

Состояние мужской репродуктивной функции при сахарном диабете

Р.В. Роживанов, Н.С. Парфенова, Д.Г. Курбатов

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В статье представлены современные данные об осложнениях сахарного диабета (СД), негативно влияющих на фертильность мужчины. Такими осложнениями являются ретроградная эякуляция и вторичный гипогонадизм, которые часто встречаются у больных СД. Установлено, что ретроградная эякуляция характерна в большей степени для больных сахарным диабетом 1 типа (СД1), достигая 5–10%, и распространенность этого осложнения связана с длительной декомпенсацией углеводного обмена. Более чем у 40% пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) отмечается снижение уровня как общего, так и свободного тестостерона, что может не зависеть от компенсации углеводного обмена. С целью устранения данных осложнений применяется как нейротропная терапия при ретроградной эякуляции, так и гормональная стимулирующая терапия при вторичном гипогонадизме.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогонадизм, ретроградная эякуляция

Male reproductive function in diabetes mellitus

R.V. Rozhivanov, I.S. Parfenova, D.G. Kurbatov
Endocrinological Research Centre, Moscow

This article is designed to discuss data on diabetic complications negatively affecting male fertility, such as retrograde ejaculation and secondary hypogonadism that frequently occur in patients with diabetes mellitus. It has been shown that 5–10% of the DM1 patients present with retrograde ejaculation associated with long-term decompensation of carbohydrate metabolism. Over 40% of the patients with DM2 have decreased total and free testosterone levels regardless of compensation of carbohydrate metabolism. These complications are managed using neurotropic therapy (retrograde ejaculation) and stimulatory hormonal therapy (secondary hypogonadism).

Key words: diabetes mellitus, hypogonadism, retrograde ejaculation

Сахарный диабет (СД) является острой медико-социальной проблемой, приоритетной для систем здравоохранения практически всех стран мира. В настоящее время в мире только по обращаемости насчитывается 246 млн больных СД, и их число прогрессивно растет. Учитывая темпы роста распространенности этого заболевания, эксперты ВОЗ прогнозируют, что число больных СД к 2025 г. увеличится в полтора раза и достигнет 380 млн человек, в основном за счет больных СД 2 типа (СД2) [1, 2]. Такая же тенденция характерна и для Российской Федерации, где в настоящее время насчитывается порядка 8 млн больных [3].

При СД происходит нарушение всех физиологических механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование половой системы, что может негативно сказываться на мужской фертильности [4]. Так, одной из основных причин бесплодия у пациентов с СД является ретроградная эякуляция. Крупных эпидемиологических исследований по изучению распространенности этой формы расстройств эякуляции у больных СД не проводилось, однако установлено, что ретроградная эякуляция характерна в большей степени для больных СД 1 типа (СД1), достигая 5–10%. Распространенность этого осложнения связана с длительной декомпенсацией углеводного обмена [5]. Следует отметить, что ретроградная эякуляция, воспринимаемая пациентом как отсутствие эякуляции («сухой» половой акт), обычно при сохраненном оргазме, чаще всего также служит проявлением диабетической автономной нейропатии. При этом расстройстве нарушена иннервация сфинктера мочевого пузыря и происходит ретроградный заброс эякулята в мочевой пузырь, что ведет к бесплодию мужчины [6, 7]. При ретроградной эякуляции отсутствие выделения эякулята нередко трактуется многими врачами как обтурационная аспермия, что ведет к назначению инвазивных методов диагностики (генитография), в то время как путем экспресс-определения (визуальные полоски, прибор DCA 2000+) белка в моче, выпущенной после полового акта, можно подтвердить (высокая концентрация белка при отсутствии патологии почек) или опровергнуть диагноз [4]. При сомнительных результатах исследования возможно проведение микроскопии осадка мочи, и, если в нем не вы-

являются сперматозоиды, диагноз ретроградной эякуляции может быть поставлен с полной уверенностью.

Поскольку ретроградная эякуляция при СД почти всегда обусловлена полинейропатией, ее лечение нужно начинать в первую очередь с терапии нейропатии, для чего могут быть использованы препараты тиоктовой кислоты [8]. В тех случаях, когда расстройство существует длительно и эффект от лечения не наступает, возможно проведение полового акта с наполненным мочевым пузырем или прием перед половым актом препаратов α -адреномиметиков, антихолинергических и антигистаминных препаратов, которые увеличивают симпатический или уменьшают парасимпатический тонус мочевого пузыря. Однако чаще всего при желании пациента иметь потомство приходится прибегать к методикам искусственного оплодотворения [9].

