

ГИПОГОНАДИЗМ И ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ У МУЖЧИН — ПОЛНОПРАВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА



© Е.А. Трошина¹, П.А. Терехов²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Гипогонадизм у мужчин может служить причиной развития ожирения, в первую очередь абдоминального, сопряженного с высокими кардиометаболическими рисками. Хроническое ожирение практически неизбежно ведет к манифестации гипогонадизма, требующего лечения и отягощающего сердечно-сосудистые риски. Терапия тестостероном, назначенная по показаниям, оказывает существенное положительное влияние не только на сексуальную функцию мужчины, но и на массу тела, углеводный и липидный обмен, костный метаболизм и эмоциональную составляющую мужского здоровья. Улучшение многих метаболических параметров у мужчин с верифицированным гипогонадизмом происходит на фоне достаточно длительной терапии тестостероном. Гипогонадизм и висцеральное ожирение сегодня рассматриваются в качестве компонентов метаболического синдрома, взаимно отягощают друг друга и требуют комплексного терапевтического подхода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; ожирение; абдоминальное ожирение; метаболический синдром; тестостерон; кардиометаболический риск

HYPOGONADISM AND VISCERAL OBESITY IN MEN ARE FULL-FLEDGED COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME

© Ekaterina A. Troshina¹, Petr A. Terekhov²

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Hypogonadism in men can cause the development of obesity, primarily abdominal, associated with high cardio-metabolic risks. Chronic obesity, in turn, almost inevitably leads to the manifestation of hypogonadism, which requires treatment and aggravates cardiovascular risks. Testosterone therapy, prescribed according to indications, has a significant positive effect not only on a man's sexual function, but also on body weight, carbohydrate and lipid metabolism, bone metabolism and the emotional component of men's health. The improvement of many metabolic parameters in men with verified hypogonadism occurs against the background of fairly long-term testosterone therapy. Hypogonadism and visceral obesity are now considered as components of the metabolic syndrome, mutually burden each other and require a comprehensive therapeutic approach.

KEYWORDS: hypogonadism; obesity; abdominal obesity; metabolic syndrome; testosterone; cardio-metabolic risk.

Гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни. Гипогонадизм связан с метаболическим синдромом (ожирением, сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией), в последние годы гипогонадизм рассматривают и в качестве самостоятельного компонента метаболического синдрома [1].

Ожирение — хроническое заболевание, вызываемое генетическими, метаболическими, поведенческими факторами, а также факторами окружающей среды, связанное с повышением частоты осложнений и смертностью. Ожирение относится к числу пяти основных факторов риска смерти и служит причиной развития СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), неалкогольной жировой болезни печени, остеоартроза, некоторых онкологических заболеваний, бесплодия. На лечение за-

болеваний, ассоциированных с ожирением, приходится около 70% затрат на здравоохранение [2].

Ожирение представляет собой патологическое накопление жировой ткани в организме, в свою очередь, жировая ткань — это не только одна из разновидностей соединительной ткани, но и продуцент биологически активных субстанций, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действиями, способных влиять на гипоталамические центры голода, насыщения, регуляции гонадотропной функции, что позволяет рассматривать ее в качестве эндокринного органа. Доказано, что жировая ткань гормонозависима. Норма процентного содержания жировой ткани у здоровых мужчин составляет около 15–20%. Процентный состав жира более 20% у мужчин считается признаком ожирения. Распределение жира в организме отличается у отдельных лиц и может быть сопряжено с развитием ССЗ, доказано, что абдоминальный тип ожирения (характеризует

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



наличие висцерального ожирения), чаще характерный для мужчин, ассоциирован с высокими кардиометаболическими рисками. Доминирующая роль абдоминального ожирения объясняется его более выраженной патогенностью, при этом ожирение выступает не только как самостоятельный агрессивный фактор, но часто сопряжено с другими компонентами метаболического синдрома — инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, микроальбуминурией, атерогенной дислипидемией, что приводит к накоплению нарушений, являющихся основой формирования патологических состояний.

Фенотип абдоминального ожирения является частью метаболического синдрома. Поскольку андрогены оказывают важное влияние на метаболизм как глюкозы, так и липидов, а также на гомеостаз жиров, дисбаланс андрогенов при ожирении может играть определенную роль в патофизиологии метаболического синдрома, а сам гипогонадизм — быть компонентом метаболического синдрома [1].

