

УДК 616.379-008.64:615.357

DOI: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166099

Лучицький В.Є., Тронько М.Д., Лучицький Є.В.  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

## Аспекти безпеки замісної терапії препаратами тестостерону у чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу і тестостероновою недостатністю

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(2):99-105. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166099

**Резюме. Актуальність.** Тестостеронова недостатність (ТН) — стан, що негативно впливає на чоловічу сексуальність, репродукцію, загальне здоров'я та якість життя. Терапія тестостероном (ТТ) може покращити симптоми ТН і, можливо, призупинити розвиток коморбідних захворювань або полегшити їх прояви. **Мета дослідження** — визначити безпеку та прояви побічних ефектів замісної тестостеронової терапії у чоловіків із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу і тестостероновою недостатністю. **Матеріали та методи.** Замісна терапія препаратами тестостерону проводилася 89 чоловікам із цукровим діабетом 2-го типу та андрогенним дефіцитом, віком від 36 до 72 років, із тривалістю ЦД 1–18 років: перша група (35 чоловіків) отримувала тестостерону ундеканат (1000 мг), друга група (54 пацієнти) — 1 мл масляного розчину (250 мг) суміші ефірів тестостерону. **Результати.** В обстежених хворих першої групи середні показники вмісту еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту після закінчення періоду спостереження вірогідно не змінювалися. Середні показники простатичного специфічного антигена (ПСА) через 9 місяців після початку ТТ у хворих чоловіків першої групи зростали менше ніж на 10 % від початкових — з  $1,48 \pm 0,26$  нг/мл до  $1,62 \pm 0,20$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). Збільшення об'єму передміхурової залози в динаміці застосування препарату було невірогідним: перед початком лікування  $32,1 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> та  $35,7 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> через 9 місяців. У чоловіків другої групи середні показники еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту після закінчення замісної терапії тестостероном вірогідно не змінювалися. Середні показники ПСА через 9 місяців після початку ТТ у хворих другої групи залишалися практично незмінними:  $1,22 \pm 0,30$  нг/мл до початку терапії та  $1,24 \pm 0,20$  нг/мл через 9 місяців ( $p > 0,1$ ). Збільшення об'єму передміхурової залози в обстежених пацієнтів в динаміці застосування препаратів тестостерону було невірогідним: перед початком лікування  $28,4 \pm 2,2$  см<sup>3</sup> та  $31,6 \pm 1,6$  см<sup>3</sup> через 9 місяців. **Висновки.** Отримані результати засвідчили, що застосування тестостерону з різною тривалістю дії для компенсації андрогенного дефіциту у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, є ефективним і безпечним методом.

**Ключові слова:** тестостерон; чоловіки; цукровий діабет 2-го типу; простатичний специфічний антиген; гематокрит; передміхурова залоза

### Вступ

Циркулюючі рівні тестостерону (Т) в крові прогресивно зменшуються з віком, починаючи з другої і третьої декади життя, у зв'язку з дефектами на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи [1]. Максимальна концентрація Т в крові спостерігається у віці 25–30 років і після цього

починає повільно зменшуватися на 1 % щорічно. Однак, як показують останні тривалі дослідження, рівень Т у віці між 55 і 68 роками знижується на 1,4 % щорічно [2]. Тестостеронова недостатність (ТН) — стан, що негативно впливає на чоловічу сексуальність, репродукцію, загальне здоров'я та якість життя. Відомо, що Т здійснює вплив на різ-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2019  
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Лучицький Віталій Євгенович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: vitaliyлучицький@gmail.com; контактний телефон: +38 (067) 793-69-32.

For correspondence: V. Luchytsky, PhD, Senior Research Fellow, Leading Research Fellow at the Department of reproductive endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: vitaliyлучицький@gmail.com; phone: +38 (0670) 793-69-32.

ні органи і системи організму: регулює метаболізм вуглеводів, жирів і білків, впливає на ріст м'язів і адипогенез, призводить до зменшення маси та сили м'язів, ослаблення сексуальної функції, знижуючи лібідо і підвищуючи частоту еректильної дисфункції та оргазмічної дисфункції [3]. Т відіграє ключову роль в інсуліновій чутливості, композиції тіла, метаболізмі ліпідів і холестерину, запаленні та судинній реактивності у чоловіків [4]. У багатьох дослідженнях чітко продемонстровано асоціацію між низькими рівнями Т в крові та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу [5, 6].

