

ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДЕФІЦИТУ ТЕСТОСТЕРОНУ В ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ

ВСТУП

Ожиріння є частою коморбідною патологією в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) [1]. Комбінація цих патологічних станів призводить до розвитку синдрому дефіциту тестостерону (Т) через зниження його концентрації в крові та/або зростання рівнів естрадіолу (E_2) внаслідок підвищеної ароматизації в жировій тканині [2]. Рівні гонадотропних гормонів (лютеїнізувального гормону (ЛГ) та фолікулостимулювального гормону) при цьому можуть бути варіабельними, однак здебільшого перебувають на нижній межі нормальних коливань для дорослих чоловіків.

Відомо, що в чоловіків зниження сироваткової концентрації Т нижче від еугонадного рівня може призводити до підвищеного відкладання жирової тканини, розвитку вісцерально-абдомінального ожиріння, що є чинником посиленої ароматизації тестостерону в естрадіол. Зі свого боку розвиток гіперестрогенемії чинить гальмівний ефект на активність гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи і призводить до зниження секреції гіпофізарних гормонів, відповідальних за тестикулярну функцію [3–5]. Також зниження рівнів андрогенів може спричинити розвиток або посилення інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Наслідком цих процесів є пригнічення синтезу глобуліну, що зв'язує статеві гормони, та підвищення рівнів прозапальних цитокінів, що є додатковим посилювальним чинником андрогенодефіциту [6–9]. Ще одним із можливих механізмів розвитку андрогенодефіциту в чоловіків, хворих на ЦД-2 з ожирінням, на думку деяких авторів, може бути негативний вплив підвищених рівнів інсуліну та лептину в сироватці крові на амплітуду пульсаційних викидів ЛГ в гіпофізі і, як наслідок, зниження стимуляції клітин Лейдіга в тестикулярній тканині [8, 9].

Дані стосовно концентрації естрадіолу в чоловіків, хворих на ЦД-2 та ожиріння, є контрверсійними. У більшості досліджень наведено дані, що зниження рівнів Т у чоловіків, хворих на ЦД-2 з ожирінням, зумовлене підвищенням активності ароматази, завдяки чому й відбувається зростання концентрації естрогенів [10–12]. Однак у низці інших публікацій було засвідчено вірогідне зниження

рівнів естрадіолу у хворих на ЦД-2 чоловіків на тлі зниження в них концентрації загально-го Т (Тзаг) [13, 14].

Отже, на підставі численних досліджень, беззаперечним вважається вплив метаболічних порушень у чоловіків, хворих на ЦД-2, на функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Вираженість андрогенодефіцитного стану в чоловіків із ЦД-2 залежить від тривалості основного захворювання, стану глікемічного контролю й наявності коморбідних захворювань, серед яких найбільш вагомими є ожиріння та серцево-судинна патологія.

Механізми розвитку і причинно-наслідкового зв'язку між ЦД-2, синдромом дефіциту тестостерону та супутніми захворюваннями досі є предметом дискусії в науковій літературі. Актуальним також залишається питання пошуку й вибору оптимальних шляхів корекції андрогенодефіцитних станів у чоловіків, хворих на ЦД-2 та ожиріння. Деякі дослідження засвідчили високу ефективність тестостеронамісної терапії (ТЗТ) у чоловіків з андрогенодефіцитом, хворих на ЦД-2 та ожиріння [15, 16]. Використання препаратів Т протягом тривалого часу (три і більше місяців) сприяло покращенню глікемічного контролю і зменшенню проявів інсулінорезистентності в пацієнтів, хворих на ЦД-2 та ожиріння [17–20]. В інших дослідженнях було показано, що ТЗТ у чоловіків із ЦД-2 та ожирінням і субнормальними рівнями Т покращує композицію тіла, але не впливає на метаболічний профіль [21], а також сприяє зменшенню жирової маси та підвищенню витривалості під час фізичних навантажень [22].

