

Терапия андрогенами у мужчин с сахарным диабетом 1 типа, получающих лечение программным гемодиализом

А.Е. Лепетухин¹, Г.В. Каця¹, Т.Н. Тодуа¹, Н.П. Гончаров¹, М.В. Шестакова¹,
А.И. Мордик², Н.Ю. Бискаева²

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

²Центр экстракорпоральной терапии «Фесфарм»

С 1990 по 2005 год количество больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) увеличилось в 3 раза, в основном за счет пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа. По данным объединенной системы данных о донорских почках США (US Renal Data Sistem), в мире ежегодное увеличение больных, получающих гемодиализ, составляет 4,1%. Предполагается, что к 2030 году количество пациентов с СД в структуре тХПН увеличится в 10 раз, при этом 70% пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), составят больные СД 2 [21]. В Российской Федерации в структуре больных СД с тХПН, получающих ЗПТ, преобладают пациенты с сахарным диабетом 1 типа и составляют 74,6% [1].

Одной из важных причин смертности пациентов на программном гемодиализе (ПГД) является анемия. В 90% случаев у пациентов перед началом ЗПТ уровень гемоглобина составляет менее 90 г/л [13]. Известно, что смертность пациентов на диализе при Нв < 80 г/л в 2 раза выше, чем при Нв 100–110 г/л. Анемия является важным фактором, влияющим на выживаемость больных [1, 5, 8].

Многими исследователями доказано положительное влияние препаратов тестостерона (Т) на эритропоэз, протеин-синтетические и другие анаболические процессы у пациентов с тХПН (в том числе женщин), получающих ЗПТ, при этом назначение препаратов в проведенных исследованиях было вне зависимости от уровня Т в крови [6, 11, 15, 17, 18, 19, 20].

Как известно, тХПН является одной из причин развития гипогонадизма у мужчин. До 70% мужчин с тХПН имеют уровень общего тестостерона (ОТ) в крови ниже нормальных значений [2, 5, 6, 9, 10, 12, 19]. Хроническая декомпенсация сахарного диабета также вносит свой негативный вклад в развитие и прогрессирование андрогенного дефицита [2, 3, 6].

Цель работы: изучение влияния андрогенного дефицита на эритропоэз и коррекция его с помощью комбинированной терапии препаратами эритропоэтина и тестостерона.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 43 мужчины с сахарным диабетом 1 типа, получающих терапию ПГД. Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с возрастным критерием: группа 1 (n=20) – моложе 40 лет; группа 2 (n=23) – старше 40 лет. Пациенты обеих групп для коррекции почечной анемии получали комбинированную терапию препаратами эритропоэтина (ЭПО) и Т (смесь эфиров) – Сустанон® 250. Для оценки эффективности действия препарата Т, в каждой группе создавалась подгруппа контроля (монотерапия) – мужчины, получающие препарат ЭПО и не получающие препарат Т. Группы лечения и контроля не различались по возрасту, длительности СД и диализной терапии, уровню HbA1c, Hb, ОТ. Длительность исследования составила 6 месяцев.

В исследование не включались пациенты с диагностированным раком простаты и/или грудной железы; при уровне общего простатоспецифического антигена (ПСА) более 4 нг/мл.

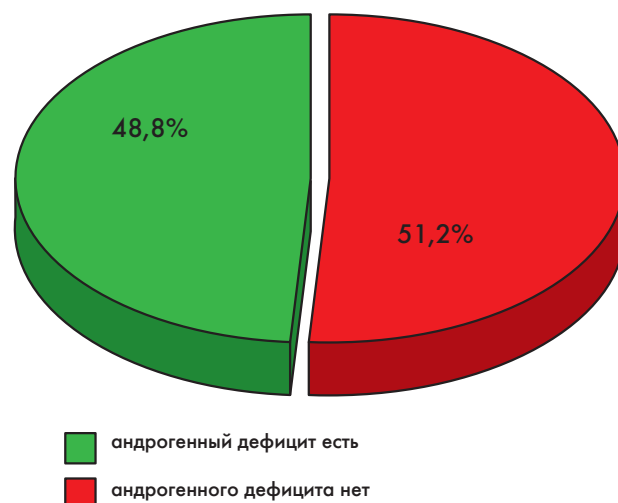


Рис. 1. Частота андрогенного дефицита у мужчин с СД 1 типа на ПГД (n=43)

