

Гипогонадизм у мужчин с ожирением: современные подходы к терапии

Лекция для врачей

По материалам Post Graduate International School of Men's Health (Гент, Бельгия, 2014)

Е.А.Трошина

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

Избыточная масса тела и ожирение по сути – излишние жировые отложения, которые могут нанести существенный ущерб здоровью, а метаболический синдром – совокупность заболеваний и разных патологических состояний, ключевыми элементами которого являются висцеральное ожирение, гипертония, дислипидемия и инсулинорезистентность. Наличие этих факторов увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) типа 2. Исследования последних лет показали, что у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением уровни тестостерона, как правило, ниже популяционных. В то же время низкий уровень тестостерона может быть и предиктором развития метаболического синдрома с течением времени.

По данным современной статистики, метаболический синдром имеется у 15–30% взрослого населения, причем основную группу риска развития метаболического синдрома составляют люди с ожирением, в первую очередь абдоминальным. Абдоминальное ожирение у мужчин – доказанный фактор гипогонадизма. У мужчин уровень тестостерона может снижаться из-за ингибирующего влияния адренокортикотропного гормона на гонадолиберин в условиях хронического стресса, а низкий уровень тестостерона может способствовать развитию инсулинорезистентности, избыточному отложению жира и развитию ожирения. По своему химическому составу тестостерон является анаболическим стероидом. Пик продукции тестостерона приходится на 25–30 лет жизни мужчины, далее его уровень постепенно снижается, примерно на 1–2% за год.

В последние годы все чаще дискутируется вопрос о возможности включения гипогонадизма в состав компонентов метаболического синдрома. Хорошо известно, что в жировой ткани присутствует фермент ароматаза (изоформа цитохрома P-450), под влиянием которой происходит конверсия андрогенов (андростендиона и тестостерона) в эстрогены (эстрон и эстрадиол). С увеличением массы жировой ткани концентрация циркулирующих эстрогенов возрастает. Кроме того, при ожирении уменьшается продукция в печени глобулина, связывающего половые стероиды, что обуславливает повышение уровня активных свободных фракций эстрона и эстрадиола. Причина в том, что именно в жировой ткани происходит процесс преобразования мужских половых гормонов тестостерона и андростендиона в женские, эстрон и эстрадиол. А это приводит к снижению уровня половых гормонов и в крови. На уровень тестостерона оказывает влияние и уровень лептина.

В целом гипогонадизм у мужчин характеризуется недостаточностью яичек, что выражается в снижении уровня тестостерона в крови и в определенных клинических проявлениях. Выделяют первичный (гипергонадотропный), вторичный (гипогонадотропный) и нормогонадотропный гипогонадизм. Гипергонадотропный и нормогонадотропный гипогонадизм – яв-

ление достаточно частое у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, депрессией, сексуальной дисфункцией, остеопорозом. Доказано, что окружность талии может быть одним из независимых маркеров низкого уровня тестостерона. Хотя для классификации ожирения и избыточной массы тела чаще всего используют индекс массы тела (отношение массы тела к росту), данный показатель следует считать приблизительным критерием, так как он может не соответствовать одинаковой степени упитанности у разных индивидуумов. Существует классификация по признаку распределения жира, которая была предложена в 1956 г. и модифицирована в 1974 г. J.Vague. Согласно ей различают 2 типа ожирения: андроидное и гиноидное, которые, как уже было сказано, различаются по характеру распределения жира. По характеру распределения жировой ткани выделяются «верхний тип» (центральное, абдоминальное, андроидное), «нижний тип» (ягодично-бедренное, гиноидное) и промежуточная форма.

Абдоминальное ожирение более характерно для мужчин, у женщин данный тип ожирения более часто встречается в постменопаузе. Ожирение верхней половины туловища (грудь, живот, талия) представляет большую угрозу здоровью пациента. При увеличении окружности талии более 102 см у мужчин и более 88 см – у женщин и отношения окружности талии к окружности бедер более 1,0 у мужчин и более 0,85 – у женщин очень высок риск СД, ишемической болезни сердца, инсульта. В свою очередь наличие гипогонадизма у мужчин следует заподозрить при окружности талии более 94 см.

Избыточное отложение жира в абдоминальной области, преимущественно за счет висцерального типа жира, сопряжено как с повышенными рисками кардиометаболических осложнений, так и прогрессирующим гипогонадизмом (J.Svartberg и соавт., 2004); рис. 1 [1].

