

# Сучасні погляди на віковий андрогенодефіцит у чоловіків

Є.В. Лучицький,  
В.Є. Лучицький

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** У статті наведено сучасні дані про роль андрогенодефіциту в розвитку вікових захворювань, підвищення рівня смертності в чоловіків і висвітлено проблемні питання замісної тестостеронотерапії.

**Ключові слова:** чоловік, тестостерон, гіпогонадизм, вік.

Вікове зниження продукції тестостерону є одним із патофізіологічних компонентів старіння, що спричиняє порушення всіх складових репродуктивної системи – яєчок, аденогіпофіза і нейрогормональної функції гіпоталамуса, і супроводжується структурно-функціональними змінами в багатьох органах і системах організму. Максимальні зміни відбуваються в тканинах-мішенях статевої системи, центральної нервової системи, м'язах і кістках.

Віковий, або пізній, гіпогонадизм – це пов'язаний із віком біохімічний синдром, який характеризується дефіцитом продукції андрогенів зі зменшенням чутливості рецепторів до андрогенів (або ж без нього), що супроводжується суттєвими змінами якості життя і несприятливим впливом на функціонування багатьох органів та систем організму [1]. Прогресуюче, залежне від віку падіння концентрації тестостерону спричиняє виражене зниження енергії, погіршення самопочуття, порушення статевої функції, ендокринні та метаболічні порушення. Віковий гіпогонадизм може призводити до вираженого погіршення якості життя, зменшення енергійності, дисгармонії між партнерами. Гіпогонадний стан проявляється психологіч-

ними, когнітивними, сексуальними і соматичними порушеннями. Нерідко в літніх чоловіків класичні симптоми гіпогонадизму часто замасковані супутніми захворюваннями. Пацієнти з віковим гіпогонадизмом можуть звертатися до лікарів різних спеціальностей: до терапевтів – із погіршенням самопочуття, «синдромом втоми», сексологів та урологів – з еректильною дисфункцією, травматологів – із переломами та остеопорозом, психологів та психіатрів – із депресією, ендокринологів та кардіологів – із метаболічним синдромом, оскільки на цей час у більшості чоловіків старших вікових груп діагностується від двох до кількох захворювань (коморбідних станів).

З підвищенням віку для рівня тестостерону (Т) у крові в чоловіків характерна значна варіабельність. Тим не менш, за даними тривалих популяційних досліджень встановлено, що відсоток чоловіків із субнормальними рівнями Т у крові (менше 12 нмоль/л) зростає з віком: близько 1% у чоловіків до 40 років, більше 20% – до 60 років і більше 40% – до 80 років [1, 2]. Пов'язане з віком погіршення продукції андрогенів класифікують як комбіновану дисфункцію центральної та периферичної ланок гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи. Тобто віковий гіпогонадизм проявляється зниженими або субнормальними рівнями Т і дещо зниженими, нормальними або підвищеними рівнями лютропіну (ЛГ) у крові. Тому клініч-

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна, e-mail: zdovado@ukr.net

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

на сутність цього синдрому може бути визначена як змішаний гіпогонадізм.

Ендокринна активність системи «гіпоталамус-гіпофіз-статеві залози» визначається її ієрархічною підпорядкованістю: периферична залоза забезпечує синтез і секрецію тестостерону, причому процес контролюється центральною ланкою системи, а система зворотного зв'язку забезпечує нервову та гормональну регуляцію і взаємозв'язок між ендокринними залозами.

Ступінь андрогенізації в чоловіків залежить від балансу між продукцією та утилізацією Т, чутливості рецептора, присутності кофакторів рецептора, пропорції біологічно активної фракції Т та його негеномними ефектами. Наразі переважна більшість досліджень були спрямовані на визначення концентрації Т у крові. Біологічну дію справляє вільний Т, рівень якого становить близько 2% від рівня загального Т. Вважають, що 50-80% загального Т зв'язані зі статеві-стероїди-зв'язувальним глобуліном (ССЗГ), а 20-50% – з альбуміном, причому альбумін має в 1000 разів нижчу афінність до Т, ніж глобулін. Встановлено, що зміни рівнів Т і ССЗГ є предикторами розвитку цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому. Проте роль ССЗГ у чоловічому організмі до кінця не з'ясована. При старінні рівні ССЗГ у чоловіків підвищуються. Рівень його зростає також при гіперестрогенемії, гіпертиреозі, цирозі печінки та знижується при ожирінні, гіперінсулінемії, нефротичному синдромі, гіпотиреозі.

