

DHEA gegen Abdominalfett und Insulinresistenz

Eine randomisierte kontrollierte Studie

JAMA

Mit dem Alter nimmt die Einlagerung von viszeralem Fett zu. Dies scheint zusammen mit weiteren Faktoren zum metabolischen Syndrom beizutragen. Dehydroepiandrosteron (DHEA) könnte hier einen Therapieansatz bieten.

In mittleren und höheren Altersabschnitten nimmt in aller Regel nicht nur der Bauchumfang, sondern auch die Menge des im Bauchraum eingelagerten viszeralen Fettgewebes zu. Dass diese abdominale Fettleibigkeit das Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz, eines Diabetes mellitus und für Atherosklerose erhöht, gilt heutzutage als höchstwahrscheinlich. Für die Einlagerung der unerwünschten Fettmassen dürften neben ungenügender körperlicher Aktivität und unangepasster hoher Kalorienzufuhr auch hormonell-metabolische Veränderungen verantwortlich sein. Ein derartiger Einfluss ist die Abnahme der Produktion von DHEA in den Nebennieren. Die Blutspiegel von DHEA, das meist als Sulfat (DHEAS) vorliegt, erreichen ihr Maximum etwa im Alter von 20 Jahren und nehmen ab Alter 25 rapide ab. Bei Labortieren wie Ratten und Mäusen konnte die Zufuhr von DHEA die Zunahme des viszeralen Fetts sowohl bei

genetisch bedingter als auch bei ernährungsprovozierter Fettsucht senken. Bei Ratten hat DHEA auch einen protektiven Effekt gegen die Insulinresistenz unter einer fettreichen Ernährung und gegen die Abnahme der Insulinansprechbarkeit, wie sie mit dem Altern auftritt.

Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen ist, dass DHEA am Peroxisom Proliferator activated Receptor alpha (PPAR α) als Aktivator wirkt. Die Aktivierung dieses nukleären Steroidrezeptors führt zu einer Up-Regulation von Fettsäuren transportierenden Proteinen und der Enzyme, die mit der Betaoxidation der Fettsäuren zu tun haben. Zusammen mit weiteren metabolischen Veränderungen resultiert durch die für DHEA postulierte PPAR α -Aktivierung eine gesteigerte Fettverbrennung und eine verringerte Fettablagerung.

DHEA ist in der Schweiz nicht zugelassen, erfreut sich aber im Internet der Anpreisungen als Panazee in manchen Lebenslagen und ist in den USA als Ernährungssupplement frei erhältlich. Dies alles, obwohl nicht bekannt ist, ob DHEA bei Menschen die abdominale Fettsucht ebenso reduziert wie bei Mäusen und Ratten. Die vorliegende, ausdrücklich als «präliminar» bezeichnete Studie wollte daher nach Hinweisen fahnden, dass eine DHEA-Substitution bei älteren Menschen die Insulinwirkung verbessert.

Methodik

Die Studie rekrutierte 128 Freiwillige, Frauen und Männer zwischen 65 und 78 Jahren, von denen schliesslich 56 hälftig entweder zu 50 mg DHEA per os vor dem Zubettgehen oder zu einer identischen Placebokapsel randomisiert wurden. Ausschlusskriterien waren unter anderem: Hormontherapie im vorangegangenen

Merk-satz

- Die perorale Verabreichung von Dehydroepiandrosteron (DHEA) führte, in einer randomisierten kontrollierten Studie bei älteren Frauen und Männern mit altersbedingt erniedrigten DHEA-Spiegeln, zu einer Abnahme des viszeralen abdominalen Fetts und zu einem verbesserten Ansprechen auf Insulin.

Jahr, Anamnese für hormonabhängigen Tumor, Prostata-spezifisches Antigen (PSA) über 2,6 ng/ml. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden aufgefordert, an Ernährung und körperlicher Aktivität nichts zu ändern.

Das abdominale Fett wurde mittels Magnetresonanzuntersuchung des Bauchabschnitts quantifiziert.

Alle Teilnehmenden absolvierten orale Glukosetoleranztests mit Messung des Blutzuckerlaufs (area under the curve [AUC]) und der Insulinkonzentrationen. Dies erlaubte die Berechnung eines Insulinsensitivitätsindexes.

Weiter wurden einige Hormone (DHEAS, Testosteron, Estradiol, Insulin-like Wachstumsfaktor [IGF-1]) sowie das PSA bestimmt.

Ergebnisse

Von den 56 Teilnehmenden beendeten 52 die Folgeuntersuchungen. Die je zwei Drop-outs in den beiden Gruppen lassen

DHEA gegen Abdominalfett und Insulinresistenz

keinen Zusammenhang mit der Medikation erkennen. Die Compliance war sehr hoch (über 90%). Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Ausgangswerte.

Im Durchschnitt waren die Teilnehmerinnen und Teilnehmer übergewichtig. Die sechsmonatige DHEA-Substitution bewirkte eine Gewichtsabnahme von 0,9 kg ($p = 0,02$) ohne Unterschied zwischen Männern und Frauen ($P = 0,74$).

Die DHEA-Substitution hob die Serumwerte (DHEAS) in den Normbereich für junge Erwachsene an. Bei Frauen, nicht jedoch bei Männern, war dies zudem begleitet von einem signifikanten Anstieg des Testosteronspiegels. Die gemessenen Estradiolkonzentrationen stiegen sowohl bei Frauen als auch Männern als Antwort auf die DHEA-Therapie signifikant an. Beim sexhormonbindendem Protein oder bei IGF-1 ergaben sich hingegen keine signifikanten Veränderungen.

Unter der Substitutionsbehandlung mit DHEA erfolgten nach sechs Monaten signifikante Abnahmen des abdominalen Fetts. Absolut war der Rückgang bei beiden Geschlechtern von vergleichbarem Ausmass. In Beziehung zum Ausgangswert war die Abnahme des viszeralen Fetts bei den Frauen jedoch etwas höher (10,2% vs. 7,4%). Die DHEA-Therapie führte auch zu einer signifikanten Abnahme des subkutanen Fetts am Abdomen um durchschnittlich sechs Prozent bei beiden Geschlechtern.

Die Insulin-AUC war nach sechs Monaten DHEA-Supplementation signifikant kleiner. Trotz tieferer Insulinspiegel war die

Glukose-AUC unverändert, was sich als Hinweis auf eine Verbesserung der Insulinwirkung interpretieren lässt. Entsprechend lag der Insulinsensitivitätsindex am Studienende signifikant höher, und es bestand eine inverse Beziehung zwischen diesem Index und dem gemessenen viszeralen Fett ($R = -0,50$, $P = 0,003$).

Signifikante Nebenwirkungen der DHEA-Substitution wurden nicht beobachtet. Insbesondere blieben die gemessenen PSA-Konzentrationen bei Männern über die Studiendauer unverändert, während sie in der Placebogruppe ganz leicht anstiegen.

Diskussion

«In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie einer DHEA-Therapie über sechs Monate fanden wir, dass DHEA bei älteren Frauen und Männern signifikante Abnahmen sowohl von viszeralem als auch von subkutanem Fett bewirkte», schreiben die Autoren. Zudem habe die DHEA-Substitution auch signifikante Verbesserungen bei der endogenen Insulinwirkung induziert. Dies sei Evidenz dafür, dass eine DHEA-Substitutionsbehandlung die altersbedingte Akkumulation von viszeralem Fett teilweise rückgängig machen könne. Dies lasse an die Möglichkeit denken, dass ein langfristiger DHEA-Ersatz über die Verminderung des viszeralen Fetts vor der Entwicklung eines metabolischen Syndroms mit Insulinresistenz Schutz bieten könnte.

Eine Verbesserung der Insulinwirkung unter DHEA war auch schon in einer anderen Studie bei Männern mittleren Alters mit

Hypercholesterinämie beobachtet worden. In der einzigen anderen Studie zum DHEA-Effekt auf das abdominale Fett erhielten Frauen die Substanz in Form einer Hautcreme, und die computertomografische Fettmessung ergab keinen Effekt. Dies könne an der mit dieser Verabreichungsform erzielten, nur ganz minimalen Erhöhung der DHEAS-Spiegel gelegen haben, mutmassen die Autoren. Weitere Studien mit anderen Methoden der Fettmessung ergaben bisher widersprüchliche Resultate, ebenso übrigens epidemiologische Untersuchungen.

Die Datenlage ist also noch immer alles andere als eindeutig, und die Autoren fordern auch unter Hinweis auf die begrenzte Teilnehmerzahl in ihrer Studie dazu auf, die Ergebnisse als vorläufig einzustufen. Zudem sind über die Langzeitauswirkungen einer DHEA-Substitution nichts bekannt. Dies führt zum unvermeidlichen Ruf nach Langzeitstudien an grossen Probandenzahlen. ●

Dennis T. Villareal, John O. Holloszy (Division of Geriatrics and Nutritional Science, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis/USA): Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men. JAMA 2004; 292: 2243–2248.

Halid Bas

Interessenlage: Die Studie wurde durch öffentliche Gelder finanziert.