

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, КАК СЛЕДСТВИЕ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Хрипун И.А., Воробьев С.В., Пузырева В.П., Харитоновна М.В., Белоусов И.И., Коган М.И.

ГБОУ ВПО «Ростовский Государственный Медицинский Университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия, khripun.irina@gmail.com

Известно, что сахарный диабет 2 типа приводит к нарушению функции эндотелия, что запускает развитие сосудистых осложнений. Однако роль недостаточности тестостерона в развитии эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа не изучена. Проведена оценка влияния сывороточного Т на биохимические показатели функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. Исследование выявило нарастание выраженности висцерального ожирения, что сопровождалось ухудшением липидного и углеводного обменов по мере уменьшения уровня тестостерона. Оценка функции эндотелия показала увеличение концентрации ICAM-1, резистина, р-селектина, а также С – реактивного белка по мере уменьшения уровня тестостерона. Наиболее выраженная дисфункция эндотелия выявлена у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и уровнем тестостерона менее 8 нМ/л, что сопровождается повышением риска сосудистых осложнений диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, андрогенный дефицит, тестостерон, эндотелиальная дисфункция

DYSFUNCTION OF ENDOTHELIUM, AS A RESULT OF ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES

Khripun I.A., Vorobyev S.V., Puzyreva V.P., Haritonova M.V., Belousov I.I., Kogan M.I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, khripun.irina@gmail.com

It is known that type 2 diabetes leads to endothelial dysfunction, which contributes to the development of vascular complications. However, the role of testosterone deficiency in the development of endothelial dysfunction in men with type 2 diabetes has not been studied. The influence of serum T on biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes was studied. The study found an increase expression of visceral obesity, accompanied by a deterioration of lipid and carbohydrate metabolisms as the decreasing of testosterone levels. Assessment of endothelial function showed the increased concentrations of ICAM-1, resistin, p-selectin, and C - reactive protein in patients with a decreased testosterone level. The most severe endothelial dysfunction was found in men with type 2 diabetes and testosterone levels lower than 8 nM/l, which is accompanied by an increased risk of vascular complications of diabetes

Keywords: diabetes mellitus type 2, androgen deficiency, testosterone, endothelial dysfunction

В последние десятилетия отношение к эндотелию, как к органу, выполняющему барьерную функцию, принципиально изменилось и в настоящий момент он рассматривается как эндокринный орган с высочайшей функциональной активностью [4]. Клетки эндотелия вырабатывают большое количество биологически активных веществ, взаимодействующих с гладкомышечными клетками сосудов, клетками крови, и способствующих регуляции местных процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови и сосудистый тонус. Повреждение эндотелиоцитов вызывает индукцию экспрессии молекул адгезии, поддерживающих местное воспаление в стенке сосуда, что способствует быстрой прогрессии любой сосудистой патологии [3].

Дисфункция эндотелия лежит в основе развития тромбоза, ремоделирования сосудов, неоангиогенеза, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов [7]. Хорошо известно негативное влияние на функцию эндотелия хронической гипергликемии, характерной для сахарного диабета (СД). Вместе с тем, именно эндотелиальная дисфункция (ЭД) лежит в основе сосудистых осложнений диабета [1].

На сегодняшний день мужской пол рассматривается как независимый фактор сердечно – сосудистой заболеваемости и смертности [2, 5]. Более того, ряд исследований показал связь между уровнем эндогенного тестостерона (Т) и развитием ишемической болезни сердца и атеросклероза. Установлено, что Т обладает антипролиферативным и вазорелаксирующим действием в отношении гладкомышечных клеток сосудов, что объясняет его антиатерогенный и вазопротективный эффекты [5, 9]. Ряд работ продемонстрировал влияние Т на пролиферацию в костном мозге предшественников эндотелиальных клеток, а также их выход в кровоток и соединение с зонами повреждения эндотелия. Также показано снижение концентрации эндотелиальных прогениторных клеток в крови у мужчин с гипогонадизмом, причем заместительная терапия Т приводила к существенному росту этого показателя [6, 8]. Это отражает увеличение компенсаторных возможностей эндотелия и сопровождается уменьшением выраженности ЭД.

