

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ УГЛЕВОДОВ И ЛИПИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О.Н. Потеряева¹, О.П. Шевкопляс²

¹ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»
(г. Новосибирск)

²ГУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН»
(г. Новосибирск)

Целью исследования было изучение половых особенностей углеводного и липидного обменов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2-го типа. Выявлена разница по длительности диабета: у мужчин она составляет $(13,2 \pm 2,0)$ года, у женщин – $(25,5 \pm 2,3)$ года ($P < 0,001$). В стадии декомпенсации находилась половина больных как мужчин, так и женщин, но при этом декомпенсация у мужчин наступала в 2 раза быстрее. У мужчин была выше концентрация С-пептида и фруктозамина, особенно в стадии декомпенсации; более высокое, чем у женщин, содержание β -липопротеинов, общих триглицеридов, триглицеридов липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), значение индекса Авагаро (апоВ/апоА-I). В фазе декомпенсации диабета половые различия в концентрации триглицеридов и триглицеридов ЛПВП были выражены в большей степени, повышались содержание апоВ (основного белка ЛПНП) и значение индекса атерогенности, снижался уровень холестерина ЛПВП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, липиды, углеводы, гендерные различия

Потеряева Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и биорганической химии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», e-mail: Olga.Poteryaeva@mail.ru

Шевкопляс Ольга Петровна, врач-эндокринолог высшей категории, ГУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН»

Введение. Известно, что частота сердечно-сосудистых нарушений у женщин до наступления менопаузы ниже, чем у мужчин. Пик заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) у мужчин приходится на средний возраст, у женщин – на 10 лет позже, что

может быть связано с защитным действием эстрогенов, снижающих содержание липидов в крови [4]. Ранние осложнения у женщин, страдающих сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), связывают со снижением содержания в крови эстрогенов и развивающейся андрогенией [10, 12]. Гормонозаместительная терапия (17-β-эстрадиол) в постменопаузе у этих женщин приводит к снижению содержания в крови общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), апопротеина В (апо-В) и гликированного гемоглобина. С другой стороны, улучшается чувствительность к инсулину в печени, гликемический профиль и показатели фибринолиза, повышается холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеин А- I [6]. Избыточная масса тела, сопутствующая ИНСД, как правило, связана с инсулинорезистентностью и является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но только в случае андрогенного влияния на распределение жира, что обычно обнаруживается у мужчин [14].

Целью данного исследования было изучение половых особенностей основных показателей углеводного и липидного обменов в сыворотке крови у больных СД 2-го типа.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились больные СД 2-го типа, всего 48 человек в возрасте от 45 до 71 года. Диагноз был поставлен в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету на основании анамнеза заболевания, клинической картины и биохимического исследования. Продолжительность заболевания варьировала от одного года до 23-х лет, в среднем она составила 5,5 лет. Длительность заболевания до шести лет включительно имели 22 больных. При первичном обследовании в состоянии декомпенсации находилось 26 человек.

Исследования были выполнены с информированного согласия пациентов и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации 1996 года.

Относительную массу тела оценивали по индексу Кетле (ИК), который рассчитывали по формуле: $\text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м})$. Согласно данному критерию, в группе обследуемых больных три человека имели нормальную массу тела (ИК – 20–25), 28 человек были с избыточной массой тела (ИК – 25–30), 17 человек имели ожирение (ИК > 30).

У больных определяли концентрацию в сыворотке крови С-пептида иммунорадиометрическим методом («Immunotech», Чехия), глюкозы – глюкозооксидазным методом, фруктозамина – колориметрическим методом, содержание общего ХС, ХС ЛПВП (α-ХС), триглицеридов и триглицеридов ЛПВП (α-ТГ) – энзиматическими методами («Bioscop», Германия) на полуавтоматическом анализаторе («Boehringer Mannheim», Германия). Содержание суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови определяли турбидиметрическим методом по Бурштейну и Самаи [1].

Диск-электрофорез липопротеинов сыворотки крови человека осуществляли в полиакриламидном геле. Процентное содержание рассчитывали после элюирования липопротеиновых фракций тритоном X-100 [2].

