

# Діагностика та лікування тестостеронової недостатності в чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу

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

**Резюме. Мета** — оптимізувати підходи до діагностики та лікування тестостеронової недостатності в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 147 хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2) чоловіків віком від 28 до 75 років. Визначали тестостерон загальний (зТ), вільний (вТ) і біодоступний (бТ), естрадіол ( $E_2$ ), сексстероїдзв'язуючий глобулін (ССЗГ), дигідротестостерон (ДГТ), простатспецифічний антиген загальний (ПСА) у сироватці крові імуноферментним методом. Замісну терапію препаратами тестостерону проведено 89 пацієнтам. **Результати.** Встановлено вірогідне зниження середнього рівня Т у крові пацієнтів із ЦД2 порівняно з показником чоловіків контрольної групи. Середні рівні ДГТ і ССЗГ також були нижчими від контрольних. Середні рівні  $E_2$  вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи. На тлі тестостерон-замісної терапії стабілізація показника зТ на рівні евгонадних значень відбулась після 3 міс. терапії. **Висновки.** Пропонується проводити визначення концентрації Т у крові хворих на ЦД2 чоловіків щорічно. У випадках зниження рівня зТ нижче від 8 нмоль/л необхідно проводити ЗТТ. Коли рівні Т становлять 8,0-12,0 нмоль/л, необхідно проведення додаткових лабораторних тестів: визначення рівнів вТ, естрадіолу, ССЗГ.

**Ключові слова:** тестостерон, чоловіки, цукровий діабет 2-го типу, діагностика, лікування.

Тестостеронова недостатність (ТН) є поширеною ендокринною проблемою — приблизно 20% чоловіків після 60 років мають рівні тестостерону (Т) у крові нижчі від нижньої межі

норми в молодих чоловіків. Водночас реальна кількість чоловіків із ТН, очевидно, є більшою, оскільки часто ця патологія залишається недиагностованою. Дискусійними є порогові рівні Т у крові чоловіків старших вікових груп для призначення тестостеронової терапії (ТТ), її тривалість, ризики та користь.

\* 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

Рекомендації Endocrine Society Clinical Practice визначають чоловічий гіпогонадизм як клінічний синдром, спричинений недостатньою продукцією Т, зумовлений порушеннями на одному або декількох рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи [1]. ТН може несприятливо впливати на функції багатьох органів та якість життя, оскільки андрогени відіграють надзвичайно важливу роль у розвитку та підтриманні репродуктивної та сексуальної функцій у чоловіків, вони є необхідними для розвитку чоловічих репродуктивних органів, процесу пубертації, ініціації та підтримки фертильності, композиції тіла, м'язів, мінералізації кісток, жирового метаболізму, когнітивних і поведінкових реакцій [2-4]. Вікові зміни функціональної активності залоз внутрішньої секреції супроводжуються зниженням продукції та секреції низки гормонів, змінами метаболізму в органах-мішенях. Найважливіші прояви старіння чоловічого організму в цілому визначають вікові зміни в гіпоталамічних структурах центральної нервової системи, які призводять до розвитку порушення психіки та емоційної сфери, зниження репродуктивної та сексуальної здатності, розумової та фізичної працездатності, рухливості, порушення регуляції гомеостазу та функцій внутрішніх органів.

Стрімке збільшення частки літніх чоловіків у загальній популяції диктує необхідність створення умов для тривалої продуктивної діяльності та високої якості життя. Певний внесок у розв'язання цієї проблеми може зробити розробка ефективних методів ранньої діагностики, профілактики та корекції вікових змін у чоловіків.

Комбінація низьких рівнів Т і вищеперерахованих симптомів мала декілька визначень: клімакс, андропауза, «часткова андрогенова недостатність у чоловіків, що старіють», «часткове падіння рівня андрогенів у чоловіків, що старіють» із 2002 р.— «пізній гіпогонадизм (late onset hypogonadism)», а з 2015 р.— «тестостеронова недостатність» [5]. ТН — це біохімічний синдром, пов'язаний із віком, який характеризується дефіцитом продукції андрогенів з або без зменшення чутливості рецепторів до андрогенів, що супроводжується суттєвими змінами якості життя та несприятливим впливом на функцію багатьох органів та систем організму.

Учасники Міжнародної експертної консенсусної конференції в жовтні 2015 р. дійшли висновку, що ТН у чоловіків є серйозним медичним станом, який негативно впливає на чоловічу фізичну, психологічну та статеву функції, репродукцію, загальне здоров'я та якість життя, асоційований із серцево-судинним ризиком, розвитком абдомінального ожиріння, цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, синдрому втомлюваності, зменшенням кісткової тканини та маси, сили м'язів, анемією, депресією, підвищенням частоти еректильної дисфункції, зниженням якості життя [6]. Циркулюючі рівні Т у крові падають із віком починаючи з другої та третьої декад життя через порушення на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, але траєкторія падіння залежить від індексу маси тіла (ІМТ), набирання ваги, коморбідних станів і генетичних чинників [7].

