Роль коррекции дефицита тестостерона в лечении метаболического синдрома у мужчин

Ю.А. Тишова[1], Г.Ж. Мсхалая[1], С.Ю. Калинченко[2]

[1]ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)
[2]Российский университет дружбы народов, кафедра клинической андрологии

Резюме. На примере описанного в статье клинического случая показаны особенности течения и развития МС при наличии дефицита тестостерона. Представленный клинический случай позволяет предположить, что дефицит тестостерона (гипогонадизм) может являться компонентом МС у мужчин. Кроме того, на примере данного клинического случая продемонстрирована важность комплексного патогенетического подхода к лечению МС у мужчин. Только сочетание соблюдения принципов рационального питания, физической активности и терапии, направленной на устранение андрогенного дефицита, позволяет добиться положительных результатов терапии МС у пациентов с гипогонадизмом. *Ключевые слова: гипогонадизм, тестостерон, метаболический синдром.*

The role of hypogonadism correction in metabolic syndrome treatment in men: clinical case report
Tishova Y.A., Mskhalaya G. Z., Kalinchenko S.Y.
We report the clinical case which reflects the peculiarities of metabolic syndrome (MS) development in testosterone deficient state. Testosterone deficiency (hypogonadism) is likely to be one of the MS components in men. Clinical case presented demonstrates the pivotal role of complex pathogenetic approach to MS treatment in hypogonadal men. The only combination of diet, exercises and testosterone therapy is beneficial in MS treatment in hypogonadal men. *Key worlds: hypogonadism, testosterone, metabolic syndrome.*

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, привлекающей все большее внимание специалистов – эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Согласно определению Международной федерации диабета (IDF) [1], диагноз МС выставляется при наличии центрального ожирения (окружность талии ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин) и как минимум двух из нижеперечисленных факторов:

- повышение уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), или нормальный уровень триглицеридов при приеме соответствующей терапии;
- снижение уровня ХС ЛПВП < 40 мг/дл (1, 03 ммоль/л) (мужчины), < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) (женщины) или нормальный уровень ХС ЛПВП при приеме соответствующей терапии;
- артериальная гипертензия (АД ≥ 130/85 мм рт.ст. или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами);
- повышение уровня глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л), или наличие ранее диагностированного сахарного диабета.

Особую актуальность имеет изучение МС синдрома у мужчин. Это связано с высокой распространенностью МС в мужской популяции (примерно 15% мужчин старше 40 лет) [2], а также доминирующей ролью МС среди причин мужской смертности. С другой стороны, известна высокая распространенность андрогенного дефицита у мужчин с МС [3, 4, 5]. При этом

