

Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением

Л.В. Савельева, Р.В. Роживанов, Б.О. Шурдумова, В.В. Фадеев

ФГУ Эндокринологический научный центр,
директор – академик РАН и РАМН профессор И.И. Дедов

Резюме. Цель: изучение распространенности и особенностей гипогонадизма у мужчин с ожирением. Материалы и методы: в исследование включен 31 мужчина с ожирением (индекс массы тела 40 [34,4; 44,0], возраст 33 [22; 44] года). При проведении исследования производились: биохимический анализ крови, определение уровня общего тестостерона, ЛГ и иммунореактивного инсулина, рассчитывался индекс НОМА. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты: распространенность гипогонадизма составила 80,6%. Распространенность гипогонадизма и уровни тестостерона зависели от возраста пациентов (в меньшей степени) и выраженности ожирения, но не его длительности. У пациентов с третьей степенью ожирения гипогонадизм выявлялся в 100% случаев. У мужчин с гипогонадизмом отсутствовало повышение ЛГ. Показатели индекса НОМА у пациентов с низким уровнем тестостерона были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без гипогонадизма. Заключение: нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением является чрезвычайно распространенным состоянием и свидетельствует о нарушении механизмов функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. С возрастом происходит снижение продукции тестостерона, но у мужчин с ожирением ведущая роль в развитии гипогонадизма принадлежит ожирению. *Ключевые слова:* гипогонадизм, ожирение.

Resume. Objective: to evaluate the prevalence and characteristics of hypogonadism in obese man. Research and Methods: The study was performed in 31 obese man (aged 33 [22;44], BMI 40 [34,4;44,0]). Measurements during the study: chemistry panel, testosterone and LH levels, immunoreactive insulin, HOMA index calculation. Statistically significant difference was considered as $p < 0,05$. Results. Hypogonadism prevalence was 80,6%. The hypogonadism prevalence and testosterone level was more depended on age and obesity but less on duration. 100% risk of hypogonadism was observed in heavily obese patients. There was no increase of LH levels. In man with low testosterone levels HOMA index was significantly higher compared to healthy subjects. Conclusion: The prevalence of normogonadotropic hypogonadism in obese men is extremely high and it represents an evidence of functional disorder of hypophyseal gonadal system. The decrease of testosterone levels is age-coinciding, but it is more pronounced in obese man. *Key words:* hypogonadism, obesity.

По данным ВОЗ, распространенность ожирения у мужчин достаточно высока. Так, в США среди возрастной группы от 20 до 74 лет 20% мужчин имеют ожирение [2, 8]. При этом в северных странах распространенность избыточного веса среди мужчин выше, чем среди женщин, что, по-видимому, связано с национальными особенностями питания. Например, в Финляндии доля ожирения среди женщин составляет 11%, а среди мужчин – 14% [10].

Важной особенностью ожирения у мужчин является изменение метаболизма половых гормонов, поскольку у них, в отличие от женщин, отложение жировой ткани происходит в основном в абдоминальной области [3, 6], что и является наиболее важным фактором риска развития гормональных и метаболических нарушений, в том числе гипогонадизма [5, 11].

В эпидемиологических исследованиях обнаружена связь между уровнем общего тестостерона в плазме и ожирением [9], но до недавнего времени изучению содержания тестостерона у больных ожирением уделялось крайне мало внимания, хотя взаимосвязь между

ожирением и гипогонадизмом была известна и ранее [12]. Однако в последние годы отмечается возросший интерес к этой проблеме, и уже накоплены данные зарубежных исследователей, подтверждающие взаимосвязь между избыточной массой тела и снижением уровня тестостерона у мужчин [1, 4]. Тем не менее некоторые данные по распространенности и особенностям гипогонадизма у мужчин с ожирением требуют уточнения, что и является целью нашего исследования.