Клінічна картина ТН визначається як поєднання низьких рівнів Т і клінічно суттєвих симптомів та є неспецифічною, і тому немає чіткого набору симптомів або профілю. У чоловіків із низькими рівнями Т у крові часто симптоми та стан можуть розглядатися як асоціація між синдромом тестостеронового дефіциту та коморбідними станами (ЦД2, метаболічним синдромом, серцево-судинними захворюваннями). У частини чоловіків середнього віку (~ 50-65 рр.) і старших чоловіків (>65 рр.) залежне від віку падіння рівнів Т асоційовано з кластером симптомів та ознак, подібних до таких у чоловіків із класичною андрогеновою недостатністю [8]. Вікові референтні коливання рівнів Т досі не визначено, і критерії та кінцеві рівні для діагностики ТН залишаються частково суперечливими.

Однією з найважливіших закономірностей старіння є множинність патологічних процесів — із віком збільшується число захворювань у чоловіків. Існує тісний взаємозв'язок між ТН і такими захворюваннями, як серцево-судинні, артеріальна гіпертензія, ЦД, онкологічна патологія, ожиріння, причому ці захворювання поглиблюють зниження андрогенної функції в подальшому. У тривалих дослідженнях встановлено, що відсоток чоловіків зі зниженими та субнормальними рівнями Т у крові (<12 нмоль/л) зростає з віком: близько 1% серед чоловіків віком до 40 ро-

## Оригінальні дослідження

ків, понад 20% — до 60 років і понад 40% — до 80 років [9]. Згідно з результатами іншого дослідження, синдром дефіциту андрогенів має місце в 6-12% чоловіків після 45-річного віку, що спричиняє розвиток пізнього гіпогонадізму. Водночас серед 2162 чоловіків на прийомі в лікарів первинної ланки дефіцит загального Т у крові ( $<10,5$  нмоль/л) виявили в 39% випадків — у 34% серед 45-54-річних і в 50% — серед 55-80-річних чоловіків [9]. Детальні дослідження частоти дефіциту Т ( $<12,0$  нмоль/л) у чоловіків 20-89 років подекадно засвідчили вікове зростання відсотка чоловіків з андрогенодефіцитом у всіх вікових групах.

З'являється дедалі більше праць, які демонструють зв'язок між зниженням концентрації Т у крові чоловіків і розвитком метаболічного синдрому (МС) і його складових [10]. За наявності перерахованих вище захворювань рівень Т у крові чоловіків на 10-15% нижчий, ніж у представників загальної популяції аналогічного віку, причому швидкість падіння рівня Т у них не відрізняється від такої в здорових чоловіків. До того ж, хоча рівень Т у крові в дослідженні був зниженим і залежним від віку чоловіків [11], деякі автори вважають, що ЦД2 та ожиріння як причини низького рівня Т у чоловіків, що старіють, є важливішими, ніж хронологічний вік — у EMAS-дослідженні 73% чоловіків, які мали всі ознаки пізнього гіпогонадізму, були з надмірною масою тіла або ожирінням [12].

Слід зазначити, що вікове падіння рівнів Т характеризується значною індивідуальною варіативністю — близько 20% чоловіків, старших від 60 років, мають рівні Т у крові, що перевищують верхню межу нормальних коливань у молодих чоловіків [13]. Хоча рівні вільного Т (вТ) знижуються на 2-3% щорічно, середні рівні вТ часто залишаються в межах нормальних коливань у більшості чоловіків.

Іншу складність вікових змін рівнів Т у крові зумовлено асоціацією приросту маси тіла та погіршенням загального здоров'я через розвиток хронічних захворювань, таких як ЦД, гіпертонія, захворювання серця, печінкова або ниркова недостатність.

У Рекомендаціях Європейської асоціації урологів [14] наведено резюме доказів і рекомендацій стосовно діагностики гіпогонадізму в чоловіків:

- діагноз чоловічого гіпогонадізму ґрунтується на показниках і симптомах андрогенної недостатності та підтверджується послідовно низькими рівнями Т у крові;
- коло осіб, яким можна встановити діагноз ТН, обмежується чоловіками з постійними симптомами, які передбачають гіпогонадізм;
- визначення рівнів Т проводиться вранці до 11 годин;
- дослідження рівня загального Т (зТ) щонайменше 2 рази є вірогідним методом діагностики, додатково визначають рівень вТ у чоловіків із показником зТ 8,0-12,0 нмоль/л і з підозрою на порушення рівня сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ);
- оцінюють рівень зТ у чоловіків із захворюваннями або пролікованими, в яких ТН є асоційованою і яким лікування може бути показано (ЦД2, МС, ожиріння, лікування радіоактивними препаратами захворювань гіпофіза або гіпоталамуса, тривалий гемодіаліз, приймання кортикостероїдів та опіатів, що пригнічують секрецію Т, помірні або тяжкі форми обструктивних захворювань легень, неплідність, остеопороз або переломи, ВІЛ-інфекція із саркопенією).

ТН визначається деякими дослідниками як 2,5 стандартного відхилення рівня зТ у молодих дорослих чоловіків —  $<11$  нмоль/л (319 нг/дл) [15, 16]. Клінічні критерії не настільки чітко визначено через неспецифічність симптомів андрогенодефіциту. Симптоми постпубертатного гіпогонадізму проявляються порушеннями статевої функції, зниженням життєвої енергії, пригніченим настроєм, зниженим відчуттям благополуччя, підвищеною дратівливістю, труднощами в спробі зосередитись, «припливами» крові до обличчя, загальною слабкістю, втомлюваністю, зниженням щільності кісток, анемією, підвищенням вмісту жирних мас і зниженням «худой» маси тіла, регресією вторинних статевих ознак і в кінцевому підсумку зниженням якості життя чоловіків [1, 17].

Німецькі автори [17] виділяють такі симптоми андрогенодефіциту:

- соматичні — гінекомастія, зниження сили та об'єму м'язів, відчуття жару, анемія, ламкість кісток, легка втомлюваність, знижена працездатність, порушення сну;

- психологічні — депресія, емоційна лабільність, подразливість, порушення пізнавальної здатності та пам'яті, зниження енергійності;
- сексуальні — ослаблення лібідо, еректильна дисфункція, зниження нічних і ранкових ерекцій, утруднене досягнення оргазму;
- статеві — повні ранкові ерекції, достатня адекватна ерекція, поява сексуальних думок;
- фізичні — добра життєва активність, здатність пройти понад 1 км, можливість згинатися та ставати на коліна;
- психологічні — відчуття смутку, занепад духу, втрата енергії, втомлюваність.

Водночас вважають, що найхарактернішими є статеві порушення, які розвиваються раніше від інших [18, 19]. Проте деякі дослідники вважають, що симптоми ТН проявляються на тлі не лише низьких показників зТ (<8,0 нмоль/л), а й більших — 9-12 нмоль/л, залежно від типу симптому ТН й індивідуальної чутливості до Т кожного чоловіка [20]. Тому профільні асоціації ISA, ISSAM, ESU дають такі рекомендації для клінічної практики [21]:

- рівні в крові зТ<8 нмоль/л (2,31 нг/мл) або вТ<180 пмоль/л (52 пг/мл) є показанням для замісної тестостеронової терапії (ЗТТ);
- рівні в крові зТ>12 нмоль/л (3,46 нг/мл) або вТ>250 пмоль/л (72 пг/мл) не є показанням для ЗТТ;
- спроба ЗТТ можлива для чоловіків із симптомами ТН і рівнями в крові зТ 8-12 нмоль/л.

За даними EMAS, найсуворішими предикторами ТН у чоловіків віком 40-79 років є три сексуальні симптоми — зниження лібідо та сексуальних думок, ослаблення спонтанних ерекцій, еректильна дисфункція, а також рівень зТ<8,0 нмоль/л або показники зТ у межах 8,0-11,0 нмоль/л і вТ<220,0 пмоль/л [7].

Після встановлення діагнозу ТН у літніх чоловіків необхідно ідентифікувати внесок коморбідних патологій, таких як ЦД, ожиріння, інші хронічні захворювання, у розвиток ТН незалежно від віку та за їх наявності призначити відповідне лікування.

Для скринінгу андрогенної недостатності, оцінки тяжкості її симптомів у чоловіків старших вікових груп і визначення динаміки піс-

ля ЗТТ використовують опитувальники AMS і ADAM, які є високочутливими (81-97%), але малоспецифічними (16-30%) [22, 23]. Обстеження 118 хворих на ЦД2 чоловіків віком 51-86 років показало, що ТН мала місце в 57,6% випадків, а ТН (зТ<8,0 нмоль/л) — у 19,8%, причому чинниками, асоційованими з андрогенною недостатністю, були вік і високий ІМТ. У 37% осіб із ЦД2 показник AMS перевищував 37, що вказує на підвищену частоту симптомів ТН [24]. Проте обстеження групи бельгійських чоловіків віком 53-66 років не виявило кореляції між показником AMS (сумарним та за підгрупами) і рівнями Т [25].

Через значну кількість і неспецифічність симптомів й ознак ТН, труднощів в обговоренні порушень статевої функції та відсутність чіткого усвідомлення проблеми серед лікарів і пацієнтів ТН часто залишається не діагностованою в загальній популяції чоловіків, надто актуальною є дана проблема серед чоловіків, хворих на ЦД2.

**Мета** — оптимізувати підходи до діагностики та лікування тестостеронової недостатності в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу.

## Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Обстежено 147 чоловіків, хворих на ЦД2, віком від 28 до 75 років. Пацієнтам проводили визначення зТ, вТ, естрадіолу ( $E_2$ ), ССЗГ, дигідротестостерону (ДГТ), простатспецифічного антигену загального (ПСА) у сироватці крові імуноферментним методом. Критерієм андрогенодефіциту був рівень зТ<12 нмоль/л на тлі клінічних симптомів ТН.

Замісну терапію препаратами Т проведено 89 чоловікам із ЦД2 із клінічно та лабораторно підтвердженим андрогенодефіцитом, віком 36-72 роки, із тривалістю ЦД2 2-18 років. Пацієнти були в стані декомпенсації вуглеводного обміну ( $HbA1c \geq 7,5\%$ ) та отримували стандартну терапію основного захворювання під спостереженням лікарів-ендокринологів. Період спостереження становив приблизно 9 місяців. Пацієнтів дослідної групи розподілили на дві підгрупи залежно від призначеного препарату

## Оригінальні дослідження

Т: хворі 1-ї групи (35 чоловіків) отримували за схемою внутрішньом'язово 4 мл масляного розчину Т ундеканат (1000 мг), 2-ї групи (54 пацієнти) — внутрішньом'язово 1 мл масляного розчину суміші ефірів Т. Визначення сироваткових рівнів зТ пацієнтам першої групи проводили після 2, 3 та 4-ї ін'єкцій (через 2-2,5 міс. після попередньої ін'єкції), інші обстеження — перед початком терапії та після 4-ї ін'єкції. Пацієнтам другої групи лабораторні обстеження проводили з інтервалом 3 міс. (через 14 днів після попередньої ін'єкції). Контрольну групу становили 82 практично здорові чоловіки без ЦД2 і клінічних ознак ТН.

## Результати та їх обговорення

Встановлено вірогідне зниження середнього рівня Т у крові пацієнтів із ЦД2 ( $n=147$ ) порівняно з показниками чоловіків контрольної групи ( $p<0,001$ ; **табл. 1**). Відзначено виражені коливання концентрації гормону — від 2,3 нмоль/л до 29,9 нмоль/л. За результатами аналізу індивідуальних показників знижений рівень гормону (менше від 11,7 нмоль/л) виявлено в 64 зі 147 обстежених із ЦД2, що становило 43,5% спостережень. Встановлено, що у 28 (19,0%) пацієнтів із ЦД2 рівень Т у крові був нижчим від 8,0 нмоль/л, що є ознакою абсолютного дефіциту тестостерону, а в 50 (34,0%) чоловіків показник був у межах 8,0-12,0 нмоль/л. Отже, майже в кожного п'ятого серед чоловіків, хворих на ЦД2, мав місце абсолютний гіпогонадизм, у понад третини обстежених виявлено часткову ТН. Сумарно відсоток таких пацієнтів становив 53,0%. Слід зазначити, що нижня межа коливань рівня Т у сироватці крові здорових чоловіків у даному дослідженні становила 11,7 нмоль/л, тобто була меншою від 12,0 нмоль/л.

Концентрацію вТ у крові визначено у 88 чоловіків із ЦД2. Середній рівень гормону в обстежених був вірогідно зниженим (**табл. 1**). Водночас зафіксовано значні коливання індивідуальних показників вТ у крові — від 8,1 пмоль/л до 78,3 пмоль/л. Концентрація вТ у крові була нижчою від показника нижньої межі нормальних коливань гормону в здорових чоловіків у 52 із 88 спостережень, що становило 59,1%. Тобто, можна констатувати, що за результатами визначення концентрації вТ

**Таблиця 1.** Концентрація тестостерону в крові обстежених

Група	Стат. показник	Тестостерон		
		зТ, нмоль/л	вТ, пмоль/л	бТ, нмоль/л
ЦД2	М	11,9	20,8	7,7
	m	0,5	1,6	0,7
	n	147	88	33
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Контроль	М	20,1	45,7	13,4
	m	0,8	2,7	1,1
	n	82	33	15

Примітка: бТ — біодоступний тестостерон; p — вірогідність різниці з контролем за критерієм Стьюдента.

в крові частота лабораторного гіпогонадизму в чоловіків, хворих на ЦД2, виявилася вищою, ніж за результатами визначення Т.

Відомо, що Т циркулює в крові у формі трьох основних фракцій: вільний Т — 2-3%, зв'язаний з альбуміном — 20-40%, сильно зв'язаний із ССЗГ — 60-80%. Т вільний і зв'язаний з альбуміном є біологічно активними та становлять біодоступний Т (бТ). Визначення концентрації бТ у крові проведено в 33 пацієнтів із ЦД2, середній рівень гормону в них також був вірогідно зниженим (**табл. 1**). До того ж даний показник був нижчим від нижньої межі коливань у 23 із 33 обстежених, що становило 69,6%. Отже, визначення концентрації Т у крові дозволило встановити, що в чоловіків із ЦД2 знижено середні показники зТ, вТ і бТ, що засвідчує розвиток андрогендефіцитного стану. Найбільш інформативним виявився показник бТ — його було знижено у 2/3 обстежених із ЦД2, тоді як рівень загального — у 43,5% випадків.

Середній рівень ДГТ у крові обстежених хворих на ЦД2 було знижено порівняно з контролем ( $p<0,001$ ). Середні рівні  $E_2$  в обстежених вірогідно не відрізнялися від середніх показників чоловіків контрольної групи ( $p<0,02$ ; **табл. 2**). Середній показник ССЗГ був вірогідно нижчим порівняно з контрольним (**табл. 2**). Коливання рівнів ССЗГ у крові здорових чоловіків становило 26,4-60,8 нмоль/л. Щодо індивідуальних показників знижені рівні ССЗГ у крові спостерігали в 36 пацієнтів, нормальні — у 38 (причому в 16 чоловіків — на нижній межі) та підвищені — у 2 пацієнтів. Отримані дані засвідчили, що на тлі ЦД2 рівень ССЗГ у крові знижується або визначається на нижній межі нормальних коливань у 2/3 випадків.

**Таблиця 2.** Концентрація секстероїдв'язуючого глобуліну, дигідротестостерону та естрадіолу в крові обстежених

Група	Стат. показник	Показник, нмоль/л		
		ССЗГ	ДГТ	E <sub>2</sub>
ЦД2	М	36,3	3,41	0,19
	т	1,3	0,4	0,02
	п	76	28	57
	р	<0,01	<0,001	<0,02
Контроль	М	43,1	4,9	0,16
	т	2,3	0,3	0,02
	п	40	16	14

Примітка: р — вірогідність різниці з контролем за критерієм Стьюдента.

За наявності комбінації низького рівня Т і клінічно значущих симптомів ТН показано проведення ЗТТ [1, 3-5]. Згідно з консенсусом [14, 21], пацієнтам із рівнями Т<8 нмоль/л (2,31 нг/мл) показано проведення тривалої ЗТТ. Для чоловіків із симптомами ТН і граничними рівнями або в межах нижньої межі нормальних коливань показниками зТ (8-12 нмоль/л, або 2,31-3,46 нг/мл) може бути проведений «тест терапії тестостероном», оскільки в деяких метааналізах рандомізованих досліджень доведено вірогідне поліпшення композиції тіла та статевої функції в пацієнтів із такими рівнями зТ у крові [26]. Тест для поліпшення еректильної функції проводиться щонайменше 3 міс., а в пацієнтів із низькими рівнями Т за недостатньої ефективності 3-місячного тесту лікування може продовжуватися 6 міс. [26].

Необхідно, аби препарати для проведення андрогензамісної терапії в чоловіків відповідали таким вимогам [1, 3, 5, 26]:

1. Були ефективними та здатними до відновлення рівня Т до його фізіологічних значень.
2. Не створювали супрафізіологічних рівнів Т у крові та не пригнічували продукцію гормонів яєчками.
3. Не чинили гепатотоксичного та гепатоканцерогенного впливу на організм.
4. Мали повний спектр андрогенної активності.
5. Були зручними для введення в організм.

Необхідно проводити моніторинг фізіологічних ефектів і досягнутих на тлі лікування рівнів Т. Клінічними параметрами, більш чутливими до ненормально низьких рівнів Т, є фізична та ментальна жвавість/енергія, добре самопочуття, лібідо, сексуальна функція (адекватні, нічні та ранкові ерекції). Перші ефекти ЗТТ можуть

проявлятися через 2-4 тижні, але для статевої функції ставати явними ефекти можуть іноді через 3-6 міс. [27], і навіть до 12 місяців для нічних ерекцій. У випадках наявності остеопорозу ефект настає через 1-2 роки терапії.