Перспективним напрямом у виборі методу корекції андрогенодефіцитного стану в чоловіків, хворих на ЦД-2 та ожиріння, є застосування інгібіторів ароматази як патогенетично обґрунтованого способу зниження підвищеного рівня естрадіолу і збільшення концентрації Т.

Мета дослідження: дослідити вплив ТЗТ та інгібіторів ароматази на стан андрогеного забезпечення в чоловіків, хворих на ЦД-2 і ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 38 чоловіків віком від 37 до 62 років із ЦД-2 та ожирінням (основна група) і

Є.В. ЛУЧИЦЬКИЙ

д. мед. н., професор, завідувач
відділу репродуктивної
ендокринології ДУ «Інститут
ендокринології та обміну речовин
імені В.П. Комісаренка НАМН
України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-4894-5110

Г.А. ЗУБКОВА

к. біол. н., головний науковий
співробітник ДУ «Інститут
ендокринології та обміну речовин
імені В.П. Комісаренка НАМН
України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-9555-1689

В.М. РИБАЛЬЧЕНКО

старший науковий співробітник ДУ
«Інститут ендокринології та обміну
речовин імені В.П. Комісаренка
НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-9971-3526

В.Є. ЛУЧИЦЬКИЙ

д. мед. н., провідний науковий
співробітник ДУ «Інститут
ендокринології та обміну речовин
імені В.П. Комісаренка НАМН
України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3515-3264

І.І. СКЛАДАННА

науковий співробітник ДУ «Інститут
ендокринології та обміну речовин
імені В.П. Комісаренка НАМН
України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-4456-8960

Контакти:

Луцицький Євген Васильович
ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин ім.
В.П. Комісаренка НАМН України»,
відділ репродуктивної
ендокринології
04114, Київ, Вишгородська, 69
Тел.: +38 (097) 502-65-35
Email: evgenchytyskiy@gmail.com

82 практично здорових чоловіки (контрольна група). У крові імуноферментним методом визначали концентрацію: ЛГ, Тзаг, E_2 .

Концентрацію Т нижче за 8,0 нмоль/л розцінювали як ознаку гіпогонадізму. Критерієм гіперестрогенемії вважали підвищення рівня естрадіолу понад 46 пг/мл. Критерієм ожиріння вважали індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м².

Пацієнтам із ЦД-2 та ожирінням, у яких лабораторно був підтверджений андрогенодефіцит, запропоновано проведення ТЗТ. Із 38 хворих 26 дали згоду на таке лікування. Чотири з шести пацієнтів із високими рівнями естрадіолу (віком від 45 до 52 років) погодилися на терапію інгібітором ароматази. Вони отримували летрозол у дозі 2,5 мг 1/2 таблетки зранку через день протягом 3 місяців.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакета статистичної програми SPSS 21.0. Для побудови графіків використовували вільне програмне забезпечення R 3.2.5. У разі нормального розподілу дані представлені у вигляді середнього значення і стандартної помилки. Порівняння між групами проводили за критерієм Манна-Вітні та критерієм Стьюдента. Достовірно значущими вважали значення $p < 0,05$.

Дослідження затверджене комісією з питань біоетики ДУ «Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 26.04.2018 № 23-КЕ. Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній показник ІМТ в обстежених чоловіків, хворих на ЦД-2 і ожиріння, становив $36,12 \pm 4,09$ кг/м², середній показник окружності талії – $112,65 \pm 4,06$ см.

Середній рівень Тзаг у сироватці крові чоловіків основної групи був вірогідно зниженим порівняно з показником контрольної групи. Середні рівні E_2 у пацієнтів, хворих на ЦД-2 з ожирінням, не відрізнялися від аналогічних показників у контрольній групі. Однак аналіз індивідуальних показників виявив підвищені рівні естрадіолу (понад 46 пг/мл) у 6 пацієнтів. Визначення середніх рівнів ЛГ у чоловіків основної

групи засвідчило відсутність вірогідної різниці порівняно з аналогічними показниками контрольної групи (табл. 1).

З огляду на різноспрямовані зміни вмісту Тзаг та E_2 у крові чоловіків, хворих на ЦД-2, визначали коефіцієнт Тзаг/ E_2 . Виявлено, що він був нижчим у чоловіків із ЦД-2 та ожирінням, але ця різниця не досягала статистичної значущості. Також визначали коефіцієнт Тзаг/ЛГ, який певною мірою характеризує дію ендogenous ЛГ на гормональну функцію яєчок. Цей коефіцієнт був вірогідно зниженим у чоловіків із ЦД-2 і ожирінням порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Отримані результати можуть бути свідченням поєданого ураження центральної та периферичної ланок гіпофізарно-статевої системи та зниження її функціональної активності у частини обстежених.

Низький рівень Тзаг асоціюється з вірогідно вищим рівнем інсуліну й більш вираженими показниками інсулінорезистентності. Результати дослідження EMAS (European Male Ageing Study) також засвідчили, що низький рівень Тзаг у крові реєструвався частіше в чоловіків із ЦД-2 та коморбідними станами – ожирінням і метаболічним синдромом [23–25]. Результати дослідження за участю чоловіків з андрогенодефіцитом, хворих на ЦД2 та ожиріння, виявили вірогідну асоціацію між підвищенням ІМТ і такими параметрами: систолічний артеріальний тиск, рівень Тзаг у крові, тригліцеридів і холестерину [26].

Вважається, що поєдане ураження центральної та периферичної ланок регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи в чоловіків із ЦД-2, особливо за наявності надмірної маси тіла та/або метаболічного синдрому, пов'язане з інволютивними змінами тестикулярної тканини й кори головного мозку, атеросклеротичними процесами та впливом хронічних захворювань. Водночас старіння чоловіків як один з основних станів, що їх пов'язують із ЦД-2 і віковим андрогенодефіцитом, асоціюється з дефектом сигналу трансдукції ЛГ на клітини Лейдіга, а в чоловіків з ожирінням встановлено дефект продукції Т, який корелює з інсулінорезистентністю і не є наслідком хронічних змін функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Таблиця 1. Концентрація гіпофізарних і гонадних гормонів залежно від наявності або відсутності ожиріння ($M \pm m$)

Група	Статистичний показник	Показник		
		Тзаг (нмоль/л)	E_2 (пг/мл)	ЛГ (Од/л)
Основна (n = 38)	$M \pm m$	$11,6 \pm 0,52$	$29,2 \pm 5,54$	$4,28 \pm 0,62$
	p^*	$< 0,05$	$> 0,2$	$> 0,5$
Контрольна (n = 82)	$M \pm m$	$20,1 \pm 0,8$	$25,1 \pm 2,7$	$4,2 \pm 0,3$

*p – порівняно з контрольною групою за критерієм Стьюдента

Таблиця 2. Коефіцієнти Тзаг/ E_2 і Тзаг/ЛГ у пацієнтів, хворих на ЦД-2 (ум. од.)

Група	Статистичний показник	Тзаг/ E_2	Тзаг/ЛГ
Основна (n = 38)	$M \pm m$	$91,4 \pm 16,0$	$2,7 \pm 0,3$
	p^*	$> 0,05$	$< 0,05$
Контрольна (n = 82)	$M \pm m$	$128,5 \pm 13,9$	$4,7 \pm 0,3$

*p – порівняно з контрольною групою за критерієм Стьюдента

З метою визначення впливу надмірної маси тіла на ефективність ТЗТ у чоловіків із ЦД-2 та андрогенодефіцитом проаналізовано динаміку вмісту в крові Тзаг, ЛГ та E_2 . Середній рівень Тзаг у крові обстежених чоловіків перед початком лікування відповідав лабораторному критерію абсолютного андрогенодефіциту та був вірогідно нижчим від показників контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 3).

Застосування ТЗТ вірогідно підвищувало ($p < 0,05$) середні рівні Тзаг. У динаміці ТЗТ середні рівні E_2 в крові зросли, однак не виходили за верхню межу нормальних коливань для дорослих чоловіків (табл. 3). Середні рівні ЛГ у крові чоловіків основної групи на тлі застосування препаратів Т практично не відрізнялися від контрольних показників і не змінювалися порівняно з початковими рівнями.

На тлі ТЗТ вірогідних змін показників ІМТ не спостерігалось.

Терапію інгібітором ароматази летрозолом проведено чотирьом пацієнтам із ЦД-2 і синдромом гіперестрогенемії. Рівень E_2 у їхній крові перевищував верхню межу нормальних коливань для дорослих чоловіків на 25% ($> 42,6$ пг/мл), коефіцієнт Тзаг/ E_2 був нижчим від 84 (норма – 84–170). Індивідуальні рівні Тзаг, E_2 і коефіцієнти Тзаг/ E_2 у динаміці лікування наведено в таблиці 4.

Застосування летрозолу в дозі 1,25 мг 1 раз на добу через день протягом 3 місяців мало позитивний ефект у всіх пацієнтів. Зниження рівнів E_2 упродовж періоду спостереження становило від 30 до 60% і супроводжувалося зростанням рівнів Тзаг в 1,5–6,5 рази. Коефіцієнт Тзаг/ E_2 , який є маркером відносного андрогенодефіциту в чоловіків, зростав у 2–4 рази.

Слід зазначити, що ступінь приросту рівня Тзаг і збільшення коефіцієнта Тзаг/ E_2 в обстежених чоловіків не залежали від вихідного рівня E_2 . Зміни рівнів ЛГ у пацієнтів нашого дослідження підтверджують наведені раніше дані про вираже-

ну варіативність концентрації цього гіпофізарного гормону в чоловіків із ЦД-2 на тлі андрогенотерапії. У пацієнта № 1 зростання рівня Тзаг супроводжувалося підвищенням рівнів ЛГ із 5,6 до 10,6 МО/л, а в пацієнта № 4 вміст ЛГ у крові зріс із 10,3 до 13,7 МО/л. Дещо знизилися концентрації ЛГ у хворих № 2 і № 4 – із 5,3 до 4,2 МО/л та з 4,6 до 2,9 МО/л відповідно. Отже, отримані дані засвідчили позитивний вплив застосування летрозолу в чоловіків із ЦД-2 та гіперестрогенемією на функціональний стан гіпофіза, що призводило до зростання концентрації Тзаг у крові пацієнтів.

Застосування препаратів тестостерону та летрозолу в чоловіків на тлі вираженої позитивної динаміки рівнів Тзаг не зумовлювало клінічно значущих змін рівнів простатоспецифічного антигена, показників гемоглобіну й гематокриту протягом періоду спостереження.

ВИСНОВКИ

ЦД-2 і ожиріння є чинниками розвитку синдрому дефіциту Т у чоловіків. Зниження рівня Тзаг у крові за наявності ожиріння та ЦД-2 у чоловіків не супроводжується компенсаторним підвищенням рівнів ЛГ. Це можна пояснити посиленням ароматизації Т в E_2 у вісцеральній жировій тканині та зниженням реакції гіпофіза на розвиток андрогенодефіцитного стану в чоловіків, хворих на ЦД-2.

Застосування ТЗТ у чоловіків із ЦД-2, ожирінням і андрогенодефіцитом призводить до вірогідного підвищення рівнів Тзаг. Перспективним напрямом для досліджень є використання інгібіторів ароматази в чоловіків із ЦД-2, ожирінням і синдромом дефіциту Т, спричиненого гіперестрогенемією.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Таблиця 3. Гормональні показники в чоловіків із ЦД-2 та андрогенодефіцитом (n = 26) у динаміці ТЗТ

Термін обстеження	Тзаг, нмоль/л	E_2 , пг/мл	ЛГ, МО/л
Перед початком лікування р*	7,12 ± 0,41	34,49 ± 2,38	5,59 ± 0,50
	< 0,05	< 0,01	> 0,05
Після останньої ін'єкції р*, р ₁ **	13,91 ± 0,42	38,10 ± 2,6	4,11 ± 0,47
	< 0,05	< 0,05	> 0,05
	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Контрольна група	20,12 ± 0,83	25,1 ± 2,7	4,23 ± 0,47

*р – вірогідність різниці з показником контрольної групи за критерієм Стьюдента
 **р₁ – вірогідність різниці з вихідним показником за критерієм Стьюдента

Таблиця 4. Гормональні показники в чоловіків із ЦД-2 та гіперестрогенемією (n = 4) до та після лікування летрозолом

Номер пацієнта	Вік (роки)	Тзаг, нмоль/л		E_2 , пг/мл		Тзаг/ E_2	
		до	після	до	після	до	після
1	45	8,06	54,05	57,5	24,92	40	119
2	50	27,51	45,62	66,76	43,21	120	304
3	46	16,85	27,82	55,41	25,54	88	153
4	52	16,54	52,05	102,1	79,3	47	205

