

ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ДИСБАЛАНС ЦИТОКИНОВ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Дзантиева Е.О., Хрипун И.А., Воробьев С.В., Гусова З.Р., Пузырева В.П., Ибишев Х.С., Белоусов И.И., Черный А.А., Коган М.И.

ГБОУ ВПО «Ростовский Государственный Медицинский Университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия, lizo4@list.ru

Сахарный диабет характеризуется развитием и прогрессией макро- и микрососудистых поражений, одной из причин которых является дисфункция эндотелия. Особую актуальность приобретает вопрос поиска наиболее ранних маркеров дисфункции эндотелия в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Проведена оценка влияния половых гормонов на биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и уровень провоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа. Исследование выявило ухудшение липидного и углеводного обменов у пациентов с возрастным гипогонадизмом. Более высокие уровни резистина, ICAM-1, ФНО- α и ИЛ-6 указывали на ухудшение функции эндотелия и дисбаланс цитокинов, что значительно повышает сердечно-сосудистый риск у мужчин с андрогенным дефицитом и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, возрастная гипогонадизм, тестостерон, эндотелиальная дисфункция, цитокины, ICAM-1, резистин, ФНО- α , ИЛ-6

INFLUENCE OF SEX HORMONES ON THE FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CYTOKINE IMBALANCE IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES.

Dzantieva E.O., Khripun I.A., Vorobyev S.V., Gusova Z.R., Puzyreva V.P., Ibishev H.S., Beloysov I.I., Cherniy A.A., Kogan M.I.

The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, lizo4@list.ru

Diabetes mellitus is characterized by the development and progression of macro- and micro-vascular complications, realized via the endothelial dysfunction. The search of the earliest markers of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes, which have a high risk of cardiovascular disease, is very important. We analyzed the influence of sex hormones on biochemical markers of endothelial dysfunction and the level of proinflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. Study have shown the deterioration in lipid and carbohydrate metabolisms in patients with late onset hypogonadism. Higher levels of resistin, ICAM-1, TNF- α and IL-6 indicate the impairment of function of endothelium and cytokine imbalance, which increase cardiovascular risk in men with type 2 diabetes and androgen deficiency.

Keywords: diabetes mellitus, late onset hypogonadism, testosterone, endothelial dysfunction, cytokines, ICAM-1, resistin, TNF- α , IL-6

Мировая распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа, как хронического неинфекционного заболевания, приобрела масштабы пандемии. В 2013 году от причин, связанных с СД, в мире умерли 5,1 млн человек. Ассоциированные с диабетом и его осложнениями заболеваемость, снижение качества жизни и смертность определяют исключительную значимость мер, направленных на предупреждение развития СД в целом и его контроль. По неутешительным прогнозам Международной федерации диабета, к 2035 г. численность пациентов с СД 2 типа увеличится еще на 55% [2].

Хорошо известно, что течение СД характеризуется развитием и прогрессией макро- и микрососудистых поражений [1]. Показано, что у пациентов с СД обнаруживается быстропрогрессирующая форма атеросклеротических изменений, причиной которой

является дисфункция эндотелия [3]. Так, исследования последних 25 лет показали, что эндотелий – это не пассивный барьер между органами и тканями, а активный орган, дисфункция которого является патогенетическим компонентом практически всех сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Эндотелий активно участвует в реализации воспалительных реакций, аутоиммунных процессов, развитии тромбозов, сепсиса и др [9]. На сегодняшний день понимание этого феномена является принципиально важным и значимым подходом к решению проблемы предупреждения и лечения СД и его осложнений, приводящих к значительному снижению качества жизни, инвалидизации и преждевременной смерти пациентов с этим заболеванием.

