



Diabetes mellitus: Androgenen (anabole steroïden)

4064

Afkorting:

BMI: body-mass index

HbA1c: geglycosyleerd hemoglobine

DM1: diabetes mellitus type 1

DM2: diabetes mellitus type 2

FBG: *fasting blood glucose* (nuchtere bloedglucosespiegel)

FSG: *fasting plasma glucose* (nuchtere bloedglucosespiegel)

FSI: *fasting serum insulin*

HOMA-IR: *homeostatic model assessment of insulin resistance*

PPBG: postprandiale bloedglucosespiegel

Datum literatuursearch: 28-06-2021

CONCLUSIE

In de meeste gevonden publicaties werd testosteron gebruikt. Bij mannen met hypogonadisme en DM werd een gunstig effect waargenomen op insulineresistentie, nuchtere bloedglucosespiegels en HbA1c. Het effect op HbA1c was in de meeste publicaties klinisch relevant volgens het gebruikte kader voor contra-indicatie diabetes mellitus. Bij mannen met een matig verlaagde of normale testosteronspiegel was dit effect minder duidelijk of afwezig, hoewel in één publicatie bij mannen met mild hypogonadisme een significante verlaging van HbA1c werd waargenomen. Wat dit betekent voor het gebruik en met name de dosering van orale bloedglucoseverlagende middelen en insuline is niet duidelijk. Dit is niet meegenomen in de gevonden publicaties. Theoretisch zou het kunnen dat de dosering moet worden aangepast bij gelijktijdig gebruik van een androgeen, in elk geval testosteron, als hypogonadisme de indicatie is. Daarom wordt geadviseerd de bloedglucosespiegel te monitoren en zo nodig de dosering van diabetesmedicatie aan te passen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Risicoanalyse Diabetes mellitus: androgenen (anabole steroïden), KNMP, 19-12-2012: Literatuur van 2009 en eerder is niet opgenomen, omdat dit niet extra bijdroeg aan de bewijslast. Daarnaast is een studie gepubliceerd na 2009 niet opgenomen, omdat deze al vermeld werd in de reviews
- Werkgroep Contra-indicaties KNMP, 19-12-2012: Androgenen kunnen de glucoseconcentratie en HbA1c verlagen en daarmee diabetes verminderen. In de reviews wordt niet vermeld dat dit gepaard gaat met hypoglykemie en ook een PubMed-search op androgenen en hypoglykemie leverde geen

relevante resultaten op. Dit is in overeenstemming met de melding in de reviews dat deze effecten vooral optreden in de langer durende studies, wijzend op een heel geleidelijk effect. Diabetes is dus geen contra-indicatie voor testosteron.

- 2021: in de gevonden literatuur wordt het effect van testosterontherapie op glykemische parameters beschreven, maar eventuele gevolgen voor de diabetesbehandeling worden niet genoemd.
- Androgeendeficiëntie gaat volgens de gevonden literatuur gepaard met een veranderde glucoseregulatie. Door androgeensuppletie zouden de androgeenspiegels weer op een normaal niveau komen, met als gevolg een betere bloedglucoseregulatie.

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes mellitus
I(ntervention)	Androgeen
C(omparison / Control)	Placebo of geen behandeling of patiënten zonder diabetes mellitus
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus*, toename micro- of macrovasculaire complicaties

* Verandering in glucosespiegel of HbA1c, wijziging in diabetesmedicatie, toename hyper- of hypoglykemieën

Zoektermen:

PUBMED (1): ((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (hyperglycemia[MeSH Terms]) OR (hypoglycemia[MeSH Terms])) AND ((agents, androgenic[MeSH Terms]) OR (androstanolone[MeSH Terms]) OR (nandrolone[MeSH Terms]) OR (prasterone[MeSH Terms]) OR (17 alpha testosterone[MeSH Terms]) OR (17alpha methyl testosterone[MeSH Terms]))

Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Humans, from 2011/7/1 - 2021/6/28

PUBMED (2): ((diabetes mellitus) OR (hyperglycemia) OR (hypoglycemia)) AND (androgen OR androstanolone OR nandrolone OR prasterone OR testosterone)

EMBASE: (androgen OR androstanolone OR nandrolone OR prasterone OR testosterone) AND ('diabetes mellitus'/mj OR 'hyperglycemia'/mj OR 'hypoglycemia'/mj)

Dit is een herziening van een CI-rapport uit 2012, met als datum literatuurzoekactie 29-06-2011. Er is daarom gezocht vanaf 01-07-2011. Relevante literatuur uit het eerdere CI-rapport is ook opgenomen, onder "Overig".

