

УДК 616.44+616.379-008.64+616.12-005.4

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**А.Ф. Вербовой, Е.И. Ворожцова,**

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Ворожцова Екатерина Ивановна – e-mail: vorojeja_08@list.ru

Обследован 81 мужчина в возрасте от 40 до 65 лет с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа и их сочетанием. Контрольную группу составили 15 практически здоровых мужчин, средний возраст которых был $20,73 \pm 0,33$ года. Целью исследования явилось определить роль дефицита тестостерона в развитии инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца. Выявлена выраженная гипотестостеронемия у больных с сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца и при их сочетании. Установлено, что снижение уровня тестостерона играет определенную роль в развитии атерогенной дислипидемии. У всех обследованных мужчин обнаружена выраженная инсулинорезистентность, которая сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией. Во всех группах обследованных выявлено повышение уровня резистина относительно контроля, атерогенная дислипидемия.

Ключевые слова: андрогенный дефицит, инсулинорезистентность, резистин, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца.

There have been examined 81 men at the age of 40-65 years old with ischemic heart disease, diabetes mellitus of 2nd type and their combination. The control group consisted of 15 practically healthy men of the average age $20,73 \pm 0,33$. The purpose of the research was to determine the role of testosterone deficiency in the development of insulin resistance of men with diabetes mellitus of 2nd type and ischemic heart disease. There has been revealed the high-grade hypotestosteronemia of patients with diabetes mellitus of 2nd type, ischemic heart disease and their combination. It has been stated that the decrease of testosterone level has a certain role in the development of atherogenic dyslipidemia. All the examined men had evident insulin resistance, followed by compensatory hyperinsulinemia. In all the groups of the examined there was the increase of resistin level relative to the control, atherogenic dyslipidemia.

Key words: androgenic deficiency, insulin resistance, resistin, diabetes mellitus of 2nd type, ischemic heart disease

Введение

По мере старения у мужчин происходят изменения функциональной активности всей эндокринной системы, наиболее значимым среди которых является снижение секреции андрогенов. Частота андрогенного дефицита при хронических соматических заболеваниях крайне высока, так при сахарном диабете 2-го типа она составляет 68%, а при ишемической болезни сердца – 60% [1, 2]. Высокая распространенность ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа среди мужчин старшей возрастной группы вызывает необходимость изучения не только изменения секреции андрогенов, но и их влияние на развитие данных заболеваний.

Цель исследования

Оценить возрастные изменения секреции гормонов у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца, определить роль дефицита тестостерона в развитии инсулинорезистентности у мужчин с данными заболеваниями.

Материал и методы

Обследован 81 мужчина в возрасте от 40 до 65 лет. Все обследованные были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 27 больных сахарным диабетом (СД 2) 2-го типа и ишемической болезнью сердца (ИБС), средний возраст – $56,56 \pm 1,11$ года; продолжительность сахарного диабета составила $10,2 \pm 0,2$ года, ишемической болезни сердца – $7,3 \pm 0,51$ года. Данные пациенты имеют следующие осложнения сахарного диабета: полинейропатия – у 85%, ретинопатия – у 44%, нефропатия – у 32%. У 78% больных этой группы диагностирована мягкая и умеренная артериальная гипертензия.

Во 2-ю группу вошли 28 пациентов с ИБС, средний возраст которых $57,32 \pm 0,81$ года, продолжительность заболевания $8,1 \pm 0,52$ года. Артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени выявлена у 92% этих больных.

3-ю группу составили 26 пациентов с СД 2-го типа, средний возраст которых составил $51,88 \pm 1,69$ года, со средней продолжительностью заболевания $3,22 \pm 0,3$ года. У 68%

этой группы диагностирована полинейропатия, у 58% – ретинопатия, у 15% – нефропатия. Артериальная гипертензия мягкой степени выявлена у 30% пациентов данной группы.

Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых мужчин, средний возраст которых был $20,73 \pm 0,33$ года.

Диагноз: сахарный диабет 2-го типа ставился на основании критериев ВОЗ (2009) [3]. Диагноз: ишемическая болезнь сердца был поставлен кардиологом на основании рекомендаций ВНОК (2009) [4]. Все больные СД на момент исследования находились на сахароснижающей таблетированной терапии.

У всех обследуемых определялись антропометрические показатели: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), с дальнейшим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ.

