

ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВОЗРАСТНОГО ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН

Е.Р. Жиенбаев, К.Т. Бейсенов

Некоммерческое Акционерное Общество «Медицинский университет Астана»

Кафедра урологии и андрологии

г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Резюме. У больных с андрогенным дефицитом (АД) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в сочетании с различными проявлениями метаболического синдрома (МС) и эректильной дисфункции (ЭД) проводилась комплексная терапия. В группе пациентов, которые получили препараты Тестостерона отмечено значительное улучшение клинических проявлений метаболических нарушений. Основным проявлением положительной динамики лечения является нормализация уровня общего и свободного Тестостерона (до 12,8 нмоль/л, до 256,9 пмоль/л) ($p > 0,05$). Было отмечено снижение массы тела со 109 кг до 97 кг. Отмечено снижение уровня гликолизированного гемоглобина с 5,6 % до 3,6%. Нормализовались показатели Глобулинсвязывающего полового гормона до 30,6 нмоль/л. Отмечено статистически значимое снижение холестерина до 3,8 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности до 3,6 ммоль/л, индекс атерогенности до 3,4. Улучшились показатели анкетирования МИЭФ и IPSS. Снижение объема предстательной железы и улучшение диуреза. Полученные нами данные подтверждают необходимость коррекции андрогенного дефицита при лечении метаболического синдрома у мужчин, поскольку при нормализации уровня общего и свободного тестостерона в крови происходит клинически значимая нормализация метаболических нарушений.

Ключевые слова: андрогенный дефицит, метаболический синдром, препараты Тестостерона, эректильная дисфункция, ДГПЖ, изменение массы тела, гликолизированный гемоглобин, глобулинсвязывающий половой гормон, холестерин, липопротеиды низкой плотности, индекс атерогенности, анкетирование МИЭФ и IPSS.

ЭРКЕКТЕРДЕГИ МЕТАБОЛИКАЛЫК СИНДРОМ ЖАНА КУРАКТЫК ГИПОГОНАДИЗМ ТЕРАПИЯСЫ

Е.Р. Жиенбаев, К.Т. Бейсенов

"Астана медициналық университеті" коммерциялық эмес акционердік қооуы

Урология жана андрология кафедрасы

Нур-Султан ш., Казакстан Республикасы

Корутунду. Метаболикалык синдромдун (МС) жана эректилдік дисфункциянын (ЭД) ар кандай көрүнүштөрү менен айкалышкан андрогендік жетишсиздик (АД) жана простатикалык бездин гиперплазиясы (ВРН) менен ооруган бейтаптарда комплекстүү терапия жүргүзүлдү. Тестостерон препараттарын алган бейтаптардын тобунда зат алмашуунун бузулушунун клиникалык көрүнүштөрүндө Олуттуу жакшыруу байкалган. Дарылоонун оң динамикасынын негизги көрүнүшү жалпы жана эркин тестостерондун деңгээлин нормалдаштыруу (12,8 нмоль/л чейин, 256,9 пмоль/л чейин) ($p > 0,05$). Дене салмагынын 109 кгдан 97 кгга чейин төмөндөшү белгиленди. гликолизденген гемоглобиндин деңгээлинин 5,6% дан 3,6% га чейин төмөндөшү белгиленди. Глобулинди бириктирүүчү жыныстык гормондун көрсөткүчтөрү 30,6 нмоль/л чейин нормалдашкан. холестеролдун статистикалык жактан олуттуу төмөндөшү 3,8 ммоль/л чейин, тыгыздыгы төмөн липопротеиддер 3,6 ммоль/л чейин, атерогендүүлүк индекси 3,4 чейин белгиленген. МИЭФ жана хоптун анкеталык көрсөткүчтөрү жакшырды. Простата безинин

көлөмүн азайтуу жана зааранын көлөмүн жакшыртуу. Биз алган маалыматтар эркектердеги метаболизм синдромун дарылоодо андрогендик жетишсиздикти ондоонун зарылдыгын колдойт, анткени кандагы жалпы жана эркин тестостерондун деңгээли нормалдашканда, зат алмашуунун бузулушунун клиникалык жактан олуттуу нормалдашуусу байкалат.

Негизги сөздөр: андрогендик жетишсиздик, зат алмашуу синдрому, Тестостерон препараттары, эректилдик дисфункция, ВРН, дене салмагынын өзгөрүшү, гликолизденген гемоглобин, глобулинди бириктирүүчү жыныстык гормон, холестерол, тыгыздыгы аз липопротеиддер, атерогендүүлүк индекси, МИЭФ анкетасы.