Итак, гипогонадизм у мужчин при ожирении формируется из-за нарушения метаболизма половых гормонов. Когда пациент с ожирением не имеет (или практически не имеет) жалоб на нарушения половой функ-

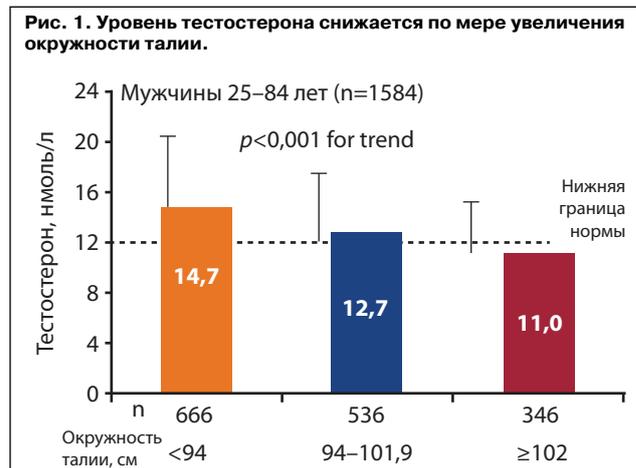


Рис. 2. Влияние снижения массы тела на уровень тестостерона.

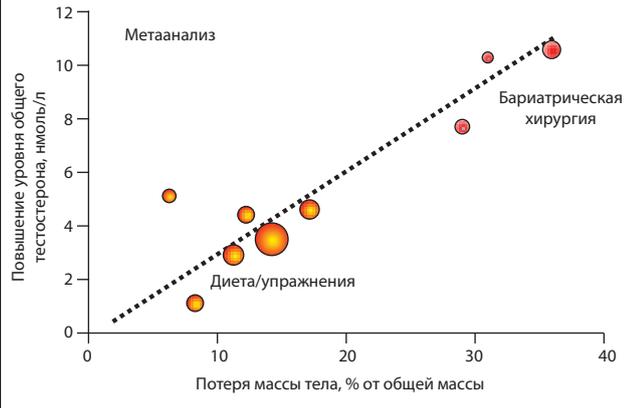
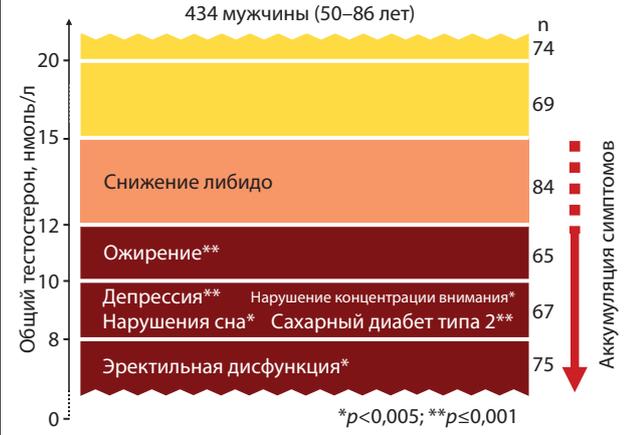


Рис. 3. Уровень тестостерона и симптомы у мужчин.



ции и лабораторные показания уровня тестостерона составляют более 12,1 нмоль/л, назначать лечение препаратами андрогенов нет необходимости. Следует начинать лечение собственно ожирения как фактора риска развития гипогонадизма путем модификации образа жизни, питания и т.д. Снижение массы тела приведет к снижению риска развития гипогонадизма. Это крайне важный постулат, поскольку лечение андрогенами направлено на устранение гипогонадизма и его осложнений, но не на лечение ожирения как возможной причины гипогонадизма! Метаанализ влияния снижения массы тела на уровень тестостерона (M.Grossmann и соавт., 2011) [2] прекрасно иллюстрирует изложенное (рис. 2).

Целями лечения ожирения являются снижение массы тела до такого уровня, при котором достигается максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением, поддержание достигнутого результата.

Однако следует сказать и о том, что у мужчин по мере прогрессирующего снижения тестостерона прослеживается определенная аккумуляция клинических симптомов, которая может стать основанием для своевременного назначения терапии андрогенами, в том числе при существующем ожирении (M.Zitzmann и соавт., 2006); рис. 3 [3]. Данная терапия способствует нивелированию многих клинически негативных проявлений на фоне восполнения тестостерона.

Согласно последним клиническим рекомендациям Европейского общества урологов (2012 г., <http://www.uroweb.org>) заместительная терапия препаратами тестостерона требуется тогда, когда снижение уровня тестостерона сопровождается клиническими проявлениями гипогонадизма.

По сути, лечение гипогонадизма при ожирении аналогично таковому при возрастном андрогенном дефи-

Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения гипогонадизма у мужчин.



Примечание. T – общий тестостерон; LH – лютеинизирующий гормон; FSH – фолликулостимулирующий гормон; PRL – пролактин; св. T – свободный тестостерон.

ците. Алгоритм последовательности действий в отношении его диагностики и лечения представлен на рис. 4 (Wang и соавт. 2009) [4].

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества урологов терапию препаратами тестостерона следует начинать с лекарственных форм короткого действия, например, тестостерона в виде трансдермального геля (Андрогель). Такой подход имеет ряд преимуществ. Во-первых, повышение уровня тестостерона в плазме до средненормальных величин происходит в течение 1–2 ч после нанесения геля на кожу. Во-вторых, при применении короткодействующих форм при инициации заместительной терапии тестостероном и врач, и пациент могут оценить как эффективность, так и переносимость терапии. В-третьих, в случае возникновения нежелательных реакций плазматические концентрации тестостерона приходят к базовым показателям (т.е. уровням тестостерона до начала терапии) в течение 48–72 ч после последнего нанесения геля.

Пациенты, которым назначена терапия андрогенами, должны динамически наблюдаться с обязательным прохождением определенных клинических и лабораторных исследований в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества урологов. В частности, можно выделить следующие исследования:

1. Мониторинг концентрации тестостерона. После начала терапии первое контрольное измерение проводится через 3 и 6 мес. Если показатели тестостерона в плазме находятся в пределах физиологических значений и корректировка дозы не требуется, то последующие контрольные измерения проводятся 1 раз в год.

2. Мониторинг показателей гематокрита. Необходимо оценить базовые показатели, контрольные измерения через 3 и 6 мес, далее ежегодно. При увеличении показателей гематокрита стоит уменьшить дозу тестостерона. Приостановить терапию необходимо при значениях гематокрита более 54%, исключить гипо-

Критерии гипогонадизма и индикаторы необходимости в заместительной терапии тестостероном

- Общий тестостерон менее 12,1 нмоль/л или свободный тестостерон менее 243 пмоль/л

А также:

- снижение либидо
- депрессия
- метаболические расстройства, ожирение, сахарный диабет типа 2

ксию/ночное апноэ. Возобновить терапию можно на меньших дозах после возвращения показателей гематокрита к нормальным величинам.

3. Мониторинг состояния предстательной железы. Осуществляется посредством измерения простатспецифического антигена (ПСА). Необходимо оценить базовые показатели, контрольные измерения через 3 и 6 мес, далее ежегодно. Данный мониторинг показан всем мужчинам старше 40 лет с базовыми показателями ПСА > 0,6 нг/мл.

4. Мониторинг минеральной плотности кости (МПК). Проводится только у пациентов с нарушениями МПК до инициации терапии тестостероном. Необходимо оценить базовые показатели, контрольные измерения через 3 и 6 мес, далее ежегодно. Стоит отметить, что по результатам нескольких исследований заместительная терапия тестостероном способствует значительному улучшению показателей МПК уже через 1 год лечения.

5. Рутинный скрининг на возможные кардиоваскулярные осложнения не рекомендован.

6. Параллельно проводится оценка эффективности терапии, т.е. оценка динамики симптомов гипогонадизма.

При применении гелевых форм тестостерона в ходе клинических исследований у пациентов отмечалось положительное влияние на либидо, сексуальную активность, настроение, состав тела (снижение количе-

ства жировой и увеличение мышечной ткани), силу мышц, МПК, симптомы метаболического синдрома (ожирение) и др.

Учитывая рекомендации Европейского общества урологов и результаты значительного числа клинических исследований, трансдермальные формы тестостерона являются препаратами выбора при инициации заместительной терапии при гипогонадизме, а с учетом профиля их безопасности и эффективности, удобства применения пациентами, данную группу препаратов можно рекомендовать для длительного применения.

PS

В «Asian Journal of Andrology» (январь 2014) [5] опубликован систематический обзор с метаанализом рандомизированных клинических исследований относительно метаболических эффектов в ходе заместительной терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом и СД типа 2. Авторы отметили, что заместительная терапия тестостероном может способствовать улучшению контроля гликемии и снижению уровня триглицеридов у данной группы пациентов.

В обзор включено 5 рандомизированных клинических исследований с участием 351 пациента. Среднее время наблюдения за пациентами составило 6,5 мес, что соответствует критериям достоверности анализи-

руемых данных.

В результате метаанализа данных исследований авторы отметили, что на фоне заместительной терапии тестостероном у пациентов с гипогонадизмом и СД типа 2 снижаются:

- уровень глюкозы плазмы натощак;
- уровень инсулина в сыворотке крови натощак;
- уровень гликированного гемоглобина;
- уровень триглицеридов.

Литература

1. Svaritberg J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 657–63.
2. Grossmann M et al. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (8): 2341–53.
3. Zitzmann M et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4335–43.
4. Wang et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2009; 12 (1): 5–12.
5. 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 metaanalysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2013.
6. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2009; 3.
7. Post Graduate International School of Men's Health (PRISM) <http://www.prismhealthonline.com>