Материалы и методы исследования

В одномоментное исследование был включен 31 мужчина с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) 30 – 58, в среднем 40 [34,4; 44,0]) в возрасте 18 – 62 лет* (в среднем 33 [22; 44] года). Наличие ожирения, а также его степень оценивали по классификации Международной группы по изучению ожирения (International Obesity Task Force – IOTF). В исследование не включались пациенты с одновременным участием в другом клиническом исследовании, получающие медикаментозную терапию ожирения, недееспособные субъекты, пациенты с подозрением

Таблица 1

Данные обследования пациентов с нормальным и сниженным уровнем тестостерона (Ме [25; 75])			
Параметр	Гипогонадизм есть (n=25)	Гипогонадизма нет (n=6)	p
Возраст, лет	35 [22; 44]	29 [22; 42]	0,82
Вес, кг	134 [123; 150]	105 [97; 115]	0,001
ОТ, см	137 [127; 144]	113 [106; 120]	0,004
Анамнез ожирения, лет	14 [7; 22]	21 [15; 30]	0,13
Тестостерон, нмоль/л	6,3 [3,9; 8,0]	13,1 [11,7; 14,4]	<0,001
ЛГ, Ед/л	2,9 [2,3; 3,9]	2,7 [2,7; 5,8]	0,11

на тяжелое органическое или психическое заболевание согласно анамнезу и/или клиническому обследованию, пациенты с эндокринной патологией и заболеваниями печени и почек.

При проведении исследования производились: изучение анамнеза, осмотр с определением антропометрических показателей (рост, вес, ИМТ, окружность талии (ОТ)), биохимический анализ крови с определением уровней триглицеридов (норма 0,10–1,7 ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (норма более 1,0 ммоль/л), глюкозы (норма 3,3–5,5 ммоль/л), а также гормональный анализ крови с определением уровня общего тестостерона (норма 11,0–33,3 нмоль/л), лютеинизирующего гормона (ЛГ) (норма 2,2–11,0 ЕД/л) и иммунореактивного инсулина (ИРИ) (норма 2,3–26,4 мкЕд/мл). Гипогонадизм устанавливался при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л. Всем пациентам проводили стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с забором крови исходно и через 120 минут после начала теста. Гликемия оценивалась по плазме венозной крови (нормативы ВОЗ, 1999 г.): за нарушение уровня глюкозы натощак принимались значения 6,1–6,9 ммоль/л; за нарушение толерантности к глюкозе — значения на 120-й минуте глюкозотолерантного теста от 7,8 до 11,1 ммоль/л. Для косвенной оценки уровня инсулинорезистентности использовали математическую модель кинетики глюкозы и инсулина — показатель НОМА, рассчитываемый по формуле:

$НОМА = \frac{\text{показатель глюкозы (ммоль/л)} \times \text{концентрация инсулина натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$

Таблица 2

Гипогонадизм и степень ожирения				
Параметр	1-я степень (n=7)	2-я степень (n=6)	3-я степень (n=18)	p
Возраст, лет	27 [19; 33]	33 [22; 50]	37 [23; 44]	0,29
Вес, кг	105 [97; 115]	117 [110; 119]	144 [130; 151]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	33,2 [32,0; 34,0]	36,9 [36,0; 38,0]	43,8 [40,0; 45,5]	<0,001
ОТ, см	106 [105; 107]	121 [120; 127]	140 [135; 144]	0,003
Тестостерон, нмоль/л	11,7 [6,8; 12,7]	6,7 [5,3; 14,4]	6,4 [3,7; 8,5]	0,04
Распространенность гипогонадизма, (n (%))	3 (43%)	4 (67%)	18 (100%)	<0,05

Таблица 3

Гипогонадизм и степень ожирения			
Параметр	МС есть (n=18)	МС нет (n=13)	p
ОТ, см	139 [127; 144]	120 [107; 131]	0,013
Тестостерон, нмоль/л	5,8 [3,8; 7,8]	10,6 [8,7; 12,7]	0,001
Индекс НОМА	10,03 [7,47; 11,25]	3,35 [2,30; 4,34]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,90; 1,27]	1,10 [0,86; 1,22]	0,64
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,2; 6,1]	5,4 [4,7; 5,6]	0,22
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,1; 2,9]	1,8 [1,0; 4,0]	0,74
САД, мм рт.ст.	140 [130; 150]	120 [110; 140]	0,05
ДАД, мм рт.ст.	90 [80; 100]	80 [60; 80]	0,24

Биохимический анализ крови проводился на анализаторе HITACHI (Biohringer Mannheim, Япония), концентрацию тестостерона и ЛГ проверяли на хемилюминесцентном анализаторе Vitros ECI (фирмы Johnson and Johnson (Великобритания)), а концентрацию ИРИ — на хемилюминесцентном анализаторе Autodelphia (фирмы Wallac (Финляндия)). Кровь для исследований забирали в утреннее время натощак из локтевой вены.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6.0).

Сравнение групп осуществлялось непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна-Уитни и теста Крускала-Уоллиса для количественных признаков и с использованием двухстороннего точного критерия Фишера для качественных признаков. Для оценки взаимосвязи признаков использовали метод ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследования представлены в виде абсолютных чисел, процентов, медиан и интерквартильных отрезков.

Результаты и обсуждение

Распространенность гипогонадизма (уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л) мужчин с ожирением составила 80,6% (25 пациентов). При этом нами были

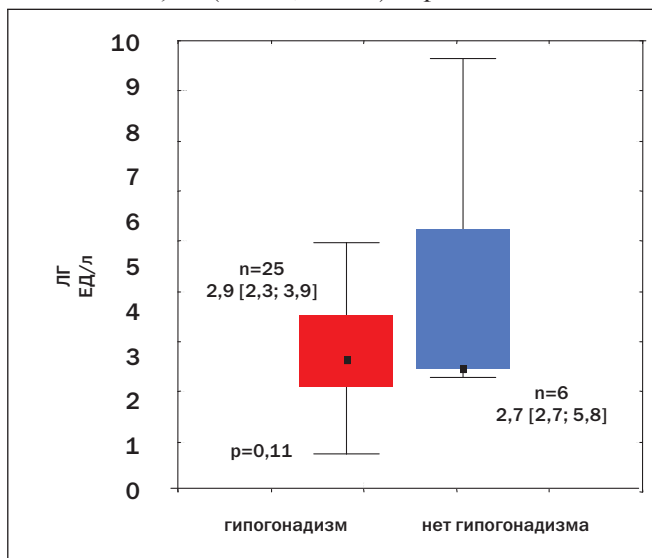


Рис. 1. Уровень ЛГ у мужчин с гипогонадизмом и при нормальном уровне тестостерона

Таблица 4

Гипогонадизм и метаболический синдром			
Параметр	МС есть (n=18)	МС нет (n=13)	p
ОТ, см	139 [127; 144]	120 [107; 131]	0,013
Тестостерон, нмоль/л	5,8 [3,8; 7,8]	10,6 [8,7; 12,7]	0,001
Индекс НОМА	10,03 [7,47; 11,25]	3,35 [2,30; 4,34]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,90; 1,27]	1,10 [0,86; 1,22]	0,64
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,2; 6,1]	5,4 [4,7; 5,6]	0,22
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,1; 2,9]	1,8 [1,0; 4,0]	0,74
САД, мм рт.ст.	140 [130; 150]	120 [110; 140]	0,05
ДАД, мм рт.ст.	90 [80; 100]	80 [60; 80]	0,24

выявлены статистически значимые различия в показателях массы тела и углеводного обмена у мужчин с ожирением и гипогонадизмом по сравнению с мужчинами без гипогонадизма (табл. 1).

Так, пациенты с гипогонадизмом отличались достоверно более высокой массой тела, ИМТ и окружностью талии, что, вероятно, свидетельствует о негативном влиянии ожирения на продукцию тестостерона у мужчин. При этом развитие гипогонадизма не зависело от длительности заболевания ожирением.

Еще одной особенностью гипогонадизма у мужчин с ожирением являлось отсутствие повышения ЛГ, то есть его нормогонадотропный характер, что, вероятно, свидетельствует о нарушении механизмов функционирования отрицательной обратной связи в гипофизарно-гонадной системе при первичном ожирении у мужчин. Так, показатели ЛГ не только статистически значимо не отличались у мужчин с ожирением и гипогонадизмом по сравнению с мужчинами с ожирением, но без гипогонадизма, но и находились в пределах нормальных или субнормальных (у четырех пациентов) значений даже у мужчин со сниженным уровнем тестостерона (рис. 1).

Следует отметить, что, как распространенность гипогонадизма, так и уровень тестостерона зависели от степени выраженности ожирения (табл. 2).

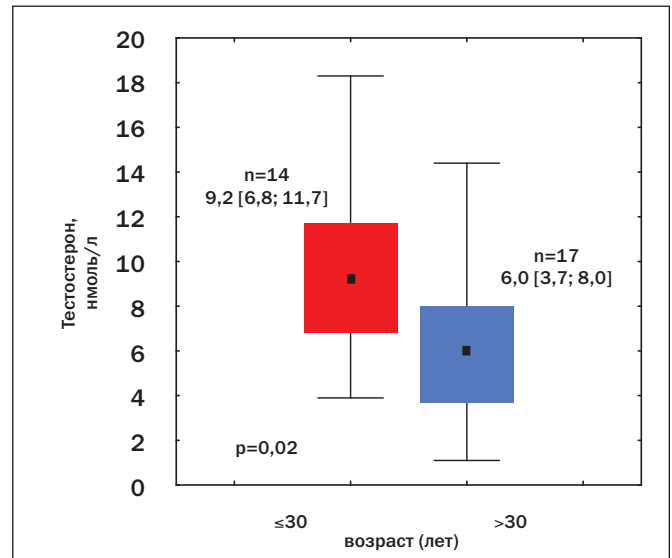


Рис. 2. Уровень тестостерона в зависимости от возраста

Так, распространенность гипогонадизма статистически значимо увеличивалась, а средние уровни тестостерона, соответственно, снижались по мере увеличения степени ожирения, причем у пациентов с 3-й степенью ожирения низкий уровень тестостерона выявлялся в 100% случаев, что еще раз подтверждает негативное влияние жировой ткани на метаболизм тестостерона.

В результате исследования получены данные, позволяющие предполагать увеличение инсулинорезистентности на фоне ожирения и гипогонадизма. Так, показатели индекса НОМА у пациентов с низким уровнем тестостерона были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без гипогонадизма. Учитывая это, был проведен анализ данных в зависимости от наличия метаболического синдрома (табл. 3).

Было выявлено, что у пациентов с метаболическим синдромом (по критериям IDF, 2005) уровни тестостерона были статистически значимо ниже, чем у пациентов без метаболического синдрома и соответствовали гипогонадным показателям.

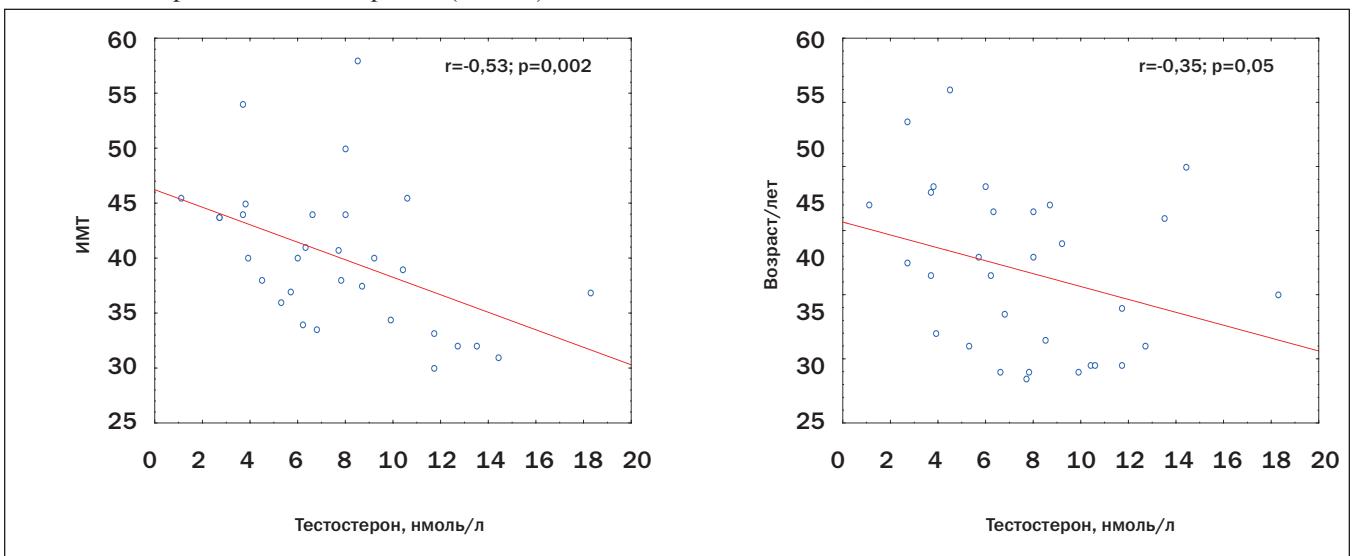


Рис. 1. Уровень ЛГ у мужчин с гипогонадизмом и при нормальном уровне тестостерона

Учитывая описанную в литературе связь гипогонадизма и возраста мужчин [7], нами был проведен анализ уровня тестостерона в зависимости от возраста (рис. 2).

Были выявлены статистически значимые различия в уровне тестостерона у молодых (достоверно выше) и более пожилых пациентов (старше 30 лет), подтверждающие снижение уровня тестостерона по мере увеличения возраста. Однако в нашем исследовании влияние ожирения на развитие гипогонадизма, вероятно, являлось более весомым, нежели возраст (табл. 1 и 2 (группы пациентов по возрасту значительно не отличались, но отличались по уровню тестостерона)).

Полученные нами данные о большем негативном влиянии ожирения, нежели возраста на развитие гипогонадизма подтверждаются и результатами корреляционного анализа. Так, нами были выявлены отрица-

тельные корреляции между уровнем тестостерона и ИМТ большей силы, нежели чем с возрастом (рис. 3).

Выводы

Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением является чрезвычайно распространенным состоянием, а при наличии метаболического синдрома его распространенность может достигать 100%, особенно у мужчин с морбидным ожирением.

Развитие гипогонадизма у мужчин с ожирением не сопровождается увеличением секреции ЛГ (нормогонадотропный гипогонадизм), что, вероятно, свидетельствует о нарушении механизмов функционирования отрицательной обратной связи в системе гипоталамуса-гипофиза-гонады.

С возрастом происходит снижение продукции тестостерона, однако у мужчин с ожирением ведущая роль в развитии гипогонадизма принадлежит собственно ожирению.

Литература

1. Armellini F., Zamboni M., and Bosello O. Hormones and body composition in humans: clinical studies // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, Jun 2000; 24 Suppl 2: S18–21.
2. Berrios X., Koponen T., Huiguang T., Khaltaev N., Puska P., and Nis-sinen A. Distribution and prevalence of major risk factors of noncommunicable diseases in selected countries: the WHO Inter-Health Programme // *Bull World Health Organ*, Jan 1997; 75(2): 99–108.
3. Chung W.S., Sohn J.H., and Park Y.Y. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? // *Eur. Urol.*, Jan 1999; 36(1): 68–70.
4. Dobs A.S., Paul S. Bachorik, Stefan Arver, A. Wayne Meikle, Steven W. Sanders, Kim E. Caramelli, and Norman A. Mazer 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.*, Mar 2001; 86: 1026–33.
5. Imoberdorf R. and Ballmer P.E. Obesity: principles of drug therapy // *Ther Umsch*, Aug 2000; 57(8): 522–5.
6. Isidori Andrea M., Felice Strollo, Michele Morè, Massimiliano Caprio, Antonio Aversa, Costanzo Moretti, Gaetano Frajese, Giuseppe Riondino, and Andrea Fabbri Leptin and Aging: Correlation with Endocrine Changes in Male and Female Healthy Adult Populations of Different Body Weights // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, May 2000; 85: 1954–62.
7. Feldman H.A., Golstein I., Hatzichristou D.G. et al. Importance and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol. (Baltimore)*. – 1994. – Vol. 151. – P. 54–61.
8. Flegal K.M., Margaret D. Carroll, Cynthia L. Ogden, and Clifford L. Johnson Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999–2000 // *JA-MA*, Oct 2002; 288: 1723–27.
9. Marin P. and Arver Androgens S. and abdominal obesity // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, Oct. 1998; 12(3): 441–51.
10. Pietinen P., Vartiainen E., and Mannisto S. Trends in body mass index and obesity among adults in Finland from 1972 to 1992 // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, Feb. 1996; 20(2): 114–20.
11. Suter P.M. and Vetter W. Obesity clinic // *Ther. Umsch.*, Aug. 2000; 57(8): 498–503.
12. Rebuffe-Scrive M., Marin P., and Bjorntorp P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men // *Int. J. Obes.*, Nov. 1991; 15(11): 791–5.

Савельева Л.В.	к.м.н., зав. отделением профилактики и терапии эндокринопатий ФГУ ЭНЦ Larisa.savelieva@inbox.ru
Роживанов Р.В.	к.м.н., старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ grozhivanov@mail.ru
Фадеев В.В.	профессор, д.м.н., зам. директора по научной работе ФГУ ЭНЦ walfad@mail.ru
Шурдумова Б.О.	аспирант ФГУ ЭНЦ