

## Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин

Е.А. Кузнецова<sup>1</sup>, А.С. Адамчик<sup>1</sup>, Н.П. Гончаров<sup>2</sup>, Г.В. Кацья<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4;

<sup>2</sup>лаборатория гормонального анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 117036, Москва, ул. Д. Ульянова, 11

Контакты: Елена Анатольевна Кузнецова dr.v.smith@mail.ru

В настоящее время ожирение и метаболический синдром рассматриваются как симптомы мужского гипогонадизма, что подчеркивает необходимость гормонального скрининга у данной категории пациентов. Однако остаются нерешенными некоторые вопросы лабораторной диагностики дефицита андрогенов. В частности, существуют противоречия в выборе метода исследования свободного тестостерона. В задачи нашей работы входило проведение сравнительной оценки методов исследования андрогенного статуса мужчин молодого и среднего возраста, страдающих ожирением и метаболическим синдромом, и определение взаимосвязей между гормональными показателями и метаболическим профилем, артериальным давлением, антропометрическими характеристиками ожирения. Обследован 51 пациент в возрасте от 20 до 50 лет с признаками ожирения и метаболического синдрома, контрольную группу составили 19 паритетных по возрасту мужчин с нормальной массой тела. Выявлено достоверное снижение уровня общего тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом. Найдена зависимость концентрации общего тестостерона от возраста и содержания глобулина, связывающего половые гормоны. Показана роль свободного тестостерона в формировании метаболического синдрома. Установлено, что свободный тестостерон слюны достоверно коррелирует с уровнем свободного расчетного тестостерона сыворотки. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом наблюдается статистически значимое увеличение показателей тестостерона слюны в сравнении со свободным расчетным тестостероном сыворотки, в то время как при нормальной массе тела различия отсутствуют. Сделан вывод, что тестостерон слюны является более чувствительным и адекватным маркером при ожирении и метаболическом синдроме.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, мужской гипогонадизм, общий тестостерон, свободный расчетный тестостерон, тестостерон слюны, глобулин, связывающий половые гормоны, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-10-16

### Choice of method of diagnosis hypogonadism in obesity and metabolic syndrome in men

E.A. Kuznetsova<sup>1</sup>, A.S. Adamchik<sup>1</sup>, N.P. Goncharov<sup>2</sup>, G.V. Katsiya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Propedeutics Of Internal Diseases, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia;

<sup>2</sup>Laboratory of Hormonal analysis, Endocrinological Research Center, Ministry of Health of Russia; 11 D. Uliyanova st., Moscow, 117036, Russia

Nowadays, obesity and metabolic syndrome are considered as symptoms of male hypogonadism, which underlines the need for hormonal screening in these patients. However, remain unsolved some questions of laboratory diagnostics testosterone deficiency. In particular, there are contradictions in the choice of research method of free testosterone. The objectives of our work was to conduct a comparative evaluation of methods for studying androgen status of young and middle-aged men with obesity and metabolic syndrome, and determining the relationship between hormonal indicators and metabolic profile, blood pressure, anthropometric characteristics of obesity. The study included 51 patients with symptoms of obesity and metabolic syndrome, aged from 20 to 50 years, the control group consisted of 19 equal-age men with normal body weight. A significant decrease in total testosterone in men with metabolic syndrome was revealed. The dependence of the concentration of total testosterone with age and content sex-steroid-binding globulin was found. The role of free testosterone in the formation of the metabolic syndrome was shown. It was found that free saliva testosterone significantly correlated with the level of calculated serum free testosterone. In patients with obesity and metabolic syndrome there are a statistically significant increase in saliva testosterone indicators compared to calculated serum free testosterone, while at normal body weight differences are absent. It is concluded that saliva testosterone is more sensitive and appropriate marker for obesity and metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, male hypogonadism, total testosterone, calculated free testosterone, saliva testosterone, sex-steroid-binding globulin, hyperinsulinemia, insulin resistance, abdominal obesity

## Введение

В многочисленных исследованиях доказана связь висцерального ожирения и метаболического синдрома (МС) с дефицитом тестостерона (Т) у мужчин, причем отправной точкой может стать любое из этих событий [1–4]. Ожирение способствует снижению возрастного порога развития андрогенного дефицита у мужчин [5]. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов и Международного общества по изучению проблем стареющих мужчин (The International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM), ожирение и состояния, связанные с инсулинорезистентностью (МС и сахарный диабет 2-го типа), рассматриваются как клинические симптомы гипогонадизма, что подчеркивает необходимость гормонального скрининга у данной категории пациентов [6, 7].

На сегодняшний день проблемы диагностики мужского гипогонадизма остаются до конца не решенными, что обусловлено несколькими причинами:

- 1) отсутствие специфических симптомов дефицита Т (существование различных урологических, эндокринологических, терапевтических и неврологических «масок») и отсутствие в связи с этим высокоспецифичных опросников и четких диагностических критериев гипогонадизма [7];
- 2) индивидуальные различия в чувствительности к Т, связанные с мутациями гена, кодирующего андрогеновые рецепторы, а также различия в половой конституции [8, 9], что приводит к появлению понятия индивидуальной нормы Т и является ощутимым препятствием для формирования лабораторных критериев гипогонадизма;
- 3) изменчивость концентрации Т, обусловленная временем суток, сезоном, физической активностью, характером питания, курением, психосоциальным состоянием и т. д. [9, 10];
- 4) сложности лабораторного измерения концентрации Т и интерпретации результатов, обусловленные существованием свободной и связанной с белками фракций, завышением показателей при использовании прямых безэкстракционных методов определения общего Т, отсутствием единого стандартизированного метода и различием референсных значений, что зависит от фирмы-производителя набора [11].

Известно, что биологической активностью обладает свободный Т, кроме того, биодоступным считается связанный с альбумином Т, так как скорость диссоциации комплекса Т–альбумин в 20 раз выше в сравнении с комплексом Т – глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ). Поэтому для подтверждения факта гипогонадизма необходимо определение концентрации не только общего, но и свободного Т. ISSAM рекомендует считать 12,1 нмоль/л нижней границей нормы общего и 225 пмоль/л – свободного Т,

однако специалистами отмечено, что наличие симптомов гипогонадизма может соответствовать более высоким пороговым значениям как общего, так и свободного Т. В частности для свободного Т это 243 пмоль/л, а по мнению отдельных авторов – 347 пмоль/л [7].

Определение свободного Т сыворотки – трудоемкий процесс. Поскольку его концентрация крайне низка, необходимо применение высокочувствительных методов с предварительным разделением свободной и связанной фракций, тогда как использование прямых методов является недопустимым [10].

Наиболее доступным является математический расчет содержания свободного Т по формуле, предложенной A. Vermeulen et al. [12], для чего требуется адекватный лабораторный анализ общего Т и ГСПГ, а также оценка уровня альбумина.

Перспективной альтернативой вышеуказанным методам является определение свободного Т в слюне, отличающееся простотой, неинвазивностью и высокой аналитической чувствительностью. Скорость слюноотделения не влияет на концентрацию неполярных молекул с низкой молекулярной массой, в слюну проникают только свободные формы стероидов. Именно эти факты позволяют использовать слювадиагностику в качестве адекватного метода оценки андрогенного статуса [13].

В задачи нашей работы входило проведение сравнительной оценки методов исследования андрогенного статуса мужчин молодого и среднего возраста, имеющих признаки ожирения и МС, и определение взаимосвязей между гормональными показателями и метаболическим профилем, артериальным давлением, антропометрическими характеристиками ожирения.

**Цель исследования** – совершенствование диагностики гипогонадизма при ожирении и МС у мужчин молодого и среднего возраста.

## Материалы и методы

Обследован 51 мужчина в возрасте от 20 до 50 лет (медиана – 36 лет) с избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) 27–62 кг/м<sup>2</sup>), с окружностью талии (ОТ) > 94 см.

МС диагностировали согласно рекомендациям Международной федерации диабета (в модификации 2009 г.) [14]: ОТ > 94 см, повышение триглицеридов до 1,7 ммоль/л и более, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до 1,03 ммоль/л и менее, повышенное артериальное давление (систолическое (САД) – 130 мм рт. ст. и более, диастолическое (ДАД) – 85 мм рт. ст. и более или проведение антигипертензивной терапии), глюкоза плазмы натощак 5,6 ммоль/л и более. Для констатации МС необходимо наличие как минимум трех критериев.

Пациенты были разделены на две группы: 1-я – 35 мужчин с МС, 2-я – 16 мужчин с избыточной массой тела и ожирением без сформировавшегося МС.

Контрольную группу составили 19 мужчин, паритетных по возрасту (23–50 лет, медиана – 35 лет), с нормальной массой тела (ИМТ 20,8–24,9 кг/м<sup>2</sup>).

Антропометрическое исследование включало измерение массы тела, роста, ИМТ, ОТ, окружности бедер (ОБ), отношения ОТ/ОБ.

Проводили анкетирование больных с использованием опросника выраженности возрастных симптомов мужчины AMS (Aging Males Symptoms), который рекомендован ISSAM в качестве предварительного метода оценки андрогенного статуса. Он состоит из 17 вопросов с оценкой ответов по пятибалльной шкале и позволяет выявить сексуальные, психологические и соматические нарушения, связанные с дефицитом андрогенов. Выраженность клинических симптомов дефицита андрогенов оценивали по общему количеству набранных баллов. Симптомы считались не выраженными при сумме баллов от 17 до 26, слабо выраженными – от 27 до 36, умеренно выраженными – от 37 до 49 и резко выраженными – при результате 50 баллов и более.