ТН діагностується у 20–64 % чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, причому частіше вона спостерігається у чоловіків старших вікових груп [7, 8]. Низькі рівні Т також є незалежними чинниками ризику та біомаркерами початку ЦД 2-го типу [9, 10].

Терапія тестостероном (ТТ) показана за умови двократного послідовного підтвердження низьких рівнів Т в крові в комбінації з наявністю клінічних симптомів дефіциту Т. Своєчасне систематичне лікування може покращити симптоми ТН і, можливо, призупинити розвиток коморбідних захворювань або полегшити їх прояви [11, 12]. Вважають, що використання ТТ у чоловіків старших вікових груп із підтвердженим діагнозом ТН може попереджувати і лікувати його прояви, сприятливо впливати на метаболічні порушення, що асоціюються з андрогенним дефіцитом [13].

Противопоказання для ТТ: рак простати або грудних залоз в анамнезі, наявність вузлів при пальпації простати, рівень простатичного специфічного антигена (ПСА) > 10,4 нмоль/л без урологічного огляду, тяжкі симптоми з боку нижніх сечових шляхів, поліциємія і тяжка неконтрольована серцева застійна недостатність. Чоловіки із синдромом обструктивного апное уві сні і пролактиновою з неконтрольованою гіперпролактинемією повинні отримувати ТТ з обережністю.

Дані проспективного рандомізованого багатцентрового дослідження впливу прийому препарату Т у 220 чоловіків із ТН та ЦД 2-го типу або метаболічним синдромом (МС) засвідчили, що прийом Т призводив до зниження індексу НОМА-IR на 15 % ( $p = 0,01$ ) при обстеженні через 6 місяців та 1 рік у пацієнтів як з ЦД 2-го типу, так і з МС [14]. Прийом Т 32 чоловіками із вперше виявленим ЦД 2-го типу й низькими рівнями Т на тлі дієти та фізичних вправ призвів до значного вірогідного поліпшення чутливості до інсуліну порівняно із застосуванням самої тільки дієти та фізичних вправ [15].

За результатами the BLAST study, у 211 чоловіків з ЦД 2-го типу, які приймали тестостерону ундеканоат ін'єкційний, через 6, 18 і 52 тижні спостерігалася редукція глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), більш виражена у хворих з погано контрольованим ЦД і HbA<sub>1c</sub> > 7,5 %: на 0,41 % — через 6 тижнів і 0,46 % — через 52 тижні. Відзначалася вірогідна редукція окружності талії, індексу маси тіла у чоловіків без депресії і покращення відносно

досягнення адекватних рівнів Т в крові. Пацієнти відзначали вірогідне покращення загального здоров'я [16]. Проведеними нами дослідженнями було встановлено вірогідне зниження концентрації Т в крові у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, причому був встановлений прямий корелятивний зв'язок андрогенного дефіциту і тривалості захворювання [17].

ТТ у молодих чоловіків (віком < 50 років) із класичним гіпогонадизмом асоційована з низькою частотою побічних ефектів, включаючи акне і зростання гематокриту [12]. Однак у літніх чоловіків (віком > 65 років) із зниженим вмістом Т клінічні результати і довготривалі ризики ТТ вивчені недостатньо. Більше того, деякі тривоги існують відносно потенційних пошкоджуючих ефектів ТТ у літніх чоловіків з декількома хронічними коморбідними захворюваннями. Тому є необхідність встановлення користі та ризиків, поєднаних із замісною ТТ у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу і ТН. Тим не менше, робіт, присвячених дослідженню розвитку побічних ефектів ТТ у чоловіків, небагато [18, 19].

**Мета дослідження** — визначити безпеку та прояви побічних ефектів замісної тестостеронової терапії у чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу і тестостероновою недостатністю.

## Матеріали та методи

Замісна терапія препаратами Т проводилася 89 чоловікам з ЦД 2-го типу та андрогенним дефіцитом, віком від 36 до 72 років, із тривалістю ЦД 1–18 років. Пацієнти перебували в стані декомпенсації основного захворювання (HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,5 %) та отримували стандартну терапію основного захворювання під наглядом лікарів-ендокринологів. У всіх пацієнтів андрогенний дефіцит був підтверджений наявністю клінічної симптоматики та двома послідовними лабораторними дослідженнями рівня загального Т в сироватці крові, в ранковий час натще. У дослідну групу включали пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу, із симптомами дефіциту Т та рівнями загального Т в крові < 12,0 нмоль/л. Крім того, лабораторні дослідження включали визначення концентрації рівня загального Т, ПСА загального та показників гемоглобіну і числа еритроцитів у крові. Обстеженим чоловікам проводилося визначення об'єму передміхурової залози шляхом трансабдомінального ультразвукового дослідження. Період спостереження становив приблизно 9 місяців. Пацієнти дослідної групи були розподілені на дві підгрупи, залежно від призначеного препарату Т: перша група (35 чоловіків) отримувала за схемою внутрішньом'язово 4 мл масляного розчину тестостерону ундеканоату (1000 мг), друга група (54 пацієнти) — внутрішньом'язово 1 мл масляного розчину суміші ефірів Т. Пацієнтам першої групи проводили лабораторне визначення сироваткових рівнів загального Т після другої, третьої і четвертої ін'єкції (через 2–2,5 місяця після попередньої

ін'єкції), інші обстеження — до початку терапії та після четвертої ін'єкції. Пацієнтам другої групи лабораторні обстеження проводили з інтервалом 3 місяці (через 14 днів після попередньої ін'єкції). Другу групу становили 54 чоловіки з ЦД 2-го типу і андрогенним дефіцитом, які з метою замісної андрогенної терапії отримували внутрішньом'язово 1 мл масляного розчину суміші ефірів Т 1 раз в 21 день. Через 2 тижні після останньої ін'єкції пацієнтам було проведено комплекс обстежень, аналогічний початковому.

## Результати

Середній рівень загального Т в крові обстежених пацієнтів першої групи перед початком лікування становив  $8,3$  нмоль/л і був вірогідно нижчим від показника контрольної групи ( $19,4 \pm 1,7$  нмоль/л) ( $p > 0,05$ ). Через 3 місяці після введення препарату Т відзначено вірогідне підвищення середньої концентрації загального Т в крові обстежених пацієнтів першої групи до  $14,6 \pm 0,9$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Більш виражене вірогідне підвищення середнього рівня загального Т в крові у пацієнтів спостерігалось через 6 місяців — до  $17,0 \pm 0,7$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). На тлі проведення ТТ стабілізація загального Т на рівні еугонадних значень в крові чоловіків з ЦД 2-го типу спостерігалася через 9 місяців (після четвертої ін'єкції) ( $16,8 \pm 0,9$  нмоль/л),  $p < 0,05$  порівняно з показником до початку ТТ. Таким чином, середня концентрація Т на тлі проведення протягом 9 місяців ТТ ін'єкційним моноефіром Т пролонгованої дії зросла вдвічі порівняно із початковим показником і перебувала в межах еугонадної норми, прийнятої для дорослих чоловіків.

Середній показник HbA1c до початку ТТ був підвищеним —  $8,9 \pm 0,6$  %. Усі хворі отримували

терапію ЦД 2-го типу за стандартними схемами під наглядом лікарів-ендокринологів. Після закінчення періоду спостереження на тлі компенсації андрогенного дефіциту спостерігалось невірогідне зменшення середнього рівня HbA1c до  $7,9 \pm 0,4$  % ( $p > 0,1$ ). Ці дані можна пояснити особливостями перебігу основного захворювання, його тривалістю та наявністю у даної категорії пацієнтів ряду коморбідних станів, що суттєво можуть впливати на показники компенсації вуглеводного обміну.

