



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М.Г. Шипотько, А.В. Зилов

Кафедра эндокринологии лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова
(зав. каф. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Целью работы стали изучение распространенности возрастного андрогенного дефицита у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, оценка диагностической значимости основных опросников по выявлению андрогенного дефицита (Andropause Self-Assessment, шкала оценки снижения уровня андрогенов по Morley), а также влияния степени компенсации углеводного обмена на результаты диагностики дефицита андрогенов. В исследование вошли 59 мужчин с СД 2 типа в возрасте от 42 до 73 лет, у которых определяли антропометрические показатели, уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), Т общ, Прл, ТТГ, Е2, ЛГ, ФСГ. Для оптимизации выявления гипогонадизма одновременно проведено анкетирование при помощи специальных опросников (Andropause Self-Assessment — ASA, шкала оценки снижения уровня андрогенов по Morley). По результатам исследования, распространенность гипогонадизма по уровню общего тестостерона при компенсации и декомпенсации СД составила 9,5 и 23,7% соответственно. Оценка по опроснику ASA у пациентов с компенсированным СД 2 типа составила $8,9 \pm 4,7$ балла, при декомпенсации — $15,3 \pm 8,7$ балла ($p < 0,001$). Специфичность опросника ASA для диагностики возрастного андрогенного дефицита у пациентов с компенсированным и декомпенсированным СД составила 78,9 и 41,4% соответственно, опросника по Morley — 21,0 и 6,9% соответственно. Таким образом, применение опросника ASA для диагностики возрастного андрогенного дефицита при декомпенсации СД 2 типа ассоциировано со значительным количеством ложноположительных результатов. Отмечена крайне низкая специфичность опросника по Morley в диагностике возрастного андрогенного дефицита у больных СД 2 типа. Авторы делают вывод, что при декомпенсации СД (как и многих других соматических заболеваниях) возможна гипердиагностика возрастного андрогенного дефицита.

Ключевые слова: возрастной андрогенный дефицит, сахарный диабет 2 типа, опросники для выявления возрастного андрогенного дефицита.

В течение последних 20 лет возрастной андрогенный дефицит (ВАД) будоражит умы исследователей всего мира. Это связано как с высокой распространенностью данного состояния, так и со сложными патогенетическими взаимодействиями дефицита тестостерона с различными патологическими состояниями, включая ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет (СД) [1]. Так, в ряде исследований отмечается тенденция к снижению уровня тестостерона у больных СД [2, 3], а в исследовании TELECOM была выявлена четкая отрицательная связь между уровнями тестостерона и инсулина [4].

В отличие от менопаузы у женщин, клиническая картина ВАД у мужчин довольно стерта и включает ряд таких неспецифических симптомов, как общая слабость, снижение физической силы, уменьшение полового влечения, депрессия и многие другие. Предположить дефицит тестостерона и провести необходимую лабораторную диагностику необходимо у пациентов, которые имеют комплекс жалоб, характерный для ВАД. Для этой цели разработаны специальные опросники (Andropause Self-Assessment — AMS, шкала оценки снижения уровня андрогенов по Morley), с помощью которых можно выявить основные симптомы ВАД. Тем не менее отсутствуют данные по эффективности и диагнос-

тической точности указанных опросников для диагностики дефицита андрогенов у пациентов с соматическими заболеваниями, в том числе с СД.

Таким образом, целями нашего исследования были изучение распространенности ВАД в популяции больных СД 2 типа, оценка диагностической значимости основных опросников по выявлению дефицита андрогенов (шкала оценки снижения уровня андрогенов по Morley, AMS), а также влияния степени компенсации углеводного обмена на результаты диагностики дефицита андрогенов.

Материалы и методы

В исследование были включены 59 мужчин с СД 2 типа (возраст от 42 до 73 лет), которые проходили стационарное обследование и лечение в клинике эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова в 2006–2008 гг. Из исследования были исключены пациенты с врожденной патологией полового развития, наличием в анамнезе хирургических вмешательств на половых органах, нарушением функции щитовидной железы, гиперпролактинемией и гиперкортицизмом, т.е. с состояниями, которые могут приводить к снижению секреции тестостерона.

У всех участников исследования определяли антропометрические показатели (рост, масса тела,

индекс массы тела — ИМТ) и оценивали степень компенсации углеводного обмена по уровню HbA1c. Лабораторные исследования включали определение Т общ, Прл, ТТГ, Е2, ЛГ, ФСГ. С целью выявления гипогонадизма проводили анкетирование при помощи специальных опросников (AMS, шкала оценки снижения уровня андрогенов по Morley). Опросник ASA включал вопросы, относящиеся к различным шкалам (соматической, сексологической и психологической). Для выявления эректильной дисфункции использовали опросник МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной дисфункции).

Критерием лабораторной диагностики ВАД служило снижение уровня Т общ < 12 нмоль/л (3,456 нг/мл). Критериями диагностики дефицита андрогенов по стандартным опросникам являлись оценка по опроснику ASA — 13 баллов и более, по шкале оценки снижения уровня андрогенов по Morley — ответ «да» на вопрос 1, 7 или любые три другие вопроса. Критерием диагностики эректильной дисфункции было снижение оценки по шкале степени выраженности эректильной дисфункции (МИЭФ-5) до 20 баллов и менее.

В зависимости от степени компенсации СД были выделены 2 подгруппы пациентов:

1) HbA1c < 7,5% (компенсация и субкомпенсация заболевания)

2) HbA1c ≥ 7,5% (декомпенсация заболевания).

Статистический анализ данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows. Сравнение групп по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 . Значимость различий количественных признаков между группами оценивали по критерию t Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Характеристики основной группы пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст обследованных пациентов составил $55,7 \pm 8,3$ года. Распространенность гипогонадизма по данным лабораторных исследований (уровень Т общ) достигала 18,6%, по данным опросника ASA — 44,1%. Результаты сравнения двух подгрупп представлены в табл. 2. Обе подгруппы практически не различались по возрасту пациентов. Отмечались некоторые различия

по срокам с момента диагностики СД и ИМТ, которые, однако, были статистически незначимыми.

В подгруппе с компенсированным и субкомпенсированным СД распространенность гипогонадизма по уровню Т общ составила 9,5% (по сравнению с 23,7% в группе с декомпенсированным СД, различия статистически незначимы). Оценка по опроснику ASA в подгруппе 1 составила $8,9 \pm 4,7$ балла, в подгруппе 2 — $15,3 \pm 8,7$ балла ($p < 0,001$) (см. рисунок). Таким образом, специфичность опросника ASA для диагностики ВАД у пациентов с декомпенсацией СД была довольно низкой (41,4%), что ставит под сомнение его использование в данной группе пациентов. Полученные данные могут объясняться тем, что при декомпенсации СД чаще встречаются такие неспецифические симптомы дефицита андрогенов, как усталость, снижение памяти и внимания, мышечная слабость, снижение физической силы и др. Подобные выводы, вероятно, можно сделать и в отношении сходного опросника AMS (Aging Male Symptom Scale).

Кроме того, при анализе оценок по отдельным шкалам опросника ASA мы получили статистически значимые различия по соматической и психологической шкалам между двумя подгруппами (табл. 3). Специфичность шкалы оценки снижения уровня андрогенов (по Morley) была крайне низкой в обеих подгруппах (21,0 и 6,9% соответственно). Таким образом, учитывая крайне большое количество ложноположительных результатов по данным шкалы оценки снижения уровня андрогенов (по Morley), использование этого опросника в диагностике ВАД нецелесообразно.

Распространенность эректильной дисфункции (по данным опросника МИЭФ-5) в подгруппах 1 и 2 составила 47,6 и 65,8% соответственно (различия статистически незначимы).

Таким образом, при декомпенсации СД (равно как при многих других хронических заболеваниях) дефицит андрогенов чаще диагностируется как по результатам оценки с помощью опросников, так и по данным лабораторных исследований (по уровню Т общ). Подобные результаты, например, были получены А.Л. Верткиным и соавт. [5], по данным которых распространенность ВАД при СД 2 типа составила 54,4%, а при ишемической болезни сердца — 82,5%.

Таблица 1. Характеристика основной группы исследования

Параметр	Значение
Число пациентов	59
Т общ, нг/мл	$6,1 \pm 2,8$
Возраст, годы	$55,7 \pm 8,3$
Срок с момента диагностики СД, годы	$6,1 \pm 5,3$
Оценка по опроснику ASA, баллы	$13,0 \pm 8,1$
Оценка по опроснику МИЭФ-5, баллы	$17,8 \pm 6,4$
Уровень HbA1c, %	$8,5 \pm 2,0$
ИМТ, кг/м ²	$30,2 \pm 6,2$



Таблица 2. Характеристика двух подгрупп исследования

Параметр	Подгруппа 1 (HbA1c < 7,5%)	Подгруппа 2 (HbA1c ≥ 7,5%)
Число пациентов	21	38
Т общ, нг/мл	6,9 ± 3,0	5,6 ± 2,7
Возраст, годы	56,3 ± 8,5	55,3 ± 8,2
Срок с момента диагностики СД, годы	5,5 ± 5,3	6,4 ± 5,4
ИМТ, кг/м ²	29,8 ± 4,2	31,3 ± 6,0
Оценка по опроснику ASA, баллы	8,9 ± 4,7	15,3 ± 8,7**
Оценка по опроснику МИЭФ-5, баллы	18,3 ± 7,5	17,6 ± 5,8
Уровень HbA1c, %	6,4 ± 0,6	9,6 ± 1,5
Распространенность гипогонадизма (по уровню Т общ), %	9,5	23,7
Распространенность гипогонадизма (по опроснику ASA), %	23,8	55,3*
Чувствительность опросника ASA, %	50,0	44,4
Специфичность опросника ASA, %	78,9	41,4*
Распространенность гипогонадизма (по опроснику Morley), %	76,2	92,1
Чувствительность опросника Morley, %	50,0	88,9
Специфичность опросника Morley, %	21,0	6,9
Распространенность эректильной дисфункции (по МИЭФ-5), %	47,6	65,8

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Таблица 3. Результаты анкетирования (опросник ASA: соматическая, сексологическая и психологическая шкалы) пациентов с СД 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Оценка, баллы	HbA1c < 7,5%	HbA1c > 7,5%
По соматической шкале	4,5 ± 2,9	8,2 ± 4,7*
По сексологической шкале	2,0 ± 2,5	2,7 ± 2,0
По психологической шкале*	2,6 ± 2,5	4,4 ± 3,0

* $p < 0,05$

По нашему мнению, во избежание гипердиагностики диагноз ВАД должен обсуждаться только при компенсации СД и других хронических заболеваний. Тем не менее вопрос диагностики дефицита андрогенов при хронических заболеваниях, без сомнения, нуждается в дальнейших исследованиях.

Заключение

Подводя итог изложенному, можно сделать следующие выводы:

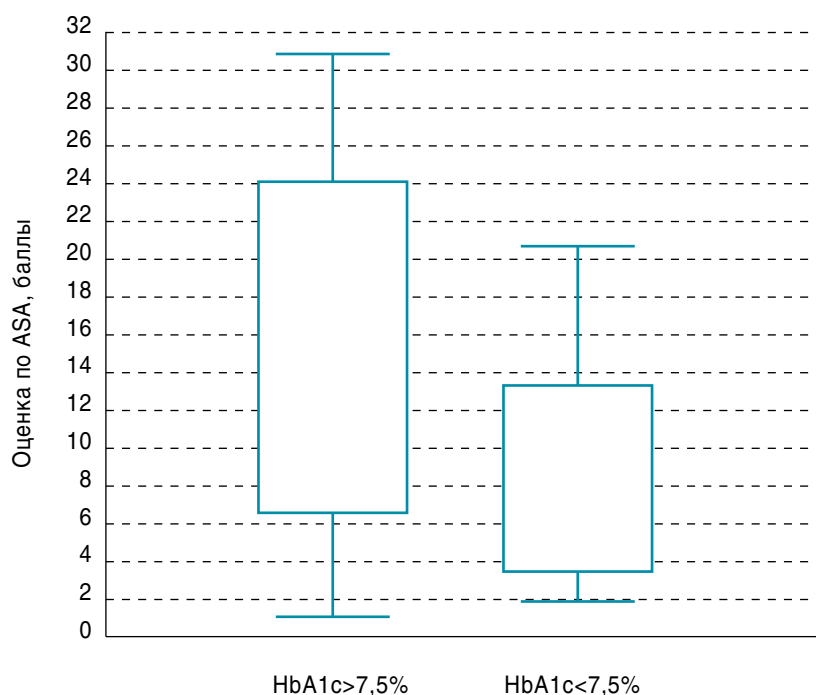
1. Распространенность дефицита андрогенов (по уровню общего тестостерона) при декомпенсированном и компенсированном СД составила 23,7 и 9,5% соответственно.

2. Применение опросника AMS для выявления дефицита андрогенов при декомпенсации СД ассоциировано со значительным количеством ложноположительных результатов. Таким образом, у мужчин с декомпенсацией СД возможна гипердиагностика ВАД.

3. Применение шкалы оценки снижения уровня андрогенов (по Morley) у больных СД (как компенсированным, так и некомпенсированным) нецелесообразно ввиду крайне низкой специфичности данного опросника.

4. Вопрос установления диагноза ВАД должен обсуждаться только при компенсации СД и других хронических заболеваний.

Рисунок. Оценка по опроснику Andropause Self-Assessment (ASA) в зависимости от степени компенсации СД 2 типа.



Литература

1. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М 2006; 239.
2. Morley J.E. The elderly type 2 diabetic patient: special considerations. Diabet Med 1998; 15: S41-S46.
3. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M. et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89 (11): 5462-5468.

4. Simon D., Charles M.A., Nahoul K. et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(2): 682-685.
5. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Наумов А.В. и др. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология. Фарматека 2008; 9: 27-33.

Поступила 3.02.2009

Возрастной андрогенный дефицит: клинические и метаболические эффекты заместительной терапии препаратами тестостерона

результаты рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования

Bouloux P-MG, Legros J-J, Meuleman EJ, Guerts PTB, Kaspers MJGH, Elbers JMN. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: clinical and metabolic responses in a randomized, placebo-controlled study. European Journal of Endocrinology 2009;160:821.

Под руководством Р.М. Bouloux (Великобритания) в 14 исследовательских центрах семи стран ЕЭС проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности влияния перорального препарата тестостерона (тестостерона ундеканата – ТУ) на клинические проявления возрастного гипогонадизма (ВГ). В исследование были включены 322 мужчины старше 50 лет с подтвержденным диагнозом дефицита тестостерона, соответствовавшие критериям включения. Участники исследования были разделены на группы, в течение 12 месяцев получавшие плацебо или пероральный препарат ТУ в суточной дозе 80 мг, 160 мг или 240 мг. Оценка эффективности лечения на симптомы ВГ проводилась с помощью шкалы оценки симптомов возрастного гипогонадизма у мужчин (Aging Male Symptoms – AMS), оценивались минеральная плотность костной ткани, тощая масса тела, масса жировой ткани методом двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии. Мониторинг безопасности терапии проведен на основании оценки состояния предстательной железы с определением уровня простатического специфического антигена (ПСА) и количества баллов по шкале оценки симптомов заболевания простаты International Prostate Symptoms Score (IPSS).

Применение перорального ТУ у мужчин с умеренными клиническими проявлениями ВГ не сопровождалось значимыми изменениями в сумме баллов шкалы AMS по сравнению с плацебо. При терапии ТУ в дозе 160 мг/сут было отмечено статистически значимое улучшение суммы баллов фрагмента шкалы AMS, оценивающего сексуальную функцию. Лечение ТУ в максимальной дозировке (240 мг/сут) значимо увеличивало минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника и в ткани бедренной кости. Применение любых дозировок ТУ (80 мг/сут, 160 мг/сут или 240 мг/сут) приводило к увеличению тощей массы тела. При лечении ТУ в дозе 160 мг/сут наблюдалось уменьшение количества жировой ткани.

Прием данного препарата не оказывает негативного влияния на содержание ПСА и количество баллов по шкале IPSS. Препарат хорошо переносился, а количество нежелательных явлений и исключенных из исследования пациентов было минимальным во всех группах, и их количество во всех группах было практически равным.

Данное клиническое исследование – одно из крупнейших за последнее время. В итоге проведенной работы можно отметить, что лечение пероральным ТУ улучшает объективные проявления ВГ, в отличие от субъективных симптомов. Возможные позитивные эффекты применения препаратов тестостерона ундеканата могут быть получены при нарушениях сексуальной функции.