Получение семени из посткоитальной мочи осуществляется следующим образом. Забор спермы из посткоитальной мочи должен совпадать с началом овуляции у партнерши. Мочу необходимо защелачивать, назначая 1–3 грамма натрия бикарбоната три раза в день. Величина pH должна быть в пределах 7,2–7,8 до эякуляции, ее необходимо проверять после каждого мочеиспускания. Вследствие того, что осмолярность мочи ухудшает подвижность сперматозоидов, пациенту необходимо выпивать полтора литра воды до предполагаемой эякуляции. После приема жидкости пациента просят помочиться. Эта процедура позволяет контролировать осмолярность мочи. Если она низкая, проводится еще одно исследование через 15–20 минут, если высокая — пациенту предлагается выпить еще 200 мл воды. Когда достигаются оптимальные показатели осмолярности (200–300 mOsm/kg), пациент совершает половой акт или мастурбирует. В течение десяти минут после эякуляции моча должна быть собрана и центрифугирована. К центрифугату затем добавляется 0,5 мл раствора Tyrode или Ham F-10, и он немедленно используется для оплодотворения. При применении внутриматочной инсеминации качество спермы должно быть высоким. Если показатели спермограммы не позволяют надеяться на получение эффекта от внутриматочной инсеминации, полученная сперма используется для интрацитоплазматической инсеминации спермы в яйцеклетку

(ИКСИ). Данный вид терапии возможен только в условиях специальных отделений экстракорпорального оплодотворения [9].

Важно отметить, что при СД нередко встречается ситуация, при которой эякуляция сохранена, но количество эякулята незначительно. Данная патология может быть обусловлена как парциальной ретроградной эякуляцией, так и следствием дефицита тестостерона. В данном случае диагностика и лечение расстройства осуществляется по принципам ведения больных с гипогонадизмом [9].

При этом нормо- или гипогонадотропный гипогонадизм чаще всего является причиной мужского бесплодия при СД2. Снижение уровня тестостерона на фоне сопутствующего СД обусловлено уменьшением числа клеток Лейдига вследствие ухудшения кровоснабжения тестикулярной ткани, а также снижением на их поверхности количества рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ). Тем не менее, в отличие от первичного гипогонадизма, секреция ЛГ в таких случаях не повышена и находится в нормальных пределах, что говорит либо о нарушении механизмов отрицательной обратной связи при таком варианте гипогонадизма, либо о функциональных нарушениях в секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов [10].

Более чем у 40% пациентов с СД2 отмечается снижение уровня как общего, так и свободного тестостерона, что может быть не связано со степенью компенсации диабета [11, 12]. Причиной гипогонадизма у таких пациентов является абдоминальный тип ожирения, часто сочетающийся с данным видом СД. Ароматаза избыточной жировой ткани в повышенных количествах превращает андрогены (тестостерон и андростендион) в эстрогены (эстрон и эстрадиол соответственно), которые подавляют (по амплитуде и частоте) секрецию как гонадотропин-рилизинг-гормона, так и ЛГ, что в конечном счете проявляется снижением уровня тестостерона в крови, т.е. вторичным гипогонадизмом [13, 14].

Наличие вторичного гипогонадизма определяет принципы лечения бесплодия [9, 15]. При его терапии применяются препараты гонадотропных гормонов по стимулирующему принципу, иногда в сочетании с малыми дозами андрогенных препаратов [9]. В настоящий момент из препаратов для гормональной стимулирующей терапии используются: антиэстрогены, хорионический гонадотропин и рекомбинантные препараты ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [15]. Они могут быть эффективны только когда уровни ФСГ и ЛГ низкие или находятся в пределах нормы [16].