Т впливає на перебіг метаболізму в кістках, м'язах, серцево-судинній системі та мозку. Дія Т опосередкована також його активними метаболітами – дигідротестостероном та естрадіолом.

Роль андрогенів у чоловічому організмі багатогранна і охоплює такі процеси:

- диференціацію статевих органів;
- статевий розвиток – стимуляція розвитку та діяльності зовнішніх і внутрішніх статевих залоз, формування вторинних статевих ознак;
- ініціацію, реініціацію та підтримання сперматогенезу;
- статеву функцію – лібідо, ерекція, еякуляція;
- анаболічну дію – ріст скелету, скелетних м'язів, затримка азоту, фосфору, калію;
- підвищення інсулінової чутливості, глюкозолерантності;
- зниження відкладання жиру, стимуляція ліполізу;
- сприяння формуванню нормальної архітектоніки сполучної тканини в підшкірній жировій клітковині;

- стимуляцію росту стовбурових клітин;
- стимуляцію експресії мітохондріальних генів, залучених до оксидативного фосфорилювання і мітохондріальної функції;
- судиннорозширювальну дію, яка є ендотелій-незалежною, через прямий вплив на клітини гладеньких м'язів кавернозних тіл статевого члена;
- психотропну дію на мозок, включно з підвищенням збудження (потягу, енергії), мотивації та покращанням настрою, лібідо, когнітивної функції, пам'яті.

Важлива закономірність старіння чоловіків – множинність патологічних процесів. Із віком у пацієнтів збільшується число захворювань. Низький рівень Т асоціюється з підвищеною поширеністю захворювань, які розвиваються в чоловіків старших вікових груп, та підвищеною їх смертністю [2, 3]. Встановлено зв'язок андрогенодефіциту з вісцерально-абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, дисліпідеміями, метаболічним синдромом у цілому, які є чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань. За даними Масачусетського дослідження старіння чоловіків (MMAS; спостереження за 3518 чоловіками протягом 17 років) було встановлено, що в чоловіків із низьким рівнем загального Т у крові вірогідність смертності від серцево-судинних захворювань та загальна смертність зростають майже у 2 рази, а смертність від онкозахворювань – у 3,3 рази порівняно з чоловіками з нормальним рівнем Т [2]. Подібні результати було отримано в дослідженні EPIC [4] при обстеженні 1489 чоловіків із серцево-судинними та онкозахворюваннями і 825 чоловіків без цих патологій. Базальні рівні загального Т обернено пропорційно корелювали зі всепричинною смертністю, серцево-судинними та онкозахворюваннями. Середні показники відношення обводу стегон до обводу талії, захворюваності на цукровий діабет, систолічного тиску, дисліпідемії були вірогідно вищими в чоловіків, які померли від серцево-судинних захворювань. Вірогідно більша тривалість життя спостерігалася в чоловіків, у яких рівень загального Т у крові був більше 8,7 нмоль/л.

Результати пізніших досліджень засвідчили зростання ризику смертності в чоловіків із рівнем Т у крові менше 8,0 нмоль/л на 68% порівняно з групою чоловіків із нормальним рівнем гормону [5]. Спостерігається позитивна кореляція між показниками вільного Т та ліпопротеїдів високої щільності і негативна – із фібриногеном, плазміногенним активатором інгібітора-1, інсу-

ліну в крові чоловіків із захворюваннями коронарних артерій [6]. Низькі рівні загального і вільного Т у крові обернено пропорційно корелювали з ураженням коронарних артерій у чоловіків незалежно від віку та вісцерального ожиріння. У чоловіків з ангиографічно доведеною хворобою коронарних артерій рівень Т у крові був нижчим порівняно з контролем, і спостерігалася вірогідна інверсивна кореляція між його рівнем та ступенем ураження артерій. Близько 25% чоловіків із підтвердженим ангиографічно ураженням коронарних артерій мали рівні загального Т у крові в межах нижньої границі нормальних коливань, а в 50% рівні гормону були нижчими 11,0 нмоль/л [1].

Проведеними нами дослідженнями встановлено, що в чоловіків із ЦД 2 типу частота дефіциту Т становила 43,5% [7]. Водночас у чоловіків із рівнями загального і вільного Т у крові в найменшій квартилі є 4-кратне перевищення випадків цукрового діабету порівняно з чоловіками з рівнями Т у першій квартилі [8].

У дослідженні А. Гомули [9] серед 1200 обстежених чоловіків із віковим гіпогонадизмом у 10% було виявлено цукровий діабет 2 типу.