THERAPY OF METABOLIC SYNDROME AND AGE-RELATED HYPOGONADISM OF MEN

E.R. Zhienbaev, K.T. Beisenov
NAO "Astana Medical University"
Department of Urology and Andrology
Astana, Republic of Kazakhstan

Summary. Complex therapy was performed on patients with androgen deficiency in combination with various manifestations of metabolic syndrome. The group of patients who received the treatment with testosterone tablets represented positive results in the clinical manifestations of metabolic disorders. The main manifestation of the positive dynamics of treatment is the normalization of the level of total and free Testosterone (up to 12.8 nmol / l, up to 256.9 pmol / l) ($p>0.05$). Also, there was a significant decrease in body weight from 109 kg to 97 kg. Glycolized hemoglobin dropped from 5.6% to 3.6%. Globulin-binding sex hormone levels have normalized to 30.6 nmol/l. There was a statistically significant decrease in cholesterol to 3.8 mmol/l, low-density lipoproteins to 3.6 mmol/l, the atherogenicity index to 3.4. The ICEF and IPSS questionnaire indicators improved. Received data confirm the need to correct androgen deficiency in the treatment of metabolic syndrome in men, since with the normalization of the level of total and free testosterone in the blood, there is a clinically significant normalization of metabolic disorders.

Keywords: androgen deficiency, metabolic syndrome, Testosterone preparations, erectile dysfunction, BPH, body weight change, glycolized hemoglobin, globulin-binding sex hormone, cholesterol, low-density lipoproteins, index atherogenicity, ICEF and IPSS questionnaire.

Введение. Андрогенный дефицит у мужчин – клинический и биохимический синдром, который характеризуется функциональной недостаточностью яичек, сопровождающийся снижением уровня общего тестостерона (менее 12 нмоль/л) и уровня свободного тестостерона крови (менее 250 пмоль/л) в сочетании с клиническими проявлениями (Европейская Ассоциация Урологов). Дефицит тестостерона может быть обусловлен приобретенной или врожденной патологией яичек, нарушением выработки гонадотропных гормонов гипофиза и гипоталамуса.

Метаболический синдром – это патологический симптомокомплекс, который включает различные гормональные и метаболические нарушения. Данный синдром

является распространенной патологией (от 15 до 30% в популяции) [1,2], число пациентов постоянно увеличивается. В последнее время появились данные о распространенности метаболического синдрома в мужской популяции (мужчины старше 40 лет) [3,4].

Многими учеными обнаружена связь между уровнем общего тестостерона в плазме крови, сердечно-сосудистыми проявлениями, а также сахарным диабетом 2 типа [5,6,7]. Также получены данные о связи между инсулинорезистентностью и снижением содержания тестостерона крови у мужчин с ожирением [8,9], о взаимосвязи между избыточной массой тела и низким уровнем тестостерона [10,11].

В исследовании TELECOM при обследовании 1292 больных была выявлена отрицательная связь между уровнями инсулина и тестостерона [12]. В ходе проведенного Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин в 1994 г. (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) было установлено, что низкий уровень свободного тестостерона в крови является фактором риска развития СД 2 типа и инсулинорезистентности [13]. Имеются данные о наличии обратной связи между уровнем андрогенов крови и риском развития атеросклероза у мужчин [14].

Высокая распространенность метаболического синдрома у пожилых мужчин, его клиническая значимость, а также сочетание андрогенного дефицита и метаболического синдрома [15], являются актуальными исследованиями, которые направлены на разработку комплексного лечения андрогенного дефицита и метаболического синдрома.

Нами было проведено открытое рандомизированное исследование, целью которого явилось изучение влияния терапии андрогенного дефицита препаратами тестостерона на параметры метаболического синдрома (уровень ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индекса атерогенности, гликолизированного гемоглобина, ДГПЖ, ЭД, МИЭФ, IPSS).

Материалы и методы исследования. Набор пациентов проводился последовательно с октября 2019 по февраль 2023 г. в процессе амбулаторного приема на базе ГКП на ПХВ «Городской поликлиники №8». Обследовано было 81 пациент, первично обратившихся к урологу, из которых у 61 больного были прогностические критерии метаболического синдрома, такие как:

- абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см);
- индекс массы тела; повышение АД >140/90 мм.рт.ст.;

- сахар крови >6,1 ммоль/л;
- данные анкетирования IPSS, МИЭФ-5, которые соответствовали критериям включения (возраст 50-70 лет, наличие метаболического синдрома (критерий ВОЗ, 2010) и возрастного гипогонадизма (критерии ISSAM, 2008)).