Проводили биохимическое исследование крови натощак: определяли концентрацию глюкозы, ЛПВП и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (автоматический анализатор Hitachi 912 фирмы Roche, Франция).

В утренних образцах сыворотки определяли содержание общего Т, ГСПГ, иммунореактивного инсулина (ИРИ). Общий Т анализировали методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J) на автоматическом анализаторе Vitros Eci. ГСПГ и ИРИ определяли методом отсроченной во времени флуоресценции на анализаторе Autodelphia.

Исследовали концентрацию свободного Т в слюне. Образцы слюны собирали дважды (утром в 9.00 и вечером в 22.00) в контейнеры SaliCaps (IBL-Hamburg, Германия) с помощью специальной полипропиленовой соломинки, не сорбирующей стероиды. Т слюны определяли люминесцентным LIA-методом (IBL-Hamburg). Регистрацию люминесцентного сигнала проводили на мультианализаторе Victor (Wallac, Финляндия).

Содержание свободного Т в крови определяли математическим методом по формуле Vermeulen с помощью интернет-калькулятора (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 Windows (StatSoft, Inc.). Нормальность распределения оценивали по критерию  $\chi^2$ . Значимость различий исследовали с помощью критериев Вилкоксона и Краскала–Уоллиса, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Связи между показателями определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена и регрессионного анализа.

## Результаты

Характеристика исследуемых параметров представлена в таблице. Возрастные различия между группами отсутствуют ( $p > 0,05$ ).

Первичная ориентировочная оценка андрогенного статуса путем анкетирования продемонстрировала увеличение выраженности симптомов дефицита Т у пациентов с МС и ожирением, причем наибольшая сумма баллов опросника AMS наблюдалась при МС. Статистически значимая разница по баллам выявлена между группами МС–контроль и ожирение–контроль. При этом лишь в 1-й группе имелись пациенты (8 %) с резко выраженными симптомами дефицита Т (сумма баллов 54–59). Во 2-й группе максимальная сумма баллов составила 44 (умеренно выраженные симптомы), в контрольной группе – 25 (отсутствие признаков дефицита андрогенов).

При МС наблюдается статистически значимое снижение содержания общего Т в сравнении с больными ожирением и контрольной группой. При сравнении уровня свободного Т крови, определяемого математическим методом, разница показателей достоверна только в группах МС–контроль.

Наименьшее содержание свободного Т в утренней слюне (9.00) наблюдалось у пациентов с МС, а наибольшее – в группе больных с ожирением и было сходным с показателями контрольной группы, но разница не достигала степени значимости во всех трех группах. Уровень Т вечерней слюны (22.00) также достоверно не различался между группами.

Исследование вариабельности Т слюны показало нарушение циркадного ритма продукции андрогенов. Так, у пациентов 1-й и 2-й групп концентрация утреннего и вечернего Т достоверно не различалась ( $p_1 = 0,7$ ;  $p_2 = 0,5$ ) (рис. 1, 2); в контрольной группе суточная динамика сохранена ( $p = 0,0001$ ) (рис. 3).

При сравнении двух методов определения свободного Т (концентрация в слюне и расчетный) найдены достоверные различия его уровня при МС ( $p = 0,009$ ) (рис. 4) и ожирении ( $p = 0,01$ ) (рис. 5), тогда как в контрольной группе значимые различия отсутствуют ( $p = 0,6$ ) (рис. 6).

ГСПГ в большей степени снижается у пациентов с МС, его содержание сопоставимо с данными 2-й группы, но практически в 2 раза ниже, чем в контроле. Разница достоверна между группами МС–контроль и ожирение–контроль.

Уровень ГСПГ повышался с возрастом пациентов при МС ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) и уменьшался с увеличением ОТ ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ), ИРИ ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ) и индекса НОМА ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ) в контрольной группе.

