УДК 616-008.9:616-01/-099:577.175.624

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ С УРОВНЕМ ТЕСТОСТЕРОНА У МУЖЧИН С ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Деев Д.А., Пинхасов Б.Б., Васильева О.В., Селятицкая В.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, e-mail: chaplainrus@gmail.com

Целью исследования было изучить связь антропометрических характеристик и метаболических нарушений с содержанием общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с терапевтической патологией. Обследовано 54 пациента клиники в возрасте от 26 до 63 лет. Определены антропометрические, биохимические и гормональные показатели. Показано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) ассоциировано с увеличением отношения окружности талии к окружности бедер и накоплением висцерального жира. С ростом ИМТ повышались уровни глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты, снижался уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. По мере увеличения ИМТ отмечена тенденция к снижению уровня тестостерона. У мужчин с ожирением уровень тестостерона был достоверно ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела, хотя согласно опроснику AMS выраженность клинических симптомов андрогенного дефицита у мужчин в этих группах не различалась. С увеличением ИМТ росла частота встречаемости таких компонентов метаболического синдрома (МС), как гипергликемия, гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина ЛПВП. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением была выявлена высокая частота МС (80 % и 95 % соответственно). Выявлены обратные корреляционные связи между уровнем тестостерона и величинами ИМТ, абсолютного содержания жира, окружноститалии, отношения окружноститалии к окружности бедер, а также количеством компонентов МС. Обнаружена прямая корреляционная связь между возрастом обследованных мужчин и уровнем тестостерона в сыворотке крови. Таким образом, у мужчин зрелого возраста снижение уровня тестостерона в крови было в большей степени связано с увеличением содержания жира в организме, выраженностью висцерального ожирения и количеством компонентов МС, чем с возрастом.

Ключевые слова: мужчины; ожирение; метаболический синдром; тестостерон.

THE CONNECTION OF METABOLIC DISORDERS WITH TESTOSTERONE LEVEL IN MEN WITH THERAPEUTIC DISEASES

Deev D.A., Pinkhasov B.B., Vasileva O.V., Selyatitskaya V.G.

Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, e-mail:chaplainrus@gmail.com

The purpose of the study was to examine the relationship of anthropometric characteristics and metabolic disorders with total testosterone level in the blood serum of men with therapeutic pathology. The study involved 54 men, aged from 26 to 63 years. Anthropometrical, biochemical and hormonal parameters were defined in patients. It was established that increasing of body mass index (BMI) was associated with increasing of the relation of waist circumference to hip circumference and visceral fat accumulation. Increasing of BMI index was connected with rising of glucose, total cholesterol, triglycerides, and uric acid levels and decreasing high-density lipoprotein cholesterol level. The tendency to decrease of testosterone level in process of BMI increasing was taped. Testosterone level was significantly lower in men with obesity than in men with normal body weight, although the severity of clinical symptoms of androgen deficiency did not differ in these groups according of the AMS scale. The frequency of metabolic syndrome (MS) components, such as hyperglycemia, hypertriglyceridemia and low level of HDL cholesterol, increased with increasing BMI index. The high frequency of MS (80 % and 95 % respectively) was found in the patients with overweight and obesity. The inverse correlations between the testosterone level and values of BMI, absolute content of fat, waist circumference, relation of waist circumference to hip circumference, as well as the number of MS components were find. The direct correlation between the age and testosterone level was established in serum of the men. Thus, decrease of testosteronelevel in blood serum was more associated with increasing of body fat, expression of visceral obesity and quantity of components of MS, than with age in men of mature age.

Keywords: men, obesity, metabolic syndrome, testosterone.