Остальные 20 пациентов имели доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) с нормальным уровнем общего и свободного тестостерона без клинических проявлений метаболического синдрома.

Обследование проводилось до начала лечения, которое включало клинические и биохимические анализы крови (уровень ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индекса атерогенности, гликолизированного гемоглобина); общий тестостерон (ОТ), ГСПГ, свободный тестостерон (Тсв.), определение простатоспецифического антигена (ПСА). Выполнялось ТРУЗИ (трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы). В период исследования проводилось анкетирование по опросникам IPSS (шкала суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты), МИЭФ-5 (оценка сексуального здоровья мужчины), согласно которым высчитывался суммарный балл после заполнения анкет.

Результаты исследования и их обсуждение. 61 пациент включенных в исследование, получали препараты тестостерона в дозе 250 мг в 1 мл раствора. Продолжительность терапии составляла 3 месяца (1 инъекция в неделю). Обследование больных было проведено до начала терапии, через 3 месяца (рис.1) и через 6 месяцев (рис. 2) после лечения. Сравнение двух несвязанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, которые включены в исследование до лечения

Показатель (ед. измерения)	Значение	Норма	Примечание
Возраст	64 (45; 69)		
Масса тела (кг)	109 (102; 115)		
ОТ (см)	104 (102; 128)	<94	Согласно рекомендациям IDF(2005)
ИМТ	35,25 (23,56; 38,5)	до 25	
Тестостерон общий (нмоль/л)	7,2 (5,4; 8,6)	12-33	Согласно рекомендациям ISSAM (2008)
ГСПГ (нмоль/л)	35,6 (20,6; 36,5)	12,6-61,7	
Св.тестостерон (пмоль/л)	135,8 (102,6; 186,7)	>255	Согласно рекомендациям ISSAM (2008)
Общий ХС (ммоль/л)	4,5 (4,5; 36,5)	3,3-5,2	
ЛПНП (ммоль/л)	4,0 (3; 4,23)	0-3,7	<5,6ммоль/л для исключения МС согласно критериям IDF (2005)
ЛПВП (ммоль/л)	2 (0,8; 1,26)	1,03-2,6	>1,03ммоль/л для исключения МС согласно критериям IDF (2005)
Индекс атерогенности	4 (2,6;5,6)	0,0-3,0	
Глюкоза (ммоль/л)	5,8 (5,6; 10)	4-6,1	
Гликозилированный гемоглобин (%)	5,6 (5,2; 6,7)	4,80-5,90	
ПСА общий (нг/мл)	0,6 (0,3; 3,8)	0-4	
Индекс свободного ПСА	20,56 (26; 50,76)	выше 15	
Объем предстательной железы (мл)	28 (25; 32)	<25	
МИЭФ-5	10 (15; 20)		
IPSS	10 (21; 26)		

Таблица 2 – Критерии включения в исследование и критерии исключения

Критерии исключения	
Рак предстательной железы	ПСА общий>4 нг/мл.
Критерии включения	
Возраст	50-70
Метаболический синдром (согласно критериям IDF,2005)	Наличие ожирения (окружность талии>94см) и один из двух факторов: • Снижение уровня ЛПВП <40мг/дл (1,03ммоль/л) или нормальный уровень ЛПВП при приеме соответствующей терапии; • Повышение уровня сахара крови ≥ 100мг/дл (5,6ммоль/л) или наличие ранее диагностированного сахарного диабета; • Артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$мм.рт.ст, или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами; • Повышение уровня сахара крови (5,6ммоль/л) или наличие ранее диагностированного сахарного диабета.
Гипогонадизм	Т об. ≤ 12 нмоль/л и/или Т св. <250пмоль/л (с использованием расчетного метода по Vermeulen)

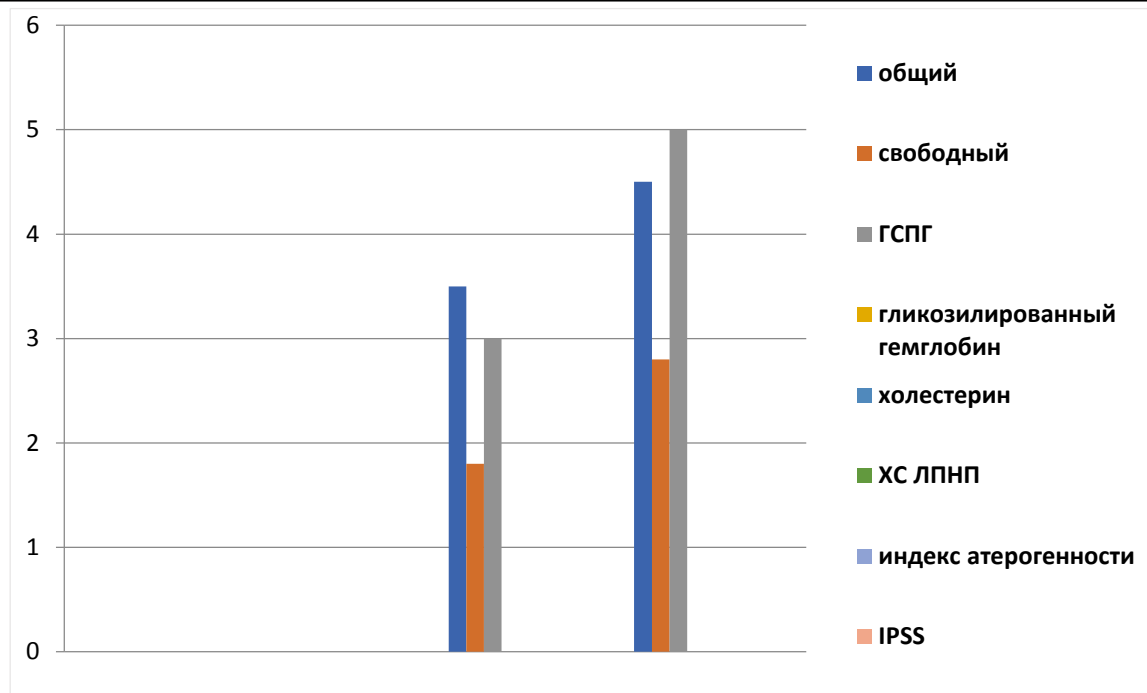


Рис. 1. Изменения показателей у пациентов с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом на фоне лечения тестостероном (через 3 месяца).

В группе пациентов, которые получали терапию тестостероном (основная группа) было отмечено статистическое снижение массы тела с 109 (102; 115) до 97 (89; 110) кг, в отличие от контрольной группы, где не отмечалось увеличение массы тела. Клинически незначительная разница в показателях массы тела до лечения и после лечения была обусловлена анаболическим действием тестостерона, то есть на фоне уменьшения массы жировой ткани возрастала мышечная масса тела. Статистическая значимость изменений в основной группе, где получали тестостерон, свидетельствует о том, что снижение массы тела происходило почти у каждого пациента. Также результаты были получены при оценке изменения индекса массы тела (ИМТ), где в основной группе отмечалось незначительное клинически, но статистически значимое снижение ИМТ с 35,25 (23,56; 38,5) до 32,7 (21,88; 32,6). В основной группе было отмечено статистически значимое снижение

ОТ с 104 (102; 128) до 97 (80; 93). Тестостерон способствует возрастанию мотивации к действиям, направленным на снижение веса. Статистически, у пациентов, получавших препарат тестостерона, происходило уменьшение ОТ.

В основной группе отмечено статистически повышение уровня общего тестостерона 7,2 (5,4; 8,6) до 12,8 (10,5; 17,3) и свободного тестостерона 135,8 (102,6; 186,7) до 256,9 (211,5; 368,9). Также в основной группе отмечено снижение уровня гликозилированного гемоглобина с 5,6 (5,2; 6,7) до 4,8 (4,0; 5,9). Отмечалось снижение уровня ГСПГ с 35,6 (20,6; 36,5) до 30,6 (17,4; 33,5). В основной группе на фоне лечения препаратом тестостерона отмечено статистически значимое снижение уровня ХС с 4,5 (4,5; 36,5) до 3,8 (4,1; 5,8), ХС ЛПНП с 4,0 (3; 4,23) до 3,6 (3,0; 1,67), индекса атерогенности с 4 (2,6; 5,6) до 3,6 (1,5; 3,1). После лечения отмечались улучшения показателей анкетирования МИЭФ и IPSS.