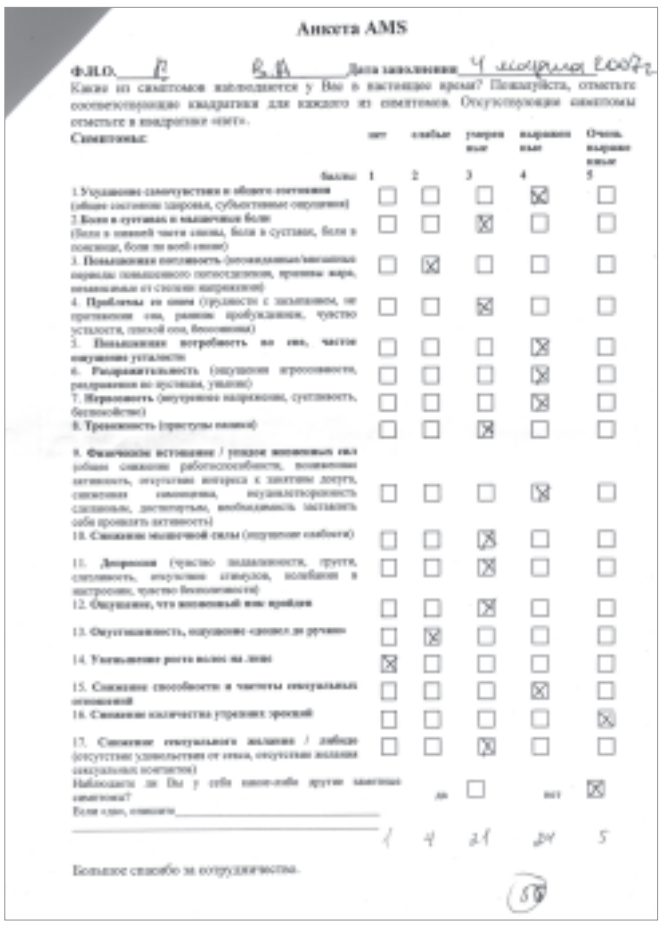
Анкета AMS

Фото 1. Анкета AMS, заполненная пациентом В. до лечения

Таблица 1

Показатели гормонального анализа крови до и на фоне лечения

Гормональные показатели	Референсные значения	До лечения	На фоне лечения
Тестостерон, нмоль/л	13–33,5	5	29,1
ГСПС, пмоль/л	12,9–61,7	33,9	59
Лептин, нг/мл	до 12	16,8	1,3
ИРИ, мкЕд/мл	2,3–26,4	17,5	4,1
ПСА общий, пг/мл	0,0–4,0	0,4	0,5
Эстрадиол, пмоль/л	20–240	164	146

многими исследователями обнаружена связь между низким уровнем общего тестостерона в плазме и развитием проявлений МС, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [6, 7, 8], а также взаимосвязь гипогонадизма с развитием висцерального и центрального ожирения [9, 10, 11, 12, 13]. В плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что коррекция гипогонадизма у мужчин с ожирением путем назначения андрогенов ведет к снижению индекса массы тела за счет уменьшения количества висцеральной жировой ткани, инсулинорезистентности, снижения диастолического давления и способствует улучшению липидного профиля [14, 15], в связи с чем становится актуальной разработка новых подходов к диагностике и лечению МС у мужчин.

Дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин – патологическое состояние, характеризующееся функциональной недостаточностью яичек, сопровождающейся снижением уровня тестостерона крови с характерными клиническими проявлениями. Дефицит тестостерона может быть обусловлен врожденной или приобретенной патологией собственно яичек, а также нарушением выработки гонадотропных гормонов гипоталамуса и гипофиза. Кроме того, существуют состояния, при которых дефицит тестостерона возникает в рамках возрастного процесса, а также в случае тяжелых соматических заболеваний. Часто дефицит тестостерона выявляется у мужчин с ожирением и другими проявлениями МС.

...та по сексуальному здоровью мужчин – IIEF-5 (МИЭФ-5: ...ждународный индекс эректильной функции)

Имя больного В. БА

Дата проведения обследования 4 марта

Инструкции для больного

Сексуальное здоровье является важной частью общего физического и эмоционального благополучия каждого человека. Одним из наиболее часто встречающихся половых нарушений является нарушение эрекции. Существует множество разных способов лечения нарушения эрекции. Эта анкета предназначена в помощь Вам и Вашему врачу при выяснении, имеется ли у Вас нарушение эрекции, и обсуждения возможных вариантов его лечения.

На каждый вопрос имеется несколько ответов, из которых Вас просят выбрать один, который лучше всего описывает Ваше ситуацию. Пожалуйста, выбирайте один и только один ответ.

В течение последних шести месяцев:

1. Как Вы оцениваете свою уверенность, что Вы можете достичь и сохранить эрекцию?		Очень низко 1	Низко (2)	Средне 3	Высоко 4	Очень высоко 5
2. При эрекции в результате половой стимуляции как часто эрекция у Вас достаточно сильная для введения?	Половая активность отсутствует 0	Почти никогда или никогда 1	Несколько раз (намного меньше половины случаев) (2)	Иногда (около половины случаев) 3	В большинстве (намного больше половины случаев) 4	Почти всегда или всегда 5
3. При половом сношении как часто Вам удается сохранить эрекцию после введения в партнера?	Не было попыток половых сношений 0	Почти никогда или никогда 1	Несколько раз (намного меньше половины случаев) (2)	Иногда (около половины случаев) 3	В большинстве (намного больше половины случаев) 4	Почти всегда или всегда 5
4. При половом сношении насколько Вам трудно сохранить эрекцию для завершения полового сношения?	Не было попыток половых сношений 0	Чрезвычайно трудно 1	Очень трудно 2	Трудно (3)	Трудновато 4	Нетрудно 5
5. При попытках полового сношения как часто они заканчиваются для Вас успешно?	Не было попыток половых сношений 0	Почти никогда или никогда 1	Несколько раз (намного меньше половины случаев) 2	Иногда (около половины случаев) (3)	В большинстве (намного больше половины случаев) 4	Почти всегда или всегда 5

Оценка 12

Если Ваша оценка равна 21 или меньше, то у Вас проявляются признаки нарушения эрекции. Вам надо поговорить об этом со своим врачом.

Фото 2. Анкета МИЭФ-5, заполненная пациентом В. до лечения

Фото 3. Пациент В. до лечения

Фото 4. Пациент В. до лечения

Особенности течения МС при наличии дефицита тестостерона, а также необходимость комплексного подхода к лечению МС у мужчин представлены в описанном ниже клиническом случае.

Пациент В., 42 года (фото 3 и 4), обратился в отделение андрологии и урологии ФГУ Эндокринологического научного центра с жалобами на избыточный вес, неэффективность физических нагрузок и диет, одышку при минимальных физических нагрузках, нарушение половой функции (снижение полового влечения, нарушение эрекции), общую слабость, повышенную утомляемость, периоды подавленного настроения, повышение АД максимально до 165/100 мм рт.ст. Прием лекарственных препаратов отрицает. Соблюдает принципы рационального питания (ограничение

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови до и на фоне лечения

Биохимические показатели	Референсные значения	До лечения	На фоне лечения
Холестерин, ммоль/л	3,3–5,2	5,5	4,8
ЛПВП, ммоль/л	0,9–2,6	1,27	1,44
ЛПНП, ммоль/л	0,0–3,7	3,39	3,14
Триглицериды, ммоль/л	0,1–2,2	2,3	0,5
Глюкоза, ммоль/л	3,05–6,38	5	4,2

жиров и углеводов). Антропометрические данные: рост 185 см, вес – 152 кг, ИМТ – 44,41, окружность талии (ОТ) – 133 см, окружность бедер (ОБ) – 141 см, ОТ/ОБ – 0,94. При осмотре: оволосение в подмышечных впадинах, на груди и передней брюшной стенке без особенностей, двухсторонняя ложная гинекомастия, лобковое оволосение по женскому типу, наружные половые органы без особенностей. АД 140/90 мм рт.ст., ЧСС – 80 ударов в минуту. При анкетировании по шкале AMS (Aging Male Symptoms – шкала оценки выраженности клинических проявлений андрогенного дефицита [16]) – 50 баллов, что свидетельствует о тяжелой степени выраженности симптомов андрогенного дефицита (фото 1); по шкале МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции [17]) – 12 баллов, что соответствует эректильной дисфункции средней степени выраженности (фото 2). При анкетировании по шкале депрессивных расстройств Бека – 20 баллов, что свидетельствует о наличии депрессии. При биохимическом обследовании были обнаружены повышение уровня общего холестерина до 5,5 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3, 39 ммоль/л и триглицеридов – 2,3 ммоль/л. По результатам гормонального анализа: снижение уровня общего тестостерона – 5 нмоль/л (норма 12,0–33,5), повышенный уровень лептина – 16,8 нг/мл (норма до 12), нормальный уровень ИРИ – 17,5 мкЕд/мл(норма 2,3–26,4), нормальный уровень СССГ – 33,9 пмоль/л (норма 12,9–61,7), ЛГ – 3,5 Ед/л (норма 2,5–11,0), ТТГ 2,4 мЕд/л (норма 0,25–3,5), пролактина – 243 МЕд/л (норма 50–610), эстрадиола 164 пмоль/л (норма 20–240). Была произведена оценка состояния предстательной железы: уровень ПСА общего 0,4 нг/мл (норма 0–4), по данным УЗИ – объем предстательной железы 20 мл, эхографических признаков патологии не выявлено. На основании клинической картины, результатов анкетирования и лабораторных данных пациенту был выставлен диагноз: нормогонадотропный гипогонадизм на фоне алиментарного ожирения. Метаболический синдром: абдоминальное ожирение (ожирение III степени). Артериальная гипертония. Дислипидемия.