Переконливі докази значення зниження рівня Т як чинника серцево-судинного ризику отримано при дослідженні 73196 чоловіків із раком передміхурової залози, лікованих методом андрогенної депривації [10]. Результати тривалого 10-річного спостереження за ними засвідчили підвищення ризику розвитку цукрового діабету 2 типу на 44%, ішемічної хвороби серця – на 16%, смертності від інфаркту міокарда – на 6%.

Вважають, що наявність захворювань у чоловіків старших вікових груп є більш важливим чинником падіння рівня андрогенів у літніх чоловіків.

Встановлено, що низький рівень Т у крові в чоловіків середнього віку є предиктором ризику розвитку в літніх чоловіків захворювань, які є складовими метаболічного синдрому, причому ризик розвитку абдомінального ожиріння в них зростає у 2,7 рази, цукрового діабету 2 типу – у 2,1 рази, артеріальної гіпертензії – у 1,8 рази, гіперліпідемії – у 1,5 рази порівняно з чоловіками з нормальною концентрацією Т у крові чоловіків [3]. Водночас, серед літніх чоловіків з абдомінальним ожирінням віковий гіпогонадизм діагностується в 52,4%, цукровий діабет 2 типу – у 50%, артеріальна гіпертензія – у 42,4%, гіперліпідемія – у 40,4% [3]. Тобто віковий гіпогонадизм протікає на тлі захворювань, асоційованих зі старінням, і водночас він сам створює преморбідну ситуацію. Більше

того, низький рівень Т є предиктором цукрового діабету 2 типу, вісцерально-абдомінального ожиріння, серцево-судинних захворювань.

Концентрація загального Т у чоловіків зменшується на 1,2%, а вільного Т – на 1,6% на рік, починаючи з 35-річного віку. Із віком зменшується об'єм яєчок та кількість клітин Лейдига – із 700 млн клітин у 20-річних до 200 млн у 80-річних. Разом із тим, абсолютні значення концентрації Т у літніх чоловіків нерідко перебувають в межах нормальних коливань, хоч вона суттєво знижується протягом життя. За даними MMAS, середня концентрація загального Т у крові в чоловіків 40-70 років дорівнює відповідно 23,0 та 16,0 нмоль/л, але внутрішньогрупове відхилення досягає 74% [11]. Зважаючи на широкий діапазон рівнів загального Т у крові в здорових чоловіків, при високих показниках рівня гормону в молодому віці субнормальний його рівень у літнього чоловіка може засвідчувати андрогенодефіцит. Отримані нами результати дослідження рівнів загального Т у крові в літніх чоловіків із цукровим діабетом 2 типу показали, що середній рівень Т у крові становить 10,2 нмоль/л [12]. Подібні результати отримано при обстеженні 1267 чоловіків 20-89-річного віку: в усіх вікових групах (за десятиліттями) середній рівень загального Т у крові перевищував 12,0 нмоль/л [13]. При обстеженні 2162 чоловіків на прийомі в лікарів первинної ланки дефіцит загального Т у крові (менше 10,5 нмоль/л) спостерігався в 39% пацієнтів, причому серед 45-54-річних таких було 34%, а серед 55-80-річних чоловіків – 50% [3]. Детальні дослідження частоти дефіциту Т (менше 12,0 нмоль/л) у чоловіків 20-89 рр. подекадно засвідчили залежне від віку зростання відсотка чоловіків з андрогенодефіцитом.

Діагноз андрогенної недостатності ґрунтується на ідентифікації її неспецифічних ознак через посередництво клінічної оцінки та даних лабораторного дослідження. У рекомендаціях міжнародних і європейських асоціацій, які займаються проблемами старіння чоловіків, нижня границя рівня загального Т є 8 нмоль/л, а вільного – 180 пмоль/л. Тому доцільність замісної тестостеронотерапії (ЗТТ) у чоловіків із симптомами гіпогонадизму та рівнем тестостерону в крові нижче 8 нмоль/л не викликає сумнівів. Пограничний низький рівень загального гормону і його вільної форми перебуває в межах 8-12 нмоль/л і 180-250 пмоль/л відповідно. У такому разі необхідно повторити гормональне дослідження через 2-3 тижні, а також детально проаналізувати симптоматику в цього пацієнта.

## КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За рівнів Т у крові нижче 12 нмоль/л і симптомів гіпогонадізму та/або статевих розладів замісна терапія є методом вибору.

Водночас проведені нещодавно дослідження в чоловіків 50-86-річного віку показали зростання частоти падіння лібідо та енергії в чоловіків із рівнями загального Т у крові менше 15,0 нмоль/л [14]. У деяких роботах вказують на доцільність ЗТТ у чоловіків з ішемічною хворобою серця при падінні рівня Т нижче 15 нмоль/л, оскільки в чоловіків зі зниженим рівнем Т спостерігається суттєве підвищення ризику смертності від серцево-судинних захворювань порівнянно з їх однолітками з нормальним рівнем гормону.

Необхідно пам'ятати, що гіпогонадізм є клінічним симптомокомплексом, який включає симптоми  $\pm$  ознаки, а також біохімічні докази тестостеронової недостатності, причому симптоми його, особливо в літніх чоловіків, є неспецифічними, а біохімічне тестування утруднене широкими коливаннями рівнів Т у здорових осіб, відмінностями в трактуванні нижньої межі нормальних коливань, використанням у лабораторіях для порівняння рівнів Т у молодих чоловіків в якості нормальних для всієї популяції чоловіків незалежно від віку. Лабораторна діагностика вікового гіпогонадізму залишається серйозною проблемою, оскільки немає чітких біохімічних критеріїв діагностики – стандартні рівні Т у крові відрізняються в різних аналітичних лабораторіях, а за даними дослідницьких лабораторій у США, показники нижньої границі нормальних величин гормону коливаються від 4,0 до 15,6 нмоль/л, тобто різниця становить 450% [15]. Немає чітких і переконливих даних стосовно величини порогових рівнів Т відносно віку чоловіків. Вважають, що з віком порогові величини Т підвищуються. Передбачають, що хоч у багатьох чоловіків старших вікових груп рівні гормону в крові перебувають у межах нормальних коливань, вони є недостатніми для нормального функціонування статевої системи [16].

Віковий гіпогонадізм є недодіагнованим станом, отже необхідні дослідження для розширення знань стосовно цієї патології та чіткої діагностики, оскільки симптоми є неспецифічними, а біохімічні тести утруднені для інтерпретації у випадках пограничних рівнів. Станом на 2009 р. дефіцит Т мають 16 млн чоловіків, а специфічну терапію отримують тільки близько 1% пацієнтів. У США діагностують та лікують гіпогонадізм лише в 1 з 20 осіб. Утруднена діагностика вікового гіпогонадізму зумовлена кількома обставинами: 1) пацієнти не можуть про-

фесійно оцінити своє здоров'я, оскільки вони можуть відчувати стриманість і збентеженість із приводу своїх симптомів через свій характер, або вони справедливо вірять, що їхній стан є наслідком старіння організму; 2) пацієнти можуть звернутися до свого лікаря з неспецифічними симптомами (втомлюваністю, відсутністю мотивації, тривожністю або депресією); 3) симптоми гіпогонадізму є неспецифічними й можуть спостерігатися при інших захворюваннях; 4) відсутність чітких біохімічних критеріїв вікового гіпогонадізму: якщо рівні Т незначно нижчі за нормальні, то це утруднює інтерпретацію; 5) має місце загальна відсутність клінічного усвідомлення вікового гіпогонадізму;

Центральне клінічне запитання – чи зниження рівнів андрогенів у літніх чоловіків, описане як віковий гіпогонадізм, проявляється фізіологічно? Клінічні докази такого стану в чоловіків із віковим гіпогонадізмом подібні до симптомів інших типів гіпогонадізму, а також до загальних симптомів старіння чоловіків. Встановлено, що старіння супроводжується зниженням фізіологічних, когнітивних і статевих функцій, тоді як охоплення й превалювання хронічних захворювань збільшує ці параметри, зростаючи з віком. Таким чином, із точки зору мультифакторної природи симптомів старіння, ефекти вікового гіпогонадізму не можуть бути легко визначені. Однак, докази відмінності від гіпогонадізму в чоловіків молодого віку передбачають діапазон андрогензалежних функцій, для яких несприятливі дії, спричинені віковим гіпогонадізмом, можуть бути допущені (очікувані). Зокрема, сприятливі ефекти ЗТТ при хворобах старіння забезпечують підтвердження суттєвої ролі андрогенів у симптоматології літніх чоловіків із віковим гіпогонадізмом. У літніх чоловіків із віковим гіпогонадізмом у результаті ЗТТ можуть покращуватися як ментальні, так і фізичні функції, а також спостерігатися покращання самопочуття, метаболічних параметрів, мінеральної щільності кісток, еритропоезу, композиції тіла. Більше того, замісна терапія може трансформувати життя людей, значно покращивши якість життя чоловіка та його сім'ї.

Таким чином, дані відносно асоціації вікового гіпогонадізму з клінічними показниками і симптомами в літніх чоловіків підтверджують його клінічне існування. Тим не менш, у багатьох роботах дані є якісно слабкими, а рівні андрогенів є тільки одним із багатьох чинників, що визначають симптоматологію в літніх чоловіків.

Клінічні спостереження свідчать, що чоло-



віки, які підтримують високий рівень статевої активності в молодому віці, зберігають таку тенденцію в середньому та літньому віці, і такий стереотип визначається типом статевої конституції. Водночас падіння рівнів концентрації Т у літніх чоловіків супроводжується зниженням лібідо, статевого збудження, еректильної функції та дедалі частішим розвитком захворювань, асоційованих зі старінням.

Стрімке збільшення чисельності літніх чоловіків у загальній популяції диктує необхідність створення умов для їх тривалої продуктивної діяльності та належної якості життя. Певний вклад у розв'язання цієї проблеми можуть внести розробки ефективних методів ранньої діагностики, профілактики та корекції вікових змін у чоловіків.

Проаналізувавши дані літератури, можна стверджувати, що одним із пріоритетних напрямків розв'язання цієї проблеми може бути замісна терапія препаратами тестостерону. Проте необхідно розробити чіткі показання для замісної терапії:

- визначення чітких біохімічних критеріїв вікового гіпогонадізму і показань для призначення замісної тестостеронової терапії;
- визначення цільових значень концентрації тестостерону, яких необхідно досягати в динаміці лікування;
- якою повинна бути тривалість тестостерон-замісної терапії?
- безпека замісної тестостеронової терапії;
- роль дегідроепіандростерону в розвитку вікового гіпогонадізму – нова сторінка в патогенезі та нові шляхи корекції.

## Література

1. Hackett G., Kell P., Ralph D. et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on the Management of Erectile Dysfunction // J. Sex. Med. 2008, 5, 1841-1846.
2. Araujo A.B., Durante R., Feldman H.A. et al. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross sectional results from the MMAS // Psychosom. Med. 1998, 60, 458-465.
3. Mulligen T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // IJSP. 2006, 60, 762-769.
4. Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes cardiovascular disease and cancer in men: European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-NORFOLK) prospective population study // Circulation. 2007, 116, 2694-2701.
5. Shores M.M., Matsumoto A.M., Sloan K.L. et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans // Arch. Intern. Med. 2006, 166, 1660-1665.
6. Laughlin G.A., Barret-Connor E., Bergstrom J. Low serum

testosterone and mortality in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 93, 68-75.

7. Лучицький Є.В. Андрогендефіцитний стан у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу // Ендокринологія. 2012, 17, № 2, 28-36.
8. Muller M., Grobbee D.E., den Tonkelaar I. et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005, 90, 2618-2623.
9. Gomula A. Late-onset hypogonadism – new point of view. Chapter 6. In: Sex Hormones. Ed. R.K. Dubey. Medan. 2012.
10. Tsai H.K., D'Amico A.V., Sadetsky N. et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality // J. Natl. Cancer Inst. 2007, 99, 1516-1524.
11. Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B., Longcope C. Age and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991, 73, 1016-1025.
12. E. Luchytskyy, V. Luchytskyy. Androgendeficiency in males with type 2 diabetes mellitus // J. Sex. Med. 2012, 4, N 2, 78.
13. Gomula A., Rabijewski M. Testosterone deficiency syndrome – diagnosis and treatment – based on age-related testosterone referent levels // Polish Sexol. 2010, 8, 1-16.
14. Zitzmann M., Faber S., Nieshlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, 91, 4335-4343.
15. Lasarou S., Reyes-Vallejo L., Morgentaler A. Wide variability in laboratory reference values for serum testosterone // J. Sex. Med. 2006, 3, 1085-1089.
16. Bancroft J. Androgens, sexuality and the aging male // In: Endocrinology. F.Labrie, L.Proulx (eds). Amsterdam: Elsevier, 1989, 913-916.

## Современные представления о возрастном андрогендефиците у мужчин

Є.В. Лучицький, В.Е. Лучицький

ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»

**Резюме.** В статтю приведені сучасні дані про ролі андрогендефіциту в розвитку вікової патології, підвищенні рівня смертності у чоловіків та освітлені проблемні питання замісної терапії тестостероном.

**Ключевые слова:** чоловік, тестостерон, гіпогонадізм, вік.

## Modern concept of age androgendeficiency in males

Ye.V. Luchytskyy, V.Ye. Luchytskyy

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Summary.** The current views on the role of androgendeficiency in development of age-dependent pathology, increase of death rate in men and the problem questions of testosterone replacement therapy are presented.

**Keywords:** man, testosterone, hypogonadism, age.