Твердофазный иммуноферментный анализ (ТИФА) апопротеинов выполняли непрямой методом, описанным нами ранее [3]. Индекс атерогенности рассчитывали как отношение $(\text{ХС}_{\text{общ}} - \alpha\text{-ХС}) / \alpha\text{-ХС}$, индекс Авогаро – как $\text{apoB} / \text{apoA-I}$ и отношение $\text{ХС}_{\text{общ}} / \text{ТГ}_{\text{общ}}$.

Статистическую обработку результатов проводили с вычислением среднего арифметического (М) и ошибки среднего арифметического (m), используя стандартный пакет программ Statistica, применяя t – критерий Стьюдента. Сравнивали показатели углеводного и липидного обменов мужчин и женщин (I – общая группа), кроме того, была выделена группа больных СД 2-го типа в фазе декомпенсации (II группа).

Результаты исследования. Под наблюдением находились 48 человек: 30 мужчин и 18 женщин. Средний возраст у мужчин составлял $54,0 \pm 1,5$, у женщин – $52,5 \pm 2,0$ года. Индекс Кетле у мужчин был равен $29,9 \pm 0,98$, у женщин $29,0 \pm 1,61$. В стадии декомпенсации находилось 50 % женщин и 56 % мужчин. Была выявлена разница по длительности диабета: у мужчин она составляла ($13,2 \pm 2,0$) лет, у женщин – ($25,5 \pm 2,3$) лет ($P < 0,001$).

Результаты статистической обработки данных показали, что действительно многие биохимические показатели зависели от половой принадлежности пациентов (табл. 1, 2). Оказалось, что имеются достоверные гендерные различия в содержании ЛПОНП + ЛПНП в сыворотке крови: в группе мужчин этот показатель был выше, чем у женщин. Однако при декомпенсации СД 2-го типа содержание атерогенных фракций липопротеинов становилось одинаковым. Количество апо-В было недостоверно выше у мужчин. Достоверные отличия выявлялись только в группах мужчин и женщин в фазе декомпенсации СД 2-го типа: у мужчин содержание апо-В на 32 % больше, чем у женщин. Индекс Авогаро выше у мужчин в обеих группах, несмотря на отсутствие статистически достоверных гендерных различий в содержании апо-А-I. В содержании общих ТГ и ТГ в структуре ЛПВП были выявлены явные различия: в обеих группах мужчин оно было достоверно выше, чем у женщин. В содержании общего ХС достоверных половых различий не было выявлено, тогда как уровень α -ХС был достоверно ниже у мужчин по сравнению с женщинами в стадии декомпенсации диабета. Значение индекса атерогенности в общей группе не имело гендерных различий. При декомпенсации заболевания индекс атерогенности был в 1,7 раза выше у мужчин. Отношение ХС/ТГ имело выраженные половые различия в общих сравниваемых группах. Они обусловлены более высоким содержанием ТГ у мужчин, чем у женщин. Достоверность возрастала еще больше при сравнении больных с декомпенсированной формой СД 2-го типа (от $p < 0,05$ до $p < 0,01$). Подобные различия в показателях липидного обмена между женщинами репродуктивного периода и мужчинами соответствующего возраста были выявлены в исследованиях канадских клиницистов [12].

Таблица 1

Изменение показателей липидного обмена в сыворотке крови мужчин и женщин сахарным диабетом 2-го типа

Показатели	Мужчины		Женщины	
	I (n = 30)	II (n = 17)	I (n = 18)	II (n = 9)
ЛПОНП + ЛПНП, мг %	$927,2 \pm 45,1^{\circ}$	$994,4 \pm 115,3$	$788,9 \pm 41,2$	$829,3 \pm 56,1$
Апо А- I, мг/дл	$77,2 \pm 6,2$	$83,7 \pm 8,1$	$86,9 \pm 11,1$	$90,5 \pm 9,4$
Апо В, мг/дл	$103,1 \pm 4,2$	$117,1 \pm 5,7^*$	$89,9 \pm 1,9$	$88,5 \pm 2,2$
Апо В/апо А- I	$1,34 \pm 0,19$	$1,4 \pm 0,2$	$1,04 \pm 0,21$	$1,08 \pm 0,14$
ТГ, ммоль/л	$2,87 \pm 0,40^{\circ}$	$3,86 \pm 0,33^*$	$1,78 \pm 0,20$	$1,81 \pm 0,17$
ХС, ммоль/л	$6,3 \pm 0,31$	$6,8 \pm 0,49$	$5,8 \pm 0,32$	$6,3 \pm 0,80$
α -ТГ, ммоль/л	$0,84 \pm 0,13^{\circ}$	$1,08 \pm 0,11^*$	$0,54 \pm 0,16$	$0,61 \pm 0,09$
ХС/ТГ	$2,9 \pm 0,3^{\circ}$	$2,0 \pm 0,4^*$	$4,1 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,2$

α -ХС, ммоль/л	$1,03 \pm 0,12$	$0,95 \pm 0,14^*$	$1,36 \pm 0,18$	$1,35 \pm 0,11$
Индекс атерогенности	$4,4 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,4^*$	$3,7 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3$

Примечание: I – общая группа; II – группа больных СД 2-го типа в фазе декомпенсации. Значком ° обозначены статистически значимые различия средних значений показателей (p < 0,05) между мужчинами и женщинами в I группе; значком * – статистически значимые различия средних значений показателей (p < 0,05) между мужчинами и женщинами во II группе

Таблица 2

Содержание основных показателей углеводного обмена в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных СД 2-го типа

Группы	Подгруппы	Глюкоза, моль/л	С-пептид, кмоль/л	Фруктозамин, кмоль/л
Мужчины	I (n = 30)	$10,7 \pm 0,6$	$965,3 \pm 152,0$	$323,3 \pm 16,9^\bullet$
	II (n = 17)	$12,2 \pm 0,9$	$1608,5 \pm 258,2^*$	$350,1 \pm 20,9$
Женщины	I (n = 18)	$10,2 \pm 1,2$	$815,2 \pm 105,2$	$267,2 \pm 18,1$
	II (n = 9)	$10,3 \pm 1,7$	$835,2 \pm 128,9^\circ$	$257,8 \pm 13,1^\circ$

Примечание: I – общая группа; II – группа больных СД 2-го типа в фазе декомпенсации.

*p < 0,05 – статистически значимые различия средних значений показателей среди мужчин в разных группах;

•p < 0,05 – статистически значимые различия средних значений показателей между мужчинами и женщинами в I группе;

°p < 0,01 – статистически значимые различия средних значений показателей между мужчинами и женщинами во II группе.

Уровень гипергликемии не зависел от половой принадлежности больных (табл. 2). Содержание фруктозамина в сыворотке крови мужчин достоверно выше в обеих группах. У мужчин в фазе декомпенсации диабета содержание С-пептида в 1,9 раза больше, чем у женщин. Повышение этих показателей также свидетельствовало о больших нарушениях углеводного обмена у мужчин.

Кроме того, оказалось, что декомпенсация СД 2-го типа у мужчин наступала раньше, чем у женщин. Средняя продолжительность заболевания при декомпенсации составила у первых ($3,9 \pm 2,6$) г, а у вторых – ($7,5 \pm 2,4$) г (p < 0,04). В стадии декомпенсации находилось 50 % женщин и 56 % мужчин, но при этом средняя продолжительность диабета у мужчин почти в 2 раза меньше ($13,2 \pm 2,0$ года у мужчин и $25,5 \pm 2,3$ года у женщин). Эти данные свидетельствуют о том, что нарушения липидного и углеводного обменов у женщин менее выражены, чем у мужчин. Средний возраст женщин в нашем исследовании – ($52,5 \pm 2,0$) года. При СД 2-го типа только после полного наступления менопаузы у женщин гендерные различия в нарушении липидного и углеводного обменов стираются, а риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает [6, 7]. По данным статистики, только у одной из восьми женщин в возрасте от 4-ти до 54-х лет наблюдаются клинические проявления ИБС, после 65-ти лет каждая третья женщина жалуется на боли в сердце стенокардического характера. После наступления менопаузы риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 20 раз [4].

Обсуждение. В настоящее время частоту сосудистых осложнений у мужчин с СД 2-го типа связывают со снижением общего и свободного тестостерона в сыворотке крови. У мужчин с низким уровнем тестостерона (всего обследовано 253 человека) наблюдались значительные атеросклеротические изменения (утолщение, бляшки и тромбы) коронарной артерии, выявленные путем ультразвукового исследования [9]. Показана отрицательная корреляция между концентрацией свободного тестостерона и атерогенным липидным профилем в сыворотке крови лиц мужского пола с ИБС [8]. Введение тестостерона мужчинам с СД 2-го типа снижало массу висцерального жира и содержание глюкозы в крови, повышало чувствительность печени к инсулину и улучшало кровоток [5]. У мужчин с острым инфарктом миокарда отмечали резкое снижение (в 2,6 раза) уровней общего и свободного тестостерона в сыворотке крови, что сопровождалось возрастанием активности ингибитора-1 активатора плазминогена и уменьшением активности тканевого активатора плазминогена. В результате снижалась активность системы фибринолиза, и повышался риск тромботических осложнений [13]. Известно, что селективный транспорт липидов, главным образом, эфиров ХС из ЛПВП в макрофагах осуществляется через рецептор SR-B1. Тестостерон дозозависимо увеличивал экспрессию мРНК и синтез рецепторного белка SR-B1 в первичной культуре макрофагов, тем самым, стимулируя обратный транспорт ХС из клеток. Кроме того, в культуре гепатоцитов HepG2 тестостерон увеличивал экспрессию печеночной триглицеридлипазы [11].

Выводы

1. У мужчин с СД 2-го типа выявлено более высокое, чем у женщин, содержание в крови ЛПОНП + ЛПНП, общих ТГ, ТГ ЛПВП. В стадии декомпенсации диабета гендерные различия в концентрации ТГ и ТГ ЛПВП были выражены в еще большей степени, повышалось содержание апопротеина В, снижался уровень α -ХС.
2. У мужчин по сравнению с женщинами выше концентрация в крови С-пептида и фруктозамина, особенно в фазе декомпенсации заболевания.
3. У мужчин при меньшей (почти в 2 раза) длительности СД 2-го типа декомпенсация наступала в 2 раза быстрее, чем у женщин.

Список литературы

1. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 189 с.
2. Панин Л. Е. Фрагмент апополипротеина В с инсулиноподобной иммунореактивностью / Л. Е. Панин, О. Н. Потеряева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 6–9.
3. Поляков Л. М. Определение апопротеина А- I методом иммуноферментного анализа / Л. М. Поляков, О. Н. Потеряева, Л. Е. Панин // Вопросы мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 89–92.
4. Чазова Т. Е. Перфузия миокарда у женщин, страдающих сахарным диабетом типа 2 в менопаузе / Т. Е. Чазова [и др.] // Сахарный диабет. – 2002. – № 2. – С. 34–39.
5. Bhasin S. Effects of testosterone administration on fat distribution, insulin sensitivity, and atherosclerosis progression / S. Bhasin // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37, N 2. – P. 142–149.
6. Brussaard H. E. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in post menopausal women with NIDDM / H. E. Brussaard [et al.] // Diabetol. – 1997. – Vol. 40, N 7. – P. 843–849.

7. Castelo-Branco C. Comparative affects of estrogens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women / C . Castelo-Branco [et al.] // *Maturitas*. – 2000. – Vol. 34, N 2. – P. 161–168.
8. Dobrzycki S. An assessment of correlations between endogenous sex hormone levels and the extensiveness of coronary heart disease and the ejection fraction of the left ventricle in males / S. Dobrzycki [et al.] // *J. Med. Invest.* – 2003. – Vol. 50, N 3–4. – P. 1162–169.
9. Fukui M. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes / M . Fukui [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, N 6. – P. 1869–1873.
10. Kaseta J. R. Cardiovascular disease in the diabetic woman / J. R. Kaseta [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1999. – Vol. 84, N 6. – P. 124 – 132.
11. Langer C . Testosterone up-regulates scavenger receptor BI and stimulates cholesterol efflux from macrophages / C . Langer [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 296, N 5. – P. 1051–11057.
12. Moghadasian M. H. Statins and menopause / M . H . Moghadasian // *Drugs*. – 2002. – Vol. 62, N 17. – P. 2421–2431.
13. Pugh P. J. Bio-available testosterone levels fall acutely following myocardial infraction with fibrinolytic factors / P. J. Pugh [et al.] // *Endocr. Res.* – 2002. – Vol. 28, N 3. – P. 161–173.
14. Samars K. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in tipe 2 diabetes : a prospective study / K. Samars [et al.] // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, N 9. – P. 1401–1407.

GENDER FEATURES OF SOME LIPIDS SERUM AND HYDROCARBON CONTENT IN TYPE2 DIABETES PATIENTS

O.N. Poteriaeva¹, O.P Shevkoplias²

¹SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth»(c. Novosibirsk)

²SG «Scientific centre of clinical and experimental medicine SD RAMS» (c. Novosibirsk)

The aim of research was to study the gender features of lipid and hydrocarbon exchange in type 2 diabetes blood serum patients. The difference in diabetes duration has been revealed, in men – ($13,2 \pm 2$) years, in women – ($25,5 \pm 2,3$) years ($P < 0,001$). Both men and women were in the stage of decompensation, in men - 2 times quicker. Men had the higher concentration of C-peptide and fructosamine, more than in women, the content of b-lipoproteins, general triglycerides, more (LPBP) density and Avagaro index significance (apoB/apoA-I). During decompensation phase of diabetes, there was more gender difference in triglycerides and triglycerides (LPBP) degree, apoB (basic LPNP protein) increased, and aterogenous index, LPBP cholesterol level decreased.

Keywords: 2-type diabetes, lipids, hydrocarbon, gender differences

About authors:

Poteriaeva Olga Nikolaevna – doctor of medical sciences, professor of general and bio-organic chemistry department SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth», e-mail: Olga_ Poteriaeva@mail.ru

Shevkoplias Olga Petrovna - endocrinologist of high category, SG « Scientific centre of clinical and experimental medicine SD RAMS»

List of the Literature:

1. Kolb V.G. Clinical chemistry text-book / V.G. Kolb, V.S. Kamyshnikov. – Minsk: Belarus, 1982. – 189 p.
2. Panin L.E. Fragment of apolipoprotein B with similar-insulin immune-reactivity / L.E. Panin, O.N. Poteriaeva [et.al.] // Endocrinology problems. – 2002. – V.48, №1. – P.6-9.
3. Poliakov L.M. Apoprotein definition with A-I method of immune-enzyme analyses / L.M. Poliakov, O.N. Poteriaeva, L. E. Panin // Med. chem..questions. – 1991. – P.89-92.
4. Chazova T.E. Miocardial perfusion in diabetes-2 women during menopause / T.E. Chazova [et.al.] // Diabetes. – 2002. - № 2. – P. 34-39.
5. Bhasin S. Effects of testosterone administration on fat distribution, insulin sensitivity, and atherosclerosis progression / S. Bhasin // Clin. Infecct. Dis. – 2003. – Vol. 37, N 2. – P. 142–149.
6. Brussaard H. E. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in post menopausal women with NIDDM / H . E . Brussaard [et al.] // Diabetol. – 1997. – Vol. 40, N 7. – P. 843–849.
7. Castelo-Branco C. Comparative affects of estrogens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women / C . Castelo-Branco [et al.] // Maturitas. – 2000. – Vol. 34, N 2. – P. 161–168.
8. Dobrzycki S. An assessment of correlations between endogenous sex hormone levels and the extensiveness of coronary heart disease and the ejection fraction of the left ventricle in males / S. Dobrzycki [et al.] // J. Med. Invest. – 2003. – Vol. 50, N 3–4. – P. 1162–169.
9. Fukui M. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes / M . Fukui [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, N 6. – P. 1869–1873.
10. Kaseta J. R. Cardiovascular disease in the diabetic woman / J. R. Kaseta [et al.] // J. Clin. Endocrin. Metab. – 1999. – Vol. 84, N 6. – P. 124 – 132.
11. Langer C . Testosterone up-regulates scavenger receptor BI and stimulates cholesterol efflux from macrophages / C . Langer [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 296, N 5. – P. 1051–11057.
12. Moghadasian M. H. Statins and menopause / M . H . Moghadasian // Drugs. – 2002. – Vol. 62, N 17. – P. 2421–2431.
13. Pugh P. J. Bio-available testosterone levels fall acytely following myocardial infraction with fibrinolytic factors / P. J. Pugh [et al.] // Endocr. Res. – 2002. – Vol. 28, N 3. – P. 161–173.
14. Samars K. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in tipe 2 diabetes : a prospective study / K. Samars [et al.] // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22, N 9. – P. 1401–1407.