

УДК 616.441-008.64:616.693/.694

DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154851

Крицький Т.І.

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Вплив гіпотиреозу в чоловіків на андрогенну функцію

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):730-733. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154851

Резюме. Актуальність. Результати сучасних досліджень вказують на роль тиреоїдних гормонів, метаболічного дисбалансу, психічного стресу в підтриманні загального й гормонального гомеостазу організму. У той же час взаємодія тиреоїдних і статевих гормонів при гіпотиреозі в чоловіків залишається предметом дискусій. **Мета:** вивчити частоту клінічних і лабораторних ознак андрогенного дефіциту, а також вплив недостатнього рівня тиреоїдних гормонів на андрогенну функцію в чоловіків із гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 55 чоловіків із первинним гіпотиреозом віком від 36 до 60 років, а також 25 практично здорових чоловіків. **Результати.** У хворих на гіпотиреоз спостерігалось вірогідне зниження вмісту глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), загального тестостерону, а також вільного й біодоступного тестостерону порівняно зі здоровими чоловіками. У хворих на гіпотиреоз сироваткова концентрація вільного тироксину позитивно корелює із ГЗСГ. Виявлені негативні кореляції середнього ступеня вираженості між ГЗСГ і вільним і біодоступним тестостероном. **Висновки.** У чоловіків середнього віку з гіпотиреозом рекомендується визначення вмісту андрогенів в крові для виявлення синдрому андрогенного дефіциту.

Ключові слова: гіпотиреоз; андрогенний дефіцит; тестостерон; глобулін, що зв'язує статеві гормони

Вступ

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідають одне з провідних місць у структурі всіх ендокринопатій [1, 2]. Останніми роками відзначається ріст захворюваності на тиреоїдну патологію, у тому числі в чоловіків [3]. Активний скринінг патології ЩЗ у регіонах йодного дефіциту й радіонуклідного забруднення, упровадження ультразвукового методу дослідження й пункційної біопсії, лабораторно-гормональні дані істотно збільшили виявлення цієї патології. Добре відомо, що метаболічні зрушення, які виникають при недостатньому вмісті тиреоїдних гормонів в організмі, призводять до змін морфологічного й функціонального стану багатьох органів і систем, у тому числі статевої системи [4, 5].

Представники різних медичних спеціальностей виявляють великий інтерес до вивчення вікового дефіциту андрогенів у чоловіків. Згідно з визначенням, синдром дефіциту тестостерону пов'язаний зі збільшенням віку чоловіків, це синдром, який проявляється клінічними симптомами й біохіміч-

ними ознаками зниження рівня тестостерону нижче від референтних значень [6]. Відомо, що після 30-річного віку в чоловіків спостерігається поступове (приблизно на 1–3 % на рік) зниження рівнів загального й вільного тестостерону в крові з підвищенням вірогідності появи клінічних ознак андрогенного дефіциту [7].

Терміни розвитку й вираженість симптомів залежать від індивідуальних особливостей секреції й метаболізму тестостерону [8]. Одночасно зі зростанням частоти гіпотиреозу в чоловіків спостерігається прогресивне зростання захворюваності на серцево-судинну патологію, а один із загальних патофізіологічних механізмів пов'язаний із дефіцитом чоловічих статевих гормонів (андрогенний дефіцит), що претендує на роль нового важливого компонента метаболічного синдрому в чоловіків [9].

Патогенез сексуальних розладів, основну роль у яких відіграють андрогенні дисфункції в чоловіків, які страждають від гіпотиреозу, надзвичайно складний і не повністю з'ясований. Результати

сучасних досліджень вказують на роль тиреоїдних гормонів, метаболічного дисбалансу, психічного стресу у підтриманні загального й гормонального гомеостазу організму. Дані літератури, присвяченої вивченню патогенезу статевих розладів, нерідко суперечливі, а відсутність загальноприйнятого підходу, комплексного обстеження не дає чіткого уявлення про характер порушень, пов'язаних зі статевими гормонами, у тому числі у взаємозв'язку з тиреоїдними гормонами. Вивчення цих питань дозволить виробити диференційований підхід до профілактики й лікування статевих порушень при гіпотиреозі в чоловіків.

Мета дослідження: вивчити частоту клінічних і лабораторних ознак андрогенного дефіциту, а також вплив недостатнього рівня тиреоїдних гормонів на андрогенну функцію в чоловіків із гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося в ендокринологічному відділенні Університетської лікарні м. Тернопіль. Під спостереженням перебувало 55 чоловіків із первинним гіпотиреозом віком від 36 до 60 років, а також 25 практично здорових чоловіків, які сформували контрольну групу. Діагноз гіпотиреозу ґрунтувався на характерних клінічних симптомах і результатах гормонального дослідження. Пацієнти отримували замісну терапію препаратами левотироксину в індивідуально підібраних дозах.

Для характеристики андрогенного статусу в пацієнтів оцінювали вміст у крові імуноферментним методом тиреотропного гормону (ТТГ; референтний інтервал 0,3–4,0 мМО/мл), загального тестостерону (нормативні величини — понад 12,0 нмоль/л), а також глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ, нормативні величини 13–71 нмоль/л). Для цього використовували набори для імуноферментного аналізу фірми «Вектор-Бест» (Російська Федерація). Дослідження проводилось за допомогою імунологічного аналізатора Multiskan FC.

Концентрацію тестостерону нижче від 8,0 нмоль/л розцінювали як ознаку тотального гіпогонадізму, 8,0–12,0 нмоль/л — як ознаку часткової андрогенної недостатності згідно з рекомендаціями ISSAM [10]. Тестостерон циркулює в крові у формі трьох основних фракцій: вільний тестостерон (2–3 %), зв'язаний з альбуміном (20–40 %), сильно зв'язаний із ГЗСГ (60–80 %) [11]. Тестостерон вільний і тестостерон, зв'язаний з альбуміном, належать до біологічно активних і формують біодоступний тестосте-

рон. Визначення вільного тестостерону проводили розрахунковим методом із використанням спеціального калькулятора на веб-сайті Міжнародного товариства з вивчення проблем чоловіків похилого віку ISSAM (www.issam.ch; нормативні величини — понад 0,250 нмоль/л).

Усім обстеженим проводили загальноклінічний огляд із вимірюванням антропометричних показників і визначенням індексу маси тіла. Стан компенсації гіпотиреозу встановлювали за результатами спільного огляду з лікарями-ендокринологами.

Критерії виключення хворих з дослідження: наявність супутніх інфекційних і онкологічних захворювань на момент обстеження; наявність природжених захворювань, що супроводжуються гіпогонадізмом; прийом інгібіторів 5-альфа-редуктази і препаратів тестостерону за останні 6 місяців.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Statistica 7.0 (StatSoft, США). Величини досліджених показників подані у вигляді середніх величин і їх стандартної помилки ($M \pm m$). Для порівняльного аналізу кількісних значень ознак використовували критерій Манна — Уїтні, при порівнянні частотних характеристик застосовували критерій χ^2 або точний критерій Фішера. Міжгрупові відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Проведена клінічна й гормональна характеристика пацієнтів з гіпотиреозом порівняно із здоровими чоловіками. При дослідженні вмісту тиреоїдних гормонів виявлено підвищення концентрації ТТГ у групі чоловіків із гіпотиреозом при зниженні тиреоїдних гормонів, що відповідає гормональній характеристиці цих захворювань. Носійство антитіл до тиреоїдної пероксидази також було більш вираженим у хворих чоловіків порівняно зі здоровими чоловіками.

Порівняльна характеристика вмісту статевих гормонів в крові в осіб обстежених груп подана в табл. 1.

У хворих на гіпотиреоз спостерігалось вірогідне зниження вмісту ГЗСГ, загального тестостерону, а також вільного й біодоступного тестостерону порівняно зі здоровими чоловіками. Концентрація ГЗСГ була зниженою в чоловіків із гіпотиреозом порівняно з контрольною групою.

При оцінці вмісту ліпідів у пацієнтів обстежених груп виявлено вірогідне підвищення рівня за-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика вмісту статевих гормонів у крові в осіб обстежених груп

Параметри	Групи		P
	Гіпотиреоз (n = 55)	Контрольна (n = 20)	
Загальний тестостерон, нмоль/л	11,64 [9,6; 15,9]	23,17 [19,3; 31,5]	< 0,001
Вільний тестостерон, пмоль/л	20,6 [17,2; 24,1]	44,9 [37,5; 48,3]	< 0,001
Біодоступний тестостерон, нмоль/л	6,8 [5,6; 8,0]	13,4 [12,4; 15,1]	< 0,001
ГЗСГ, нмоль/л	37,3 [31,4; 49,3]	48,6 [42,4; 62,1]	< 0,05

гального холестерину в крові чоловіків із гіпотиреозом порівняно з чоловіками контрольної групи ($p = 0,008$) і підвищення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності в пацієнтів з гіпотиреозом ($p = 0,0032$) порівняно зі здоровими. При цьому рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності був вірогідно знижений у пацієнтів із гіпотиреозом ($p = 0,003$) порівняно з чоловіками контрольної групи.

