

**ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

ПРОЕКТ

**Тестостерона ундеканоат в терапии андрогенодефицита при сахарном
диабете 2 типа**

Русакова Надежда Александровна

Владивосток - 2014

Соответствие проекта тематике заявленной научной платформы

В исследовании рассматривается одна из важнейших проблем эндокринологии – синдром возрастного дефицита андрогенов. Исследователи предпринимают попытку решения данной проблемы с использованием обоснованных фармакологических подходов.

Актуальность исследования

Сахарный диабет является, как известно, междисциплинарной проблемой, для решения которой привлекаются специалисты врачи различных специальностей. Очерченный круг проблем со здоровьем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) непрерывно расширяется по мере накопления научных и практических данных. Так, в течение последних десятилетий возрастной андрогенный дефицит будоражит умы исследователей всего мира. Это связано как с высокой распространенностью данного состояния ввиду глобального старения населения Земли [2], так и со сложными патогенетическими взаимодействиями дефицита тестостерона с различными патологическими состояниями, включая СД2 [1]. Так, в ряде исследований отмечается тенденция к снижению уровня тестостерона у больных СД [7, 10], а в исследовании TELECOM была выявлена четкая отрицательная связь между уровнями тестостерона и инсулина [12].

Вместе с тем, многие исследователи продемонстрировали результаты более чем 10-летнего опыта назначения андрогенной заместительной терапии у мужчин в разных возрастных группах [8]. Нормализация уровня тестостерона под воздействием заместительной терапии продемонстрировала снижение массы тела, увеличение либидо и эректильной функции [6].

Для лечения дефицита андрогенов существует довольно богатый выбор препаратов тестостерона. Основными различиями между ними являются особенности их фармакокинетики, а также спектр фармакодинамической активности [5]. Вместе с тем фокус внимания многих врачей привлекают

препараты с пролонгированным типом действия, отсутствием пиков концентрации тестостерона в течение периода лечения. К таким препаратам по праву можно отнести тестостерона ундеканат (ТУ, Небидо, Bayer Schering Pharma).

Целью данной работы является демонстрация опыта применения терапии дефицита андрогенов у пациентов с СД2 препаратом тестостерона пролонгированной формы.

Научный коллектив

Русакова Надежда Александровна – врач-эндокринолог, аспирант, кафедра факультетской терапии.

Сильванович Кристина Игоревна – студент 4 курса педиатрического факультета.

Кабалык Максим Александрович – ассистент кафедры факультетской терапии.

Инновационность

Проведено обследование 20 мужчин с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с дефицитом андрогенов. Андрогенодефицит оценивали по шкале Aging Male's Symptoms – AMS [9] (средний возраст $65,6 \pm 7,1$ лет, средний балл по AMS $48,2 \pm 12,6$). Все пациенты получали заместительную гормональную терапию тестостерона ундеканатом (ТУ, Небидо, Bayer Schering Pharma). В исследование не включали лиц с декомпенсированными соматическими заболеваниями, любыми формами онкологических заболеваний и предраковых состояний, имеющих патологию гемостаза и заболевания крови, а также лиц получавших ранее терапию препаратами тестостерона.

Всем пациентам было выполнено клиническое обследование: сбор анамнеза и сведений о сопутствующих заболеваниях, оценка объективного статуса, комплексное клинико-лабораторное обследование, включая измерение уровней простатического специфического антигена, общего и свободного

тестостерона, глобулина связывающего, половые стероиды (ГСПС), а также ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и предстательной железы. Кроме того все пациенты заполняли анкету AMS, позволяющую произвести количественную оценку симптомов возрастного дефицита андрогенов. Для интерпретации результатов комплексного обследования были использованы рекомендации Европейского общества урологов [11].

Лечение ТУ проводили исходно, через 12 и 24 недели по 1 гр. внутримышечно, согласно инструкции по применению. Общая продолжительность наблюдения составила 30 недель. Всем мужчинам проводилась стандартная терапия имеющихся соматических заболеваний.

