



Altershypogonadismus, Typ-2-Diabetes und Metabolisch-vaskuläres Syndrom – ein Circulus vitiosus droht

M. Hanefeld¹, F. Saad²

Diabetes Stoffw Herz 2021; 30: ??–??

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags sollten Sie wissen:

- was der Terminus „late-onset hypogonadism“ (LOH) bei Typ-2-Diabetes beinhaltet und welche Hochrisikogruppen es gibt
- auf welche Lebensstilfaktoren und Komponenten des Metabolisch-Vaskulären Syndroms die Behandlung mit Testosteron einen Einfluss hat
- welche Applikationsformen, Dosierungen und Dosierungsintervalle des Testosterons am besten geeignet sind
- welche Effekte in Bezug auf diabetesbezogene Komplikationen und den kardiovaskulären Nutzen für die Testosterontherapie bisher nicht nachgewiesen sind
- was bei Patienten mit Prostataerkrankungen zu beachten ist
- welche Facharztgruppe essenziell für Therapiefreigabe und Kontrolle ist

Epidemiologie

Typ-2-Diabetes und Adipositas als zentrale Komponenten des Metabolischen Syndroms (MS) sind die wichtigsten Treiber für die Entwicklung eines relativen, funktionellen Testosteronmangels bis zum klinisch manifesten Altershypogonadismus (late-onset hypogonadism, LOH). Zwischen Typ-2-Diabetes, MS und LOH besteht dabei eine multidirektionale Beziehung [Grossmann 2020]. Einerseits impliziert die Koinzidenz von Diabetes und Adipositas einen rasch progredienten LOH, andererseits ist ein LOH ein starker Risikofaktor für die Progression eines Prädiabetes zu einem Typ-2-Diabetes [Yassin 2019]. Bereits bei Prädiabe-

tes wurde bei polnischen Männern im mittleren und fortgeschrittenen Alter eine LOH-Prävalenz von 30 % im Vergleich zu 13,6 % bei Patienten mit normaler Glukosetoleranz festgestellt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erreicht der Anteil Betroffener im Alter sogar 46 % im Vergleich zu Nichtdiabetikern: Bemerkenswerterweise waren diese Patienten schlecht eingestellt mit einem HbA_{1c}-Wert von 8,6 ± 0,2 %. Zwischen HbA_{1c} und Testosteron bestand eine hochsignifikante inverse Korrelation [Rabijewski 2013].

Pathophysiologie des Testosteronmangels

Testosteron ist als Schlüsselhormon an der Proteinsynthese zum Muskelaufbau beteiligt. Ein Mangel an Testoste-

ron (Hypogonadismus) verringert die Fähigkeit zur Bildung von Muskelmasse und führt stattdessen zum Aufbau von Fettmasse. Das sich bildende viszerale Fett weist eine hohe metabolische Aktivität auf. Damit verbunden ist eine erhöhte Aromatase-Aktivität im Fettgewebe, durch welche das Testosteron in Östradiol konvertiert wird, das durch eine Rückkopplung auf Hypophyse und Hypothalamus zur Hemmung der körpereigenen Testosteronproduktion beiträgt. So wird ein bestehender Hypogonadismus aufrechterhalten und weiter verstärkt. Neben der Wechselwirkung zwischen Testosteronmangel, viszeralem Fett und Insulinresistenz gibt es zusätzlich direkte Effekte von Testosteron auf die Insulinsensitivität. Testosteron reguliert die Insulinsensitivität durch eine Reihe komplexer Mechanismen, zu denen u. a. die Verbesserung der mitochondrialen Funktion, die Reduktion der inflammatorischen Aktivität und ein protektiver Effekt auf die pankreatischen Betazellen gehören [Traish 2009]. Bei hypogonadalen Männern, denen in einer experimentellen Studie ihre Testosterontherapie (TTh) kurzfristig entzogen wurde, stiegen innerhalb von nur zwei Wochen das Insulin und die Insulinresistenz, während die durch einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) gemessene Insulinsensitivität signifikant abnahm [Yialamas 2007].

1) Radebeul
2) Hamburg

Mechanismen der Wirkung von Testosteron bei Diabetes

Die Effekte des Testosterons auf die glykämische Kontrolle können auf unterschiedliche Wirkmechanismen zurückgeführt werden. Testosteron als natürliches Hormon sowie sein Rezeptor, der Androgen-Rezeptor, sind in fast allen Geweben nachweisbar.

Vielleicht der wichtigste Effekt von Testosteron besteht in der Veränderung der Körperzusammensetzung. Studien zeigen ausnahmslos eine Abnahme der Fettmasse und eine Zunahme der Magermasse, die überwiegend aus Muskelmasse besteht. Dabei steigert Testosteron einerseits die Aktivierung von Satellitenzellen in der Muskulatur sowie den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2, andererseits hemmt es die Expression der das Muskelwachstum herunterregulierenden Faktoren Myostatin und den Myogen-regulierenden Faktor 4 [Dandona 2021]. Diese Vermehrung der Muskelmasse fördert die Insulinsensitivität, und dieser Mechanismus unterscheidet das Testosteron vielleicht entscheidend von Präparaten, die bei der Diabetesbehandlung eingesetzt werden.

Außerdem erhöht Testosteron die Insulinsensitivität über eine Reduktion der freien Fettsäuren, die oxidativen und inflammatorischen Stress induzieren und die Insulintransduktion behindern. Auf der zellulären Ebene erhöht Testosteron die Insulinrezeptor- β -Untereinheit, das Insulin-Rezeptor-Substrat-1 (IRS-1), die Proteinkinase B (Akt2) und den Glukosetransporter Typ 4 (GLUT4) im Fettgewebe und die Expression und Aktivität der Adenosin-5-Monophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK) in der Skelettmuskulatur. AMPK wiederum stimuliert Akt2 und GLUT4, was zur Verbesserung des Glukosetransports beiträgt [Dandona 2021]. Diese und andere der komplexen Wirkmechanismen des Testosterons sind in Abbildung 1 dargestellt.

Kasuistik 1

- 75-jähriger, multimorbider Patient mit Typ-2-Diabetes, Vorhofflimmern
- Zustand nach Prostatakarzinom und ischämischem Schlaganfall

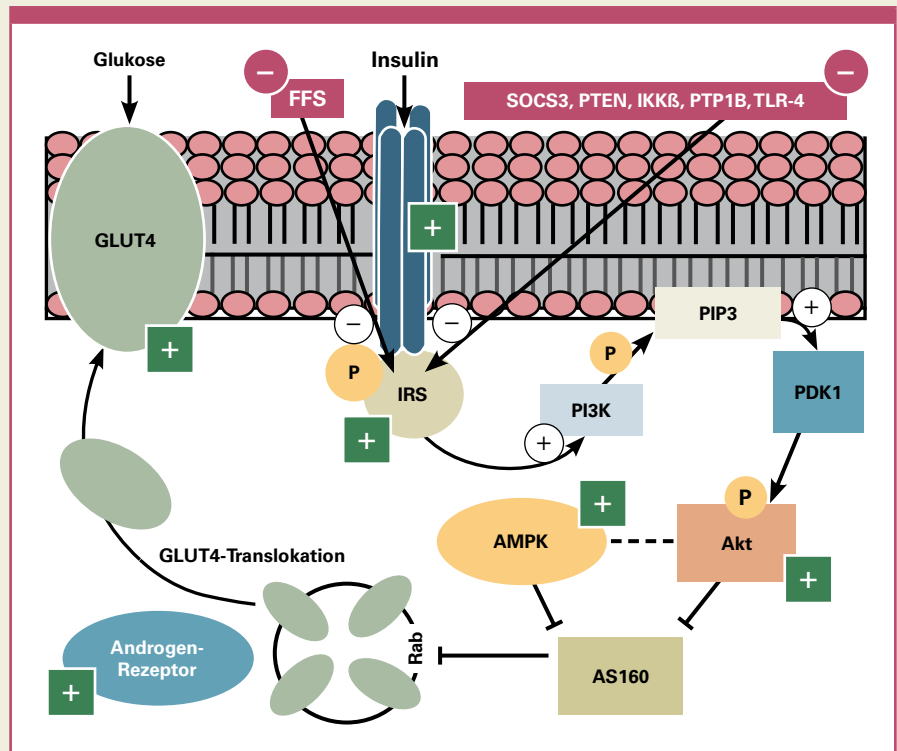


Abb. 1: Zelluläre Effekte des Testosterons, die das Insulin-Signal und die Glukoseaufnahme verstärken. Die Mechanismen, die in unterschiedlichen Geweben gefunden wurden, sind hier in schematischer Weise in Kombination dargestellt. Stimulatorische Wirkungen des Testosterons sind mit einem „+“ in grünem Quadrat, inhibitorische Wirkungen mit einem „-“ in rotem Oval dargestellt (mod. nach [Dandona 2021]).

Anamnese und Diagnose

Bei dem Mann (Größe 184 cm, Gewicht 115 kg) bestehen seit über 15 Jahren ein Vorhofflimmern und eine koronare Herzkrankheit, die mehrere Stents erforderte. Seit 12 Jahren ist ein Typ-2-Diabetes bekannt, der seit 5 Jahren insulinbehandelt ist. Wegen eines Blasen- und Prostatakarzinoms wurden vor 10 Jahren Blase und Prostata entfernt und die Harnleiter in das Rektum verlegt. Über die letzten 10 Jahre entwickelte sich eine chronische diabetische Nephropathie mit Absinken der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) auf 15 ml/min und Anstieg des Kreatinins auf $> 170 \mu\text{mol/l}$. Es folgte eine nephrologische Behandlung wegen Hyperkaliämie-Krisen ($> 6,5 \text{ mmol/l}$) vor 2 Jahren. Dazu entwickelte sich eine zunehmende Sarkopenie, begleitet von Depressionen trotz intensiver Physiotherapie und umfassender Lebensstiloptimierung bei dem ursprünglich gesellschaftlich und beruflich sehr aktiven Mann. Die erweiterte Diagnose ergab einen LOH.

Laborbefunde

- Testosteron 6 nmol/l, Prostata-spezifisches Antigen (PSA) $< 0,01 \text{ ng/ml}$, HbA_{1c} 7,8 %
- Kalium 5,6 mmol/l, Natrium 140 mmol/l, hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) 5,3 mg/l, Kreatinin 170 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 15 ml/min

Therapeutisches Vorgehen und Verlauf

Nach Konsultation mit dem Urologen erfolgte nach einer zweimonatigen Einlaufphase mit einem Testosterongel, in der sich das Befinden des Patienten besserte, die Einstellung auf Testosteronundecanoat 1000 mg im 3-Monats-Intervall nach einem anfänglichen 6-Wochen-Intervall.

Befund nach 1 Jahr

- der Patient ist wieder gesellschaftlich aktiv und absolviert ein Fitnessprogramm zum Überwinden der Sarkopenie
- 4 kg Gewichtsabnahme
- HbA_{1c} 7 % mit weniger Insulinbedarf

- Testosteron 14 nmol/l, Kalium 5,2 mmol/l, keine Krisen
- vor 10 Monaten ischämischer Insult mit Halbseitenparese, die über Monate in einem Rehazentrum behandelt wurde
- Absetzen von Testosteronundecanoat; nach 5 Monaten ohne Testosterontherapie erneut depressiv und passiv und rasche Progression der Sarkopenie; im Behandlungsteam wurde deshalb entschieden, erneut Testosteronundecanoat einzusetzen

Aktueller Befund

- Patient ist wieder aktiv, gute Fortschritte bei der Reha
- eGFR 30 ml/min, Kreatinin 177 µmol/l

Diskussion und Schlussfolgerung

Nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und umfassender Aufklärung des Patienten über mögliche Nebenwirkungen wurde bei dem multimorbiden Patienten ein langwirksames Testosteronpräparat zur Substitution des LOH eingesetzt. Wichtigste Zielparameter waren die Lebensqualität, die chronische Niereninsuffizienz und die kardiometabolische Verlaufskontrolle. Der komplexe therapeutische Nutzen wurde im 4-Monats-Intervall überprüft und danach über die Weiterführung der Therapie mit dem Patienten entschieden. In Anbetracht der guten Wirksamkeit der TTh erscheint die langfristige Therapie mit Depottestosteron bei diesem multimorbiden Patienten mit operiertem Prostatakarzinom sinnvoll und wegen der verbesserten Rehabilitation letztendlich kostengünstig.