Один із відомих і поширених негативних ефектів тривалої замісної ТТ — стимуляційний вплив останнього на еритропоетичну функцію кісткового мозку, клінічними проявами якого є збільшення числа еритроцитів крові, гемоглобіну та підвищення гематокриту. З метою визначення безпеки та переносимості застосування ін'єкційної форми тестостерону ундеканоату в обстежених пацієнтів до початку терапії та через 9 місяців періоду спостереження були визначені вищевказані показники. В обстежених хворих першої групи середні показники еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту після закінчення періоду спостереження вірогідно не змінювалися (табл. 1). За результатами аналізу індивідуальних показників було встановлено, що у двох випадках рівень гемоглобіну перевищував верхню межу нормальних коливань та у двох пацієнтів рівень гематокриту незначно зростав від нормально-го показника. Зважаючи на широку варіабельність отриманих результатів, при інтерпретації цих даних слід застосовувати індивідуальний підхід до кожного хворого із урахуванням впливу ЦД 2-го типу та його ускладнень (перш за все — хронічної діабетичної хвороби нирок) на лабораторні показники периферичної крові.

**Таблиця 1. Показники еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту в динаміці лікування тестостерону ундеканоатом андрогенного дефіциту у чоловіків з ЦД 2-го типу ( $M \pm m$ )**

Термін обстеження	Еритроцити крові ( $\times 10^{12}/л$ )	Гематокрит (%)	Гемоглобін крові (г/л)
Перед початком лікування	$4,43 \pm 0,07$	$40,3 \pm 1,7$	$138,2 \pm 2,1$
Після четвертої ін'єкції	$4,59 \pm 0,07$	$43,8 \pm 1,4$	$142,5 \pm 1,8$
P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

**Примітка:** p — порівняно з групою до лікування за критерієм Стьюдента.

**Таблиця 2. Рівень ПСА, об'єм простати та показники крові в динаміці лікування**

Термін обстеження	ПСА (нг/мл)	Об'єм простати (см <sup>3</sup> )
Перед початком лікування	$1,48 \pm 0,26$	$32,1 \pm 1,9$
Після четвертої ін'єкції	$1,62 \pm 0,20$	$35,7 \pm 1,9$
Контроль (n = 10)	$1,20 \pm 0,12$	$26,7 \pm 2,1$
P	$> 0,05$	$> 0,05$
P <sub>1</sub>	$> 0,05$	$> 0,05$

**Примітки:** p — порівняно з показником контрольної групи за критерієм Стьюдента; p<sub>1</sub> — порівняно з початковим показником за критерієм Стьюдента.

Середні показники ПСА через 9 місяців після початку ТТ у хворих чоловіків першої групи зростали менше ніж на 10 % від початкових: з  $1,48 \pm 0,26$  нг/мл до  $1,62 \pm 0,20$  нг/мл ( $p > 0,05$ ), різниця була невірною. Збільшення об'єму передміхурової залози в обстежених пацієнтів в динаміці застосування препарату Т було невірною: перед початком лікування  $32,1 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> та  $35,7 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> через 9 місяців (табл. 2).

Лише в одного пацієнта на тлі прийому препарату Т відбулося незначне збільшення об'єму грудних залоз за рахунок жирових мас, а у двох підвищилася чутливість грудних залоз. Апноє уві сні спостерігалося в одного пацієнта перед початком лікування, погіршення на тлі приймання препарату Т не відзначено.

Визначення сироваткових рівнів загального Т в обстежених чоловіків другої групи показало, що середній рівень Т становив  $7,78 \pm 0,39$  нмоль/л (діапазон коливань —  $2,57$ – $9,60$  нмоль/л) і був вірогідно нижчим, ніж аналогічний показник в контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Аналіз індивідуальних показників засвідчив, що у більшості обстежених пацієнтів (36 чоловіків з ЦД 2-го типу — 67 %) рівень загального Т ( $7,78 \pm 0,39$  нмоль/л) вірогідно збільшувався через 3 місяці після початку ТТ до  $11,81 \pm 0,86$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) та через 6 і 9 місяців — до  $13,21 \pm 0,91$  нмоль/л та  $14,23 \pm 0,78$  нмоль/л відповідно.