Несмотря на это, данные о влиянии андрогенного дефицита на процессы ЭД остаются противоречивыми, а работы на популяции больных СД крайне малочисленными.

Целью работы было оценить влияние концентрации сывороточного Т на биохимические показатели функции эндотелия у мужчин с СД 2 типа.

Материалы и методы

Нами было обследовано 90 мужчин, страдающих СД 2 типа, в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $53,4 \pm 6,5$ года). Все пациенты до выполнения процедур исследования подписали форму информированного согласия, одобренную Локальным независимым этическим комитетом при Ростовском государственном медицинском университете. Пациентам проводили общеклиническое обследование (оценка антропометрических данных - веса, роста, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и уровня артериального давления), а также изучение углеводного и липидного обменов (глюкоза натощак, гликозилированный гемоглобин (HbA1c), липидограмма).

Для суждения об андрогенном статусе пациентов проводили оценку лабораторных параметров - общего Т крови и глобулина, связывающего половые гормоны, а также изучение клинических симптомов андрогенного дефицита с использованием международного валидного опросника AMS. С целью оценки функции эндотелия

исследовали уровни ICAM-1, VCAM-1, VEGF-1, резистина, р-селектина, е-селектина и С-реактивного белка (СРБ).

Забор крови производили утром (до 9 часов) натощак после 12- часового голодания. Биохимические исследования выполняли из свежей сыворотки крови, для проведения иммуно-ферментных исследований кровь центрифугировали и сыворотки замораживали при $T -20^{\circ} C$. Для исследования биохимических показателей использовали анализатор Bayer ADVIA 1650. Определение гликозилированного гемоглобина выполняли на анализаторе Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Исследование общего Т и ГСПГ производили иммуноферментным методом с использованием тест систем DRG Elisa (Germany). Изучение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции ICAM-1, VCAM-1, VEGF-1, резистина, р-селектина, е-селектина и СРБ выполняли при помощи лабораторных наборов для ИФА eBioscience (Austria).

В зависимости от уровня эндогенного Т пациентов разделили на 4 группы. В первую группу вошло 10 мужчин с уровнем Т ниже 8 нМ/л, 2 группу составили 15 пациентов с уровнем Т в диапазоне 8-11,9 нМ/л, 3 группа – 17 больных с концентрацией Т от 12 до 14,9 нМ/л, 4 группа – 48 мужчин с уровнем Т выше 15 нМ/л.

Статистический анализ данных проводили при помощи U - критерия Манна Уитни для двух независимых групп с использованием пакета прикладных программ Статистика 11. Данные представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартиля Me [LQ; UQ]. Результаты считали статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Результаты

Оценка антропометрических показателей выявила прогрессирующее увеличение ИМТ и ОТ по мере снижения концентрации общего Т крови. Так, наименьшие значения ИМТ и ОТ характеризовали 4 группу (30,0 [28,5; 33,1] кг/м² и 102,5 [98,0; 105,0] см соответственно), а наибольшие – 1 группу (33,7 [30,4; 36,9] кг/м² и 111,5 [102,0; 127,0] см). Причем достоверными были отличия между всеми группами по сравнению с группами 1 и 2. Согласно критериям Европейского общества урологов 2015, диагноз возрастного гипогонадизма может быть установлен при концентрации Т менее 12,1 нМ/л, что соответствует группам 1 и 2 в нашем исследовании. Таким образом, полученные нами данные отражают статистически достоверное отличие ИМТ и ОТ у пациентов с возрастным гипогонадизмом по сравнению с эугонадными мужчинами, что демонстрирует увеличение выраженности висцерального ожирения на фоне андрогенного дефицита.

Анализ клинических симптомов по шкале AMS выявил преобладание тяжелых и среднетяжелых симптомов андрогенного дефицита у пациентов с уровнем Т менее 8 нМ/л. В

тоже время, доля тяжелых проявлений в структуре клинических симптомов андрогенного дефицита уменьшалась по мере увеличения концентрации Т.