Ожирение является важной медико-социальной проблемой современного общества. С абдоминальным ожирением связано формирование метаболического синдрома (МС),

развитие не только ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа [4, 9], но и нарушений репродуктивной функции у женщин и мужчин [3]. Возрастное снижение уровня тестостерона у мужчин, в свою очередь, также оказывает значимое влияние на увеличение числа висцеральных адипоцитов и развитие инсулинорезистентности [10]. Низкий уровень тестостерона является независимым фактором риска развития атеросклероза, ассоциирован с увеличением риска смертности от ишемической болезни сердца и инсульта [2], а сам тестостерон обладает защитными эффектами по отношению к развитию ассоциированной с инсулинорезистентностью соматической патологии [8]. Однако в терапевтической клинике взаимоотношениям процессов формирования андрогенного дефицита и накопления у мужчин хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых и эндокринных, оказывающих в свою очередь неблагоприятное действие на гормональный профиль и эректильную функцию, уделяют крайне мало внимания.

Целью исследования было изучить связь антропометрических характеристик и метаболических нарушений в рамках МС с содержанием общего тестостерона у мужчин с терапевтической патологией.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 54 мужчины, в возрасте от 26 до 63 лет, проходившие обследование и лечение в терапевтической клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» (Новосибирск). Пациенты были отобраны методом случайной последовательной выборки. Проведение исследования было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике и соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и приказами Минздрава РФ. С пациентами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования; было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам было проведено общеклиническое и антропометрическое обследования. Антропометрическое обследование включало измерение массы тела (МТ) в кг, роста в м, окружностей талии (ОТ) и бедер (ОБ) в см; рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как отношение МТ к росту в квадрате (кг/м^2). Абсолютное содержание жира в организме (Жир, кг), а также его относительное количество (Жир, %) измеряли методом импедансометрии с помощью прибора фирмы «OMRON».В зависимости от величины ИМТ пациенты были распределены на три группы: в группу 1 (n=9) были включены мужчины с нормальной массой тела, ИМТ <25,0 кг/м^2; в группу 2-с избыточной массой тела (n=24), ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м^2; в группу 3-с ожирением любой степени, ИМТ$\geq$ 30,0 кг/м^2.

В сыворотке крови были определены уровни триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС–ЛПВП), общего холестерина (ОХС), мочевой кислоты (МК), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Измерения проводили ферментативными и колориметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» ThermoElectronCorp (Финляндия). Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли с использованием ферментативного метода на анализаторе «Photometer 5010», BoehringerMannheim (Германия).

Гормональное обследование включало определение в сыворотке крови с использованием иммуноферментного методадегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) и тестостерона. Для выявления клинических признаков андрогенного дефицита использовали опросник AMS (AgingMalesSymptoms); симптомы считались не выраженными при сумме баллов от 17 до 26, слабо выраженными – от 27 до 36, умеренно выраженными – от 37 до 49 и резко выраженными при результате 50 и более [6].

Для выявления МС и определения частоты встречаемости его компонентов у обследованных пациентов применяли критерии американских экспертов Национальной образовательной программы по холестерину NCEP-ATP III [5].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 10,0» (StatSoft, США). Результаты представлены как среднее арифметическое величины показателя и его среднеквадратичное отклонение (M±SD) или частота случаев в процентах. Для оценки межгрупповых различий использовали непараметрические Крускала – Уоллиса и Манна – Уитни критерии, критерий $\chi 2$ Пирсона, для характеристики силы связи между параметрами рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группу 1 с нормальной массой тела попало всего 16,6 % обследованных пациентов, в группу 2 с избыточной массой тела – 44,4 %, а в группу 3 с ожирением – 39,0 % пациентов. Анализ терапевтической патологии, по поводу которой пациенты были госпитализированы, показал, что наиболее частой причиной госпитализации явилась гипертоническая болезнь, частота которой в группе 1 составила 33,3 %, в группе 2 – 95,8 %, в группе 3 – 95,2 % случаев. Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, выявлены только у пациентов групп 2 и 3. Инфаркт миокарда отмечали чаще среди пациентов группы 2 (12,5 % случаев), в то время как острые нарушения мозгового кровообращения – группы 3 (14,3 %). Сахарный диабет 2 типа и/или гипергликемия натощак выявлены среди пациентов групп 2 и 3 в 29,2 % и 28,6 % соответственно. Процентное соотношение по частоте встречаемости дорсопатии

различных отделов позвоночника среди пациентов групп 1, 2 и 3 существенно не различалось и составило 77,8 %; 66,7 %; 81,0 % соответственно. Таким образом, частота встречаемости сочетанной соматической патологии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением была существенно выше по сравнению с мужчинами, имеющими нормальную массу тела.