Середні рівні HbA1c в обстежених чоловіків другої групи до початку ТТ становили  $9,1 \pm 1,2$  %. Через 9 місяців на тлі замісної ТТ суттєвих змін середніх рівнів HbA1c не спостерігалося. Середній рівень HbA1c в обстежених хворих після закінчення періоду спостереження становив  $8,7 \pm 1,4$  % ( $p > 0,1$ ).

У чоловіків другої групи середні показники еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту після закінчення ТТ вірогідно не змінювалися (табл. 3).

У чотирьох випадках рівень гемоглобіну перевищував верхню межу нормальних коливань та у шести пацієнтів рівень гематокриту незначно зростає понад нормальний показник. Як і у пацієнтів першої групи, зважаючи на широку варіабельність отриманих результатів, слід застосовувати індивідуальний підхід до кожного хворого, враховуючи вплив ЦД 2-го типу та його ускладнень (насамперед хронічної хвороби нирок) на лабораторні показники периферичної крові.

Середні показники ПСА через 9 місяців після початку ТТ у хворих другої групи залишалися практично незмінними:  $1,22 \pm 0,30$  нг/мл до початку терапії та  $1,24 \pm 0,20$  нг/мл через 9 місяців ( $p > 0,1$ ). Збільшення об'єму передміхурової залози в обстежених пацієнтів в динаміці застосування препарату Т було невірною: перед початком лікування  $28,4 \pm 2,2$  см<sup>3</sup> та  $31,6 \pm 1,6$  см<sup>3</sup> через 9 місяців (табл. 4).

У трьох обстежених пацієнтів відзначалося помірне збільшення розмірів грудних залоз і підвищення чутливості шкіри в ділянці грудних залоз після початку введення суміші ефірів Т. Збільшення грудних залоз відбувалося за рахунок жирової тканини і не потребувало додаткових призначень та припинення ТТ.

## Обговорення

ТН у чоловіків старших вікових груп призводить до вираженого зниження енергійності, погіршення самопочуття, зміни статевої функції, інших ендокринних і метаболічних зрушень (кістки, м'язи, рівні ліпідів, пізнавальні функції). ТТ показана у чоловіків із симптомами біохімічно підтвердженого гіпогонадизму [14]. Діагноз ТН повинен базуватися на міжнародних і/або національних

**Таблиця 3. Показники еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту в динаміці лікування сумішшю ефірів тестостерону у чоловіків з ЦД 2-го типу та андрогенним дефіцитом ( $M \pm m$ )**

Термін обстеження	Еритроцити крові ( $\times 10^{12}/л$ )	Гематокрит (%)	Гемоглобін крові (г/л)
Перед початком лікування	$4,76 \pm 0,12$	$41,6 \pm 2,1$	$128,4 \pm 4,1$
Через 9 місяців	$4,83 \pm 0,14$	$44,2 \pm 1,8$	$132,5 \pm 2,8$
P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примітка: p — порівняно з групою до лікування за критерієм Стьюдента.

**Таблиця 4. Рівень ПСА та об'єм простати в динаміці лікування ( $n = 54$ )**

Термін обстеження	ПСА (нг/мл)	Об'єм простати (см <sup>3</sup> )
Перед початком лікування	$1,22 \pm 0,04$	$28,41 \pm 1,82$
Через 9 місяців	$1,24 \pm 0,03$	$31,6 \pm 1,6$
Контрольна група ( $n = 10$ )	$1,20 \pm 0,17$	$26,7 \pm 2,1$
P	$> 0,05$	$> 0,05$
P <sub>1</sub>	$> 0,05$	$> 0,01$

Примітки: p — порівняно з контрольною групою за критерієм Стьюдента; p<sub>1</sub> — порівняно з групою до лікування за критерієм Стьюдента.



керівництвах і рекомендаціях. Головний аспект ТТ у пацієнтів старших вікових груп з ТН — самопочуття і безпека.

Оцінка безпеки в основному заснована на клінічних дослідженнях: маса тіла, артеріальний тиск, ректальний огляд простати, повторні аналізи ПСА і гематокриту. Консультації уролога обов'язкові при рівнях ПСА > 4 нг/мл, підвищенні рівнів ПСА > 1,4 нг/мл в межах будь-яких 12 місяців терапії, росту ПСА > 0,4 нг/мл на рік порівняно з його рівнем після 6 місяців терапії, визначення розладів у простаті при пальцевому дослідженні та показнику IPSS > 19. При показнику гематокриту > 54 % ТТ слід призупинити до його нормалізації, а потім реініціювати терапію Т в меншій дозі. Моніторинг стартує через 3 місяці після початку терапії у чоловіків старше від 40 років протягом одного року, а потім — кожні 6 місяців [1, 10, 14].

ТТ протипоказана у чоловіків з метастатичною карциномою простати, раком грудних залоз, вузлами простати і підвищеними рівнями ПСА, тяжкими симптомами з боку нижніх сечових шляхів, асоційованими з доброякісною гіперплазією простати, тяжкою неконтрольованою серцевою недостатністю, рівнями гематокриту понад 50 %. Найчастішим побічним ефектом ТТ є поліцитемія, яка лікується зменшенням дози Т або зміною способу введення Т. Немає доказів, що ТТ підвищує ризик розвитку карциноми простати порівняно з поширенням цієї патології в загальній популяції чоловіків старше від 40 років [16, 18].

Тривалі дослідження у пацієнтів з ТН, у яких застосовувався тестостерону ундеканат протягом 8 років, підтвердили клінічну ефективність препарату в підтриманні терапевтичних рівнів Т та безпечний профіль препарату. Рівень ПСА в крові та об'єм простати зростали, але залишалися в межах нормальних значень. Іноді відзначалися гінекомастія, акне та чутливість грудних залоз. Зрідка при введенні тестостерону ундеканату спостерігається масляна мікроемболія легень (pulmonary oily microembolism — РОМЕ), яка спричиняє приступ кашлю та респіраторний дистрес, що є наслідком неправильного введення препарату [10].

Вважають, що ризик розвитку побічних ефектів у старших чоловіків є вищим, оскільки кліренс Т плазми у чоловіків старше від 49 років менший, ніж у 19–35-річних [22]. Показано, що ТТ може призводити до підвищення гемоглобіну в середньому на 0,8 г/дл і гематокриту — на 3,2 % [23]. Рекомендується при зниженні гематокриту до нормальних значень продовжити ТТ із застосуванням менших доз препаратів Т [10].

Немає доказів, що ТТ підвищує ризик розвитку карциноми простати, однак процес може спостерігатися в загальній популяції чоловіків старше від 40 років [21, 22]. Вважають, що підвищений ризик визначення субклінічного захворювання простати у деяких дослідженнях зумовлений підсиленням спостереженням за пацієнтами, які приймають ТТ, і тес-

тостерон-індукованим зростанням рівнів ПСА, що можуть призводити до підвищеного ризику біопсії простати [10]. Однак середній приріст рівнів ПСА в крові у дорослих чоловіків становив 0,30 нг/мл у молодих і 0,43 нг/мл у літніх чоловіків [22]. За умов зростання рівня ПСА в крові на 1,4 нг/мл вище базального рівня в будь-який період від трьох до шести місяців ТТ у літніх чоловіків без раку простати слід проводити урологічне обстеження [23].

ТТ може посилювати апное уві сні у чоловіків з ожирінням [24], однак частота апное уві сні в рандомізованих дослідженнях у літніх чоловіків є дуже низькою [10].

## Висновки

Застосування препаратів тестостерону з метою замісної терапії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та тестостероновою недостатністю є патогенетично обґрунтованим і безпечним способом досягнення фізіологічного рівня тестостерону в крові.