За рубежом проводились неоднократные рандомизированные исследования по применению антиэстрогенов в течение трех месяцев и более в сравнении или без сравнения с плацебо-терапией у мужчин с олиго и / или астенозооспермией в парах с мужским фактором бесплодия [17]. Было установлено, что антиэстрогены оказывают положительный эффект на эндокринные показатели, в частности уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ, а также показатели сперматогенеза. Но не было разницы в количестве беременностей между группами, получавшими антиэстрогены или плацебо (ОР 1,26, 95% ДИ 0,99-1,56). Количество беременностей в этих пяти исследованиях составило 15,4% в сравнении с 12,5% в контрольной группе. Однако большинство из этих исследований не имели специфических методов отбора. Кроме того, в 2007 году был проведен анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований по эффективности применения гонадотропинов (мочевых и рекомбинантных) при мужском бесплодии. В анализ было включено 278 пациентов. По сравнению с плацебо или отсутствием лечения на фоне терапии гонадотропинами было продемонстрировано более высокое количество беременностей (ОР 4,17; 95% ДИ 1,30-7,09). Но, по мнению авторов, количество проведенных исследований является недостаточным для формирования окончательных выводов [18].

Наряду с собственным негативным влиянием на репродуктивную функцию, СД может способствовать ее ухудшению у пациентов с другими заболеваниями, приводящими к бесплодию. Так, по нашим данным, полученным при обследовании мужчин с акромегалией и болезнью Иценко-Кушинга, было установлено, что возникновение у них вторичного СД приводит к большему ухудшению половой функции, что обусловлено увеличением числа инфекционно-воспалительных осложнений и ухудшением течения гипогонадизма.

Таким образом, опыт отечественных и зарубежных исследователей по изучению этиологии, патогенеза и диагностики нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных СД, свидетельствует о значительном прогрессе. Использование современного диагностического алгоритма с достаточно объемным обследованием позволяет довольно точно определить причину бесплодия. Вместе с тем, некоторые алгоритмы терапии требуют дальнейшего усовершенствования и уточнения, что открывает для специалистов новые рубежи в изучении данной проблемы.

Литература

1. Ayta I.A., McKinlay J.B., Krane R.J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences // Br. J. Urol. Int. – 1999, Vol. 84. – P. 50–56.
2. World Health Organization (2008): Health for all database. <http://data.euro.who.int/hfad>.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М., 2003., 455 с.
4. Роживанов Р.В. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом: скрининг, структура, прогностическое значение // Дисс. к.м.н. – М., 2005. – С. 48–51.
5. Нарушения половой функции у мужчин при сахарном диабете / Под ред. М.И. Коган. – М., 2005. – 224 с.
6. Галстян Г.Р., Роживанов Р.В. Диабетическая нейропатия // Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2008. – С. 399–407.
7. Дедов И.И., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г., Акимова А.Н. Особенности заболеваний мочеполовой системы при сахарном диабете // Урология. – 2009. – №4. – С. 74–78.
8. Калинин С.Ю., Роживанов Р.В. Нейрогенные нарушения половой функции у мужчин, больных сахарным диабетом: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение // Врач. – 2006. – №1.
9. Тер-Аванесов Г.В. Коррекция репродуктивной функции мужчин при эндокринных нарушениях. – М., 2002. – 63 с.
10. Veldhuis J.D., Zwart A., Mulligan T., Iranmanesh A. Muting of Androgen Negative Feedback Unveils Impoverished Gonadotropin-Releasing Hormone/Luteinizing Hormone Secretory Reactivity in Healthy Older Men // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 529–535.
11. Есаулenco Д.И. Клинико-метаболические характеристики андрогенного дефицита у больных сахарным диабетом второго типа. Дисс. к.м.н. – М., 2006. – 98 с.
12. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M., Yopadhyay A.B., Chaudhuri A., Dandona P. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes // The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – Vol. 89, №11. – P. 5462–5468.
13. Калинин С.Ю. Ожирение и нарушения репродуктивной функции у мужчин / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко // Ожирение. – Москва. – 2004. – С. 185–216.
14. Vinik A.I., Richardson D.W. Erectile dysfunction in diabetes // Diabetes Reviews. – 1998. – Vol. 6, P. 16–34.
15. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Беке. – М., 2005. – 554 с.
16. Check J.H. Treatment of male infertility // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 34(4). – P. 201–206.
17. Vandekerckhove P. et al. WITHDRAWN: Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 4. – CD000150.
18. Attia A.M. et al. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. // Cochrane Database of Syst Rev. – 2007. – Vol. 25(1) – CD005071.

Роживанов Роман Викторович

к.м.н., старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: rrozhivanov@mail.ru

Парфенова Наталья Сергеевна
Курбатов Дмитрий Геннадьевич

аспирант отделения андрологии и урологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
д.м.н., профессор, зав. отделением андрологии и урологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва