

## РОЛЬ И ЛЕЧЕНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С САХАРНОМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Феруза Хайдарова Алимовна

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр  
Эндокринологии Имени Академика Ё.Х.Туракулова

Рузикулова Гулхаё Шарофутдинована

Главное Медицинское Управление при Администрации Президента Республики  
Узбекистан Центральная Клиническая Больница №1

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7020367>

**Аннотация.** Эпидемиологические исследования постоянно демонстрируют, что пониженный уровень тестостерона в сыворотке крови не только часто встречается у мужчин с установленным диабетом 2 типа, но также предсказывает будущие риски диабета и повышенную смертность. Доклинические исследования сообщают о вероятных механизмах, посредством которых низкий уровень тестостерона может опосредовать дисгликемию. Лечение экзогенным тестостероном последовательно снижает жировую массу, увеличивает мышечную массу и улучшает резистентность к инсулину. Необходимы крупные, хорошо спланированные клинические испытания, учитывая, что соотношение пользы и риска лечения тестостероном недостаточно изучено.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны, дефицит тестостерона, терапия тестостероном, СД 2 тип, инсулинорезистентность.

### THE ROLE AND TREATMENT OF TESTOSTERONE IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES

**Abstract.** Epidemiological studies consistently demonstrate that low serum testosterone is not only common in men with established type 2 diabetes, but also predicts future diabetes risks and increased mortality. Preclinical studies report plausible mechanisms by which low testosterone may mediate dysglycemia. Treatment with exogenous testosterone consistently reduces fat mass, increases muscle mass, and improves insulin resistance. Large, well-designed clinical trials are needed, given that the benefit/risk balance of testosterone treatment is not well understood.

**Keywords:** metabolic syndrome, testosterone, globulin that binds sex hormones, testosterone deficiency, testosterone therapy, type 2 diabetes, insulin resistance.

### ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** До 40% мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и метаболическим синдромом (МС) имеют гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ). Мужчины с ГГ имеют повышенный риск сердечно-сосудистой (СС) и общей смертности, а также развития эпизодического СД2. Эпидемиологические исследования постоянно демонстрируют, что пониженный уровень тестостерона в сыворотке крови не только часто встречается у мужчин с установленным диабетом 2 типа, но также предсказывает будущие риски диабета и повышенную смертность. Доклинические исследования сообщают о вероятных механизмах, посредством которых низкий уровень тестостерона может опосредовать дисгликемию. Лечение экзогенным тестостероном последовательно

снижает жировую массу, увеличивает мышечную массу и улучшает резистентность к инсулину. Долгосрочные риски лечения тестостероном у пожилых мужчин без соматических заболеваний гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси неизвестны. Необходимы крупные, хорошо спланированные клинические испытания, учитывая, что соотношение пользы и риска лечения тестостероном недостаточно изучено.

**Цель исследования.** Провести обзор современной литературы о метаболических эффектах терапии тестостероном (ТТГ) у мужчин с СД2 и МС.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

**Материалы.** Литературные данные зарубежных авторов, поиск которых проводился с использованием “Pubmed”. Хакетт Г. Sex Med Rev 2019; 7:476e490. Диабет. Мед. 00:1-13 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.12.004>.

**Методы.** Проведено поиск статей о СД 2тип, ГГ, МС, тестостерон, сердечно-сосудистых заболеваниях и смертности от всех причин.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Тестостерон предполагают значительные преимущества для сексуальной функции, качества жизни, гликемического контроля, чувствительности к инсулину, анемии, плотности костей, жировой и мышечной массы, которые, как можно ожидать, приведут к снижению долгосрочной заболеваемости и смертности.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