При исследовании зависимости свободного Т и исследуемых параметров у пациентов с МС умеренные статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отрицательные корреляции выявлены между содержанием свободного

Характеристика исследуемых параметров (медиана, интерквартильный размах)

Параметр	1-я группа (МС)	2-я группа (ожирение)	Контрольная группа
Возраст, годы	37 (31–47); $p_{1-2} = 0,109$	31 (23,5–37,5); $p_{2-3} = 0,798$	35 (27–43); $p_{1-3} = 1,000$
ОТ, см	112 (106–124); $p_{1-2} = 0,119$	104 (99,5–110); $p_{2-3} = 0,001$	84 (78–88); $p_{1-3} = 0,000$
ОБ, см	108 (100–115); $p_{1-2} = 1,000$	103,5 (100–112); $p_{2-3} = 0,003$	96 (88–99); $p_{1-3} = 0,000$
ОТ/ОБ	1,05 (1,02–1,09); $p_{1-2} = 0,013$	0,99 (0,96–1,02); $p_{2-3} = 0,020$	0,89 (0,86–0,93); $p_{1-3} = 0,000$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33 (30–39); $p_{1-2} = 0,568$	31 (29–33); $p_{2-3} = 0,0002$	22,5 (21,6–23,7); $p_{1-3} = 0,000$
САД, мм рт. ст.	140 (130–150); $p_{1-2} = 0,000$	123 (120–130); $p_{2-3} = 0,833$	120 (110–125); $p_{1-3} = 0,000$
ДАД, мм рт. ст.	90 (85–100); $p_{1-2} = 0,132$	90 (80–90); $p_{2-3} = 0,008$	70 (70–77,5); $p_{1-3} = 0,000$
Триглицериды, ммоль/л	2,4 (2,0–4,4); $p_{1-2} = 0,002$	1,35 (1–2,2); $p_{2-3} = 0,259$	0,9 (0,6–1,4); $p_{1-3} = 0,000$
ЛПВП, ммоль/л	0,79 (0,69–0,94); $p_{1-2} = 0,131$	0,99 (0,79–1,16); $p_{2-3} = 0,184$	1,4 (1–1,7); $p_{1-3} = 0,000$
ЛПНП, ммоль/л	3,18 (2,7–3,62); $p_{1-2} = 0,145$	2,74 (2,32–2,9); $p_{2-3} = 1,000$	2,64 (2,0–2,8); $p_{1-3} = 0,013$
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,3–5,6); $p_{1-2} = 0,003$	3,85 (3,5–4,7); $p_{2-3} = 1,000$	4,4 (3,5–5); $p_{1-3} = 0,016$
ИРИ, мкЕд/мл	14,4 (10,0–22,1); $p_{1-2} = 0,011$	8,45 (5,4–11,65); $p_{2-3} = 0,415$	4,5 (2,6–8,0); $p_{1-3} = 0,000$
Индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment);	2,78 (2,3–5,4); $p_{1-2} = 0,002$	1,39 (1,01–2,15); $p_{2-3} = 0,728$	0,86 (0,58–1,55); $p_{1-3} = 0,000$
Т общий, нмоль/л	9,8 (8,4–11,6); $p_{1-2} = 0,037$	12,9 (8,5–13,9); $p_{2-3} = 0,025$	17,8 (13,5–22,4); $p_{1-3} = 0,000$
Т свободный расчетный, пмоль/л	214 (175–269); $p_{1-2} = 0,307$	247 (210–313); $p_{2-3} = 0,244$	347 (263–422); $p_{1-3} = 0,000$
Т слюны (9.00);, пмоль/л	281 (232–378); $p_{1-2} = 0,269$	337 (279–416); $p_{2-3} = 1,000$	332 (285–406); $p_{1-3} = 0,135$
Т слюны (22.00);, пмоль/л	215 (121–284); $p_{1-2} = 0,241$	303 (228–399); $p_{2-3} = 1,000$	277 (245–321); $p_{1-3} = 0,792$
ГСПГ, нмоль/л	19,4 (11,8–28,9); $p_{1-2} = 1,000$	22,1 (15–29,9); $p_{2-3} = 0,012$	38,7 (28,9–50); $p_{1-3} = 0,000$
Сумма баллов по AMS	28 (25–37); $p_{1-2} = 0,336$	25,5 (21,5–36); $p_{2-3} = 0,032$	21 (18–23); $p_{1-3} = 0,000$

