

# АНДРОГЕНИ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ МЪЖЕТЕ

**Д-р Здравко Каменов**

*Клиника по ендокринология, МБАЛ "Александровска", МУ, София*

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са най-честата причина за смърт в световен мащаб. Честотата ССЗ е 2.2 пъти по-висока при мъжете, в сравнение с тази при жените. Това го голяма степен обяснява защо продължителността на живота на мъжете в развитите страни е средно с 5.6 г. по-ниска от тази на жените (1). За България тази разлика през 2002 г. възлиза на 7.2 г. (2). Половият диморфизъм в болестността и смъртността естествено се свързва най-често с хромозомата Y, половите хормони и рисковите фактори в стила на живот. На базата на редица мащабни епидемиологични проучвания през последното столетие в научното съзнание се вкорени дуполюсният модел – естрогените имат протективен ефект, а андрогените увеличават риска от ССЗ. Достатъчно аргументи в полза на това становище могат да се открият както в областта на фундаменталните изследвания при различни модели, така и от категоричните констатации на клиничните наблюдения за изравняване на сърдечно-съдовия риск при двата пола след менопаузата или увеличението му при жени с хиперандрогения. През последните години обаче се натрупват данни, които не подкрепят информацията от обсервационните студии. Ефектът на андрогените при двата пола има редица общи аспекти, но по отношение на ССЗ вероятно е твърде различен.

Макар че присъстват в циркулацията в по-високи концентрации, андрогените – дехидроепиандростеронът (ДХЕА) и неговият сулфат (ДХЕА-С), както и андростендионът, имат значително по-слаб ефект от тестостерона, който е основният циркулиращ андроген. Затова, когато в следващото изложение се говори за андрогени и техния ефект, се има предвид най-често тестостеронът (Т). Той се секретира изключително от Лайдиговите клетки в тестиса под стимулиращото въздействие на лутеинизиращия хормон (ЛХ). Попаднал в циркулацията, се транспортира в свързано състояние – стабилно със секс-хормон-свързващия глобулин (СХСГ), лабилно с албумините или като несвързан – свободен Т. Счита се, че биологична активност има свободният и лабилно-свързаният Т, които се обединяват като бионаличен тестостерон.

Мъжете имат средно 24-часово налягане с 6–10 mmHg по-високо от това на жените (3). В експерименти са доказани различни механизми, по които андрогените могат да доведат до хипертония – потенциране на ремоделирането в бъбрека, съдовата стена и миокарда, стимулиране на растежа на сърдечните фибробласти и миоцити, както и депонирането на екстрацелуларен матрикс и др. Проатерогенната концепция се базира на комплексен ефект на андрогените в съдовата стена – ендотелна дисфункция с ускорена апоптоза и повишена експресия на адхезионни молекули; моноцитна стимулация с активирана адхезия и формиране на пенести клетки; засилена пролиферация и миграция на гладкомускулните клетки.

Едновременно с това обаче в редица експерименти (4, 5) и при доброволци с коронарна болест (6) се установи, че Т има бърз коронародилатиращ ефект, който се реализира по не-геномен механизъм. Тези данни в известна степен обясняват защо

Т намалява **ST-депресията след физическо усилие при пациенти с ИБС (7.8)**. Фрагментарната информация в полза на андрогените и възможностите за по-широкото им приложение не беше достатъчна, за да се промени инерцията в научното мислене, нито пък да се прави съпоставка с набралата висока скорост в последните десетилетия на миналия век хормонална заместителна терапия при жените (ХЗТ). Преминала през етапи на оптимизъм и пезуимизъм, ХЗТ се прилагаше в някои развити страни при една трета от жените в постменопаузалния период. Убедеността в кардио-протективните възможности на естрогените беше достигнала до степен да бъде стартирано голямо проучване с приложението им при мъже с висок сърдечно-съдов риск, което бе прекратено преждевременно поради установени неблагоприятни ефекти. На твърде амбициозно, но за съжаление недостатъчно добре обмислената голяма студия **Women's Health Initiative** до голяма степен се дължи сегашната криза на иначе разбираемата от ендокринологична гледна точка ХЗТ, което даде няколко полезни урока на прохождащата андроген-заместителна терапия (АЗТ) при мъжете:

1. Разглеждането на отделни аспекти от един комплексен процес (хормонално въздействие) *in vitro* не винаги е достатъчно информативно за глобалния ефект *in vivo*. Оценката следва да се прави по интегрални показатели – реализирани сърдечно-съдови инциденти, смъртност и др.
2. И най-доброто лечение, приложено по неподходящ начин, би донесло повече вреда, отколкото полза.
3. Индивидуализирането на ХЗЛ е от критично значение и то включва: предвариелен подбор на кандидатите (фенотипен, а гнес вече и генетичен); прецизиране на вида, дозата, времето за започване и спиране, както и мониторирането на лечението.
4. Екзогенният или ендогенният излишък на “хетерохормони” (водещи за другия пол) има неблагоприятен ефект.

Съществуват някои “чисти”, но редки модели за изследване на ефектите на тестостерона в ССС при недостиг или излишък – препубертетната кастрация, транссексуализма, злоупотребата с андрогени при спортистите и др. По-голям интерес представлява хипогонадизмът – класически (в по-ранна възраст) и този при възрастните мъже. Честотата на класическия хипогонадизъм е 1/200 мъже, но следва да се има предвид, че поради дискретната си клинична изява много случаи остават недиагностицирани. Така например 10–30% от мъжете със синдром на Klinefelter не се диагностицират клинично през целия си живот (9).

С годините при мъжа нивата на тестостерона, ДХЕА-С, соматотропния и редица други хормони намаляват. Това е дало основание да се говори за “андропауза” и “соматопануза”. Тези промени са постепенни и затова по-правилно е да се използва друга група определения: парциален ендокринен дефицит при стареещия мъж (**Partial Endocrine Deficiency in the Ageing Male – PEDAM**) или парциален андрогенен дефицит при стареещия мъж (**Partial Androgen Deficiency in the Ageing Male – PADAM**). Така например Т намалява с 1% годишно след 30<sup>ма</sup> година. Поради увеличаването на СХСГ абсолютното намаление на свободния Т е още по-голямо. Тези промени са свързани с изменения както в тестисите, така и в регулиращата ги ос хипоталамус-хипофиза. Клиничната изява на това състояние, макар и бавно прогресиращо, е сходна с климактеричната, което е дало още едно определение – “мъжки климактериум”. Психичните симптоми включват: увеличена раздразнителност и депресивност и намаление на енергичността, либидото и потентността (еректилна дисфункция), когнитивни функции и качество на съня. Соматичната изява се характеризира с

увеличение на теглото и по-специално на мастната маса (особено висцерална) и намаление на нетлъстинната и мускулната маса, силата и издръжливостта, костната минерална плътност, окосмяването и дебелината на кожата.

### ТЕСТОСТЕРОН И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ (МС)

Прави впечатление, че някои соматични аспекти на андрогенния дефицит са сходни с МС, потенциран от стресовите компоненти в психологическата характеристика на PADAM. В **обсервационни проучвания ниските нива на Т са РФ за висцерален обезитет и предиктор за развитие на захарен диабет тип 2, докато по-високите нива на Т са асоциирани с намаление на сърдечно-съдовите рискови фактори (напр. HDL-C) и по-ниски нива на инсулина и глюкозата. В интервенционни проучвания приложението на Т при хипогонадни мъже на средна възраст с централен обезитет води до подобряване на инсулиновата чувствителност, а корекцията на релативния хипогонадизъм при мъже с висцерален обезитет и МС намалява абдоминалната мастна маса, нарушенията в липидния профил и глюкозния толеранс (10).**

### ТЕСТОСТЕРОН И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Експерименталните данни не са еднозначни, но повечето подкрепят атеропротективния ефект на Т, който вероятно се реализира **и след ароматизация до Е2**. Нивата на тестостерона (особено свободния) корелират обратно с прогресията на атеросклерозата при възрастни мъже (11). **Пълна медикаментозна андрогенна депривация при случаи с простатен карцином нарушава комплайнса на централните артерии.**

### ТЕСТОСТЕРОН И ИБС

Епидемиологичните данни показват, че с намаление на Т с възрастта расте и сърдечно-съдовата заболяемост. Установени са **ниски нива на Т при хипертония, коронарна болест и миокарден инфаркт**. В редица плацебо-контролирани проучвания при ИБС (някои от тях още от средата на миналия век) приложението на Т в различна доза има благоприятен ефект – намалена честота и период до настъпване на болката или до настъпване на **ST-депресия и т.н. Данните от клиничните проучвания** показват, че при мъже ART **вероятно има благоприятен ефект при налична коронарна болест (12).**

Диагностицирането на андрогенния дефицит има редица методологични трудности:

- Оценката се прави само въз основа на циркулиращите нива
- Изследват се различни фракции – свободен, бионаличен, общ Т
- Нормалните стойности варират **в денонощието/сезона/индивида**
- Няма възрастови норми
- Няма информация за нивата при конкретния мъж по-рано

Резултатите от ХЗТ при жените наложиха по-голяма предпазливост и прецизиране на индикациите за АЗТ, особено като се имат предвид някои вече известни нейни странични ефекти: **задръжка на вода и начално повишаване на теглото, сънна апнея, гинекомастия, полицистемия, промени в настроението, по-чести бенигнени и малигнени процеси на простатата.**

- Показани за лечение (**доживотна субституция**) са **всички случаи с доказан класически хипогонадизъм при липса на контраиндикации и при адекватно за възрастта мониториране**
- При PADAM **субституция се провежда, ако са изпълнени следните условия:**
  - доказан лабораторно андрогенен дефицит

- симптоматичен
- отсъствие на абсолютни контраиндикации (карцином на простатата или млечната жлеза)
- установен стабилен добър ефект при вече започнато лечение

За АРТ се използват изключително тестостеронови съединения. Продаваните като хранителни добавки ДХЕА-С, андростендион и др. не оправдаха очакванията. Т се прилага в различни форми – инжекционно, гелове, орално, под формата на трансдермални пластири, импланти. Мониторингът на лечението следва да бъде системно, комплексно и екипно в метаболитна, урологична, психологична, ендокринна и т.н. насока.

### ИЗВОДИ

- Вероятно андрогените не притежават постулирания в миналото неблагоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система, особено при мъже в зряла възраст.
- Ако такъв ефект съществува, той вероятно се проявява в ранните етапи от патогенезата на атеросклерозата.
- Хипогонадното състояние крие по-сериозен сърдечно-съдов риск от еугонадно.
- Необходими са по-нататъшни прецизни изследвания, които да определят въздействието на андрогените върху сърдечно-съдовата система.

### КНИГОПИС

1. The World Health Report 2002
2. Национален Статистически институт, 2003
3. Wiinber N, et al. **Am J Hypertens. 1995**
4. Oparil S, et al. **Humana Press, 1997**
5. Hanke H, et al. **Circulation 2001**
6. Webb CM, et al. **Circulation 1999**
7. Kalin MF, Zumhoff B. **Steroids 1990**
8. Jaffe MD. **Br Heart J 1977**
9. Wojesen A. et al. **J Clin Endocrinol Metab 2003**
10. Marin P, Arver S. **Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1998**
11. Muller M, et al. **Circulation 2004**
12. Littleton-Kearney M, Hurn PD. **Biol Res Nurs. 2004**