По данным исследований, проведенных в последнее десятилетие, убедительно доказано следующее:

- распространенность гипогонадизма у мужчин **увеличивается с возрастом**;
- гипогонадизм связан с метаболическим синдромом (ожирением, сахарным диабетом 2 типа и гипертензией), частота которого также **увеличивается с возрастом**;
- в настоящее время симптоматический гипогонадизм часто остается недиагностированным и нелеченым.
- В отсутствие лечения гипогонадизм может оказать негативное влияние на сексуальную функцию, состав тела, кардиометаболический профиль, общее здоровье и качество жизни мужчины;
- терапия тестостероном облегчает многие симптомы дефицита тестостерона у мужчин с гипогонадизмом, способствуя улучшению физического здоровья, психического здоровья, сексуальной функции и качества жизни.

Важно, что пониженный уровень тестостерона в крови и резистентность к инсулину, как правило, восстанавливаются после значительной потери веса, а длительное лечение тестостероном у мужчин с ожирением и гипогонадизмом связано с уменьшением преимущественно висцерального жира и значительным улучшением состояния резистентности к инсулину. Существуют убедительные доказательства того, что снижение уровня тестостерона может быть причиной избытка висцерального жира, который, в свою очередь, представляет собой ключевое событие в патофизиологии резистентности к инсулину, основной патологии метаболического синдрома. Более того, избыток инсулина, сопровождающий резистентность к инсулину, отрицательно влияет на синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в печени; таким образом, возникает порочный круг, оправдывающий сильную связь между абдоминальным ожирением, резистентностью к инсулину и гиперинсулинемией, а также гипотестостеронемией у мужчин с ожирением.

Масса современных экспериментальных данных свидетельствует о том, что низкий уровень эндогенного тестостерона может быть ведущим этиологическим

фактором ожирения, резистентности к инсулину и возникновения множества сердечно-сосудистых факторов риска у мужчин [1, 3].

При ожирении у мужчин нередко развивается так называемый функциональный гипогонадизм (в отличие от классического органического гипогонадизма, при функциональном гипогонадизме не обнаруживаются никаких анатомических или генетических отклонений, а клинические проявления собственно гипогонадизма протекают мягче). Более того, гипогонадизм, ассоциированный с ожирением, может быть обратимым при условии снижения массы тела. По клинической картине гипогонадизм у мужчин с ожирением схож с возрастным гипогонадизмом (снижение уровня тестостерона по мере старения, иначе называемый «гипогонадизмом с поздним началом»). Однако чаще всего, кроме собственно старения, гипогонадизм вызывается другими факторами (ожирением и прочими сопутствующими заболеваниями), поэтому логичным термином для определения указанного состояния является все же функциональный гипогонадизм.

Ключевым основанием для постановки диагноза гипогонадизма является наличие сниженного уровня тестостерона. При этом дефицит тестостерона, определяемый как низкий уровень общего тестостерона, в сочетании с физическими, когнитивными и сексуальными признаками и/или симптомами, является достаточно распространенным явлением у взрослых мужчин. Как было сказано выше, функциональный гипогонадизм определяется как пограничный низкий уровень тестостерона, вторичный по отношению к старению и/или сопутствующим заболеваниям, таким как диабет, ожирение и/или метаболический синдром. Взаимосвязь между синдромом гипогонадизма и метаболическими нарушениями является многофакторной и двунаправленной и связана с нарушением гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

У мужчин, страдающих ожирением, уровни концентрации общего и свободного тестостерона в крови прогрессивно снижаются с увеличением массы тела, и это снижение ассоциировано с прогрессирующим снижением концентраций ГСПГ [4]. У большинства мужчин, страдающих ожирением, сперматогенез и фертильность не нарушены, тем не менее описано, что эти параметры снижены у пациентов с морбидным ожирением [4, 5].

Чаще всего при ожирении развивается нормогонадотропный гипогонадизм. С другой стороны, у мужчин с ожирением и высокими значениями индекса массы тела (ИМТ) может наблюдаться и снижение секреции лютеинизирующего гормона [6].

При длительном ожирении, как правило, имеют место глубокие изменения в секреции, транспорте, метаболизме и действии андрогенов. Важно, что для мужчин, страдающих ожирением, характерно прогрессирующее снижение уровня тестостерона с увеличением массы тела. Убедительно показано, что у лиц с ожирением существуют возможности нормализации уровня тестостерона на фоне снижения массы тела, в т.ч. с помощью изменений в рационе питания, таких как ограничение калорийности и реструктуризация макронутриентов. Физическая активность и качество сна также ассоциированы с уровнем тестостерона. Важно отметить, что

при исходном гипогонадизме в организме создаются предпосылки для развития ожирения, в свою очередь усугубляющего течение гипогонадизма, затрудняющего его эффективную терапию, влияющего практически на все параметры метаболизма. Принимая во внимание вышеуказанное, можно заключить, что лечение гипогонадизма у мужчины требует мультидисциплинарного подхода.

Доказано, что как наличие ожирения, так и наличие гипогонадизма уменьшает продолжительность жизни у мужчин. Были проведены эпидемиологические исследования, в которых рассчитана будущая потеря лет жизни человека с учетом избыточной массы тела. Показано, что некурящие мужчины с ИМТ > 25 после 40 лет теряют 3,1 года жизни в сравнении с лицами, имеющими нормальную массу тела. При ИМТ > 30 некурящие мужчины теряют 5,8 года жизни. Низкий уровень тестостерона, в свою очередь, является предиктором увеличения общей и сердечно-сосудистой смертности [7].

Какие же гормональные взаимодействия могут участвовать в патогенезе метаболических осложнений гипогонадизма у лиц с ожирением?

Известно, что уровень эстрогенов при мужском ожирении увеличивается пропорционально массе тела [8], тем не менее, учитывая появляющиеся данные о регулирующем действии эстрогенов на жировую ткань, необходимо провести гораздо более убедительные исследования, подтверждающие концепцию о том, что повышенная скорость выработки эстрогенов может быть ответственна за различные зависящие от пола изменения секреции и метаболизма андрогенов при ожирении.

Существует гипотеза о роли глюкокортикоидов в развитии ожирения, поскольку фенотип абдоминального ожирения и синдромы эндогенного или экзогенного гиперкортицизма имеют ряд общих черт, с особым акцентом на все особенности метаболического синдрома. Появляющийся массив данных указывает на то, что это может быть частично связано с состоянием функционального гиперкортицизма, обусловленного незначительными изменениями оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники-гонады (ГНГ) в сочетании с изменениями метаболизма кортизола во вненадпочечниковых тканях [9]. Эти эффекты сопряжены с действием многих других гормонов, включая повышение уровня инсулина, изменение регуляции катехоламинов, снижение уровня гормона роста и снижение доступности свободных андрогенов у мужчин. Ожирение само по себе характеризуется повышенным уровнем метаболического клиренса кортизола, вероятно, из-за множества факторов, включая незначительные нарушения его транспорта, функции и метаболизма, причем более высокое количество глюкокортикоидных рецепторов находится в брюшной полости, чем в подкожных адипоцитах, что приводит к усилению внутриклеточного действия кортизола и метаболизма именно в абдоминальном жире [10–12].

Таким образом, как нейроэндокринная дисрегуляция оси ГНГ, так и периферические изменения метаболизма кортизола могут играть определенную роль в патофизиологии абдоминального фенотипа ожирения. Помимо этого, известно, что и количество свободного лептина увеличивается с увеличением ИМТ, что позволяет предположить, что лептин-связывающие белки насыщаются

при наличии ожирения [13]. В дополнение к метаболическому действию лептина существуют также убедительные доказательства тесного физиологического взаимодействия между лептином и осью ГНГ. Фактически эстрогены индуцируют выработку лептина, тогда как андрогены подавляют его, что и дает объяснение половому диморфизму уровней лептина. Кроме того, лептин участвует и в регуляции оси ГНГ как на центральном, так и на гонадном уровнях, фактически регулируя секрецию гонадотропина, причем этот эффект зависит от высокой экспрессии рецепторов лептина в гипоталамусе [14–16].

Участвует ли лептин в регуляции оси ГНГ при простом ожирении, изучено слабо. Фактически у людей, страдающих ожирением, концентрация лептина повышена, а не снижена, и экспрессия мРНК лептина в жировых клетках значительно коррелирует с избыточной массой тела и количеством жировой ткани. Многие исследования показали, что концентрация лептина и половых гормонов в крови у людей тесно связана [16]. Подтверждением прямой регуляции лептином выработки андрогенов гонадами у мужчин является тот факт, что у мужчин с гипогонадизмом наблюдается пониженный уровень лептина, который восстанавливается до нормы с помощью заместительной терапии тестостероном, являющимся важным регулятором лептина у мужчин. Существует значительная отрицательная взаимосвязь между повышенным уровнем лептина и сниженной концентрацией тестостерона. Представляется вероятным, что избыток циркулирующего лептина может вносить важный вклад в развитие феномена снижения уровня тестостерона у мужчин, страдающих ожирением, вероятно, действуя непосредственно на уровне клеток Лейдига [17].