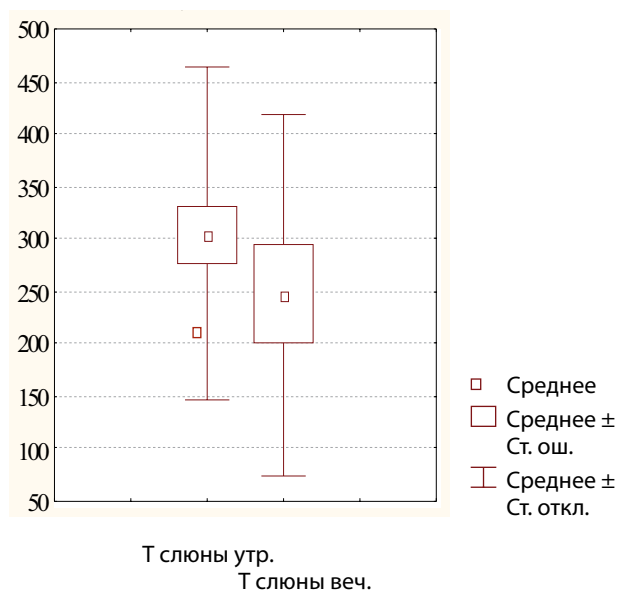


Рис. 1. Суточная динамика Т слюны при МС (1-я группа).  $p = 0,7$

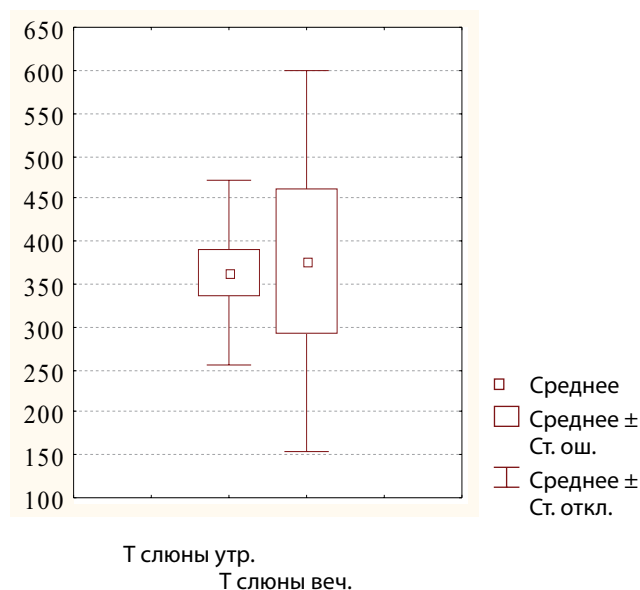


Рис. 2. Суточная динамика Т слюны при ожирении (2-я группа).  $p = 0,5$

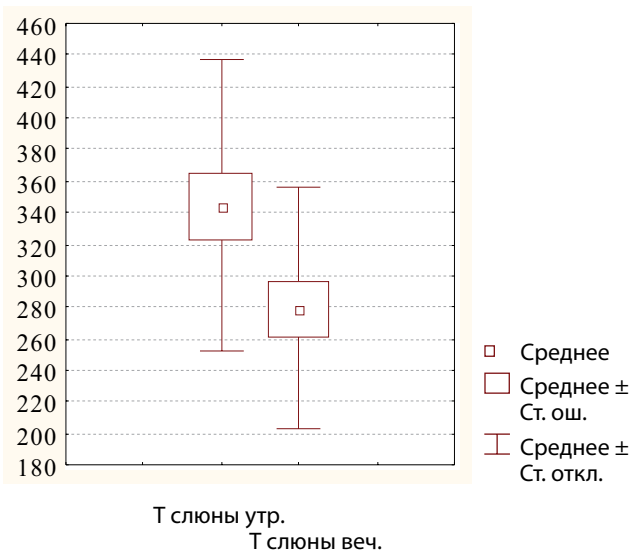


Рис. 3. Суточная динамика Т слюны у мужчин с нормальной массой тела (контрольная группа);  $p = 0,0001$

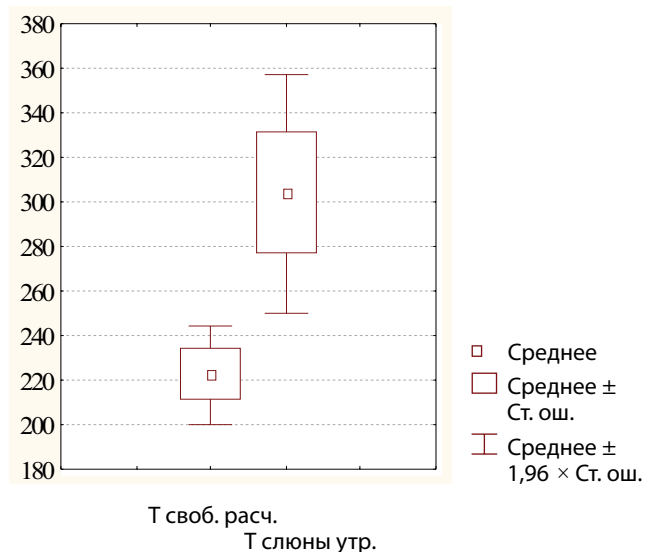


Рис. 4. Сравнительный анализ показателей свободного Т при МС (1-я группа);  $p = 0,009$