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Zhang J et al. Effects of testosterone supplement treatment in hypogonadal adult males with T2DM: a meta-analysis and systematic review.	Score: 4 n = 596 <i>n = aantal mannen met hypogonadisme en</i>	Resultaten • Meta-analyse om het effect van testosteron te onderzoeken bij mannen met hypogonadisme en DM2. • Significante heterogeniteit gedefinieerd als $I^2 \geq 50\%$. • Engelstalige RCT's gezocht in PubMed, Embase, Cochrane Library en Web of Science tot januari 2018. • Exclusiecriteria: o.a. afwezigheid van een controlegroep (placebo of geen behandeling) • 8 RCT's geïncludeerd met in totaal 596 patiënten

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
World J Urol. 2018 Aug;36(8):1315-1326 Meta-analyse + systematische review	DM2	- Onderzoeksduur: 12-52 weken - Gemiddelde HbA1c bij start: 6,9-10,4% - Gemiddelde HbA1c bij einde studie: 6,8-8,6% - Toedieningswegen testosteron: intramusculair, transdermaal of oraal - Gepoolde uitkomsten, berekend met <i>random effects model</i>, uitgedrukt als <i>mean difference</i>: - HOMA-IR: -0,79 (95%BI -1,23 tot -0,34), $I^2 = 62,0\%$ - FSG: -0,98 (95%BI -1,13 tot -0,54), $I^2 = 82,7\%$ - FSI: -2,47 (95%BI -3,99 tot -0,95), $I^2 = 73,9\%$ - HbA1c: -0,45% (95%BI -0,73% tot -0,16%), $I^2 = 86,9\%$ Opmerkingen KNMP - De heterogeniteit in de geïnccludeerde studies is hoog. Hiermee is wel rekening gehouden door het gebruik van een <i>random effects model</i>. - De afname in HbA1c is klinisch relevant volgens het kader.
Grossmann M et al. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Sep;83(3):344-51 Meta-analyse + systematische review	Score: 4 n = 449 <i>n = aantal mannen met testosteron en DM2 en/of metabool syndroom</i>	Resultaten - Meta-analyse naar het effect van testosteron op de glucosehuishouding bij mannen met DM2 en/of metabool syndroom - Matige heterogeniteit was gedefinieerd als $I^2 30\%$ - Literatuur gezocht in Medline, Embase en Cochrane Library tot juli 2014 7 placebogecontroleerde RCT's geïnccludeerd met in totaal 833 patiënten: 449 kregen intramusculair of transdermaal testosteron en 384 placebo 531 patiënten hadden DM2 met of zonder metabool syndroom, 302 hadden metabool syndroom zonder DM2 - Ongecontroleerde DM2 was een exclusie criterium - Deelnemers hadden een lage of normale testosteronspiegel. Bij een normale spiegel betrof het de ondergrens van normaal - De behandelduur was 3-12 maanden - Gemiddelde HbA1c bij start: 5,7%-7,6% - Berekening HOMA-IR: in 5 studies met originele vergelijking (HOMA1), in 2 studies met computermodel (HOMA2) - Gepoolde uitkomsten, berekend met <i>random effects model</i>: - Heterogeniteit HOMA-IR: $I^2 = 76\%$. Bij stratificeren naar gebruikt model: $I^2 = 36,4\%$ <i>Mean difference</i> HOMA-IR (HOMA1): -1,58 (95%BI -2,25 tot -0,91) <i>Mean difference</i> HOMA-IR (HOMA2): -0,19 (95%BI -0,86 tot 0,49), <i>Standardized mean difference</i> HOMA-IR: -0,34 (95%BI -0,51 tot -0,16)

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
		○ Heterogeniteit HbA1c: $I^2 = 77,3\%$ ○ <i>Mean difference</i> HbA1c: -0,15 (95%BI -0,39 tot 0,10) ○ <i>Standardized mean difference</i> HbA1c: -0,50 (95%BI -1,37 tot 0,36) Opmerkingen auteurs • De geïnccludeerde RCT's waren van matige tot hoge kwaliteit • Er was een hoge mate van heterogeniteit tussen de RCT's • Een langere behandeling met testosteron (> 12 maanden) zou mogelijk een groter effect hebben op het glucosemetabolisme • Toepassing van testosteron ter verbetering van het glucosemetabolisme bij mannen met relatief goed gecontroleerde DM2 en/of metabool syndroom en matig verlaagde testosteronspiegels wordt niet ondersteund door deze meta-analyse
Khripun I et al. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Aging Male. 2019 Dec;22(4):241-249. RCT	Score: 4 n = 38 <i>n = aantal mannen met functioneel hypogonadisme en DM2 die testosteron gebruikten</i>	Resultaten • Gerandomiseerd, ongeblindeerd onderzoek, niet placebogecontroleerd • Geïnccludeerd: mannen met functioneel hypogonadisme en DM2, behandeld met dieet • 38 mannen kregen testosterongel in een dosering van 50 mg per dag • 38 mannen kregen geen testosteron • Studieduur: 9 maanden • <i>Per protocol</i> analyse • Nuchtere bloedglucosespiegel: ○ Met testosteron: bij start mediaan 8,1 mmol/l, bij einde mediaan 6,3 mmol/l, p = 0,01 ○ Zonder testosteron: bij start mediaan 8,7 mmol/l, bij einde mediaan 8,8 mmol/l, verschil niet significant ○ Voor verschil tussen met en zonder testosteron p=0,004 • Immunoreactief insuline: ○ Met testosteron: bij start mediaan 26,7 mE/ml, bij einde mediaan 17,5 mE/ml, p < 0,001 ○ Zonder testosteron: Bij start 24,2 mE/ml, bij einde 26,2 mE/ml, verschil niet significant ○ Voor verschil tussen met en zonder testosteron p < 0,001 • HOMA-IR met origineel model: ○ Met testosteron: bij start mediaan 9,8, bij einde mediaan 6,3, p = 0,003 ○ Zonder testosteron: bij start mediaan 10,2, bij einde mediaan 11,6, verschil niet significant ○ Voor verschil tussen met en zonder testosteron p < 0,001 • HbA1c:

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
		○ Met testosteron: bij start mediaan 7,8%, bij einde mediaan 6,7%, $p = 0,03$ ○ Zonder testosteron: bij start mediaan 7,9%, bij einde mediaan 8,4%, verschil niet significant ○ Voor verschil tussen met en zonder testosteron $p = 0,004$ Opmerkingen auteurs • Bij mannen met functioneel hypogonadisme en DM2 verbeterde testosterontherapie het koolhydraatmetabolisme: insulineresistentie, nuchtere bloedglucosespiegels en uiteindelijk HbA1c waren verbeterd.
Groti K et al. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. Aging Male. 2018 Sep;21(3):158-169 RCT	Score: 4 $n = 28$ <i>n = aantal obese mannen met DM2 die testosteron gebruikten</i>	Resultaten • Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek • 55 obese mannen geïnccludeerd met hypogonadisme en DM die werden behandeld met orale bloedglucoseverlagende middelen • 28 patiënten kregen testosteron-undecanoaat 1000 mg intramusculair elke 10 weken • 27 patiënten kregen placebo • Studieduur: 1 jaar • Nuchtere bloedglucosespiegel: ○ Testosterongroep: bij start gemiddeld 10,06 mmol/L, bij einde gemiddeld 8,83 mmol/L, $p < 0,001$ ○ Placebogroep: bij start gemiddeld 9,60 mmol/L, bij einde gemiddeld 9,47 mmol/L, $p = 0,359$ ○ Voor verschil tussen testosteron en placebo $p < 0,001$ • HbA1c: ○ Testosterongroep: bij start gemiddeld 8,12%, bij einde gemiddeld 7,18%, $p < 0,001$ ○ Placebogroep: bij start gemiddeld 7,89%, bij einde gemiddeld 7,65%, $p = 0,004$ ○ Voor verschil tussen testosteron en placebo $p < 0,001$ • Insulinespiegel: ○ Testosterongroep: bij start gemiddeld 26,03 mE/L, bij einde gemiddeld 17,51 mE/L, $p < 0,001$ ○ Placebogroep: bij start gemiddeld 24,89 mE/L, bij einde gemiddeld 24,38 mE/L, $p = 0,561$ ○ Voor verschil tussen testosteron en placebo $p < 0,001$ • HOMA-IR: ○ Testosterongroep: bij start gemiddeld 11,45, bij einde gemiddeld 6,81, $p < 0,001$ ○ Placebogroep: bij start gemiddeld 10,70, bij einde gemiddeld 10,18, $p = 0,203$ ○ Voor verschil tussen testosteron en placebo $p < 0,001$ Opmerkingen auteurs Testosteronsuppletie kan bij mannen met hypogonadisme en DM2 klinisch gunstige effecten hebben op de glykemische controle en insulineresistentie.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Gianatti EJ et al. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2014;37:2098-2107 RCT	Score: 4 n = 45 <i>n = aantal mannen met licht verlaagd testosteron en DM2 met testosteronsuppletie</i>	• Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, financieel en in natura gesteund door de fabrikant • 88 mannen met DM2 van 35-70 jaar en licht verlaagd testosteron geïnccludeerd • Exclusiecriteria waren o.a.: ◦ intensivering van orale bloedglucoseverlagende therapie of start van insuline ◦ gebruik van een GLP-1-agonist ◦ HbA1c > 8,5% (69 mmol/mol) • Wijzigingen in insulinedosering bij bestaande gebruikers waren wel toegestaan en werden vastgelegd • 45 deelnemers kregen testosteron-undecanoaat 1000 mg intramusculair in week 0, 6, 18 en 30 • 43 deelnemers kregen placebo • Studieduur: 40 weken • 75 deelnemers maakten de studie af. Bij 8 van de 13 voortijdig gestopte deelnemers was intensivering van de orale bloedglucoseverlagende therapie of start van insuline de reden voor staken. • HOMA-IR (primair eindpunt, bepaald bij deelnemers die geen insuline gebruikten): ◦ Testosterongroep (n = 37): bij start mediaan 2,11, na 18 weken mediaan 2,33, na 40 weken mediaan 1,75 ◦ Placebogroep (n = 30): bij start mediaan 2,78, na 18 weken mediaan 2,58, na 40 weken mediaan 2,64 ◦ <i>Mean adjusted difference</i> na 40 weken: -0,08 (95%BI -0,31 tot 0,47) • HbA1c (secundair eindpunt): ◦ Testosterongroep: bij start mediaan 6,8%, na 18 weken mediaan 6,9%, na 40 weken mediaan 7,1% ◦ Placebogroep: bij start mediaan 7,1%, na 18 weken mediaan 7,1 %, na 40 weken mediaan 7,2% ◦ <i>Mean adjusted difference</i> na 40 weken: 0,36% (95%BI 0,0 tot 0,7) • Onder de insulinegebruikers in de testosterongroep werd de totale dagelijkse insulinedosis niet verlaagd. • Insulinegebruikers in de placebogroep hadden niet meer risico om een hogere totale insulinedosis nodig te hebben. • Bij 3 insulinegebruikers in de testosterongroep en 3 in de placebogroep was sprake van een dosisverhoging voor insuline. Opmerkingen auteurs • De hypothese dat testosterontherapie een gunstig effect zou kunnen hebben op de glucoseregulatie bij obese mannen met een matig verlaagde testosteronspiegel en gecontroleerde DM2 wordt niet ondersteund door de uitkomsten van dit onderzoek.

