

Влияние инсулина на функциональное состояние системы гипофиз–гонады у мужчин с артериальной гипертензией

Н.В.Иванов¹, Н.В.Ворохобина², С.К.Чурина³

¹Отделение эндокринологии городской больницы Святой Преподобномученицы Елизаветы

²Кафедра эндокринологии им. акад. В.Г.Баранова Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

³Лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии И.П.Павлова РАН

Резюме. Целью работы явилось изучение метаболизма и содержания в крови основных андрогенов надпочечников и гонад, взаимосвязи уровней инсулина и основных стероидных гормонов у мужчин с нелеченой артериальной гипертензией (АГ). Обследовано 125 пациентов с АГ и 15 здоровых паритетных по возрасту мужчин, составивших контрольную группу. Мужчины с АГ имели низкий уровень свободного тестостерона, дигидроэпиандростерона-сульфата и высокий уровень инсулина в сравнении с контрольной группой. Показатели гонадотропных гормонов, эстрадиола и кортизола не отличались в сравниваемых группах. Была выявлена отрицательная корреляция между уровнями свободного тестостерона, дигидроэпиандростерона-сульфата и инсулина у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, андрогены, тестостерон, дигидроэпиандростерон.

Effect of insulin on the functional status of the pituitary-gonadal system in males with arterial hypertension

N.V. Ivanov, N.V. Vorokhobina, S.K. Churina

Summary. The study was undertaken to examine the metabolism and blood levels of major adrenal and gonadal androgens and the relationship between the levels of insulin and major steroid hormones in males with untreated arterial hypertension (AH). A hundred and twenty-five patients with AH and 15 healthy males matched by age who made up a control group. The males with AH had low levels of free testosterone, dihydroepiandrosterone sulfate and high concentrations of insulin as compared with the control group. The values of gonadotrophic hormones, estradiol and cortisol did not differ in the comparable groups. There was a negative correlation between the levels of free testosterone, dihydroepiandrosterone sulfate, and insulin in patients with AH.

Key words: arterial hypertension, androgens, testosterone, dihydroepiandrosterone.

Введение

В настоящий момент обсуждается вопрос о роли инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией в патогенезе повреждения сосудистой стенки резистивных сосудов, поскольку инсулинорезистентности отводится одна из основных ролей в развитии артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [1–3].

В то же время выявленная у мужчин с АГ обратная зависимость между уровнями артериального давления (АД) и андрогенов, а также инсулина и андрогенов позволяет предположить участие половых стероидов в качестве связующего звена между инсулинорезистентностью и повреждением сосудистой стенки [4]. Так, в ряде исследований было показано снижение уровней общего и свободного тестостерона ($T_{\text{св}}$), дигидроэпиандростерона сульфата ($ДГЭА_{\text{с}}$) и повышение уровня инсулина в плазме крови пациентов с АГ, причем степень гипогонадизма и гиперинсулинемии возрастала при наличии выраженного ожирения и развернутого метаболического синдрома [5, 6].

Тестостерон и дигидроэпиандростерон обладают вазодилатационными, ангиопротективными и гиполипидемическими свойствами, о чем свидетельствуют полученные положительные результаты исследований влияния андрогензаместительной терапии на течение АГ и ИБС [6–9].

В настоящий момент остается не выясненным механизм снижения уровня андрогенов у пациентов с АГ, а также не определена роль инсулина в патогенезе андрогенного дефицита.

В исследовании изучены возможные механизмы снижения уровней тестостерона и дигидроэпиандростерона у мужчин с АГ с учетом оценки функционального состояния системы гипофиз–гонады и гипофиз–надпочечники.

Материал и методы

Для решения поставленных в работе задач было обследовано 125 мужчин с АГ в возрасте от 38 до 55 лет (средний возраст $44 \pm 9,7$ года). Все пациенты на момент обследования и ранее не получали гипотензивной терапии и имели стабильное течение АГ по классификации ВНОАК-ВНОК, соответствующей I–II степени заболева-

ния. Уровень систолического АД (САД) у больных до включения в исследование колебался от 140 до 180 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – от 90 до 110 мм рт. ст. В среднем уровень САД составлял 165 ± 18 мм рт. ст., ДАД – 95 ± 5 мм рт. ст.

Всем больным проводили антропометрическое обследование: измерение роста, массы тела и расчет индекса массы тела (ИМТ), измеряемого в $\text{кг}/\text{м}^2$ согласно рекомендациям ВОЗ-МОГ [10]. В среднем ИМТ в исследуемой группе пациентов составил $29 \pm 3,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$. В исследование не были включены пациенты с выраженным ожирением с ИМТ > 35 $\text{кг}/\text{м}^2$.

Все мужчины проходили общеклиническое, эндокринологическое, кардиологическое и андрологическое обследование.

Из исследования исключены больные с признаками стойкой сердечной недостаточности, страдающие ИБС, сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе, а также имеющие заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, признаки хронической почечной недостаточности.

Состояние углеводного обмена оценивали по результатам стандартного глюкозотолерантного теста при пероральной нагрузке глюкозой из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 75 г [12]. Уровень гликемии определяли в капиллярной крови глюкозо-оксидазным методом. Наличие инсулинорезистентности у обследуемых определялось по косвенным показателям: уровню базальной инсулинемии и индексу Caro [11].

Функциональное состояние щитовидной железы, печени и почек оценивали с помощью рутинных клинических и лабораторных анализов.

Все пациенты имели нормальный объем тестикул, определяемый орхиметром Прадера.

Контрольную группу составили 15 здоровых мужчин того же возраста, без вредных привычек, с неотягощенной наследственностью по АГ и сахарному диабету. Средний возраст обследуемых составил 45 ± 8 лет (36–54 года), ИМТ $23,6 \pm 1,4$ $\text{кг}/\text{м}^2$, уровень САД – $115 \pm 5,3$ мм рт. ст., ДАД – 75 ± 5 мм рт. ст.

Забор крови для гормонального обследования проводили между 08.30 – 09.30 после 10-часового голодания. Образцы крови подвергали центрифугированию, и полученную сыворотку замораживали при -20°C . Опреде-

Таблица. 1. Методы гормонального обследования

Показатель	Метод	Фирма-производитель	Коэффициент вариации
Свободный тестостерон	ИФА	Diagnostic System Laboratories	Менее 10%
Дигидроэпиандростерон сульфат	ИФА	Алкор Био	Менее 8%
Фолликулостимулирующий гормон	ИФА	Алкор Био	Менее 8%
Лютеинизирующий гормон	ИФА	Алкор Био	Менее 8%
Пролактин	ИФА	Алкор Био	Менее 8%
Эстрадиол	ИФА	DRG International, Inc.	Менее 10%
Инсулин	РИА	Immunotech	Менее 10%
Кортизол	ИФА	Алкор Био	Менее 8%

Примечание. ИФА – иммуноферментный анализ, РИА – радиоиммунологический анализ.

Таблица. 2. Гормональные показатели системы гипотиз–гонады, а также уровни гормонов коры надпочечников и инсулина у мужчин с АГ (M±SD)

Пациенты	Гормональные показатели системы гипотиз–гонады										
	T _{св} , нмоль/л	ДГЭА _с , мкмоль/л	инсулин, пмоль/л	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	пролактин, мМЕ/л	Э ₂ , нмоль/л	ЛГ/Т _{св}	T _{св} /Э ₂	кортизол, нмоль/л	инсулин/уровень гликемии
С артериальной гипертензией (n=125)	0,23±0,09	3,74±1,26	238±27	6,9±2,3	4,2±1,3	257±40	0,147±0,096	18,1±4,6	1,4±0,9	400±161	58±10
Контрольная группа (n=15)	0,42±0,12	6,39±1,39	137±19	4,3±1,4	3,7±1,9	215±34	0,132±0,071	8,8±2,1	3,0±1,7	378±83	33±7
p	0,039	0,0074	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,027	0,04	>0,05	0,002

ление уровней гормонов в крови производили с помощью стандартизованных реагентов ВОЗ [13] радиоиммунологическим и иммуноферментным методами (табл. 1).

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с помощью пакета прикладных программ "Statistica" ("StatSoft", США). Сравнимые группы имели нормальное распределение, что оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий оценивали по t-тесту Стьюдента для независимых выборок. Уровень значимости $p < 0,05$ считался достоверным. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD). Для определения характера взаимосвязи показателей вычисляли коэффициент корреляции по стандартному алгоритму канонической и множественной корреляции.

Результаты исследования

В ходе исследования было выявлено статистически значимое снижение уровней андрогенов в крови у пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой здоровых мужчин (табл. 2). Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) оказались сопоставимыми в обеих группах ($p > 0,05$). Отношение ЛГ/Т_{св} отражающее чувствительность клеток Лейдига тестисов к гипофизарному влиянию ЛГ, оказалось выше в группе пациентов с АГ.

Не было выявлено статистически значимых различий в уровне кортизола и эстрадиола в двух обследуемых группах. Отношение Т_{св}/эстрадиол (Э₂), отражающее андроген-эстрогенный баланс мужского организма, оказался ниже у мужчин, страдающих АГ, за счет относительной гиперэстрогенемии у этих больных.

Уровень инсулина был повышен в крови пациентов с АГ и отрицательно коррелировал с уровнями Т_{св}, ДГЭА_с ($r = -0,65$, $p = 0,006$ и $r = -0,59$, $p < 0,001$ соответственно). Также в нашем исследовании была выявлена положительная корреляция уровней Т_{св} и ДГЭА_с в крови мужчин с АГ ($r = 0,53$, $p = 0,0078$).

Обсуждение результатов

В группе обследуемых мужчин с нелеченой АГ было выявлено снижение андрогенпродуцирующей функции тестисов и коры надпочечников: низкий уровень ДГЭА_с и Т_{св} в сыворотке крови. Полученные данные совпадают с результатами других авторов [5, 14].

Отрицательная корреляция уровня Т_{св} и инсулина в нашем исследовании свидетельствует в пользу возмож-

ного супрессивного влияния инсулина на инкреторную функцию тестисов. Так, инсулин, снижая чувствительность клеток Лейдига к ЛГ, может приводить, по-видимому, к снижению уровней как общего, так и свободного тестостерона в крови, что также подтверждается повышенным соотношением ЛГ/Т_{св} у пациентов с АГ [15, 16].

Снижение уровня Т_{св} может быть связано и с нарушением суточного ритма секреции ЛГ, проявляющегося снижением амплитуды секреторных пиков [17]. Наличие рецепторов к инсулину в ядрах гипоталамуса [18] говорит о возможном участии гиперинсулинемии в данном патогенетическом механизме – нарушении гипоталамо-гипофизарного контроля функции тестисов с формированием относительного гипогонадотропного гипогонадизма. В исследовании не получено статистически значимых различий в уровнях гонадотропных гормонов по сравнению с группой здоровых мужчин. Но так как уровень ЛГ и ФСГ определялся однократно, нельзя исключить участие описанного выше механизма в развитии гипогонадизма.

Нарушения гипоталамической регуляции функции тестисов могут быть связаны со стимулирующим влиянием гиперинсулинемии на выработку β-эндорфина, который в свою очередь снижает амплитуду секреторных пиков гонадотропин-рилизинг-гормона ядрами гипоталамуса в течение суток и, соответственно, нарушает суточный ритм секреции ЛГ [19]. β-Эндорфин может непосредственно воздействовать на аденогипофиз, снижая частоту секреторных пиков ЛГ [20].

Гипофизарный гормон пролактин модулирует влияние ЛГ на синтез тестостерона клетками Лейдига и стимулирует выработку С-19-стероидов корой надпочечников [15]. Однако описанная рядом авторов гиперпролактинемия у пациентов с АГ в нашем исследовании не подтвердилась [21].

Изменение уровня эстрадиола может свидетельствовать об еще одном возможном патогенетическом пути снижения половых стероидов – усилении их периферической конверсии. Мы не получили прямых подтверждений участия данного механизма в патогенезе гипогонадизма у пациентов с АГ, хотя и не можем его полностью исключить, так как в исследовании не определялся уровень эстронов. Снижение коэффициента Т_{св}/Э₂ свидетельствует в пользу относительной гиперэстрогенемии у больных АГ.

Выраженное влияние на синтез андрогенов оказывает основной глюкокортикоид надпочечников – кортизол [15]. В исследовании не было выявлено достоверных

различий уровня кортизола в крови у пациентов обследуемых групп. Однако ряд исследователей показали нарушение суточного ритма секреции кортизола со снижением амплитуды секреторных пиков у пациентов с АГ [22], что может быть связано с нарушением ритма секреции адренокортикотропного гормона (в исследовании не оценивали), приводящего также к подавлению секреторных пиков ДГЭА_c со снижением его суммарного суточного количества [23].

Действие гиперинсулинемии на кору надпочечников выражается в виде избирательного подавления 17,20-лиазной активности, в пользу чего говорит пониженный уровень ДГЭА, ДГЭА_c и андростандиола у пациентов с АГ [24].

Мы рассматривали возможность гиперинсулинемии увеличивать скорости метаболического клиренса и ДГЭА_c и Т_{св}. Но данные литературы свидетельствуют о том, что изменение уровней половых стероидов сопряжено с параллельным пропорциональным изменением в крови и моче их конечных 5- α -метаболитов (андростерон-глюкуронида, андростандиол-глюкуронида) и 5- β -метаболитов (этиохоланолон-глюкуронида) [25].

Выводы

1. Выявлено статистически значимое снижение основных надпочечниковых и тестикулярных андрогенов у мужчин с АГ по сравнению с контрольной группой.

2. Наличие отрицательной корреляции уровней инсулина и андрогенов говорит о возможном супрессивном влиянии гиперинсулинемии на клетки Лейдига тестикул и фермент 17,20-лиазы системы цитохрома P-450 zona reticularis коры надпочечников у пациентов с АГ.

3. Отсутствие компенсаторного подъема ЛГ в ответ на снижение уровня тестостерона свидетельствует в пользу развития относительного (корреляционного) гипогонадотропного гипогонадизма у пациентов с АГ.

Литература

1. Reaven GM. Treatment of hypertension: focus on prevention of coronary heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 537–40.

- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1997; 317: 350–7.
- Grandi AM, Zarzi P, Broggi R et al. Longitudinal Changes of Insulin Sensitivity in Essential Hypertension: Influence of Blood Pressure Control and Familial Predisposition to Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3027–31.
- Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone: the "missing link" between hyperinsulinemia and atherosclerosis? *FASEB J* 1992; 6: 3073–5.
- Jaffe A, Chen Y et al. Erectile dysfunction in hypertensive male. Assessment of potential determinants. *Hypertension* 1996; 28: 859–62.
- Channer KS, Jones TH. Cardiovascular effects of testosterone: implications of the "male menopause"? *Heart* 2003; 89: 121–2.
- English KM, Jones KD et al. Testosterone acts as coronary vasodilators by a calcium channel antagonist action. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 455–8.
- English KM, Steeds RP et al. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation* 2000; 102: 1906–11.
- Yen SC. Dehydroepiandrosterone sulfate and longevity: new clue for an old friend. *PNAS* 2001; 98: 8167–9.
- World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–83.
- Савардуский диалог: доклад исследовательской группы ВОЗ. М., 1987.
- Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 691–5.
- Sufi SB, Donaldson A, Jeffcoate SL. WHO Matched Reagent Programme Method Manual. 16th ed. London, 1992.
- Fogarty R, Zoppi A, Preti P et al. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males. *Am J Hypertens* 2002; 15: 271–4.
- Войсховкина НВ. Функциональное состояние системы гипоталамус-гипофиз-гонады у мужчин с различной эндокринной патологией. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1997.
- Lin T, Haskell Y, Vinson N, Terracio L. Characterization of insulin and insulin like growth factor I receptor of purified Leydig cells and their role in steroidogenesis in primary culture: comparative study. *Endocrinology* 1986; 119: 1641–7.
- Vermeulen A, Kaufmann JM, Deshpere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1140–6.
- Poretsky L, Kalin ME. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev* 1987; 8: 132–41.
- Zelissen PMS, Koppeschaar HPF, Erkelens DW, Thyssen JHH. β -Endorphin and adrenocortical function in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 369–72.
- Gigliano D. Morphine, opioid peptides and pancreatic islet function. *Diabetes Care* 1984; 7: 92–8.
- Sowers JR, Nyby N, Jasberg K. Dopaminergic control of prolactin and blood pressure: altered control in essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 431–5.
- Strain GW, Zumoff B, Strain JJ et al. Cortisol production in obesity. *Metabolism* 1980; 29: 980–5.
- Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L. 24-Hour secretory pattern of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 850–5.
- Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN, Blackard WG. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 362–7.
- Giglioli AV, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 997–1000.

Исследование по оценке длительной динамики артериального давления у 13 449 больных с гипертензией и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний

Stevio Julius, Sverre E. Kjeidsen, Hans Brunner, Lennart Hansson, Francis Platt, Steffan Ekman, John H. Laragh, Gordon McInnes, Anthony M. Schork, Beverly Smith, Michael Weber и Alberto Zanchetti

Предыстория. В исследовании по оценке длительного применения гипотензивного препарата "Валсартан" (VALUE) сравниваются исходы сердечно-сосудистых заболеваний у 15 314 больных из 31 страны, которым произвольно назначали лечение валсартаном или амлодипином.

Методы исследования. Анализируется динамика уровней артериального давления (АД) у 13 449 больных, включенных в исследование, на основании исходных уровней АД и его уровней и результатов лечения через 24 мес.

Результаты исследования. В когорте 12 570 больных имелись данные об АД, полученные перед исследованием, на 24-м и 30-м месяцах исследования, но отсутствовали данные о результатах лечения в течение 30 мес. Из 13 499 больных 12 398 (92,2%) получали перед включением в исследование гипотензивную терапию. У лечившихся больных исходный уровень АД составлял 153,5/86,9 мм рт. ст. по сравнению с 168,18/95,3 мм рт. ст. у 1051 нелечившегося больного. Через 6 мес в обеих группах отмечены одинаковые уровни АД. На 12-м месяце уровень АД снизился до 141,2/82,9 мм рт. ст. ($p < 0,0001$ для систолического и диастолического АД по сравнению с исходными показателями), до 139,1/80 мм рт. ст. на 24-м месяце ($p < 0,0001$ по сравнению с показателями, полученными на 12-м месяце) и до 138/79 мм рт. ст. на 30-м месяце ($p < 0,0001$ по сравнению с показателями, наблюдавшимися на 24-м месяце). На 30-м месяце исследования процент больных с контролируемым систолическим АД (< 140 мм рт. ст.) увеличился с 21,9% на момент их включения в исследование до 62,2%; процент больных с контролируемым диастолическим АД (< 90 мм рт. ст.) увеличился с 54,2 до 90,2%; процент больных как с систолическим, так и диастолическим контролируемыми уровнями АД (< 140 и < 90 мм рт. ст.) увеличился с 18,9 до 60,5%. На 24-м месяце исследования 85,5% больных получали предусмотренные протоколом лекарственные средства, в том числе 39,7% – монотерапию, 26,6% – гидрохлортиазид, 15,1% – дополнительные препараты и 4,3% – предусмотренные протоколом лекарства в нестандартных дозах.