Отримані результати засвідчили, що застосування препаратів тестостерону з різною тривалістю дії для компенсації андрогенного дефіциту у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, є ефективним та безпечним методом. Побічні ефекти від застосування такої терапії трапляються нечасто, не призводять до погіршення стану пацієнтів і не потребують додаткових медичних призначень і відміни терапії. Необхідною умовою є дотримання показань до застосування тестостеронової терапії та дотримування стандартизованого плану моніторингу.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Spitzer M, Huang G, Basaria S, Travison TG, Bhasin S. Risks and benefits of testosterone therapy in older man. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Jul;9(7):414-24. doi: 10.1038/nrendo.2013.73.
2. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2013 Feb 20;168(3):445-55. doi: 10.1530/EJE-12-0890.
3. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010 Jul 8;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
4. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Aug;21(8):496-503. doi: 10.1016/j.tem.2010.03.002.
5. Jones TH. Effects of testosterone on type 2 diabetes and components of the metabolic syndrome. *J Diabetes.* 2010 Sep;2(3):146-56. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00085.x.
6. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral

- adiposity. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):911-7. doi: 10.2337/dc06-1426.
7. Hackett G, Heald AH, Sinclair A, Jones PW, Strange RC, Ramachandran S. Serum testosterone, testosterone replacement therapy and all-cause mortality in men with type 2 diabetes: retrospective consideration of the impact of PDE5 inhibitors and statins. *Int J Clin Pract*. 2016 Mar;70(3):244-53. doi: 10.1111/ijcp.12779.
  8. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5462-8. doi: 10.1210/jc.2004-0804.
  9. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference Ranges for Testosterone in Men Generated Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry in a Community-Based Sample of Healthy Nonobese Young Men in the Framingham Heart Study and Applied to Three Geographically Distinct Cohorts. *J Clin Endocr Metab*. 2011;96(8):2430-2439. doi: 10.1210/jc.2010-3012.
  10. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab*. 2010;95(6):2536-2559. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
  11. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality of life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 2013 Jun;10(6):1612-27. doi: 10.1111/jsm.12146.
  12. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). *Int J Clin Pract*. 2014 Feb;68(2):203-15. doi: 10.1111/ijcp.12235.
  13. Martits AM, Costa EMF, Nardi AC, et al. Late-onset hypogonadism or DAM: diagnosis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2014 Jul;60(4):286-94.
  14. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):828-37. doi: 10.2337/dc10-1233.
  15. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl*. 2009 Nov-Dec;30(6):726-33. doi: 10.2164/jandrol.108.007005.
  16. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*. 2014 Mar;11(3):840-56. doi: 10.1111/jsm.12404.
  17. Luchitsky VE. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency in type 2 diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2018;23(4):314-323. doi: 10.31793/1680-1466.2018.23-4.314. (in Ukrainian).
  18. Hackett G, Cole N, Deshpande A, et al. The BLAST study: treating hypogonadism in type 2 diabetes with long acting testosterone undecanoate versus placebo significantly improves HbA1c, waist circumference, aging male symptom scores and all sexual function domains of the IIEF. Results continue to improve for 12 to 18 months. Presented at the European Society of Sexual Medicine meeting, Milan (2011).
  19. Rao MP, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2 DM in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Aug;9(8):479-93. doi: 10.1038/nrendo.2013.122.
  20. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):914-9. doi: 10.1210/jc.2007-1692.
  21. Fenely MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *J Sex Med*. 2012 Aug;9(8):2138-49. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02808.x.
  22. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2560-75. doi: 10.1210/jc.2009-2575.
  23. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Feb 6;100(3):170-83. doi: 10.1093/jnci/djm323.
  24. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Oct;77(4):599-607. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04413.x.

Отримано 02.03.2019 ■

Луцицкий В.Е., Тронько Н.Д., Луцицкий Е.В.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

### Аспекты безопасности заместительной терапии препаратами тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа и тестостероновой недостаточностью

**Резюме. Актуальность.** Тестостероновая недостаточность (ТН) — состояние, негативно влияющее на мужскую сексуальность, репродукцию, общее здоровье и качество жизни. Терапия тестостероном (ТТ) может улучшить симптомы ТН и, возможно, приостановить развитие коморбидных заболеваний или облегчить их проявления. **Цель исследования** — определить безопасность и проявления побочных эффектов заместительной тестостероновой терапии у мужчин с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и тестостероновой недостаточностью. **Материалы и методы.** Заместительная терапия препаратами тестостерона проводилась у 89 мужчин с сахарным диабетом 2-го типа и