Обследование и лечение осуществлялось после подписания пациентами добровольного информированного согласия, согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол данного исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Фактические данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения. Для оценки независимых групп оценка статистической значимости различий проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и χ^2 . Для зависимых групп использовался критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. На фоне терапии ТУ у пациентов наблюдалась положительная динамика тяжести клинической симптоматики андрогенного дефицита, оцененного по AMS. Так, через 30 недель наблюдения средний балл по AMS составил $31,0 \pm 9,4$ против исходного $48,2 \pm 12,6$ ($p < 0,05$). Положительная динамика лабораторных показателей дефицита андрогенов, оцененная по уровням свободного и общего тестостерона, ГСПС также продемонстрировала статистически значимые различия (табл. 1). На фоне терапии ТУ отмечалось повышение уровня общего и свободного тестостерона, снижение глобулина, связывающего половые стероиды, что было расценено как достижение целей лечения.

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей андрогенного статуса на фоне лечения ТУ

Показатель	Исходно	Через 18 недель	Через 30 недель
Тестостерон общий, нмоль/л	7,9±1,7	11,7±1,9	13,7±2,6*
Тестостерон свободный, нмоль/л	137,9±10,9	195,8±18,7	290,3±26,5*
ГСПС, нмоль/л	41,6±5,2	31,8±6,1	32,6±4,8*

* разница с показателями «исходно» статистически значима ($p<0,05$)

Влияние терапии ТУ на показатели липидного спектра характеризовалось статистически значимым снижением общего холестерина, триглицеридов, как показано в таблице 2. Данный факт позволяет судить о положительном влиянии заместительной терапии пролонгированным препаратом тестостерона на системный липидный обмен. Важным наблюдением было и снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), особенно у пациентов с СД2. У исследуемых отмечали снижение индекса массы тела, в среднем на 4,4 кг/м², что также характеризовалось статистически значимыми различиями, что подтверждает общую парадигму влияния тестостерона на продукцию лептина – ключевого участника метаболического синдрома.

Таблица 2

Динамика индекса массы тела и некоторых лабораторных показателей на фоне терапии ТУ

Показатель	Исходно	Через 18 недель	Через 30 недель
Общий холестерин, ммоль/л	7,1±2,0	6,0±1,2	5,7±0,9*
Триглицериды, ммоль/л	3,0±1,2	2,3±1,2	1,9±0,4*
HbA1c, %	9,3±0,8	7,1±0,4	6,9±0,3*
Индекс массы тела, кг/м ²	34,4±6,2	34,2±6,7	30,0±3,7*

* разница с показателями «исходно» статистически значима ($p<0,05$)

У всех пациентов отмечено улучшение сексуальной активности, повышение либидо. Вместе с тем на фоне терапии ТУ не было отмечено

супрафизиологических пиковых концентраций тестостерона в течение всего периода наблюдения. Нами не было отмечено не одного случая непереносимости или какой-либо иной негативной реакции организма на ТУ, которые бы потребовали его отмены.

Принимая во внимание факт, что все пациенты получали лечение соматических заболеваний до начала терапии, оценить влияние ТУ на их течение, эффективность терапии не представлялось возможным.

Обсуждение полученных результатов. Проведенное исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость ТУ в лечении дефицита андрогенов у пациентов с СД2. Эти данные согласуются с результатами многоцентрового международного исследования применения ТУ в ежедневной клинической практике [14]. Более того, наши данные демонстрируют более лучшую переносимость препарата, в то время как в исследовании Zitzmann M. и соавт. нежелательные явления были зарегистрированы в 11,7% случаев [14].

Ключевым проявлением возрастного гипогонадизма является депрессия уровней тестостерона, что имеет известные клинко-патогенетические параллели. Мы наблюдали повышение уровней общего и свободного тестостерона, что также согласуется с основной парадигмой лечения пролонгированными формами тестостерона, в том числе ТУ [1].

В последние годы все большее внимание уделяется роли дефицита андрогенов в патогенезе ожирения и развития СД 2 у мужчин. Немаловажно, что к гипогонадизму может приводить и само висцеральное ожирение [3]. Так, в исследовании Tromsø при обследовании 1548 мужчин была обнаружена обратная корреляция между окружностью талии и уровнем общего и свободного тестостерона, причем у всех мужчин, у которых окружность талии превышала 102 см, уровень тестостерона был ниже нормальных значений [13]. Результаты наших наблюдений демонстрируют, что повышение уровня тестостерона на фоне терапии ТУ приводит к снижению индекса массы тела у пациентов с СД2.