Hackett G et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. J Sex Med. 2014 Mar;11(3):840-56 RCT	Score: 4 n = 97 <i>n = mannen met DM2 en testosteron tijdens dubbelblinde fase</i>	Resultaten • Dubbelblinde, gerandomiseerde studie met aansluitend open label fase in de eerste lijn • Studieduur: dubbelblind 30 weken, open label 52 weken • Geïnccludeerd: mannen van 18-80 jaar (gemiddeld: 61,6 jaar) met DM2 en een verlaagde testosteronspiegel met symptomen van hypogonadisme • Gemiddelde BMI: 32,7 kg/m² • Wijzigingen in diabetesmedicatie moesten worden vermeden tijdens de studie • 97 deelnemers werden gerandomiseerd naar 1000 mg intramusculair testosteron-undecanoaat in week 0, 6 en 18 en 102 deelnemers werden gerandomiseerd naar placebo • In totaal 150 van de 199 deelnemers aan de dubbelblinde studie gebruikten orale bloedglucoseverlagende middelen, 45 gebruiken insuline, 1 exenatide. 28 patiënten kregen alleen een dieet. <i>Resultaten dubbelblinde studie:</i> • HbA1c (primair eindpunt) ◦ Testosterongroep: bij start gemiddeld 7,74%, na 6 weken gemiddeld 7,50%, na 18 weken gemiddeld 7,49% bij einde na 30 weken gemiddeld 7,68% ◦ Placebogroep: bij start gemiddeld 7,47%, na 6 weken gemiddeld 7,43%, na 18 weken gemiddeld 7,44% bij einde na 30 weken gemiddeld 7,54% ◦ Verschil tussen testosteron en placebo: <i>estimated mean</i> na 18 weken -0,20 (95%BI -0,34 tot -0,05). <i>Estimated mean</i> na 30 weken -0,11 (95%BI -0,34 tot 0,13) • HOMA-IR (alleen bepaald voor patiënten met ernstig hypogonadisme): ◦ Testosterongroep (n = 30): bij start gemiddeld 4,06 , bij einde gemiddeld 4,16 ◦ Placebogroep (n = 38): bij start gemiddeld 3,67, bij einde gemiddeld 3,94 ◦ Verschil tussen testosteron en placebo: <i>estimated mean</i> 0,15 (95%BI -0,92 tot 1,22) • 106 patiënten namen na 30 weken deel aan een vervolgstudie. Dit betrof een open label studie van 1 jaar, waarin alle deelnemers werden behandeld met testosteron-undecanoaat. <i>Resultaten open label studie:</i> • Afname in HbA1C van gemiddeld 0,42% (P = 0,009) • Bij patiënten met bij start een HbA1c van 7,5% of meer werd het grootste effect van behandeling met testosteron waargenomen: binnen 6 weken nam HbA1c af met 0,41%. Dit bleef zo tot 30 weken. Na de aanvullende open label studie van 1 jaar was de HbA1c in totaal afgenomen met gemiddeld 0,92%.
---	---	---

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen																																																																																																														
		Opmerkingen auteurs In deze studie werd therapie met testosteron-undecanoaat geassocieerd met een significante afname in HbA1c na 6 weken die aanhield tot 82 weken, vooral bij mannen met slecht gecontroleerde DM2 of mild hypogonadisme. Een mogelijke verklaring hiervoor is het bereiken van adequate testosteronspiegels binnen de dubbelblinde fase van 30 weken.																																																																																																														
Saad F et al. Effects of long-term testosterone replacement therapy, with a temporary intermission, on glycemic control of nine hypogonadal men with type 1 diabetes mellitus - a series of case reports. Aging Male. 2015;18(3):164-8 Casus	Score: 2 n = 7 <i>n = aantal mannen met DM1 en hypogonadisme met onderbreking in testosterongebruik</i>	Resultaten - Casus 7 mannen met hypogonadisme, obesitas of overgewicht en DM1 namen deel aan een studie en kregen elke 12 weken een injectie met 1000 mg testosteron-undecanoaat - Bij 1 man werd testosteron gedurende 1 jaar gestopt vanwege prostaatcarcinoom - Bij 6 mannen werd testosteron gedurende 1,5-2 jaar gestopt vanwege financiële redenen - Na deze periode van stoppen werd testosteron hervat voor 1-2,5 jaar - O.a. nuchtere bloedglucosespiegel en HbA1c werden elke 6 maanden gemeten - Resultaten: <table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">Start testosteron</th><th colspan="2">Voor onderbreking</th><th colspan="2">Hervatting testosteron</th><th colspan="2">Einde observatieperiode</th></tr><tr><th>Patientnr</th><th>Leeftijd (duur testosterone-therapie)</th><th>Glucose</th><th>HbA1c</th><th>Glucose</th><th>HbA1c</th><th>Glucose</th><th>HbA1c</th><th>Glucose</th><th>HbA1c</th></tr><tr><td>1</td><td>54 (10 jaar)</td><td>10,1</td><td>9,7</td><td>5,7</td><td>6,2</td><td>11,0</td><td>8,8</td><td>5,0</td><td>6,9</td></tr><tr><td>2</td><td>60 (10 jaar)</td><td>7,0</td><td>8,8</td><td colspan="4">Continu testosteron</td><td>4,4</td><td>5,8</td></tr><tr><td>3</td><td>68 (10 jaar)</td><td>12,9</td><td>8,9</td><td>5,3</td><td>6,5</td><td>10,7</td><td>9,1</td><td>5,4</td><td>6,6</td></tr><tr><td>4</td><td>66 (10 jaar)</td><td>9,7</td><td>8,8</td><td>5,6</td><td>6,1</td><td>10,6</td><td>7,9</td><td>5,0</td><td>6,7</td></tr><tr><td>5</td><td>56 (10 jaar)</td><td>9,0</td><td>9,6</td><td>5,0</td><td>6,6</td><td>9,8</td><td>7,2</td><td>6,0</td><td>6,7</td></tr><tr><td>6</td><td>58 (9 jaar)</td><td>4,4</td><td>8,4</td><td>5,2</td><td>6,7</td><td>9,8</td><td>8,8</td><td>6,2</td><td>6,4</td></tr><tr><td>7</td><td>68 (9 jaar)</td><td>12,9</td><td>8,9</td><td>4,3</td><td>5,7</td><td>5,9</td><td>8,7</td><td>4,9</td><td>6,2</td></tr><tr><td>8</td><td>67 (9 jaar)</td><td>8,0</td><td>8,8</td><td>5,4</td><td>6,9</td><td>7,3</td><td>7,9</td><td>4,4</td><td>6,6</td></tr><tr><td>9</td><td>52 (6 jaar)</td><td>11,7</td><td>8,8</td><td colspan="4">Continu testosteron</td><td>3,9</td><td>6,9</td></tr></table> Opmerkingen auteurs - Eventuele wijzigingen in de insulinedosering zijn niet meegenomen - In deze publicatie worden de resultaten van een klein aantal patiënten weergegeven. De studie waar zij aan deelnamen, was niet opgezet om het effect van testosteron op de glykemische controle bij DM1-patiënten te onderzoeken. Meer onderzoek is nodig.			Start testosteron		Voor onderbreking		Hervatting testosteron		Einde observatieperiode		Patientnr	Leeftijd (duur testosterone-therapie)	Glucose	HbA1c	Glucose	HbA1c	Glucose	HbA1c	Glucose	HbA1c	1	54 (10 jaar)	10,1	9,7	5,7	6,2	11,0	8,8	5,0	6,9	2	60 (10 jaar)	7,0	8,8	Continu testosteron				4,4	5,8	3	68 (10 jaar)	12,9	8,9	5,3	6,5	10,7	9,1	5,4	6,6	4	66 (10 jaar)	9,7	8,8	5,6	6,1	10,6	7,9	5,0	6,7	5	56 (10 jaar)	9,0	9,6	5,0	6,6	9,8	7,2	6,0	6,7	6	58 (9 jaar)	4,4	8,4	5,2	6,7	9,8	8,8	6,2	6,4	7	68 (9 jaar)	12,9	8,9	4,3	5,7	5,9	8,7	4,9	6,2	8	67 (9 jaar)	8,0	8,8	5,4	6,9	7,3	7,9	4,4	6,6	9	52 (6 jaar)	11,7	8,8	Continu testosteron				3,9	6,9
		Start testosteron		Voor onderbreking		Hervatting testosteron		Einde observatieperiode																																																																																																								
Patientnr	Leeftijd (duur testosterone-therapie)	Glucose	HbA1c	Glucose	HbA1c	Glucose	HbA1c	Glucose	HbA1c																																																																																																							
1	54 (10 jaar)	10,1	9,7	5,7	6,2	11,0	8,8	5,0	6,9																																																																																																							
2	60 (10 jaar)	7,0	8,8	Continu testosteron				4,4	5,8																																																																																																							
3	68 (10 jaar)	12,9	8,9	5,3	6,5	10,7	9,1	5,4	6,6																																																																																																							
4	66 (10 jaar)	9,7	8,8	5,6	6,1	10,6	7,9	5,0	6,7																																																																																																							
5	56 (10 jaar)	9,0	9,6	5,0	6,6	9,8	7,2	6,0	6,7																																																																																																							
6	58 (9 jaar)	4,4	8,4	5,2	6,7	9,8	8,8	6,2	6,4																																																																																																							
7	68 (9 jaar)	12,9	8,9	4,3	5,7	5,9	8,7	4,9	6,2																																																																																																							
8	67 (9 jaar)	8,0	8,8	5,4	6,9	7,3	7,9	4,4	6,6																																																																																																							
9	52 (6 jaar)	11,7	8,8	Continu testosteron				3,9	6,9																																																																																																							