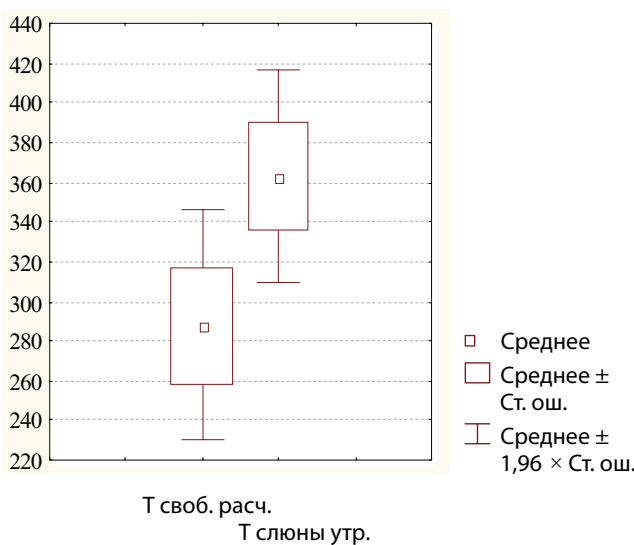


Рис. 5. Сравнительный анализ показателей свободного Т при ожирении (2-я группа);  $p = 0,01$

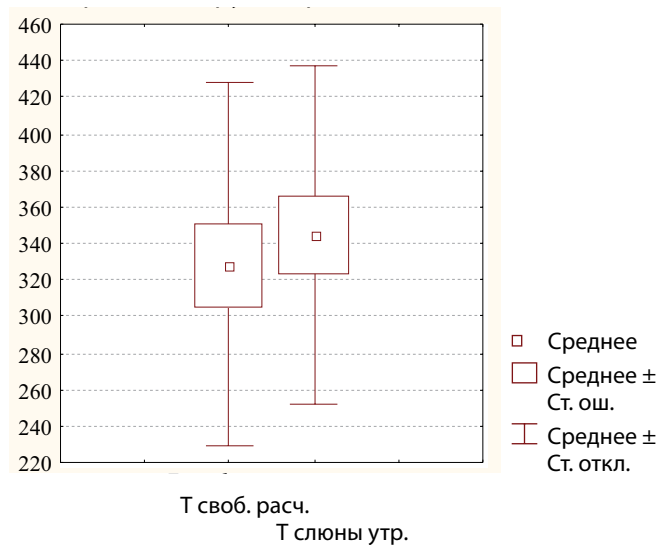


Рис. 6. Сравнительный анализ показателей свободного Т у мужчин с нормальной массой тела (контрольная группа);  $p = 0,6$

расчетного Т и массой тела ( $r = -0,4$ ), ИМТ ( $r = -0,45$ ), ОБ ( $r = -0,3$ ), ОТ ( $r = -0,4$ ), глюкозой ( $r = -0,46$ ), суммой баллов по AMS ( $r = -0,35$ ), САД ( $r = -0,5$ ); между свободным Т слюны (9.00) и массой тела ( $r = -0,6$ ), ОТ ( $r = -0,6$ ), ИМТ ( $r = -0,5$ ), ИРИ ( $r = -0,4$ ), индексом НОМА ( $r = -0,5$ ), глюкозой ( $r = -0,5$ ); свободным Т слюны (22.00) и массой тела ( $r = -0,6$ ), ОТ ( $r = -0,65$ ).

У пациентов с ожирением без МС статистически значимая корреляция найдена между Т слюны (9.00) и ИРИ ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ).

Свободный расчетный Т высоко коррелирует с уровнем Т слюны (22.00) у больных с ожирением ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,05$ ). У всех пациентов с избыточной массой тела, ожирением и МС (при объединении 1-й

и 2-й групп) найдена достоверная корреляция уровня свободного расчетного Т и свободного Т утренней ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) и вечерней ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,05$ ) слюны.

Общий Т значимо ( $p < 0,05$ ) отрицательно коррелировал с возрастом при ожирении ( $r = -0,8$ ) и положительно с уровнем ГСПГ во всех группах: 1-й ( $r = 0,6$ ), 2-й ( $r = 0,5$ ) и контрольной ( $r = 0,6$ ). Достоверные ( $p < 0,05$ ) корреляции выявлены также между возрастом пациентов и расчетным свободным Т при МС ( $r = -0,55$ ), между возрастом и Т утренней ( $r = -0,56$ ) и вечерней ( $r = -0,58$ ) слюны при объединении основных групп.

При проведении регрессионного анализа построена адекватная модель зависимости уровня общего Т

от возраста ( $\beta$ -коэффициент =  $-0,6$ ;  $p < 0,05$ ) и ГСПГ ( $\beta$ -коэффициент =  $0,7$ ;  $p < 0,05$ ). Уравнение регрессии имеет вид:

$$\text{Общий Т} = 13,27 - 0,2 \times \text{Возраст} + 0,196 \times \text{ГСПГ}.$$

### Обсуждение

Полученные нами корреляционные связи между основными параметрами МС и свободным Т, определенным в слюне математическим методом, доказывают исключительную биологическую роль свободных андрогенов.