Применение ТУ приводит к улучшению липидного спектра крови, о чём свидетельствует статистически значимое снижение уровней общего холестерина и триглицеридов на фоне трёх кратного введения препарата. Эти данные согласуются с результатами других исследований [4]. Важность данного факта подчёркивается известными механизмами развития атеросклероза при СД2, как свидетельство важности коррекции андрогенодефицита у данной группы пациентов.

Важным является тот факт, что свойства ТУ идентичны фармакологическому действию нативного тестостерона [13]. Повторные инъекции ТУ способствуют постепенному росту общего тестостерона в пределах физиологических значений.

Выводы.

1. Для лечения андрогенного дефицита у больных СД 2 типа может с успехом применяться препарат ТУ. Он позитивно влияет на липидный спектр, массу тела, компенсацию СД и сексуальную функцию.
3. Очевидно, что терапия препаратами тестостерона должна проводиться совместно со средствами компенсации углеводного обмена.
4. Терапия ТУ не приводит к развитию тяжелых побочных эффектов. Терапия ТУ хорошо переносится пациентами с СД2, влияя на их триггерные точки заболевания, содействуя снижению массы тела, улучшению липидного и углеводного спектров.

Список литературы

1. Дедов И.И. Применение пролонгированного препарата тестостерона ундеканоата при синдроме гипогонадизма и его осложнениях у мужчин / И.И. Дедов, Д.Г. Курбатов, Р.В. Роживанов, А.Е. Лепетухин, С.А. Дубский, Н.П. Гончаров // Урология. – 2011. – №6. – С.54–61.
2. Кабалык М.А. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе / М.А. Кабалык, А.И. Дубиков, Т.Ю. Петрикеева, А.А. Карабцов, И.И. Кузьмин, А.В. Череповский // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. -№1. – С .70-74.
3. Калинин С.Ю., Роживанов Р.В. Особенности лечения мужчин с ожирением // Ожирение и метаболизм. 2005. - №3. – С.39–42.
4. Роживанов Р.В. Опыт применения пролонгированного препарата тестостерона ундеканоата при гипогонадизме, ожирении и метаболическом синдроме у мужчин // Ожирение и метаболизм. 2012. – Т.4. - №33. – С.10-13.
5. Basaria S. Male hypogonadism // Lancet. 2014. – Vol.383. - №9924. – P.50-63.
6. Cunningham G.R. Management of male aging: which testosterone replacement therapy should be used? // The Aging Male. 2000. №3. – P.203–209.
7. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2004. – Vol.89. - №11. P.5462–5468.
8. Finley M.R., Curruthers M.E. Androgens, the prostate and safety of testosterone treatment // The Aging Male. 2006. – Vol.9. - №1. – P.4.
9. Heinemann L.A.J. New ‘Aging Male’s Symptoms’ (AMS) Rating Scale / L.A.J. Heinemann, T. Zimmermann, A. Vermeulen // Thiel The Aging Male. 1999. - №2. – P.105-114.
10. Morley J.E. The elderly type 2 diabetic patient: special considerations // Diabet. Med. 1998. - №15. – P.41–46.

11. Neischlag E., Swerdloff R., Behre H.M. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur. Urol. 2005. – Vol. 148. - №1. – P.1-4.

12. Simon D., Charles M.A., Nahoul K. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. – Vol.82. - №2. – P.682–685.

13. Svartberg J. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men // The Tromsø study. Europ. J. Epidemiol. 2004. – Vol.19. - №7. – P.57–63.

14. Zitzmann M. A Study on the tolerability and Effectiveness of Injectable Testosterone Undecanoate for the Treatment of Male Hypogonadism in a Worldwide Sample of 1,438 Men / M. Zitzmann, A. Mattern, J. Hanisch, L. Gooren, H. Jones, M. Maggi // J. Sex. Med. 2012. - №19. – P.63-71.