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder is aanvullende informatie opgenomen die relevant wordt geacht voor deze bewaking, maar die niet voldoet aan de opgestelde PICO. Hieronder zijn referenties uit de oude risicoanalyse van de KNMP.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Antidiabetics + Anabolic steroids or Androgens. Stockley's Drug Interactions. 12th Edition, 2019	Resultaten • In studies is waargenomen dat de insulinedosering kon worden verlaagd bij gelijktijdig gebruik van nandrolonfenylpropionaat 25 mg/week, nadrolondecanoaat 50 mg/3 weken (n = 54) of testosteronesters (1x per 2 weken, n = 10). • In studies werd een sterkere daling van de bloedglucosespiegel waargenomen bij gelijktijdig gebruik van insuline en nandrolon, methaandienon, testosteronpropionaat of stanozolol. • Bij mannen met hypogonadisme en DM2 die intramusculair testosteronesters gebruikten (1x per 2 weken gedurende 3 maanden) werd bij gelijktijdig gebruik van metformine en/of gliclazide en/of rosiglitazon (n = 11) of een dieet (n = 3) een verlaging van nuchtere bloedglucosespiegel en HbA1c gevonden. • Bij mannen met normale testosteronspiegels (n = 11) en DM2 werd geen effect op glucosetolerantie of insulinegevoeligheid gevonden van testosteron 100 mg elke 3 weken gedurende 3 maanden. In deze studie werden gebruikt: glibenclamide, gliclazide en glipizide met of zonder metformine. Opmerkingen auteurs • Bij gebruik van de onderzochte androgenen/anabole steroïden lijkt de insulinedosering bij veel patiënten te kunnen worden verlaagd • Bij gebruik van orale bloedglucoseverlagende middelen in combinatie met de onderzochte androgenen/anabole steroïden zou de glykemische controle mogelijk kunnen verbeteren • Van anabole steroïden is ook aangetoond dat ze de glucosetolerantie kunnen verstoren • Het lijkt verstandig om de bloedglucosespiegel te monitoren bij gelijktijdig gebruik van androgenen/anabole steroïden en bloedglucoseverlagende middelen
Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes : significance and treatment. J Clin Endocrin Metab 2011;96:2341-53. Review	Review van de literatuur in de periode van 1970 tot maart 2011. In 7 van 8 kleine interventiestudies (n=32-88) bij mannen zonder diabetes die testosteronsubstitutietherapie kregen werden geen verschillen in insulineresistentie, insulineconcentratie en HbA_{1c} gevonden, ondanks positieve metabole veranderingen. In 1 van deze studies werd een verminderde insulineresistentie gevonden (n=70, studieduur 4 maanden). 1 grote studie (n=237) vond verbetering op twee insulinegevoeligheidsparameters, maar had als enige studie geen verhoging van de totale testosteronconcentratie. In een nog niet gepubliceerde studie (n=40, duur 12 maanden) werd geen effect van testosterontherapie gevonden op het bloedglucose- en insulinegehalte. In 3 van de 7 interventiestudies (n=22, 180 en 220) bij mannen met diabetes of metabool syndroom die testosteronsubstitutietherapie kregen, werd geen verschil in HbA_{1c} gevonden. In 2 studies (n=22, resp. n=220) werd geen verschil in buikomtrek gevonden, in 1 studie werd niet

	vermeld of er sprake was van een verschil in buikomtrek. Ook werd in 2 studies (n=22, resp. n=180) geen verschil in insulineresistentie gevonden. In 4 van de 7 studies (n=24-184) werd een afname van de buikomtrek waargenomen, in 5 studies (n=24-220) afname van de insulineresistentie en in 3 studies (n=24, 32 en 50) een afname in HbA_{1c} van resp. 4,07 mmol/mol, 8,8 mmol/mol en 12,1 mmol/mol. In 1 studie werd het effect op de HbA_{1c} niet vermeld. Voornamelijk de langere studies vonden vermindering van de insulineresistentie. 1 van de hiervoor genoemde studies (n=24), die 12 weken duurde, vond effecten op buikomtrek, insulineresistentie en HbA_{1c}, terwijl dit in een andere studie van 12 weken (n=22) niet bevestigd werd. Mogelijk komt dit door de patiënten die meededen, aangezien in de studie zonder effect relatief jonge, slanke mannen geïnccludeerd zijn. De hierboven genoemde interventiestudies hanteerden verschillende doseringen en toedieningsvormen met een studieduur variërend tussen 3 en 36 maanden. De resultaten blijven echter inconsistent. In een meta-analyse van 28 dwarsdoorsnede-onderzoeken met in totaal 1822 mannen met diabetes en 10009 controles werd gevonden dat de concentratie totaal testosteron lager was bij mannen met diabetes dan bij controles (verschil -2,99 nmol/l). Een grote studie bij 1413 mannen, waarvan 101 met diabetes, liet zien dat mannen met het laagste berekende vrije testosteron het hoogste risico op diabetes hadden. Dit werd bevestigd door een studie bij 1292 mannen, waarbij de 156 mannen met een HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol of zelf-gerapporteerde diabetes lagere concentraties vrij testosteron hadden dan mannen met HbA_{1c} < 31 mmol/mol. Prevalentie van lage testosteronconcentraties neemt toe met leeftijd en BMI, zowel bij diabetici als niet-diabetici. De associatie van diabetes met lager testosteron was onafhankelijk van leeftijd en BMI. Twee meta-analyses van prospectieve studies (waaronder de hierboven beschreven meta-analyse van 28 onderzoeken) vonden een relatie tussen laag totaal testosteron en het ontstaan van diabetes (42% verhoogd risico resp 2,08 nmol/l lagere testosteronconcentratie bij patiënten die diabetes ontwikkelden). 6 studies vonden een relatie tussen de concentratie van vrij testosteron en het ontstaan van diabetes, maar bij slechts 1 studie bleef de conclusie overeind na correctie voor confounders. Mogelijk leiden juist overgewicht en het metabool syndroom tot verlaagde testosteronconcentraties. In 1 studie waarbij diabetische mannen gevolgd werden bleken veranderingen in testosteronconcentraties gerelateerd te zijn aan insuline-resistentie, waardoor verbeterde leefstijl of medicatie die de insulineresistentie verbetert mogelijk ook de testosteronconcentratie verhogen. Testosteron heeft naast directe invloed ook indirecte invloed via dihydrotestosteron en estradiol, waarbij dihydrotestosteron een positief effect heeft op het lichaamsgewicht en de vetmassa doet afnemen, terwijl estradiol juist verhoogd is bij diabetes. De auteurs concluderen dat er geen duidelijk bewijs is voor de schadelijkheid van testosterontherapie, maar ook niet voor de voordelen. Laag testosteron is geassocieerd met diabetes, al is deze associatie niet sterk (2-3 nmol/l verschil). Dergelijke waarden worden ook gevonden bij andere chronische ziekten. Daarom is milde hypotestosteronemie mogelijk een nonspecifiek effect van het ziekteproces. Laag testosteron is geassocieerd met verhoogde mortaliteit en cardiovasculaire aandoeningen bij risicogroepen, maar deze relatie wordt niet gevonden bij gezonde populaties. Mogelijk is een laag testosterongehalte een marker voor ongemeten confounders.
Grossmann M et al. Testosterone and type 2 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010;17:247-56	Deze review heeft deels dezelfde bronnen als Grossman 2011. Drie bronnen met relevante informatie worden niet genoemd in Grossmann 2011: - 10 mannen met diabetes type 2 en androgeendeficientie, behandeld met insuline en/of orale bloedglucoseverlagers, kregen een intramusculair testosterondepot 1x per 14 dagen gedurende 6 maanden. Er waren geen verschillen in HbA_{1c}, insuline, insulineresistentie en de buik-heupratio voor en na toediening van testosteron. In de analyse van de resultaten werd niet gecorrigeerd voor wijzigingen in bloedglucoseverlagende medicatie. (Corrales et al. 2004)

Review	- 11 mannen met diabetes type 2, allen behandeld met orale bloedglucose-verlagers, kregen een intramusculair testosterondepot 1x per 3 weken gedurende 12 weken. Er waren geen verschillen in insulineresistentie, glucose-effectiviteit en acute insulinerespons voor en na toediening van testosteron. Mogelijk was de duur van de studie te kort. In de analyse van de resultaten werd niet gecorrigeerd voor wijzigingen in bloedglucoseverlagende medicatie. (Lee et al. 2005) - In een open-labelstudie kregen 24 mannen met diabetes type 2, verwachting rond de ingewanden en gedeeltelijke androgeendeficiëntie oraal testosteron-undecanoaat 120 mg/dag gedurende 3 maanden. Testosteron verlaagde de HbA_{1c} van 90 mmol/mol naar 70 mmol/mol (in vergelijking met zowel de uitgangswaarden als met een controlegroep die geen behandeling kreeg). Testosteron verlaagde daarnaast het gewicht, de buik-heupratio en het percentage lichaamsvet. Er waren geen bijwerkingen. In de analyse van de resultaten werd niet gecorrigeerd voor wijzigingen in bloedglucoseverlagende medicatie. (Boyanov et al. 2003)
---------------	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG standaard Diabetes mellitus type 2. Versie 5.4, september 2018, gedeeltelijke herziening mei 2021.	Geen relevante informatie.
KNMP-richtlijn Diabetes (september 2019)	Geen relevante informatie.

SPC en IM

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Deca-Durabolin 50 mg/ml, oplossing voor injectie (nandrolon), RVG 00126, 22 november 2019	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Deca-Durabolin kan bij diabetespatiënten de glucosetolerantie verhogen 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Anabole steroïden kunnen de glucosetolerantie verhogen en de behoefte aan insuline of andere antidiabetica verminderen bij diabetespatiënten. Diabetespatiënten moeten daarom met name aan het begin of eind van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling met Deca-Durabolin gecontroleerd worden.

SmPC Intrarosa 6,5 mg ovule (prasteron), 06-12-2019	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Patiënten die een van de volgende aandoeningen hebben of in het verleden hebben gehad en/of bij wie een van de volgende aandoeningen verergerde tijdens zwangerschap of eerdere hormonale behandeling, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Men moet er rekening mee houden dat deze aandoeningen kunnen terugkomen of verergeren tijdens de behandeling met Intrarosa, dit geldt in het bijzonder voor: diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen
SmPC Sustanon 250 mg/ml, oplossing voor injectie (testosteron), RVG 00027, 12 december 2019*	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Patiënten, met name ouderen, met de volgende aandoeningen moeten onder controle gehouden worden: Diabetes mellitus - Androgenen in het algemeen en Sustanon kunnen bij diabetespatiënten de glucosetolerantie verhogen. 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Androgenen kunnen de glucosetolerantie verhogen en de behoefte aan insuline of andere antidiabetica verminderen bij diabetespatiënten. Diabetespatiënten moeten daarom met name aan het begin of eind van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling met Sustanon gecontroleerd worden.
Monografie Testosteron. Informatorium Medicamentorum, KNMP Kennisbank, geraadpleegd 18 juni 2021	Interacties, niet beoordeeld: Het hypoglykemische effect van bloedglucoseverlagende middelen kan worden versterkt.

* Vergelijkbare informatie in SmPC Testogel (testosteron), RVG 27723 en 27724, 24 september 2020 en Andriol, capsules 40mg, RVG 25497//07531, patiëntenbijsluiter, april 2020

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	25 oktober 2021