В свою очередь, концентрация грелина в плазме крови ниже у пациентов с ожирением по сравнению с людьми с нормальной массой тела [18]. Среди факторов, которые могут регулировать экспрессию рецептора грелина, важную роль также играет тестостерон. Показано, что терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом восстанавливает значения грелина до пределов нормы, независимо от изменений массы тела и чувствительности к инсулину [19].

Ожирение само по себе оказывает очевидные эффекты на секрецию и метаболизм андрогенов. Эти эффекты тесно связаны со способностью андрогенов регулировать активность как липопротеинлипазы, так и холестерина, которые соответственно контролируют как липогенез, так и липолиз совместно с рядом других гормонов и факторов [20]. Инсулин, глюкокортикоиды, катехоламины, интерлейкин-6, интерлейкин-1 и другие факторы действуют в координации с половыми гормонами, по-разному модулируя активность липопротеидов в различных жировых депо.

Половые гормоны, в свою очередь, являются важными детерминантами метаболизма, дифференцировки и морфологии жировой ткани через специфические рецепторы, распределение и характеристики которых варьируются в зависимости от различной локализации жира. Показано, что рецепторы андрогенов (РА) присутствуют в очень низкой концентрации в адипоцитах человека, при этом высокие уровни РА были описаны в преадипоцитах, а количество РА в преадипоцитах, полученных из брюшной полости, выше, чем в адипоцитах

из подкожно-жировых отложений [21]. Эти различия в распределении РА между различными жировыми депо являются основанием для объяснения процессов дифференцировки и метаболических реакций, наблюдаемых между внутрибрюшной и подкожной жировой тканями. Так, у мужчин с ожирением введение тестостерона сопровождается снижением поглощения липопротеидов низкой плотности и свободных жирных кислот в брюшной полости, но не в подкожной жировой ткани. В физиологических же условиях конечным эффектом андрогенов является мобилизация липидов, что *противодействует увеличению висцерального жира*.

У мужчин с гипогонадизмом низкий уровень тестостерона ухудшает липолиз в адипоцитах и способствует *увеличению жировых отложений*, прежде всего висцеральных [21, 22].

Как уже было сказано выше, сниженный уровень тестостерона практически всегда сопровождает ожирение у мужчин. Резистентность к инсулину, связанная с ожирением, также связана с повышенным высвобождением свободных жирных кислот и подавляет секрецию липопротеидов низкой плотности, тем самым способствуя увеличению жировых отложений. Поскольку у мужчин ожирение связано с прогрессирующим снижением уровня как общего, так и свободного тестостерона, то баланс между липолизом и липогенезом изменяется в пользу последнего, что приводит к увеличению висцеральной жировой ткани, демонстрирующей высокие концентрации рецепторов к андрогенам.

Терапия тестостероном у мужчин с ожирением и гипогонадизмом уже через 3–6 мес приводит к значительному снижению резистентности к инсулину, кроме того, лечение тестостероном ведет к снижению общего холестерина и триглицеридов, гликемии натощак, гликированного гемоглобина и диастолического артериального давления [23, 24]. Как обсуждалось ранее, все эти данные убедительно подтверждают концепцию о том, что, по крайней мере, у мужчин, страдающих ожирением, пониженный тестостерон может рассматриваться как некий эквивалент метаболического синдрома, участвующий в патофизиологии резистентности к инсулину, связанной с фенотипом абдоминального ожирения. Исходя из всего изложенного, Европейская ассоциация урологов (EAU) в 2020 г. включила висцеральное ожирение, наряду с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, в перечень клинических проявлений синдрома гипогонадизма у мужчин [23].

ПЕРЕЧЕНЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН

- Уменьшение объема яичек.
- Мужской фактор бесплодия.
- Уменьшение роста волос.
- Гинекомастия.
- Снижение тощей массы и мышечной силы.
- **Висцеральное ожирение.**
- Метаболический синдром.
- Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа.
- Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) до остеопении или остеопороза.
- Умеренная анемия.

- Уменьшение либидо и сексуальной активности.
- Эректильная дисфункция.
- Приливы и отсутствие ночных эрекций.
- Ночное потоотделение.
- Изменение настроения, усталость и агрессивность.
- Нарушения сна.
- Депрессия.
- Нарушения когнитивной функции.

Важно подчеркнуть, что мужчины с ожирением и гипогонадизмом, получающие тестостерон по поводу гипогонадизма, демонстрируют глобальное улучшение профиля факторов риска сахарного диабета 2 типа и ССЗ, причем из пяти «классических» компонентов метаболического синдрома увеличенная окружность талии и повышенные уровни триглицеридов являются наиболее важными детерминантами гипогонадизма. Эти два фактора наиболее тесно связаны с инсулинорезистентностью, что подчеркивает роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома и гипогонадизма при абдоминальном ожирении [24, 25]. Метаболические последствия дефицита тестостерона очевидны и включают:

- снижение чувствительности к инсулину, инсулинорезистентность;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- повышение уровня триглицеридов;
- повышение уровня липопротеидов низкой плотности;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности.

Лечение тестостероном мужчин с гипогонадизмом, ассоциированным с абдоминальным ожирением и нарушением углеводного обмена, оказывает положительное влияние на уровень глюкозы в крови, параметры гомеостаза и количество висцерального жира. Однако следует помнить, что начальные симптомы гипогонадизма очень неспецифические: на начальных этапах проявлениями синдрома у пациента будет лишь утрата либидо, прибавка массы тела, лабильность настроения, могут быть и нарушения углеводного обмена, а более специфические проявления, в т.ч. эректильная дисфункция и т.д., развиваются при *значимом* снижении уровня тестостерона. Важно не ждать проявления развернутой клинической картины, а определять уровень тестостерона при наличии наиболее часто встречающихся клинических проявлений гипогонадизма, в первую очередь абдоминального ожирения [26–28].

Требование скрининга на гипогонадизм и показания для его коррекции содержатся и в актуальных российских клинических рекомендациях по лечению ожирения у взрослых, по дефициту тестостерона у мужчин с сахарным диабетом, в рекомендациях по сахарному диабету 2 типа у взрослых и др. Во всех рекомендациях указано, что при наличии клинических симптомов и лабораторно диагностированного гипогонадизма у мужчин с ожирением, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется к рассмотрению тестостерон-заместительная терапия [29–31]. На какие же уровни тестостерона следует ориентироваться?

В качестве порогового значения, позволяющего разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, рекомендуется считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови. При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л рекомендуется

определить уровень ГСПГ для расчета уровня свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого составляет 225–250 пмоль/л (большинством исследователей предложена величина 243 пмоль/л) [31].

При трактовке результатов следует иметь в виду указанные ниже факторы, способные оказывать влияние на уровень ГСПГ, такие как ожирение, нарушения функции щитовидной железы, патология почек и печени, прием целого ряда медикаментов и др.

На сегодняшний день имеется общее согласие ряда ведущих медицинских ассоциаций, что при значениях общего тестостерона более 12 нмоль/л (350 нг/дл) заместительная терапия не требуется, в то время как на основании данных о молодых мужчинах, при уровнях менее 8 нмоль/л (230 нг/дл) обычно имеется польза от заместительной терапии [32].

В некоторых лабораториях нижняя граница нормы для уровня общего тестостерона у здоровых молодых мужчин установлена на уровне 280–300 нг/дл (9,8–10,4 нмоль/л), исходя из чего врачам следует использовать нижнюю границу нормы для здоровых молодых мужчин, принятую в их лаборатории.

Предлагается измерять концентрации свободного или биодоступного тестостерона, если уровни общего тестостерона находятся в пределах нижней границы нормы и если предполагается изменение уровней ГСПГ [31, 33].

В случае если уровень общего сывороточного тестостерона составляет от 8 до 12 нмоль/л (230–350 нг/дл), следует либо провести повторный анализ на общий тестостерон, либо определить уровень ГСПГ с дальнейшим расчетом, либо определить уровень свободного тестостерона методом равновесного диализа.

Общий тестостерон может измеряться при помощи радиоиммунного анализа, количественного иммунного анализа или жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии. Автоматизированные методы определения общего тестостерона доступны в большинстве стационаров и обычно достаточны для разграничения эугонадных мужчин от мужчин с гипогонадизмом. В противоположность этому, поскольку точные и надежные методы определения уровней свободного или биодоступного тестостерона обычно не доступны в локальных лабораториях, рекомендуется данные анализы проводить в надежной референсной лаборатории.

При подтверждении наличия гипогонадизма у мужчины инициируется терапия препаратами тестостерона. В том случае если гипогонадизм сопряжен с ожирением и (или) нарушением углеводного обмена, также назначается соответствующее лечение данных заболеваний. Тактика врача на «старте» инициации лечения гипогонадизма может быть описана в виде следующего алгоритма (рис. 1) [30–32].

Гипогонадизм: диагностика

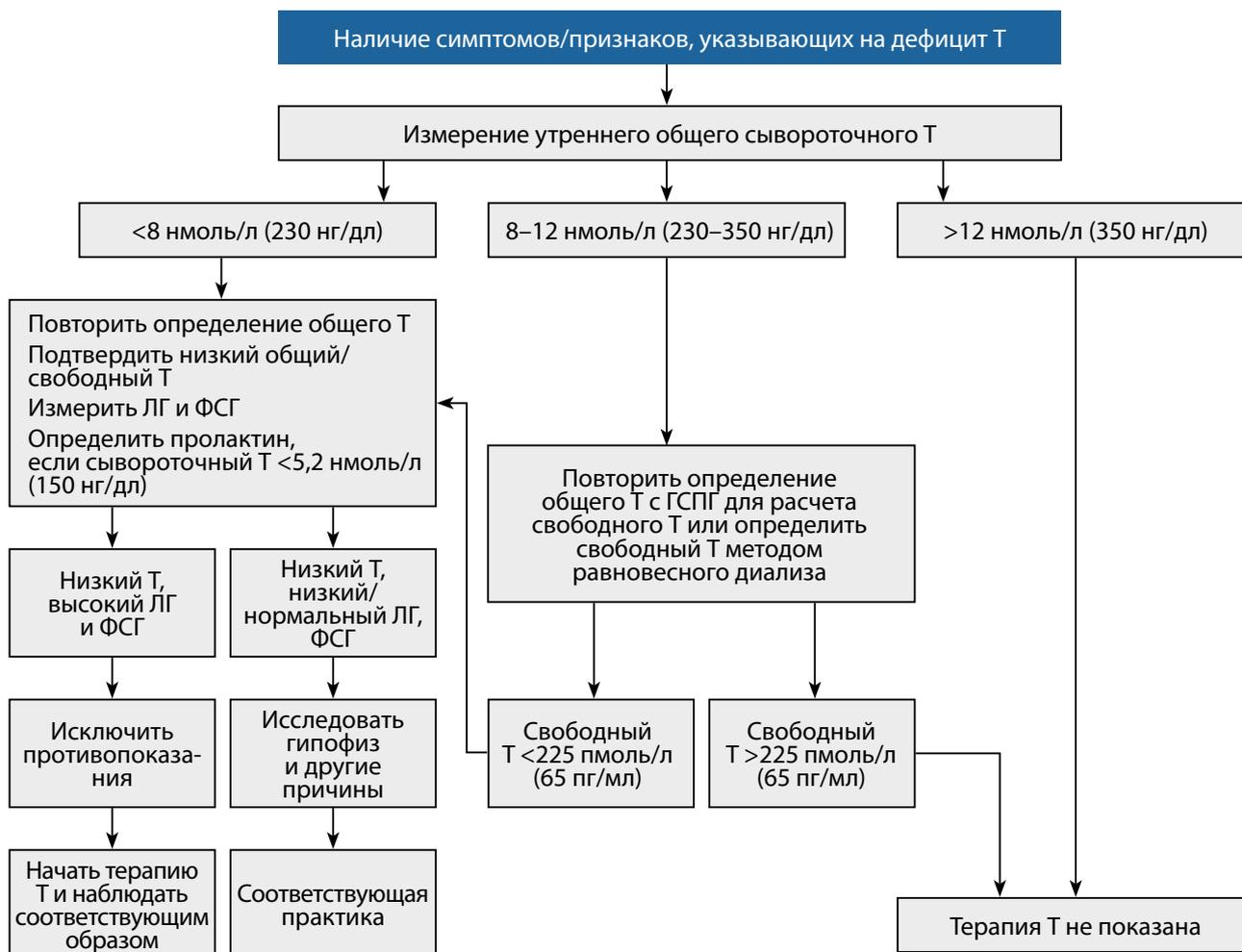


Рисунок 1. Алгоритм принятия решения о назначении терапии гипогонадизма

Figure 1. Algorithm of decision-making on the start of hypogonadism therapy

Применение тестостеронсодержащих препаратов показано только для заместительной гормональной терапии у мужчин с низким уровнем секреции этого гормона. Терапия, назначенная *по показаниям*, демонстрирует множество позитивных эффектов на кардиометаболический профиль и общее состояние пациента. Так, доказано, что терапия тестостероном сопровождается снижением общей смертности (по сравнению с отсутствием лечения), показано, что общая смертность составила 10,3% среди применявших тестостерон мужчин и 20,7% при отсутствии лечения ($P < 0,0001$), что соответствует уровню смертности в 3,4 и 5,7 смертей на 100 пациенто-лет соответственно. Причем после поправки на возраст, ИМТ, уровень тестостерона, заболеваемость, сахарный диабет и ишемическую болезнь сердца терапия тестостероном была независимо связана со сниженным риском смерти (относительный риск 0,61; 95% доверительный интервал 0,42–0,88; $P = 0,008$). Метаанализ 16 рандомизированных контролируемых клинических исследований, опубликованных с 1964 по 2019 гг., включавший 1373 мужчины с возрастным гипогонадизмом, разделенных на группу лиц, получавших тестостерон, и плацебо-группу, убедительно показал, что терапия тестостероном значительно улучшает метаболический профиль мужчин с возрастным гипогонадизмом [32, 34].

Эффекты от терапии реализуются в разные временные периоды, сроки развития отдельных метаболических эффектов тестостерона значительно различаются [35–39]. На эти различия также влияют геномные и негеномные эффекты, полиморфизм андрогенных рецепторов и внутриклеточный метаболизм стероидов. Терапия тестостероном мужчин с гипогонадизмом в любом возрасте связана с улучшением состава тела, в том числе, с увеличением безжировой массы и силы мышц, а также со снижением массы жировой ткани. Четко показано положительное влияние терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом на МПКТ. На фоне терапии тестостероном МПКТ у мужчин с гипогонадизмом может быть повышена до уровня, характерного для мужчин с эугонадизмом. Исследования по заместительной терапии тестостероном неизменно показывают улучшение сексуальной функции, в т.ч. у пожилых мужчин с сексуальной дисфункцией и исходно низкими уровнями тестостерона. Терапия тестостероном существенно увеличивает позитивные и снижает негативные аспекты настроения.

Имеются обнадеживающие данные относительно преимуществ терапии тестостероном у мужчин с гипогонадизмом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Так, при анализе метаболических эффектов

терапии тестостероном, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях, было показано, что терапия тестостероном связана со значительным улучшением показателей глюкозы крови натощак, снижением инсулинорезистентности, уровня триглицеридов и окружности талии, повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. В целом ряде исследований продемонстрировано положительное влияние терапии тестостероном на показатели качества жизни у мужчин с гипогонадизмом [38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, индивидуализируя терапию пациенту с ожирением и гипогонадизмом, который явился его следствием, или с гипогонадизмом и ожирением, которое оказалось следствием дефицита тестостерона, следует руководствоваться правилом: терапия препаратами тестостерона назначается только в случае лабораторно подтвержденного гипогонадизма и при отсутствии регламентированных в инструкциях к лекарственным средствам противопоказаний для их использования. Терапия тестостероном может приводить к снижению массы тела и улучшению показателей углеводного обмена, но не должна использоваться в качестве средства выбора лечения ожирения у эугонадных мужчин. Эффективное снижение массы тела у мужчин с ожирением может привести к самостоятельному восстановлению нормального уровня тестостерона, однако это потребует длительного времени, поэтому при выявлении у таких мужчин низкого уровня тестостерона есть смысл не откладывать терапию гипогонадизма, что, в свою очередь, будет способствовать более быстрому снижению массы тела. Улучшение многих метаболических параметров у мужчин с верифицированным гипогонадизмом происходит лишь на фоне достаточно длительной терапии тестостероном.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках Государственного задания N 122012100180-0 «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции» (2022–2024 гг.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку публикации и одобрили финальную версию статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*. 2006;85(5):1319–1340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.054>
2. Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н., и др. *Ожирение у женщин* / Под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2017. — 272 с. [Troshina EA, Pokusaeva VN, Andreeva EN, et al. *Ozhirenie u zhenshhin*. Ed by Mel'nichenko GA, Nikiforovskogo NK. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2017. — 272 p. (In Russ.)].
3. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease? *QJM*. 2003;96(7):521–529. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg086>
4. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):929–931. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-4-929>

5. Роживанов РВ., Бобков Д.Н., Курбатов Д.Г. Патогенетические факторы патозооспермии и нарушения антиоксидантной активности эякулята у молодых мужчин с постпубертатным висцеральным ожирением и неотягощенным андрологическим анамнезом // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №3. — С. 76-80. [Rozhivanov RV, Bobkov DN, Kurbatov DG. Pathogenetic factors of disorders in spermatogenesis and antioxidative activity of an ejaculate in young men with post pubertal visceral obesity and normal andrological anamnesis. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):76-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10054>
6. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(5):1140-1146. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.76.5.8496304>
7. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, et al. Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: meta-analysis of observational studies. *J Sex Med*. 2018;15(9):1260-1271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.06.012>
8. Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest*. 1969;48(12):2191-2201. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI106185>
9. Pasquali R, Vicennati V. The abdominal obesity phenotype and insulin resistance are associated with abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *Horm Metab Res*. 2000;32(11-12):521-525. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-978680>
10. Bjorntorp P. *Centralization of body fat P*. In: *International textbook of obesity*. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2001. P. 213-224.
11. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P. Allelic variants in the GABA(A)alpha6 receptor subunit gene (GABRA6) is associated with abdominal obesity and cortisol secretion. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jul;26(7):938-41. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jio.0802022>. PMID: 12080446.
12. Rebuffé-Scrive M, Lundholm K, Bjorntorp P. Glucocorticoid hormone binding to human adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 1985;15(5):267-271. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1985.tb00182.x>
13. Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, et al. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*. 1996;45(11):1638-1643. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.45.11.1638>
14. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*. 2004;145(6):2613-2620. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0032>
15. Vettor R, De Pergola G, Pagano C, et al. Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(12):1016-1024. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.2270773.x>
16. Wabitsch M, Blum WF, Mucbe R, et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest*. 1997;100(4):808-813. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119595>
17. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2636-2641. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2190>
18. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707-709. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.707>
19. Pagotto U, Gambineri A, Pelusi C, et al. Testosterone replacement therapy restores normal ghrelin in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4139-4143. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030554>
20. Cryer A. Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. *Int J Biochem*. 1981;13(5):525-541. doi: [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(81\)90177-4](https://doi.org/10.1016/0020-711x(81)90177-4)
21. Mårin P, Odén B, Bjorntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):239-243. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.1.7829619>
22. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P. Allelic variants in the GABA(A) alpha6 receptor subunit gene (GABRA6) is associated with abdominal obesity and cortisol secretion. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):938-941. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jio.0802022>
23. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R99-116. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0262>
24. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011;8(1):272-283. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x>
25. *Болезни жировой ткани* / Под ред. И.И. Дедова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 224 с. [*Bolezni zhirovoy tkani*. Ed. by Dedov II. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 224 p. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/9704-5367-4-BOL-1-224>
26. Alexandersen P, Christiansen C. The aging male: testosterone deficiency and testosterone replacement. An up-date. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):157-169. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00242-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00242-9)
27. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 2003;6(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1080/tam.6.1.1.7>
28. 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(11):4335-4343. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0401>
29. 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. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1004049>
30. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин с сахарным диабетом*. М.; 2019. [Rossijskaja associacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Deficit testosterona (gipogonadizm) u muzhchin s saharnym diabetom*. Moscow; 2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://cr.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 11.05.2023.
31. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2536-2559. [Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2848] doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
32. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):507-514. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0601>
33. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Gooren LJ. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(2):131-143. doi: <https://doi.org/10.2174/157339912799424573>
34. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2050-2058. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2591>
35. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):381-394. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02350.x>
36. Boloña ER, Uruga MV, Haddad RM, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):20-28. doi: <https://doi.org/10.4065/82.1.20>
37. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract*. 2009;15(4):289-305. doi: <https://doi.org/10.1097/01.pra.01365-2265.2005.02350.x>
38. Behre HM, Tammela TLJ, Arver S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 mo. *Aging Male*. 2012;15(4):198-207. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2012.699562>
39. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):639-650. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1251>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [**Ekaterina A. Troshina**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru
Терехов Петр Александрович [Petr A. Terekhov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3492-8344>;
eLibrary SPIN: 7059-6794; e-mail: peterekhov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Терехов П.А. Гипогонадизм и висцеральное ожирение у мужчин — полноправные компоненты метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №1. — С. 84-91.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12980>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Terekhov PA.. Hypogonadism and visceral obesity in men are full-fledged components of the metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2023;20(1):84-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12980>