Назначено лечение, направленное на нормализацию уровня тестостерона – небидо (1000 мг тестостерона ундеканоата в 4 мл масляного раствора) внутримышечно по схеме, рекомендовано продолжать соблюдение принципов рационального питания с ограничением потребления жиров и легкоусваиваемых углеводов, поваренной соли, легкие формы физической нагрузки (активная ходьба в течение 1 часа в день).

Фото 5. Пациент В. спустя 16 месяцев на фоне терапии.

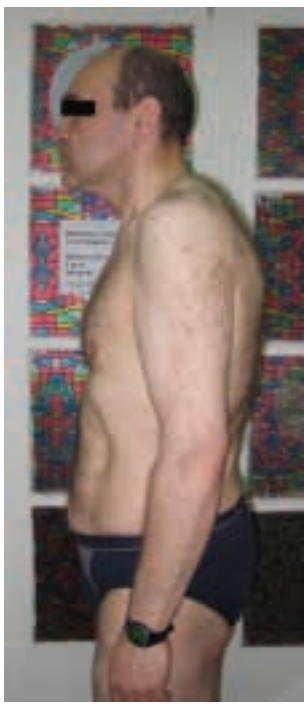

Фото 6. Пациент В. спустя 16 месяцев на фоне терапии.

На протяжении всего времени лечения производился динамический контроль антропометрических, биохимических и гормональных показателей, ведение дневника АД, а также анкетирование в среднем 1 раз в 12 недель. На всем протяжении лечения в отношении данных показателей отмечалась постепенная положительная динамика.

При оценке результатов спустя 16 месяцев терапии пациент отмечал значительное улучшение эрекции, появление полового влечения, исчезновение жалоб на утомляемость, исчезновение периодов подавленного настроения, снижение и стабилизацию уровня АД до 130–140/80–90 мм рт.ст. При осмотре отмечалось снижение всех антропометрических показателей (фото 5 и 6): вес – 101,8 кг (–50 кг), ИМТ – 29,8, ОТ – 96,5 см (–36,5 см). ОБ – 112 см (–29 см), ОТ/ОБ – 0,86.

Со слов пациента – незначительно увеличил режим физических нагрузок, соблюдал рекомендации по рациональному питанию.

При проведении анкетирования показателей: шкала AMS – 37 баллов (соответствует легким проявлениям клинических симптомов андрогенного дефицита), по шкале МИЭФ-5 – 16 баллов (нарушения

эрекции легкой степени выраженности). По шкале депрессии Бека 10 баллов (отсутствие депрессивных проявлений). На фоне лечения произошла полная нормализация всех гормональных и биохимических показателей, в связи с чем диагноз метаболического синдрома был снят. В табл. 1 и 2 представлены гормональные и биохимические показатели до и спустя 16 месяцев на фоне терапии.

Пациенту рекомендовано продолжение терапии небидо по установленной схеме (1 раз в 12 недель под контролем уровня тестостерона и ПСА), соблюдение принципов рационального сбалансированного питания, физических нагрузок, динамическое наблюдение в отделении андрологии ЭНЦ 1 раз в 12 месяцев (контроль биохимического анализа крови с оценкой липидного спектра и гормонального анализа крови (общий тестостерон).