Шляхом кореляційного аналізу нами вивчено взаємозв'язок вмісту тиреоїдних і статевих гормонів у чоловіків із гіпотиреозом. У групі здорових осіб виявлена незначна кількість взаємозв'язків тиреоїдних і статевих гормонів. Так, встановлені позитивні кореляції середньої сили між вільним тироксином і ГЗСГ.

У хворих на гіпотиреоз сироваткова концентрація вільного тироксину позитивно корелює з ГЗСГ. Виявлені негативні кореляції середнього ступеня вираженості між ГЗСГ і вільним і біодоступним тестостероном. Як бачимо, в усіх групах обстежених вміст вільного тироксину позитивно корелює з ГЗСГ.

У групі хворих на гіпотиреоз вміст загального тестостерону, нижчий від референсних значень, був виявлений у 32 (58,2 %) чоловіків. Серед здорових чоловіків зниження вмісту тестостерону не відзначалося. У пацієнтів із гіпотиреозом при зниженні рівня тестостерону спостерігалися відмінності, характерні для цілої групи, а також були певні особливості всередині групи. Тому ми розподілили пацієнтів за клінічною й гормональною характеристикою на дві підгрупи: з рівнем тестостерону в межах референсних значень і рівнем тестостерону нижче від норми, які порівняли між собою й контрольною групою.

За результатами дослідження рівня статевих гормонів у хворих на гіпотиреоз в підгрупі зі зниженим рівнем тестостерону виявлено вірогідне зниження концентрації загального ($p = 0,002$), вільного ($p = 0,0001$), біодоступного ($p = 0,0001$) тестостерону й статистично значиме підвищення вмісту ГЗСГ ($p = 0,02$). За антропометричними даними відмінностей в підгрупах порівняння не виявлено.

Обговорення

Гіпотиреоз — одне з найчастіших захворювань ЩЗ: його поширеність, за даними різних досліджень, становить від 0,2 до 2 %. Щорічна захворюваність на первинний гіпотиреоз сягає 3,5 на 1 тис. жінок і 0,6 — на 1 тис. чоловіків. У віковій популяції понад 60 років гіпотиреоз виявляють у 6–12 % випадків, частіше в жінок [12, 13].

Результати дослідження андрогенної функції чоловіків із гіпотиреозом дозволяють розширити існуючі уявлення про взаємозв'язок тиреоїдних і статевих гормонів. Можливо, стан гіпотиреозу сприяв більш ранньому прояву андрогенного дефіциту в схильних до нього чоловіків. Однак середній вік пацієнтів, які взяли участь у нашому дослідженні, становив 42–43 роки, а стан андропаузи, на

думку спеціалістів у галузі вивчення андрогенного дефіциту, відзначається у чоловіків із середнім віком 60 років [14].

Порушення функції ЩЗ можна розглядати як чинник, що впливає на андрогенну функцію гонад у чоловіків. За даними результатів дослідників [15], комбінована терапія в чоловіків із порушеннями функції ЩЗ і андрогенним дефіцитом дозволяє рекомендувати її для відновлення функції ЩЗ і андрогенної функції. Домінуючим залишається застосування препаратів тестостерону з моменту діагностики андрогенного дефіциту, коли призначення такої терапії найбільш ефективно [16].

Отже, наші результати показують, що андрогенна функція гонад у чоловіків знижується за наявності гіпотиреозу.

Перспективою подальших досліджень можна вважати вивчення ефективності препаратів тестостерону в лікуванні таких хворих.

Висновки

1. У чоловіків із гіпотиреозом показники вмісту статевих гормонів в крові відрізняються від таких у здорових чоловіків. У хворих на гіпотиреоз встановлено вірогідне зниження вмісту ГЗСГ, загального тестостерону, а також вільного й біодоступного тестостерону порівняно зі здоровими чоловіками.

2. У чоловіків з нормальною й зниженою функцією ЩЗ встановлено спільне й відмінне щодо взаємозв'язків статевих і тиреоїдних гормонів. Визначені позитивні взаємозв'язки вільного тироксину із ГЗСГ, незалежні від функції ЩЗ. У хворих на гіпотиреоз визначалися вірогідні негативні взаємозв'язки ГЗСГ із тестостероном.

3. У чоловіків середнього віку з гіпотиреозом рекомендується визначення вмісту андрогенів у крові для виявлення синдрому андрогенного дефіциту.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002 Oct;12(10):839-47. doi: 10.1089/105072502761016458.
2. Birukova EV, Shinkin MV. Hypothyroidism: clinical picture, diagnostics, approaches to therapy. *Therapy*. 2017;(7):110-115. (in Russian).
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL.
4. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct;21(10):1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
5. Kubota S, Fujiwara M, Hagiwara H, et al. Multiple thyroid cysts may be a cause of hypothyroidism in patients with relatively

high iodine intake. *Thyroid*. 2010 Feb;20(2):205-8. doi: 10.1089/thy.2009.0264.