Анализ антропометрических данных показал, что увеличение ИМТ у мужчин групп 2 и 3 относительно группы 1 ассоциировано с большим повышением ОТ по сравнению с ОБ и с ростом величины отношения ОТ/ОБ. Это свидетельствует о накоплении преимущественно висцерального, а не подкожного, жира в абдоминальной области (табл.1).

Таблица 1

Антропометрические показатели обследованных пациентов в зависимости от индекса массы тела (M±SD)

Показатель	**Группа 1 (n=9)**	**Группа 2 (n=24)**	**Группа 3 (n=21)**
Возраст, лет	45,6 ± 10,0	52,0 ± 6,0	50,5 ± 8,4
Рост стоя, см	178,8 ± 7,6	175,1 ± 5,8	175,3 ± 5,0
Масса тела, кг	74,7 ± 6,0	86,9 ± 7,1 ***	111,1 ± 21,1 *** ###
Индекс массы тела, кг/м^2	23,4 ± 1,8	28,3 ± 1,3 ***	36,1 ± 6,8 *** ###
Относительное содержание жира %	16,3 ± 5,0	25,6 ± 2,8 ***	32,0 ± 4,7 *** ###
Абсолютное содержание жира, кг	12,3 ± 4,0	22,4 ± 3,5 ***	36,1 ± 13,6 *** ###
Окружность талии (ОТ), см	83,0 ± 5,0	100,2 ± 6,2 ***	113,0 ± 10,9 *** ###
Окружность бедер (ОБ), см	91,4 ± 3,8	96,5 ± 5,4 *	105,1 ± 9,5*** ###
Индекс ОТ/ОБ, усл. ед.	0,91 ± 0,05	1,04 ± 0,06 ***	1,08 ± 0,09***

Примечание. ** – p<0,01; *** – p<0,001 относительно соответствующих величин показателя в группе 1, ### – p<0,001 относительно соответствующих величин показателя в группе 2.

При анализе результатов биохимического обследования (табл. 2) установлено, что с ростом ИМТ у обследованных пациентов статистически значимо увеличивались уровни глюкозы, ОХС, ТГ и МК, снижался уровень ХС-ЛПВП, что свидетельствует о формирующихся нарушениях углеводного, липидного, пуринового обменов. Несмотря на то, что средний уровень общего тестостерона в группах остался в пределах референсных значений, отмечена тенденция к его снижению по мере увеличения ИМТ. У мужчин группы 3 с ожирением уровень тестостерона был достоверно ниже, чем у пациентов группы 1 с нормальной массой тела. Уровень ДЭАС в сыворотке крови при этом не менялся.

Таблица 2

Биохимические и гормональные показатели обследованных пациентов в зависимости от индекса массы тела (M±SD)

Показатель	**Группа 1 (n=9)**	**Группа 2 (n=24)**	**Группа 3 (n=21)**
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,4	5,8 ± 2,0 *	6,0 ± 3,0 *
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 ± 1,4	5,7 ± 1,1	6,0 ± 1,5
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,3 *	1,1 ± 0,3 **
Триглицериды, ммоль/л	1,1 ± 0,3	1,9 ± 1,1 *	2,4 ± 1,1 ***
Мочевая кислота, мкмоль/л	323,0 ± 64,6	340,4 ± 69,5	390,3 ± 84,6 *##
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	16,5 ± 6,5	30,6 ± 30,6 *	28,6 ± 15,0 *
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	15,9 ± 8,6	22,6 ± 20,4	19,5 ± 10,6
Тестостерон, нмоль/л	28,8 ± 9,9	24,8 ± 10,5	20,4 ± 8,4 *
ДЭАС, мкмоль/л	8,4 ± 6,9	8,1 ± 4,0	7,7 ± 4,1

Примечание.* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 относительно соответствующих величин показателя в группе 1,
##- p<0,01относительно соответствующих величин показателя в группе 2.