Kasuistik 2

- 58-jähriger Patient mit Metabolischem Syndrom und Schlafapnoe

Anamnese und Diagnose

- wegen Atemnot bei Belastung und rascher Ermüdung bei körperlicher Arbeit sowie Herzstolpern vor 2 Jahren Vorstellung beim Kardiologen, der eine linksventrikuläre Hyper-

trophie, aber erhaltene Pumpfunktion des Herzens (heart failure with preserved ejection fraction, HF-pEF) diagnostizierte

- zudem gab der Patient eine seit 6 Jahren bekannte Adipositas, Hypertonie und Schlafapnoe an, die mit einer Atemmaske versorgt war
- aktuelle Beschwerden: rasche Ermüdbarkeit besonders abends, dann auch geschwollene Beine, Nachlassen der Libido und Potenz
- Überweisung zum Diabetologen: Verdacht auf hormonelle Störung

Befunde

Körperliche Untersuchung:

- Größe 178 cm, Gewicht 114 kg, Bauchumfang 121 cm
- Blutdruck 150/95 mmHg
- Leber 3 cm unter Rippenbogen, prall-elastisch
- Behaarung viril

Laborbefunde:

- Testosteron 10,1 nmol/l, Luteinisierendes Hormon (LH) 2,5 U/l, Follikelstimulierendes Hormon (FSH) 3,8 IU/ml Schilddrüsenhormone/Thyreostimulierendes Hormon (TSH) Normbereich

- HbA_{1c} 6,1 %, C-Peptid 4,91 µg/l; HOMA-IR 8,3, Proinsulin 51,0 pmol/l
- Lipide: Triglyzeride 2,8 mmol/l, HDL-Cholesterin 0,7 mmol/l
- hsCRP 2,3 mg/l

Im Kontext mit dem Beschwerdekomples und Begleitkrankheiten des Metabolisch-vaskulären Syndroms (MVS) wurde bei dem Patienten ein LOH diagnostiziert und eine Standardtherapie mit einem Depottestosteronpräparat eingeleitet. Parallel dazu wurde der Patient zu einer konsequenten Ernährungstherapie und einem intensiven Fitnessprogramm mit 60 % Ausdauertraining und 40 % Krafttraining angeleitet.

Verlauf

Unter der aktivierenden Wirkung der TTh kam es innerhalb von 6 bis 8 Monaten zu einer Vitalisierung mit hervorragender Compliance hinsichtlich der Ernährungs- und Fitnessempfehlungen.

Befunde nach einem Jahr

- Gewicht 104 kg (–10 kg), RR 110/80 mmHg (deshalb Absetzen der antihypertensiven Therapie)

Abkürzungen

Akt2	Proteinkinase B	MS	Metabolisches Syndrom
AMPK	Adenosin-5-Monophosphat-aktivierte Proteinkinase	MVS	Metabolisch-vaskuläres Syndrom
AMS	Aging Males Symptoms	OGTT	oraler Glukosetoleranztest
AS160	Akt substrate of 160 kDa	P	Phosphat
CRP	C-reaktives Protein	PDE-5	Phosphodiesterase-5
ED	erektiler Dysfunktion	PDK1	3-phosphoinositide-dependent kinase 1
eGFR	geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate	PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
FFS	freie Fettsäuren	PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat
FSH	Follikelstimulierendes Hormon	PSA	Prostata-spezifisches Antigen
GLUT4	Glukosetransporter Typ 4	PTEN	phosphatase and tensin homolog
HF-pEF	heart failure with preserved ejection fraction	PTP1B	protein tyrosine phosphatase 1B
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein	RAB	Ras-related protein
IKKβ	Untereinheit des IκB-Kinasekomplexes	RCT	randomised controlled trial
i. m.	intramuskulär	SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
IRS-1	Insulin-Rezeptor-Substrat-1	SOCS3	suppressor of cytokine signaling 3
LH	Luteinisierendes Hormon	TIMES2	Testosterone replacement In hypogonadal men with either METabolic Syndrome or type 2 diabetes
LOH	late-onset hypogonadism (Altershypogonadismus)	TLR-4	Toll-like-Rezeptor 4
MACE	major adverse cardiac event	TSH	Thyreostimulierendes Hormon
		TTh	Testosterontherapie

- HbA_{1c} 5,2 %, HOMA-IR 3,9, Proinsulin 18,0 pmol/l, Triglyzeride 1,44 mmol/l; HDL-Cholesterin 1,06 mmol/l, hsCRP 2,97 mg/l

Diskussion und Schlussfolgerung

Die TTh und die damit gekoppelte Lebensstilintervention mit guter Compliance führten zu einer Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit des Patienten im täglichen Leben und zu einer Korrektur des Metabolischen Syndroms. In Verbindung damit konnte die antihypertensive Medikation eingespart werden.

Es kann bei jüngeren Männern nach 2 bis 3 Jahren entschieden werden, ob die TTh reduziert oder abgesetzt wird, da im Sinne der bidirektionalen Beziehung zwischen MVS und Testosterondefizit eine Besserung des Testosteronhaushalts theoretisch möglich ist. Allerdings konnte eine Wiederherstellung der endogenen Testosteronproduktion nach Absetzen einer TTh trotz erfolgreichen Gewichtsverlusts weder in einer deutschen Registerstudie [Yassin 2016] noch in einer australischen randomisierten, placebokontrollierten Studie [Ng 2017] bestätigt werden. In beiden Studien gingen die positiven Effekte der Behandlung nach Absetzen wieder verloren. Deshalb ist die Testosterontherapie höchstwahrscheinlich eine lebenslange Behandlung.

Therapeutische Effekte und Interaktionen der Testosterontherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Zwischen Typ-2-Diabetes, MVS und LOH besteht eine multidirektionale Beziehung. Dies wird überlagert von psychosozialen Befindlichkeiten und einer vielschichtigen Symptomatik der zu meist multimorbiden älteren Patienten. Bei Diabetikern sind zudem Risiken einer Polypharmazie und eine verminderte Resilienz zu berücksichtigen. Das gilt es bei der möglichen Interaktion einer TTh und Diabetes zu beachten. Primäre Ziele der TTh bei Typ-2-Diabetes sind die Verbesserung der Insulinempfindlichkeit sowie die Reduktion der subklinischen Inflammation, um so die Progression des Diabetes zu verhindern und die

Wirksamkeit der antidiabetischen Therapie zu verstärken. Davon werden eine verbesserte Diabeteskontrolle, eine Reduktion der viszeralen Adipositas, eine Rückbildung der Fettleber, ein Senken atherogener Lipide, eine Besserung der endothelialen Dysfunktion und präventive Effekte auf das Herz-Kreislauf-System erwartet.

Die Patienten erwarten vor allem eine Besserung ihrer Lebensqualität, ihrer Befindlichkeit und – entsprechend ihrer Lebenssituation – eine Verbesserung der Sexualfunktion. Deshalb muss nochmals betont werden, dass den Patienten die Grenzen der TTh bezüglich der Behandlung der erektilen Dysfunktion in einem vertrauensvollen Gespräch erklärt werden müssen.

Zur Effizienz der TTh auf die HbA_{1c}- und Gewichtskontrolle liegen bisher nur wenige placebokontrollierte, randomisierte Studien (randomised controlled trials, RCTs) vor.

In einer 12 Monate währenden Studie mit einem Testosterongel bei adipösen Typ-2-Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika unzureichend eingestellt waren, wurde der HbA_{1c}-Wert um 0,94 % gesenkt, der HOMA-IR besserte sich um 4,64. Bemerkenswerterweise waren das Gewicht und der Bauchumfang unter intensiver Ernährungsberatung am Studienende nicht signifikant unterschiedlich [Jones 2011].

In einem weiteren RCT mit Testosteronundecanoat bei 88 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem HbA_{1c} von 6,8 % respektive 7,1 % bei der Kontrollgruppe bei Einschluss in die Studie hatte TTh dagegen keinen signifikanten Einfluss auf Insulinresistenz, HbA_{1c} und viszerale Adipositas [Gianatti 2014]. Diese kurze Studie lässt jedoch keine validen Rückschlüsse auf die Nutzen-Risikobilanz einer TTh bei adipösen Diabetikern zu, da die Patienten vorher gut eingestellt waren, die Testosteronwerte im für Diabetes typischen Bereich lagen und keine defizitbezogenen Beschwerden erfasst wurden.

Ein ganz anderes Bild ergibt sich, wenn Typ-2-Diabetiker mit symptomatischem Testosteronmangel oder LOH in TTh-Studien aufgenommen wurden. So wurde in der TIMES2 (Testosterone replacement in hypogonadal men with either METabolic Syndrome or type 2

diabetes)-Studie mit symptomatischem LOH der HbA_{1c}-Wert nach 12 Monaten signifikant um 0,45 % gesenkt. Parallel zum Testosteronanstieg besserten sich Lebensqualität, Libido und Potenz [Gianatti 2014]. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie mit Kontrolle durch einen oralen OGTT bei 24 hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes, die über 3 Monate 200 mg Testosteron im 2-Wochen-Abstand intramuskulär (i. m.) erhielten, wurden die Stoffwechseleffekte einer TTh unter identischen Lebensbedingungen evaluiert. Die primären Zielgrößen wurden erreicht: HOMA-IR –1,73, HbA_{1c} –0,37 %. Zudem wurden Cholesterin und Bauchumfang signifikant reduziert [Kapoor 2006].

Eine aktuelle Metaanalyse zu den metabolischen Effekten der TTh wertete die Ergebnisse von 18 RCTs mit 1419 Patienten (767 mit TTh, 648 Kontrollen) bezüglich Stoffwechseleffekten aus [Li 2020]. Das HbA_{1c} wurde im Mittel um 0,67 % gesenkt (p=0,0006).

Die hohe Effektivität einer TTh bei Patienten mit symptomatischem LOH zeigen zwei Registerstudien mit Patienten, die eine urologische Praxis aufsuchten. Bei 356 Männern mit LOH und Typ-2-Diabetes wurden 178 Patienten mit Injektionen von Testosteronundecanoat alle drei Monate nach einem anfänglichen 6-Wochen-Intervall behandelt. 178 Männer hatten sich gegen eine TTh entschieden und bildeten die Kontrollgruppe. Alle Patienten wurden zudem im örtlichen Diabeteszentrum wegen ihres Diabetes behandelt. Die Beobachtungszeit betrug bis zu 11 Jahre [Haider 2020]. Bei den Männern mit TTh kam es zu signifikanter, progressiver und nachhaltiger Reduktion von Gewicht (–19,3 %), Bauchumfang (–13,3 cm), HbA_{1c} und Insulinresistenz sowie zum Anstieg der eGFR. Bei Patienten, die anfangs Insulin bekamen, konnte die Insulindosis kontinuierlich verringert werden. In der Kontrollgruppe verschlechterten sich alle genannten Parameter, und bei 20 Männern wurde während der Beobachtungszeit eine Insulintherapie eingeleitet. Bei 34,4 % der Patienten mit TTh kam es zu einer Remission ihres Diabetes, d. h. alle Diabetesmedikamente konnten abgesetzt werden und das HbA_{1c} blieb <6,5 %.

Die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen der Remission betrug 8,6 Jahre. 46,6 % der Patienten mit TTh erreichten eine normale Glukoseregulation ($\text{HbA}_{1c} < 5,7\%$), 83,1 % erreichten den HbA_{1c} -Zielwert von $< 6,5\%$, und 90 % den Zielwert von $< 7,0\%$. Kein Patient in der Kontrollgruppe erreichte eines dieser Behandlungsziele. Darüber hinaus kam es zu einer nachhaltigen Verbesserung der Lebensqualität und der erektilen Funktion. Die Mortalität sowie die Inzidenz von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Diabeteskomplikationen waren in der Testosterongruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe.

In einer urologischen Registerstudie bei Männern mit LOH [Yassin 2019] konnte gezeigt werden, dass etwa die Hälfte der Patienten, die überwiegend wegen erektiler Dysfunktion zum Urologen kamen, einen Prädiabetes hatte. Dies weist auf den engen Zusammenhang zwischen Testosteron und glykämischer Kontrolle hin. Über eine Beobachtungszeit von 8 Jahren kam es bei keinem einzigen Patienten mit TTh zu einer Progression des Prädiabetes zu Typ-2-Diabetes, während in der unbehandelten Kontrollgruppe 40,2 % der Patienten einen Typ-2-Diabetes entwickelten.

Die Effekte der TTh auf Stoffwechsel und Gefäße sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Über den Effekt der Diabetestherapie auf den Testosteronspiegel und das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG) ist wenig bekannt, insbesondere fehlen RCTs. Ein Modell ist der Einfluss der drastischen Gewichtsreduktion nach Magenverkleinerung in der bariatrischen Chirurgie. Hierzu liegt eine Metaanalyse mit 12 Studien und 420 Patienten vor [Xu 2019]. Die Patienten berichten über eine Verbesserung von Libido und Potenz. Diese Studien erfassten keine Testosteronwerte, jedoch ist aus der Literatur bekannt, dass Gewichtsverlust nach bariatrischer Chirurgie bei Männern zu einem deutlichen Anstieg der Testosteronwerte führt [Grossmann 2011]. Studien zu spezifischen Effekten von Antidiabetika auf die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse sind dringend erforderlich.

Komponente	Effekt	Wirkungsmechanismus
Insulinempfindlichkeit	++	Muskelaktivierung
Glykämiekontrolle	+	Muskelaktivierung; Schutz der B-Zellen vor Inflammation und Lipotoxizität
Dyslipidämie	HDL-Cholesterin ↑, Triglyzeride ↓	Fettmasse ↓
Adipositas	Gewicht ↓, Fettleber ↓	Verlust an abdominellem Fett und hepatischen Fetteinlagerungen
Endothelfunktion	+	oxidativer Stress ↓, Insulinresistenz ↓
koronarer Blutfluss	+	Vasodilatation, verbesserte Endothelfunktion
subklinische Inflammation	↓ (Schutz der β -Zellen und des Endothels)	Suppression der CRP-Synthese, u. a. proinflammatorischer Proteine

Tab. 1: Metabolische und vaskuläre Effekte einer langfristigen Testosterontherapie bei Patienten mit Altershypogonadismus und Typ-2-Diabetes oder Metabolischem Syndrom.

Testosteronmangel und erektile Dysfunktion

Die TTh bei hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes ist mit der Hoffnung verbunden, die Sexualfunktion zu verbessern. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass eine TTh die männliche Fertilität beeinträchtigt und Kinderwunsch eine Kontraindikation für eine TTh darstellt. Die Ergebnisse großer Registerstudien, die von Urologen initiiert und betreut wurden, zeigen die erwarteten Effekte auf Libido und Potenz [Haider 2018]. Die TIMES2-Studie war die erste placebokontrollierte Studie mit einem hochdosierten Testosterongel, die 220 symptomatische Patienten mit LOH und eine Verlaufskontrolle über 12 Monate einschloss. Nach 6 Monaten stieg das Testosteron in der Verumgruppe um $19,0 \pm 22 \text{ nmol/l}$ an gegenüber $0,1 \pm 2,9 \text{ nmol/l}$ unter Placebo. Nach 12 Monaten waren Libido und Potenz bei allen testosteronsubstituierten Patienten verbessert [Jones 2011]. Testosteronspiegel, ED und Orgasmusfähigkeit sind jedoch nur lose miteinander verbunden. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 355 Patienten mit LOH und Typ-2-Diabetes hatten 70 % eine ED. Für LOH wurde als Grenzwert Testosteron $< 12 \text{ nmol/l}$ angenommen, über 63 % hatten eine reduzierte Libido. Es gab aber keine signifikante Differenz im Testosteronspiegel zwischen Patienten mit versus ohne ED; 67 % der Untersuchten hatten normale Gonadotropinspiegel [Kapoor 2007].

Deshalb sollte bei trotz TTh fortbestehender ED der Patient hinsichtlich

zusätzlicher Einnahme eines Potenzmittels beraten werden. Dabei kommen in erster Linie Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Hemmer in Frage, deren Risiken und Nebenwirkungen zu beachten sind. Eine Testosterontherapie besserte in einer randomisierten Studie mit einem Testosterongel signifikant die Wirkung von 100 mg Sildenafil bezüglich Erektion, Orgasmus und Zufriedenheit mit der Sexualfunktion [Shabsigh 2004]. In einer Metaanalyse zur Kombinationstherapie von TTh und PDE-5-Hemmern konnte bei erreichten Testosteronspiegeln im mittleren und oberen Normbereich eine signifikante Besserung der Sexualfunktion in allen Aspekten durch die Zugabe von Sildenafil (12 Studien) oder Tadalafil in Standarddosissen erreicht werden.

Verstärkter nächtlicher Harndrang (Nykturie) ist eine häufige Altersbeschwerde bei Männern, die nicht nur die Lebensqualität beeinflusst – sie ist auch mit Tagesmüdigkeit, Kognitionsstörungen und depressiven Verstimmungen verbunden [Kupelian 2012]. Bei Männern mit Nykturie und hyperaktiver Blase (Pollakisurie) hat sich die abendliche Gabe von 5 mg Tadalafil als vorteilhaft erwiesen. Das verbessert nach unseren Erfahrungen auch die Wirkung einer Standarddosis Sildenafil, die bei Bedarf genommen wird.

Schlussfolgerung

Ältere Männer und Diabetiker mit Potenz- und Libidoverlust sollten vor Ein-

nahme eines PDE-5-Hemmers ihre Testosteronwerte kontrollieren lassen. Die TTh sollte vor oder in Kombination mit dem PDE-5-Hemmer eingeleitet werden [Aversa 2019].