андрогенным дефицитом, в возрасте от 36 до 72 лет, с длительностью СД 1–18 лет: первая группа (35 мужчин) получала тестостерона ундеканоат (1000 мг), вторая группа (54 пациента) — 1 мл масляного раствора (250 мг) смеси эфиров тестостерона. **Результаты.** У обследованных больных первой группы средние показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокрита после окончания периода наблюдения достоверно не менялись. Средние показатели простатического специфического антигена (ПСА) через 9 месяцев после начала ТТ у больных мужчин первой группы выросли менее чем на 10 % от исходных — с  $1,48 \pm 0,26$  нг/мл до  $1,62 \pm 0,20$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). Увеличение объема предста-

тельной железы в динамике применения препарата было недостоверным: перед началом лечения  $32,1 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> и  $35,7 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> через 9 месяцев. У мужчин второй группы средние показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокрита после окончания ТТ достоверно не изменялись. Средние показатели ПСА через 9 месяцев после начала ТТ у больных второй группы оставались практически неизменными:  $1,22 \pm 0,30$  нг/мл до начала терапии и  $1,24 \pm 0,20$  нг/мл через 9 месяцев ( $p > 0,1$ ). Увеличение объема предстательной железы у обследованных пациен-

тов в динамике применения препарата тестостерона было недостоверным: перед началом лечения  $28,4 \pm 2,2$  см<sup>3</sup> и  $31,6 \pm 1,6$  см<sup>3</sup> через 9 месяцев. **Выводы.** Полученные результаты показали, что применение тестостерона с разной продолжительностью действия для компенсации андрогенного дефицита у мужчин, больных СД 2-го типа, является эффективным и безопасным методом.

**Ключевые слова:** тестостерон; мужчины; сахарный диабет 2-го типа; простатический специфический антиген; гематокрит; предстательная железа

V. Ye. Luchytskiy, M. D. Tronko, Ye. V. Luchytskiy

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Aspects of testosterone replacement therapy in men with type 2 diabetes mellitus and testosterone deficiency

**Abstract. Background.** Testosterone deficiency is a medical condition that adversely affects male sexuality, reproduction, general health and quality of life. Testosterone therapy can improve the symptoms of testosterone deficiency and possibly stop the development of comorbid diseases. The purpose of the study is to determine the safety and side effects of substitution testosterone therapy in men with type 2 diabetes mellitus and testosterone deficiency. **Materials and methods.** Testosterone replacement therapy was carried out in 89 men aged 36–72 years with type 2 diabetes mellitus (duration from 1 to 18 years) and androgen deficiency: first group (35 patients) received testosterone undecanoate (1000 mg), second group (54 individuals) — 1 ml of an oil solution (250 mg) of a mixture of testosterone esters. **Results.** In the examined patients of the first group, the average values of erythrocytes, hemoglobin and hematocrit after the end of the observation period did not change significantly. Mean prostate-specific antigen level 9 months after the initiation of testosterone therapy increased

by less than 10 % of the baseline, from  $1.48 \pm 0.26$  ng/ml to  $1.62 \pm 0.20$  ng/ml ( $p > 0.05$ ). An increase in the volume of the prostate gland was non-significant:  $32.1 \pm 1.9$  cm<sup>3</sup> before the start of treatment vs  $35.7 \pm 1.9$  cm<sup>3</sup> in 9 months. In men of the second group, the average rates of erythrocytes, hemoglobin and hematocrit after the completion of testosterone replacement therapy did not change significantly. The mean prostate-specific antigen values 9 months after the initiation of testosterone therapy in patients of the second group remained virtually unchanged:  $1.22 \pm 0.30$  ng/ml prior to therapy and  $1.24 \pm 0.20$  ng/ml 9 months after ( $p > 0.1$ ). An increase in the prostate volume in the examined patients was non-significant:  $28.4 \pm 2.2$  cm<sup>3</sup> before the start of treatment vs  $31.6 \pm 1.6$  cm<sup>3</sup> in 9 months. **Conclusions.** The results showed that the use of testosterone with different duration of action in men with diabetes mellitus is an effective and safe method.

**Keywords:** testosterone; men; type 2 diabetes mellitus; prostate-specific antigen; hematocrit; prostate gland