuell sehr unterschiedlich ablaufender Prozess, der durch vielfältige somatische, psychische und äußerliche Einflüsse moduliert wird: Dazu gehört eben in immer stärkerem Maße auch das metabolische Syndrom. Eine Umkehrung dieses pathogenetischen Kreislaufs durch eine externe Testosteronsubstitution wird daher physiologisch sinnvoll.

■ Pathophysiologische Grundlagen

Entsprechende Korrelate zeigen sich in vitro darin, dass mesenchymale pluripotente Stammzellen, die die Möglichkeit zur Weiterentwicklung entweder in Adipozyten oder Myozyten besitzen, im Zustand des Androgenmangels den Weg in die adipogene Linie einschlagen, wohingegen eine Testosterongabe dosisabhängig die Differenzierung in Muskelzellen fördert [12]. Entsprechend finden sich unter Testosterongabe bei hypo-

gonadalen Männern Befunde der Abnahme von viszeralem Fett und der Zunahme von Muskelmasse, wie dies durch Untersuchungen in der weltweit größten placebokontrollierten Studie mittels Testosterongel belegt werden konnte [13].

■ Klinische Studien

Es ist daher nicht überraschend, dass sich unter der Gabe von Testosteron auch die Insulinsensitivität bessert, denn diese ist sowohl maßgeblich von der mitochondrialen Funktion innerhalb der Muskelzellen als auch von androgenrezeptorvermittelten Prozessen in Fettzellen abhängig. Bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte daher in einer placebokontrollierten Studie mit intramuskulär injiziertem Testosteron eine signifikante Besserung der Insulinresistenz und der glykämischen Kontrolle sowie eine Abnahme des viszeralen Fettanteils und eine Minderung der Dyslipidämie dargestellt werden [14].

Dies wird durch Langzeitbeobachtungen von hypogonadalen Männern unterstützt, die über mehrere Jahre Testosteronundecanoat als intramuskuläres, lang wirksames Depot erhielten: Fettstoffwechsel und Blutdruckprofile zeigten signifikante Änderungen in Richtung einer Normalisierung des Metabolismus [15].

Abbildung 1 verdeutlicht, dass der Zusammenhang zwischen metabolischem

Syndrom und Testosterondefizit ein wechselseitiger ist, der über mindestens zwei ineinandergreifende, sich selbst verstärkende pathophysiologische Mechanismen entsteht. Dementsprechend zeigen Studien, bei denen Männer mit metabolischem Syndrom gleichzeitig Sport betreiben und eine Diät zur Reduktion des viszeralen Fettanteils in Kombination mit einer Testosterongabe durchführen, die deutlichsten positiven Aspekte. Dabei verstärken sich die beiden therapeutischen Ansätze [16].

■ Ausblick

Diese Beobachtungen sind interessant und vielversprechend, beziehen sich aber immer noch auf Sub-Komponenten des metabolischen Syndroms in kleineren Kohorten. Längerfristige multizentrische Studien zur Testosterongabe bei hypogonadalen Männern mit Endpunkten wie Änderung der Körperzusammensetzung, des Glukosestoffwechsels und, letztendlich, der kardiovaskulär bedingten Mortalität, sind daher erforderlich und werden auch zurzeit durchgeführt.

Literatur:

1. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs. insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obesity* 2001; 25: 1782–8.
2. Eisenmann JC. Secular trends in variables associated with the metabolic syndrome of North American children and adolescents: a review and synthesis. *Am J Hum Biol* 2003; 15: 786–94.
3. Cassells HB, Haffner SM. The metabolic syndrome: risk factors and management. *J Cardiovasc Nurs* 2006; 21: 306–13.

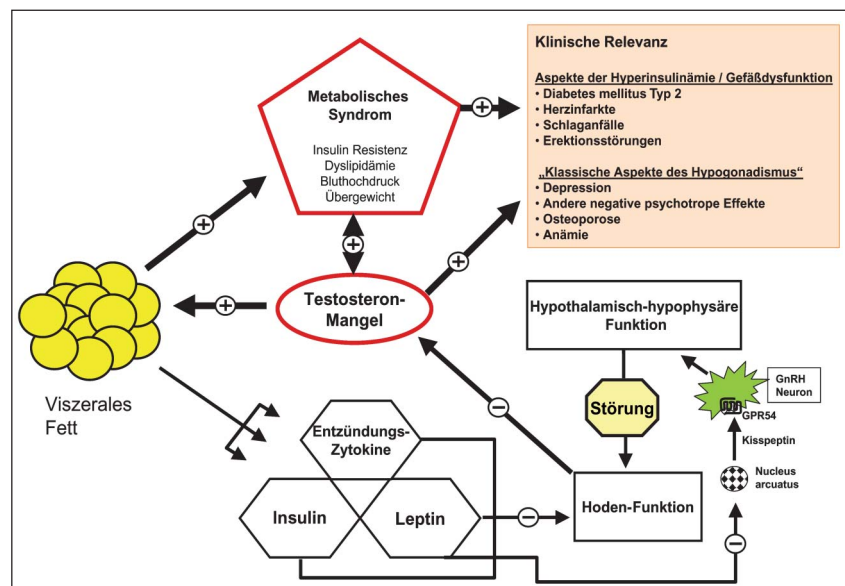


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und Testosterondefizit.

4. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf (Gesehen 19.11.2008)
5. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2618–23.
6. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen 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: 1036–41.
7. 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 non-obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 843–50.
8. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Sternhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762–9.
9. 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: 4335–43.
10. Zitzmann M. Mechanisms of disease: pharmacogenetics of testosterone therapy in hypogonadal men. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 161–6.
11. Carruthers M. The paradox dividing testosterone deficiency symptoms and androgen assays: a closer look at the cellular and molecular mechanisms of androgen action. *J Sex Med* 2008; 4: 998–1012.
12. Woodhouse LJ, Gupta N, Bhasin M, Singh AB, Ross R, Phillips J, Bhasin S. Dose-dependent effects of testosterone on regional adipose tissue distribution in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 718–26.
13. Bouloux P. European TestoGel Study. *J Mens Health Gender* 2007; 4: 373–4.
14. 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.
15. Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3844–53.
16. Heufelder A. The dimalite study. *Endocrine Society Abstract Book* 2007: 151.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Michael Zitzmann

Institut für Reproduktionsmedizin der

Westfälischen Wilhelms-Universität

D-48129 Münster, Domagkstraße 11

E-Mail:

michael.zitzmann@ukmuenster.de

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](#)