

ИСМАИЛОВ С.И., УРМАНОВА Ю.М., НАБИЕВА И.Ф.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ РУз и Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

ОЦЕНКА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ ОСИ У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Резюме. В данной статье авторы сделали литературный обзор по указанной теме. На основании этого авторы приходят к выводу о том, что у мужчин с ожирением репродуктивного возраста необходимо определить уровень нарушений гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси для дальнейшего выбора правильной заместительной гормональной терапии. У мужчин с возрастным андрогенным дефицитом (при вторичном гипогонадизме) терапией выбора может быть стимулирующая терапия хорионическим гонадотропином по сравнению с заместительной терапией андрогенами. У мужчин с первичным гипогонадизмом большинство авторов рекомендуют заместительную терапию андрогенами. У мужчин с метаболическим синдромом независимо от возраста необходима коррекция дислипидемии и инсулинорезистентности. У мужчин с метаболическим синдромом имеет место чаще всего вторичный гипогонадизм.

Ключевые слова: андрогенный дефицит, ожирение, метаболический синдром, мужчины.

Введение

В мировой практике интерес к проблеме андрогенной недостаточности и методам, направленным на восстановление нормального уровня тестостерона, растет с каждым днем.

При этом интерес к изучению возрастного снижения секреции андрогенов у мужчин появился после опубликования данных о том, что у каждого мужчины начиная с 30 лет происходит снижение уровня общего тестостерона на 0,4 % в год, а свободного тестостерона — на 1,4 % в год [12]. Так, по данным Массачусетского исследования старения мужчин, уровень биодоступного тестостерона начинает снижаться уже с 30–35 лет со скоростью около 2–3 % в год, а общего — с 50–55 лет на 0,8–1,6 % в год [11].

Поэтому в рамках деятельности ВОЗ было создано Международное общество по изучению проблем старения у мужчин (International Society for Study of Aging Male — ISSAM), которое ежегодно проводит международные конгрессы, посвященные проблемам андрогенного дефицита и его заместительной гормональной терапии.

Распространенность

По данным некоторых авторов, частота классического андрогенного дефицита составляет 1 на 200 взрослых мужчин [1, 2].

Распространенность гипогонадизма при исследовании общего тестостерона: < 5 % для мужчин от 20 до 30

лет, 12 % для мужчин в 50 лет, 19 % для мужчин в 60 лет, 28 % для мужчин в 70 лет, 49 % для мужчин > 80 лет [3]. Распространенность андрогенного дефицита, по данным измерения общего тестостерона у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС), составляет 61 %, а у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — 68,3 % [12].

Этиология андрогенного дефицита

Общие причины классического андрогенного дефицита [8]:

1) тестикулярные нарушения (синдром Клайнфельтера и его варианты (мозаицизм), крипторхизм и дефекты тестикулярного развития, орхиты, орхидэктомия, токсины/травма/перекрут); 2) гипоталамо-гипофизарная дисрегуляция: идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм и его варианты (синдром Кальмана, другие генетические причины), опухоль гипофиза и ее лечение, гомохроматозы, краниофарингиома, синдром Кушинга; 3) системные заболевания; 4) гиперпролактинемия; 5) цирроз; 6) клинически выраженное ожирение; 7) облучение черепа.

Регуляция секреции тестостерона

На рис. 1 представлена известная гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось в норме.

Классификация андрогенного дефицита

Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона

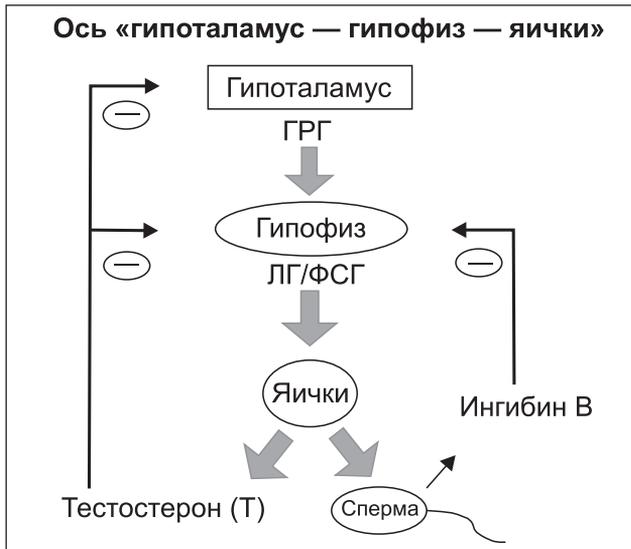


Рисунок 1. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось в норме

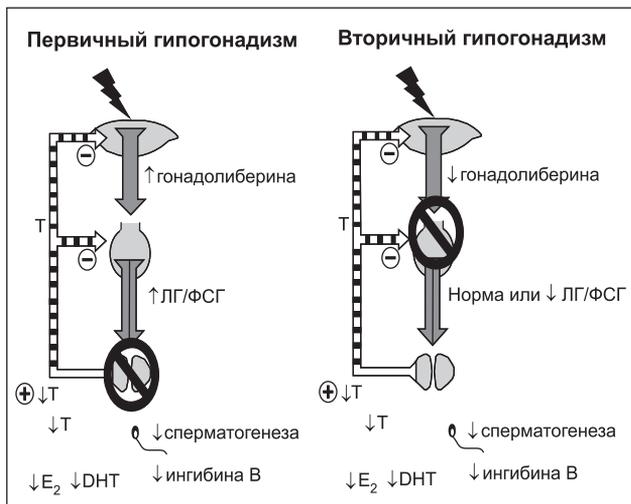


Рисунок 2. Схема первичного и вторичного гипогонадизма

(Т) определяют первичный и вторичный гипогонадизм.

Причины первичного гипогонадизма (↓Т, ↑ЛГ и ↑ФСГ) — патологические (синдром Клайнфельтера, миотоническая дистрофия, нарушения развития, орхиты, кастрация, травма, анорхия, лекарства (кетоконазол, спиронолактон); функциональные нарушения, хронические заболевания печени, почек, возраст).

Причины вторичного гипогонадизма (↓Т и нормальный или ↓ЛГ и ↓ФСГ) — патологические (синдром Кальмана, генетические нарушения, гемохроматоз, гиперпролактинемия, гипопитуитаризм (опухоль, инфильтрация, деструкция); функциональные (активирующие ЦНС препараты (опиаты), глюкокортикоиды, эстроген/прогестины, GnRH-A), острые и хронические заболевания, истощение, недостаток пищи, выраженное ожирение, возраст).

С возрастом у мужчин снижается уровень общего тестостерона менее 11,3 нмоль/л (325 нг/дл). Показатель «общий тестостерон/СССГ» (индекс свободного Т) меньше 0,153 [3].

Патогенез возрастного андрогенного дефицита

По данным С.Ю. Калининко, патогенез возрастного андрогенного дефицита (ВАД) гетерогенен в зависимости от возраста: до 50 лет основную роль играет дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, гипогонадизм носит вторичный характер, в 50–70 лет гипогонадизм смешанный, после 70 лет гипогонадизм преимущественно первичный, в связи с чем подходы к терапии также должны быть различны [12]. Независимо от возраста наступления ВАД ведущим клиническим симптомом является нарушение половой функции.

На рис. 2 представлена схема первичного и вторичного гипогонадизма.

Эффекты тестостерона: вторичные мужские половые признаки и фертильность, костная и мышечная масса, мышечная сила, эритропоэз, когнитивные функции, сексуальная функция, хорошее самочувствие.

Физиология тестостерона: основное количество (около 98 %) тестостерона в организме мужчины циркулирует в плазме в связанном с белками состоянии с альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (секс-стероидсвязывающим глобулином — СССР; тестостерон-эстрадиолсвязывающим глобулином — ТЭСГ). Только около 2 % тестостерона находятся в несвязанной, свободной форме. Биологически активными (биодоступными — в англоязычной литературе bioavailable) фракциями тестостерона являются свободная и связанная с альбумином фракции (тем не менее такое подразделение в большей степени основано на опытах на животных, в то время как доступность связанного с СССР гормона для разных тканей человека выяснена не полностью).

Итак, 2 % составляет свободный Т, 44 % — связанный с СССР и 54 % — связанный с альбумином. Аффинность альбумина в 1000 раз ниже, чем аффинность СССР. Биологически активный тестостерон — это свободный Т + фракция, связанная с альбумином (рис. 3). При этом индекс свободного тестостерона = общий тестостерон секс-связанный глобулин (ССГ).

Нормальные уровни Т следующие: общий тестостерон в 20–49 лет равен 240–1200 нг/дл, в > 50 лет — 180–650 нг/дл. Свободный тестостерон в возрасте от 20 до 49 лет равен 8–27 пг/мл, а у лиц > 50 лет — 5,6–20 пг/мл.

Секс-связанный глобулин

Уровни содержания определяются условиями:

— ожирение → ↓ССГ, возраст↑;

— ↓ССГ → гиперинсулинемия, гипотиреоз, нефротический синдром;

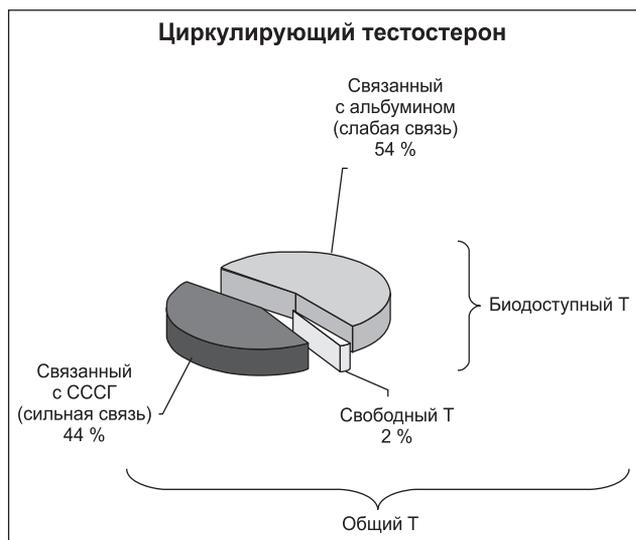


Рисунок 3. Схема циркулирующего тестостерона

— ↑ССГ → эстрогены, гипертиреоз, антиконвульсанты, цирроз печени.

Нормальные уровни у мужчин — 18–50 нмоль/л.

На рис. 3 представлена схема циркулирующего тестостерона.

Распределение содержания половых гормонов у мужчин по возрасту дано в табл. 1 [4].

Распространенность гипогонадизма при измерении биоактивного тестостерона и свободного андрогенного индекса также подвержена возрастным колебаниям и приведена в табл. 2 [5].

Ежедневные колебания в уровнях тестостерона описаны в ряде работ. Так, у гипогонадальных мужчин с начальным Т < 300 нг/дл 30 % имеют нормальный Т и нуждаются в повторении теста [6]. А у мужчин старшего возраста с начальным Т < 250 нг/дл 20 % имели средний Т > 300 нг/дл более 6 месяцев. Если средний Т в двух пробирках < 250 нг/дл, то у них не было среднего Т > 300 нг/дл [7].

Таблица 1. Распределение содержания половых гормонов у мужчин по возрасту (по A. Vermeulin, 1996)

Возраст (лет)	Общий тестостерон (нмоль)	СССГ (нмоль)	Свободный тестостерон (нмоль)
25–34	21,4 ± 5,9	35,5 ± 8,8	0,43 ± 0,10
35–44	23,1 ± 7,4	40,1 ± 7,9	0,36 ± 0,04
45–54	21,0 ± 7,4	44,6 ± 8,1	0,31 ± 0,08
55–64	19,5 ± 6,8	45,5 ± 8,8	0,29 ± 0,07
65–74	18,2 ± 6,8	48,7 ± 14,2	0,24 ± 0,08
75–84	16,3 ± 5,8	51,0 ± 22,7	0,21 ± 0,08
85–100	13,0 ± 4,6	65,9 ± 22,8	0,19 ± 0,08

Таблица 2. Распространенность гипогонадизма при измерении биоактивного тестостерона и свободного андрогенного индекса (по J.E. Morley, 2003)

Возраст (лет)	Частота гипогонадизма (%)		
	Baltimore Longitudinal	Mayo Clinic	Canadian Physicians
40–49	2	2	5
50–59	9	6	30
60–69	34	20	45
70–79	68	34	70
80+	91	–	–

Таблица 3. Наиболее распространенные изменения СССГ, влияющие на уровни общего и свободного Т [8]

↓СССГ ↓общий Т	↑СССГ ↑общий Т
Умеренное ожирение	Старение
Низкий белок (патология почек)	Гепатит, цирроз
Гипотиреоз	Гипертиреоз
Анаболические стероиды	Антиконвульсанты
Акромегалия	Эстрогены
Глюкокортикоиды/прогестины	ВИЧ

Биохимическая характеристика андрогенного дефицита: 1) снижение уровня общего Т (чаще определяется общий Т — наиболее доступный метод, у молодых людей приближен к нормальным значениям: < 280–300 нг/дл, вариабелен в зависимости от используемого реактива); 2) уровни Т колеблются (утром как минимум 2 измерения); 3) заболевания, лекарства, дефицит пищи приводят к транзиторному снижению Т. При этом, по мнению С.Ю. Калинченко, определение уровней гонадотропинов в диагностике ВАД у мужчин не информативно [12].

Клиническая картина

По данным авторов [9], среди симптомов и признаков, характерных для андрогенного дефицита у взрослых мужчин, выделяют: снижение либидо и сексуальной активности, снижение эрекции, гинекомастию, снижение подмышечного и лобкового оволосения, бесплодие, снижение количества спермы, уменьшение яичек, переломы при незначительной травме, снижение мышечной массы и силы, приливы, потливость.

Кроме того, различают симптомы и признаки, менее специфичные для андрогенного дефицита: снижение энергии, мотивации, депрессии, концентрации внимания и памяти, нарушения сна, легкая анемия, повышение жировой массы тела, снижение психической активности.

Диагностика мужского гипогонадизма

- Симптомы/признаки андрогенного дефицита:
 - секс (эрекции);
 - мозг (либидо, память, приливы/потливость, настроение);
 - тело (мышцы, кости, грудь и волосы).
- Последовательное снижение уровня Т в 2 раза.
- Свободный или биодоступный Т при подозрении на Δ СССГ:

— излечимые заболевания, препараты, недостаточность питания.

4. ЛГ и ФСГ → первичный или вторичный гипогонадизм.

5. Пальпация — объем и консистенция яичек (орхиометр).

6. Физическое обследование: исследование состояния андрогенизации — рост волос на теле, мускулатура, гинекомастия; пальцевое ректальное обследование у мужчин > 50 лет.

7. Диагностические тесты (Т в крови, ЛГ, ФСГ, ССГ, минеральная плотность кости).

Андрогенный дефицит у взрослых мужчин. Связь с клиническими осложнениями (1)

В некоторых исследованиях снижение Т связывают с развитием таких состояний, как метаболический синдром, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и смертность, переломы, падения, депрессия, болезнь Альцгеймера, анемия. При этом неизвестно, улучшит или предотвратит ли лечение Т эти исходы.

До недавнего времени изучению содержания тестостерона у больных с ожирением, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и другими возрастными заболеваниями уделялось крайне мало внимания, хотя взаимосвязь между ожирением и гипогонадизмом была известна и ранее. Однако в последние годы отмечается возросший интерес к этой проблеме и уже накоплены данные, не только подтверждающие взаимосвязь между избыточной массой тела и снижением уровня тестостерона у мужчин, но и демонстрирующие связь между инсулинорезистентностью и снижением содержания тестостерона у мужчин с ожирением.

Рядом исследований было выявлено, что при дефиците тестостерона у мужчин имеет место инсулинорези-

Таблица 4. Размеры тестикул и возможные диагнозы [9]

Не пальпируются	Анорхизм Билатеральный крипторхизм
< 5 мл	Синдром Клайнфельтера, другие причины недоразвития яичек, синдром Кальмана, гипогонадотропный гипогонадизм
15–20 мл	Варикоцеле, лекарства, идиопатический гипогонадизм
10–20 мл	Гипогонадотропный гипогонадизм, приобретенный во взрослом возрасте, старение

Таблица 5. Биохимическая оценка показателей

Тестостерон	ЛГ	Диагноз
< 8	↑	Андрогенный дефицит
< 8	N	Андрогенный дефицит
8–15	↑	Тестикулярная недостаточность
8–15	N	Нет дефицита
> 20	Любое значение	Исключает дефицит
> 30	↑	Андрогенная резистентность

стентность и гиперинсулинемия, а введение препаратов тестостерона вызывало снижение уровня инсулина. В исследовании TELECOM (D. Simon et al., 1997) при обследовании 1292 пациентов была выявлена четкая отрицательная связь между уровнями тестостерона и инсулина, не утратившая своей значимости после поправки с учетом веса, возраста, наличия ожирения, уровня гликемии, потребления алкоголя и курения [12].

В Массачусетском исследовании пожилых мужчин путем проспективного наблюдения за когортой (1156 человек) в возрасте 40–70 лет в течение 7–10 лет была выявлена корреляция между низкими уровнями свободного тестостерона, глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. Риск составлял 1,58 при снижении свободного тестостерона на 1 стандартное отклонение (3,9 нг/дл) и 1,89 — при снижении ГСПС на 1 стандартное отклонение (15,8 нмоль/л) (R.K. SteHato et al., 2000). Таким образом, в данном исследовании были наглядно продемонстрированы новые данные о роли возрастных гормональных изменений, а именно — снижении секреции тестостерона в развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета.

Отмечается отрицательная корреляция между уровнем тестостерона и липопротеинами низкой плотности, с одной стороны, а с другой — известно, что синтез оксида азота — основного эндогенного вазодилатора — является андрогенозависимым процессом, следовательно, дефицит тестостерона усугубляет течение ИБС.

Некоторые авторы считают, что гипогонадизм — это фундаментальный компонент метаболического синдрома [12]. Поэтому к различным компонентам метаболического синдрома можно добавить еще один: гипогонадизм или ВАД.

Другие авторы указывают, что гипогонадизм связан с ожирением, со 2-м типом сахарного диабета и метаболическим синдромом [10, 13]. Они подчеркивают, что низкие уровни тестостерона предполагают повышение риска метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. Терапия тестостероном уменьшает индекс массы тела, жировую массу тела и улучшает липидный профиль.

Дискуссия

Итак, в проблеме андрогенного дефицита наиболее трудными вопросами являются вопросы диагностики и лечения. До сих пор не разработаны четкие диагностические критерии возрастного андрогенного дефицита, нерешенной задачей является лабораторная диагностика. В большинстве случаев для диагностики используют определение общего тестостерона, который является суммой свободного тестостерона, тестостерона, связанного с ГСПС, и тестостерона, связанного с альбумином.

С возрастом повышается продукция в печени ГСПС, что, с одной стороны, усугубляет андрогенный дефицит, а с другой — может поддерживать содержание общего тестостерона в нормальных пределах. Для разработки патогенетического подхода к лечению необходимы знания о патогенезе происходящих изменений, лежащих в основе возрастного андрогенного дефицита. Однако до сих пор нет единого взгляда на состояние гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси у пожилых мужчин и у мужчин репродуктивного возраста, особенно при ожирении. Так, в ряде работ отмечается возрастное повышение гонадотропинов, свидетельствующее о первичном характере возрастного гипогонадизма, однако в других работах продемонстрирован положительный ответ клеток Лейдига на проведение пробы с хорионическим гонадотропином, свидетельствующий о сохранности секреторной функции тестикул.

На сегодняшний день главным критерием постановки диагноза «ожирение» является окружность талии. Каждый мужчина, желающий сохранить здоровье, в том числе мужское здоровье, залогом которого является нормальный уровень тестостерона, должен знать, что если у него окружность талии более 94 см — у него имеется грозный диагноз «ожирение», а если окружность талии более 102 см, то вдобавок к ожирению у него, скорее всего, имеется дефицит тестостерона [13].

Лечение

У мужчин с ВАД при отсутствии повышения уровня ЛГ терапией выбора может быть стимулирующая терапия хорионическим гонадотропином, которая по сравнению с терапией экзогенными андрогенами обладает рядом преимуществ, такими как отсутствие негативного влияния на сперматогенез, отсутствие гипоплазии тестикул [12, 13].

Выводы

У мужчин с ожирением репродуктивного возраста рекомендовано определять уровень нарушений гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси для дальнейшего выбора правильной заместительной гормональной терапии.

У мужчин с ВАД (при вторичном гипогонадизме) терапией выбора может быть стимулирующая терапия хорионическим гонадотропином по сравнению с заместительной терапией андрогенами.

У мужчин с первичным гипогонадизмом большинство авторов рекомендуют заместительную терапию андрогенами.

У мужчин с метаболическим синдромом независимо от возраста необходима коррекция дислипидемии и инсулинорезистентности.

У мужчин с метаболическим синдромом имеет место чаще всего вторичный гипогонадизм.

Список литературы

1. Handelsman D.J., Zajac J.D. // *Med. J. Aust.* — 2004. — Vol. 180. — P. 529-535.
2. Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 622-626.
3. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al. *Longitudinal effects of ageing on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86(2). — P. 724-731.
4. Vermeulin A., Kaufman J.M., Giagulli V.A. *Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in ageing or obese males* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1821-1826.
5. Morley J.E., Perry H.M. *Andropause: an old concept in new clothing* // *Clinics in Geriatric Medicine.* — 2003. — Vol. 19, № 3.
6. Swerdloff R.S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 4500-4510.
7. Brambilla D.J. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2007. — Vol. 67. — P. 853-862.

8. Bhasin S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 1995-2010.
9. AACE. *Endocr. Pract.* — 2002. — Vol. 8. — P. 440-456.
10. Makshida N., Shah J., Yan G. et al. // *J. Urology.* — 2005. — Vol. 174. — P. 827-834.
11. Feldman I.R. *Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging study* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87.
12. Калинин С.Ю. *Возрастной андрогенный дефицит (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис... д-ра мед. наук.* — Москва, 2006. — 25 с.
13. Wynne F.X., Khalil R.A. *Testosterone and coronary vascular tone* // *J. Endocrinological Invest.* — 2003. — Vol. 26. — P. 181-186.
14. Shabsigh R., Rajfert A., Yassin A. *The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction* // *J. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 60(9). — P. 1087-1092.

Получено 17.12.11 □

Исмаїлов С.І., Урманова Ю.М., Набієва І.Ф.
Республіканський спеціалізований науково-практичний
медичний центр ендокринології МОЗ РУз і Ташкентський
педіатричний медичний інститут, Республіка Узбекистан

ОЦІНКА ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-ГОНАДНОЇ ОСІ В ЧОЛОВІКІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І АНДРОГЕННИМ ДЕФІЦИТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ

Резюме. У даній статті автори зробили літературний огляд із вказаної теми. На підставі цього автори доходять висновку про те, що в чоловіків з ожирінням репродуктивного віку необхідно визначити рівень порушень гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі для подальшого вибору правильної замісної гормональної терапії. У чоловіків із віковим андрогенним дефіцитом (при вторинному гіпогонадізмі) терапією вибору може бути стимулююча терапія хоріонічним гонадотропіном порівняно із замісною терапією андрогенами. У чоловіків із первинним гіпогонадізмом більшість авторів рекомендують замісну терапію андрогенами. У чоловіків із метаболічним синдромом незалежно від віку необхідна корекція дисліпідемії й інсулінорезистентності. У чоловіків із метаболічним синдромом має місце найчастіше вторинний гіпогонадізм.

Ключові слова: андрогенний дефіцит, ожиріння, метаболічний синдром, чоловіки.

Ismailov S.I., Urmanova Yu.M., Nabieva I.F.
Republican Specialized Research and Practice Medical
Center of Endocrinology of MPH of RUz
Tashkent Pediatric Medical University, Tashkent, Uzbekistan

EVALUATION OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL AXIS IN MEN WITH METABOLIC SYNDROME AND ANDROGEN DEFICIENCY DEPENDING ON AGE

Summary. In this article authors carried out the literature review on this topic. For this reason authors noted that in obese men of reproductive age it's necessary to study the level of hypothalamic-pituitary-gonadal axis disorders for further choice of correct replacement hormone therapy. In men with age-related androgen deficiency (at secondary hypogonadism) the stimulating therapy with chorionic gonadotropin can be the choice therapy as compared with androgen replacement therapy. In men with primary hypogonadism a lot of authors recommend to use androgen replacement therapy. In men with metabolic syndrome regardless of age it's necessary to correct dyslipidemia and insulin resistance. Men with metabolic syndrome mostly have secondary hypogonadism.

Key words: androgen deficiency, obesity, metabolic syndrome, men.