



Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом с позиции интегративной медицины

Рассмотрению возможностей заместительной терапии тестостероном был посвящен симпозиум «Дефицит тестостерона у мужчин с сахарным диабетом с позиции интегративной медицины», организованный при поддержке компании Besins Healthcare RUS. Симпозиум состоялся в рамках VIII Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 23 мая 2019 г.). Председатель симпозиума Галина Афанасьевна МЕЛЬНИЧЕНКО, директор Института клинической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, академик Российской академии наук, д.м.н., профессор, предложила докладчикам и слушателям ответить на несколько вопросов: следует ли проводить скрининг гипогонадизма у всех мужчин с ожирением и сахарным диабетом? В случае выявления дефицита тестостерона надо ли его компенсировать? Изменяются ли сердечно-сосудистые и онкологические риски у мужчин с сахарным диабетом и гипогонадизмом при терапии тестостероном?



Д.м.н., профессор
А.М. Мкртыян

Гипогонадизм у мужчин представляет собой комплекс клинических или гормональных изменений, которые возникают из-за дефицита половых гормонов. Патология обусловлена нарушением функции яичек и/или продукции гонадотропина гипофизом, а также прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи.

Бермудский треугольник: сахарный диабет, ожирение и дефицит тестостерона

По словам заведующего кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя отдела эндокринных и метаболических нарушений Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ашота Мусаеловича МКРТУМЯНА, установившееся мнение о том, что высокий уровень тестостерона сохраняется у мужчин длительно и снижается лишь в пожилом возрасте, ошибочно. Достоверно известно, что уровень общего тестостерона у мужчин в общей популяции начинает снижаться после 30 лет на 1–2% в год. Это снижение происходит быстрее и более выражено у мужчин,

страдающих ожирением, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом.

Сегодня широко известен тот факт, что одновременно со снижением уровня тестостерона увеличивается количество жировой ткани. При дефиците тестостерона под влиянием ароматазы избыточной жировой ткани увеличивается превращение андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены, которые подавляют секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона. Это приводит к еще большему снижению уровня тестостерона.

Таким образом, первым признаком снижения уровня тестостерона может стать прибавка массы тела, особенно при гиноидном типе распределения жировой ткани.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

При этом, как отметил профессор А.М. Мкртумян, более точным показателем висцерального ожирения следует считать не столько повышение индекса массы тела, сколько увеличение окружности талии.

Ожирение в свою очередь является фактором риска развития сахарного диабета (СД) и атеросклероза. У половины мужчин, страдающих СД 2 типа, выявляется недостаток тестостерона.

Патофизиологическая связь между сахарным диабетом, ожирением и дефицитом тестостерона на сегодняшний день установлена и не вызывает сомнений.

Возрастной гипогонадизм диагностируется при наличии определенных жалоб и клинических признаков, а также при выявлении стойкого снижения уровня тестостерона. Частота симптомов возрастает по мере снижения уровня тестостерона.

Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона у мужчин с диабе-

том, следует считать 12,1 нмоль/л (для общего тестостерона сыворотки крови). При уровне общего тестостерона 8–12 нмоль/л целесообразно определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница которого составляет 243 пмоль/л.

Для лечения и профилактики развития осложнений гипогонадизма рекомендуется использовать препараты тестостерона. Заместительная терапия тестостероном у мужчин может способствовать не только усилению либидо и улучшению эректильной функции, но и снижению массы тела, уменьшению окружности талии, повышению мышечной массы, плотности костной ткани. Доказано, что восстановление уровня тестостерона у мужчин с возрастным гипогонадизмом, имеющих ожирение и нарушение гликемии натощак, приводило к улучшению соматических и метаболических показателей. В ряде исследований продемонстрировано

улучшение компенсации СД 2 типа на фоне терапии препаратами тестостерона, что подтверждалось снижением уровня гликированного гемоглобина и показателей инсулинорезистентности.

На фармацевтическом рынке препараты тестостерона представлены разными лекарственными формами. По мнению докладчика, идеальным вариантом заместительной терапии тестостероном является трансдермальное введение препарата.

Перед назначением препаратов тестостерона необходимо обследовать пациентов для исключения противопоказаний.