Современные рекомендации по диагностике и лечению мужского гипогонадизма [6, 7] не содержат указаний об использовании слювадиагностики для определения свободного Т. По всей видимости, несмотря на очевидные технические преимущества метода, это связано с крайне противоречивой его оценкой. Есть работы, доказывающие, что Т слюны является надежным и стабильным маркером, так как он хорошо коррелирует с плазменными концентрациями свободного Т [13, 15–18].

Другие исследователи данной проблемы ставят под сомнение использование слюны для оценки андрогенного статуса, что обосновывается резкими колебаниями слюнных концентраций стероидов [19] и отсутствием значимых корреляций между свободным Т слюны и сыворотки [20].

Наше исследование демонстрирует наличие статистически значимых корреляций между свободным расчетным Т и Т слюны у всех больных с избыточной массой тела и ожирением и усиление корреляционной зависимости в группе больных с ожирением без МС. Увеличение Т слюны при ожирении и МС (в сравнении с расчетным) может свидетельствовать о большей информативности метода, поскольку увеличение свободных форм стероидов является следствием снижения ГСПГ.

В публикациях последних лет встречаются два противоположных утверждения, касающихся уровня ГСПГ при гипогонадизме [21]. Так, при возрастном андрогенном дефиците уровень ГСПГ повышается, что приводит к снижению свободной фракции Т даже при нормальном уровне общего Т. При ожирении концентрация ГСПГ снижается, что в большей степени обусловлено влиянием гиперинсулинемии [22]. Это, с одной стороны, приводит к относительному повышению уровня биодоступных андрогенов, но с другой – увеличивает скорость деградации Т. Результаты нашей работы показывают обоснованность обоих утверждений, учитывая найденные отрицательные корреляционные взаимоотношения ГСПГ с инсулинемией и абдоминальным ожирением и положительную связь с возрастом.

В многочисленных исследованиях доказано, что снижение уровня ГСПГ является предиктором раз-

вития МС и сахарного диабета наряду с дефицитом Т [23]. Некоторые авторы придают ГСПГ самостоятельное значение в развитии инсулинорезистентности [24]. Есть мнение, что именно ГСПГ модифицирует влияние Т на сердечно-сосудистый риск [25]. Недавние исследования показали существование полиморфизма гена ГСПГ, что функционально влияет на его средство к андрогенам и эстрогенам и другие биохимические свойства. Этот факт ставит под сомнение использование формул для расчета концентраций свободного и биодоступного Т [24, 26].

Кроме того, расчетный метод не учитывает скорость диссоциации Т из связи с альбумином, а также чувствительность андрогеновых рецепторов.

Поэтому мы считаем использование слювадиагностики адекватной альтернативой расчетному методу. Определение Т слюны может включаться в программу обследования мужчин, страдающих ожирением и МС, в качестве дополнительного метода оценки андрогенного статуса. Несмотря на более высокие значения свободного Т в слюне, чем в сыворотке, все же здесь прослеживается некая закономерность. Во-первых, статистически значимое повышение показателей Т слюны в сравнении со свободным расчетным Т у пациентов 1-й и 2-й групп сочетается с достоверным снижением концентрации ГСПГ. Во-вторых, у данных пациентов Т слюны достоверно коррелирует со свободным расчетным Т, а также с уровнем гликемии, инсулинемии, индексом НОМА, ОТ. Кроме того, слювадиагностика наглядно демонстрирует изменения суточного ритма продукции Т. Поэтому можно заключить, что Т слюны является более чувствительным и адекватным маркером при ожирении и МС, равно как и маркером индивидуальных особенностей метаболизма Т.

### Выводы

1. Уровень общего Т у мужчин молодого и среднего возраста достоверно снижается при МС.
2. Концентрация общего Т у мужчин в наибольшей степени прогнозируется возрастом и содержанием ГСПГ (Общий Т =  $13,27 - 0,2 \times \text{Возраст} + 0,196 \times \text{ГСПГ}$ ).
3. Свободный Т у мужчин с МС и ожирением может оставаться в пределах нормальных значений, при этом имеются нарушения циркадного ритма Т.
4. При скрининге гипогонадизма у мужчин с ожирением и МС определение свободного Т необходимо, так как именно свободный Т коррелирует с основными параметрами ожирения и МС, а также клинической симптоматикой (оцененной по опроснику AMS).
5. Свободный Т слюны при ожирении и МС, как правило, выше, чем свободный расчетный Т; при нормальном ИМТ статистически значимые различия отсутствуют.

6. Саливадиагностика является более информативным методом в сравнении с математическим расчетом, поскольку на фоне корреляции слюнных и плазменных расчетных концентраций свободного Т исследование Т слюны позволяет оценить особенности его метаболизма.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Stanworth R.D., Jones T.H. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res* 2009;37:74–90.
2. Traish A.M., Saad F., Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009;30(1):23–32.
3. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(12):673–81.
4. Muraleedharan V., Jones T.H. Testosterone and the metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010;1(5):207–23.
5. Goncharov N.P., Katsya G.V., Chagina N.A., Gooren L.J. Testosterone and obesity in men under the age of 40 years. *Andrologia* 2009;41(2):76–83.
6. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. Guidelines on male hypogonadism. *European Association of Urology*, 2015. URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism\\_LR1.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/18-Male-Hypogonadism_LR1.pdf).
7. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18(1):5–15.
8. Дедов И.И., Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с. [Dedov I.I., Kalinchenko S.Yu. Age-related andropause of men. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2006. 240 p. (In Russ.)].
9. Корнеев И.А. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2007;(2):6–9. [Korneyeva I.A. Reliability of methods of assessment of testosterone and resistance of androgen receptor in diagnostics of age-related andropause of men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2007;(2):6–9. (In Russ.)].
10. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Малышева Н.М. Андрогенный дефицит и проблемы его диагностики современными неизотопными методами определения тестостерона. *Проблемы эндокринологии* 2008;54(5):30–9. [Goncharov N.P., Katsya G.V., Malysheva N.M. Andropause and problems of its diagnostics with state-of-art non-isotope methods of determination of testosterone. *Problemy endokrinologii = Endocrinology Issues* 2008;54(5):30–9. (In Russ.)].
11. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Тодуа Т.Н. и др. Сравнительный анализ определения тестостерона в сыворотке крови различными методами. *Проблемы эндокринологии* 2005;51(6):31–7. [Goncharov N.P., Katsya G.V., Todua T.N. et al. Comparative analysis of determination of testosterone in blood serum with various methods. *Problemy endokrinologii = Endocrinology Issues* 2005;51(6):31–7. (In Russ.)].
12. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3666–72.
13. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Добрачева А.Д. и др. Свободный тестостерон в слюне как диагностический маркер андрогенного статуса мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2006;(3):32–8. [Goncharov N.P., Katsya G.V., Dobracheva A.D. et al. Free testosterone in saliva as a diagnostic marker of androgen status of males. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2006;(3):32–8. (In Russ.)].
14. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640–5.
15. Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A. et al. Diagnostic significance of free salivary testosterone measurement using a direct luminescence immunoassay in healthy men and in patients with disorders of androgenic status. *Aging Male* 2006;9(2):111–22.
16. Morley J.E., Perry H.M. 3rd, Patrick P. et al. Validation of salivary testosterone as a screening test for male hypogonadism. *Aging Male* 2006;9(3):165–9.
17. Arregger A.L., Contreras L.N., Tumilasci O.R. et al. Salivary testosterone: a reliable approach to the diagnosis of male hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2007;67(5):656–62.
18. Cardoso E.M., Contreras L.N., Tumilasci E.G. et al. Salivary testosterone for the diagnosis of androgen deficiency in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):677–83.
19. Wood P. Salivary steroid assays – research or routine? *Ann Clin Biochem* 2009;46(3):183–96.
20. Layegh P., Javidi Z., Layegh P. et al. Comparison of free salivary testosterone versus free serum testosterone levels in patients with hirsutism and control group. *Dermatol Cosmet* 2012;3(4):187–93.
21. Тишова Ю.А., Мсхалая Г.Ж., Калинченко С.Ю. Возрастной гипогонадизм у мужчин с метаболическим синдромом. *Сахарный диабет* 2010;(1):22–5. [Tishova Yu.A., Mskhalaya G.Zh., Kalinchenko S.Yu. Age-related hypogonadism of men with metabolic syndrome. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus* 2010;(1):22–5. (In Russ.)].
22. Daka B., Rosen T., Jansson P.A. et al. Inverse association between serum insulin and sex hormone-binding globulin in a population survey in Sweden. *Endocr Connect* 2013;2(1):18–22.
23. Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011;40(1):189–207.
24. Ding E.L., Song Y., Manson J.E. et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *New Engl J Med* 2009;361(12):1152–63.
25. Canoy D., Barber T.M., Pouta A. et al. Serum sex hormone-binding globulin and testosterone in relation to cardiovascular disease risk factors in young men: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):863–72.
26. Laurent M.R., Vanderschueren D. Reproductive endocrinology: functional effects of sex hormone-binding globulin variants. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(9):516–7.