

ВЛИЯНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ КОМБИНАЦИИ С ТЕСТОСТЕРОНОМ НА ЭРЕКТИЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Л.А. Иванова, д-р мед. наук, профессор

Ю.С. Коваленко, канд. мед. наук, доцент

И.В. Король, канд. мед. наук, доцент

Л.В. Ружицкая, ассистент

И.Ю. Танин, ассистент

Л.А. Капцова, ассистент

Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Россия, г. Краснодар)

DOI:10.24412/2500-1000-2023-12-3-24-29

Аннотация. 30 мужчин с сахарным диабетом 2 типа, избыточной массой тела или ожирением I степени и эректильной дисфункцией в течение 11 недель принимали тиоктовую кислоту в дозе 600 мг утром натощак. Затем к тиоктовой кислоте были присоединены андрогены (трансдермальный тестостерон 50 мг) 1 раз в день на кожу в течение 9 месяцев (37 недель). Все пациенты принимали гликлазид-МВ в дозе 60-90 мг 1 раз в сутки. Лечение тиоктовой кислотой в дозе 600 мг через 11 недель привело к достоверному увеличению общего тестостерона, снижению значений глобулина связывающего половые гормоны, улучшению показателей липидного спектра, углеводного обмена, снижению инсулинорезистентности. Добавление трансдермального тестостерона 50 мг 1 раз в день к тиоктовой кислоте через 48 недель лечения по сравнению с исходным состоянием привело к еще большему достоверному снижению глобулина связывающего половые гормоны, повышению концентрации общего тестостерона, улучшению гликемического контроля, снижению инсулинорезистентности. Трансдермальный тестостерон и тиоктовая кислота оказывают ощутимый положительный эффект на эректильную дисфункцию и метаболические нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: тестостерон, тиоктовая кислота, эректильная дисфункция, сахарный диабет 2 типа, дефицит андрогенов.

Эректильная дисфункция (ЭД) является распространенным заболеванием у взрослых мужчин, а диабет является независимым фактором риска развития ЭД. Фактически ЭД обычно указывает на потенциальные сосудистые поражения, представляет собой ранние симптомы системного атеросклероза и является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности от различных причин [1].

ЭД – это неспособность развивать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта [2]. Распространенность ЭД у мужчин с диабетом составляет 28-75%, причем этот процент увеличивается с возрастом пациента и продолжительностью диабета [3].

Исследование, проведенное Fedele et al. на большой популяции мужчин с сахарным диабетом (СД) показало, что распространенность ЭД среди больных СД 1 типа и СД 2 типа составила 26% и 37% соответственно [4]. Аналогичным образом, недавний мета-анализ показал, что общая распространенность ЭД у пациентов с СД составила 52,5% (95% доверительный интервал [ДИ] 48,8-56,2), при этом показатели распространенности у пациентов с СД 1 типа составили 37,5%, у пациентов с СД 2 типа – 66,3% [5]. У пациентов с СД распространенность ЭД примерно в 3,5 раза выше, чем у пациентов без СД [6].

Патогенез ЭД при СД 2 типа в основном связан с синергическим действием сосудистых, неврологических и эндокрин-

ных нарушений [7]. При хронической гипергликемии образуются конечные продукты гликирования (КПГ). Молекулярные исследования тканей полового члена человека также показали, что образование КПГ способствует ЭД путем подавления оксида азота. КПГ имели более высокие уровни в кавернозном теле пациентов с диабетом, по сравнению с пациентами без диабета, что позволяет предположить тканеспецифический эффект КПГ [8]. Поскольку гипергликемия связана с усилением окислительного стресса и гиперпродукцией активных форм кислорода, при СД происходит каскад событий: снижение оксида азота (NO), повышение уровня протромботических факторов, таких как тканевой фактор и ингибитор активатора плазминогена-1, увеличение эндотелина-1 с последующим тромбозом и вазоконстрикцией, а также увеличением ядерного фактора каппаВ и активацией белка 1 с последующим воспалением, завершающимся ЭД [9].

Исследования показали, что тиоктовая кислота обладает определенной способностью ингибировать гликозилирование свободных радикалов и может улучшать функцию сосудистого эндотелия за счет воссоединения эндотелиальной NO-синтазы и увеличения биодоступности NO [10]. Keegan A. et al. показали, что после 8 недельной терапии экспериментальных животных с сахарным диабетом тиоктовой кислотой у последних полностью восстанавливалась эректильная функция [11]. Пилотное исследование на людях позволило подтвердить эти результаты. Таким образом, тиоктовая кислота имеет потенциальную терапевтическую ценность при лечении диабетической ЭД.

Цель исследования. Целью настоящего исследования было изучение ЭД и метаболических параметров у больных СД 2 типа после лечения тиоктовой кислотой и комбинацией тиоктовой кислоты и тестостерона.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 мужчин в возрасте 40-55 лет (средний возраст $47,03 \pm 0,8$ лет) с СД 2 типа, избыточной массой тела или ожирением I степени и ЭД, которые в те-

чение 11 недель принимали тиоктовую кислоту в дозе 600 мг утром натощак за 30 минут до завтрака. Затем к тиоктовой кислоте были присоединены андрогены (трансдермальный тестостерон 50 мг) 1 раз в день накожно в течение 9 месяцев (37 недель). С целью контроля СД 2 типа все пациенты принимали гликлазид-МВ в дозе 60-90 мг 1 раз в сутки. Уровень HbA1c составил менее 10% у всех пациентов. Диагностика ЭД проводилась путем оценки международного индекса эректильной функции 5 (МИЭФ-5) и инструмента диагностики преждевременной эякуляции (PEDT). Значения МИЭФ-5 менее 21 служили критерием включения в исследование. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты с нейропатией, вызванной другими причинами, а также тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, дисфункцией печени и почек, психическими заболеваниями, лекарственной аллергией в анамнезе, противопоказаниями к приему андрогенов не включались в исследование. Микроскопическое исследование мочи на предмет присутствия в ней сперматозоидов проводилось всем пациентам. У 10 человек была подтверждена ретроградная эякуляция и бесплодие. Пациентам исследовали индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, частоту гипогликемических состояний в неделю. Глюкозу плазмы крови натощак определяли на глюкозооксидазном лабораторном анализаторе. Общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды исследовали колориметрическим фотометрическим методом на аппарате OLYMPUS AU/5800. Общий тестостерон, глобулин связывающий половые гормоны (ГСПГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) определяли с использованием тест систем «DRG Elisa» (Germany). Базальный и постпрандиальный инсулин определяли методом электрохемолуминесцентного иммуноанализа на аппарате "Cobasmiraplus" производства компании "Hoffman La Roche" (Швейцария), индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле: глюкоза плазмы натощак x инсулин натощак/22,5. Обследование пациентов прово-

дили исходно, через 11 недель после приема тиоктовой кислоты и через 37 недель комбинированного лечения тиоктовой кислотой и андрогенами. Также были исследованы гематокрит, простатспецифический антиген (ПСА) и проведено ультразвуковое исследование предстательной железы на УЗ аппарате «Sonoscare», Китай до начала лечения андрогенами и через каждые 3 месяца комбинированной терапии андрогенами и тиоктовой кислотой.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью электронной программы «Statistica for Windows версия 6.0». Результаты представлены в виде средних величин \pm ошибка средней ($M \pm m$). Для сравнения средних арифметических величин в связанных совокупностях использовали Т-критерий Уилкоксона. Критический уровень значимости (p) принимали равным $< 0,05$.

Результаты исследования. Лечение тиоктовой кислотой в дозе 600 мг через 11 недель привело к достоверному увеличению общего тестостерона в среднем на 5,5 нмоль/л ($p < 0,05$), снижению средних значений ГСПГ на 3 мкг/мл ($p < 0,05$), снижению ИМТ и окружности талии на 1 кг/м² и 2,5 см соответственно ($p < 0,05$). На фоне приема тиоктовой кислоты в течение 11 недель выявлено улучшение показателей липидного спектра: снижение ЛПНП в среднем на 0,6 ммоль/л, ОХС на 0,5 ммоль/л, триглицеридов на 0,16 ммоль/л ($p < 0,05$). У пациентов, получающих тиоктовую кислоту в течение 11 недель, выявлено улучшение показателей углеводного обмена: снижение средних значений глюкозы крови натощак на 0,7 ммоль/л ($p > 0,05$), средних значений ба-

зального и постпрандиального инсулина на 8,3 мкЕД/мл ($p < 0,05$) и 36 мкЕД/мл соответственно ($p < 0,01$), индекса НОМА-IR на 0,6 ($p > 0,05$). При этом частота гипогликемий в неделю не отличалась исходно и через 11 недель лечения ($p > 0,05$) (таб.).

На втором этапе терапии добавление трансдермального тестостерона к тиоктовой кислоте через 48 недель лечения по сравнению с исходным состоянием достоверно снизило ГСПГ в среднем на 6,2 мкг/мл ($p < 0,05$), повысило концентрацию общего тестостерона на 8,4 нмоль/л ($p < 0,01$), улучшило гликемический контроль (глюкоза крови натощак снизилась в среднем на 0,9 ммоль/л ($p < 0,01$), базальный инсулин на 10,1 мкЕД/мл ($p < 0,05$), постпрандиальный инсулин на 25,8 мкЕД/мл ($p < 0,01$), НОМА-IR на 0,8 ($p < 0,05$)). Не было выявлено разницы в частоте гипогликемий в неделю через 48 недель комбинированной терапии по сравнению с исходными данными ($p > 0,05$). В результате лечения комбинацией тестостерона с тиоктовой кислотой произошло дополнительное улучшение липидного профиля (общий холестерин снизился в среднем на 1,5 ммоль/л ($p > 0,05$); триглицериды – на 0,46 ммоль/л ($p < 0,05$)). У пациентов, получавших комбинированную терапию, снизились средние значения ИМТ на 2,1 кг/м² ($p < 0,05$), окружности талии на 4 см ($p < 0,05$). Данная терапия значимо не повлияла на уровни ЛГ, гематокрита, ПСА и объем предстательной железы через 11 и 48 недель лечения ($p > 0,05$) (таб.). У 10 человек после 48 недель лечения исчезла ретроградная эякуляция по данным микроскопического исследования мочи, и у жен этих пациентов наступила беременность.

Таблица. Результаты лечения мужчин с синдромом дефицита андрогенов и сахарным диабетом 2 типа тиоктовой кислотой и тиоктовой кислотой в комбинации с тестостероном

	Основная группа исходно (n=30)	Основная группа после 11 недель лечения	Основная группа после 48 недель лечения
ГСПГ, мкг/мл	42,0±2,7	39,0±1,6*	35,8±0,78*
Общий тестостерон, нмоль/л	10,1±1,8	15,6±1,07*	18,5±1,66**
ИМТ, кг/м ²	29,7±3,21	28,5±3,11*	27,6±1,0*
Окружность талии, см	99,0±2,3	96,5±1,11*	95,0±1,5*
Общий холестерин, ммоль/л	6,5±1,11	6,0±0,55*	5,0±0,4*
ЛПНП, ммоль/л	6,5±0,4	5,9±1,1*	5,7±1,0*
Триглицериды, ммоль/л	2,16±0,3	2,00±0,1*	1,7±0,89*
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,6±2,27	7,9±2,0*	7,7±1,5**
Частота гипогликемии в неделю	1,56±0,44	1,5±0,5	1,5±0,6
Базальный инсулин, мкЕД/мл	16,2±5,7	7,9±2,36*	6,1±0,77*
Постпрандиальный инсулин, мкЕД/мл	145,0±6,2	109,0±0,65**	83,2±1,09**
НОМА-IR	3,7±0,8	3,1±0,22*	2,9±0,08*
ЛГ, мЕд/мл	4,99±0,21	5,01±0,23	5,15±0,22
Гематокрит, %	45,00±0,24	44,07±0,31	46,97±0,29
ПСА	2,11±0,08	2,31±0,03	2,29±0,04
Объем предстательной железы, мл	19,51±0,39	20,14±0,34	20,84±0,33

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходным

Обсуждение. Тиоктовая кислота является мощным биологическим антиоксидантом. Она широко распространена в природе и обладает множеством клинических свойств [12]. Тиоктовая кислота может не только использоваться в качестве ко-фактора ферментов [13], но также участвовать в метаболизме глюкозы [14] и липидов [15], действовать как антиоксидант, способствуя регенерации эндогенных антиоксидантов и восстанавливая все виды повреждения клеток, вызванных окислительным стрессом [16]. Обширные данные свидетельствуют о том, что тиоктовая кислота имеет потенциальную терапевтическую ценность в снижении уровня глюкозы при диабетических состояниях и что внутриклеточный окислительно-восстановительный статус играет роль в модуляции действия инсулина и резистентности к инсулину.

Как периферическая, так и автономная нейропатия способствуют развитию ЭД. Периферическая нейропатия ответственна за нарушение проведения сенсорной импульсации от полового члена к рефлексогенному эректильному центру и двигательной импульсации к мышцам тазового дна, что приводит к снижению сократительной силы бульбокавернозных и седалищно-кавернозных мышц и, следовательно-

но, венозного оттока от кавернозных тел [17]. С другой стороны, автономная нейропатия характеризуется снижением или отсутствием парасимпатической активности, необходимой для расслабления гладких мышц кавернозных тел [18]. Более того, вегетативные постганглионарные парасимпатические нервы вырабатывают нейрональную синтазу оксида азота. Таким образом, целостность нейронов кавернозного нерва имеет решающее значение для эрекции полового члена. Оксид азота, секретируемый нервным окончанием, отвечает за инициацию эректильного механизма, который впоследствии поддерживается активацией эндотелиальной NO-синтазы и серин/треониновой киназы [19]. Таким образом, диабетическая нейропатия ставит под угрозу как инициацию эректильного механизма, так и активацию серин/треониновой киназы и поддержание эрекции [6]. Тиоктовую кислоту можно использовать в качестве антиоксиданта для удаления свободных радикалов и хелатирования ионов металлов, улучшения состояния ишемии и гипоксии нервной ткани, защиты функции эндотелия сосудов и улучшения микроциркуляции [3]. Это в соответствии с патогенезом обуславливает возможность применения тиоктовой кислоты в лечении ЭД у больных СД 2 типа.

Учитывая значительное увеличение атерогенного риска, вызванное дислипидемией, значительный вклад сосудистых механизмов в ЭД неудивителен. Дислипидемия является независимым фактором риска развития ЭД у пациентов с СД [20], а пациенты как с СД, так и с ЭД имеют в 2,3 раза более высокий риск дислипидемии [21]. Высокие уровни ЛПНП, низкие уровни ЛПВП и гипертриглицеридемия связаны с ЭД, несмотря на сложность оценки изолированных эффектов одного

класса липидов [22]. Более того, низкие уровни тестостерона в сыворотке также связаны с дислипидемией [23].

Заключение. Тиоктовая кислота оказывает достоверный положительный эффект на ЭД и метаболические нарушения у больных СД 2 типа. Комбинация тиоктовой кислоты и андрогенов еще более усиливают положительный эффект на ЭД и могут быть использованы для лечения таких пациентов.

Библиографический список

1. Malavige L.S., Levy J.C. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med.* 2009; 6(5):1232-47. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x.
2. Sydney C Dsouza and Obaid Rahman Ghana Med J. 2023; 57(1): 43–48. DOI: 10.4314/gmj.v57i1.7.
3. Mitkov M.D., Aleksandrova I.Y., Orbetzova M.M. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2013; 55(1): 55-63. doi: 10.2478/folmed-2013-0006.
4. Fedele D., Coscelli C., Santeusano F., et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. *Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici.* *Diabetes Care.* 1998; 21(11): 1973-1977.
5. Kouidrat Y., Pizzol D., Cosco T., et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med.* 2017; 34(9): 1185-1192.
6. Defeudis G., Mazzilli R., Tenuta M., et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022; 38(2): e3494.
7. Novik V. Disfunción eréctil en pacientes diabéticos [Erectile dysfunction among diabetic patients]. *Rev. méd. Chile,* 2014. 142: 809. DOI: 10.4067/S0034-98872014000600020.
8. Cai J., Chen J., Zeng Q., Liu J., Zhang Y., Cheng H., Yao S., Chen Q. Assessment of the efficacy of α -lipoic acid in treatment of diabetes mellitus patients with erectile dysfunction: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(36): e22161. doi: 10.1097/MD.00000000000022161.
9. Defeudis G., Gianfrilli D., Di Emidio C., et al. Erectile dysfunction and its management in patients with diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015.
10. Rochette L., Ghibu S., Muresan A., et al. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93: 1021–7. doi: 10.1139/cjpp-2014-0353.
11. Keegan A., Cotter M.A., Cameron N.E. Effects of diabetes and treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on endothelial and neurogenic responses of corpus cavernosum in rats. *Diabetologia* 1999. Mar; 42(3): 343-50. DOI: 10.1007/s001250051161.
12. Salehi B., Berkay Yilmaz Y., Antika G., et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules* 2019; 9: 356. DOI: 10.3390/biom9080356.
13. Maglione E., Marrese C., Migliaro E., et al. Increasing bioavailability of alpha-lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. *Acta Biomed* 2015; 86: 226–33. Published 2015 Dec 14.
14. Packer L., Cadenas E. Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 26–32. DOI: 10.3164/jcbrn.11-005FR.
15. Chen W., Kang C., Wang S., et al. α -Lipoic acid regulates lipid metabolism through induction of sirtuin (SIRT1) and activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 2012; 55: 1824–35. DOI: 10.1007/s00125-012-2530-4.

16. Tibullo D., Li Volti G., Giallongo C., et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res* 2017; 66: 947–59. DOI: 10.1007/s00011-017-1079-6.
17. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, et al. Use of the Michigan neuropathy screening instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications. *Diabet Med*. 2012; 29(7): 937-944.
18. Bleustein CB, Arezzo JC, Eckholdt H, Melman A. The neuropathy of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2002; 14(6): 433-439.
19. Hurt K., Musicki B., Palese M., et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2002; 99(6): 4061-4066.
20. Ishikawa K., Sasaki H., Tanifuji S., et al. Lipid abnormality, current diabetes and age affect erectile hardness: an analysis of data from complete medical checkups carried out at a single hospital. *Int J Urol*. 2020; 27(4): 339343
21. Azad A., Setunge S., Selim S., et al. Dyslipidaemia as a risk factor for erectile dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(1): 748-753.
22. Corona G., Giagulli V., Maseroli E., et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39(9): 967981.
23. Zhang K., Zhao M., An Q., et al. Effects of testosterone supplementation therapy on lipid metabolism in hypogonadal men with T2DM: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrologia*. 2018; 6(1): 37-46.

THE EFFECT OF THIOCTIC ACID AND ITS COMBINATION WITH TESTOSTERONE ON ERECTILE DYSFUNCTION AND METABOLIC PARAMETERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

L.A. Ivanova, *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Yu.S. Kovalenko, *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

I.V. Korol, *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

L.V. Ruzhitskaya, *Assistant*

I.Yu. Tanin, *Assistant*

L.A. Kaptsova, *Assistant*

**Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
(Russia, Krasnodar)**

Abstract. 30 men with type 2 diabetes mellitus, overweight or obesity of the first degree and erectile dysfunction took thioctic acid at a dose of 600 mg in the morning on an empty stomach for 11 weeks. Androgens (transdermal testosterone 50 mg) were then added to thioctic acid once a day subcutaneously for 9 months (37 weeks). All patients took gliclazide-MV at a dose of 60-90 mg once a day. Treatment with thioctic acid at a dose of 600 mg after 11 weeks led to a reliable increase in total testosterone, a decrease in the values of sex hormone binding globulin, an improvement in the lipid spectrum, carbohydrate metabolism, and a decrease in insulin resistance. The addition of transdermal testosterone 50 mg 1 time per day to thioctic acid after 48 weeks of treatment, compared with the initial state, led to a significant decrease in sex hormone binding globulin, increased total testosterone concentration, improved glycemic control and decreased insulin resistance. Transdermal testosterone and thioctic acid have a significant positive effect on erectile dysfunction and metabolic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: testosterone, thioctic acid, erectile dysfunction, type 2 diabetes, androgen deficiency.