Сегодня активно обсуждается вопрос влияния половых гормонов на функцию эндотелия. Известно, что снижение уровня тестостерона (Т) у мужчин приводит к развитию эректильной дисфункции, непосредственно связанной с нарушением функции эндотелия сосудов кавернозных тел [10]. Изучено и влияние андрогенного дефицита на поражение других органов-мишеней, ведущее за собой развитие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, тромбозов и др. С другой стороны, ряд исследований показывает, что повышенный риск кардиометаболических осложнений и прогрессирующее развитие андрогенного дефицита имеют патогенетическую связь с цитокиновым дисбалансом [4]. Цитокины, являясь эндогенными биологически активными медиаторами, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность клеток и процессы их апоптоза. В настоящее время висцеральное ожирение, встречающееся у больных с СД в 90% случаев [5], расценивается как результат хронического воспаления в жировой ткани. Различные маркеры хронического воспаления, такие как С-реактивный белок, цитокины интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), молекулы межклеточной адгезии - ICAM, е-селектин и др. повышаются в плазме крови и, возможно, являются предикторами дальнейших сердечно-сосудистых событий.

Принимая во внимание сложный, многофакторный генез и прогрессирующий характер метаболических осложнений у больных СД, не вызывает сомнений необходимость поиска ранних маркеров нарушения биохимической активности эндотелия и дисбаланса провоспалительных цитокинов.

Целью исследования являлась оценка влияния половых гормонов на биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и уровень провоспалительных цитокинов у больных СД 2 типа.

Материалы и методы.

В исследовании принимали участие 88 мужчин в возрасте 40-65 лет с СД 2 типа (средний возраст - $53,0 \pm 6,4$ года). Протокол исследования был одобрен Локальным Независимым Этическим Комитетом (ЛНЭК) при Ростовском Государственном медицинском университете. Все пациенты до выполнения процедур исследования подписали форму информированного согласия, одобренную ЛНЭК.

У всех обследуемых определяли антропометрические показатели: рост, массу тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) – с дальнейшим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ, а также измеряли артериальное давление (АД). У пациентов производили забор крови из локтевой вены утром натощак после 12-ти часового голодания с последующим определением лабораторных показателей углеводного и липидного обмена (уровень гликемии натощак, гликированный гемоглобин (HbA1C), липидограмма), а также измерением уровня общего Т. В качестве биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции изучали концентрации ICAM-1, VCAM-1, р-селектина, е-селектина, резистина, определяли уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 в сыворотке крови.

Для исследования биохимических показателей использовали анализатор Bayer ADVIA 1650, Siemens (Германия). Исследование общего Т производили иммуноферментным методом с использованием тест систем “Elisa” компании DRG Diagnostics (Германия).

Все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и уровню АД. В первую группу вошли 47 пациентов с нормальным уровнем Т без клинических симптомов гипогонадизма, во вторую - 41 мужчина с возрастным гипогонадизмом. Группы были сформированы в соответствии с диагностическими критериями возрастного гипогонадизма, рекомендованными Европейской Ассоциацией Урологов 2015.

Все переменные были проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Параметрические данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Параметрические данные анализировались с использованием критерия Стьюдента. Непараметрические данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля $Me [LQ; UQ]$. Непараметрические данные были проанализированы с использованием теста Манна — Уитни для двух независимых групп. Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Статистика 11. Результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты.

Анализ полученных данных показал, что пациенты с возрастным гипогонадизмом имели достоверно более высокий ИМТ, ОТ и ОБ. Кроме того, уровни HbA1c, триглицеридов

(ТГ), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) были статистически выше у пациентов второй группы (табл. 1). Это указывает на ухудшение контроля углеводного и липидного обменов в условиях андрогенного дефицита.

Табл.1. Показатели углеводного и липидного обменов.

Критерий	Группа 1	Группа 2	P критерий
ИМТ, кг/м ²	30,0 [22,7; 33,1]	31,5 [29,5; 36,9]*	0,023
ОТ, см	107,0 [101,0; 115,0]	111,5 [102,0; 127,0]*	0,049
ОБ, см	108,0 [102,5; 115,0]	115,0 [108,0; 120,0]*	0,047
САД, мм.рт.ст	139,0 [130,0; 151,0]	141,0 [136,0; 150,0]	0,329
ДАД, мм.рт.ст	84,0 [80,0; 91,0]	83,0 [79,0; 92,0]	0,692
ОХ, ммоль/л	5,4 [4,9; 6,9]	5,7 [4,7; 6,3]	0,088
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,2; 2,3]	2,0 [1,6; 3,0]*	0,031
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,3; 1,6]	1,5 [1,4; 1,6]	0,091
ЛПОНП, ммоль/л	0,7 [0,6; 1,0]	0,9 [0,7; 1,4]*	0,034
HbA1C, %	7,5 [6,3; 9,3]	8,4 [7,0; 11,7]*	0,049