Nebenwirkungen und kardiovaskuläre Sicherheit bei langfristiger Testosterontherapie

Der Ausgleich eines über das Alter hinausgehenden Testosterondefizits bessert im Allgemeinen die physische und mentale Situation der Patienten. Dementsprechend wurde unter TTh eine signifikante Besserung des AMS (Aging Males Symptoms)-Scores gemessen [Li 2020]. Prospektive Studien bei älteren Männern zeigen übereinstimmend eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, auch ohne signifikante Effekte auf die ED [Sumii 2016]. Demgegenüber haben nur wenige Patienten unmittelbare Nebenwirkungen der TTh: Akne, Gynäkomastie, Knöchelödeme, Verschlechterung bereits vorhandener Schlafstörungen, Aktivierung des Prostatagewebes und dysurische Beschwerden (z. B. Blasenentleerungsstörungen).

Die negativen Auswirkungen eines iatrogenen Testosteronmangels werden bei einer antiandrogenen Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom deutlich. Diese haben nicht nur klinische Symptome eines Testosteronmangels wie Sarkopenie und Impotenz, sondern auch eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität (major adverse cardiac event, MACE) und kardiovaskuläre Mortalität [Hu 2020]. Eine andere Arbeit belegte das um 44 % erhöhte Diabetesrisiko bei Patienten unter einer Androgenentzugstherapie [Keating 2006].

Zur Nutzen-Risiko-Bilanz für TTh bei einer manifesten Herz-Kreislauf-Erkrankung wurden widersprüchliche Angaben publiziert [Vigen 2013]. In einer aktuellen Metaanalyse [Quang 2018] von 311 Studien mit > 70 000 Teilnehmern wurde ein präventiver oder neutraler Effekt auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität errechnet. Darüber hinaus kommen pathophysiologische, klinische und epidemiologische Analysen zu dem Ergebnis, dass eine langfristige TTh, die stabile physiolo-

gische Blutspiegel von freiem Testosteron erreicht, eine sichere Therapie mit potenziellem kardiovaskulärem Nutzen ist. Damit wird die ursprüngliche Befürchtung, dass eine TTh das kardiovaskuläre Risiko erhöht [Vigen 2013], „ad absurdum“ geführt, wie es Sesti et al. pointiert formulieren [Sesti 2020].

Testosteron verbessert den koronaren Blutfluss und die belastungsinduzierte myokardiale Ischämie. Pathophysiologische Untersuchungen zeigen zudem einen positiven Effekt auf die elektrische Stabilität des Herzens [Webb 1999].

In der o. g. Langzeitstudie bei Patienten mit LOH und Typ-2-Diabetes über eine Dauer von bis zu 11 Jahren waren die Inzidenz von Myokardinfarkten und Schlaganfällen sowie die Mortalität in der testosteronbehandelten Gruppe hochsignifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduziert [Haider 2020]. Die umfangreichen Befunde aus molekularer, pathophysiologischer, klinischer und epidemiologischer Sicht lassen den Schluss zu, dass eine TTh bei Diabetikern mit adäquater Behandlung der Komorbiditäten bezüglich des Herz-Kreislauf-Risikos sicher ist. Die Langzeitdaten aus Registerstudien lassen darüber hinaus eine präventive Wirkung auf das Herz-Kreislauf-Risiko und die kardiale Belastbarkeit erkennen.

Testosterontherapie und Prostatakarzinomrisiko

Das Prostatakarzinom ist mit > 25 % die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Deshalb ist vor Einleitung einer TTh stets eine Konsultation eines Urologen mit Ultraschalluntersuchung der Prostata und Bestimmung des PSA als Basis erforderlich. TTh bei LOH und negativem urologischem Befund erhöht nicht das Krebsrisiko. In der o. g. Langzeitstudie bei hypogonadalen Männern mit Typ-2-Diabetes war die Inzidenz des Prostatakarzinoms in der Gruppe mit TTh 3,4 %, wohingegen sie in der Kontrollgruppe 17,4 % betrug [Haider 2020]. Eine andere Auswertung von drei Langzeit-Registerstudien zur Testosterontherapie bei mehr als 1 000 hypogonadalen Männern ergab eine Inzidenz, die unter derjenigen mehrerer Langzeit-Screeningstudien lag [Haider 2015].

Die Behandlung eines Testosteronmangels bei Patienten mit Prostatakarzinom galt noch vor einigen Jahren als kontraindiziert, da davon ein Wachstumsimpuls auf Tumorzellen befürchtet wurde. In großen Metaanalysen zur Prävalenz, Inzidenz und Progression von Prostatakarzinomen konnte der Nachweis geführt werden, dass die TTh weder das Risiko erhöht, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, noch die Aggressivität der Karzinome im weiteren Krankheitsverlauf steigert. Das gilt auch für die Inzidenz von Tumorrezidiven [Kaplan 2016, Santella 2019].

Diese Ergebnisse unter TTh haben in der Interdisziplinären Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Leitlinienprogramm Onkologie 2019] zu der Empfehlung geführt: „Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden.“ Um vor Einleitung einer TTh das Vorliegen eines Prostatakarzinoms auszuschließen, sollte eine urologische Untersuchung durchgeführt und während der Behandlung in jährlichen Abständen wiederholt werden. Bei Patienten nach Prostatakarzinom-Operation wird in der Leitlinie eine patientenzentrierte Entscheidung in Abstimmung mit dem behandelnden Urologen empfohlen. Leidensdruck des Patienten, Tumorklassifikation und PSA-Wert < 0,1 ng/ml sind Leitplanken für die Testosterontherapie. Die verbesserte Lebensqualität und physische Aktivität nach einer effektiven Substitution hat auch positive Effekte auf den Verlauf und die Überlebenschance bei Prostatakarzinomen [Bell 2018].

Zusammenfassung

Die Testosteronsubstitution bei Männern mit organisch bedingtem („klassischem“) Hypogonadismus ist seit Mitte des 20. Jahrhunderts Standard. Die Behandlung eines LOH oder „funktionellen“ Hypogonadismus wird seit ca. 25 Jahren mit zunehmendem Interesse untersucht und durchgeführt. Über Einzelheiten geben Leitlinien wie die der europäischen urologischen Gesellschaft in der deutschen Übersetzung Auskunft [Dohle 2018].

Die hier vorgestellten Kasuistiken zeigen, dass insbesondere Patienten mit MVS bei entsprechender Indikation von einer Testosterontherapie im Sinne einer Verbesserung der physischen und mentalen Resilienz, ihrer Gewichtskontrolle sowie ihrer Stoffwechsellage profitieren können.

Literatur

1. Aversa A, Duca Y, Condorelli RA, Calogero AE, La Vignera S: Androgen deficiency and phosphodiesterase type 5 expression changes in aging male: therapeutic implications. *Frontiers Endocrinol* 2019; 10: 225
2. Bell MA, Campbell JD, Joice G, Sopko NA, Burnett AL: Shifting the paradigm of testosterone replacement therapy in prostate cancer. *World J Mens Health* 2018; 36: 103-109
3. Dandona P, Dhindsa F, Ghanim H, Saad F: Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: a narrative review. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 18-28
4. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S: EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2018; 15: 71-88
5. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, Strauss BJ, Wentworth JM, Zajac JD, Grossmann M: Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 2098-2107
6. Grossmann M: Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2341-2353
7. Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS: Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology* 2020; 8: 1519-1529
8. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A: Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol* 2015; 193: 80-86
9. Haider KS, Haider A, Doros G, Traish A: Long-term testosterone therapy improves urinary and sexual function, and quality of life in men with hypogonadism: results from a propensity matched subgroup of a controlled registry study. *J Urol* 2018; 199: 257-265
10. Haider K, Haider A, Saad F, Doros G, Hanefeld M, Dhindsa S, Dandona P, Traish A: Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a real-world registry study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2055-2068
11. Hu JR, Duncan MS, Morgans AK, Brown JD, Meijers WC, Freiberg MS, Salem JE, Beckman JA, Moslehi JJ: Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: e55-e64
12. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, Martin Morales A, Volterrani M, Yellowlees A, Howell JD, Channer KS, TIMES2 investigators: Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care* 2011; 34: 828-837
13. Kaplan AL, Hub JC, Morgentaler A, Mulhall JP, Schulman CC, Montorsi F: Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 894-903
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. Kapoor D, Clarke S, Channer KS, Jones TH: Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *Int J Androl* 2007; 30: 500-507
16. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR: Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Clin Oncol* 2006; 24: 4448-4456
17. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Norgaard JP, Rosen RC, McKinlay JB: Nocturia and quality of life: results from the Boston Area Community Health survey. *Eur J Urol* 2012; 61: 78-84
18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL. <https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Zugriff: 15.01.2021)
19. Li SY, Zhao YL, Yang YF, Wang X, Nie M, Wu XY, Mao JF: Metabolic effects of testosterone replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome: a meta-analysis. *Int J Endocrinol* 2020; 2020: 4732021
20. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Zajac J, Grossmann M: The effects of testosterone on body composition in obese men are not sustained after cessation of testosterone treatment. *Clin Endocrinol* 2017; 87: 336-343
21. Quang LM, Kalhan A: Cardiovascular benefits and risks of testosterone replacement therapy in hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus and/or the metabolic syndrome: a systematic review. *Br J Diabetes* 2018; 18: 141-146
22. Rabijewski M, Papierska L, Zgliczynski W, Pidtkiewicz P: The incidence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetic men in Polish population. *Biomed Res Intern* 2013; 2013: 767496
23. Santella C, Renoux C, Yin H, Yu OHY, Azoulay L: Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer in men with late-onset hypogonadism. *Am J Epidemiol* 2019; 188: 1666-1673
24. Sesti F, Pofi R, Minnetti M, Tenuta M, Gianfrilli D, Isidori AM: Late-onset hypogonadism: reductio ad absurdum of the cardiovascular risk-benefit of testosterone replacement therapy. *Andrology* 2020; 8: 1614-1627
25. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padmanathan H: Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004; 172: 658-663
26. Sumii K, Miyake H, Enatsu N, Matsushita K, Fujisawa M: Prospective assessment of health-related quality of life in men with late-onset hypogonadism who received testosterone replacement therapy. *Andrologia* 2016; 48: 198-202
27. Traish AM, Saad F, Guay A: The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009; 30: 23-32
28. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald, GK, Maddox TM, Bradley SM, Barqawi A, Woning G, Wierman, ME, Plomondon ME, Rumsfeld JS, Ho M: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310: 1829-1836
29. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P: Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 1999; 100: 1690-1696
30. Xu J, Wu Q, Zhang Y, Pei C: Effect of bariatric surgery on male sexual function: A meta-analysis and systematic review. *Sex Med* 2019; 7: 270-281
31. Yassin A, Almeahdi Y, Saad F, Doros G, Gooren L: Effects of intermission and resumption of long-term testosterone replacement therapy on body weight and metabolic parameters in hypogonadal in middle-aged and elderly men. *Clin Endocrinol* 2016; 84: 107-114
32. Yassin A, Haider A, Haider K, Caliber M, Doros G, Saad F, Garvey T: Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: 8-year data from a registry study. *Diabetes Care* 2019; 42: 1104-1111
33. Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E, Lee H, Pitteloud N, Hayes FJ: Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4254-4259



Korrespondenzadresse

Prof. Dr. h.c. Markolf Hanefeld
Universitätsklinikum Carl-Gustav Carus
Medizinische Klinik III
Technische Universität Dresden
E-Mail: markolfhanefeld@gmail.com

Interessenkonflikte

Markolf Hanefeld gibt keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die Inhalte des Artikels an. Farid Saad gibt an, dass er Aktien- oder Kapitalbesitz an den Unternehmen Bayer und AbbVie hat und dass er als Berater Zuwendungen/Honorare vom Unternehmen Bayer erhalten hat.



Fragen zur zertifizierten Fortbildung

Altershypogonadismus, Typ-2-Diabetes und Metabolisch-vaskuläres Syndrom – ein Circulus vitiosus droht

1. Was beinhaltet der Terminus „late-onset hypogonadism“ (LOH) bei Typ-2-Diabetes?
 - a) Klimakterium virile
 - b) prämaturren, niedrigen Testosteronspiegel
 - c) kritischen Abfall von Testosteron mit Symptomen
 - d) erektile Dysfunktion
 - e) Komponente der Insulinresistenz
2. Eine Hochrisikogruppe für LOH sind Diabetiker mit
 - a) viszeraler Adipositas
 - b) Hypertonie
 - c) Insulintherapie
 - d) $HbA_{1c} < 7,5\%$
 - e) Hypercholesterinämie
3. Auf welchen Lebensstilfaktor hat die multilaterale Interaktion einer Behandlung mit Testosteron einen signifikanten Einfluss?
 - a) auf die Stimmungslage (antidepressiv)
 - b) auf die soziale Kompetenz
 - c) auf das Essverhalten
 - d) auf den Genussmittelkonsum
 - e) auf die erektile Dysfunktion
4. Mit welcher Applikationsform des Testosterons sind die beste Compliance und Adhärenz zu erreichen?
 - a) perkutan
 - b) subkutan
 - c) Depot intramuskulär
 - d) situativ perkutan/intramuskulär
 - e) oral
5. In welchem Intervall muss bei Langzeittherapie Testosteronundecanoat 1 000 mg i. m. injiziert werden?
 - a) 2 Wochen
 - b) 6 Wochen
 - c) 8 Wochen
 - d) 10–14 Wochen nach anfänglichem 6-Wochen-Intervall
 - e) 1 Monat
6. Welche Komponente des Metabolisch-vaskulären Syndroms wird durch die Testosterontherapie nicht direkt verbessert?
 - a) Übergewicht
 - b) Insulinresistenz
 - c) Glykämiekontrolle
 - d) diabetische Dyslipidämie
 - e) Hypertonie
7. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Herzinsuffizienz sind bei Typ-2-Diabetes die wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität. Welche Evidenz aus Studien für den kardiovaskulären Nutzen einer Testosteronsubstitution steht noch aus?
 - a) placebokontrollierte kardiovaskuläre Endpunktstudien (cardiovascular outcome trials, CVOTs)
 - b) Fall-Kontroll-Studien
 - c) Registerstudien
 - d) Big-Data-Analysen
 - e) placebokontrollierte Untersuchungen zur Pathophysiologie der Gefäßfunktion
8. Diabetesbezogene Komplikationen tragen bei verbesserter Lebenserwartung bei Langzeitdiabetes immer mehr zur Bürde durch die Krankheit bei. Auf welche diabetesbezogene Komplikation konnte für die Testosterontherapie kein positiver Effekt nachgewiesen werden?
 - a) diabetische Nephropathie
 - b) diabetische Retinopathie
 - c) Sarkopenie
 - d) diabetische Neuropathie
 - e) depressive Verstimmung
9. Welches Risiko ist bei Patienten mit Prostataerkrankungen mit der Testosterontherapie möglicherweise verbunden?
 - a) erhöhtes Karzinomrisiko
 - b) Aktivierung okkulter Prostatakarzine
 - c) erhöhtes Rezidivrisiko nach Karzinomoperation/Bestrahlung
 - d) Auftreten von Hypertrophie der Prostata und Blasenentleerungsstörung
 - e) Hemmung der Sexualfunktion
10. Der LOH und ein Testosterondefizit sind häufige Begleiter eines Typ-2-Diabetes mit gravierenden Folgen für die Stoffwechselkontrolle, Begleitkrankheiten und Lebensqualität. Welche Fachrichtung ist hinsichtlich der unerwünschten Nebenwirkungen an der Prostata essenziell für die Therapiefreigabe und Kontrolle?
 - a) Urologie
 - b) Diabetologie
 - c) Ernährungsberatung
 - d) Psychologie
 - e) Psychosomatik

Antwortbogen „Headline Beitrag“

So sichern Sie sich Ihre Fortbildungs-Punkte

Für jede Folge unserer zertifizierten Fortbildung erkennt die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, mit der wir kooperieren, bis zu 3 Fortbildungspunkte an, und zwar unter folgenden Voraussetzungen:

Mindestens 70% der Fragen wurden korrekt beantwortet: **7 Punkte**

Alle zehn Fragen wurden richtig beantwortet: **7 Punkte**



Auf unserem CME-Portal

www.med-etaining.de

können Sie u. a. auch diesen Beitrag bearbeiten und bekommen bei Erfolg Ihre Punkte sofort gutgeschrieben. Alternativ können Sie diesen Antwortbogen an folgende Nummer faxen: 061 31/960 70 40. Bei erfolgreicher Teilnahme erhalten Sie per Fax oder E-Mail eine Bestätigung, die Sie bei Ihrer Landesärztekammer einreichen können. Die Teilnahme an dieser CME-Fortbildung ist bis zu einem Jahr nach Erscheinen möglich.

Für das Freiwillige Fortbildungszertifikat, das viele Ärztekammern anbieten, können 150 CME-Punkte in maximal drei Jahren erworben werden, u. a. durch eine strukturierte interaktive Fortbildung (also z. B. durch die in *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* angebotene CME-Fortbildung).

Die seit dem 1.1.2004 geltende Pflichtfortbildung gemäß § 95d SGB V fordert 250 Punkte innerhalb von fünf Jahren.

Weitere Informationen erfragen Sie bitte bei Ihrer zuständigen Ärztekammer.

Persönliche Daten

Titel Vorname Nachname

Berufsbezeichnung

Straße Hausnummer

Postleitzahl Ort

Fax-Nr. E-Mail

Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Praxisstempel

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und der zuständigen Landesärztekammer gemeldet werden und bei mindestens 70 % korrekt beantworteten Fragen eine entsprechende Bestätigung an die angegebene Fax-Nummer geschickt wird. Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben. Keine Haftung für nicht exakt angenommene Faxe.

Ort, Datum

Unterschrift

Antwortfeld

(nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)

	a	b	c	d	e
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>