Всем пациентам производился забор крови из локтевой вены утром натощак. Определение гликемии в плазме венозной крови проводилось глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «ScreenMasterPlus» (Hospitexdiagnostic, Швейцария). Кроме того, исследовался уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом иммуноферментного анализа на аппарате «AxSYM» (Abbot, США). Инсулинорезистентность оценивалась по показателю НОМА-IR (ИРИ×гликемия натощак / 22,5). Уровни резистина в сыворотке крови исследовались методом иммуноферментного анализа на аппарате «ExpertPlus» (Asys, Австрия). Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «ScreenMasterPlus» (Hospitexdiagnostic, Швейцария). Уровни общего тестостерона, пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) определялись на автоматическом анализаторе «AxSYM» (Abbot, США) методом иммуноферментного анализа. Определение глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), производилось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Expertplus» (Asys, Австрия). Уровень свободного тестостерона определялся по формуле Вермюлена расчетным методом, при этом нижней границей нормы являлся показатель 255 пмоль/л [5].

Для обработки численного материала использовались следующие методы математической статистики: t-критерий Стьюдента равенства средних (при неизвестной дисперсии), однофакторный многомерный дисперсионный анализ. Проводилась проверка выборки на нормальность, использовался критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Рассчитывались показатели дескриптивной статистики: среднее арифметическое значение со средней ошибкой $M \pm m$, среднее квадратическое отклонение среднего арифметического значения (σ). При проверке всех гипотез использовался уровень значимости $d=0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Excel для Windows.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы 1, если у больных только с ишемической болезнью сердца и только с сахарным диабетом 2-го типа ИМТ соответствовал избыточной массе тела, то у пациентов с сочетанием этих заболеваний выявлена I степень

ожирения. При этом у обследованных как с СД 2-го типа, так и при сочетании его с ИБС, величина ОТ превышала 94 см. Необходимо отметить, что у мужчин всех трех групп соотношение ОТ/ОБ превышало 0,95.

ТАБЛИЦА 1.

Антропометрические показатели у обследованных

Показатели	Группы Контроль, n=15	I СД+ИБС, n=27	II ИБС, n=28	III СД, n=26
ИМТ, кг/м ²	21,03±0,71	31,80±1,18 p0-1<0,001	27,72±0,61 p0-2<0,001 p1-2=0,005	29,75±0,94 p0-3<0,001 p1-3=0,398 p2-3=0,052
ОТ, см	81,27±3,01	108,15±3,07 p0-1<0,001	88,68±2,26 p0-2=0,018 p1-2<0,001	101,88±2,15 p0-3<0,001 p1-3=0,193 p2-3<0,001
ОБ, см	99,27±2,07	106,00±2,38 p0-1=0,037	90,29±2,13 p0-2=0,004 p1-2<0,001	103,08±1,77 p0-3=0,101 p1-3=0,587 p2-3<0,001
ОТ/ОБ	0,82±0,02	1,02±0,01 p0-1<0,001	0,98±0,01 p0-2<0,001 p1-2=0,009	0,99±0,01 p0-3<0,001 p1-3=0,049 p2-3=0,505

Примечание: **p 0-1** - достоверность различий между контрольной группой и пациентами с ИБС и СД; **p 0-2** - достоверность различий между контрольной и 2-й группами; **p 0-3** - достоверность различий между контрольной и 3-й группами; **p 1-2** - достоверность различий между 1-й и 2-й группами; **p 1-3** - достоверность различий между 1-й и 3-й группами; **p 2-3** - достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

ТАБЛИЦА 2.

Показатели липидного обмена у обследованных

Показатели	Группы Контроль, n=15	I СД+ ИБС, n=27	II ИБС, n=28	III СД, n=26
Общий холестерин, ммоль/л	185,00±5,01	257,56±9,67 p0-1<0,001	240,07±7,70 p0-2<0,001 p1-2=0,274	249,5±7,24 p0-3<0,001 p1-3=0,606 p2-3=0,499
Триглицериды, ммоль/л	98,73±4,56	194,11±14,40 p0-1<0,001	163,93±9,70 p0-2<0,001 p1-2=0,178	175,65±11,77 p0-3<0,001 p1-3=0,403 p2-3=0,539
ХС ЛПВП, ммоль/л	44,00±0,61	37,59±0,71 p0-1<0,001	38,86±0,59 p0-2<0,001 p1-2=0,215	37,88±0,65 p0-3<0,001 p1-3=0,603 p2-3=0,463
ХС ЛПНП, ммоль/л	121,25±4,83	181,14±7,71 p0-1<0,001	168,75±6,63 p0-2<0,001 p1-2=0,444	176,48±5,64 p0-3<0,001 p1-3=0,824 p2-3=0,533
К атер.	3,23±0,17	6,00±0,38 p0-1<0,001	5,3±0,29 p0-2<0,001 p1-2=0,252	5,74±0,37 p0-3<0,001 p1-3=0,644 p2-3=0,562