Примечание: * - статистическая значимость различий между группами $\leq 0,05$

Наше исследование не выявило статистически значимых различий в концентрациях е-селектина, р-селектина и VCAM-1 между двумя группами. Это может отражать незначительное влияние низких концентраций Т на данные маркеры эндотелиальной дисфункции. Полученные нами данные отличаются от результатов крупного проспективного исследования EURODIAB, в котором принимали участие больные СД 1 типа, где было показано, что именно уровни воспалительных маркеров VCAM-1 и е-селектина были связаны с показателями дисфункции эндотелия [8].

В тоже время, во второй группе выявили достоверно более высокие уровни резистина ($p = 0,01$) и ICAM-1 ($p = 0,04$) по сравнению с первой группой (рис.1 и 2). Так, у пациентов с дефицитом Т уровень резистина был на 17%, а ICAM-1 на 29,5% выше, чем у эугонадных мужчин с СД 2 типа.

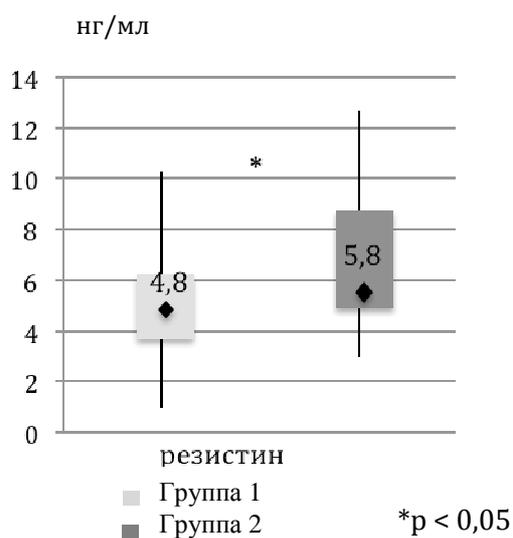


Рис.1 Сывороточные уровни резистина

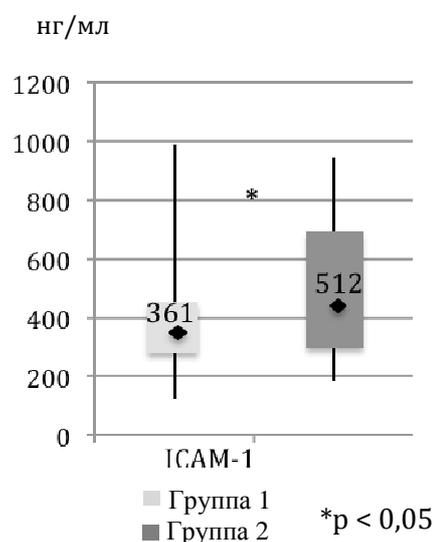


Рис.2 Сывороточные уровни ICAM-1

Анализ содержания провоспалительных цитокинов выявил, что сывороточный уровень ФНО- α был достоверно выше на 44,3% у мужчин с возрастным гипогонадизмом по сравнению с пациентами без андрогенного дефицита (рис. 3). Имеются данные о том, что ФНО- α у больных СД 2 типа может приводить к развитию инсулинорезистентности [6], которая способствует прогрессированию заболевания и развитию сосудистых осложнений.

Кроме того, сывороточные уровни ИЛ-6 были выше ($p=0,01$) на 42,6% у пациентов с возрастным гипогонадизмом по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Т (рис. 4). Это может говорить о тесной связи между уровнем данного цитокина и Т. Учитывая то, что ИЛ-6 активирует процессы липолиза в висцеральной жировой ткани, а также способствует прогрессирующему развитию жирового гепатоза и системного атеросклероза [7], можно расценивать повышение показателя ИЛ-6 как предиктор метаболических осложнений.

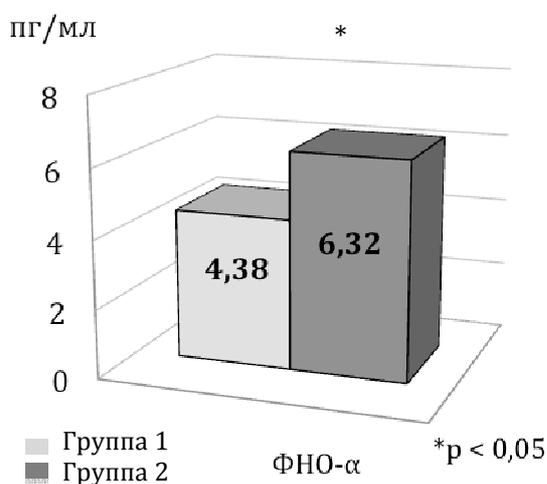


Рис.3. Сывороточные уровни ФНО- α

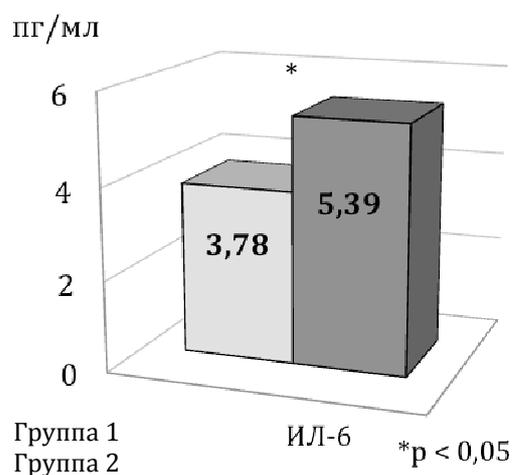


Рис.4. Сывороточные уровни ИЛ-6

Выводы

Дефицит Т у мужчин с СД 2 типа связан с биохимическими процессами, отражающими наличие эндотелиальной дисфункции.

Одновременное повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и провоспалительных цитокинов указывает на вероятность возрастания сердечно-сосудистого риска у мужчин с дефицитом половых гормонов и СД 2.

Выявление значительно повышенной концентрации резистина, ICAM-1, ФНО- α , ИЛ-6 у больных с СД 2 типа и дефицитом половых гормонов может служить основой для изучения их роли в качестве предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний и других сосудистых осложнений на ранней стадии их формирования.

Благодарности

Список литературы

1. Жукова Л.А., Гуламов А.А., Кузнецов Е.В. Роль процесса обучения больных сахарным диабетом типа 2 принципам самоконтроля и профилактики патологии нижних конечностей // *Consilium Medicum*. – 2014. – №16 (10). – С. 121–125.
2. Петунина Н.А., Терехова А.Л. Алоглиптин – эффективный и безопасный выбор в терапии сахарного диабета типа 2. // *Consilium Medicum*. – 2015. – №17 (4). – С.14-19.
3. Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин // *Ожирение и метаболизм*. – 2014.– №2. – С.30-34.
4. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Дудукина Е.А., Морозова О.И. Комплексная оценка эпизодов ишемии и вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Кардиология*. – 2007. – №4. – С. 28-31.
5. Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. – 2013. – №6. – P. 327–338.
6. Lee S.H. // *Am. J. Nephrol*. – 2004. №4. – P. 410-414.
7. Maggio M., Lauretani F., Ceda G.P. et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men // *J.Am.Geriatr. Soc*. – 2006. Vol. 54. № 12. – P. 1832–1838.
8. Miranda T. Schram, Nish Chaturvedi, Casper Schalkwijk, et al. Vascular Risk Factors and Markers of Endothelial Function as Determinants of Inflammatory Markers in Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. – 2003. Vol. 6. – P. 2165–2173.
9. Ruggiero D., Paolillo S., Ratta G.D., Mariniello A., Formisano T., Pellegrino A.M., Filardi P.P. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications // *Monaldi Arch. Chest. Dis*. – 2013. V. 80, №3. – P. 106–110.
10. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes // *Diabetes Care*. – 2002. Vol. 25. – P. 2159-1264

Рецензенты:

Яковлев А.А., д.м.н., профессор, зав.кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону;

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, зав.кафедрой внутренних болезней №2 с основами физиотерапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону.