

РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА НА КАЧЕСТВО КОСТЕЙ У МУЖЧИН С САХАРНОМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ГИПОГОНАДИЗМОМ.

Феруза Хайдарова Алимовна¹

Рузикулова Гулхаё Шарофутдиновна²

¹ Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии Имени Академика Ё.Х.Туракулова, Ташкент, Узбекистан

² Главное Медицинское Управление при Администрации Президента Республики Узбекистан Центральная Клиническая Больница №1, Ташкент, Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7127715>

Аннотация. Сахарный диабет 2 типа (СД2) часто сопровождается мужским гипогонадизмом, и оба состояния связаны с повышенным риском переломов. Как СД2, так и гипогонадизм связаны с нарушением здоровья костей и повышенным риском переломов, но недостаточно изучено, приводит ли их комбинация к еще более тяжелым заболеваниям костей, чем каждый из них по отдельности. Возможно, что наличие обоих состояний предрасполагает мужчин к еще большему риску перелома, чем одно из них по отдельности. На сегодняшний день очень мало информации о состоянии костей у мужчин как с гипогонадизмом, так и с СД2. Инсулинорезистентность, которая является основным дефектом при СД2, связан с низким уровнем тестостерона (Т) у мужчин и может играть роль в двунаправленной связи между этими двумя состояниями, которые вместе могут предвещать худший исход для костей. Настоящая рукопись направлена на обзор имеющихся данных о влиянии комбинации гипогонадизма и СД2 на здоровье костей и метаболический профиль, подчеркивает возможную метаболическую роль скелета и исследует пути, участвующие во взаимодействии между костью, резистентностью к инсулину и половые стероиды.

Ключевые слова: Тестостерон, костная микроархитектура, сахарный диабет 2 тип, инсулинорезистентность, остеопороз, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, гипогонадотропный гипогонадизм.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Частая связь между гипогонадизмом и метаболическими нарушениями, такими как ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром (МС) и сахарный диабет 2 типа (СД2), хорошо известна и описана во многих исследованиях. В частности, гипогонадизм часто встречается у мужчин с СД2, и около трети мужчин с СД2 имеют низкий уровень тестостерона (Т) в сыворотке крови. Однако другие

оценки показывают, что распространенность низкого тестостерона может достигать 64% у мужчин с СД2. С другой стороны, некоторые исследования также предполагают, что связь между СД2 и гипогонадизмом может быть двунаправленной. Это связано с тем, что низкий уровень тестостерона обычно встречается у мужчин с СД2, в то время как у мужчин с дефицитом тестостерона повышает риск развития нарушения толерантности к глюкозе. Сообщалось, что дефицит тестостерона является прогностическим фактором повышенного риска развития СД2, в то время как мужчины с высоким уровнем тестостерона имеют на 42% более низкий риск развития СД2. Независимо от этиологии низкого тестостерона, сосуществование гипогонадизма и СД2 может быть вредным для костей, поскольку каждый из них связан с повышенным риском переломов.

Цель исследования. Провести обзор литературы о роль и метаболических эффектах терапии тестостероном (ТТГ) на качество костей у мужчин с СД2 и гипогонадотропном гипогонадизмом (ГГ).

Материалы и Методы.

Материалы. Литературный поиск исследований с подробным описанием результатов клеточных и животных экспериментов, клинических испытаний, метаанализа, систематических и описательных обзоров был выполнен в «Pubmed».

Методы. Проведено поиск исследований «СД2», «гипогонадизм», «тестостерон», «кость», «резистентность к инсулину», «чувствительность к инсулину» и «маркеры метаболизма костной ткани». Дополнительные исследования были выявлены по перекрестным ссылкам найденных статей.

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

Т остается стандартной терапией гипогонадизма, и ожидается, что он улучшит здоровье костей у пациентов с гипогонадизмом, в то время как на сегодняшний день нет терапии, которая в первую очередь нацелена на лечение заболеваний костей у пациентов с СД2. Однако, учитывая взаимосвязь между СД2 и гипогонадизмом, неясно, связаны ли

положительные эффекты заместительной терапии тестостероном с улучшением качества костей у мужчин с СД2 и гипогонадизмом.

Существующее взаимное влияние между андрогенными гормонами и метаболизмом глюкозы было предложено в исследованиях, показывающих, что гипогонадизм часто сопутствует сахарному диабету 2 типа (СД2) и наоборот [1]. Мужчины с СД2 обычно имеют низкий уровень тестостерона (Т), в то время как мужчины с дефицитом тестостерона подвержены повышенному риску развития нарушения толерантности к глюкозе [1,2]. Было показано, что терапия тестостероном улучшает гликометаболический контроль у мужчин с гипогонадизмом [1]. Кроме того, хотя риск развития СД2 на 42% ниже у мужчин с высоким уровнем тестостерона [2], шансы развития СД2 оцениваются в 1,58 для каждого стандартного отклонения снижения уровня Т. Таким образом, неудивительно, что у 64% мужчин с СД2 был обнаружен низкий уровень тестостерона [3,4].

Низкий уровень тестостерона является фактором риска возрастного снижения костной массы и увеличения частоты переломов у мужчин, что делает дефицит андрогенов важным фактором риска развития остеопороза. С другой стороны, существенные эпидемиологические данные также показывают, что люди с СД2 имеют повышенный риск переломов по сравнению с теми, у кого нет диабета, несмотря на нормальную или высокую нормальную минеральную плотность кости (МПКТ) [5-6]. Есть много факторов, которые могут способствовать этому парадоксу, такие как более низкий костный метаболизм, повышенное накопление конечных продуктов гликирования (AGE) в костях, повышенный риск падения из-за невропатических и офтальмологических осложнений длительного диабета и снижение физической активности [7]. Между тем, Т оказывает анаболическое действие на кость, стимулируя дифференцировку и пролиферацию остеобластов. Таким образом, ожидается, что частое присутствие низких концентраций тестостерона в диабетической популяции также способствует нарушению прочности костей у мужчин с СД2 [8].

ГИПОГОНАДИЗМ И КОСТЬ. Гипогонадизм является хорошо установленной причиной остеопороза у мужчин. Снижение уровня андрогенов было связано с низкой МПК и повышенным риском переломов у мужчин [9]. У мужчин с гипогонадизмом снижена корковая и трабекулярная МПК по сравнению с контрольной группой. Гипогонадизм у взрослых приводит к потере костной массы, в то время как гипогонадизм до полового

созревания приводит к неспособности достичь максимальной костной массы. Дефицит тестостерона был зарегистрирован более чем у половины пожилых мужчин с переломом бедра в анамнезе [10]. Гипогонадизм связан с повышенным уровнем маркеров костного метаболизма, в основном маркеров резорбции кости. В исследовании с участием 792 мужчин в возрасте 50–85 лет у пожилых людей с гипогонадизмом наблюдалась повышенная резорбция костной ткани, не сопровождавшаяся адекватным усилением костеобразования, что приводило к потере костной массы.

T влияет на мужской скелет несколькими способами. Во-первых, андрогены вносят свой вклад в размер кости за счет своего влияния на периостальную аппозицию, что объясняет более широкие или большие кости у мужчин по сравнению с женщинами, и в некоторой степени к костной массе за счет увеличения мышечной массы. Большой размер кости означает лучшую геометрию кости, что приводит к повышению прочности кости из-за лучшей способности адаптироваться к более высокой механической нагрузке и большей устойчивости к силам сжатия, которые вызывают переломы. Во-вторых, T, основной андроген, является основным источником E2 у мужчин. Превращаясь в E2 ферментом ароматазой в жировой ткани, T, повидимому, играет косвенную, но важную роль в опосредовании возрастной потери костной массы у мужчин. На клеточном уровне эстрогены способны подавлять резорбцию кости, уменьшая образование и активность остеокластов и усиливая апоптоз остеокластов. E2 долгое время считался ключевым регулятором костного метаболизма не только у женщин, но и у взрослых мужчин скелетного гомеостаза. В-третьих, T обладает отдельным и отчетливым анаболическим эффектом из-за его способности стимулировать дифференцировку и пролиферацию остеобластов. На самом деле рецепторы как к андрогенам, так и к эстрогенам обнаружены в нескольких костных клетках, включая остеобласты, остеокласты и мезенхимальные стромальные клетки, которые дифференцируются в остеобласты. В пробирке Исследования показали, что лечение андрогенами приводит к дифференцировке, пролиферации остеобластов, а также к продукции и минерализации костного матрикса [11]. T увеличивает продолжительность жизни остеобластов за счет уменьшения апоптоза, в основном за счет его действия на продукцию IL, и способен стимулировать пролиферацию предшественников остеобластов и дифференцировку зрелых остеобластов [12].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИП И КОСТЬ. СД2 связан с повышенным риском переломов позвоночника и внепозвоночных участков, таких как запястье, стопа и даже бедро. Риск переломов при СД2, по-видимому, выше при более длительном течении заболевания или плохом гликемическом контроле [13]. Однако этот повышенный риск переломов у пациентов с СД2 парадоксальным образом связан с нормальной или высокой нормальной МПКТ. Это означает, что при данной МПК субъекты с СД2 имеют пониженную прочность скелета и более склонны к переломам, чем лица того же возраста без СД2. Однако патогенез хрупкости костей при СД2 еще недостаточно изучен. Существует несколько теорий о том, почему диабет вреден для скелета, например, плохой гликемический контроль, приводящий к накоплению КПП, которые увеличивают образование неферментативных поперечных связей в волокнах коллагена, тем самым отрицательно влияя на свойства костного матрикса и воздействуя на ремоделирование кости, и непосредственно активируя пути воспаления и окислительного стресса, которые способствуют остеопорозу [7]. Кроме того, изменения в составе тела, нарушение заживления костей, накопление микротрещин и пористость коры из-за потери поперечных трабекулярных связей (более низкие коэффициенты изгиба), эффект повышенной секреции кортизола, периферическая активация и чувствительность (т. е. «кортизоловая среда»). на потенциальное нарушение активности остеобластов, все это может привести к снижению метаболизма костной ткани и ухудшению микроархитектоники кости [7].

ГИПОГОНАДИЗМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИП НА КОСТЯХ. На сегодняшний день лишь в ограниченном количестве исследований изучалось влияние сочетания гипогонадизма и СД2 на здоровье костей. Дхиндса и др. оценили взаимосвязь между концентрациями тестостерона и МПК у мужчин с СД2 [8]. Они смогли продемонстрировать, что концентрации свободного и общего тестостерона были положительно связаны с содержанием минералов в костях (ВМС) в руке, в то время как свободный Т положительно коррелировал с ВМД в руках и ребрах, но не в других местах, таких как бедро, позвоночник или суставы. общая МПК тела, предполагая, что Т может оказывать различное влияние на МПК в разных участках скелета. Это также может означать, что гипогонадизм может привести к более выраженной или быстрой потере костной массы в определенных местах, таких как руки и ребра, по сравнению с ногами, бедрами или позвоночником у мужчин с СД2. [8]. В этом исследовании не сообщалось о значительных различиях в площадной МПК (аМПКТ) в

поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и тотальном тазобедренном суставе между зугонадными и гипогонадными субъектами, что позволяет предположить, что у пациентов с СД2 дефицит тестостерона может не влиять на МПК в этих местах. [8].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: ГИПОГОНАДИЗМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИП. Резистентность к инсулину является общей чертой как для СД2, так и для гипогонадизма. В то время как резистентность к инсулину является определяющей характеристикой СД2, она имеет двунаправленную связь с гипогонадизмом, где она является как причиной, так и следствием этого заболевания. Связанное с возрастом снижение уровня тестостерона было связано с более низкой безжировой массой тела и резистентностью к инсулину у пожилых мужчин [14]. Концентрация тестостерона обратно пропорциональна ИМТ, диабету и резистентности к инсулину; последний является мощным фактором риска как микро-, так и макрососудистых осложнений СД2. Несколько исследований показали, что снижение уровня общего Т связано с резистентностью к инсулину, что приводит к развитию СД2 [15]. Учитывая потенциальное участие Т в регуляции чувствительности к инсулину, ожидается компенсаторное увеличение экспрессии рецептора андрогенов на фоне резистентности к инсулину при ГГ и СД2. Однако, вопреки этой гипотезе, исследователи обнаружили значительно сниженную экспрессию рецепторов андрогенов, рецепторов эстрогена и ароматазы у мужчин с СД2 и ГГ по сравнению с зугонадными мужчинами, что указывает на то, что гипогонадное состояние при СД2 связано со сниженной чувствительностью к Т и Е2. Тем не менее, после замещения тестостерона этот дефицит исчезает [16].

ВЫВОД. Воздействие СД2 на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось проявляется типом гипогонадизма, характеризующимся снижением или нормальным уровнем гонадотропинов, что приводит к так называемому ГГ. Независимо от типа или этиологии, первичной или вторичной (например, ГГ), гипогонадизм связан с повышенным риском переломов. Учитывая, что СД2 также связан с повышенным риском переломов, их комбинация может иметь худшие последствия для здоровья костей, чем каждый из них по отдельности. Учитывая хорошо известную взаимную и двунаправленную связь между гипогонадизмом и СД2, весьма вероятно, что значительное число мужчин могут подвергаться большему риску переломов. Однако в то время как гипогонадизм связан с низкой МПК и высоким метаболизмом костной ткани, в основном из-за повышенной резорбции кости.

Восстанавливает ли улучшение резистентности к инсулину или прием добавок Т нормализует обмен веществ в костной ткани и улучшает качество костей, остается неизвестным и заслуживает дальнейших исследований.

Список литературы:

1. Г. Корона, М. Монами, Г. Растрелли, А. Аверса, А. Сфорца, А. Ленци, Г. Форти, Е. Mannucci, М. Maggi, Сахарный диабет 2 типа и тестостерон: метаанализ, Int. Дж. Андрол. 34 (6 ч. 1) (2011) 528–540.
2. EL Ding, Y. Song, VS Malik, S. Liu, Половые различия эндогенных половых гормонов и риск развития диабета 2 типа: систематический обзор и метаанализ, J. Am. Мед. Ассоц.: JAMA, J. Am. Мед. доц. 295 (11) (2006) 1288–1299.
3. А. Чандел, С. Дхиндса, С. Топивала, А. Чаудхури, П. Дандона, Концентрация тестостерона у молодых пациентов с диабетом, Diabetes Care 31 (10) (2008) 2013–2017 гг..
4. RS Tan, SJ Pu, Влияние ожирения на гипогонадизм в андропаузе, Int. Дж. Андрол. 25 (4) (2002) 195–201.
5. Янгорбани М., Ван Дам Р.М., Уиллетт В.К., Ху Ф.Б. Систематический обзор сахарного диабета 1 и 2 типа и риска переломов. Am J Эпидемиол (2007) 166 (5): 495–505. дои: 10.1093/aje/kwm106
6. Vestergaard P. Различия в минеральной плотности костной ткани и риске переломов у пациентов с диабетом 1 и 2 типа — метаанализ. (2007) 18(4):427–44. дои: 10.1007/s00198-006-0253-4
7. Наполи Н., Чандрян М., Пьерроз Д.Д., Абрахамсен Б., Шварц А.В., Феррари С.Л. и др. Механизмы хрупкости костей при сахарном диабете. Нат Рев Эндокринолог (2017) 13(4):208–19. 10.1038/nrendo.2016.153
8. Дхиндса С., Бхатия В., Дхиндса Г., Чаудхури А., Голлапуди Г.М., Дандона П. Влияние гипогонадизма на состав тела и минеральную плотность костей у пациентов с диабетом 2 типа. Лечение диабета (2007) 30(7):1860–1. дои: 10.2337/dc07-0337
9. Симан Э., Мелтон Л., О'Фаллон В.М., Риггс Б.Л. Факторы риска остеопороза позвоночника у мужчин. Ам Джей Мед (1983) 75(6):977–83. дои: 10.1016/0002-9343(83)90878-1
10. Джексон Дж. А., Риггс М. В., Спикерман А. М. Дефицит тестостерона как фактор риска переломов бедра у мужчин: исследование случай-контроль. Am J Med Sci (1992) 304 (1):4–8. дои: 10.1097/00000441-199207000-00003.

11. Вирен К.М. Андрогены и рост костей: это место, место, место. Курр Опин Фармакол (2005) 5(6):626–32. doi: 10.1016/j.coph.2005.06.003
12. Манолагас С.К., Кустени С., Джилка Р.Л. Половые стероиды и кости. Последние прог.горм.разр.(2002) 57:385–409. doi: 10.1210/gr.57.1.385
13. Маджумдар С.Р., Лесли В.Д., Ликс Л.М., Морин С.Н., Йоханссон Х., Оден А. и соавт. Более длительная продолжительность диабета сильно влияет на оценку риска переломов: Когорта Манитобы BMD. Дж. Клини Эндокринология и Метаб (2016) 101(11):4489–96. doi: 10.1210/jc.2016-2569
14. Хаффнер С.М., Вальдес Р.А., Микканен Л., Штерн М.П., Кац М.С. Снижение концентрации тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата связано с повышением концентрации инсулина и глюкозы у мужчин, не страдающих диабетом. Метаболизм (1994) 43(5):599–603. doi: 10.1016/0026-0495(94)90202-X
15. Капур Д., Олдред Х., Кларк С., Ченнер К.С., Джонс Т.Х. Клиникобиохимическая оценка гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа: корреляции с биодоступным тестостероном и висцеральным ожирением. Лечение диабета (2007) 30(4):911–7. doi: 10.2337/dc06-1426.
16. Ганим Х., Дхиндса С., Абуайшех С., Батра М., Кухадия Н.Д., Макдисси А. и др. Снижение уровня рецепторов андрогенов и эстрогенов и уровня ароматазы у мужчин с гипогонадизмом и диабетом: устранение с помощью тестостерона. Евр Дж Эндокринология (2018) 178 (3): 277–83. doi: 10.1530/EJE-17-0673