Завершая выступление, профессор А.М. Мкртумян констатировал, что наличие патофизиологической связи между диабетом, ожирением и дефицитом тестостерона делает особенно актуальным проведение скрининга гипогонадизма у всех мужчин с ожирением и сахарным диабетом, а в случае его выявления – назначение заместительной терапии препаратами тестостерона.

Синдром гипогонадизма у мужчин с диабетом: эпидемиология, клиническое значение, вопросы диагностики и безопасности терапии

Попытки использовать заместительную андрогенную терапию препаратами тестостерона у мужчин с СД обусловлены распространенностью гипогонадизма в данной популяции. Как отметил главный научный сотрудник отделения эндокринологии и урологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (НМИЦ эндокринологии), д.м.н. Роман Викторович РОЖИВАНОВ, если у мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии гипогонадизм в среднем встречается в 6% случаев, при ожирении и некомпенсированном СД 2 типа – более чем в 50%. Согласно результатам

исследования Tromsø, практически у всех мужчин с окружностью талии более 102 см выявляется дефицит тестостерона¹.

Классическим вариантом считается первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм, который обусловлен изменениями в яичках. Вторичный (гипогонадотропный) ассоциируется с нарушением гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза. Для мужчин с ожирением и диабетом характерен смешанный гипогонадизм, при котором нарушаются механизмы отрицательной обратной связи между выработкой тестостерона в яичках и гонадотропина в гипофизе.



Д.м.н.
Р.В. Роживанов

При клинической диагностике симптомов гипогонадизма рекомендуется ориентироваться на такие признаки, как снижение либидо и сексуальной активности, уменьшение числа утренних эрекций и адекватных эрекций. Клинические проявления следует

¹ Svartberg J., von Mühlen D., Sundsfjord J., Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study // Eur. J. Epidemiol. 2004. Vol. 19. № 7. P. 657–663.



подтверждать результатами лабораторных исследований.

Лабораторная диагностика гипогонадизма включает определение в крови уровня общего тестостерона, лютеинизирующего гормона, тиреотропного гормона и пролактина. Как уже отмечалось, пороговым значением для общего тестостерона в сыворотке крови считается 12,1 нмоль/л, при уровне от 8 до 12 нмоль/л следует определять уровень глобулина, связывающего половые стероиды, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница которого составляет 243 пмоль/л. Забор крови для определения уровня тестостерона следует производить натощак в утренние часы.

По словам докладчика, у всех мужчин с ожирением и диабетом необходимо определять уровень тестостерона в условиях амбулаторной практики.

Диета и коррекция образа жизни могут способствовать снижению массы тела и уровня гликированного гемоглобина, а также повышению уровня общего тестостерона. Учет этих факторов приобретает особую важность при лечении гипогонадизма, развившегося на фоне ожирения у молодых мужчин, для которых актуально сохранение репродуктивной функции и которым назначение андрогенной терапии нежелательно из-за подавления сперматогенеза.

В настоящее время выбор препаратов тестостерона достаточно богатый. Они различаются по способу введения и фармакокинетическим особенностям. Для инициации заместительной терапии тестостероном, особенно у пожилых пациентов с СД и сопутствующими заболеваниями, следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия, из которых наиболее изученным

На фоне заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом и ожирением отмечалось устойчивое снижение массы тела на 12% и окружности талии на 6 см. В исследовании TIMES терапия короткодействующим тестостероном в виде трансдермального геля оказывала положительный эффект на инсулинорезистентность и дислипидемию у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

является трансдермальный препарат Андрогель®.

Препарат Андрогель® отличается от инъекционных препаратов равновесной концентрацией тестостерона. Установлено, что после нанесения Андрогеля на кожу средняя концентрация тестостерона достигает нижней границы в течение 30 минут, удерживается в пределах нормальных значений в течение интервалов между нанесениями и после отмены возвращается к исходному уровню через 24–48 часов².

Таким образом, короткодействующий трансдермальный Андрогель® позволяет сохранить циркадный физиологический ритм секреции тестостерона и тем самым свести к минимуму риск подавления гонадотропной функции гипофиза и сперматогенеза.

Противопоказаниями к проведению андрогенной терапии препаратами тестостерона являются рак предстательной железы, рак грудной железы, тяжелая форма ночного апноэ (для инъекционных препаратов), необходимость реабилитации репродуктивной функции, гематокрит больше 54%, тяжелая хроническая сердечно-сосудистая недостаточность.

Важно отметить, что пожилой возраст не является противопоказанием к началу терапии препара-

тами тестостерона, лечение может проводиться пожизненно.

Доказано, что на фоне заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом и ожирением отмечалось устойчивое снижение массы тела на 12% и окружности талии на 6 см. В исследовании TIMES терапия короткодействующим тестостероном в виде трансдермального геля оказывала положительный эффект на инсулинорезистентность и дислипидемию у пациентов с метаболическим синдромом и СД³. Метаанализ пяти исследований показал, что заместительная терапия тестостероном может улучшать показатели гликемического контроля и снижать уровни триглицеридов у мужчин с гипогонадизмом и СД 2 типа.

Назначать заместительную терапию тестостероном следует с учетом факторов риска и противопоказаний, в дальнейшем необходим мониторинг эффективности и безопасности терапии. Контрольное обследование пациентов осуществляется каждые три месяца в течение первого года, далее – ежегодно. Рекомендуется осуществлять контроль уровня тестостерона, показателей гематокрита/гемоглобина, уровня простатического специфического антигена, а также проводить пальцевое ректальное исследование.

² Swerdloff R.S., Wang C., Cunningham G. et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 12. P. 4500–4510.

³ Cai X., Tian Y., Wu T. et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Asian J. Androl. 2014. Vol. 16. № 1. P. 146–152.



Сателлитный симпозиум компании Besins Healthcare RUS

Таким образом, результаты клинических исследований и данные рутинной практики свидетельствуют о хорошей эффективности тестостерона как при нарушениях половой функции, так и при других соматических рас-

стройствах, обусловленных гипогонадизмом. У мужчин при коррекции гипогонадизма снижается не только жировая масса, но и другие проявления метаболического синдрома. При этом терапия не приводит к развитию

тяжелых побочных эффектов. Безусловно, в случае выявления дефицита тестостерона его стоит компенсировать, сочетая тестостерон-заместительную терапию со стандартной терапией ожирения.

Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета у мужчин с дефицитом тестостерона

Заведующий отделом кардиологии и сосудистой хирургии НМИЦ эндокринологии, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор Виктор Юрьевич КАЛАШНИКОВ рассмотрел роль дефицита тестостерона в развитии сердечно-сосудистых событий и способность заместительной терапии тестостероном влиять на сердечно-сосудистые исходы. Прежде всего выступающий отметил, что уже не вызывает сомнений тот факт, что низкий уровень тестостерона определяет негативный прогноз.

В ряде исследований с длительным периодом наблюдения показано, что у больных диабетом с дефицитом тестостерона увеличивается самый важный показатель – смертность. При этом даже дополнительная коррекция уровня гликемии, липидов, эстрадиола, образа жизни существенно не снижает риск летального исхода.

Дефицит уровня тестостерона может быть как причиной, так и следствием негативного прогноза. «Если это причина, то его необходимо устранить. Если это следствие, то его коррекция для

улучшения прогноза неправильна», – уточнил В.Ю. Калашников. В рекомендациях Эндокринологического общества США 2018 г. указано, что не было достаточно крупных и продолжительных рандомизированных клинических исследований, которые позволили бы окончательно определить эффект заместительной терапии тестостероном на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. В то же время не получено данных, убедительно доказавших повышение сердечно-сосудистого риска на фоне заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом⁴.

Тем не менее появляется все больше исследований, результаты которых свидетельствуют о положительном влиянии заместительной терапии тестостероном на состояние органов и систем. Так, метаанализ, проведенный в 2011 г., продемонстрировал, что на фоне длительной терапии препаратами тестостерона увеличивалась мышечная и безжировая масса, снижалась жировая масса и окружность талии, возрастала переносимость физических нагрузок и минеральная плотность костной ткани⁵.



Д.м.н., профессор
В.Ю. Калашников

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании установлено, что применение трансдермального тестостерона в низких дозах улучшало ишемический порог у мужчин со стабильной стенокардией⁶. Результаты когортного исследования, включавшего более 76 тыс. пациентов, продемонстрировали, что нормализация уровня тестостерона на фоне заместительной терапии тестостероном сопровождалась уменьшением частоты развития фибрилляции предсердий⁷. Еще в одном исследовании длительностью 14 лет показано, что нормализация уровня тестостерона ассоциировалась с уменьшением частоты инфаркта миокарда и смерти у мужчин⁸.

⁴ Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 103. № 5. P. 1715–1744.

⁵ 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.

⁶ English K.M., Steeds R.P., Jones T.H. et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Circulation. 2000. Vol. 102. № 16. P. 1906–1911.

⁷ Sharma R., Oni O.A., Gupta K. et al. Normalization of testosterone levels after testosterone replacement therapy is associated with decreased incidence of atrial fibrillation // J. Am. Heart Assoc. 2017. Vol. 6. № 5. ID e004880.

⁸ Sharma R., Oni O.A., Gupta K. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36. № 40. P. 2706–2715.



Между тем существуют работы, демонстрирующие определенную настороженность в отношении возможного повышения сердечно-сосудистого риска у больных, получавших заместительную терапию тестостероном. Поэтому в 2014 г. эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов опубликовали отдельное мнение о применении заместительной терапии тестостероном у мужчин с первичным и вторичным гипогонадизмом, развившимся вследствие определенных состояний.

В свою очередь эксперты Европейского медицинского агентства сделали заключение об отсутствии убедительных данных в отношении повышения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом. Одновременно рекомендовано осуществлять мониторинг уровня тестостерона, оценивать уровень гемоглобина и гематокрита, печеночных трансаминаз, с осторожностью относиться к назначению заместительной терапии тестостероном больным с выраженной почечной недостаточностью, а также печеночной и сердечной недостаточностью.

В российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению дефицита тестостерона у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом указано, что пациенты из группы сердечно-сосудистого риска должны обследоваться особенно тщательно в первые три месяца от начала лечения.

Поскольку нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы чаще встречаются у лиц с множественными сопутствующими заболеваниями и ограниченной физической активностью, при назначении лечения пациентам пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями

Поскольку нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы чаще встречаются у лиц с множественными сопутствующими заболеваниями и ограниченной физической активностью, при назначении лечения пациентам пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями следует делать выбор в пользу короткодействующих препаратов тестостерона

ми следует делать выбор в пользу короткодействующих препаратов тестостерона.

Было проведено масштабное исследование сердечно-сосудистой безопасности разных лекарственных форм тестостерона⁹. В исследование были включены более 544 тыс. мужчин, получавших терапию тестостероном (инъекции, пачи, гель). В течение одного года у них оценивалась вероятность развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта, госпитализации, смерти, венозной тромбозболии. Использование инъекционных форм препаратов ассоциировалось с большей частотой сердечно-сосудистых событий по сравнению с применением трансдермальной заместительной терапии тестостероном.

Завершая выступление, профессор В.Ю. Калашников сформулировал следующие выводы:

- заместительная терапия тестостероном у мужчин с клиникой гипогонадизма может иметь преимущества в виде улучшения сексуальной функции, самочувствия, увеличения мышечной массы, силы, плотности костей;
- данные о повышенном риске развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии тестостероном отсутствуют;
- к назначению препаратов тестостерона больным с постинфарктным кардиосклерозом, сердечной недостаточностью, а также мужчинам старше 65 лет следует относиться с осторожностью;
- особое внимание надо уделять состоянию больного в течение первого года терапии.

Заключение

Состоявшаяся вслед за выступлениями экспертов дискуссия показала большую заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемой проблеме.

Подводя итоги, председатель симпозиума Г.А. Мельниченко констатировала, что тестостерон-заместительная терапия приводит к положительным эффектам, что в конечном итоге позволяет повысить качество жизни пациентов. Однако к назначению замести-

тельной терапии тестостероном следует подходить взвешенно – с учетом оценки соотношения «польза/риск». Существенную помощь в этом могут оказать национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом. «И помните, мы не лечим один симптом, одну проблему, мы интегративно подходим к пациенту», – подчеркнула Г.А. Мельниченко в заключение. ❁

⁹ Layton J.B., Meier C.R., Sharpless J.L. Comparative safety of testosterone dosage forms // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. № 7. P. 1187–1196.



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