В последние годы был достигнут прогресс в лучшем понимании механистических и клинических аспектов взаимосвязи низкого уровня тестостерона и диабета, остается много вопросов. Например, остается неизвестным, в какой степени низкий уровень тестостерона является патогенным медиатором дисгликемии, а не главным маркером плохого здоровья. Кроме того, долгосрочное соотношение пользы и риска терапии тестостероном в отношении клинически значимых исходов у пожилых мужчин без органического гипогонадизма вследствие соматического заболевания гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси. Таким образом, эта область остается открытой для дальнейших исследований.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является серьезной медицинской и экономической проблемой во всём мире. Ожирение является наиболее мощным фактором риска развития СД2, на его долю приходится 80%, составляет 85% от общего риска развития СД2 и лежит в основе текущего глобального распространения заболевания. У мужчин в настоящее время имеются убедительные доказательства связи низкого уровня тестостерона с ожирением, СД2 и компонентами метаболического синдрома (МС) [1]. Низкие концентрации циркулирующего общего тестостерона (ТТ) при умеренном ожирении в первую очередь отражают снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Более выраженное ожирение может привести к истинному подавлению гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси через путь GPR54-киспептин. Считается, что подавление гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси опосредовано провоспалительными цитокинами и нарушением регуляции передачи сигналов лептина, что усугубляется сопутствующими заболеваниями, такими как СД2, гипертония и дислипидемия. Низкий уровень циркулирующего тестостерона приводит к большему висцеральному ожирению, и эта двунаправленная ассоциация приводит к дальнейшему повышению провоспалительных цитокинов и повышению кардиометаболического риска

[2]. Проспективные обсервационные исследования показали, что висцеральное ожирение, курение и метаболический синдром предсказывают развитие ГГ. Крупные проспективные когортные исследования в США и немецкий мужчины показали, что увеличение веса и развитие СД2 или метаболического синдрома ускоряют возрастное снижение уровня тестостерона.

У людей, страдающих ожирением, имеются признаки резистентности к инсулину на уровне центральной нервной системы (ЦНС) [3], и сообщалось, что доставка инсулина, направленная на ЦНС, снижает массу тела у мужчин [4]. У мышей с генетически ингибированной передачей сигналов, нацеленных на ЦНС, развивается ожирение и резистентность к инсулину, что связано со значительным снижением концентрации циркулирующего тестостерона и лютеинизирующего гормона, но с нормальным ответом на введение гонадотропин-высвобождающего гормона. Следовательно, центральная резистентность к инсулину может быть одним из механизмов, связывающих ожирение и гипогонадотропный гипогонадизм.

В исследованиях провоспалительные цитокины (например, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 $\beta$ ) Сообщалось, что он ингибирует секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона и, следовательно, снижает уровень циркулирующего лютеинизирующего гормона. в пробирке а также в естественных условиях [5]. Мужчины с диабетом 2 типа и низким уровнем тестостерона обычно имеют повышенный уровень С-реактивного белка, что позволяет предположить, что слабовыраженное провоспалительное состояние может способствовать центральному подавлению оси мужских гонад.

Адипокин лептин играет важную роль в регуляции массы тела, а отсутствие гена лептина или передачи сигналов лептина у людей приводит к гипогонадотропному гипогонадизму и редким формам ожирения [6]. Предполагается, что резистентность к лептину, характерная для большинства форм ожирения, может опосредовать гипогонадотропный гипогонадизм, наблюдаемый у тучных мужчин с диабетом 2 типа. Функциональные лептиновые рецепторы присутствуют в клетках Лейдига грызунов, а лептин ингибирует секрецию тестостерона, стимулируемую хорионическим гонадотропином человека, из клеток Лейдига крыс в концентрациях, аналогичных наблюдаемым у мужчин с ожирением.

