

## Testosteronbehandlung hilft einen Typ-2-Diabetes zu vermeiden oder rückgängig zu machen

Männer mit metabolischen Erkrankungen können symptomatischen Testosteronmangel entwickeln. Und niedrige Serum-Testosteronspiegel können wiederum zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes führen. **Aktuell wiesen australische Untersucher in der T4DM-Studie (Testosterone for Diabetes Mellitus) nach, dass bei prädiabetischen, übergewichtigen Männern durch die Behandlung mit Testosteron eine Insulinresistenz rückgängig gemacht oder deren Fortschreiten zum manifesten Diabetes über die Effekte eines Lifestyle-Programms hinaus verhindert werden kann.**

- Unter der zweijährigen **Testosteron-Behandlung** hat sich die **Zahl der Männer mit Typ-2-Diabetes in stärkerem Maße verringert als mit einem Lifestyle-Programm alleine.**

- Die vorteilhaften Effekte auf den Glukosestoffwechsel waren von der Testosteronkonzentration zu Baseline unabhängig.

- Die **Testosteron-Behandlung** war im Gegensatz zur Placebo-Anwendung mit einer **verstärkten Abnahme der Fettmasse, einer Zunahme der Skelettmuskelmasse und Muskelkraft wie auch einer verbesserten Sexualfunktion assoziiert.**

- Die **Behandlung mit Testosteron stand im Vergleich mit Placebo nicht vermehrt mit kardiovaskulären Ereignissen oder Prostatakrebs in Verbindung.**

In die T4DM-Studie (Testosterone for Diabetes Mellitus), eine Placebo-kontrollierte Zweijahresstudie der Phase 3b wurden an sechs australischen Zentren nach einem Prä-Screening 1.007 Männer eingeschlossen. Die Teilnehmer wurden allesamt in ein Lifestyle-Programm aufgenommen und sie erhielten über zwei Jahre randomisiert (1:1) intramuskuläre Injektionen von entweder Testosteronundecanoat (1000 mg) zu Baseline, nach 6 Wochen und dann alle 3 Monate oder entsprechend Placebo.

### Charakteristika der Analysekohorte und Adhärenz

Die **Studienteilnehmer** waren **50-74 Jahre alt**, sie hatten einen **Tailenumfang von  $\geq 95$  cm**, einen **Testosteronspiegel von  $\leq 14,0$  nmol/l** (kein manifester Hypogonadismus) und eine **beeinträchtigte Glukosetoleranz** (oraler Glukosetoleranztest [oGTT]-2h-Glukose 7,8-11,0 mmol/l) oder einen neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes. Die jeweils für die Intention-to-Treat-Population vorgesehenen Primärendpunkte waren ein Typ-2-Diabetes (oGTT-2h-Glukose  $\geq 11,1$  mmol/l) und die mittlere Veränderung der oGTT-2h-Glukose nach zwei Jahren.

Zwischen beiden Gruppen bestanden in den Baseline-Charakteristika keine signifikanten Unterschiede. Von 413 (82%) Teilnehmern in der Placebo-Gruppe und 443 (88%) in der Testosteron-Gruppe waren die 2-Jahres-oGTT-Ergebnisse verfügbar. Von ihnen hatten zu Baseline 172 einen Typ-2-Diabetes. Nach einem Jahr hielten sich noch

847 (84%) der Probanden an den Behandlungsplan. In der Placebo-Gruppe hatten 131 (26%) Teilnehmer und in der Testosteron-Gruppe 116 (23%) Männer die Behandlung früher als nach zwei Jahren abgebrochen. In 1 vs. 25 Fälle war der Grund ein im Protokoll festgelegter Hämatokrit-Anstieg.

### Primärendpunkte

Nach zwei Jahren lag der 2h-Glukose-Wert bei 87 (21%) der 413 verfügbaren Messergebnisse in der Placebo-Gruppe und bei 55 (12%) der 443 Ergebnisse in der Testosteron-Gruppe bei 11,1 mmol/l oder darüber (relatives Risiko 0,59;  $p=0,0007$ ). Die mittlere Veränderung des oGTT-2h-Werts von Baseline betrug  $-0,95$  mmol/l in der Placebo-Gruppe und  $-1,70$  mmol/l in der Testosteron-Gruppe ( $p<0,0001$ ). In adjustierten Analysen blieben die Behandlungseffekte weitgehend unverändert.

### Sekundärendpunkte

Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Compliance mit dem Lifestyle-Programm oder ausreichender körperlicher Betätigung. **Bei einem größeren Anteil der Männer in der Testosteron-Gruppe hatte sich nach zwei Jahren der 2h-Glukose-Plasmaspiegel normalisiert.** Der HbA1c-Wert blieb in beiden Gruppen vergleichbar. Andererseits **war die Abnahme des Nüchternblutzuckers, des Hüftumfangs, der Gesamt- und der Bauchfettmasse sowie andererseits die Zunahme der Gesamt- und der Armmuskelmasse wie auch der Handgriffstärke in der**

**Testosteron-Gruppe stärker ausgeprägt als in der Placebo-Gruppe.** Die Männer in der Testosteron-Gruppe hatten im Vergleich zu Placebo-Gruppe **signifikante Verbesserungen** der International Index of Erectile Function (IIEF)-Subskalen **erektile Funktion, Orgasmusfunktion, sexuelles Verlangen, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und sexuelle Gesamtzufriedenheit.** Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Symptome des unteren Harntrakts.

### Therapiesicherheit

Nach zwei Jahren bestanden zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Bei sechs Teilnehmern der Placebo-Gruppe und bei 106 Teilnehmern der Testosteron-Gruppe wurde ein Hämatokrit von 54% überschritten. Eine PSA-Erhöhung  $\geq 0,75$   $\mu\text{g/ml}$  wurde in 19% bzw. 23% der Fälle ermittelt.

**Gravierende unerwünschte Ereignisse kamen bei 37 (7,4%) in der Placebo-Gruppe und 55 (10,9%) in der Testosteron-Gruppe vor** – darunter Arrhythmien (3 vs. 8), ischämische Herzkrankheit (13 vs. 7), zerebrovaskuläre Krankheit (3 vs. 4), benigne Prostatahyperplasie (3 vs. 8), Prostatakrebs (5 vs. 4), Depression (3 vs. 1) und venös-thrombotische Ereignisse (0 vs. 2). jfs ◀

Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al. 2021. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:32-45.