

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН С ГИПОГОНАДИЗМОМ

*С. В. Недогода, А. С. Саласюк, И. Н. Барыкина, В. О. Смирнова, Е. А. Попова*

**Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ**

Метаболический синдром называют новой неинфекционной пандемией XXI в., охватившей индустриально развитые государства. Согласно данным ВОЗ, распространенность МС в индустриальных странах среди населения старше 30 лет составляет 10–20 % [1, 2, 8, 32]. Ранее считалось, что метаболический синдром – это удел пациентов среднего возраста, преимущественно женщин. Однако проведенные многочисленные исследования, посвященные изучению МС, свидетельствуют о том, что среди лиц молодого возраста чаще болеют мужчины [14].

Интерес к изучению гендерных особенностей этого феномена, а, в частности, особенностей течения МС у мужчин, связан с появлением сведений о значении низкого уровня общего тестостерона для развития висцерального ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Hu G., et al., 2004; Cupelian V., et al., 2004; Дедов И. И., Калинченко С. Ю., 2006; Кравченко А. Я. и др., 2009).

Наряду с этим показано, что низкий общий, свободный тестостерон и уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), связаны также с повышенным риском развития МС независимо от возраста и степени ожирения [3, 8, 19]. С другой стороны, высокий индекс массы тела, абдоминальное ожирение и МС являются причинами снижения уровня общего и в меньшей степени свободного тестостерона и уровня ГСПГ [17]. Ожирение подавляет синтез ГСПГ, в результате приводя к изменению соотношения фракций тестостерона.

Помимо связи между андрогенным статусом и МС, у мужчин выявлено, что низкий уровень общего тестостерона или ГСПГ связаны с развитием СД 2 независимо от возраста,

расы, степени ожирения и факторов риска развития СД [10, 34]. В продолжительных эпидемиологических исследованиях показано, что низкий уровень общего и свободного тестостерона и уровня ГСПГ были независимыми прогностическими факторами риска развития СД 2 [25, 34]. В этих исследованиях уровень ГСПГ был сильнее связан с риском развития СД 2, чем уровень общего или свободного тестостерона.

Одной из гендерных особенностей МС является тот факт, что, по данным ряда эпидемиологических исследований, выявлена связь низкого уровня тестостерона с сексуальной дисфункцией, в том числе с эректильной дисфункцией (ЭД) [11, 15, 19, 20, 22].

При анализе данных, полученных в исследовании Massachusetts Male Aging Study, было показано, что эректильная дисфункция развивалась параллельно возникновению и развитию компонентов МС [29], а в исследованиях Cologne Male Survey и ONTARGET была продемонстрирована ее отчетливая связь с кардиоваскулярным риском [15, 28].

Известно, что среди всех органических причин ЭД 70 % составляют диабет и сосудистые нарушения [23]. Это подтверждает тесную патогенетическую взаимосвязь ЭД, МС и эндотелиальной функции. Патогенетические механизмы взаимосвязи ожирения, МС, андрогенного дефицита, эректильной и эндотелиальной дисфункции можно описать следующим образом.

Наличие ожирения приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов и адипокинов [интерлейкин 6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , ингибитор активатора плазминогена-1, фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), ангиотензиноген, сосудистый эндотелиальный фактор роста, сывороточный амилоид A], свободных жирных

кислот и эстрогенов в жировой ткани. Это способствует развитию МС и СД 2, а также андрогенного дефицита [33] посредством множества взаимосвязанных механизмов.

Эти же факторы способствуют развитию системного и периферического сосудистого воспаления, и эндотелиальной дисфункции [17]. Потенциальный механизм влияния висцерального ожирения на эндотелий заключается в высвобождении свободных жирных кислот, которые активируют синтез TNF $\alpha$ , который в дальнейшем активирует липолиз и повышает синтез ИЛ-6 и протеин-1 хемоаттрактанта макрофагов. Увеличение выработки TNF $\alpha$  также усиливает экспрессию молекул адгезии в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. ИЛ-6 стимулирует печеночный синтез С-реактивного белка, неспецифического маркера сосудистого воспаления. Кроме того, TNF- $\alpha$  через активацию эндотелин-1 опосредованной вазоконстрикции и подавление NO-зависимой вазодилатации способствует вазоконстрикции.

Эндотелиальная дисфункция является основным патогенетическим механизмом возникновения органической ЭД. Если ранее развитие ЭД считали следствием автономной нейропатии или облитерирующих сосудистых заболеваний, то на сегодняшний день ясно, что эндотелиальная дисфункция является наиболее ранней и значимой причиной развития ЭД [33].

Опыты на животных показали влияние тестостерона на структуру и функции нервных клеток, активность синтазы оксида азота, рост и дифференциацию гладкомышечных клеток.

Кроме того, недостаток тестостерона играет важную роль не только в генезе эректильной дисфункции, но и в снижении мышечной и костной массы, а также ухудшении метаболизма углеводов и липидов [35].

Таким образом, результаты последних исследований позволяют считать андрогенный дефицит одним из значимых компонентов МС, а заместительную терапию тестостероном – одним из важнейших компонентов комплексной терапии этого заболевания у мужчин [6, 6].

На сегодняшний день отсутствует единое мнение о месте заместительной терапии в алгоритме терапии МС у мужчин. Ожирение наряду с другими компонентами МС может возникать на фоне низкого уровня тестостерона. Возможен и обратный эффект – возникновение дефицита тестостерона на фоне развившегося ранее алиментарного ожирения. И если в первом случае назначение заместительной терапии дефицита андрогенов не вызывает сомнений, то во втором случае необходимость компенсации ее часто становится предметом дискуссий.

Неоднозначны данные о продолжительности заместительной андрогенотерапии и ее совместимости с традиционными методами лечения МС, хотя результаты исследований показывают позитивное влияние терапии тестостероном на все компоненты данного заболевания [3, 5, 6].

Заместительная терапия препаратами тестостерона (табл. 1) проводится с учетом абсолютных и относительных противопоказаний (табл. 2) и позволяет обеспечить реализацию всех физиологических функций данного гормона и его метаболитов. Исключение составляет необходимость одновременной индукции фертильности при вторичном гипогонадизме. В данном случае пациентам следует назначать гонадотропины, поскольку экзогенно вводимый тестостерон действует как контрацептивный агент и подавляет секрецию гонадотропинов.

При выборе предпочтительной формы введения препаратов тестостерона необходимо помнить, что одна из важных задач терапии – обеспечение физиологического уровня тестостерона в организме и поддержание постоянной концентрации гормона (без существенных колебаний). В этом отношении очень хорошие показатели демонстрирует препарат «Небидо» тестостерона ундеcanoат. Внутримышечный способ введения препарата с достаточно длительным интервалом между инъекциями (4 инъекции на курс с интервалами 6, 18 и 30 недель) удобен для пациента. В отличие от препаратов тестостерона предыдущих поколений, Небидо® обеспечивает физиологическую концентрацию гормона, что позволяет избежать нежелательных пиков и спадов.

В числе преимуществ Небидо® можно также отметить следующие: отсутствие гепатотоксического действия, необходимость принимать препарат несколько раз в сутки (в отличие от таблетированных средств), от-

сутствие местных реакций при применении, ограничения на водные процедуры и риск контактной передачи партнеру (свойственные для препаратов, выпускаемых в форме геля).

Таблица 1

**Препараты тестостерона, зарегистрированные на территории РФ**

Лекарственные формы	Торговое название	Дозировка	Преимущества	Недостатки
<i>Парентеральные</i>				
Тестостерона ципионат	Тестацип <sup>®</sup> , Тестекс	75–100 мг/нед или 150–200 мг каждые 2 нед., в/м	Относительная дешевизна, длительный эффект	Резкие колебания уровня тестостерона, ощущаемые самим пациентом, перепады настроения
Тестостерона энантат	Тестостерон-депо <sup>®</sup> , Тестэн-100 <sup>®</sup> и Тестэн-25 <sup>®</sup> , Примотестон Депо <sup>®</sup>			
Смесь эфиров тестостерона	Сустанон 250 <sup>®</sup> , Омнадрен 250 <sup>®</sup>	250 мг каждые 3 нед., в/м	Эффект на второй день после введения	
Тестостерона пропионат	Тестостерона пропионат <sup>®</sup>	10 мг ежедневно или по 25 мг 2–3 раза в неделю, в/м или п/к	Эффект на второй день после введения	
Тестостерона ундеканат	Небидо <sup>®</sup>	1000 мг каждые 10–12 нед., в/м	Длительного действия – 4 инъекции в год	
<i>Пероральные</i>				
Тестостерона ундеканат	Андриол <sup>®</sup>	120–200 мг 2 раза в день, внутрь	Не подвергается печеночному метаболизму	Двукратный прием, эффективен только при минимальных начальных проявлениях
<i>Трансдермальные</i>				
Пластыри с тестостероном	Андродерм <sup>®</sup> , Тестодерм <sup>®</sup>	2,5–7,5 мг в день, 10–15 мг в день	Удобство в применении. Хорошая эффективность	Частые аллергические реакции
Тестостерон гель	Андрогель <sup>®</sup>	25–50 мг в день	Хорошая эффективность, отсутствие кожных реакций. Безболезненность	Возможность контакта геля с партнершей с развитием побочных эффектов
Примечание: в/м – внутримышечно, п/к – подкожно.				

Таблица 2

**Абсолютные и относительные противопоказания к заместительной терапии препаратами тестостерона**

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Рак предстательной железы или подозрение на него	Гиперплазия предстательной железы
Рак молочной железы или подозрение на него	Легкая степень полицитемии
Желание иметь детей	Акне
Криминальное сексуальное поведение	Участие в спортивных соревнованиях
Полицитемия неустановленной этиологии	Заболевание печени неустановленной этиологии
Некорректируемый синдром ночного апноэ	Заболевание почек неустановленной этиологии
Выраженные проявления обструкции нижних мочевых путей	Синдром апноэ во сне, по поводу которого проводится терапия
Тяжелая сердечная недостаточность	Незначительно выраженные симптомы обструкции нижних мочевых путей
	Гинекомастия неустановленной этиологии

В настоящее время четко сформулированы цели и преимущества ЗГТ у мужчин [7, 24, 27]:

- 1) лечение симптомов и проявлений гипогонадизма;
- 2) достижение и поддержание эугонадного уровня тестостерона сыворотки;
- 3) индивидуализация терапии в соответствии с потребностями пациента.

Преимущества ЗГТ [7, 24, 27]:

- 1) восстановление либидо и эректильной функции;
- 2) увеличение уровня энергии и улучшение настроения;
- 3) уменьшение процента жировой ткани и увеличение мышечной массы и силы;
- 4) стабилизация МПКТ и уменьшение риска прогрессирования остеопороза.

При определении длительности терапии тестостероном у пациентов с гипогонадизмом необходимо учитывать, что процесс восстановления занимает длительное время. Эффект от заместительной терапии препаратами тестостерона развивается не ранее 3-го месяца от начала лечения, а положительное воздействие тестостерона на минеральную плотность костной ткани следует оценивать не ранее, чем через 1,5–2 года после начала терапии [13, 23, 27]. В процессе лечения важен мониторинг заместительной терапии препаратами тестостерона.

Известно, что терапия тестостероном сопровождается стимуляцией красного кровяного ростка посредством стимуляции синтеза эритропоэтина в почках, а также воздействия на чувствительные к андрогенам рецепторы к эритропоэтину в красном ростке костного мозга [4].

Повышение показателей гемоцитогаммы связано с гиперстимуляцией эритропоэза во время вызываемых в первые недели после введения препарата «пиков» концентрации. В связи с этим применение тестостерона ундеканата, обеспечивающего практически беспиковые концентрации тестостерона, представляется наиболее предпочтительным. Систематический контроль параметров эритроцитов с целью своевременной коррекции интервала между инъекциями позволяет максимально снизить риск воздействия терапии на кроветворение.

Несмотря на то что на сегодняшний день получены убедительные данные об отсутствии связи между терапией тестостероном и возникновением ДГПЖ или рака простаты [26], вопрос безопасности андрогенотерапии в аспекте влияния на состояние предстательной железы все еще является предметом дискуссий для многих клиницистов.

В настоящее время как в России, так и за рубежом многие исследователи продемонстрировали результаты более чем 10-летнего опыта назначения андрогенной заместительной терапии у мужчин различных возрастных категорий, при этом было убедительно продемонстрировано отсутствие отрицательного влияния на простату. Интересным является исследование, показавшее, что концентрация тестостерона и дигидротестостерона в ткани предстательной железы не меняется на протяжении терапии независимо от динамики сывороточных концентраций тестостерона [12].

На кафедре терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ было проведено открытое проспективное сравнительное исследование эффективности и безопасности ЗГТ в дополнение к классической терапии метаболического синдрома у мужчин. Было обследовано 80 пациентов с МС, уровнем общего тестостерона <12 нмоль/л, АГ 1–2 степени, достигших целевых уровней АД. Средний возраст пациентов – (45,2 ± 4,8) лет. Общая продолжительность исследования составила 30 недель. Пациенты были поделены на подгруппы в зависимости от назначенных режимов терапии:

Пациенты группы 1.1 получали тестостерона ундеканат 1000 мг в 4 мл масляного раствора в начале исследования, через 6 и 18 недель (Небидо®, Bayer Pharma AG) и вилдаглиптин/метформин 50/1000 мг 2 раза в сутки в течение всего периода исследования (Галвус Мет, Novartis Pharma Stein AG).

Пациенты группы 1.2 получали вилдаглиптин/метформин 50/1000 мг 2 раза в сутки в течение всего периода исследования (Галвус Мет, Novartis Pharma Stein AG).

Пациенты группы 1.3 получали метформин 1000 мг 2 раза в сутки в течение всего периода исследования (Глюкофаж, Merck Sante).

Назначение нашим пациентам комбинированной терапии Небидо® и ГалвусМет позволило потенцировать эффект этих препаратов на антропометрические показатели пациентов. Синергизм действия компонентов данной комбинации выразился в более интенсивном снижении массы тела (–15 %), нежели при простом суммировании потенциальных эффектов отдельных препаратов. Таким образом, данный режим терапии можно считать патогенетически обоснованным в терапии пациентов с МС.

Результаты нашего исследования еще раз подтверждают тесную патогенетическую взаимосвязь ИР, андрогенного дефицита со степенью повышения АД при МС. При отсутствии статистически значимых различий между группами по уровню САД и ДАД заместительная терапия тестостероном и коррекция образа жизни позволила добиться достоверного снижения необходимости в антигипертензивной терапии, что подтверждает данные проведенного нами корреляционного анализа о влиянии уровня тестостерона на эффективность антигипертензивной терапии у

мужчин с МС и андрогенным дефицитом. Таким образом, андрогензаместительная терапия при МС у мужчин может являться стратегией выбора при лечении больных с АГ и МС.

При оценке влияния комбинированной терапии на липидный спектр нами выявлена статистически достоверная положительная динамика снижения концентрации общего холестерина, ТГ и ЛПНП в группе Небидо® + Галвус Мет. Во всех остальных группах к концу терапии отмечено незначительное, однако, достоверное снижение уровня общего холестерина крови, триглицеридов и ЛПНП без статистически значимых различий между ними, однако, в группе Галвус Мет отмечено более выраженное снижение уровня ТГ, что, по-видимому, является проявлением действия инкретинов на пищевое поведение, которое было показано ранее у пациентов с СД 2 [13].

Таким образом, в нашем исследовании показана высокая эффективность и безопасность трехкомпонентной схемы лечения МС у мужчин с андрогенным дефицитом, а также рассмотрены основные аспекты влияния каждого из препаратов на течение заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // РМЖ. – 2001. – № 2. – С. 56–60.
2. Бутрова, С. А. Лечение ожирения: современные аспекты / С. А. Бутрова, А. А. Плохая // РМЖ. – 2001. – № 9. – С. 2–7.
3. Верткин, А. Лечение артериальной гипертензии: комбинация лекарственных средств и комбинированные препараты / А. Верткин, А. В. Тополянский // РМЖ. – 2010. – № 18 (10). – Р. 708–710.
4. Влияние заместительной гормональной терапии андрогенами на эритропоэз / С. Ю. Калинин [и др.] // Матер. IV Всерос. конгресса «Мужское Здоровье». – М. – 2008. – С. 35.
5. Дедов, И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. / И. И. Дедов, С. Ю. Калинин // Практическая медицина. – 2006. – Р. 236.
6. Тишова, Ю. А. Возрастной гипогонадизм у мужчин с метаболическим синдромом / Ю. А. Тишова, Г. Ж. Мсхала, С. Ю. Калинин // Сахарный диабет. – 2010.
7. AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients-2002 update. *Endocr Pract.* – 2002. – № 8 (6). – Р. 439–456.
8. Alberti, K. G. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Diabet. Med.* – 2006. – Vol. 23, № 5. – Р. 469–480.
9. Allan C. A., McLachlan R. I. Androgens and obesity / C. A. Allan, R. I. McLachlan // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2010. – № 17. – Р. 224–232.
10. Association of endogenous sex hormones with diabetes and impaired fasting glucose in men: multi-ethnic study of atherosclerosis / L. A. Colangelo [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – № 32. – Р. 1049–1051.
11. CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours / N. Bajos [et al.] // *BMJ.* – 2010. – № 340. – Р. c2573.
12. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial / L. S. Marks [et al.] // *JAMA.* – 2006. – № 296 (19). – Р. 2351–2361.

13. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions / J. Buvat [et al.] // *J. Sex Med.* – 2010. – № 7(4 Pt 2). – P. 1627–1656.
14. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men / M. Muller [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 2618–2623.
15. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study / V. Kupelian [et al.] // *J. Urol.* – 2006. – № 176. – P. 222–226.
16. Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events in High-Risk Patients Receiving Telmisartan, Ramipril, or Both The ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials / Böhm M. [et al.] // *Circulation.* – 2010. – T. 121, №. 12. – C. 1439–1446.
17. Guzik, T. J. Adipocytokines: novel link between inflammation and vascular function? / T. J. Guzik, D. Mangalat, R. Korbust // *J. Physiol Pharmacol.* – 2006. – № 57. – P. 505–528.
18. Jeffrey, S. A Physiologic and Pharmacological Basis for Implementation of Incretin Hormones in the Treatment of Type 2 Diabetes / S. Jeffrey, D. O. Freeman // *Mellitus Mayo Clin Proc.* – 2010. – № 85 (12 Suppl). – P. S5–S14.
19. Larsen, S. H. Sexual function and obesity / S. H. Larsen, G. Wagner, B. L. // *Heitmann Int J. Obes (Lond).* – 2007. – № 31. – P. 1189–1198.
20. Malavige, L. S. Erectile dysfunction in diabetes mellitus / L. S. Malavige, J. C. Levy // *J. Sex Med.* – 2009. – № 6. – P. 1232–1247.
21. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved / F. Saad [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2011. – № 165 (5). – P. 675–685.
22. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction / K Bal [et al.] // *Urology.* – 2007. – № 69. – P. 356–360.
23. Schwarz, Ernst R., ed. *Erectile Dysfunction.* Oxford University Press. – 2013.
24. Steidle C. P. New advances in the treatment of hypogonadism in the aging male / C. P. Steidle // *Rev Urol.* – 2003; 5 (sup. 1). – P. S34–S40.
25. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men / D. E. Laaksonen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – № 27. – P. 1036–1041.
26. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review / R. Shabsigh [et al.] // *Int J Impot Res.* – 2009. – № 21 (1). – P. 9–23.
27. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Bhasin [et al.] // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – № 95 (6). – P. 2536–2559.
28. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies / J. S. Brand [et al.] // *Int J. Epidemiol.* – 2011. – № 40. – P. 189–207.
29. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study / R. K. Stellato [et al.] // *Diabetes care.* – 2000. – T. 23, №. 4. – C. 490–494.
30. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis / A. A. MacDonald [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2010. – № 16. – P. 293–311.
31. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study / D. E. Laaksonen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – № 90. – P. 712–719.
32. The metabolic syndrome: time for critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / R. Kahn [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – № 28. – P. 2289–2304.
33. Traish, A. M. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction / A. M. Traish, R. J. Feeley, A. Guay // *FEBS J.* – 2009. – № 276. – P. 5755–5767.
34. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study / G. Corona [et al.] // *Int J Androl.* – 2010.
35. Yassin, A. A. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone / A. A. Yassin, F. Saad, I. J. Gooren // *Andrologia.* – 2008. – Vol. 40. – P. 259–264.