

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е.Н. Мишустина¹, Е.Н. Смирнова¹, И.Н. Бояршинова²,

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»,

²Пермский национальный исследовательский политехнический университет

Смирнова Елена Николаевна – e-mail: elenasm2001@mail.ru

В работе представлены результаты исследования фракций тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом (МС). Обследовано 55 пациентов с МС в возрасте от 26 до 63 лет. Обследование включало измерение антропометрических параметров, проведение забора крови с определением фракций тестостерона, С-пептида, лептина, пролактина и липидного спектра. Установлено, что ведущее значение в развитии андрогенного дефицита у мужчин с МС принадлежит длительности и степени ожирения. Выявлены возрастные закономерности в изменении андрогенного статуса у мужчин с МС: для мужчин до 40 лет с гипертриглицеридемией и гипо ХС ЛПВП характерно первоначальное снижение уровня тестостерона, связанного с ГСПГ, у мужчин старше 50 лет наличие андрогенного дефицита определяется по снижению фракции тестостерона, связанного с альбумином.

Ключевые слова: метаболический синдром, андрогенный дефицит, фракции тестостерона.

The paper presents the results of the study of fractions of testosterone in men with metabolic syndrome (MS). The study involved 55 patients with MS aged from 26 to 63 years. The examination included measurement of anthropometric parameters, carrying out blood sampling as defined fractions of testosterone and C-peptide, leptin, prolactin and lipid profile. Found that the leading role in the development of androgen deficiency in men with MC belongs to the duration and degree of obesity. The age pattern of change in androgen status in men with metabolic syndrome: Men under 40 with hypertriglyceridaemia and hypo HDLC is characterized by an initial decrease in testosterone levels associated with SHBG in men older than 50 years, the presence of androgen deficiency is determined to reduce the fraction of testosterone bound to albumin.

Key words: metabolic syndrome, androgen deficiency, testosterone fraction.

Проблема исследования уровня половых гормонов у мужчин весьма актуальна в клинической и лабораторной практике. В крови тестостерон (Т) циркулирует в виде трех фракций: свободный Т (1–3%), связанный с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) (44%) и связанный с альбумином (54%). Считается, что биологически активной фракцией является не только свободный Т, но и Т, нестойко связанный с альбумином. Прочное же связывание Т с ГСПГ препятствует проникновению гормона в клетку, в результате, такой Т не оказывает биологического действия [1]. Наиболее широко используемым параметром для диагностики андрогенного дефицита является измерение общего Т крови, в сомнительных случаях определяют ГСПГ с последующим расчетом свободного Т. Однако, данные литературы о показателях общего Т и ГСПГ у мужчин противоречивы. В настоящее время существует 2 различных утверждения. С возрастом снижается уровень общего Т и повышается уровень ГСПГ [2, 3]. Мужчины же с компонентами метаболического синдрома (МС) имеют снижение уровней общего Т и ГСПГ [4]. Также в исследовании MMAS было продемонстрировано, что мужчины без ожирения с низкими показателями общего Т и ГСПГ имеют повышенный риск развития МС [5].

Цель исследования: выявить параметры, характеризующие андрогендефицитные состояния у мужчин с МС, на основе фракций тестостерона и метаболических показателей.

Материалы и методы

Были обследованы 55 мужчин с МС в возрасте от 26 до 63 лет (средний возраст $44,3 \pm 10,4$ года). Диагноз МС устанавливался на основании диагностических критериев International Diabetes Federation (2005 г.): центральное ожирение – окружность талии (ОТ) более 94 см у мужчин в сочетании с двумя 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).

В ходе исследования проводились антропометрические измерения (рост, масса тела, ОТ), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела в кг} / \text{рост в метрах}^2$.

У всех мужчин, кроме определения общего Т и ГСПГ, производился расчет фракций Т (Т, связанный с ГСПГ; Т, связанный с альбумином, и свободный Т). Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутнер» в утреннее время натощак из локтевой вены. Уровни общего Т и ГСПГ исследовались на автоматическом анализаторе «IMMULITE 1000» (США) стандартным иммунохемилюминесцентным способом. Биодоступные фракции Т (Т, связанный с альбумином и свободный Т) определялись расчетным способом по

известным математическим формулам (патент № 2439578 от 10.01.2012 г.). За нормальные приняты следующие показатели фракций Т: общий Т – 12–33 нмоль/л, ГСПГ – 13–71 нмоль/л, свободный Т – 5,5–42 пкг/мл, Т, связанный с альбумином – 185,7–1260 пкг/мл, Т, связанный с ГСПГ – 130,7–924 пкг/мл.

Гормональное обследование также включало определение уровней пролактина (норма 3,46–19,4 нг/мл), ТТГ (норма 0,4–4,0 мМЕ/мл), 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 общего холестерина, ТГ, ХС ЛПВП, липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), глюкозы проводился на биохимическом анализаторе «ARCHITECT 8000» (Германия), фотокалориметрическим методом.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 7,0). Сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$). Исследование взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно-регрессионного анализа и дополнялось непараметрическим методом – расчетом рангового критерия корреляции Спирмена, позволяющим уменьшить влияние случайных выбросов.

Результаты и их обсуждение

При проведении корреляционного анализа мы не обнаружили достоверной связи между уровнем общего Т и возрастом ($r = -0,17$; $p = 0,21$), что не соответствует ряду исследований по этому вопросу. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительном негативном влиянии длительности ожирения ($r = -0,45$; $p = 0,001$) и его степени ($r = -0,31$; $p = 0,02$), нежели возраста, на развитие гипогонадизма. Кроме того, получена слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем общего Т и уровнями С-пептида ($r = -0,32$; $p = 0,02$) и ТГ ($r = -0,28$; $p = 0,04$). Уровень ГСПГ закономерно увеличивался с возрастом ($r = 0,46$; $p = 0,0007$).

Статистическое исследование зависимости между общим Т и его фракциями позволило выявить тесную связь между общим Т и Т, связанным с альбумином, а также общим Т и Т, связанным с ГСПГ. На основании выявленных взаимосвязей было построено уравнение множественной регрессии для оценки зависимости общего Т от двух факторов: Т, связанного с альбумином, и Т, связанного с ГСПГ, представленное на рис. 1. Коэффициент детерминации для построенного уравнения, равный 0,944, показывает, что два указанных фактора на 94,4% объясняют вариацию общего тестостерона, оставляя все другие факторы статистически незначимыми.

Проведен кластерный анализ, где за точки разделения были приняты нижние границы нормы Т, связанного с ГСПГ (130,7 пкг/мл), и Т, связанного с альбумином (185,7 пкг/мл). В соответствии с полученными данными, пациенты были разделены на 4 группы: 1-ю группу составили 15 мужчин с нормальными показателями обеих фракций; 2-ю группу – 13 пациентов с низким уровнем Т, связанного с ГСПГ; в 3-ю

группу вошли 11 больных с низким уровнем Т, связанного с альбумином; 4-ю группу составили 16 пациентов, имеющие снижение обеих фракций Т. Показатели фракций Т в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Multiple Regression Results	
Dependent: Общий тестостерон Multiple R=0,97153964	
F=420,5476 R²=0,94388927 df=2,50	
No. of cases: 55 adjusted R²=0,94164484 p=0,000000	
Связан с ГСПГ beta=,604 Связан с альб beta=,613	

РИС. 1.

Параметры уравнения множественной регрессии зависимости общего тестостерона от связанного с альбумином и связанного с ГСПГ.

ТАБЛИЦА 1.

Показатели андрогенного статуса в группах

Показатель	1-я (n=15)	2-я (n=13)	3-я (n=11)	4-я (n=16)
Общий тестостерон, нмоль/л	17,1±4,22 P 1-3=0,001 P 1-4=0,0000	12,78±4,0 P 1-2=0,02	12,2±1,59 P 2-3=0,58	7,58±1,48 P 3-4=0,0000
ГСПГ, нмоль/л	27,4±9,26	12,51±3,22 P 1-2=0,0000	32,61±9,73 P 2-3=0,0000 P 1-3=0,21	18,94±6,06 P 3-4=0,0006 P 1-4=0,009
Связанный с ГСПГ, пкг/мл	212,5±82,45 P 1-4=0,0000	96,7±21,6 P 1-2=0,0000	182,6±40,5 P 2-3=0,0000	88,9±26,85 P 3-4=0,0000
Связанный с альбумином, пкг/мл	252,3±52,1 P 1-3=0,0000 P 1-4=0,0000	279,8±75,1 P 1-2=0,35	159,9±14,4 P 2-3=0,0000	135,4±28,2 P 3-4=0,02
Свободный тестостерон, пкг/мл	10,6±2,12 P 1-3=0,0000 P 1-4=0,0000	11,1±2,91 P 1-2=0,73	6,77±0,68 P 2-3=0,0000	5,53±1,35 P 3-4=0,004

При сравнении антропометрических данных выявлено, что показатели ИМТ и ОТ у пациентов 2–4-й групп были значимо выше, чем у мужчин без отклонений в андрогенном статусе (группа 1), а больные 3-й группы отличались возрастом в сторону его увеличения (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Общая характеристика пациентов

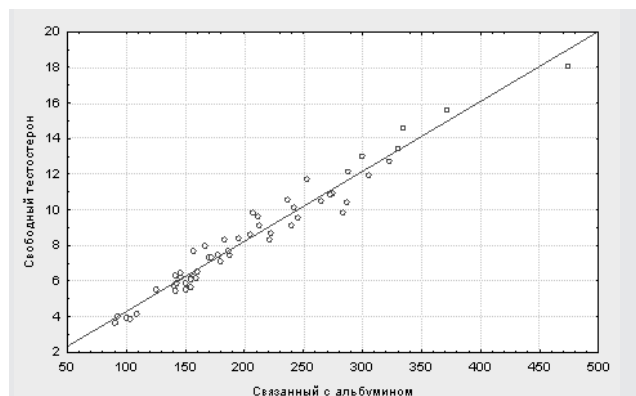
Показатель	1-я (n=15)	2-я (n=13)	3-я (n=11)	4-я (n=16)
Возраст, годы	42,4±9,9 P 1-3=0,014	36,8±7,1 P 1-2=0,15	53,4±8,55 P 2-3=0,0005	45,8±9,27 P 3-4=0,038
ИМТ, кг/м ²	32,6±1,97 P 1-3=0,001 P 1-4=0,0007	37,3±3,91 P 1-2=0,007	40,3±5,91 P 2-3=0,36	39,3±5,42 P 3-4=0,61
ОТ, см	113,2±7,04 P 1-3=0,002 P 1-4=0,006	123,1±11,64 P 1-2=0,026	129,8±12,73 P 2-3=0,21	128,3±14,21 P 3-4=0,73

Анализ наших данных выявил низкую диагностическую ценность исследования общего Т во 2-й группе, характеризующейся самым низким уровнем ГСПГ. На фоне относительного снижения общего Т (против 1-й группы) сохранялись достаточными концентрации биологически активных фракций. Мы считаем это снижение компенсаторным, за счет неактивной фракции – Т, связанного с ГСПГ. Мужчины данной группы отличались молодым возрастом.

Пациенты 3-й группы в среднем были старше 50 лет и имели изолированно низкий уровень Т, связанного с альбумином. Сохранение в пределах нормы уровней общего и свободного Т, в данном случае мы объясняем возрастным увеличением ГСПГ и связанной с ним фракции Т.

У пациентов 4-й группы отмечались самые низкие показатели фракций Т. Следует отметить, что только у 8 (29,6%) пациентов из 27 случаев снижения биологически активного Т зафиксировано падение свободного Т, что позволяет считать его устойчивой фракцией, снижение которой происходит в последнюю очередь.

В рамках корреляционно-регрессионного анализа была выявлена линейная зависимость и очень тесная прямая корреляция Т, связанного с альбумином и свободного Т ($r=0,98$; $p<0,000001$). Результаты, представленные на рис. 2, позволяют сделать вывод о том, что расчетный Т, связанный с альбумином, можно использовать наравне с расчетным свободным Т по информативности.



Multiple Regression Results
Multiple $R=0,97858833$ $F=1130,223$ $R^2=0,95763512$
No. of cases: 55 adjusted $R^2=0,95678782$ $p=0,000000$
Своб. тест-рон $\beta=0,979$

РИС. 2.
Регрессия и парная корреляция между свободным тестостероном и тестостероном, связанным с альбумином.

ТАБЛИЦА 3.
Сравнительная характеристика гормональных показателей пациентов

Показатель	1-я (n=15)	2-я (n=13)	3-я (n=11)	4-я (n=16)
С-пептид, нмоль/л	1,33±0,42 P 1-3=0,08 P 1-4=0,07	1,20±0,35 P 1-2=0,59	1,75±0,54 P 2-3=0,02	1,95±0,81 P 3-4=0,71 P 2-4=0,01
Пролактин, нг/мл	10,9±4,84 P 1-3=0,34 P 1-4=0,14	7,58±2,38 P 1-2=0,13	12,9±4,08 P 2-3=0,004	13,8±3,41 P 3-4=0,48 P 2-4=0,0004
Лептин, МЕ/мл	46,3±30,5	26,7±15,5	45,3±28,1	46,8±32,7

При анализе статистических взаимосвязей получена умеренная отрицательная корреляция между биологически активным Т (Т, связанным с альбумином и свободным Т) и возрастом ($r=-0,43$; $p=0,001$), уровнем пролактина ($r=-0,45$; $p=0,003$) и длительностью ожирения ($r=-0,32$; $p=0,02$). Уровень ГСПГ отрицательно коррелировал с уровнем ТГ ($r=-0,43$; $p=0,002$) и положительно – с уровнем пролактина ($r=0,38$; $p=0,02$).

Уровень С-пептида был значительно выше у пациентов с дефицитом биологически активного Т, что свидетельствует

о наличии у них большей инсулинорезистентности (таблица 3). Выявлена положительная связь уровня С-пептида с ОТ ($r=0,68$; $p=0,000$), длительностью ожирения ($r=0,51$; $p=0,000$) и уровнем лептина ($r=0,56$; $p=0,000$).

Обращает внимание относительно низкий уровень пролактина у больных 2-й группы. Корреляционный анализ обнаружил отрицательную связь уровня пролактина с уровнем С-пептида ($r=-0,78$; $p=0,003$) и положительную – с уровнем ГСПГ ($r=0,71$; $p=0,01$). У пациентов 3-й группы уровень пролактина отрицательно коррелировал с уровнями общего Т ($r=-0,87$; $p=0,002$) и Т, связанного с альбумином ($r=-0,81$; $p=0,01$).

Средние показатели уровня ТТГ находились в пределах нормы, значимых отличий между группами не было. Гиперлептинемия была диагностирована у пациентов всех групп, наиболее низкие показатели лептина отмечены у пациентов 2-й группы.

При оценке показателей липидного спектра в группах значимые различия были получены только по уровню ТГ и ЛПВП (таблица 4).

ТАБЛИЦА 4.
Основные показатели липидного спектра

Показатель	1-я (n=15)	2-я (n=13)	3-я (n=11)	4-я (n=16)
ТГ, ммоль/л	1,38±0,37 P 1-3=0,07 P 1-4=0,0005	2,97±1,53 P 1-2=0,004	2,02±0,69 P 2-3=0,18	2,72±1,38 P 3-4=0,15
ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,18 P 1-4=0,61	0,95±0,14 P 1-2=0,017	1,07±0,23 P 2-3=0,27	1,12±0,17 P 3-4=0,63 P 2-4=0,037

Более выраженная гипертриглицеридемия и гипо ХС ЛПВП отмечены во 2-й группе.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимой взаимосвязи между всеми фракциями Т и ГСПГ у мужчин с МС. Выявленная нами зависимость между уровнем общего Т и Т, связанным с ГСПГ, а также с Т, связанным с альбумином, позволяет высказать предположение о том, что изменения в андрогенном статусе начинаются с изменения этих фракций. Снижение фракции Т, связанного с ГСПГ, характерно для молодых мужчин с выраженной гипертриглицеридемией, гипо ХС ЛПВП и относительным снижением пролактина. Снижение фракции Т, связанного с альбумином, типично для мужчин с МС старше 50 лет.

Выводы

1. Ведущее значение в развитии андрогенного дефицита у мужчин с МС принадлежит длительности и степени ожирения.

2. Снижение биологически активного тестостерона у мужчин с МС ассоциируется с большей инсулинорезистентностью.

3. У мужчин с МС выявлены возрастные закономерности в развитии андрогенного дефицита – первоначальное снижение фракций тестостерона, связанного с ГСПГ или тестостерона, связанного с альбумином.

4. Для мужчин с МС до 40 лет с выраженной гипертриглицеридемией и гипо ХС ЛПВП характерно снижение фракции тестостерона, связанного с ГСПГ. У мужчин с МС старше 50 лет раннее наличие андрогенного дефицита можно определить по снижению фракции тестостерона, связанного с альбумином.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Зилов А.В., Ивашкина С.Г. Определение тестостерона при патологии репродуктивной функции // Справочник заведующего КДЛ. – 2007. – № 10. – С. 30-35.
- 2.Дедов И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин/И.И. Дедов, С. Ю. Калининко – М., 2006. – 239 с.
- 3.Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts Male Aging Study/A. Gray, H. Feldman, J. McKinlay, C. Longcope//J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1991. – Vol. 73. – P. 1016–1025.
4. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23 (4). – P. 490–494.
- 5.Cupelian V., Page S.T., Araujo A.B., Travison T.G., Bremner W.J., McKinlay J. B. 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.