

## Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин

С.Ю. Калинин, Ю.А. Тишова

**П**роблема метаболического синдрома (МС) относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины. Данный симптомокомплекс привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. В первую очередь это обусловлено широким распространением МС — до 20% в популяции. Кроме того, выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т. е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а, с другой стороны, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение и дислипидемия играют значительную роль в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, доминирующих среди причин инвалидизации и смертности.

До настоящего времени нет единого мнения о первопрочине метаболических нарушений в патогенезе МС. Одни авторы считают, что наследственная предрасположенность к инсулинорезистентности и ожирению в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием определяет развитие ожирения и тканевой инсулинорезистентности и, как следствие этого — компенсаторной гиперинсулинемии [1]. Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность, а затем и блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. Это еще больше усиливает инсулинорезистентность. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Образуется порочный круг. Постоянная гиперинсулинемия истощает секретор-

ный аппарат  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе.

Существует и другая гипотеза, которая предполагает, что центральный тип ожирения является причиной инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и других метаболических нарушений [2]. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в воротную вену. Их высокие концентрации подавляют поглощение инсулина печенью, что приводит к гиперинсулинемии и относительной инсулинорезистентности. Особенности висцеральных адипоцитов — высокая чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкая к антилиполитическому действию инсулина.

Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, жировая клетка продуцирует эстрогены, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующий фактор роста В, лептин и др. Показано, что ФНО- $\alpha$  способен воздействовать на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, потенцируя инсулинорезистентность, и стимулировать секрецию лептина. Лептин («голос жировой ткани») регулирует пищевое поведение, воздействуя на гипоталамический центр насыщения; повышает тонус симпатической нервной системы; усиливает термогенез в адипоцитах; подавляет синтез инсулина; воздействует на инсулиновый рецептор клетки, снижая транспорт глюкозы. При ожирении наблюдается лептинорезистентность. Полагают, что гиперлептинемия оказывает стимулирующее действие на некоторые гипоталамические релизинг-факторы (РФ), в частности

на АКТГ-РФ. Так, при МС часто отмечаются проявления гиперкортицизма, который играет определенную роль в патогенезе МС. Одной из важных особенностей жировой ткани является присутствие в ней фермента ароматазы, осуществляющего превращение тестостерона в эстрадиол, а также наличие рецепторов к тестостерону в жировой клетке.

Таким образом, под понятием МС понимают патологический комплекс, включающий различные метаболические и гормональные нарушения. В соответствии с существующими на сегодняшний день гипотезами возникновения метаболического синдрома, существуют различные определения МС. Согласно определению ВОЗ, критериями МС являются:

1. Гиперинсулинемия или уровень глюкозы натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л
2. Наличие, по крайней мере, двух из следующих критериев:
  - абдоминальное ожирение (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, или соотношение окружность талии/объем бедра  $> 0,90$  (мужчины),  $> 0,85$  (женщины));
  - дислипидемия (триглицериды сыворотки  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л) или ЛПВП  $< 35$  мг/дл (0,9 ммоль/л — для мужчин),  $< 39$  мг/дл (1,0 ммоль/л — для женщин);
  - артериальная гипертензия (АД  $\geq 140/90$  мм рт ст или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами).

Как видно из вышеприведенного определения, в этом случае для постановки диагноза необходимо выявление наличия инсулинорезистентности. Прямым методом измерения чувствительности тканей к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический клэмптест [3]. Одновременно осуществляется постоянная инфузия инсулина в дозе 1 мЕд/мин/кг и глюкозы в дозе, обеспечивающей поддержание ее концентрации в плазме крови на эугликемическом уровне. Два часа необходимы для достижения равновесного состояния, когда скорость введения глюкозы становится равной скорости ее потребления организмом. В этом состоянии осуществляется расчет общего потребления глюкозы организмом в мл/мин/кг на 1 мкЕд инсулина, которое и характеризует чувствительность тканей к инсулину.

Однако в связи с инвазивностью и методической сложностью эугликемический клэмптест используется только в специальных научных исследованиях и не подходит для широкого клинического применения.

Кроме того, одним из наиболее простых способов определения инсулинорезистентности является определение уровня инсулина натощак или пика инсулина при проведении глюкозотолерантного теста. В последнее время предложено более 10 различных индексов, определяемых на

основании соотношения уровней глюкозы и инсулина, из которых наибольшей популярностью пользуются индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance), и QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Таблица для расчета индекса OGIS (Oral Glucose Insulin Sensitivity index) имеется в Интернете: <http://www.ladseb.pd.cnr.it/bioing/ogis/home.html>.

На основании исследований ведущих экспертов в области кардиологии, диабетологии, эндокринологии, эпидемиологии и генетики, суммированных в 2005 году в общий консенсус Международной федерации диабета, были опубликованы следующие критерии МС [4].

Диагноз МС выставляется при наличии центрального ожирения (мужчины  $> 94$  см, женщины  $> 80$  см — европейцы) и как минимум двух из ниже перечисленных факторов:

- повышение уровня триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л), или прием соответствующей терапии;
- снижение уровня ЛПВП  $< 40$  мг/дл (1,03 ммоль/л) (мужчины),  $< 50$  мг/дл (1,29 ммоль/л) (женщины) или прием соответствующей терапии;
- артериальная гипертензия (АД  $\geq 130/85$  мм рт ст или прием гипотензивных препаратов по поводу ранее выявленной гипертонии);
- повышение уровня глюкозы плазмы  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л), или наличие ранее диагностированного сахарного диабета.

Авторы данного консенсуса подчеркивают, что использование этих критериев в диагностике МС способствует более раннему выявлению МС, что снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Кроме того, данные критерии легко использовать в повседневной клинической практике. В настоящее время специалисты ведущих российских клиник, наблюдающих пациентов с МС, сходятся в том мнении, что использование критериев IDF для диагностики МС является наиболее предпочтительным.

В последнее время обращают на себя внимание данные о широкой распространенности МС в мужской популяции (примерно 15% мужчин старше 40 лет) (Hu et al., 2004). При этом многими исследователями обнаружена связь между уровнем общего тестостерона в плазме, проявлениями МС, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа [5, 6]. Получены данные как о взаимосвязи между избыточной массой тела и низким уровнем тестостерона [7, 8], так и о связи между инсулинорезистентностью и снижением содержания тестостерона у мужчин с ожирением [5, 9]. В большинстве популяционных исследований обнаружена обратная корреляция между уровнями общего и свободного тестостерона и индексом массы тела (ИМТ) у мужчин [10, 11]. Низкий уровень тестостерона ведет к увеличению жировой ткани, что наглядно

наблюдается у пациентов с гипогонадизмом. Андрогены влияют на метаболизм адипоцитов как напрямую, так и опосредованно через влияние на другие гормоны, в частности — через инсулин и лептин.

В исследовании TELECOM [12] 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. В Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) 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, ГСПС и риском развития инсулинорезистентности и СД 2 типа. Риск составлял 1.58 при снижении свободного тестостерона на 1 стандартное отклонение (3,9 нг/дл) и 1.89 для снижения ГСПС на 1 стандартное отклонение (15,8 нмоль/л) [13]. 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.

Кроме того, получены данные о наличии обратной зависимости между уровнем андрогенов крови и риском развития атеросклероза у мужчин [14]. При этом результаты некоторых исследований у пациентов с гипогонадизмом демонстрируют, что при нормализации уровня тестостерона отмечается снижение негативных проявлений МС [8].

Таким образом, учитывая высокую распространенность МС у мужчин, его клиническую значимость, а также данные о стойком сочетании МС с гипогонадизмом [15], являются актуальными исследования, направленные на разработку новых подходов к лечению МС.

Применение заместительной терапии андрогенами в лечении сочетания МС и гипогонадизма в качестве одной из основных опций лечения МС является предметом интереса многих отечественных и зарубежных исследователей. В настоящее время опубликовано несколько обширных метаанализов, оценивающих влияние терапии тестостероном на антропометрические показатели, костный метаболизм, липидный профиль, сердечно-сосудистую систему, обмен глюкозы. Так, во многих исследованиях отмечено положительное влияние терапии тестостероном в отношении снижения жировой массы, увеличения мышечной массы [10, 11], снижения уровня глюкозы натощак и показателей гликированного гемоглобина [16, 17]. Основываясь на данных многочисленных обзорных исследований, многие авторы подчеркивают стойкость ассоциации гипогонадизма и МС и предлагают использовать гор-

мональное обследование в качестве скринингового метода обследования при наличии МС у мужчин, а терапию тестостероном определяют как эффективный способ лечения гипогонадизма в сочетании с МС [18, 19].

Влияние андрогенов на метаболизм адипоцитов, вероятно, осуществляется не только напрямую, но и путем действия через другие гормоны, в частности — через инсулин и лептин, при коррекции гипогонадизма препаратами тестостерона происходит снижение уровня лептина, холестерина, ЛПНП, уровня глюкозы натощак. Одной из гипотез предполагается прямой эффект андрогенов на чувствительность мышечной ткани к инсулину.

Кроме того, андрогены стимулируют липолиз в адипоцитах путем повышения экспрессии  $\beta$ -адренорецепторов, аденилатциклазы, протеинкиназы А и гормонозависимой липазы. Активация липолиза ведет к уменьшению жировых включений в адипоцитах.

Мы считаем, что низкий уровень тестостерона у мужчин является одним из компонентов метаболического синдрома наряду с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией, нарушением толерантности к глюкозе или СД 2 типа и нарушениями в свертывающей системе крови [20]. Связь между этими параметрами очевидна, однако точные взаимоотношения среди них не установлены: доподлинно не выяснено, регулируют ли андрогены функцию жировой ткани и чувствительность тканей к инсулину, либо имеет место противоположный процесс. Представляется вполне вероятным, что правильны оба предположения и перечисленные факторы оказывают взаиморегулирующее влияние в организме. Поэтому часто выявляемая в популяционных исследованиях ассоциация высокого уровня тестостерона с более низким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости может объясняться не прямым действием тестостерона на такие факторы развития этой патологии, как уровень липидов, липопротеидов и систему гемостаза, а вовлеченностью его в сложный механизм метаболического синдрома.

Таким образом, учитывая большой вклад дефицита тестостерона в развитие прогрессирования ожирения, назначение гормональной заместительной терапии, направленной на нормализацию содержания половых гормонов у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом следует рассматривать также как патогенетическую терапию [20].

В настоящее время существует достаточно широкий спектр препаратов тестостерона для проведения заместительной терапии гипогонадизма, включающий в себя пероральные формы, масляные растворы для внутримышечных инъекций, а также трансдермальные гели и пластыри. Поскольку все препараты тестостерона обладают

своими преимуществами и недостатками, при выборе метода заместительной гормональной терапии необходимо руководствоваться принципами эффективности, безопасности и удобства применения. Как правило, при начале заместительной терапии андрогенами при наличии сочетания МС и гипогонадизма, препаратами выбора являются неинвазивные формы — трансдермальные гели.

Гель тестостерона (АндроГель) обладает всеми положительными эффектами, присущими перепаратам тестостерона, а местные реакции при использовании геля минимальны. Применение АндроГеля позволяет нормализовать содержание тестостерона в течение нескольких часов после нанесения препарата, а также поддерживать стабильный его уровень на протяжении всего периода применения. Тестостерон в виде геля всасывается с поверхности кожи и поступает в кровоток, при этом постоянная концентрация в плазме наблюдается в течение 24 часов. Единственный его недостаток заключается в наличии возможности контакта геля с партнершей. Терапия при помощи геля неинвазивна, безболезненна,

нанесение геля может производиться в домашних условиях.

Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать его первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении пероральных андрогенных препаратов, а также позволяет имитировать циркадные ритмы высвобождения физиологического немодифицированного тестостерона и его естественных метаболитов, эстрадиола и ДГТ. К тому же, терапию с использованием пластырей и геля в случае необходимости можно легко прервать. К положительным моментам этого метода лечения также относится низкий риск возникновения лекарственной зависимости.

В заключение еще раз хотелось бы подчеркнуть факт частого сочетания гипогонадизма с МС у мужчин. Имеющиеся на сегодняшний день данные многочисленных исследований позволяют считать гипогонадизм одним из возможных компонентов МС у мужчин, а заместительную терапию гипогонадизма при МС — одной из необходимых и эффективных опций в комплексной терапии МС у мужчин.

## Литература

1. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37 (12): 1595-1607.
2. Anderson P.J., Critchley J.A., Chan J.C., Cockram C.S., Lee Z.S., Thomas G.N., Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25 (12): 1782-1788.
3. DeFronzo R.A., Tobin J., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 237
4. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results - *Diabetes Voice* Vol. 50 Issue 3:
5. Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct;12(3):441-51.
6. Hu et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004 May 24;164(10):1066-76., 2004
7. Armellini et al., Hormones and body composition in humans: clinical studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Jun;24 Suppl 2:S18-21.
8. Dobs et al., Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1026-33.
9. Tsai et al., Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Apr;24(4):485-91.
10. Wang C et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2839-53.
11. Katznelson et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Dec;81(12):4358-65.
12. Simon et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):682-5.
13. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. 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 Apr;23(4):490-4.
14. The Rotterdam study, Hak et al., Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug;87(8):3632-9.
15. Laaksonen et al., Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2003 Dec;149(6):601-8.
16. Boyanov et al, Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male.* 2003 Mar;6(1):1-7.
17. Marin P. Testosterone and regional fat distribution. *Obes Res.* 1995 Nov;3 Suppl 4:609S-612S.
18. Makshida et al., Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol.* 2005 Sep;174(3):827-34.
19. Isidori et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Oct;63(4):381-94.
20. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М.: Практическая медицина, 2006.