Важно отметить, что все группы были сопоставимы по уровню гликемии натощак и длительности СД. Однако оценка углеводного обмена выявила увеличение уровня HbA1c по мере снижения концентрации Т, причем достоверными были различия всех групп по сравнению с группой 1. Так, уровень HbA1c в 1 группе был 10,1 [6,8; 12,0]%, во второй – 8,7 [6,7; 9,8]%, в третьей – 7,8 [7,1; 11,2]%, а в четвертой группе – 7,7 [6,4; 10,0]%

При анализе показателей липидограммы отмечено повышение концентрации общего холестерина у пациентов с уровнем Т ниже 8 нМ/л, однако достоверные различия были выявлены только в концентрациях триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности. Наибольшие значения триглицеридов были выявлены в группе 1 (2,4 [1,9; 3,0] мМ/л), тогда как наименьшие - в группе 4 (1,7 [1,3; 2,1] мМ/л). Причем статистически значимые различия отличали пациентов с возрастным гипогонадизмом от эугонадных мужчин.

Проведенное исследование биохимических маркеров дисфункции эндотелия не выявило значимых различий концентраций VCAM-1, VEGF-1 и е-селектина между группами. Это может отражать слабое влияние концентрации эндогенного Т на данные параметры.

В тоже время, уровень ICAM-1 был наибольшим в 1 группе – 543,4 [409,6; 656,6] нг/мл и достоверно ($p \leq 0,01$) отличался от его концентрации во второй (376,3 [232,4; 423,5]), третьей (371,5 [259,6; 527,6]) и четвертой (350,9 [295,1; 492,1]) группах. Однако значимого различия между 2, 3 и 4 группами не было.

Сходными были данные, полученные в отношении резистина (рисунок 1). Уровень резистина был максимальным в 1 группе и достоверно ($p=0,016$) отличался от показателей во 2, 3 и 4 группах.

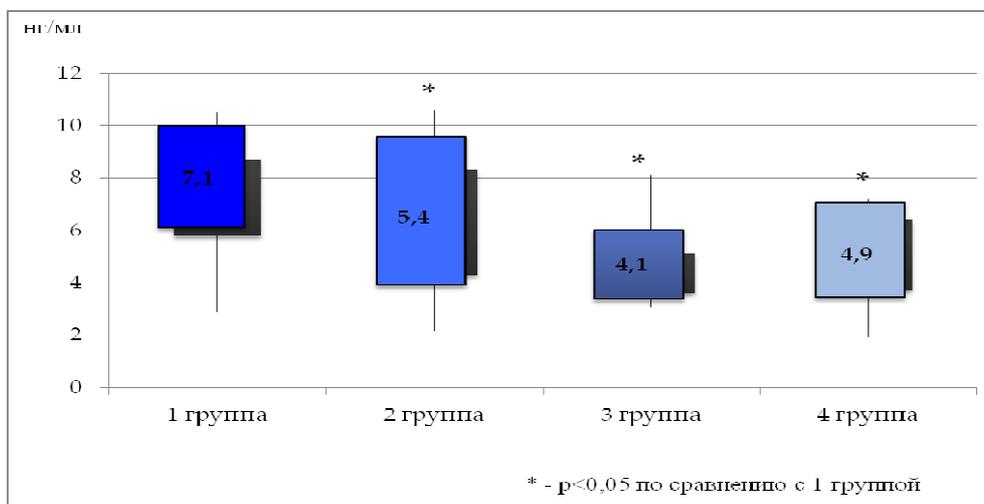


Рисунок 1. Концентрации резистина в зависимости от уровня сывороточного Т

Еще одним маркером ЭД, отреагировавшим на изменение концентрации Т, был р-селектин (рисунок 2). Его концентрация была наименьшей в 4 группе и значимо отличалась только от показателя во 2 группе ($p=0,04$). Кроме того, было выявлено достоверное ($p \leq 0,01$) различие между всеми группами концентраций СРБ, который расценивается как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска. Так, уровень СРБ в 1 группе был 13,9 [12,6; 14,2] мг/л, во 2 – 12,4 [5,9;13,9], в 3 -7,7 [5,0; 10,2], а в 4 группе – 6,8 [2,3; 9,6] мг/л. Выявленные изменения отражают нарастание сердечно-сосудистого риска по мере падения концентрации сывороточного Т у мужчин с СД 2 типа.

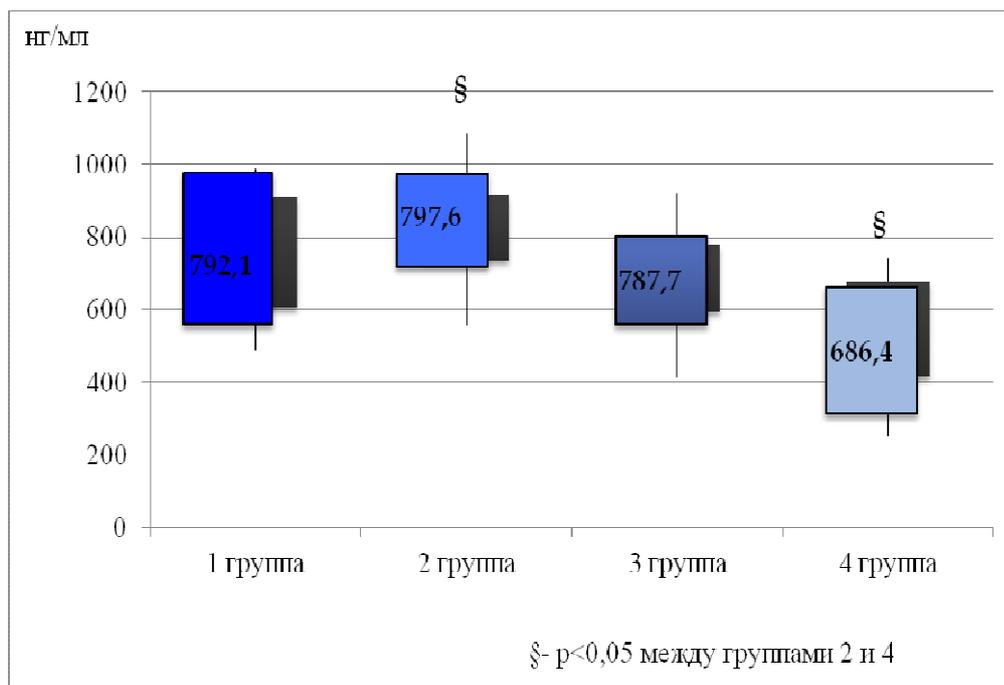


Рисунок 2. Концентрации р-селектина в зависимости от уровня сывороточного Т

Заключение

По мере уменьшения тестостерона происходит увеличение концентрации ICAM-1, резистина, р-селектина, а также СРБ что, отражает дисфункцию эндотелия на фоне ослабления вазопротекторного действия Т.

Уменьшение концентрации Т у мужчин с СД 2 типа увеличивает кардио-васкулярные риски и способствует прогрессии сосудистых осложнений диабета.

Наиболее выраженные биохимические нарушения функции эндотелия выявлены у мужчин, страдающих СД 2 типа с уровнем Т менее 8 нМ/л, что сопровождается повышением риска сосудистых осложнений СД.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 14-25-00052.

Список литературы

1. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа // *Фундаментальные исследования*. - 2011. - № 7. - С. 248-252.
2. Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин // *Ожирение и метаболизм*. – 2014.– №2. – С.30-34.
3. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова – М.: Практика, 2014. - 776 с.
4. Flammer A.J., Luscher T.F. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases // *Swiss. Med. Wkly*. - 2010. - V. 140. - W13122.
5. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease.// *Journal of Endocrinology*. – 2013. – V. 217. - P. 25-45.
6. Milardi D., Grande G., Giampietro A., Vendittelli F., Palumbo S., Tartaglione L., Marana R., Pontecorvi A., de Marinis L., Zuppi C., Capoluongo E. Circulating endothelial cells as marker of endothelial damage in male hypogonadism // *J. Androl*. 2012. - V. 33, N 6. - P. 1291-1297.
7. 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.
8. Seftel A.D. Re: circulating endothelial cells as marker of endothelial damage in male hypogonadism // *J. Urol*. - 2013. - V. 189, N 2. - P. 652-653.
9. Yildiz O., Seyrek M. Vasodilating mechanisms of testosterone // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. - 2007. - V. 115. - P. 1–6.

Рецензенты:

Батюшин М.М., д.м.н., профессор, зав.кафедрой нефрологии 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 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону.