



Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом

В последние годы отмечается возрастание интереса медицинского сообщества к проблеме андрогенного дефицита у мужчин, в том числе страдающих сахарным диабетом. Рассмотрению актуальных возможностей андроген-заместительной терапии, позволяющей не только восстановить нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинико-метаболических показателей, был посвящен симпозиум компании Besins Healthcare RUS, состоявшийся в рамках онлайн-конференции «Эндокринология: вызовы 21 века» 27 октября 2020 г.



Профессор, д.м.н.
А.М. Мкртыумян

Как преодолеть инерцию эндокринологов в отношении гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

та к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, тем самым ухудшая качество жизни и общий прогноз больных.

Первое заблуждение в отношении гипогонадизма у мужчин основано на утверждении, что дефицит тестостерона как таковой встречается крайне редко. Однако это далеко от действительности. Снижение уровня тестостерона может быть ассоциировано как с естественным процессом старения организма, так и с некоторыми хроническими заболеваниями. Установлено, что начиная с 30 лет уровень циркулирующего тестостерона у мужчин ежегодно снижается на 0,4–2,0%. Распространенность гипогонадизма у мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии составляет 6%, с ожирением и некомпенсированным сахарным диабетом – более 50%.

Возрастной гипогонадизм диагностируется при наличии определенных жалоб и клинических признаков, в случае выявления стойкого снижения уровня общего тестостерона. При этом выраженность клинических симптомов возрастает по мере снижения уровня тестостерона.

Пороговым значением, позволяющим разграничить нормаль-

ное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л (для общего тестостерона сыворотки крови). При значениях менее 12,0 нмоль/л развиваются такие симптомы, как утрата либидо, бодрости, избыточная масса тела (индекс массы тела более 25 кг/м²). Уровень общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л ассоциируется с психоэмоциональными (ощущение подавленности) и когнитивными (снижение концентрации внимания) изменениями, нарушением сна, развитием ожирения и сахарного диабета 2 типа. При уровне общего тестостерона менее 8 нмоль/л отмечаются приливы и эректильная дисфункция.

Второе заблуждение основано на утверждении, что мало или нет пациентов, которым необходима тестостерон-заместительная терапия (ТЗТ).

В настоящее время доказано, что у 54,5% мужчин с ожирением низкий уровень тестостерона¹. Уровень тестостерона у мужчин среднего возраста с ожирением на 30% ниже, чем у мужчин такого же возраста с нормальной массой тела².

Низкий уровень тестостерона повышает риск развития инсулиноре-

В своем выступлении Ашот Му-саелович МКРТУМЯН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель отдела эндокринных и метаболических заболеваний Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова постарался развеять целый ряд заблуждений, обуславливающих клиническую инерцию эндокринологов в отношении гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Гипогонадизм у мужчин – клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппара-

¹ Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60. № 7. P. 762–729.

² Field A.E., Colditz G.A., Willett W.C. et al. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. № 5. P. 1310–1316.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

зистентности и СД 2 типа на 58%³. Почему дефицит тестостерона повышает риск развития сахарного диабета у мужчин с ожирением? В норме тестостерон тормозит откладывание жира в адипоцитах, обладает липолитическим действием, а также обеспечивает чувствительность тканей к инсулину, увеличивает, в частности, экспрессию рецепторов к инсулину. Снижение уровня тестостерона приводит к снижению липолиза и увеличению объема и числа адипоцитов⁴. При увеличении объема жировой ткани на фоне дефицита тестостерона под влиянием ароматазы жировой ткани увеличивается превращение андрогенов в эстрогены. Эстрогены снижают синтез гонадотропинов по механизму обратной отрицательной связи, подавляя секрецию гонадотропин-релизинг-гормона и лютеинизирующего гормона. Торможение выработки гонадотропинов происходит также из-за нарушения сигнализации в центральной нервной системе лептина и негативного влияния провоспалительных цитокинов – TNF, IL 1, 6. Это приводит к еще большему снижению уровня тестостерона, что чревато усугублением инсулинорезистентности с последующим развитием СД 2 типа⁵.

Дефицит тестостерона приводит к повышению уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижению уровня липопротеинов высокой плотности, что также сопряжено с повышенным риском развития СД 2 типа. Висцеральное ожирение и дефицит тестостерона отягощают друг друга.

Как следствие, еще больше повышаются сердечно-сосудистые риски. Клиническими последствиями дефицита тестостерона признаны атеросклеротические изменения, артериальная гипертензия, тромбообразование⁶.

Еще одно заблуждение – у пациентов с СД 2 типа в первую очередь необходимо скорректировать гликемический профиль, а половые гормоны – дело пятое.

Однако такая позиция противоречит клиническим рекомендациям Минздрава России 2018 г. по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. В них четко обозначена необходимость определять уровень тестостерона у всех мужчин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, при выявлении гипогонадизма проводить его коррекцию. На начальном этапе лечения следует отдавать предпочтение препаратам тестостерона короткого действия.

Терапия препаратами тестостерона влияет на телосложение у мужчин с гипогонадизмом. Она способствует уменьшению жировой массы и увеличению безжировой массы тела. Тестостерон-заместительная терапия оказывает благоприятное влияние на углеводный и липидный спектр крови, инсулинорезистентность и висцеральное ожирение у мужчин с гипогонадизмом, что сопровождается снижением сердечно-сосудистого риска.

Так, в исследовании с участием 712 мужчин с ожирением и дефицитом андрогенов применение короткодействующего трансдермального Андрогеля в качестве заместитель-

ной гормональной терапии в течение шести месяцев способствовало достоверному ($p < 0,0001$) уменьшению массы тела и окружности талии⁷.

В другом исследовании было показано, что добавление Андрогеля к диете и физическим упражнениям через 52 недели привело к устранению метаболического синдрома у 62,5% пациентов (согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF)). В то время как в группе без ТЗТ таких пациентов было только 12,5%⁸.

Это же исследование доказало, что добавление Андрогеля к диете и физическим упражнениям позволяло нормализовать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Так, уровня HbA1c менее 7,0% в группе Андрогеля достигли 100% пациентов, менее 6,5% – 87,5%.

Эффективность длительной ТЗТ в улучшении гликемического контроля у мужчин с метаболическим синдромом и дефицитом тестостерона была продемонстрирована в восьмилетнем наблюдении за гипогонадными мужчинами с предиабетом⁹. Уровня HbA1c менее 6,5% достигли 100% пациентов, менее 5,7% – 90%. Это исследование показало, что длительная ТЗТ предотвращает прогрессирование предиабета в СД 2 типа.

Согласно результатам другого исследования, пятилетняя терапия тестостероном способствовала уменьшению окружности талии у мужчин с гипогонадизмом (уровень тестостерона менее 11 нмоль/л) по сравнению с контрольной популяцией¹⁰. В нем также была доказана способность длительной ТЗТ значимо сни-

³ Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. 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. Vol. 23. № 4. P. 490–494.

⁴ Pivonello R., Menafra D., Riccio E. et al. Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. ID 345.

⁵ Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* 2013. Vol. 217. № 3. P. R25–45.

⁶ Kumar S., Bogle R., Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? // *World J. Nephrol.* 2014. Vol. 3. № 4. P. 143–155.

⁷ Pexman-Fieth C., Behre H.M., Morales A. et al. A 6-month observational study of energy, sexual desire, and body proportions in hypogonadal men treated with a testosterone 1% gel // *Aging Male*. 2014. Vol. 17. № 1. P. 1–11.

⁸ Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone // *J. Androl.* 2009. Vol. 30. № 6. P. 726–733.

⁹ Yassin A., Haider A., Haider K.S. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism prevents progression from prediabetes to type 2 diabetes: eight-year data from a registry study // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42. № 6. P. 1104–1111.

¹⁰ 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 // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. ID 527470.



Научно-практическая конференция «Эндокринология: вызовы 21 века»

жать уровень ЛПНП, триглицеридов и общего холестерина у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом по критериям IDF.

Установлено, что максимальный эффект в виде увеличения мышечной массы, безжировой массы и переносимости физических нагрузок достигается через 12 месяцев ТЗТ, в виде снижения жировой массы и уменьшения окружности талии – через 24 месяца, в виде уменьшения окружности талии и окружности бедер – через 28 месяцев¹¹. Наибольший

срок применения ТЗТ требуется для увеличения минеральной плотности костной ткани – 36 месяцев.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян опроверг заблуждение об опасности терапии тестостероном в отношении заболеваний простаты и сердечно-сосудистой системы. Многочисленные исследования доказали безопасность ТЗТ в отношении онкологических и сердечно-сосудистых рисков при условии восстановления уровня тестостерона до физиологических значений. Ре-

зультатом накопленного опыта стал пересмотр противопоказаний к ТЗТ. В последних рекомендациях международных врачебных сообществ список противопоказаний для терапии тестостероном значительно сокращен.

Во время ТЗТ необходимо осуществлять мониторинг уровня тестостерона в крови. Например, при проведении терапии Андрогелем уровень тестостерона в крови следует определять через 2–8 часов после нанесения геля и более чем через две недели от ее начала.



Профессор, д.м.н.
Р.В. Роживанов

По словам Романа Викторовича РОЖИВАНОВА, д.м.н., профессора, главного научного сотрудника отделения андрологии и урологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, у всех мужчин с ожирением и диабетом необходимо определять уровень тестостерона в условиях амбулаторной практики. К сожалению, далеко не все эндокринологи придерживаются данной рекомендации, считая обязательным участие в этом процессе уролога, что значительно пролонгирует сроки проведения диагностики и своевременного назначения заместительной терапии. При клинической диагностике гипогонадизма рекомендуется ориентироваться на такие признаки, как снижение либидо и сексуальной активности, уменьшение числа утрен-

Безопасность тестостерон-заместительной терапии у мужчин с сахарным диабетом и гипогонадизмом: необходимо ли участие уролога?

них и адекватных эрекций. Но как часто больные жалуются эндокринологам на ослабление утренней эрекции – главного патогномичного симптома снижения уровня тестостерона?

Как правило, пациенты со сниженным либидо либо стесняются жаловаться эндокринологам на проблемы с эрекцией, либо просто не знают, что к данным специалистам можно обращаться с подобными нарушениями. Не будут с врачом обсуждать эту проблему и пациенты, у которых на фоне низкого либидо отсутствует сексуальная мотивация.

Существующие стандарты медицинской помощи при гипогонадизме подразумевают консультацию и уролога, и эндокринолога.

Определенную помощь эндокринологам в выявлении симптомов гипогонадизма у лиц с ожирением и диабетом может оказать анкетирование по AMS. Однако данный метод при неплохой чувствительности имеет низкую специфичность, поэтому для клинической диагностики не подходит.

В клинических рекомендациях Минздрава России указано, что у всех мужчин с ожирением и СД 2 типа с целью выявления гипогонадизма в условиях планового амбулаторно-

го обследования необходимо определять уровень тестостерона. Рекомендации по скринингу гипогонадизма у мужчин с СД и ожирением также содержатся во всех руководствах ведущих американских и европейских ассоциаций. Таким образом, эндокринологи должны проводить скрининг гипогонадизма у пациентов с диабетом вне зависимости от участия урологов в этом процессе.

При рассмотрении вопроса о назначении ТЗТ следует исключить ряд противопоказаний, а именно: рак предстательной железы, рак грудной железы, необходимость репродуктивной реабилитации, гематокрит > 54%, серьезную застойную сердечную недостаточность (третий-четвертый класс по NYHA) до момента ее разрешения.

Пожилым возраст не является противопоказанием для ТЗТ. Лечение можно проводить пожизненно.

Ранее в стандартах медицинской помощи наличие доброкачественной гиперплазии предстательной железы также рассматривалось в качестве фактора риска для назначения андроген-заместительной терапии. В настоящее время в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях прописано, что наличие у пациента доброкачественной ги-

¹¹ Saad F, Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved // Eur. J. Endocrinol. 2011. Vol. 165. № 5. P. 675–685.



Андрогель®

тестостерон 50 мг

Контролируемая терапия дефицита тестостерона



АНДРОГЕЛЬ®. Краткая инструкция по медицинскому применению

Лекарственная форма: гель для наружного применения. **Активное вещество:** Тестостерон 50 мг. **Показания:** Заместительная терапия при недостаточности эндогенного тестостерона. **Противопоказания:** карцинома грудной железы, рак предстательной железы или подозрение на их наличие; при имеющейся гиперчувствительности к тестостерону или к другим компонентам препарата. Опыт применения препарата Андрогель® у женщин и детей отсутствует. **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), применяемого 1 раз в день. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, надплечий и/или живота. **Регистрационное удостоверение:** № ЛС-000869. Полная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения АНДРОГЕЛЬ®

ООО «Безен Хелскеа РУС» Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Научно-практическая конференция «Эндокринология: вызовы 21 века»

перплазии предстательной железы не является противопоказанием для назначения тестостерон-заместительной терапии. Поэтому эндокринологи могут самостоятельно назначать ТЗТ пациентам с диабетом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, без консультации с урологом.

Согласно обзору современных международных руководств, тестостерон-заместительная терапия не повышает риски развития венозной тромбоэмболии, сердечно-сосудистых событий и рака предстательной железы. Долгосрочные исследования продемонстрировали, что длительная ТЗТ не увеличивает риск развития рака простаты.

Если проанализировать эволюцию противопоказаний для назначения тестостерон-заместительной терапии, то сегодня эндокринологи вправе назначать больному СД 2 типа с гипогонадизмом ТЗТ без консультации с урологами, если у пациента уровень простатспецифического антигена (ПСА) менее 4 нг/мл и отсутствует объемное образование предстательной железы по данным ультразвукового исследования. В противном случае показана консультация уролога, чтобы установить наличие или отсутствие рака предстательной железы.

В рекомендациях Европейской урологической ассоциации 2020 г. в отличие от рекомендаций 2013 г. наличие у пациентов с гипогонадизмом тяжелых симптомов нижних мочевых путей вследствие аденомы простаты также не является абсолютным противопоказанием для ТЗТ.

Необходимым и достаточным показанием для лечения препаратами тестостерона является наличие гипогонадизма у больных СД 2 типа. У таких пациентов сывороточный уровень тестостерона следует восстанавливать до средне-нормальных физиологических значений – от 15 до 20–25 нмоль/л.

Проведение тестостерон-заместительной терапии при гипогонадизме у больных СД 2 типа предусматривает мониторинг безопасности. Так, контрольное обследование после

назначения ТЗТ осуществляется каждые три месяца в течение первого года, далее – ежегодно. Рекомендуются контроль уровня тестостерона, показателей гематокрита/гемоглобина, уровня ПСА и проведение пальцевого ректального исследования.

При обнаружении новых образований в простате или превышении ПСА 4 нг/мл следует приостановить ТЗТ и направить пациента на консультацию к урологу. При отрицательных результатах в отношении злокачественного процесса терапию тестостероном можно продолжить. Существующие препараты тестостерона различаются по способу введения и фармакокинетическим характеристикам. К недостаткам инъекционных форм следует отнести супрафизиологические пики в течение первых дней или недель после инъекции. Кроме того, период полувыведения препаратов длительного действия составляет до трех месяцев, что делает невозможным быструю их отмену и корректировку дозы в случае необходимости.

Трансдермальный тестостерон в виде геля (Андрогель®) отличается от инъекционных препаратов тестостерона. Установлено, что гель обеспечивает концентрации тестостерона в пределах физиологических значений. Способ применения – ежедневно нанося на кожу – позволяет быстро приостановить лечение при развитии любых нежелательных явлений. Именно поэтому новейшие руководства предписывают начинать терапию тестостероном с трансдермальных гелевых форм. Так, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2018 г., на начальном этапе лечения дефицита тестостерона у мужчин с диабетом следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия. При невозможности добиться целевых показателей основного заболевания необходимо использовать короткодействующий препарат тестостерона – трансдермальный тестостерон в виде геля.

Гель тестостерона для наружного применения включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и програм-

му по обеспечению необходимыми лекарственными средствами.

Теперь эндокринологи могут выписывать Андрогель® больным СД 2 типа с гипогонадизмом в рамках льготного обеспечения.

Важно и то, что накожные формы тестостерона эндокринологи могут выписывать на простых рецептурных бланках, а не на специально пронумерованных бланках строгой отчетности, как для инъекционных форм тестостерона.

В заключение профессор Р.В. Роживанов подчеркнул, что эндокринологи могут и должны самостоятельно проводить лечение гипогонадизма у больных СД 2 типа с нормальным уровнем ПСА и отсутствием опухоли простаты с помощью эффективных и безопасных препаратов тестостерона, позволяющих также контролировать целый ряд клинко-метаболических показателей. Трансдермальные препараты тестостерона являются наиболее популярными, на их долю приходится почти три четверти назначений для проведения заместительной терапии.

Заключение

Андрогенная терапия, одним из современных препаратов которой является трансдермальный гель тестостерона, рекомендована пациентам с СД 2 типа и подтвержденным дефицитом тестостерона, при условии отсутствия противопоказаний. Гель тестостерона (Андрогель®) является оптимальным с точки зрения эффективности и безопасности препаратом, позволяющим не только восстанавливать нормальный уровень тестостерона, но и контролировать ряд клинко-метаболических показателей, таких как инсулинорезистентность, избыточная масса тела, липидный обмен, а также состояние костной ткани.

В настоящее время препарат Андрогель® включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и программу по обеспечению необходимыми лекарственными средствами. 🌐