

Андрогенный дефицит у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и его коррекция препаратами тестостерона

А.С. Аметов*, Л.Ю. Моргунов**, Р.В. Олисаев*

*Кафедра эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

**20-я Городская клиническая больница, Москва

Средняя продолжительность жизни в развитых странах в XX веке увеличилась с 49 до 79 лет, а к 2010 г. составит 85 лет [1]. Численность же мужского населения в мире в возрасте свыше 65 лет по сравнению с 1900 г. увеличилось в 7 раз [2].

Начиная с 30–40-летнего возраста у мужчин происходит постепенное снижение уровня половых гормонов [3]. Примерно у 7% мужчин от 40 до 50 лет имеется дефицит андрогенов, а среди лиц старше 80 лет – уже у 35%. В США дефицитом андрогенов страдают почти 5 млн человек; заместительную терапию при этом получают лишь 5% из них. [4]. Снижение половой функции сказывается не только на качестве жизни, но и на продолжительности жизни мужчин. При наблюдении за 128 женатыми мужчинами выяснилась корреляция летальности с ранним прекращением сексуальной жизни [5]. С увеличением продолжительности жизни чаще встречается и соматическая патология.

В связи с этим особую актуальность приобретает проблема нарушения половой функции у больных, страдающих хроническими заболеваниями, и прежде всего сахарным диабетом (СД). По данным ВОЗ, на планете насчитывается около 180 млн больных СД [6], а в Российской Федерации – почти 8 млн. На долю пациентов с СД приходится более 40% случаев половых нарушений [7, 8]. При 10-летнем наблюдении за 1709 мужчинами в возрасте 40–70 лет была выявлена четкая корреляция между низкими уровнями свободного тестостерона и риском развития инсулинорезистентности и СД 2 типа [9–11]. По данным Stellato и соавт. [12], риск возникновения эректильной дисфункции (ЭД) при СД в 3 раза выше, чем в общей популяции. При СД уровень тестостерона в сыворотке оказывается на 10–15% ниже, чем у здоровых людей того же возраста [13]. Введение препаратов тестостерона таким больным ведет к уменьшению инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [14].

Снижение уровня тестостерона при СД обусловлено уменьшением числа клеток Лейдига (вследствие ухудшения кровоснабжения тестикулярной ткани) и снижением на их поверхности числа рецепторов ЛГ. Секреция ЛГ у таких больных находится в пределах нормы, что говорит о нарушении механизма отрицательной обратной связи. Возможны также функциональные нарушения секреции гонадотропинов [15].

Низкий уровень тестостерона при СД не связан со степенью компенсации диабета. У тучных пациентов с СД 2 типа причиной гипогонадизма может быть абдо-

минальный тип ожирения. Ароматаза жировой ткани превращает андрогены в эстрогены, которые подавляют секрецию как ГнРГ, так и ЛГ. ЭД представляет собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих (NO, простаглицлин), ангиопротективных, протромботических и пролиферативных факторов [16, 17]. Дегидроэпиандростерон активизирует выработку эндотелиальной NO-синтетазы, которая способствует образованию из L-аргинина нитрата азота [18]. Влияние экзогенного тестостерона на реактивность сосудов при этом зависит от наличия сопутствующих заболеваний [19]. Негативное влияние дефицита тестостерона на компенсацию СД может быть опосредовано и через дефицит NO, синтез которого при дефиците андрогенов резко снижен [20].

СД является также причиной вторичного остеопороза (ОП), так как высокий уровень глюкозы усиливает резорбцию кости остеокластами. В развитии ОП играет роль и недостаток метаболитов витамина D (вследствие сниженной секреции инсулина), а также сам гипогонадизм [21].

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 92 пациента, 46 (1-я группа) из которых получали «Андрогель» (трансдермальная форма тестостерона) в дозе 5,0 мг. 46 пациентов (2-я группа) получали тестостерон ундеканат («Небидо») по 1000 мг за инъекцию; интервал между первой и второй инъекциями составил 6 нед. Последующие интервалы между инъекциями – 12 нед. Возраст больных 1-й группы колебался от 56 до 71 года ($64 \pm 7,5$ года), давность СД 2 типа – от 4 до 10 лет ($6,7 \pm 3,9$ года). У больных имел место абдоминальный тип ожирения (ИМТ – $32 \pm 1,1$ кг/м²), уровень HbA1c составлял в среднем $9,1 \pm 0,7\%$. Одиннадцать пациентов получали метформин в дозе 1500 мг/сут, 21 – препараты сульфонилмочевины (9 – амарил в дозе 3 мг/сут, 12 – глибенкламид в дозе 14 мг/сут), 14 – комбинацию метформина 1000 мг и глибенкламида 10,5 мг/сут.

Возраст больных 2-й группы колебался от 54 до 70 лет ($62 \pm 7,8$ года), давность СД 2 типа от 3 до 10 лет ($6,7 \pm 3,4$ года). У этих больных также имел место абдоминальный тип ожирения (ИМТ – $33 \pm 1,4$ кг/м²); уровень HbA1c – $9,4 \pm 0,8\%$. Десять пациентов получали метформин в дозе 1500 мг/сут, 19 – терапию препаратами сульфонилмочевины (8 – амарил в дозе 3 мг/сут, 11 – глибенкламид в дозе 14 мг/сут), 17 – комбинацию метформина

Таблица 1

Влияние терапии «Андрогелем» на индекс массы тела и показатели углеводного и липидного обмена				
Показатели	До начала терапии	Через 30 дней	Через 90 дней	Через 180 дней
Общий тестостерон (нмоль/л)	8,9±1,3	15,3±2,7	17,9±1,9	15,1±2,6
Общий холестерин (ммоль/л)	6,9±1,2	6,1±1,1	5,7±1,2	5,6±0,6
Триглицериды (ммоль/л)	2,6±1,4	2,2±0,8	1,9±0,6	2,1±0,5
ЛПНП (ммоль/л)	4,1±1,1	3,4±0,7	3,0±0,5	3,0±0,4
ЛПВП (ммоль/л)	0,9±0,6	1,0±0,3	1,0±0,3	1,1±0,2
HbA1c (%)	8,4±0,7	Не оценивался	6,9±0,5	7,1±0,3
ИМТ (кг/м²)	32±1,1	30±1,0	29±0,7	29±0,4

Таблица 2

Влияние терапии «НЕБИДО» на индекс массы тела и показатели углеводного и липидного обмена				
Показатели	До начала терапии	Через 30 дней	Через 90 дней	Через 180 дней
Общий тестостерон (нмоль/л)	8,1±2,0	15,6±3,1	15,4±2,2	16,3±1,4
Общий холестерин (ммоль/л)	7,1±1,4	6,3±1,2	6,0±1,2	5,7±0,9
Триглицериды (ммоль/л)	3,0±1,2	2,4±0,7	2,3±1,2	1,9±0,4
ЛПНП (ммоль/л)	4,2±1,2	3,5±0,7	3,1±0,3	3,0±0,4
ЛПВП (ммоль/л)	0,9±0,5	1,1±0,3	1,1±0,4	1,0±0,2
HbA1c (%)	9,3±0,8	Не оценивался	7,1±0,4	6,9±0,3
ИМТ (кг/м²)	33,0±1,4	32,5±0,9	30,3±0,8	30,0±0,7

1000 мг и глибенкламида 10,5 мг/сут. Терапия пероральными сахароснижающими препаратами на протяжении исследования не менялась. В исследование не включались пациенты с анемией, нарушением функции печени и почек, а также с недостаточностью кровообращения.

Уровень общего тестостерона определяли на автоматическом полианализаторе «Vitros Eci» (Великобритания); использовали метод непрямой хемолюминисценции с чувствительностью 0,03 нмоль/л. Параллельно исследовали уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) на анализаторе «Delfia» (Финляндия). Уровень свободного тестостерона определяли по номограмме [22].

Для исключения гипогонадотропного гипогонадизма определяли уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови (лаборатория гормонального анализа ЭНЦ (руководитель – д.м.н. профессор Н.П. Гончаров)). Пробы крови брали в 8 ч утра, натощак. Средний уровень ЛГ в обеих группах составил 3,2±0,7 МЕ/л, ФСГ – 2,9±0,5 МЕ/л. Уровень ТТГ определяли на полианализаторе «Vitros Eci», уровень PSA – методом полуколичественного анализа с помощью набора «Rapi Test PSA Semi-Quant». Средний уровень ГСПС составил в 1-й группе 41,2±10,4 пмоль/л, во 2-й группе – 45,8±13,6 пмоль/л.

Тяжесть ЭД определяли по Международному индексу эректильной функции. Средний балл эректильной функции в 1-й группе составил 12,2±4,8 балла; во 2-й группе – 13,1±5,0 баллов. Уровень депрессивного состояния оценивался до и после исследования с использованием шкалы депрессии Бека. Объем талии в 1-й группе составил 116,1±8,2 см, во 2-й группе – 114,4±7,3 см. Минеральную плотность кости (МПК)

определяли методом рентгеновской двухфотонной абсорбциометрии дистальных костей предплечья на аппарате DTX 200 (корпорация Osteometer, Дания).

При наличии клинических и лабораторных признаков андрогенного дефицита низкая МПК выявлена в 85,2% случаев. Средний процент потери МПК составил 18,7±3,1; остеопороз выявлен у 28 (30,4%) исследуемых, остеопения – у 39 (42,4%).

Всем пациентам выполнено трансректальное УЗИ предстательной железы двухплоскостным датчиком с частотой 7,5 МГц. У 22 (47,8%) пациентов 1-й группы объем предстательной железы составил 46,34±21,12 см³ (доброкачественная гиперплазия предстательной железы – ДГПЖ). Во 2-й группе ДГПЖ обнаружена у 19 (41,3%) больных.

Результаты и их обсуждение

До начала терапии у всех пациентов выявлялось снижение полового влечения, нарушение половой функции, снижение работоспособности, слабость, сонливость, утомляемость, депрессивные реакции. Индекс ОБ/ОТ составил в 1-й группе 0,99±0,06 кг/м², во 2-й группе 0,99±0,08 кг/м². Концентрацию тестостерона в сыворотке и эффективность терапии оценивали через 30, 90 и 180 дней от начала лечения.

Динамика общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, гликированного гемоглобина и ИМТ на фоне лечения препаратами тестостерона представлена в табл. 1 и 2.

Независимо от получаемой терапии у всех пациентов отмечено улучшение сексуальной активности,

повышение либидо, снижение общей массы тела и процента жировой ткани. Объем талии в 1-й группе составил после 6-месячной терапии $110,3 \pm 11,2$ см, во 2-й группе – $112,4 \pm 9,1$ см ($p=0,0005$ в обеих группах). Индекс ОТ/ОБ снизился в 1-й группе с $0,99 \pm 0,06$ до $0,97 \pm 0,06$ кг/м^2 ($p=0,001$), во 2-й группе с $0,99 \pm 0,08$ до $0,97 \pm 0,05$ кг/м^2 ($p=0,001$). Средний уровень PSA в 1-й группе незначительно возрос. Отмечены позитивные сдвиги в липидном спектре и уровне гликированного гемоглобина. Индекс эректильной функции увеличился и составил в среднем в 1-й группе $20,1 \pm 5,3$, а во 2-й группе – $19,8 \pm 5,8$ балла. Средний уровень ГСПС после лечения в обеих группах изменился слабо. Через 180 дней от начала лечения у 63,5 % пациентов 1-й группы и 67,4% – 2-й группы отмечено увеличение плотности костной массы на 0,25 SDS. Увеличение МПК произошло в 1-й группе в среднем на 5,32% ($p=0,003$), а во 2-й группе – на 5,41% ($p=0,003$). Уровень депрессии снизился в 1-й группе с 21 до 14 баллов, а во 2-й группе – до 11 баллов. Средние размеры предстательной железы у пациентов с ДГПЖ в обеих группах изменились незначительно. Обструкции мочевых путей ни в одном случае не возникло.

В результате опросов выяснилось, что пациенты, получающие «Андрогель», в силу забывчивости или иных причин применяли его нерегулярно. Так, через 90 дней 6 (14,2%) пациентов, а через 180 дней – 11 (26,1%)

пациентов сообщили о нарушении режима терапии. У этих пациентов средний уровень общего тестостерона после терапии оказался ниже, компенсация углеводного обмена – хуже, а уровень депрессии снизился меньше, чем у больных 2-й группы.

Выводы

1. Для лечения андрогенного дефицита у больных СД 2 типа могут с успехом применяться оба препарата тестостерона. Они позитивно влияют на липидный спектр, массу тела, компенсацию СД, остеопороз, сексуальную функцию и настроение. Их применение эффективно, безопасно и существенно улучшает качество жизни больных.

2. В обязательное исследование больных СД 2 типа необходимо включить определение уровня тестостерона. Назначение заместительной гормональной андрогенной терапии у мужчин с СД 2 типа и особенно с сопутствующей ЭД следует рассматривать как одно из звеньев патогенетической терапии.

3. Пациенты, получающие терапию гелем тестостерона, должны иметь более серьезную мотивацию.

4. Терапия препаратами тестостерона должна проводиться совместно со средствами компенсации углеводного обмена.

Литература

1. Доклад Генерального секретаря ООН, E/CN.9/2001/4
2. Бузиашвили И.И., Мельниченко Г.А. Андропауза: возрастное снижение уровня половых гормонов у мужчин. 2001 год
3. И.И.Дедов, С.Ю.Калинченко. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. Москва. «Практическая медицина», 2006, 239 с.
4. Е.И. Валиев. «Андрогендефицитные состояния у мужчин-взгляд уролога». Материалы Национального конгресса «Человек и лекарство», 2006, Москва.
5. Persson G., Five-year mortality in a 70-year-old urban population in relation to psychiatric diagnosis, personality, sexuality and early parental death. Acta Psychiatr Scand. 1981 Sep;64(3):244-53.
6. И.И.Дедов, М.В.Шестакова. Сахарный диабет. Москва. «Универсум паблишинг», 2003 г., 456 с.
7. Impotence in Diabetes. // ed. by Price D.E., Aleksander W.D.-2002.- London.
8. Аметов А.С. Инсулинорезистентность и сахарный диабет. Материалы Пятого Московского городского съезда эндокринологов, 23-24 марта 2006 года
9. Feldman H. A., Golstein I., Hatzichristou D. G. et al. Im-potence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. (Baltimore). — 1994. — Vol. 151. — P. 54-61.
10. Vinik A., Richardson D. Erectile dysfunction in diabetes // Diabet. Rev. — 1998. — Vol. 6, No. 1. — P. 16-33.
11. Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. J Clin Endocrinol Metab. 1980 Dec;51(6):1335-9.
12. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. Diabetes Care. 2000 Apr;23(4):490-4.
13. Hakim L S., Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 25. — P. 379-400.
14. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, Joubert E, Papoz L, Eschwege E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Feb;82(2):682-5.
15. Cunningham M.J., Clifton D.K., Steiner R.A. // Biol. Reprod. — 1999. — Vol. 60. — P.216–222.
16. Калинченко С.Ю., Козлов Г.И. «Лечение эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом: современное состояние проблемы». Русский Медицинский Журнал, т.11, N 27, стр.27-30, 2003 год
17. Webb C.M., McNeil J.G., Collins P. 1999. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. Circulation. 100: 1690-1696.
18. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender, sex Hormones and vascular tone. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2004 286(2) 233-249.
19. Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2085-98
20. Hestriddge D.C., Kigwell B.A., Formoa M.F., Drew B.G., McConell G.K., Duffy S.J. Effects of nitric oxide donor, sodium nitroprusside, on resting leg glucose uptake in patients with type 2 diabetes. Diabetology (2005) 48: 2602-2608.
21. И.И.Дедов, Л.Я.Рожинская, Е.И.Марова. Остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. Методические издания для врачей. Москва, 2002 год.
22. Vermuelen A., Verdonck L., Kaufman J.M.A // A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone serum. J.Clin.Endocrin.Metab. 1999: 84. P.3666-3672