Примечание: **p 0-1** - достоверность различий между контрольной группой и пациентами с ИБС и СД; **p 0-2** - достоверность различий между контрольной и 2-й группами; **p 0-3** - достоверность различий между контрольной и 3-й группами; **p 1-2** - достоверность различий между 1-й и 2-й группами; **p 1-3** - достоверность различий между 1-й и 3-й группами; **p 2-3** - достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

При корреляционном анализе в группе больных СД и ИБС выявлена отрицательная взаимосвязь между соотношением ОТ/ОБ и уровнем ГСПГ ($r=-0,428$; $p=0,047$). Одной из причин снижения ГСПГ у этих пациентов может быть увеличение массы жировой ткани [6].

При анализе показателей липидного спектра у мужчин всех трех групп выявлены однонаправленные изменения.

У обследованных достоверно повышены уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, снижено содержание холестерина ЛПВП. Это сопровождалось значимым повышением коэффициента атерогенности.

У обследованных с сахарным диабетом из 1-й и 3-й групп уровень гликемии закономерно был значимо выше содержания глюкозы контрольной группы, но и у больных с ишемической болезнью сердца концентрация глюкозы превышала контрольные величины (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.
Показатели углеводного обмена у обследованных

Группы Показатели	Контроль, n=15	I СД+ ИБС, n=27	II ИБС, n=28	III СД, n=26
Гликемия натощак, ммоль/л	3,95±0,03	7,23±0,41 p 0-1<0,001	5,12±0,18 p0-2<0,001 p1-2<0,001	7,32±0,43 p0-3<0,001 p1-3= 0,824 p2-3<0,001
Инсулин, мкЕд/л	9,63±1,21	16,52±1,99 p 0-1=0,008	14,50±1,93 p0-2=0,007 p1-2=0,449	14,41±1,69 p0-3=0,060 p1-3= 0,388 p2-3=0,826
НОМА-IR	1,69±0,21	5,21±0,62 p 0-1<0,001	3,28±0,49 p0-2<0,001 p1-2=0,010	4,72±0,60 p 0-3=0,001 p1-3=0,644 p2-3=0,057

Примечание: **p 0-1** - достоверность различий между контрольной группой и пациентами с ИБС и СД; **p 0-2** - достоверность различий между контрольной и 2-й группами; **p 0-3** - достоверность различий между контрольной и 3-й группами; **p 1-2** - достоверность различий между 1-й и 2-й группами; **p 2-3** - достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

ТАБЛИЦА 4.
Гормональные показатели крови у обследованных

Группы Показатели	Контроль, n=15	I СД+ ИБС, n=27	II ИБС, n=28	III СД, n=26
ЛГ	4,60±0,39	6,06±0,61 p0-1=0,222	5,8±0,48 p0-2=0,146 p1-2=0,953	5,95±0,57 p0-3=0,267 p1-3=0,943 p2-3=0,972
ФСГ	4,33±0,58	7,70±0,64 p0-1<0,001	8,06±0,88 p0-2=0,001 p1-2=0,674	8,41±1,37 p0-3=0,002 p1-3=0,581 p2-3=0,769
Т общ.	18,60±1,29	11,34±0,87 p0-1<0,001	11,76±1,10 p0-2<0,001 p1-2=0,936	12,81±0,98 p0-3<0,001 p1-3=0,672 p2-3=0,275
Т св.	298,16±23,49	278,50±21,39 p0-1=0,370	274,34±17,32 p0-2=0,338 p1-2=0,968	309,81±17,07 p0-3=0,843 p1-3=0,124 p2-3=0,125
Пролактин	253,92±31,10	196,9±14,73 p0-1=0,112	253,05±34,51 p0-2=0,252 p1-2=0,674	201,92±27,35 p0-3=0,045 p1-3=0,510 p2-3=0,299
ГСПГ	53,00±4,02	21,75±3,43 p0-1<0,001	21,70±2,74 p0-2<0,001 p1-2=0,794	19,56±3,39 p0-3<0,001 p1-3=0,882 p2-3=0,802
Резистин, нг/мл	7,46±0,51	11,53±1,27 p 0-1=0,003	9,49±0,62 p0-2=0,034 p1-2= 0,270	11,69±2,25 p 0-3=0,027 p1-3= 0,431 p2-3=0,834

Примечание: **p 0-1** - достоверность различий между контрольной группой и пациентами с ИБС и СД; **p 0-2** - достоверность различий между контрольной и 2-й группами; **p 0-3** - достоверность различий между контрольной и 3-й группами; **p 1-2** - достоверность различий между 1-й и 2-й группами; **p 1-3** - достоверность различий между 1-й и 3-й группами; **p 2-3** - достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

На этом фоне у больных с ИБС и при её сочетании с СД 2-го типа достоверно повышен уровень инсулина. У обследованных только с СД 2-го типа содержание этого гормона было примерно таким же, но из-за разброса данных, по-видимому, статистически значимо не отличался от контроля.

Инсулинорезистентность НОМА-IR также была значимо выше не только у больных с сахарным диабетом 2-го типа 1-й и 3-й групп, но и пациентов с ИБС.

У пациентов с СД и ИБС обнаружена положительная корреляция между уровнем инсулина и показателем ИМТ ($r=0,520$; $p=0,013$) и соотношением ОТ/ОБ ($r=0,439$; $p=0,041$), что свидетельствует о роли степени ожирения в развитии гиперинсулинемии у этих больных. Также в этой группе обследованных выявлена отрицательная корреляция между содержанием инсулина в сыворотке крови и уровнем лютеинизирующего гормона ($r=-0,492$; $p=0,02$); положительная корреляция НОМА-IR и ИМТ ($r=0,454$; $p=0,034$) и соотношением ОТ/ОБ ($r=0,439$; $p=0,041$). В группе больных СД обнаружена положительная корреляция между показателем инсулинорезистентности НОМА-IR и гликемией ($r=0,511$; $p=0,015$).

Уровень резистина был достоверно выше относительно контрольных величин во всех группах пациентов ($p<0,05$) (таблица 4). В содержании гормона между группами пациентов достоверных отличий не выявлено ($p>0,05$). Наши данные совпадают с результатами других авторов об уровне резистина при СД 2-го типа [7, 8, 9]. M.S. Burnett et al. выявили связь высокого уровня резистина с распространённостью ИБС [10].

Содержание общего тестостерона во всех группах было существенно снижено ($p<0,001$) относительно контроля, при этом практически не различаясь между собой (таблица 5).

Уровень свободного тестостерона у мужчин 1-й и 2-й групп имел тенденцию к снижению ($p>0,05$). У пациентов только с СД 2-го типа содержание свободного тестостерона было несколько выше, чем в контроле ($p>0,05$).

У больных СД 2-го типа обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями общего тестостерона и общего холестерина ($r=-0,512$; $p=0,043$) и коэффициентом атерогенности ($r=-0,545$; $p=0,029$); положительная – между уровнями общего тестостерона и ХС ЛПВП ($r=0,511$; $p=0,043$), т. е. в формировании дислипидемии у больных СД определенное значение имеет и гипотестостеронемия. Наши данные совпадают с результатами работы R. Y. Chen et al. (2006), которые выявили обратную корреляцию между концентрацией тестостерона и уровнем холестерина и уровнем ЛПНП [11]. В работе W. Barud et al. (2005) сообщается о положительной корреляции между уровнем тестостерона и ХС ЛПВП [12].

Положительная корреляция свободного тестостерона и триглицеридов получена у пациентов СД и ИБС ($r=0,787$; $p=0,000$) и у больных СД ($r=0,048$; $p=0,000$).

Концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, была достоверно снижена у обследованных всех трех групп.

Отрицательная корреляция между уровнями ГСПГ и свободного тестостерона обнаружена у больных СД и ИБС ($r=-0,847$; $p=0,000$), пациентов СД ($r=-0,843$; $p=0,000$).

У пациентов с ИБС уровень ГСПГ отрицательно коррелировал с инсулином ($r=-0,390$; $p=0,045$) и показателем НОМА-IR ($r=-0,437$; $p=0,023$). Инсулин оказывает ингибирующий эффект на синтез ГСПГ в печени. В работе

И.И. Дедова и С.Ю. Калинченко (2006) сообщается о том, что в ходе эугликемического гипергликемического клэмпса у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа острое введение инсулина и хроническая гиперинсулинемия сопровождалось снижением ГСПГ. Снижение уровня ГСПГ сопровождалось и снижением уровня общего тестостерона.

В группе больных СД и ИБС и группе пациентов с СД выявлены отрицательные корреляции между уровнями ГСПГ и некоторыми показателями липидного спектра: общим холестерином ($r=-0,714$; $p=0,000$ и $r=-0,627$; $p=0,009$ соответственно); ХС ЛПНП ($r=-0,670$; $p=0,001$ и $r=-0,584$; $p=0,017$); триглицеридами ($r=-0,730$; $p=0,000$ и $r=-0,541$; $p=0,031$); коэффициентом атерогенности ($r=-0,729$; $p=0,000$ и $r=-0,701$; $p=0,003$).

Уровень ГСПГ положительно коррелировал с уровнем ХС ЛПВП у больных СД и ИБС ($r=0,711$; $p=0,000$) и у пациентов с СД ($r=0,734$; $p=0,001$). Можно предположить, что гиперинсулинемия у обследованных мужчин является одной из причин снижения ГСПГ.

Отрицательная корреляция между уровнем ГСПГ и возрастом ($r=-0,559$; $p=0,024$) обнаружена только в группе СД.

Уровень пролактина практически не отличался ни в одной из групп ($p>0,05$) от контроля, что позволяет исключить гиперпролактинемия как причину снижения уровня общего тестостерона.

При возрастном снижении секреции тестостерона уровень ЛГ находится в пределах нормы [1]. Содержание же ФСГ у пожилых мужчин повышен [13].

Если на фоне снижения содержания общего тестостерона лютеинизирующий гормон имел лишь тенденцию к повышению ($p>0,05$), то фолликулостимулирующий гормон был значительно повышен относительно контроля у обследованных в каждой из трех групп. Эти изменения свидетельствуют о нарушении механизмов отрицательной связи у больных с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца.

Выводы

1. У больных с сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца и при их сочетании выявлена выраженная гипотестостеронемия. Снижение уровня тестостерона играет определенную роль в развитии атерогенной дислипидемии.

2. У всех обследованных мужчин выявлена выраженная инсулинорезистентность, которая сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией.

3. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ишемической болезнью сердца и при их сочетании обнаружено повышение уровня резистина.

4. Во всех группах обследованных выявлена атерогенная дислипидемия.



ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. с.240.
- Калинченко С.Ю. Возрастной дефицит андрогенов у мужчин. Лечащий врач. 2009. №1. С 12-14.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред.И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.; 2009; 105 с.
- Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Под ред. Оганова Р.Г., Мамедова М.Н. М.: Мед Экспресс; 2009; 373 с.
- <http://www.issam.ch>.
- Возрастной андрогенный дефицит в общесоматической практике: причины возникновения, клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации №21. Лоран О.Б., Верткин А.Л., Алексанян Л.А. и др. М.; 2007; 35 с.
- Farvid M.S., Ng T.W.C., Chan D.C., Barret P.H.R., Watts G.F Associations of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidemia // Diabetes, obesity and metabolism. – 2005, 7, № 4. – P. 406 – 413.(6).
- Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Meigs JB Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance // J. ClinEndocrinolMetab. – 2008 Aug; 93(8):3165-72. Epub 2008 May 20.(7).
- McTernan PG, Fisher FM, et al.: Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. J ClinEndocrinolMetab 2003, 88(12):6098-106.
- Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91(1). – P. 64-68.
- Chen R.Y., Wittert G.A., Andrews G.R. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men. // Diabetes, Obesity and Metabolism - 2006.-Vol. 8, N 4. - p 429-435.
- Barud W. et al. Association of obesity and insulin resistance with serum testosterone, sex hormone binding globulin and estradiol in older males.Pol Merkuriusz Lek. 2005 Mar;18(105).- p.295.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000. с.632.