

Hormonalna terapia zastępcza u mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2 i/lub z zespołem metabolicznym

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Bezpieczeństwo stosowania hormonalnej terapii zastępczej i jej wpływ na czynniki ryzyka kardiometabolicznego u kobiet i mężczyzn są od lat przedmiotem licznych badań, których wyniki stanowią często źródło poważnych kontrowersji. W nurt ten wpisuje się badanie Testosterone Replacement In Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study).¹ Zostało ono przeprowadzone, zgodnie z najwyższymi standardami, w 36 ośrodkach medycznych w Belgii, Francji, Niemczech, Holandii, Hiszpanii, Włoszech i Wielkiej Brytanii między lutym 2006 roku a marcem 2007 roku.

Głównym celem tej 12-miesięcznej próby klinicznej była ocena wpływu przezskórnej terapii testosteronem (testosteron replacement therapy, TRT) na insulinooporność (IR), wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz kliniczne objawy hipogonadyzmu u mężczyzn, u których niedoczynność gonad współistniała z cukrzycą typu 2 (T2DM) i/lub zespołem metabolicznym (ZM). Określano ponadto bezpieczeństwo i tolerancję TRT prowadzonej przy użyciu żelu zawierającego testosteron.

Do próby kwalifikowano mężczyzn w wieku ≥ 40 lat, u których rozpoznano hipogonadyzm na podstawie wyników dwóch, wykonanych w odstępie tygodnia, pomiarów testosteronu całkowitego we krwi (≤ 11 nmol/l) lub testosteronu wolnego (≤ 225 pmol/l). Mężczyźni musieli ponadto spełniać kryteria rozpoznania T2DM i/lub ZM. Zaburzenia wzrodu nie były koniecznym warunkiem kwalifikacji.

Kryteria wykluczenia obejmowały stosowanie TRT lub jakiegokolwiek innej terapii hormonalnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją, prowadzenie miejscowego lub systemowego leczenia glikokortykosteroidami przez ostatnie 3 miesiące, leczenie insuliną. Z badania wykluczał również wywiad wskazujący na obecność raka gruczołu

krokowego lub piersi, wynik badania *per rectum* sugerujący raka lub łagodny przerost gruczołu krokowego oraz zwiększone stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA).

U osób zakwalifikowanych do badania kontynuowano stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących, hipolipemizujących i hipotensyjnych przepisanych w ciągu ostatnich 3 miesięcy. W pierwszej, 6-miesięcznej fazie badania zmiana dotychczasowej terapii była niedozwolona. Odstępstwo było możliwe jedynie ze względów etycznych. Zmiana w zakresie wymienionych grup leków była natomiast dopuszczalna w ciągu następnym 6 miesięcy.

Do próby zakwalifikowano 220 pacjentów, przy czym hipogonadyzm wtórny rozpoznano u 82%, a pierwotny u 18%. Z populacji badanej wydzielono 3 podgrupy: z ZM (80%), z T2DM (62%) oraz osoby, u których występowały obie choroby tj. ZM i T2DM. U 108 pacjentów rozpoczęto przeskórną terapię testosteronem, który stosowano w postaci 2% żelu (3 g zawierające 60 mg testosteronu). U 112 osób stosowano placebo również w postaci żelu. Oba porównywane preparaty nakładano codziennie na skórę w okolicy brzucha lub ud. Od każdego pacjenta w 2, 4 i 12 tygodniu, w 2 h po aplikacji odpowiedniego żelu, pobierano próbki krwi i mierzono stężenie testosteronu całkowitego (TT). Wynik pomiaru służył jako kryterium dostosowania dawki według następującego schematu:

- TT > 52 nmol/l, dawka TRT zredukowana do 40 mg/24 h
- TT < 17 nmol/l, dawka TRT zwiększona do 80 mg/24 h

W grupie placebo dla zachowania zasady próby podwójnie ślepej pozorowano zmianę dawki przez zmianę objętości nakładanego żelu.

U każdego uczestnika w momencie rozpoczęcia próby i w wyznaczonych punktach czasowych

oznaczano wartość HbA_{1c} oraz wykonywano standardowe badania hematologiczne i biochemiczne, obejmujące między innymi ocenę profilu lipidowego, stężenia glukozy i insuliny na czczo. Wyniki pomiarów glukozy i insuliny na czczo wykorzystywano do obliczenia wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR). Mierzono również wskaźnik masy ciała (BMI), obwód w talii, zawartość tłuszczu w organizmie oraz przeprowadzono testy oceniające występowanie objawów związanych ze starzeniem (aging males symptoms, AMS) i sprawność seksualną wg międzynarodowego wskaźnika zaburzeń wzrodu (international index of erectile function, IIEF). Podczas każdej wizyty rejestrowano wszystkie zgłaszane działania niepożądane (ADR). Po zakończeniu badania podjęto decyzję o obliczeniu dodatkowo wskaźnika czynności komórek β trzustki (HOMA-B)

Za pierwotny punkt końcowy przyjęto zmianę wartości wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR) w 6 i 12 miesiącu trwania próby w obu porównywanych grupach. Zmianę wartości HbA_{1c}, stężenia glukozy i insuliny na czczo, parametrów lipidowych oraz BMI przyjęto za punkt drugorzędowy. Stanowiły go również zmiany w zakresie AMS, IIEF i ADR.

Po zakończeniu I fazy badania (6 miesięcy) w grupie TRT w porównaniu z pomiarami wyjściowymi zanotowano:

- zwiększenie stężenia TT o $19,0 \pm 22,1$ nmol/l i $0,1 \pm 2,9$ nmol/l w grupie placebo, $p < 0,001$
- zmniejszenie wskaźnika HOMA-IR o 15,2% w grupie TRT w porównaniu z grupą placebo, przy czym w grupie chorych na T2DM redukcja wynosiła 16,0%, a w grupie z ZM 13,3%
- nie stwierdzono istotnych różnic między porównywanymi grupami w zakresie zmian HbA_{1c}, glikemii i insulinemii na czczo oraz wskaźnika HOMA-B
- u osób leczonych TRT zanotowano istotną statystycznie redukcję lipoproteiny a (Lp(a)) i cholesterolu LDL oraz istot-

ne zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL

- nie zaobserwowano wpływu TRT na BMI, obwód w pasie, zawartość tłuszczu w jamie brzusznej oraz stężenie triglicerydów
- stosowanie TRT spowodowało istotne zwiększenie IIEF w porównaniu do placebo, przy braku wpływu na funkcję wzroku, orgazm i całkowitą satysfakcję seksualną
- AMS był podobny w obu grupach.

Po 12 miesiącach (II faza badania) stężenie TT w surowicy było istotnie większe w grupie TRT niż w grupie placebo ($19,5 \pm 17,0$ nmol/l vs $0,6 \pm 3,3$ nmol/l, $p < 0,001$). Ponieważ w tym okresie dozwolona była zmiana dotychczasowego leczenia, skuteczność TRT oceniano jedynie na podstawie wskaźnika HOMA-IR, który istotnie się poprawił w grupie TRT ($p = 0,006$). U pacjentów z tej grupy odnotowano również istotną poprawę w zakresie IIEF, pożądania seksualnego i satysfakcji ze stosunku. Poprawiła się także funkcja wzroku, ale nie w stopniu statystycznie istotnym.

Pierwszą fazę badania ukończyło 157 osób, obie fazy – 118. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania ADR w porównywanych grupach (116 w grupie TRT vs 108 w grupie placebo). Miały one zazwyczaj charakter łagodny lub umiarkowany. Nie zaobserwowano wpływu leczenia na stężenie PSA oraz oceniane parametry hematologiczne i biochemiczne.

Na podstawie zaobserwowanego korzystnego wpływu suplementacji testosteronu na niektóre czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i funkcje seksualne u starszych mężczyzn z hipogonadyzmem współistniejącym z T2DM i/lub ZM sformułowano wniosek, że postępowanie takie jest jak najbardziej uzasadnione.

W związku ze starzeniem się współczesnych społeczeństw coraz większe zainteresowanie wzbudzają związane z wiekiem zmiany w czynności narządów wydzielania wewnętrznego, które u mężczyzn charakteryzują się między innymi postępującym zmniejszaniem się syntezy androgenów gonadowych. Feldman i wsp. wykazali u mężczyzn w średnim wieku obserwowanych przez 7 do 10 lat, że stężenie testosteronu całkowitego zmniejszyło się o około 0,8-1% rocznie, a wolnego i związanego z albuminami o 2%.² Zmiana stężenia testosteronu korelowała dodatkowo ze zgonami z przyczyn sercowo-naczyniowych i płucnych. Objawy niedoboru testosteronu rozwijające się w procesie starzenia są niecharakterystyczne. Do najczęściej obserwowanych należą zaburze-

nie libido i wzrodu, zmniejszenie energii, redukcja masy mięśniowej, demineralizacja kości oraz zaburzenia snu. Stwierdza się ponadto otyłość, zwłaszcza brzuszna, dyslipidemię i hiperglikemię oraz zakłócenie równowagi między czynnikami pro- i przeciwzakrzepowymi. Zmiany te decydują o zwiększonym ryzyku wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i przedwczesnych zgonów.³ Zauważono, że niedobór testosteronu jest bardziej nasilony u mężczyzn z zespołem metabolicznym i cukrzycą typu 2.^{4,6} Wyniki niektórych badań wskazują ponadto, że ryzyko T2DM i otyłości u starszych mężczyzn jest tym większe, im mniejsze jest stężenie tego hormonu w surowicy.^{7,8} Spostrzeżenia te sugerują zatem obustronny charakter związku między hipogonadyzmem a otyłością, T2DM i zespołem metabolicznym i stwarzają racjonalne uzasadnienie dla postulowania występowania zespołu hipoadrogenometabolicznego (hypoandrogen-metabolic syndrome, HAM).⁹

Powiązanie między stężeniem hormonów męskich a ryzykiem wystąpienia groźnego incydentu sercowo-naczyniowego zintensyfikowało badania nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania testosteronu u pacjentów z hipogonadyzmem i chorobami metabolicznymi. Niektóre dotychczasowe dane, w tym wynikające z omawianej publikacji sugerują, że podawanie testosteronu może zmniejszyć ekspozycję pacjenta na niektóre czynniki ryzyka kardiometabolicznego oraz poprawić sprawność seksualną i jakość życia. Inne nie potwierdzają tych spostrzeżeń.¹⁰

Wyniki omawianego badania wspierają do pewnego stopnia grupę badaczy sugerujących istotną redukcję IR u pacjentów leczonych testosteronem. Można było zatem oczekiwać, że skutkiem poprawy insulino-wrażliwości będzie redukcja stężenia glukozy we krwi na czczo oraz pożądana modyfikacja profilu lipidowego. Ku pewnemu zaskoczeniu, wartość HbA_{1c} oraz glikemia na czczo nie uległy istotnej redukcji. Autorzy badania tłumaczą to tym, że badani charakteryzowali się dobrą kontrolą cukrzycy (HbA_{1c} <6,5%) w momencie rozpoczęcia leczenia testosteronem. W takiej sytuacji trudno było oczekiwać spektakularnych wyników wdrożonej terapii hormonalnej.

IR jest uważana za kluczowy element wywołujący zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Przypisuje się jej również ważną rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza o podłożu miażdżycowym. W omawianym badaniu leczenie testosteronem spowodowało zmniejszenie stężenia proaterogennych frakcji lipidowych, w tym Lpa,

cholesterolu LDL i triglicerydów. Z drugiej jednak strony zanotowano zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL. Obserwacje te nie znajdują pokrycia między innymi w obserwacjach Bajanova i Christova, którzy zanotowali istotną redukcję HbA_{1c}, ale z kolei brak zmian profilu lipidowego.¹¹ Chociażby z powodu tych rozbieżności obiektywna ocena wpływu testosteronu na czynniki ryzyka kardiometabolicznego wymaga dalszych badań na większych grupach chorych.

Podjęcie decyzji o rozpoczęciu suplementacji hormonalnej wymaga bardzo dokładnego rozważenia korzyści i ryzyka. Bezwzględnie obowiązkowe jest przeprowadzenie dokładnego badania urologicznego oraz określenie stężenia PSA, szeregu parametrów biochemicznych (lipidy, glukoza), aktywności enzymów wątrobowych i oceny morfologii krwi. Po rozpoczęciu leczenia testosteronem, najlepiej w formie przeskórnej ze względu na dobrą tolerancję i korzystne właściwości farmakokinetyczne, konieczne należy dokładnie monitorować skutki jego działania. Decyzję o kontynuowaniu terapii należy podjąć na podstawie dokładnego wywiadu i pomiaru stężenia hormonu we krwi po 3, najpóźniej 6 miesiącach. Przedłużając leczenie, należy pamiętać o obowiązku regularnego oznaczania stężenia PSA i oceny hematokrytu oraz okresowej kontroli urologicznej.

Moim zdaniem wyniki przedstawionego badania nie są wystarczająco silnym argumentem do szerokiego stosowania hormonalnej terapii zastępczej u starszych mężczyzn chorych na T2DM i/lub ZM. Do zajęcia takiego stanowiska skłaniają mnie potencjalne zagrożenie wywołaniem procesów rozrostowych dotyczących głównie gruczołu krokowego oraz doniesienia o zwiększonym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych. Pragnę również zwrócić uwagę czytelnika publikacji oryginalnej na bardzo wysoki odsetek pacjentów rezygnujących z udziału w próbie, mimo że według jej autorów dotyczyło to w porównywalnym stopniu osób leczonych testosteronem i placebo.

Podsumowując, zgadzam się z opinią, że „wykazany w badaniach obserwacyjnych ujemny wpływ niedoboru testosteronu na czynniki metaboliczne nie został jednoznacznie potwierdzony w badaniach interwencyjnych, spełniających kryteria medycyny opartej na dowodach. Dlatego też należy bardzo ostrożnie podejmować decyzje o leczeniu testosteronem u chorych na zespół metaboliczny i cukrzycę typu 2, którzy nie mają klasycznych objawów niedoboru testosteronu”.¹²

Piśmiennictwo

1. Jones HT i wsp. Testosterone Replacement In Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study. Diabetes Care. 2011;34:828-34.
2. Feldman HA i wsp. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from Massachusetts Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:589-598.
3. Traish AM i wsp. The Dark Side of Testosterone Deficiency: III. Cardiovascular disease. J Androl. 2009;30:477-94.
4. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K i wsp. Testosterone and sex hormone binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. Diabetes Care. 2004;27:1036-1041.
5. Traish AM i wsp. The Dark Side of Testosterone Deficiency: I. Metabolic Syndrome and Erectile Dysfunction. J Androl. 2009;30:10-22.
6. Traish AM, Saad F, Guay A. The Dark Side of Testosterone Deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. J Androl. 2009;30:32-32.
7. Ding EL, Song Y, Malik VS i wsp. Sex differences of endogenous hormones and risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. JAMA. 2008; 295:1288-1299.
8. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J. Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4335-4343.
9. Duncan DC. Hypoandrogen-metabolic (HAM) syndrome: an important men's health issue. J Men's Health Gender. 2007;4:174-178.
10. Basu R i wsp. Effect of 2 years of testosterone replacement on insulin secretion, insulin action, glucose effectiveness, hepatic insulin clearance, and postprandial glucose turnover in elderly men. Diabetes Care. 2007;30:1972-1978.
11. Boyanov MA, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. Aging Male. 2003;6:1-7.
12. Rąbiejewski M, Zgliczyński W. Niedobór testosteronu u starszych mężczyzn. Pol Merk Lek. 2009;162:517

*Profesor Drzewoski jest kierownikiem
Kliniki Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Farmakologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
redaktorem działu „Nowe badania
kliniczne” i członkiem rady naukowej
Diabetologii po Dyplomie.*