Обсуждение

Известно, что ожирение наряду с другими компонентами МС может возникать на фоне низкого уровня тестостерона (что часто имеет место у пациентов с некомпенсированными врожденными формами гипогонадизма). Возможен и обратный эффект – возникновение дефицита тестостерона на фоне развившегося ранее алиментарного ожирения. И если в первом случае назначение заместительной терапии гипогонадизма не вызывает сомнений, то во втором случае необходимость компенсации гипогонадизма часто становится предметом дискуссий. Действительно, снижение массы тела в такой ситуации может привести к восстановлению секреции тестостерона, однако, данное утверждение справедливо, скорее, для пациентов с незначительным избытком веса и с относительным дефицитом тестостерона. В случае пациента В. имело место выраженное ожирение, повлекшее за собой значительное снижение уровня тестостерона, сопровождавшееся тяжелыми симптомами андрогенного дефицита. Известно, что жировая ткань, являясь эндокринным органом, секретируя гормоны, ферменты, факторы воспаления и другие, биологически активные, вещества, активно способствует поддержанию и прогрессированию гипогонадизма, а гипогонадизм, в свою очередь, способствует поддержанию ожирения за счет снижения физической активности и отсутствия анаболических эффектов половых гормонов в организме. Именно поэтому в случае пациента В. отмечалась неэффективность диет и периодических физических нагрузок.

Определенный вклад в поддержание гипогонадизма при ожирении вносит повышение концентрации гормона жировой ткани – лептина. Поскольку рецепторы к лептину имеются и в тестикулах, включая тестостерон-секретирующие клетки Лейдига, можно предположить, что повышение его концентрации при ожирении способствует снижению секреторной функции тестикул. Известно, что у мужчин с низким уровнем тестостерона и ожирением отмечается повышенный уровень лептина, а назначение препаратов тестостерона приводит к его снижению, что также наблюдалось в случае пациента В.

Таким образом, представленный клинический случай позволяет предположить, что дефицит тестостерона (гипогонадизм) может являться компонентом МС у мужчин. Кроме того, на примере данного клинического случая продемонстрирована важность комплексного патогенетического подхода к лечению МС у мужчин. Только сочетание соблюдения принципов рационального питания, физической активности и терапии, направленной на устранение андрогенного дефицита, позволило добиться положительных результатов терапии МС в случае пациента В.

Литература

1. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results - Diabetes Voice Vol. 50 Issue 3:Sept 2005.
2. 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.
3. Lakka HM. Et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002 Dec 4;288(21):2709–16.
4. Qiao Q.et al. DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. Diabetologia. 2006 Dec;49(12):2837–46.
5. Sundstrom J et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. BMJ. 2006 Apr 15;332(7546):878–82.
6. Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1998 Oct;12(3):441–51.
7. 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.
8. Laaksonen et al., Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. Eur J Endocrinol. 2003 Dec;149(6):601–8.
9. Armellini et al., Hormones and body composition in humans: clinical studies.Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jun;24 Suppl 2:S18–21.
10. 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.
11. 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.
12. Seidell J.C., Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. Metabolism 1990;39(9):897–901.
13. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. Ann Epidemiol. 1992 Sep;2(5):675–82.
14. Marin P., Oden B., Bjьrntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effect of androgen // J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 239–43.
15. Rebuffe-Scrive M., Marin P., Bjьrntorp P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men // Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 83: 3277–84.
16. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C. A New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. The Aging Male 1999; 2:105–114.
17. Rhoden E.L. et al. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. International Journal of Impotence Research (2002) 14, 245–250.

Тишова Ю.А. отделение урологии и андрологии ФГУ ЭНЦ, e-mail: yulya_tishova@mail.ru
Мсхалая Г.Ж. отделение урологии и андрологии ФГУ ЭНЦ
Калинченко С.Ю. профессор, дмн, кафедра клинической андрологии РУДН