6. Brand J, Rovers M, Yeap B, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Jul 14;9(7):e100409. doi: 10.1371/journal.pone.0100409.

7. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study. *Aging Male*. 2012 Jun;15(2):96-102. doi: 10.3109/13685538.2011.631230.

8. Carson C, 3rd, Rosano G. Exogenous testosterone, cardiovascular events, and cardiovascular risk factors in elderly men: a review of trial data. *J Sex Med*. 2012 Jan;9(1):54-67. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02337.x.

9. Goodman N, Guay A, Dandona P, et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Testosterone and Cardiovascular Risk. *Endocr Pract*. 2015 Sep;21(9):1066-73. doi: 10.4158/EP14434.PS.

10. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male*. 2009 Mar;12(1):5-12. doi: 10.1080/13685530802389628.

11. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):911-7. doi: 10.2337/dc06-1426.

12. Wiersinga WM. Hypothyroidism and myxedema coma. In: Jameson JL, DeGroot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 6th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. 1607-1622 pp.

13. Iverson JF, Mariash CN. Optimal free thyroxine levels for thyroid hormone replacement in hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2008 Jul-Aug;14(5):550-5. doi: 10.4158/EP.14.5.550.

14. Jones T, Arver S, Behre H, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):828-37. doi: 10.2337/dc10-1233.

15. Morgentaler A, Feibus A, Baum N. Testosterone and cardiovascular disease – the controversy and the facts. *Postgrad Med*. 2015 Mar;127(2):159-65. doi: 10.1080/00325481.2015.996111.

16. Schooling C, Au Yeung S, Freeman G, Cowling B. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2013 Feb 28;11:57. doi: 10.1186/1741-7015-11-57.

Отримано 24.11.2018 ■

Крицкий Т.И.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, г. Тернополь, Украина

Влияние гипотиреоза у мужчин на андрогенную функцию

Резюме. Актуальность. Результаты современных исследований указывают на роль тиреоидных гормонов, метаболического дисбаланса, психического стресса в поддержании общего и гормонального гомеостаза организма. В то же время взаимодействие тиреоидных и половых гормонов при гипотиреозе у мужчин остается предметом дискуссий. **Цель:** изучить частоту клинических и лабораторных признаков андрогенного дефицита, а также влияние недостаточного уровня тиреоидных гормонов на андрогенную функцию у мужчин с гипотиреозом. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 55 мужчин с первичным гипотиреозом в возрасте от 36 до 60 лет, а также 25 практически здоровых мужчин. **Результаты.** У больных гипотиреозом наблю-

далось достоверное снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), общего тестостерона, а также свободного и биодоступного тестостерона по сравнению со здоровыми мужчинами. У больных гипотиреозом сывороточная концентрация свободного тироксина положительно коррелирует с ГСПГ. Выявлены отрицательные корреляции средней степени выраженности между ГСПГ и свободным и биодоступным тестостероном. **Выводы.** У мужчин среднего возраста с гипотиреозом рекомендуется определение содержания андрогенов в крови для выявления синдрома андрогенного дефицита.

Ключевые слова: гипотиреоз; андрогенный дефицит; тестостерон; глобулин, связывающий половые гормоны

T.I. Krytskyi

State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University", Ternopil, Ukraine

Influence of hypothyroidism in men on androgenic function

Abstract. Background. The results of modern researches specify the role of thyroid hormones, metabolic imbalance, psychological stress involved in the maintenance of general and hormonal homeostasis. At the same time, correlation between thyroid and sexual hormones in men with hypothyroidism remains controversial issue. Research purpose was to study the frequency of clinical and laboratory signs of androgenic deficiency, as well as the influence of insufficient level of thyroid hormones on the androgenic function in men with primary hypothyroidism. **Materials and methods.** Under a supervision, there were 55 men with primary hypothyroidism aged 36 to 60 years, and also 25 apparently healthy men. **Re-**

sults. Patients with hypothyroidism had a significant decrease in the concentration of sex hormone-binding globulin (SHBG), total testosterone, and also free and bioavailable testosterone compared to healthy men. In patients with hypothyroidism, the serum concentration of free thyroxine positively correlates with SHBG. Negative moderate correlations were detected between SHBG and free and bioavailable testosterone. **Conclusions.** For the middle-aged men with hypothyroidism, determination of androgen content is recommended to detect the syndrome of androgenic deficiency.

Keywords: hypothyroidism; androgen deficiency; testosterone; sex hormone-binding globulin