

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е.Н. Мишустина, Е.Н. Смирнова

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России
E-mail: mishustinaEN@alfastrah.ru

CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS AND EVALUATION OF PSYCHO- EMOTIONAL CONDITION IN MEN WITH METABOLIC SYNDROME

E.N. Mishustina, E.N. Smirnova

Perm State Medical Academy n.a. academician E.A. Vagner

В работе представлены результаты клинико-лабораторных данных и психоэмоционального статуса у мужчин с метаболическим синдромом (МС). Обследовано 54 пациента с МС в возрасте от 26 до 63 лет. Обследование включало измерение антропометрических параметров, проведение забора крови с определением фракций тестостерона, С-пептида, лептина, глюкозы и липидного спектра, заполнение опросника AMS, шкалы депрессии Бека, шкалы тревоги Гамильтона. Установлено, что андрогенный дефицит у мужчин с МС сопровождается большей степенью ожирения, выраженной инсулинорезистентностью и гипертриглицеридемией, что способствует увеличению сердечно-сосудистых расстройств. Исследование только общего и свободного тестостерона, без учета биодоступной фракции, связанной с альбумином, приводит к поздней постановке диагноза и позднему назначению заместительной андрогенотерапии, что снижает эффективность лечения. Низкий уровень тестостерона способствует возникновению тревожного состояния и депрессии.

Ключевые слова: метаболический синдром, андрогенный дефицит, тестостерон.

This article is focused on the results of clinical and laboratory findings in men with metabolic syndrome (MS). The evaluation of mental and emotional condition of these patients is also given. We used to examine 54 patients with MS aged 26–63 years. The examination included measurement of anthropometric parameters, as well as the blood sampling with testing testosterone fractions, c-peptide, leptin, glucose and lipid profiles. The men were followed through AMS questionnaires, the Beck Depression Scale and the Hamilton Anxiety Rating Scale. It had been revealed that the androgen deficiency in men with MS is accompanied with high rate of obesity, severe insulin resistance and hypertriglyceridemia, and, as a result, leads to increase of cardiovascular diseases. The isolated estimation of total and disposable testosterone without accessible profile of testosterone, connected with albumin, can be a reason for late diagnosis and prescription of substitutive androgens therapy. Consequently, low testosterone level contributes to anxiety and depression.

Key words: metabolic syndrome, androgen deficiency, testosterone.

Метаболический синдром (МС) является одной из наиболее изучаемых проблем современной медицины. Комплекс гормональных, метаболических и клинических нарушений, имеющих место при МС, является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы [4, 7]. Особую актуальность имеет изучение МС у мужчин, так как обнаружена связь между низким уровнем общего тестостерона и развитием висцерального ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [2, 6, 8].

Активно изучаются вопросы качества жизни, наличие тревоги и депрессивных состояний у мужчин с МС, однако получены разноречивые результаты.

Одной из проблем, влияющих и искажающих результат клинических работ, по нашему мнению, является проблема исследования уровня половых гормонов, в частности тестостерона, и их правильная интерпретация. По данным разных авторов, частота клинически выраженного возрастного андрогенного дефицита у мужчин стар-

ше 30-летнего возраста варьирует от 7 до 80%. Столь значительные отличия в показателях демонстрируют уязвимость диагностических критериев.

В крови тестостерон циркулирует в виде трех фракций: свободный тестостерон (1–3%), связанный с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) (44%), и связанный с альбумином (54%). Известно, что биологической активностью обладают свободный тестостерон и тестостерон, нестойко связанный с альбумином. Только эти фракции могут проникать в клетки и превращаться в 5 α -дигидротестостерон или напрямую взаимодействовать с клеточными рецепторами [3].

Согласно последним рекомендациям ВОЗ, исследование уровня свободного или биодоступного тестостерона обосновано, если концентрация общего тестостерона в сыворотке крови не является диагностической для гипогонадизма (низко-нормальные значения), особенно у мужчин с ожирением [5]. В большинстве лабораторий при массовых обследованиях пациентов используют только определение общего тестостерона, хотя известно, что оп-

ределение концентраций биологически активных фракций тестостерона точнее отражает количество гормона, которое доступно для проявления биологического эффекта [1]. Цель: выявить зависимость клинко-лабораторных показателей и психо-эмоционального состояния от уровня биологически активного тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом.

Материал и методы

Проведено обследование 54 мужчин с метаболическим синдромом. Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 26 до 63 лет, соответствие диагностическим критериям метаболического синдрома (IDE, 2005 г): центральное ожирение – окружность талии (ОТ) более 94 см у мужчин в сочетании с 2 и более факторами: повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л; снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л; повышение артериального давления (АД) – систолического более 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт. ст.; повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет 2-го типа (СД 2). Критерии исключения: врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом, приобретенный первичный гипогонадизм (травмы, облучение), лекарственно-обусловленное снижение секреции тестостерона (антиандрогены, глюкокортикоиды), известные заболевания, приводящие к снижению секреции тестостерона (гипотиреоз, гиперпролактинемия, опухоли гипофиза).

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, включающее физикальный осмотр, анализ жалоб, анамнеза, выяснялось наличие наследственности и вредных привычек, фиксировались все принимаемые лекарственные препараты. Определялись рост, масса тела, ОТ, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела в кг} / (\text{рост в м})^2$.

Уровни общего тестостерона и ГСПГ исследовались на автоматическом анализаторе "IMMULITE 1000, США" стандартным иммунохемилюминесцентным способом. Забор крови проводился в пробирки типа "вакуитенер" в утреннее время натощак из локтевой вены. Биодоступные фракции тестостерона (тестостерон, связанный с альбумином, и свободный тестостерон) определялись расчетным способом по математическим формулам (положительное решение о выдаче патента № 2010128419/15 от 8.07.2010 г). За норму были приняты следующие показатели фракций тестостерона: общий тестостерон – 12–33 нмоль/л, ГСПГ – 13–71 нмоль/л, свободный тестостерон – 5,5–42 пкг/мл, тестостерон, связанный с альбумином, – 185,7–1260 пкг/мл, тестостерон, связанный с ГСПГ, – 130,7–924 пкг/мл. В каждом случае определялась концентрация альбумина (норма 35,0–50,0 г/л) и в соответствии с ней рассчитывался уровень свободного тестостерона и тестостерона, связанного с альбумином. Андрогенный дефицит устанавливался при значении тестостерона, связанного с альбумином, менее 185,7 пг/мл.

Также гормональное обследование включало определение пролактина, ТТГ, С-пептида (норма 0,37–1,47

нмоль/л) и лептина (норма 2,0–5,6 МЕ/мл), которое проводилось на автоматическом анализаторе "ARCHITECT 2000, Германия". Биохимический анализ крови с определением уровней холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, глюкозы проводился на биохимическом анализаторе "ARCHITECT 8000, Германия" фотокалориметрическим методом.

Все больные заполняли опросник AMS (Androgen Male Status) – стандартную международную анкету по оценке андрогенного статуса мужчины, с оценкой результатов в баллах. Симптомы андрогенного дефицита считаются невыраженными, при количестве баллов от 17 до 26, слабо выраженными при количестве баллов от 27 до 36, средней степени выраженности, от 37 до 49, выраженными – при сумме баллов более 50.

Для оценки психологического статуса больных использовались стандартные опросники тревоги и депрессии (шкала Гамильтона, шкала депрессии Бека). Шкала Гамильтона состоит из 14 вопросов и пяти вариантов ответов. При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель (в баллах): 0–7 – отсутствие тревожного состояния, 8–19 – наличие симптомов тревоги, 20 и выше – тревожное состояние. Шкала депрессии Бека: пациенту предлагалось ответить на 21 вопрос, выбрав одно из предложенных утверждений. Результаты заполнения теста оценивались следующим образом: 0–9 – отсутствие депрессии, 10–15 – легкая депрессия, 16–19 – умеренная депрессия, 20–29 – тяжелая депрессия.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, Inc. США, версия 7,0). Сравнение групп осуществлялось непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна-Уитни. Анализ связи двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По уровню общего тестостерона больные были разделены на 2 клинические группы. Основную группу составили 22 пациента с низким уровнем общего тестостерона, в группу сравнения вошли 32 мужчины с нормальным уровнем тестостерона. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При анализе антропометрических данных в группе пациентов с андрогенным дефицитом показатели ИМТ и ОТ были значимо выше, чем у пациентов из группы сравнения, что подтверждало связь ожирения и уровня тестостерона у мужчин.

У пациентов изучаемых групп была проведена оценка основных показателей углеводного и липидного обмена (табл. 2).

Уровень глюкозы плазмы натощак в исследуемых группах не различался ($p=0,41$). Уровень С-пептида натощак был существенно выше у пациентов с андрогенным дефицитом ($p=0,01$), что позволяло предположить наличие большей инсулинорезистентности у мужчин с низким уровнем тестостерона.

Таблица 1

Основные характеристики групп

Параметры	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=32)	p
Возраст, лет	48,2±9,22	45,3±8,91	0,11
ИМТ, кг/м ²	39,2±6,57	35,9±5,54	0,02
ОТ, см	127,4±16,8	120,3±13,8	0,06
Тестостерон, нмоль/л	8,8±2,75	15,5±3,14	<0,001

Таблица 2

Основные показатели углеводного и липидного обмена

Параметры	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=32)	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7±0,84	5,3±0,72	0,41
С-пептид, нмоль/л	1,79±0,64	1,31±0,51	0,01
Холестерин, ммоль/л	5,46±0,93	4,87±0,85	0,06
Триглицериды, ммоль/л	2,41±1,25	1,84±1,17	0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,21	1,16±0,29	0,42
ЛПНП, ммоль/л	3,29±0,83	2,98±0,84	0,07
Лептин, нг/мл	47,9±24,5	51,1±27,3	0,81

Таблица 3

Показатели андрогенного статуса в группах

Показатели	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=32)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	8,8±2,75	15,5±3,14	<0,001
Тестостерон, связанный с ГСПГ, пкг/мл	115,2±61,1	169,4±82,3	<0,001
Тестостерон, связанный с альбумином, пкг/мл	147,8±34,1	255,7±57,1	<0,001
Свободный тестостерон, пкг/мл	6,2±1,57	10,5±2,35	<0,001

Таблица 4

Показатели тревоги и депрессии у обследованных

	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=30)	p
Опросник AMS	40,5±11,9	25,8±5,6	<0,001
Шкала депрессии Бека	12,7±6,2	6,8±3,8	<0,001
Шкала тревоги Гамильтона	12,9±6,1	5,5±3,1	<0,001

У пациентов обеих групп имелись тождественные изменения в показателях липидного спектра. Наиболее выраженная гипертриглицеридемия регистрировалась у больных с андрогенным дефицитом ($p=0,01$).

Гиперлептинемия (уровень лептина более 5,6 МЕ/мл) была выявлена у всех больных. Статистически значимых отличий между группами не было ($p=0,81$).

При анализе статистических взаимосвязей наиболее значимые коэффициенты корреляции были выявлены у пациентов основной группы между ОТ и уровнем С-пептида ($r=0,65$; $p<0,001$), а также лептина ($r=0,76$; $p<0,001$). В группе сравнения содержание С-пептида также напрямую было связано с ИМТ ($r=0,57$; $p<0,001$) и ОТ ($r=0,59$; $p<0,001$).

Сердечно-сосудистая патология у обследованных мужчин была представлена следующим образом: гипер-

тоническая болезнь (ГБ) – 89,4% в основной группе и 74,3% – в группе сравнения; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 13,6% в основной группе и 6,3% – в группе сравнения; инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – 22,7% в основной группе и 9,3% – в группе сравнения. При исследовании андрогенного статуса (табл. 3) выявлены значимые отличия в группах по содержанию общего и биодоступного тестостерона ($p<0,001$).

Корреляционный анализ обнаружил умеренную отрицательную корреляцию между общим тестостероном и ОТ ($r=-0,43$; $p=0,005$) и ИМТ ($r=-0,51$; $p=0,001$) у пациентов из группы сравнения.

По результатам обследования было выявлено, что 3 пациента (14%) из группы с низким общим тестостероном имели нормальные значения биологически доступного тестостерона. Это подтверждало тот факт, что определение только общего тестостерона не является корректным для окончательного решения об андрогенотерапии, а у трех мужчин (9%) из группы сравнения, при нормальном уровне общего тестостерона, обнаружено снижение биологически доступного тестостерона, что требовало назначения заместительной гормонотерапии. Тестостерон, связанный с ГСПГ, оказался сниженным у 14 пациентов (64%) из основной группы и у 8 больных (25%) из группы сравнения. Мы считаем это снижение компенсаторным, так как сохраняются на достаточном для мужчины уровне биодоступные фракции тестостерона. Только у 4

пациентов (18%) из основной группы зафиксировано снижение свободного тестостерона, что позволяло считать его наиболее устойчивой фракцией, снижение которой происходит в последнюю очередь. У большинства больных (82%) его падение компенсируется низким уровнем тестостерона, связанного с ГСПГ и альбумином. Клинические симптомы дефицита андрогенов были выявлены практически у всех пациентов основной группы (табл. 4). Показатели тревоги и депрессии были также значимо выше у пациентов с андрогенным дефицитом ($p<0,001$).

Выводы

Андрогенный дефицит у мужчин с метаболическим синдромом сопровождается большей степенью абдоминального ожирения, выраженной инсулинорезистентно-

стью и гипертриглицеридемией, что способствует увеличению сердечно-сосудистых расстройств.

Исследование только общего и свободного тестостерона, без учета биодоступной фракции, связанной с альбумином, приводит к позднему установлению диагноза и позднему назначению заместительной андрогенотерапии, что снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз.

Низкое содержание тестостерона ухудшает качество жизни мужчин с метаболическим синдромом и способствует возникновению тревоги и депрессии.

Литература

1. Гурен Л. Поздний гипогонадизм: характерные признаки, распространенность, симптомы и диагностика // Здоровье мужчины. – 2007. – № 2 (21). С. 18–24.
2. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М., 2006. – 239 с.
3. Зилов А.В., Ивашкина С.Г. Определение тестостерона при патологии репродуктивной функции // Справочник заведующего КДЛ. – 2007. – № 10. – С. 30–35.
4. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Профилактическая медицина. – 2010. – № 5. – С. 27–32.
5. Мурашко Н.В., Данилова Л.И. Верификация андрогенного дефицита у мужчин: клинические и лабораторные аспекты // Медицинские новости. – 2009. – № 16. – С. 17–20.
6. Kupelian V., Page S.T., Araujo A.B. et al. Low sex hormone binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 843–850.
7. Laaksonen D.E., Lakka H.M. et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 156. – P. 1070–1077.
8. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164 (10). – P. 1066–1076.

Поступила 12.09.2011