

Влияние терапии гипогонадизма препаратом Андрогель на компоненты метаболического синдрома

Мсхалая Г.Ж., Тишова Ю.А., Калинченко С.Ю.

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН

Эпидемиологические исследования свидетельствуют не только о высокой распространенности ожирения по всему миру и обретение им статуса эпидемии [8,12], но и росте процента мужчин с избыточным весом. Клиническая значимость ожирения у мужчин значительно выше, чем у женщин: оно значительно труднее поддается лечению традиционными методами, ведет к ускорению развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к уменьшению средней продолжительности жизни у мужчин, по сравнению с женщинами на 8–12 лет. Для поиска эффективных методов лечения ожирения у мужчин необходимо понимание особенностей патогенеза развития столь грозного заболевания.

Важнейшее значение в клинической картине ожирения у мужчин занимает дефицит тестостерона, который поддерживает отложение избыточного количества жировой ткани в абдоминальной области и снижает эффективность лечения.

В большинстве популяционных исследований обнаружена обратная корреляция между уровнями общего и свободного тестостерона и индексом массы тела (ИМТ) у мужчин. Нормализация тестостерона у мужчин с гипогонадизмом ведет к снижению массы жировой ткани в абдоминальной области, увеличению мышечной силы, что играет важную роль в уменьшении инсулинорезистентности и риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [7,10,11,13]. Андрогены влияют на метаболизм адипоцитов как напрямую, так и опосредованно через влияние на другие гормоны, в частности — через инсулин и лептин.

Во взаимодействии андрогенов и жировой ткани принимает участие лептин. Как известно, лептин является гормоном, вырабатываемым адипоцитами и определяющим обратную связь между ними и гипоталамусом, регулируя потребление пищи и расход энергии. Кроме того, этот гормон также оказывает влияние на репродуктивную функцию (вероятно, опосредовано через нейропептид Y, действующий на секрецию ГнРГ). Известно, что уровень лептина в норме у

мужчин ниже, чем у женщин. Результаты многих исследований подтверждают обратную взаимосвязь между уровнем тестостерона и лептина [6,13,14], причем обратная корреляция уровней тестостерона и лептина оставалась в большинстве случаев после учета при анализе ИМТ и уровня инсулина, также оказывающих влияние на уровень лептина.

Было также выявлено, что при коррекции гипогонадизма препаратами тестостерона происходит снижение уровня лептина до нормальных величин [5,14].

В исследовании Merin and Arver [9] показано, что тестостерон ингибирует липопротеинлипазу, регулирующую захват триглицеридов адипоцитами, ингибирует захват жирных кислот в висцеральной и подкожной жировой ткани, стимулирует липолиз в абдоминальной жировой ткани, т.е. нормализацию уровня тестостерона можно рассматривать как уникальную терапию с двойным действием: профилактика ожирения и его лечение.

Имеющиеся на сегодняшний момент данные многочисленных исследований позволяют считать гипогонадизм одним из компонентов метаболического синдрома у мужчин, а заместительную терапию гипогонадизма при метаболическом синдроме — одной из необходимых и эффективных опций в комплексной терапии МС у мужчин [1], причем назначение гормональной заместительной терапии, направленной на нормализацию содержания половых гормонов у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенодефицитом, следует рассматривать как патогенетическую терапию.

На данный момент существует несколько групп препаратов, применяемых в практике лечения возрастного андрогенодефицита:

1. Пероральные препараты: Тестостерона ундеканат, Местеролон;
2. Внутримышечные препараты: Тестостерона Ундеканат, Тестостерона пропионат, Тестостерона энантат и др;
3. Подкожные: различные имплантаты тестостерона;
4. Трансдермальные: Гель тестостерона (Андрогель), гель дигидротестостерона, мошоночные пластыри.

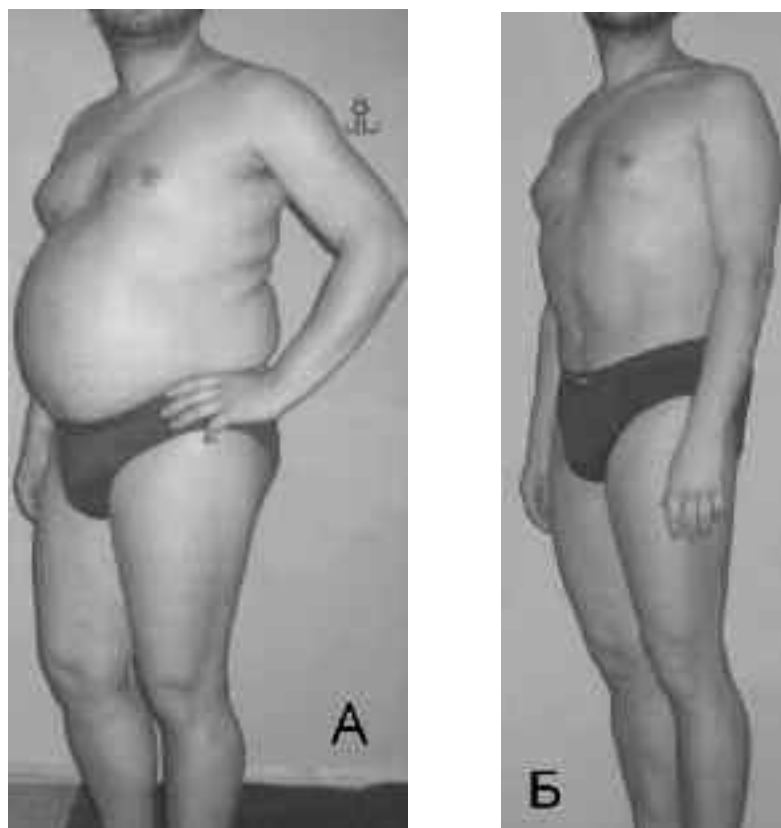


Рис 1. Результат лечения: до (А) и после (Б) терапии препаратом Андрогель.

Поскольку все препараты тестостерона обладают своими преимуществами и недостатками, при выборе метода заместительной гормональной терапии необходимо руководствоваться принципами эффективности, безопасности и удобства применения.

Одним из новейших препаратов, появившихся на мировом рынке, является препарат Андрогель. Андрогель (гель тестостерона 1%) — это эффективный препарат для андрогенозаместительной терапии. Применение Андрогеля позволяет нормализовать содержание тестостерона в течение нескольких часов после нанесения препарата, а также поддерживать стабильный его уровень на протяжении всего периода применения, избегая супрафизиологических пиков концентрации тестостерона в крови. Тестостерон в виде геля всасывается с поверхности кожи и поступает в кровоток, при этом постоянная концентрация в плазме наблюдается в течение 24 часов. Терапия при помощи геля неинвазивна, безболезненна, нанесение геля может производиться в домашних условиях.

Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать его первичного метаболизма в печени, 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, дозы и длительность терапии с использованием пластырей и геля в случае необходимости можно полностью контролировать.

Пациент Д, 37 лет обратился в отделение Андрологии и урологии ГУ ЭНЦ РАМН с жалобами на избыточный вес, низкую эффективность физичес-

ких нагрузок, нарушение эректильной функции, повышенную утомляемость, раздражительность, нервозность, повышение значений АД максимально до 146/100 мм рт.ст. Со слов пациента «никогда худым не был». При анализе характера питания было выявлено, что в питании пациента преобладают продукты с повышенным содержанием жиров, легкоусваиваемые углеводы. Антропометрические данные: рост 178 см, вес — 118,3 кг, ИМТ — 37,3 кг/м², окружность талии (ОТ) — 124 см, окружность бедер (ОБ) — 116 см, ОТ/ОБ — 1,07. При осмотре: оволосение в подмышечных впадинах, на груди и передней брюшной стенке без особенностей, двухсторонняя ложная гинекомастия, лобковое оволосение по мужскому типу, наружные половые органы без особенностей. АД 136/90 мм рт. ст., ЧСС — 74 удара в минуту. При анкетировании по шкале AMS — 48 баллов, что свидетельствует о средней степени выраженности симптомов гипогонадизма; по шкале МИЭФ-5 — 15 баллов, что подтверждает имеющиеся жалобы на нарушение эрекции. По результатам лабораторных данных: увеличение уровня холестерина 6,8 ммоль/л, ЛПНП — 4,4 ммоль/л, триглицеридов — 2,3 ммоль/л, уровень ЛПВП — 1,43 ммоль/л и глюкозы 6,0 ммоль/л в пределах нормальных значений. По результатам гормонального анализа: снижение уровня общего тестостерона — 3,8 нмоль/л (12,0–33,5), повышенный уровень лептина — 32,6 нг/мл (до 12), ИРИ — 43,6 мЕд/мл (2,3–26,4), нормальный уровень СССГ — 14,1 пмоль/л (12,9–61,7), ЛГ — 3,0 Ед/л (2,5–11,0), ТТГ 2,0 мЕд/л (0,25–3,5). Пациенту выставлен диагноз: Вторичный гипогонадизм на фоне алиментарного ожирения. Метаболи-



Стоит быть мужчиной!



Восстанавливает
уровень тестостерона
до нормы



Регистрационный номер в России: № ЛС-000869 от 03.11.2005
На правах рекламы

www.muzhskoy-doctor.ru

Таблица 1

Показатели гормонального анализа крови до и после лечения

Гормональные показатели	Референсные значения	До	После
Тестостерон	13–33,5 нмоль/л	3,8	27,4
ГСПС	12,9–61,7 пмоль/л	14,1	40,6
Лептин	до 12 нг/мл	32,6	14,7
ИРИ	2,3–26,4 мкЕд/мл	43,6	24,7
ПСА общий	0,0–4,0 пг/мл	0,2	0,4

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови до и после лечения

Биохимические показатели	Референсные значения	До	После
Холестерин	3,3–5,2 ммоль/л	6,8	5,1
ЛПВП	0,9–2,6 ммоль/л	1,43	1,97
ЛПНП	0,0–3,7 ммоль/л	4,4	2,9
Триглицериды	0,1–2,2 ммоль/л	2,3	1,1
Глюкоза	3,05–6,38 ммоль/л	6,0	5,1

ческий синдром: Абдоминальное ожирение. Артериальная гипертензия. Дислипидемия.

Назначено только лечение, направленное на нормализацию уровня тестостерона — препарат Андригель (доза), рекомендовано рациональное, сбалансированное питание с ограничением потребления жиров, легкоусвояемых углеводов, поваренной соли, расширение физической нагрузки, без приема гиполлипидемических, гипотензивных препаратов или же регуляторов аппетита.

Результат лечения оценивался через 10 месяцев. Пациент отмечал нормализацию эректильной функции, исчезновение жалоб на утомляемость, раздражительность, снижение уровня АД до 120/70–80 мм рт.ст. Изменение антропометрических показателей: вес — 93 кг (минус 25 кг), ИМТ — 29,4 кг/м², ОТ — 95 см (минус 29 см). ОБ — 104 см (минус 12 см),

ОТ/ОБ — 0,91. На рисунке 1 приведено фото пациента до (А) и после 10 месяцев лечения (Б).

Отмечается улучшение результатов анкетирования: шкале AMS — 21 балл (соответствует отсутствию симптомов гипогонадизма), по шкале МИЭФ-5 — 24 балла (нормализация эрекции). Как видно из таблицы 1, достигнута нормализация уровня тестостерона — ИРИ, снижение уровня лептина. В биохимическом анализе крови (таблица 2) отмечалась нормализация уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов.

Таким образом, был снят диагноз метаболического синдрома. Пациенту рекомендована отмена препаратов тестостерона, соблюдение принципов рационального сбалансированного питания, физических нагрузок, повторная консультация с анализом крови на тестостерон, СССГ, ЛГ, лептин через 3 месяца.

Литература

- Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин. «Ожирение и метаболизм», №2, 2006
- Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:407-413.
- Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. N Engl J Med. 1996; 335:1-7
- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001; 281:E1172-E1181
- Dominique Simon, Marie-Aline Charles, Najiba Lahlou, Khalil Nahoul, Jean-Michel Oppert, Michèle Gouault-Heilmann, Nicole Lemort, Nadine Thibault, Evelyne Joubert, Beverley Balkau, and Eveline Eschwege Androgen Therapy Improves Insulin Sensitivity and Decreases Leptin Level in Healthy Adult Men With Low Plasma Total Testosterone: A 3-month randomized placebo-controlled trial Diabetes Care, Dec 2001; 24: 2149 – 2151
- Friedrich Jockenhövel, Werner F. Blum, Elisabeth Vogel, Piera Englaro, Dirk Müller-Wieland, Dankwart Reinwein, Wolfgang Rascher, and Wilhelm Krone Testosterone Substitution Normalizes Elevated Serum Leptin Levels in Hypogonadal Men J. Clin. Endocrinol. Metab., Aug 1997; 82: 2510 - 2513.
- Herbst KL, Anawalt BD, Amory JK, Matsumoto AM, Bremner WJ. The male contraceptive regimen of testosterone and levonorgestrel significantly increases lean mass in healthy young men in 4 weeks, but attenuates a decrease in fat mass induced by testosterone alone. J Clin Endocrinol Metab. 2003b; 88:1167-1173
- Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. Science 1998;280:1371-84.
- Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1998 Oct;12(3):441-51.
- Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, Lindstedt G, Björntorp P. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992a; 16:991-997.
- Marin P, Krotkiewski M, Björntorp P. Androgen treatment of middle-aged, obese men: effects on metabolism, muscle and adipose tissues. Eur J Med. 1992b; 1:329-336
- Nestle M, Jacobson MF. Halting the obesity epidemic: a public health policy approach. Public Health Rep 2000;115:12-24.
- Rolf C, S von Eckardstein, U Koken, and E Nieschlag Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependent increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men: results of a cross-sectional study Eur. J. Endocrinol., Apr 2002; 146: 505 – 511
- Virve Luukkkaa, Ullamari Pesonen, Ilpo Huhtaniemi, Aapo Lehtonen, Reijo Tilvis, Jaakko Tuomilehto, Markku Koulou, and Risto Huupponen Inverse Correlation between Serum Testosterone and Leptin in Men J. Clin. Endocrinol. Metab., Sep 1998; 83: 3243 - 3246.
- Woodhouse LJ, Gupta N, Bhasin M, Singh AB, Ross R, Phillips J, Bhasin S. Dose-dependent effects of testosterone on regional adipose tissue distribution in healthy young men. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:718-726.