Всем пациентам проводилось определение антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела). Выполнена оценка состояния углеводного обмена, гемопоэза. Для оценки андрогенного дефицита выполнено исследование уровней: лютеинизирующего гормона (ЛГ), ОТ, секс-стероид, связывающего глобулина (СССГ). Дополнительно мужчинам у которых выявлялось снижение уровня тестостерона, проводилось исследование уровня пролактина в крови (при этом в исследование включались пациенты с уровнем пролактина в пределах нормы). Гормональное исследование выполнено в лаборатории ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (руководитель – профессор Н.П. Гончаров). Определение свободного тестостерона (РСТ) осуществлялось математическим методом (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Для оценки безопасности терапии препаратом тестостерона выполнено пальцевое ректальное и ультразвуковое исследование предстательной железы, определение уровня ПСА в крови.

Статистические методы анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием специализированной программы Statistica 6.0.

Результаты исследования

Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси выполнено гормональное исследование с определением уровней ЛГ, ОТ, СССР в сыворотке крови у всех пациентов (табл. 2).

Дефицит андрогенов, определяемый как уровень Т менее 12 нмоль/л, выявлен у 21 из 43 мужчин общей группы, что составило 48,8% (см. рис. 1). В группе 2 уровень Т был существенно ниже, чем в группе 1 (см. табл. 2). Данный

Таблица 1

Клиническая характеристика больных [M±SD (min/max)]				
Показатель	Общая группа n=43	1-я группа n=20	2-я группа n=23	p между группами 1 и 2
Возраст, годы	40,9±7,8 (30/53)	34,0±3,9 (30/39)	47,3±3,5 (41/53)	0,001
Возраст дебюта диабета, годы	17,4±7,9 (1/31)	10,7±5,3 (1/19)	23,3±4,2 (14/31)	0,001
Длительность СД, годы	23,6±4,6 (14/31)	23,3±4,6 (14/31)	24,0±4,1 (18/31)	н.д.
Возраст начала диализа, годы	39,6±8,0 (22,6/51,7)	32,1±3,6 (22,6/37,9)	46,2±3,8 (39/51,7)	0,001
Длительность диализа, месяцы	15,7±10,9 (4/48)	18,3±11,5 (4/48)	13,4±10 (4/48)	н.д.
Уровень гликированного гемоглобина, %	9,44±1,6 (7,4/14,7)	9,34±1,38 (7,4/12,1)	9,53±1,81 (7,5/14,7)	н.д.
Уровень гемоглобина, г/л	105,7±12,7 (88/133)	116,6±8,8 (98/133)	96,3±6,3 (88/111)	0,001

Таблица 2

Гормональные показатели [M±SD (min/max)]				
Показатель	Общая группа n=43	1-я группа n=20	2-я группа n=23	p между группами 1 и 2
ЛГ, Ед/л	7,03±2,91 (3,04/16,05)	6,75±1,92 (3,76/11,3)	7,27±3,59 (3,04/16,05)	н.д.
Общий тестостерон, нмоль/л	15,1±7,8 (5,4/34,6)	21,2±6,6 (9,0/34,6)	9,8±3,9 (5,4/19,9)	0,001
СССГ, нмоль/л	40,4±10,5 (20,1/64,9)	38,51±10,47 (20,1/59,0)	42,04±10,4 (27,5/64,9)	н.д.

факт подтверждает снижение уровня Т в крови с увеличением возраста мужчин. В группе мужчин с СД 1 на ПГД в возрасте 30–39 лет андрогенный дефицит выявлен в 5,0% случаев (рис. 2), что соответствует данным в общей популяции [14]. В группе мужчин с СД 1 на ПГД в возрасте 40–49 лет снижение уровня Т ниже нормы определялось в 81,2% случаев (рис. 2), что превышает показатель такой же возрастной группы в общей популяции в 9 раз (9% в общей популяции), а в группе 50–59 лет – в 8 раз (12% в общей популяции) [14]. При распределении мужчин по возрастным группам получены данные, демонстрирующие, что

прогрессивное снижение концентрации Т с возрастом не сопровождается повышением уровня ЛГ выше нормы (рис. 3) – это свидетельствует о вторичности процесса или о нарушении механизма отрицательной обратной связи. Также возможно снижение чувствительности рецепторов Т в гипофизе и на уровне периферических тканей. Данные результаты чрезвычайно важны для понимания патогенеза андрогенного дефицита у больных СД 1 на стадии тХПН. Необходимо отметить, что единого мнения на патогенез данного состояния и взаимодействия гормонов гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси до сих пор не существует.