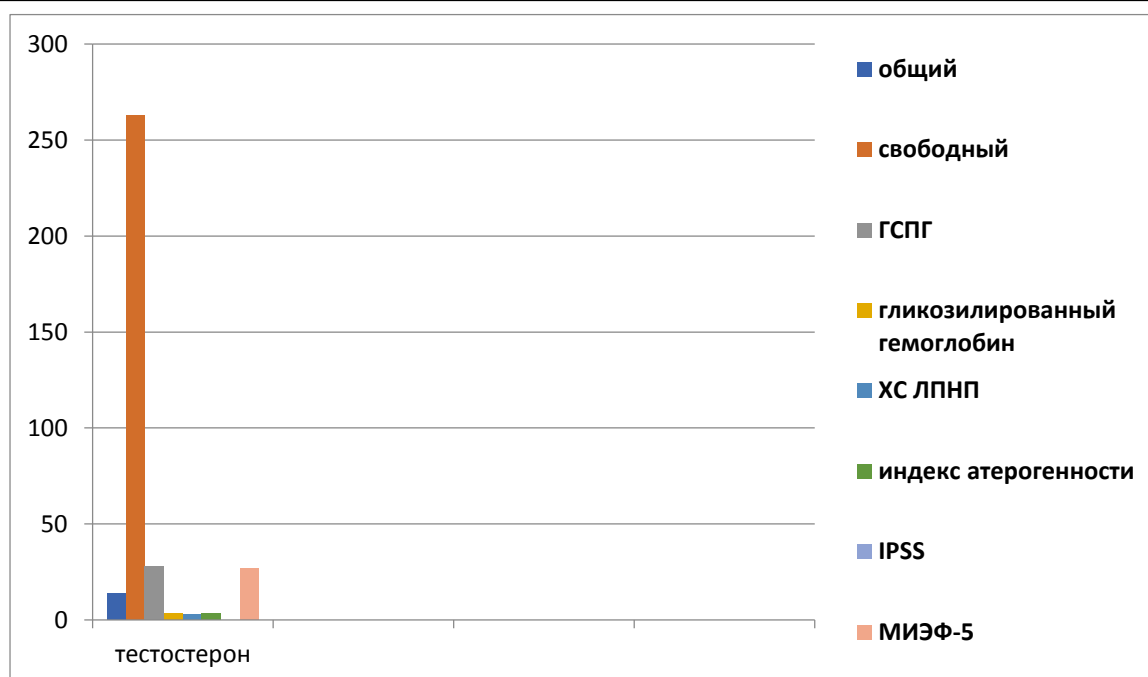


Рис. 2. Изменения показателей у пациентов с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом на фоне лечения тестостероном (через 6 месяцев).

В группе пациентов, которые получали терапию тестостероном (основная группа) было отмечено статистическое снижение массы тела с 97 (89; 110) до 95 (85; 97), в отличие от контрольной группы, где не отмечалось увеличение массы тела. Также результаты были получены при оценке изменения индекса массы тела (ИМТ), где в основной группе отмечалось незначительное клинически, но статистически значимое снижение ИМТ с 32,7 (21,88; 32,6) до 29 (20,7; 31,6). В основной группе было отмечено статистически значимое снижение ОТ с 97 (80; 93) до 94 (78; 89).

В основной группе отмечено статистически значимое, но клинически незначительное повышение уровня общего тестостерона до 13 (12,6; 17,7) и свободного тестостерона до 258 (213; 342). Уровень гликозилированного оставался на тех же 4,8 (4,0; 5,9). Уровень ГСПГ также в пределах 30,6 (17,4; 33,5). В основной группе на фоне лечения препаратом тестостерона отмечено статистически значимое снижение уровня ХС до 3,2 (3,8; 5,5), ХС ЛПНП до 3,0 (2,8; 1,56), индекса атерогенности до 3,1 (1,1; 2,7). После лечения отмечались улучшения показателей анкетирования.

Повышение уровня ХС и индекса атерогенности, определяющие повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений,

являются следствием абдоминального ожирения как главного компонента метаболического синдрома. Чем больше у пациента клинических симптомов метаболического синдрома, тем сложнее будет протекать клиническое течение возрастного гипогонадизма.

Полученные нами данные еще раз подтверждают необходимость коррекции возрастного гипогонадизма при лечении метаболического синдрома у мужчин, поскольку при нормализации уровня общего и свободного тестостерона в крови происходит клинически выраженное уменьшение абдоминального ожирения, что в дальнейшем улучшает показатели липидного состава крови.

Лечение:

1. МС+АД+АГ:

- Стол №10 (ограничение легкоусвояемых углеводов, жиров животного происхождения, продукты с высоким содержанием холестерина).
- Физическая активность, Препарат тестостерона, Альфа-блокаторы, Гипотензивные препараты.

2. МС+АД +СД2 типа:

- Стол № 9 (исключить легкоусвояемые углеводы, достаточной количество клетчатки, ограничение соли). Физическая активность, Препарат тестостерона, Альфа-блокаторы, Гипогликемические препараты

3. МС+АД (объем железы>40см³):
 - Ингибиторы 5альфа-редуктазы, Микроэлементы
4. МС+АД +ЭД+СД2 типа:
 - Стол №8, Физическая активность, Гипогликемический препарат, Ингибиторы ФДЭ-5.
5. МС+АД +нарушения липидного обмена:
 - Стол №10, Физическая активность, Препараты тестостерона, Альфа-блокаторы, Гиполипидемические препараты
6. МС+АД +ЭД:
 - Физическая активность, Препараты тестостерона, Ингибиторы ФДЭ-5, Альфа-блокаторы

Выводы:

1. Терапия андрогенного дефицита препаратом тестостерона оказывает положительное влияние на биохимические показатели у мужчин с МС (ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индекса атерогенности, уровень гликозилированного гемоглобина).

2. Терапия андрогенного дефицита препаратом тестостерона оказывает положительное влияние на антропометрические показатели у мужчин с метаболическим синдромом и влияет на уменьшение ОТ.

3. Терапия андрогенного дефицита микроэлементами оказывает положительное влияние на эректильную функцию.

4. Согласно нашим исследованиям, был составлен алгоритм лечения пациентов с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом.

5. При выявлении андрогенного дефицита у мужчин с метаболическим синдромом необходима коррекция гипогонадизма препаратами тестостерона, поскольку такая терапия оказывает положительное воздействие на все компоненты метаболического синдрома.

6. Определение уровня общего тестостерона рекомендовано проводить всем мужчинам с метаболическим синдромом.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Пронин В.С., Соколов О.В., Чалый М.Е. Возрастной андрогенный дефицит и современные методы его медикаментозной коррекции. *Врачебное сословие*. 2006;5-6:50-53.
2. Калинин С.Ю., Вадов В., Ворслов Л. Возрастной дефицит андрогенов у мужчин: диагностика и лечение. *Врач*. 2008;6:21-24.
3. Богданов А.Б., Велиев Е.И. Современные возможности терапии андрогенного дефицита у мужчин: методические рекомендации для практического врача. М.: РМАПО; 2009:33-35.
4. Бакыт Ж.К. Комбинированная заместительная гормонотерапия эректильной дисфункции при возрастном гипогонадизме в комплексе с ингибитором ФДЭ – 5 типа. *Вестник МЦ УДП РК*. 2009;4(33):118 – 123.
5. Дедов И.И. Возрастной андрогенный дефицит. *Практическая медицина*, 2016. 239 с.
6. Жиенбаев Е.Р., Абдикадыр Ж.Н., Жанкина Р.А., Ахметов Д.Э. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и возрастной гипогонадизм у пациентов с метаболическим синдромом. *Астана медициналык журналы*. 2018;1:9.
7. Хайрли Г.З., Бакыт Ж.К., Жиенбаев Е.Р. *Возрастной андрогенный дефицит. Учебно-методическое пособие*. Астана. 2014. 123 с.
8. Жанкина Р.А. Прогнозирование клинического течения метаболического синдрома у мужчин с возрастным гипогонадизмом. Астана. 2018. 85 с.
9. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21): 2709-2716. <https://doi.org/10.1001/jama.288.21.2709>
10. Malik S, Wong ND, Franklin SS. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adult. *Circulation*. 2004;110(10):1245-1250. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140677.20606.0E>
11. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24 (4):683-689.
12. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and

- women. *Arch. Intern. Med.* 2004;164(10):1066-1076.
<https://doi.org/10.1001/archinte.164.10.1066>
13. Startberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study//*Europ. J. Epidemiol.* 2004;19(7):657-663.
<https://doi.org/10.1023/b:ejep.0000036809.30558.8f>
14. Marin P., Arver S. Androgens and abdominal obesity. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;12(3):441-451.
15. Trai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000;24:485-491.

Для цитирования

Жиенбаев Е.Р., Бейсенов К.Т. Терапия метаболического синдрома и возрастного гипогонадизма у мужчин. *Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева.* 2023;3:55-62.
https://doi.org/10.54890/1694-6405_2023_3_55