Оцінка безпеки в основному ґрунтується на результатах клінічних обстежень — визначення маси тіла, артеріального тиску, ректальний огляд простати, повторні аналізи простатспецифічного антигену (ПСА) та гематокриту. Консультації уролога є обов'язковими за рівнів ПСА>4 нг/мл.

Моніторинг необхідно проводити кожні 3 міс. після початку терапії протягом першого року, а потім — кожні 6 міс.

В обстежених, яким проводили замісну терапію тестостероном ундеканоат, середній рівень зТ у крові перед початком лікування був вірогідно нижчим від показника контрольної групи (**табл. 3**).

Через 3 місяці після введення препарату тестостерону ундеканоат відзначено вірогідне підвищення середньої концентрації зТ у крові обстежених 1-ї групи до (**табл. 4**), причому мало місце значне коливання показника — від середньонормальних значень до таких, що були в межах нижньої границі нормальних значень Т у крові здорових чоловіків. Більш виражене вірогідне підвищення середнього рівня зТ у крові пацієнтів спостерігалось через 6 міс. На тлі ЗТТ стабілізація рівня зТ на рівні евгонадних значень у крові чоловіків із ЦД2 спостерігалася і через 9 міс. спостереження (після 4-ї ін'єкції).

**Таблиця 3.** Концентрація загального тестостерону в крові обстежених 1-ї групи (n=35) у динаміці лікування (M±m)

Термін обстеження	Тестостерон загальний, нмоль/л
Перед початком лікування	8,3±0,5
Р <sub>1</sub>	<0,001
Після 2-ї ін'єкції	14,60±0,85
Р <sub>1</sub>	<0,001
Р <sub>2</sub>	<0,001
Після 3-ї ін'єкції	17,06±0,71
Р <sub>1</sub>	>0,05
Р <sub>2</sub>	<0,01
Після 4-ї ін'єкції	16,79±0,65
Р <sub>1</sub>	>0,05
Р <sub>2</sub>	<0,05
Контрольна група (n=82)	20,12±0,83

Примітка: р<sub>1</sub> — порівняно з показником контрольної групи за критерієм Стьюдента, р<sub>2</sub> — порівняно з вихідним показником за критерієм Стьюдента.

## Оригінальні дослідження

Отже, середня концентрація Т на тлі проведення протягом 9 міс. ЗТТ ін'єкційним монофіром тестостерону пролонгованої дії зросла вдвічі порівняно з вихідним показником і була в межах евгонадної норми, прийнятої для дорослих чоловіків. Хоча середня концентрація зТ через 9 міс. спостереження в абсолютних цифрах не досягала аналогічного показника контрольної групи, вірогідної різниці між ними не спостерігалось. По закінченні терміну спостереження порівняно з вихідними показниками середній відсоток приросту рівня Т в обстежених становив понад 100%, але мали місце значні індивідуальні коливання даного показника — від 66,0% до 142,2%. Тобто, концентрація Т у крові в окремих пацієнтів із ЦД2 і ТН через 9 міс. після введення препарату тестостерону ундеканоат зросла більше ніж утричі, причому більший приріст вмісту Т спостерігався в пацієнтів із нижчими вихідними рівнями гормону. Середні показники ПСА через 9 міс. після початку терапії тестостероном зростали менше ніж на 10% від вихідних, з  $1,48 \pm 0,0,26$  нг/мл до  $1,62 \pm 0,20$  нг/мл ( $p > 0,05$ ), різниця була невірогідною. Збільшення об'єму передміхурової залози в обстежених у динаміці застосування препарату Т було невірогідним: з  $32,1 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> перед початком лікування до  $35,7 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> через 9 міс.

У пацієнтів 2-ї групи, які отримували суміш ефірів тестостерону, середній рівень Т (діапазон коливань — 2,57-9,60 нмоль/л) перед початком лікування був вірогідно нижчим,

**Таблиця 4.** Концентрація загального тестостерону в крові обстежених 2-ї групи (n=54, M±m)

Термін обстеження	Тестостерон загальний, нмоль/л
Перед початком лікування	$7,78 \pm 0,39$
$p_1$	<0,001
Через 3 міс.	$11,81 \pm 0,86$
$p_1$	<0,05
$p_2$	<0,05
Через 6 міс.	$13,21 \pm 0,91$
$p_1$	<0,05
$p_2$	<0,05
Через 9 міс.	$14,23 \pm 0,78$
$p_1$	<0,05
$p_2$	<0,05
Контрольна група	$20,12 \pm 0,73$

Примітка:  $p_1$  — порівняно з показником контрольної групи за критерієм Стьюдента,  $p_2$  — порівняно з вихідним показником за критерієм Стьюдента.

ніж аналогічний показник у контрольній групі (табл. 4).

Застосування ЗТТ ін'єкційним препаратом суміші ефірів тестостерону привело до вірогідного збільшення середніх концентрацій зТ протягом періоду спостереження. Так, через 3 міс. після початку ЗТТ середній рівень зТ вірогідно збільшився, через 6 і 9 міс. його рівень також був більшим за вихідні, але вірогідно не відрізнялися від показника через 3 міс. На відміну від групи пацієнтів, які отримували ін'єкції монофіру тестостерону пролонгованої дії (тестостерону ундеканоат), зростання середніх рівнів сироваткового Т у групі, яка отримувала суміш ефірів Т, мало лінійний характер. Індивідуальні показники зТ в обстежених коливалися в межах від 10,6 нмоль/л до 15,1 нмоль/л, що відповідає межах нижньої границі референтних значень здорових чоловіків. Більш виражене підвищення середнього рівня зТ у крові обстежених спостерігали через 6 і 9 міс. спостереження на тлі введення препарату. Ці дані відповідають аналогічним змінам середніх рівнів Т у крові пацієнтів, яким вводили тестостерону ундеканоат, хоча в останній групі отримано більш виражений терапевтичний ефект. По закінченні періоду спостереження відбулося вірогідне зростання середніх показників зТ порівняно з початковими більше ніж на 80%. Середня концентрація зТ у досліджуваній групі через 9 міс. на тлі введення суміші ефірів тестостерону хоча й досягала евгонадних значень для дорослих чоловіків, але була вірогідно нижчою, ніж у контрольній групі. Також виявлено закономірність більшого зростання рівнів Т у крові пацієнтів із нижчими його вихідними концентраціями.

Середні показники ПСА через 9 міс. після початку терапії тестостероном залишалися практично незмінними:  $1,22 \pm 0,3$  нг/мл перед початком терапії та  $1,24 \pm 0,2$  нг/мл через 9 міс. ( $p > 0,1$ ).

Збільшення об'єму передміхурової залози в обстежених у динаміці застосування препарату Т було невірогідним: перед початком лікування  $28,4 \pm 2,2$  см<sup>3</sup> і  $31,6 \pm 1,6$  см<sup>3</sup> через 9 міс.

## Висновки

На підставі отриманих нами даних пропонується проводити визначення концентрації

тестостерону у хворих на ЦД2 чоловіків щорічно. У разі виявлення зниження рівня Т нижче від 8 нмоль/л (дворазово підтверженого) необхідно проводити ЗТТ. За рівнів Т у межах 8,0-12,0 нмоль/л необхідно проведення додаткових лабораторних тестів: визначення рівнів вільного Т, естрадіолу, ССЗГ, а також проведення ретельного клінічного огляду з використанням опитувальників AMS або ADAM і визначення стану статевої функції.

### Список використаної літератури

- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.
- Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Nieschlag Eberhard, Behre, Hermann M, Nieschlag Susan (Eds.). 3rd ed., 2010, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
- Dohle G, Arver S, Bettocchi C, Jones T, Kliesch S, Punab M. EAU guidelines on male hypogonadism. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2016;26.
- Nieschlag E, Nieschlag S. The medical and cultural history of testosterone and the testes. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. *Testosterone: Action, deficiency, substitution.* 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012;1-14.
- Morgentaler A, Zitzmann M, Traish A, Fox AW, Jones TH, Maggi M, et al. Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: International Expert Consensus Resolutions. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jul;91(7):881-96.
- Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, Pye SR, Carter EL, Finn JD, et al. EMAS Study Group. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1396-404.
- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1508-16.
- Lawrence KL, Stewart F, Larson BM. Approaches to male hypogonadism in primary care. *The Nurse Pract.* 2017;42:32-7.
- Hackett GI, Cole NS, Deshpande AA, Popple MD, David Kennedy D, Wilkinson P, et al. Biochemical hypogonadism in men with type 2 diabetes in primary care practice. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2009; 9(5):226-31.
- Atlantis E, Martin SA, Haren MT, O'Loughlin PD, Taylor AW, Anand-Ivell R, et al. Demographic, physical and lifestyle factors associated with androgen status: the Florey Adelaide Male Ageing Study (FAMAS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Aug;71(2):261-72.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):123-35.
- Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asia J Androl.* 2014;16:192-202.
- Dohle GR. EAU Guidelines Panel on male hypogonadism, Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2012: Arnhem, the Netherlands.
- Buvat J. Who would benefit from testosterone therapy? *Newsbulletin ISSM.* 2009;12-8.
- Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male — a clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:259-60.
- Traish AM, Miner RM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med.* 2011;124:578-87.
- Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Hammer M. 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.* 2014 Apr 3;6(1):50.
- Rastrelli G, O'Neill TW, Ahern T, Bártfai G, Casanueva FF, Forti G, Keevil B, Giwercman A, Han TS, Slowikowska-Hilczner J, Lean MEJ, Pendleton N, Punab M, Antonio L, Tournoy J, Vanderschueren D, Maggi M, Huhtaniemi IT, Wu FCW; EMAS study group. Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: Prospective results from the EMAS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Oct;89(4):459-469.
- Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4335-43.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, 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.
- Chueh KS, Huang SP, Lee YC, Wang CJ, Yeh HC, Li WM, et al. The comparison of the aging male symptoms (AMS) scale and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaire to detect androgen deficiency in middle-aged men. *J Androl.* 2012 Sep-Oct;33(5):817-23.
- Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Rodríguez-Navarro R, Queipo-Zaragoza JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur Urol.* 2007 Dec;52(6):1760-7.
- Postel N, Wolf E, Obermeier M. Testosterone deficiency and hypogonadism in aging male patients with chronic disease. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8, Seattle, USA 2012.
- T'Sjoen G, Feyen E, De Kuyper P, Comhaire F, Kaufman JM. Self-referred patients in an aging male clinic: Much more than androgen deficiency alone. *Aging Male.* 2003;6:157-65.
- Boloña ER, Uraga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):20-8.
- Yassin A, Saaad F. Improvement of sexual function in men with late onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med.* 2007 Mar;4(2):497-501.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.

(Надійшло до редакції 28.11.2018 р.)

### Диагностика и лечение тестостероновой недостаточности у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа

**В.Е. Лучицкий**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме. Цель** — оптимизировать подходы к диагностике и лечению тестостероновой недостаточности у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 147 мужчин, больных СД 2-го типа, в возрасте 28-75 лет. Определяли тестостерон общий (oT), свободный (свТ) и биодоступный (бТ), эстрадиол (E<sub>2</sub>), сексстероидсвязывающий глобулин (СССГ), дигидротестостерон (ДГТ), простатспецифический антиген общий (ПСА) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Заместительную терапию препаратами тестостерона проведено 89 пациентам. **Результаты.** Установлено достоверное снижение среднего уровня Т в крови пациентов с СД2 по сравнению с показателем мужчин контрольной группы. Средние



## Оригінальні дослідження

уровни ДГТ и СССГ также были снижены по сравнению с контролем. Средние уровни E<sub>2</sub> достоверно не отличались от показателей контрольной группы. На фоне тестостерон-заместительной терапии стабилизация уровня оТ на уровне эугонадных значений произошла через 3 мес. после начала терапии. **Выводы.** Предлагается проводить определение концентрации Т у больных СД2 мужчин ежегодно. В случае выявления снижения уровня Т ниже 8 нмоль/л необходимо проводить ЗТТ. В случаях, когда уровни Т находятся в пределах 8,0-12,0 нмоль/л, необходимо проведение дополнительных лабораторных тестов: определение уровней свТ, эстрадиола, СССГ.

**Ключевые слова:** тестостерон, мужчина, сахарный диабет 2-го типа, диагностика, лечение.

### Diagnosis and treatment of testosterone deficiency in type 2 diabetes mellitus

V.E. Luchitsky

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism. NAMS of Ukraine»

**Abstract. The purpose** — to optimize approaches to the diagnosis and treatment of testosterone deficiency in men with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** We examined 147 men

with type 2 diabetes at the age from 28 to 75 years old. The definition of testosterone total (cT), free testosterone (fT), estradiol (E2), sex steroid-binding globulin (CSHG), dihydrotestosterone (DHT), prostate-specific antigen total (PSA) in serum by immune-enzymatic method was performed. Substitution therapy with testosterone preparations was carried out by us to 89 patients. **Results.** Our studies conducted among men with type 2 diabetes have found a decrease in the mean T blood level in patients with type 2 diabetes compared with the control. The mean levels of DHT were lowered compared to control. The average levels of E2 did not differ from those of the control. The average concentration of CSHG was reduced compared to control. On the background of testosterone therapy, stabilization of the level of total testosterone at the level of eugonadal values was observed in men who received testosterone substitution after 3 months of therapy. **Conclusions.** Men with diabetes type 2 need to be checked for testosterone concentration annually. In the case of a decrease in T level below 8 nmol/l it is necessary to conduct substitution therapy. In cases where T levels are within the «gray zone» of 12-8 nmol/l, additional laboratory tests are needed: the determination of free T levels, estradiol, CSHG.

**Keywords:** testosterone, man, type 2 diabetes mellitus, diagnosis, treatment.