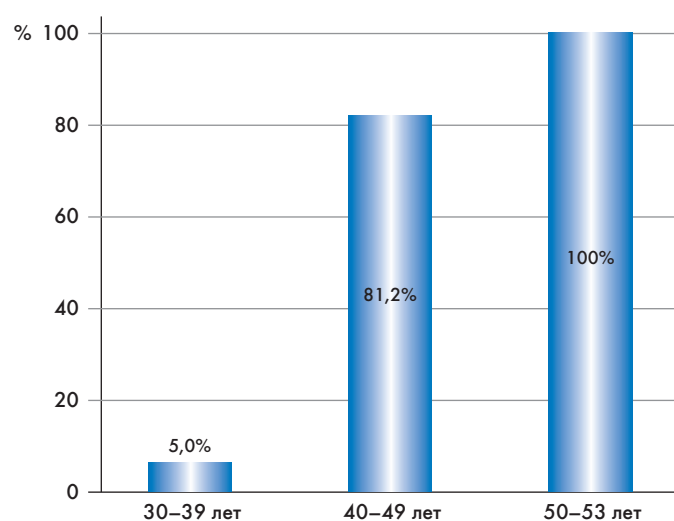


Рис. 2. Дефицит андрогенов у мужчин с СД 1 на терминальной стадии ХПН (n=43)

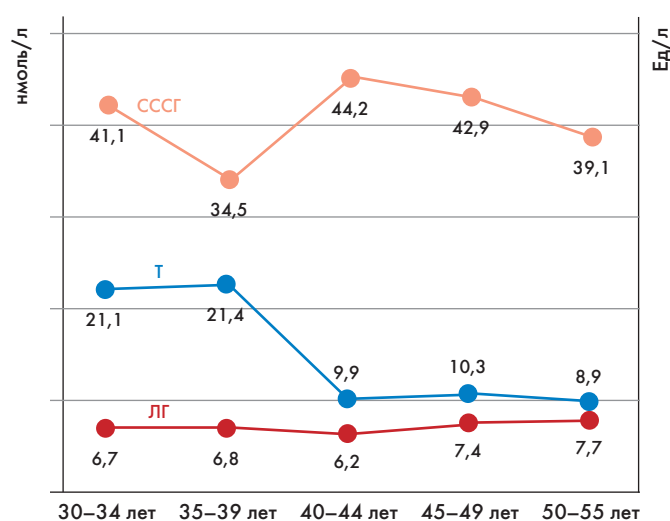


Рис. 3. Среднее значение ЛГ (Ед/л), ОТ (нмоль/л), СССР (нмоль/л) у мужчин в зависимости от возраста

Таблица 3

Данные исследования HbA1c до и после лечения препаратом Т [M±SD (min/max)]			
	HbA1c (%) до терапии	HbA1c (%) после терапии	p
Общая группа n=43	9,4±1,6 (7,4/14,7)	9,3±1,4 (7,0/12,6)	н.д.
Группа 1 (n=20)	9,3±1,3 (7,4/12,1)	9,4±1,2 (7,6/11,7)	н.д.
Группа 2 (n=23)	9,5±1,8 (7,5/14,7)	9,4±1,5 (7,0/12,6)	н.д.

Влияние терапии андрогенами на компенсацию сахарного диабета

Полученные в исследовании данные позволили установить, что андрогенный дефицит и его коррекция не влияли на компенсацию сахарного диабета (табл. 3). При разделении общей группы на подгруппы, получающие и не получающие терапию андрогенами, также не было получено изменения уровня HbA1c.

Динамика уровня ОТ в крови в период диализа

При проведении гемодиализа проводилось измерение уровня ОТ в процессе процедуры. При этом выявлено отсутствие значимых различий уровня ОТ в различные периоды диализа ($p>0,05$). Сравнительный анализ уровня ОТ до диализа, через 2 часа после начала процедуры и после окончания диализа позволяет сделать вывод об отсутствии краткосрочного влияния процедуры гемодиализа на уровень ОТ в крови (рис. 4).

Динамика введенного (экзогенного) тестостерона

Для подбора схемы терапии препаратом тестостерона и определения взаимодействия гормонов гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси было выполнено одновременное исследование уровня Т (экзогенного) и ЛГ в сыворотке крови (рис. 5). Анализ крови выполнялся до введения препарата, через 24 часа, через 1, 2, 3 и через 4 недели после введения препарата. Рисунок 5 иллюстрирует, что при повышении уровня тестостерона в крови определяется снижение уровня ЛГ по принципу отрицательной обратной связи. При исследовании

динамики уровня ОТ в крови после введения препарата выявлено его максимальное повышение в первый день после введения, значения в пределах лабораторной нормы на 3 недели и снижение ниже лабораторной нормы через 4 недели. Динамика уровня препарата в крови у пациентов в исследуемой группе соответствует динамике уровня препарата у мужчин в общей популяции [4]. В результате можно сделать вывод, что программный гемодиализ не оказывает среднесрочного влияния на уровень тестостерона в крови.

Оценка компенсации сахарного диабета по гликированному гемоглобину

В общей популяции больных СД наиболее точным методом оценки состояния компенсации углеводного обмена является уровень гликированного гемоглобина HbA1c. У больных без ХПН уровень HbA1c прямо коррелирует со среднесуточными значениями гликемии. Однако у пациентов с тХПН уровень HbA1c может иметь ложно завышенные или ложно заниженные значения [16].

Результаты международных исследований свидетельствуют о том, что значения HbA1c при тХПН, как правило, не отражают истинные показатели среднесуточной гликемии. Уровень HbA1c от 6 до 7% чаще всего является критерием компенсации СД, соответствующим таковому у лиц без тХПН. Значения HbA1c более 7,5% у больных на диализе могут быть ложно завышены, т.е. истинные значения среднесуточной гликемии у пациентов несколько ниже. Очень высокие значения HbA1c (>8,5%) всегда свидетельствуют о плохой компенсации углеводного обмена и требуют пересмотра дозы и режима сахароснижающей терапии.

Уровень HbA1c, по данным проведенного исследования, от 6 до 7% соответствует корреляционной зависимости выявленной в исследовании DCCT для пациентов с тХПН. При уровне HbA1c больше 7% также повторяется тенденция ложного занижения уровня среднесуточной гликемии, полученной в исследовании DCCT (рис. 6).

Таким образом, у больных СД, получающих лечение диализом, более точная информация о состоянии компенсации углеводного обмена может быть получена при непосредственном мониторингировании уровня гликемии в течение суток, в том числе с помощью CGMS.

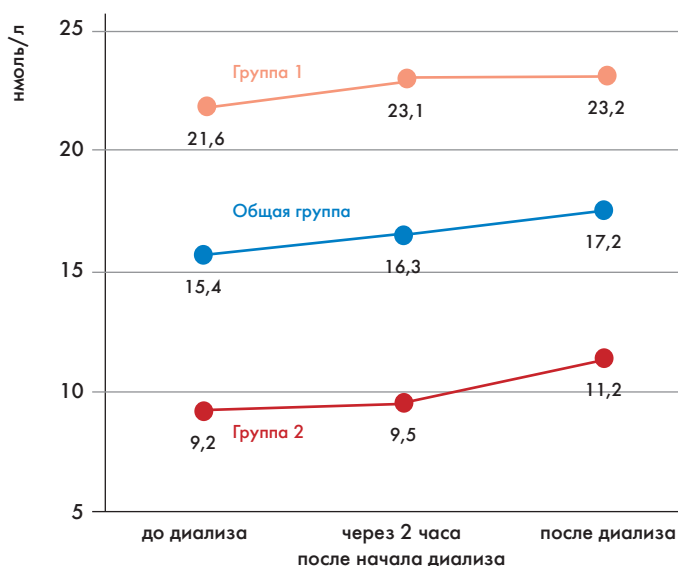


Рис. 4. Средние значения уровня ОТ в период диализа у мужчин с СД 1 в зависимости от возраста