Тестостерон может опосредовать изменения резистентности к инсулину и состава тела посредством ряда механизмов. Во-первых, лечение тестостероном связано со снижением провоспалительных цитокинов, повышающих резистентность к инсулину. В жировой ткани лечение тестостероном стимулирует экспрессию рецептора инсулина,  $\beta$ , инсулинового рецептора субстрата-1, Akt-2 и GLUT-4 у человека и мыши, а также  $\beta$ 3 адренергических рецепторов на жировых клетках-предшественниках крыс, что приводит к усилению липолиза, индуцированного катехоламинами. Тестостерон коррелирует с митохондриальными маркерами чувствительности к инсулину в скелетных мышцах, предполагая, что некоторые из сенсбилизирующих инсулин эффектов тестостерона могут быть опосредованы модуляцией сигнальных путей в мышечной ткани.

Хорошо известно, что лечение тестостероном снижает общую жировую массу тела и увеличивает общую безжировую массу у мужчин с гипогонадизмом, СД 2 типом. Лечение также приведет к общему улучшению метаболического состояния, включая

улучшение следующих параметров: ИМТ, окружность талии, липидный профиль, артериальное давление, липопротеин, гемоглобин, гликемия натощак, инсулинорезистентность и резистентность к лептину.

## ВЫВОДЫ

Низкий уровень тестостерона, часто наблюдаемый у мужчин с СД2, связан с повышенной сопутствующей патологией и смертностью. Исследования с тестостероном предполагают значительные преимущества в сексуальной функции, качестве жизни, гликемическом контроле, липидах, анемии, плотности костей, жировой и мышечной массе. За последние годы был достигнут прогресс в лучшем понимании механистических и клинических аспектов взаимосвязи низкого уровня тестостерона и диабета, остается много вопросов. Например, остается неизвестным, в какой степени низкий уровень тестостерона является патогенным медиатором дисгликемии, а не главным маркером плохого здоровья. Кроме того, долгосрочное соотношение пользы и риска терапии тестостероном в отношении клинически значимых исходов у пожилых мужчин без органического гипогонадизма вследствие соматического заболевания гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, будь то диабет или нет, также неизвестно из-за отсутствия достаточно мощных долгосрочных испытаний. Таким образом, эта область остается благодатной почвой для дальнейших исследований.

## REFERENCES

1. Хакетт Г., Коул Н., Дешпанде А. Биохимический гипогонадизм у мужчин с диабетом 2 типа в практике первичной медико-санитарной помощи. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009; 9: 226-231.
2. Zitzmann M. Дефицит тестостерона, резистентность к инсулину и метаболический синдром. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5:673-681.
3. Corona G, Monami M, Rastrelli G. Тестостерон и метаболический синдром: метаанализ. *Джей Секс Мед* 2011; 8:272-283.
4. Yao W, Wang B, An X. Уровень тестостерона и риск диабета 2 типа у мужчин: системный обзор и метаанализ. *Эндокрин коннект* 2018;7:220-231.
5. Ватанобе Х., Хаякава Ю. Гипоталамический интерлейкин-1 бета и фактор некроза опухоли-альфа, но не интерлейкин-6, опосредует индуцированное эндотоксином подавление репродуктивной оси у крыс. *Эндокринология* 2003 г.;144:4868–4875.
6. Малкин С.Дж., Пью П.Дж., Джонс Р.Д., Капур Д., Чаннер К.С., Джонс Т.Х. Влияние заместительной терапии тестостероном на эндогенные воспалительные цитокины и липидный профиль у мужчин с гипогонадизмом. *J Clin Эндокринология Метаб* 2004 г.;89:3313–3318.
7. Гадаев Р. Р., Джонизоков У. А., Ахадова К. С. К. ОПРЕДЕЛИТЕЛЬ ФРЕДГОЛЬМА ДВУМЕРНОЙ ОБОБЩЕННОЙ МОДЕЛИ ФРИДРИХСА //Наука и образование сегодня. – 2020. – №. 12 (59). – С. 6-8.
8. Ахадова К. С. О ГРУППЕ ИЗОМЕТРИЙ СЛОЕНОГО МНОГООБРАЗИЯ //Естественные и технические науки. – 2014. – №. 1. – С. 14-17.