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Kapoor, D., Aldred, H., Clark, S., et al. "Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity." *Diabetes Care* 30.4 (2007): 911–7. DOI: 10.2337/dc06-1426
- Ganz, M.L., Windfeld, N., Li, Q., et al. "The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States." *Diabetol Metab Syndr* 6.1 (2014): 50. DOI: 10.1186/1758-5996-6-50
- Grossmann, M., Gianatti, E.J., Zajac, J.D. "Testosterone and type 2 diabetes." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17.3 (2010): 247–56. DOI: 10.1097/MED.0b013e318193919cf
- Travison, T.G., Araujo, A.B., Kupelian, V., et al. "The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men." *J Clin Endocrinol Metab* 92.2 (2007): 549–55. DOI: 10.1210/jc.2006-1859
- Haring, R., Ittermann, T., Volzke, H., et al. "Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania." *Aging Male* 13.4 (2010): 247–57. DOI: 10.3109/13685538.2010.487553
- Ruige, J.B. "Does low testosterone affect adaptive properties of adipose tissue in obese men?" *Arch Physiol Biochem* 117.1 (2011): 18–22. DOI: 10.3109/13813455.2010.525239
- Larsen, S.H., Wagner, G., Heitmann, B.L. "Sexual function and obesity." *Int J Obes (Lond)* 31.8 (2007): 1189–98. DOI: 10.1038/sj.jco.0803604
- Lima, N., Cavaliere, H., Knobel, M., et al. "Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat." *Int J Obes Relat Metab Disord* 24.11 (2000): 1433–7. DOI: 10.1038/sj.jco.0801406
- Vermeulen, A., Kaufman, J.M., Deslypere, J.P., Thomas, G. "Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men." *J Clin Endocrinol Metab* 76.5 (1993): 1140–6. DOI: 10.1210/jcem.76.5.8496304
- Kapoor, D., Aldred, H., Clark, S., et al. "Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity." *Diabetes Care* 30 (2007): 911–7.
- Grossmann, M., Thomas, M.C., Panagiotopoulos, S., et al. "Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* 93.5 (2008): 1834–40. DOI: 10.1210/jc.2007-2177
- Vermeulen, A., Kaufman, J.M., Goemaere, S., van Pottelberg, I. "Estradiol in elderly men." *Aging Male* 5.2 (2002): 98–102.
- Dhindsa, S., Furlanetto, R., Vora, M., et al. "Low estradiol concentrations in men with subnormal testosterone concentrations and type 2 diabetes." *Diabetes Care* 34.8 (2011): 1854–9. DOI: 10.2337/dc11-0208
- Tajar, A., Forti, G., O'Neill, T.W., et al. "Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study." *J Clin Endocrinol Metab* 95.4 (2010): 1810–8. DOI: 10.1210/jc.2009-1796
- Baccetti, B., La Marca, A., Piomboni, P., et al. "Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality." *Hum Reprod* 17.10 (2002): 2673–7. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2673
- Corona, G., Monami, M., Rastrelli, G., et al. "Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study." *J Sex Med* 8.1 (2011): 272–83. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x
- Huhtaniemi, I. "Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment." *Asian J Androl* 16.2 (2014): 192–202. DOI: 10.4103/1008-682X.122336
- Kapoor, D., Goodwin, E., Channer, K.S., Jones, T.H. "Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes." *Eur J Endocrinol* 154.6 (2006): 899–906. DOI: 10.1530/eje.1.02166
- Channer, K., Dumas, C. "Prospective evaluation of the effects of testosterone therapy in hypogonadal men with type 2 diabetes or metabolic syndrome: demographic analysis of TIMES2 study." *Diabetes Vasc Dis Res* 4 (2007): 164.
- Bhattacharya, R.K., Khera, M., Blick, G., et al. "Effect of 12 months of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome components in hypogonadal men: data from the Testim Registry in the US (TRISUS)." *BMC Endocrinol Disord* 11 (2011): 18. DOI: 10.1186/1472-6823-11-18
- Svartberg, J., Aegle, I., Figenschau, Y., et al. "Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip." *Int J Impot Res* 20.4 (2008): 378–87. DOI: 10.1038/ijir.2008.19
- Saad, F., Aversa, A., Isidori, A.M., Gooren, L.J. "Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review." *Curr Diabetes Rev* 8.2 (2012): 131–43. DOI: 10.2174/15733991299424573
- Wu, F.C., Tajar, A., Beynon, J.M., et al. "Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men." *N Engl J Med* 363.2 (2010): 123–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101
- Corona, G., Giorda, C.B., Cucinotta, D., et al. "Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors." *J Sex Med* 11.8 (2014): 2065–73. DOI: 10.1111/jsm.12601
- Selvin, E., Feinleib, M., Zhang, L., et al. "Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)." *Diabetes Care* 30.2 (2007): 234–8. DOI: 10.2337/dc06-1579
- Zohdy, W., Kamal, E.E., Ibrahim, Y. "Androgen deficiency and abnormal penile duplex parameters in obese men with erectile dysfunction." *J Sex Med* 4.3 (2007): 797–808. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00499

ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДЕФІЦИТУ ТЕСТОСТЕРОНУ В ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ

Є.В. Лучицький, д. мед. н., професор, завідувач відділу репродуктивної ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 Г.А. Зубкова, к. біол. н., головний науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 В.М. Рибальченко, старший науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 В.Є. Лучицький, д. мед. н., відповідний науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
 І.І. Складанна, науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: дослідити вплив тестостеронзамісної терапії та інгібіторів ароматази на стан андрогенного забезпечення в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) з ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 38 чоловіків віком від 37 до 62 років із ЦД-2 та ожирінням (основна група) і 82 практично здорових чоловіків (контрольна група). У крові імуноферментним методом визначали концентрацію лутенізуючого гормону (ЛГ), загальний тестостерон (Тзаг), естрадіол (Е₂). Концентрацію Т нижче від 8,0 нмоль/л розцінювали як ознаку гіпогонадизму, критерієм гіперестрогенемії вважали підвищення рівня Е₂ понад 46 пг/мл. Критерієм ожиріння вважали індекс маси тіла > 30 кг/м². **Результати.** Середній рівень Тзаг у сироватці крові був вірогідно нижчим порівняно з показником контрольної групи. Середні рівні Е₂ у пацієнтів основної групи не відрізнялися від аналогічних показників у контрольній групі. Визначення середніх рівнів ЛГ у чоловіків основної групи засвідчило відсутність вірогідної різниці порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Коефіцієнт Тзаг/Е₂ був нижчим у чоловіків із ЦД-2 та ожирінням, але ця різниця не досягала статистичної значущості. Обчислення коефіцієнта Тзаг/ЛГ, який характеризує дію ендогенного ЛГ на андрогенпродукувальну функцію яєчок, засвідчило вірогідне зниження цього показника в основній групі порівняно з контрольною. Застосування замісної терапії тестостероном вірогідно підвищувало (p < 0,05) середні рівні Т в крові. У динаміці замісної терапії тестостероном середні рівні Е₂ зросли, однак не виходили за верхню межу нормальних коливань для дорослих чоловіків. Застосування летрозолу в дозі 1,25 мг 1 раз на добу через день протягом 3 місяців мало позитивний ефект. Рівні Е₂ знижувалися від 30 до 60%, що супроводжувалося зростанням концентрації Т в 1,5–6,5 раза порівняно з вихідними показниками.

Висновки. ЦД-2 та ожиріння – чинники розвитку синдрому дефіциту Т у чоловіків. Перспективним напрямом для досліджень є застосування інгібіторів ароматази в чоловіків із ЦД-2, ожирінням і синдромом дефіциту Т, спричиненого гіперестрогенемією.

Ключові слова: цукровий діабет, тестостерон, інгібітор ароматази, чоловіки.

TREATMENT OF TESTOSTERONE DEFICIENCY SYNDROME IN OBESE MEN WITH TYPE 2 DIABETES

Y.V. Luchytskyi, MD, professor, head of the Department of Reproductive Endocrinology, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 H.A. Zubkova, PhD, chief researcher, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 V.M. Rybalchenko, senior researcher, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 V.Y. Luchytskyi, MD, leading researcher, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv
 I.I. Skladanna, research fellow, SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Objective: to study the effect of testosterone replacement therapy and aromatase inhibitors on the state of androgen supply in men with type 2 diabetes mellitus (DM-2) with obesity.

Materials and methods. We examined 38 men aged 37 to 62 years with DM-2 and obesity (main group) and 82 practically healthy men (control group). Blood concentration of luteinizing hormone (LH), total testosterone (Ttot), estradiol (E₂) was determined by enzyme immunoassay. T concentration below 8.0 nmol/l was regarded as a sign of hypogonadism, the criterion for hyperestrogenemia was an increase of E₂ level over 46 pg/ml. The criterion for obesity was a body mass index > 30 kg/m².

Results. The average serum level of Ttot was significantly reduced compared to the control group. The average levels of E₂ in patients of the main group did not differ from the control group. Determination of the average LH levels in the main group showed no probable difference compared to the same indicators in the control group. The Ttot/E₂ ratio was lower in men with DM-2 and obesity, but this difference did not reach statistical significance. The Ttot/LH coefficient, which characterizes the effect of endogenous LH on the androgen-producing function of the testicles, was significantly decreased in the main group compared to the control group.

Testosterone replacement therapy significantly increased (p < 0.05) the mean blood levels of T. The average E₂ levels increased in the dynamics of this therapy, but did not go beyond the normal range for adult men. Letrozole 1.25 mg 1 time per day every other day for 3 months had a positive effect. The E₂ levels decreased from 30 to 60%, which was accompanied by an increase of the T concentration by 1.5–6.5 times compared with the baseline levels.

Conclusions. DM-2 and obesity are factors in the development of testosterone deficiency syndrome in men. A promising area for research is the use of aromatase inhibitors in men with DM-2, obesity, and testosterone deficiency syndrome caused by hyperestrogenemia.

Keywords: diabetes mellitus, testosterone, aromatase inhibitor, men.