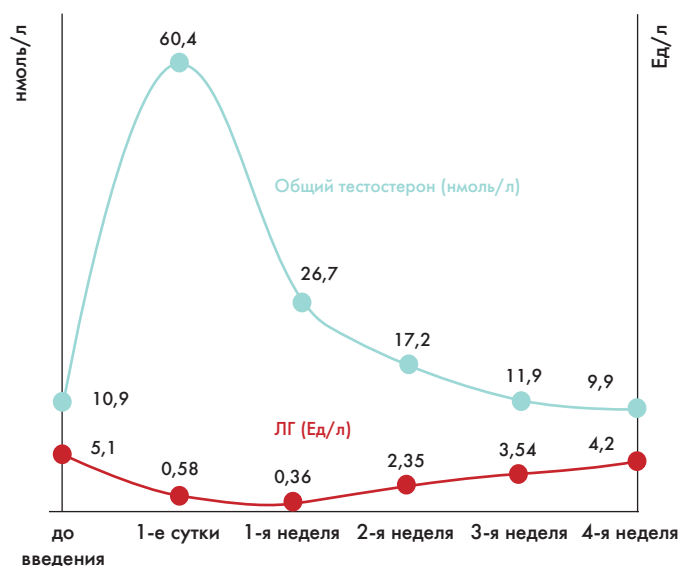


Рис. 5. Динамика уровня тестостерона и ЛГ в крови после введения препарата у мужчин с СД 1 нп ПГД (n=9)

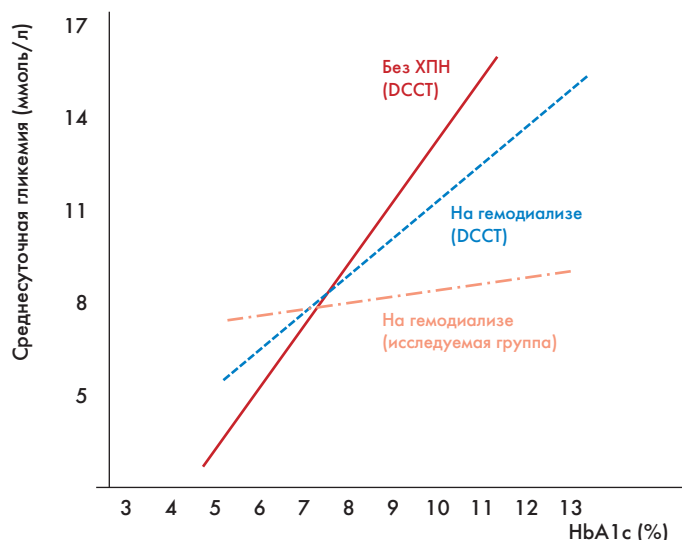


Рис. 6. Зависимость HbA1c от гликемии у больных СД без ХПН и с ХПН на ПГД по данным исследования DCCT и в исследуемой группе

Исследование влияния комбинированной терапии препаратом ЭПО и тестостерона на уровень гемоглобина и потребность в эритропоэтине (ЭПО)

При разделении группы 1 и 2 на подгруппы с комбинированной терапией (препарат ЭПО и тестостерона) и контроля (монотерапия ЭПО) в группе 1, вне зависимости от вида терапии, данных об увеличении уровня гемоглобина получено не было; в группе 2 получено значимое увеличение уровня гемоглобина на 16,2% ($p=0,01$) у мужчин, которые получали комбинированную терапию (рис. 7).

Все пациенты до начала исследования получали препарат эритропоэтина в дозах, соответствующих уровню гемоглобина. В процессе исследования доза ЭПО увеличивалась или уменьшалась в зависимости от уровня гемоглобина в крови [8].

При разделении группы 1 и 2 на подгруппы с комбинированной терапией (препарат ЭПО и Т) и контроля (монотерапия ЭПО) получено значимое уменьшение дозы ЭПО в подгруппах, получающих комбинированную терапию, на 32,1% ($p=0,007$) и 41,1% ($p=0,001$), соответственно. В груп-

пах, получающих монотерапию, уменьшения дозы ЭПО не отмечалось (см. рис. 8).

Исследование безопасности терапии тестостероном в отношении предстательной железы

Для исследования безопасности терапии тестостероном в отношении предстательной железы пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты, получающие препарат тестостерона; 2-я группа – не получающие препарат тестостерона. При пальцевом ректальном и ультразвуковом исследовании (до и после лечения) увеличения предстательной железы в обеих группах выявлено не было. Также не было получено отрицательной динамики уровня ПСА.

Экономическая эффективность применения комбинированной терапии препаратами ЭПО и тестостерона (смесь эфиров)

Оценка экономической эффективности комбинированной терапии (ЭПО и Т) в сравнении с монотерапией (ЭПО) выполнялась при помощи специализированного математического метода клинко-экономической матрицы [7].

В течение первого полугодия стоимость проведенного лечения на каждого пациента из обеих групп, вне зависимости от вида терапии – комбинированной терапии (ЭПО и Т) или монотерапии (ЭПО), значимо не отличалась. Второе полугодие лечебного процесса позволило, за счет внедренной методики комбинированной терапии, получить экономию в среднем на каждого пациента 39,8%. На годовом интервале экономия составляет 19,1% – в среднем на каждого пациента в группе с комбинированной терапией.

Заключение

Таким образом, андрогенный дефицит у мужчин, получающих лечение ПГД, является широко распространенным состоянием. Более выраженное влияние терапии препаратом Т получено в старшей возрастной группе с лабораторно подтвержденным андрогенным дефицитом. В настоящее время разрабатываются новые методы коррекции андрогенного дефицита у мужчин с СД и тХПН. При этом подлежит исследованию вопрос: влияет ли гормональная терапия препаратами Т на продолжительность жизни мужчин с СД 1, получающих лечение ПГД?

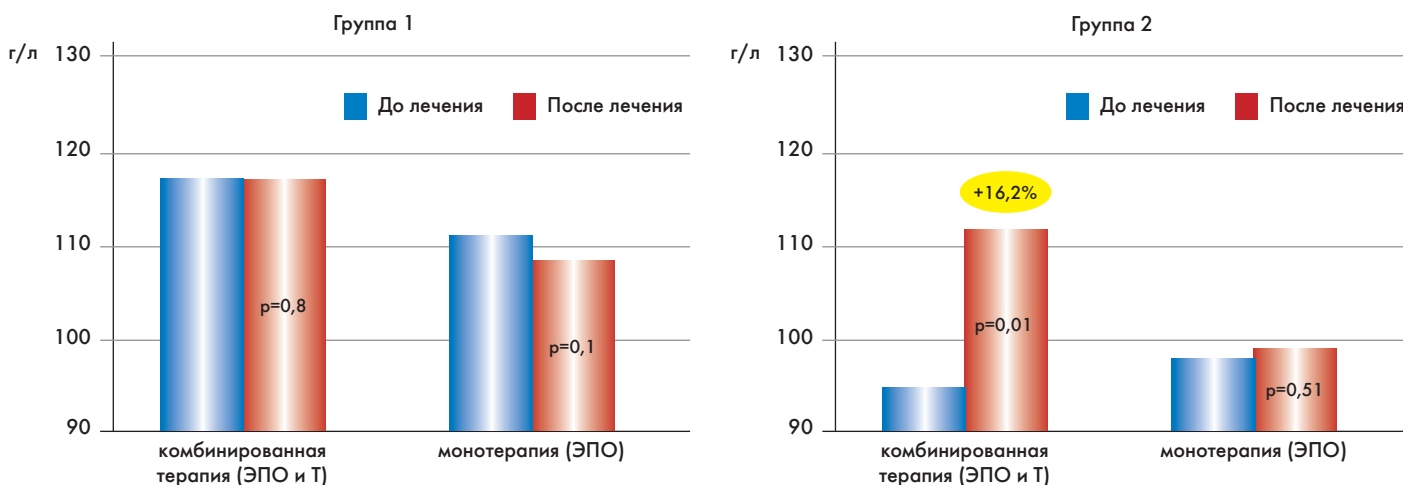


Рис. 7. Динамика уровня Hb в группе 1 и 2 в зависимости от вида терапии

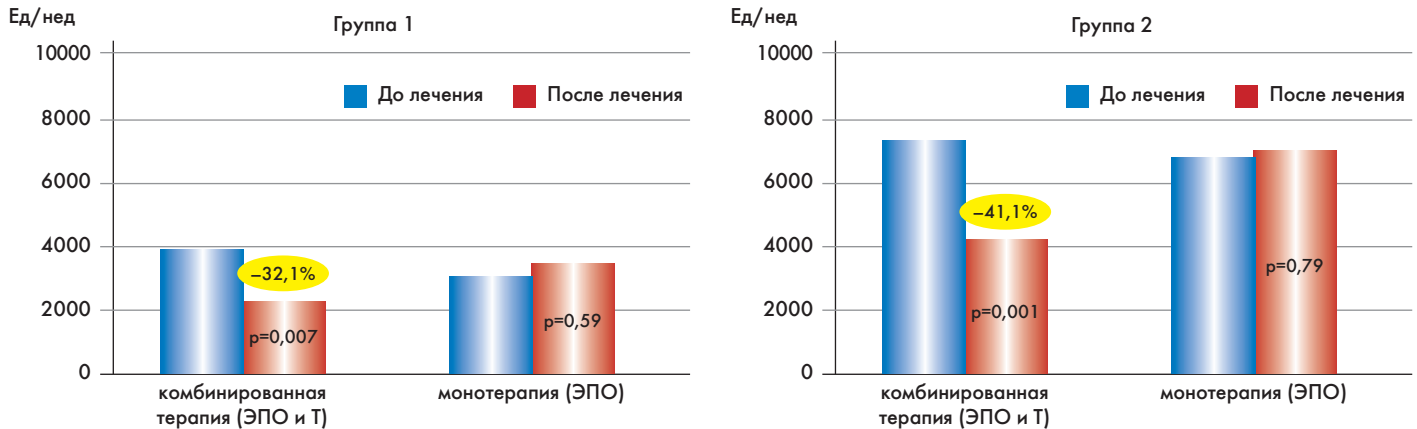


Рис. 8. Изменение потребности в ЭПО в группах 1 и 2 в зависимости от вида терапии

Выводы

1. Распространенность андрогенного дефицита у мужчин с СД 1 на ПГД зависит от возраста.
2. Наличие андрогенного дефицита у мужчин старше 40 лет с СД 1 на ПГД является самостоятельным независимым фактором риска развития анемии.
3. Добавление препарата Т к терапии ЭПО у мужчин с СД 1 на ПГД позволяет достигать целевых значений уровня гемоглобина в старшей возрастной группе.

4. Добавление препарата Т к терапии ЭПО у мужчин с СД 1 на ПГД снижает потребность в ЭПО не зависимо от возраста.

5. Комбинированная терапия препаратами ЭПО и Т снижает потребность в ЭПО и в результате является экономически эффективной.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998 – 2005 гг. Нефрология и диализ. т.7, №1. 2007.
2. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Калинин С.Ю., и др. Метаболизм андрогенов у мужчин, больных сахарным диабетом 1 типа. Проблемы эндокринологии. 2001. Т. 47, №4. с. 23-26
3. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Калинин С.Ю., Тодуа Т.Н. и др. Современные подходы к оценке андрогенной функции у мужчин на модели сахарного диабета 1 и 2 типа: значение биологически доступного, свободного и общего тестостерона. // Андрология и генитальная хирургия. №2 2003. 53-57).
