

Аспекты применения андрогенной заместительной терапии при лечении гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом и метаболическим синдромом

Р.В. Роживанов, Ю.Н. Яшина

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

В статье продемонстрированы результаты исследований эффективности и безопасности андрогенной терапии при гипогонадизме, метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 у мужчин. В исследованиях использовался тестостерона ундеcanoат, терапия которым приводила к уменьшению ожирения, степени выраженности других компонентов метаболического синдрома, улучшению углеводного профиля, не приводя к развитию тяжелых побочных эффектов. Тем не менее, данный вид терапии требует мониторинга и учета факторов риска.

Ключевые слова: гипогонадизм, метаболический синдром, сахарный диабет типа 2.

Aspects of androgen replacement therapy for the treatment of hypogonadism in men with diabetes and metabolic syndrome.

R.V. Rozhivanov, J.N. Yashina

Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulyanova st., 11, Moscow, Russia, 117036

The article presents the results of studies of efficacy and safety of androgen therapy for hypogonadism, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in men. In the study was used testosterone undecanoate therapy which causes reduction of obesity, a decrease in the severity of the other components of the metabolic syndrome, improving glycemic profile without significant side effects. Nevertheless, this therapy requires monitoring and management for risk factors.

Keywords: hypogonadism, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus.

*Автор для переписки/Correspondence author – rrozhivanov@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2015111-14

Андрогенная заместительная терапия проводится в случаях выявления у мужчин гипогонадизма – клиничко-лабораторного синдрома, обусловленного снижением секреции тестостерона яичками. Применение этой терапии во многих случаях является необходимым, так как развитие гипогонадизма у мужчин приводит к половой дисфункции, что значительно снижает качество жизни. Эффективность препаратов тестостерона в отношении гипогонадизма и обусловленных им нарушений мужской половой функции доказана в большом числе исследований и сомнений не вызывает [1]. При этом существуют данные о высокой эффективности этой терапии и в отношении устранения основных компонентов метаболического синдрома, в том числе ожирения и инсулинорезистентности, лежащей в основе развития сахарного диабета (СД) [2–5].

Попытки использовать заместительную андрогенную терапию препаратами тестостерона у мужчин с СД и метаболическим синдромом обусловлены высокой распространенностью гипогонадизма при этих заболеваниях [6–9]. В исследовании Mirzaei M.R. и соавт. (2012),

включившем 247 мужчин с СД 2 типа (СД2), распространенность гипогонадизма оценивалась по уровню биодоступного тестостерона и составила 61,6% [7]. В другом, более крупном исследовании, включившем 1089 мужчин с СД2, низкий уровень тестостерона был выявлен у 36,5% пациентов [8]. В исследовании Dhindsa S. и соавт. (2010) у 1849 мужчин (1451 без СД и 398 с СД2) был определен уровень свободного тестостерона. Распространенность случаев выявления уровня свободного тестостерона в субнормальных (пограничных) значениях у худых мужчин, с избыточным весом, и у мужчин с ожирением без СД составила 26% (n=275), 29% (n=687) и 40% (n=489) соответственно (p<0,001), а в аналогичных группах мужчин, но с СД – 4% (n=36), 44% (n=135) и 50% (n=227) соответственно (p<0,05). Средняя концентрация свободного тестостерона у мужчин с диабетом была значительно ниже, чем у мужчин без диабета [9].

При этом мета-анализ 26 исследований (проведенных в период с 1990 по 2007 гг.) продемонстрировал наличие связи между низким уровнем тестостерона у мужчин и развитием СД2. Основные результаты включенных

в мета-анализ исследований свидетельствуют о существовании связи между низким уровнем тестостерона и ожирением, а также инсулинорезистентностью [10]. По данным Traish A. M. и соавт. (2009), низкий уровень тестостерона предшествует повышению уровня инсулина и глюкозы натощак, а также уровню гликированного гемоглобина, что может быть предиктором развития СД. Подтверждением этого служит тот факт, что при лечении больных раком предстательной железы хирургическими или медикаментозными методами кастрации усугубляется инсулинорезистентность и гликемический профиль. И, наоборот, применение андрогенов у мужчин с гипогонадизмом улучшает чувствительность клеток организма к действию инсулина и снижает уровень глюкозы натощак и уровень гликированного гемоглобина [11].

По данным Zitzmann M. (2009), дефицит тестостерона у мужчин может внести свой вклад в развитие метаболического синдрома. При этом инсулинорезистентность и ожирение, в свою очередь, приводят к снижению секреции тестостерона яичками, замыкая патологический порочный круг [12]. Полученные результаты нашли подтверждение и в работах других авторов – в перекрестном исследовании Кароог D. и соавт. (2007) участвовали 355 мужчин с СД2 в возрасте старше 30 лет. У больных СД наблюдался низкий уровень тестостерона и отмечались симптомы гипогонадизма. При этом индекс массы тела и окружность талии отрицательно коррелировали с уровнем тестостерона [13]. В исследовании Но S.H. и соавт. (2013) определялась связь между нарушенной толерантностью к глюкозе и риском развития дефицита тестостерона. Всего в исследование было включено 1306 мужчин. У лиц с нарушенной толерантностью (543 человека, 41,6%) риск развития снижения уровня тестостерона был выше, чем у лиц без таковой. Было установлено, что нарушение гликемии натощак, нарушение постпрандиального уровня глюкозы и гликированного гемоглобина обуславливают высокий риск развития дефицита тестостерона. Этот риск отмечался независимо от наличия ожирения, поэтому авторы рекомендуют регулярно оценивать уровень тестостерона у всех мужчин с нарушением углеводного обмена [14]. На данный момент, Европейская урологическая ассоциация в рекомендациях 2015 г. обращает пристальное внимание врачей на группы пациентов с высоким риском гипогонадизма и предлагает проводить скрининг на возрастной гипогонадизм у мужчин со следующими состояниями:

- снижение либидо;
- ослабление утренних эрекций;
- эректильная дисфункция;
- подавленное настроение;
- утомляемость;
- снижение жизненных сил;
- когнитивные нарушения;
- инсулинорезистентность;
- ожирение, абдоминальное ожирение;
- метаболический синдром;
- артериальная гипертензия;
- СД2;
- снижение мышечной массы и силы;
- снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз;

- применение глюкокортикоидов, опиоидов, антипсихотических препаратов [15].

Учитывая высокую распространенность гипогонадизма у пациентов с СД и метаболическим синдромом, а также данные о взаимосвязи патогенеза этих состояний, возникает вопрос о целесообразности применения андрогенной терапии препаратами тестостерона. В ряде плацебо-контролируемых исследований было показано, что коррекция гипогонадизма у мужчин с метаболическим синдромом путем назначения андрогенов ведет к снижению индекса массы тела за счет уменьшения количества висцеральной жировой ткани, инсулинорезистентности, снижения систолического и диастолического давления и способствует улучшению липидного профиля [16, 17, 18]. Так, в исследовании Моргунова Л.Ю. (2007) различные формы тестостерона оказали положительный результат на углеводный (гликированный гемоглобин до терапии пролонгированной, инъекционной формой тестостерона ундеканата 9,3%, после 6,9%; ИМТ до терапии 32,5 кг/м², а после – 30,0 кг/м²) и липидный обмены [16]. В другом исследовании было показано, что заместительная терапия тестостероном уменьшает инсулинорезистентность и улучшает гликемический профиль у мужчин с гипогонадизмом и СД2. В исследование были включены 24 мужчины с гипогонадизмом в возрасте 30 лет и СД. Пациенты получали либо 200 мг тестостерона, либо плацебо в течение 3 месяцев. На фоне чего было установлено снижение индекса НОМА и уровня гликированного гемоглобина, а также уровня глюкозы крови натощак [18].

Тем не менее, необходимость коррекции гипогонадизма, развившегося на фоне СД и метаболического синдрома, до настоящего времени остается предметом дискуссий, поскольку не решен вопрос о первичности их патогенеза. Существует мнение о том, что нормализация уровня тестостерона может произойти самостоятельно, в том случае, если больному удастся добиться снижения веса и компенсации углеводного обмена. В данном аспекте весьма интересным представляется исследование DIMALITE (Diabetes Management by Lifestyle and Testosterone), в котором мужчины с гипогонадизмом, ожирением, впервые выявленным СД2 и метаболическим синдромом были разделены на 2 группы, одна из которых получала традиционную немедикаментозную терапию (физическая активность и диета), а другая группа, помимо этого, получала заместительную терапию гипогонадизма тестостероном. В обеих группах спустя 52 недели терапии произошло статистически значимое снижение окружности талии, уровня гликированного гемоглобина, холестерина, триглицеридов, а также повышение уровня общего тестостерона [19, 20]. Учет этих факторов приобретает особую важность при терапии гипогонадизма, развившегося на фоне ожирения у молодых мужчин, для которых актуально сохранение репродуктивной функции и назначение андрогенной терапии нежелательно, так как все препараты тестостерона подавляют сперматогенез. Однако в ряде случаев: низкий уровень тестостерона, отказ или не соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и питания, восстановление секреции собственного тестостерона невозможно, и тогда пациентам требуется назначение андрогенной терапии

DOI: 10.14341/OMET2015111-14

препаратами тестостерона. Только такая тактика позволяет разорвать патогенетический порочный круг между гипогонадизмом, ожирением и СД2. Препараты тестостерона должны назначаться мужчинам с гипогонадизмом, для которых выполнение рекомендаций по изменению образа жизни является трудновыполнимым, при низком уровне тестостерона, а также в случаях наличия иной симптоматики дефицита тестостерона.

Сегодня есть довольно богатый выбор препаратов тестостерона для андрогенной заместительной терапии, в России представлены следующие препараты: метилтестостерон, андриол, эфиры тестостерона для парентеральной терапии (тестостерона пропионат, Омнадрен-250, Сустанон-250, Небидо) и трансдермальный препарат Андрогель. Основными различиями между препаратами являются особенности их фармакокинетики, а также спектр фармакодинамической активности. Метилтестостерон является алкилированным препаратом тестостерона, разработанным для пероральной терапии, в настоящее время не применяется в связи с гепатотоксичностью. Андриол – препарат жирорастворимого тестостерона ундеcanoата, разработанного для перорального приема. Препарат лишен гепатотоксичности. Однако недостатками препарата являются его относительно слабое андрогенное действие, а также многократность приема в сочетании с жирной пищей. Препараты эфиров тестостерона для парентеральной терапии (Сустанон-250 и Омнадрен-250) применяются внутримышечно 1 раз в 3 нед. Недостатком этих препаратов является возникновение супрафизиологических пиков концентрации тестостерона в первые несколько дней после инъекции, с последующим снижением концентрации тестостерона ниже нормальных значений в последние дни интервала между дозами, что выражается лабильностью настроения от агрессивного поведения до депрессивного состояния. Препарат эфира тестостерона для парентерального введения – Небидо (тестостерона ундеcanoат) обеспечивает стабильную физиологическую концентрацию тестостерона и применяется путем внутримышечных инъекций ориентировочно 1 раз в 3 месяца, что составляет приблизительно 4–5 инъекций в год, что крайне удобно и значительно повышает приверженность пациента к терапии. Андрогель – это водно-спиртовой гель, который наносится непосредственно на кожу ежедневно [21].

Среди побочных эффектов андрогенной терапии следует отметить образование угрей вследствие стимуляции кожных сальных желез и возникновение гинекомастии, причем последний эффект зависит от способности андрогенов к ароматизации в эстрогены. Передозировка тестостерона может также вызывать задержку натрия и воды, что приводит к отекам. Вызываемое андрогенами повышение гематокрита нельзя считать опасным, за исключением случаев введения андрогенов пациентам с уже повышенным гематокритом (курение, синдром ночного апноэ при ожирении). Противопоказанием к проведению андрогенной терапии является уровень гемоглобина более 180 г/л, а гематокрита – 55%. Кроме того, все препараты тестостерона подавляют сперматогенез [1, 21].

Больные, получающие заместительную терапию андрогенами, должны подвергаться периодическому мониторингу: клиническим осмотрам и лабораторным тестам.

Частота периодического наблюдения зависит от возраста больного. У молодых мужчин эти тесты могут выполняться с ежегодными интервалами, у пожилых – каждые 3–6 месяцев. Мониторированию подлежит концентрация тестостерона. Поскольку андрогены стимулируют продукцию эритропоэтина почками и также действуют на стволовые клетки костного мозга, после назначения тестостерона наблюдается увеличение уровня гемоглобина и гематокрита, что также необходимо контролировать. У мужчин старше 35 лет следует проводить 1 раз в 3–6–12 месяцев пальцевое ректальное обследование и определение содержания в сыворотке крови специфического антигена простаты (ПСА) для выявления возможных ее заболеваний. Уровень ПСА более 4 нг/мл является абсолютным противопоказанием к терапии андрогенами [1].

В настоящее время отсутствуют данные о том, что заместительная андрогенная терапия стимулирует развитие доброкачественной гиперплазии или рака предстательной железы. Однако наличие рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии с выраженной инфравезикальной обструкцией являются абсолютными противопоказаниями к назначению андрогенотерапии. Андрогенотерапия противопоказана также при карциноме грудных желез у мужчин, поскольку эта опухоль, а также рак предстательной железы являются андрогеннозависимыми. Фактически, проведение андрогенной заместительной терапии является более простой задачей, по сравнению с терапией СД, так как мониторинга требуют только тестостерон, гематокрит, ПСА и состояние простаты [1]. Высокая эффективность и безопасность андрогенной терапии были подтверждены в длительных (5–6-летних) исследованиях разных популяций пациентов, в том числе сахарным диабетом и метаболическим синдромом с применением инъекционной формы тестостерона ундеcanoата (Небидо) [2, 3]. При обследовании 156 мужчин с гипогонадизмом и СД2 в возрасте 61 ± 6 лет, получавших терапию тестостероном ундеcanoатом (Небидо) в течение 6 лет, было выявлено уменьшение окружности талии в среднем на 11 см и снижение веса на 17 кг (15%). Уровень глюкозы натощак снизился с $7,06 \pm 1,74$ до $5,59 \pm 0,94$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Уровень гликированного гемоглобина снизился с 8,08 до 6,14%. Улучшились показатели систолического и диастолического артериального давления, липидного профиля, включая общий холестерин, С-реактивный белок и ферменты печени [2]. Исследование реестра 181 мужчин (в течение 5 лет) с гипогонадизмом и ожирением показало, что из этих больных 72 имели СД2. Все пациенты получали парентерально тестостерона ундеcanoат (Небидо) 1000 мг 1 раз в 12 недель на протяжении 5 лет. В ходе исследования у мужчин масса тела и окружность талии достоверно уменьшились. У 72 мужчин с диабетом окружность талии уменьшилась с $112,93 \pm 7,16$ до $101,48 \pm 7,24$ см, вес от $116,94 \pm 11,62$ до $94,42 \pm 9,42$ кг (все переменные статистически значимые по сравнению с базовым ($p < 0,0001$), и каждый год по сравнению с предыдущим годом ($p < 0,0001$)). У всех мужчин значительно улучшились показатели глюкозы крови, гликированного гемоглобина, липидного профиля и артериального давления. Длительная терапия тестостероном по оценке

гемоглобина, гематокрита, уровня ПСА в сыворотке и возникновению рака простаты была приемлемой и безопасной [3]. В работе D. Francomano с соавт. (2014) оценивалась эффективность применения депо-формы тестостерона ундеcanoата (Небидо) в течение 60 месяцев в отношении гипогонадизма и метаболического синдрома у 20 мужчин. В ходе исследования было отмечено уменьшение окружности талии ($-9,6 \pm 3,8$ см, $p < 0,0001$), массы тела ($-5 \pm 2,8$ кг, $p < 0,0001$), а также гликированного гемоглобина ($-1,66 \pm 0,5\%$, $p < 0,0001$) и индекса НОМА ($-2,8 \pm 0,6$, $p < 0,0001$). Нормализация уровня тестостерона сопровождалась улучшением липидного профиля и минеральной плотности костной ткани [4]. В другом исследовании принимали участие 255 мужчин (возраст 33–69 лет) с гипогонадизмом, которым была назначена терапия тестостероном ундеcanoатом (Небидо) в течение 5 лет. За исследуемый период масса тела снизилась

от $106,22 \pm 16,93$ кг до $90,07 \pm 9,51$ кг), а окружность талии уменьшилась от $107,24 \pm 9,14$ см до $98,46 \pm 7,39$ см [5].

Таким образом, приведенные результаты как отечественных, так и зарубежных исследований свидетельствуют о высокой эффективности тестостерона, как при нарушениях половой функции, так и при других соматических расстройствах, обусловленных гипогонадизмом. У мужчин при коррекции гипогонадизма снижается жировая масса тела, уменьшается степень выраженности многих других компонентов метаболического синдрома. При этом терапия не приводит к развитию тяжелых побочных эффектов. У ряда пациентов отмечается повышение гемоглобина, гематокрита и ПСА, но в подавляющем большинстве случаев оно не является клинически значимым, не требует отмены терапии, но диктует необходимость ее коррекции и мониторинга факторов риска.

Литература

- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *The Aging Male*. 2009;12(1):5-12. doi: 10.1080/13685530802389628
- Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of Long-Term Testosterone Therapy on Patients with "Diabetes": Results of Observational Studies of Pooled Analyses in Obese Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014:1-15. doi: 10.1155/2014/683515
- Haider A, Saad F, Doros G, Gooren L. Hypogonadal obese men with and without diabetes mellitus type 2 lose weight and show improvement in cardiovascular risk factors when treated with testosterone: An observational study. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2014;8(4):e339-e49. doi: 10.1016/j.orcp.2013.10.005
- Francomano D, Lenzi A, Aversa A. Effects of Five-Year Treatment with Testosterone Undecanoate on Metabolic and Hormonal Parameters in Ageing Men with Metabolic Syndrome. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014:1-9. doi: 10.1155/2014/527470
- Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity*. 2013;21(10):1975-81. doi: 10.1002/oby.20407
- Ganesh HK, Vijaya Sarathi HA, George J, Shivane VK, Bandgar T, Menon PS, et al. Prevalence of Hypogonadism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in an Asian Indian Study Group. *Endocrine Practice*. 2009;15(6):513-20. doi: 10.4158/ep09035.orr
- Mirzaei MR, Amini M, Aminorroaya A. The prevalence of hypogonadism in diabetic men in Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan, Iran. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2012;17(7):602..
- Al Hayek A, Ajlouni K, Khader Y, Jafal S, Khawaja N, Robert A. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of Family and Community Medicine*. 2013;20(3):179. doi: 10.4103/2230-8229.122006
- Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, et al. Testosterone Concentrations in Diabetic and Nondiabetic Obese Men. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1186-92. doi: 10.2337/dc09-1649
- Farrell JB, Deshmukh A, Baghaie AA. Low Testosterone and the Association With Type 2 Diabetes. *The Diabetes Educator*. 2008;34(5):799-806. doi: 10.1177/0145721708323100
- Traish AM, Saad F, Guay A. The Dark Side of Testosterone Deficiency: II. Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. *Journal of Andrology*. 2008;30(1):23-32. doi: 10.2164/jandrol.108.005751
- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(12):673-81. doi: 10.1038/nrendo.2009.212
- Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes: Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007;30(4):911-7. doi: 10.2337/dc06-1426
- Randeva Harpal S, Ho C-H, Yu H-J, Wang C-Y, Jaw F-S, Hsieh J-T, et al. Prediabetes Is Associated with an Increased Risk of Testosterone Deficiency, Independent of Obesity and Metabolic Syndrome. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74173. doi: 10.1371/journal.pone.0074173
- G.R. Dohle (Chair), S. Arver, C. Bettocchi, T.H. Jones, S. Kliesch, M. Punab. Male Hypogonadism. *European Association of Urology*. 2015
- Моргунов Л. Ю. Коррекция андрогенного дефицита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа препаратами тестостерона // Андрология и генитальная хирургия. – 2007. – Т. 2. – С. 25-29 [Morgunov L. Korrektsiya androgennogo defitsita u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa preparatami testosterona. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2007;2:25-9.].
- 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 Aug;37(8):2098-107.
- Kapoor D. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154(6):899-906. doi: 10.1530/eje.1.02166
- Heufelder A, Gooren L, Bunck M, Saad F. Testosterone Treatment Enhances the Favorable Effects of Exercise and Diet on Inflammation, Metabolism and Coagulation Markers in Hypogonadal Men with the Metabolic Syndrome. Presented at The Endocrine Society Annual Meeting; 2007 June 2-5; Canada, Toronto. ENDO Abstracts 2007; OR35-2.
- Heufelder A, Gooren L, Bunck M, Saad F. Treatment with Diet and Exercise Plus Transdermal Testosterone Reverses the Metabolic Syndrome and Improves Glycemic Control in Hypogonadal Men with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. Presented at The Endocrine Society Annual Meeting; 2007 June 2-5; Canada, Toronto. ENDO Abstracts 2007; P2-272.
- Роживанов Р. В. Синдром гипогонадизма у мужчин // Ожирение и метаболизм. 2014; 2. С. 30-34. [Rozhivanov RV. Syndrome of hypogonadism in males. *Obesity and metabolism*. 2014;11(2):30-34. doi:10.14341/omet2014230-34

Роживанов Роман Викторович

д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения андрологии и урологии, ФГБУ «Эндокринологический научный Центр» Минздрава России

E-mail: rrozhivanov@mail.ru

Яшина Юлия Николаевна

врач-эндокринолог ФГБУ «Эндокринологический научный Центр» Минздрава России

E-mail: yashina.jul@gmail.com