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ, Руководство по эндокринологии, Т XII, Москва, 2006
5. Ермоленко В.М., Иващенко М.А. Уремия и эритропоэтин. Методическое пособие. 2000. 104 с.
6. Лопаткин Н.А., Руководство по урологии, Москва, 1998
7. Хальфин Р.А. с соавт. «Проблемы стандартизации в здравоохранении» № 9, 2004
8. Шестакова М.В., Лепетухин А.Е., Кварацхелия М.В., и др. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе. Методическое пособие. Москва. 2004 г.
9. Abero K., Jangula J., Jain S. et al. Aluminium uptake and toxicity in cultured mouse hepatocytes. // J. Am. Soc. Nephrol. - 1990. - Vol. 11. - P. 1229-1304.
10. Bhasin S., et al: Effects of an oral androgen on muscle and metabolism in older, community-dwelling men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 284. Vol. 284, Issue 1, E120-E128, January 2003.
11. Everaerd W. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. Nephrology Dialysis Transplantation, 1997.
12. Gasc n A, Belvis JJ, Berisa F, et al. : Nandrolone decanoate is a good alternative for the treatment of anemia in elderly male patients on hemodialysis. Ger Nephrol Urol 1999; 9: 67–72.,
13. Handelsman DJ, Dong Q. 1993 Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. Endocrinol Metab North Am. 22:145–159.
14. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2):724-31.
15. Horl WH. Non-erythropoietin-based anaemia management in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 11:35-8.
16. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2):297-307.
17. Morales A, Lunenfeld B: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male 5:74–86, 2002.
18. Navarro JF, Mora C. Androgen therapy for anemia in elderly uremic patients. Int Urol Nephrol 2001; 32: 549–557.
19. Navarro JF, Mora C. Effect of androgens on anemia and malnutrition in renal failure: implications for patients on peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2001; 21: 14–24.
20. Teruel JL, Marc n R, Navarro J. et al: Androgen versus erythropoietin for the treatment of anemia in hemodialysis patients: a prospective study. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 140–144.
21. U.S. Renal Data System: Annual Data Report. Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.