В соответствии с изменением уровней глюкозы, ТГ и ХС-ЛПВП у обследованных пациентов с увеличением величины ИМТ росла и частота встречаемости таких компонентов МС, как гипергликемия, гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС-ЛПВП (табл. 3). Следует отметить, что у пациентов с избыточной массой тела (группа 2) уже была выявлена высокая частота этих компонентов МС (от 40 до 70 %), а встречаемость МС при этом составила около 80 %. В группе 3 у мужчин с ожирением частота МС достигла 95 %.

Таблица 3

Частота компонентов метаболического синдрома у обследованных пациентов (%)

Показатель	**Группа 1 (n=9)**	**Группа 2 (n=24)**	**Группа 3 (n=21)**
Абдоминальное ожирение	0 (0,0)	9 (37,5)	18 (85,7) ##
Гипертриглицеридемия	1 (11,1)	17 (70,8) **	18 (85,7) ***
Низкий уровень ХС – ЛПВП	2 (22,2)	15 (62,5)	14 (66,7)
Гипергликемия натощак	0 (0,0)	10 (41,7)	9 (42,9)
Артериальная гипертензия	4 (44,4)	22 (91,7) **	19 (90,5) **
Метаболический синдром	1 (11,1)	19 (79,2) ***	20 (95,2) ***

Примечание.** – p< 0,01; *** – p<0,001относительно соответствующих величин показателя в группе 1,
– p<0,001 относительно соответствующих величин показателя в группе 2.

Изучена корреляционная зависимость между уровнем тестостерона в сыворотке крови и величинами антропометрических показателей, частотой компонентов МС, а также возрастом у обследованных мужчин. Выявлены обратные корреляционные связи между уровнем тестостерона и величинами ИМТ ($r = -0,34$; $p<0,05$), абсолютного содержания жира ($r = -0,32$; $p<0,05$), обхвата талии ($r = -0,37$; $p<0,05$), отношения ОТ/ОБ ($r = -0,33$, $p<0,05$), а также количеством компонентов МС ($r = -0,32$, $p<0,05$). Несмотря на описанную в научной литературе обратную связь уровня тестостерона с возрастом [8], нами обнаружена прямая корреляционная связь между возрастом обследованных мужчин и уровнем тестостерона ($r = 0,29$; $p<0,05$). Необходимо отметить, что все пациенты относились к группе лиц зрелого возраста и достоверной разницы в возрасте у пациентов групп 1, 2 и 3 не было (см. табл. 1).

По результатам анкетирования больных согласно опроснику AMS, направленному на выявление клинических симптомов андрогенного дефицита, среднее количество баллов в группах 1, 2 и 3 достоверно не различалось между собой и соответствовало лёгкой выраженности симптомов гипогонадизма (33,1±8,8; 33,6±12,6 и 33,7±10,8 баллов соответственно), несмотря на то, что у пациентов группы 3 с ожирением уровень тестостерона в крови был достоверно ниже относительно пациентов группы 1 с нормальной массой тела (см. табл. 2). Такое рассогласование может быть связано со снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке крови мужчин с ожирением, что способствует относительному повышению уровня свободного биологически активного тестостерона и усилению его эффектов [1].

Заключение

У мужчин зрелого возраста – пациентов терапевтической клиники, снижение уровня тестостерона в крови в большей степени связано с увеличением содержания жира в организме, выраженностью висцерального ожирения и количеством компонентов метаболического синдрома, чем с возрастом.

Список литературы

1. Новикова Е.Г., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В., Митрофанов И.М. Связь гипогонадизма с метаболическим синдромом у мужчин разных возрастных групп // Вестник НГУ. – 2012. – Т. 3, вып. 1. – С.54-62.

2. Corona G. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol.165. – P.687-701. Doi:10.1530/EJE-11-0447.

3. Ebrahimi F., Christ-Crain M. Metabolic syndrome and hypogonadism – two peas in a pod // Swiss Med. Weekly. – 2016. – Vol.146: w14283. – 10 p.

4. Grundy S.M. Metabolicsyndromeupdate // TrendsinCardiovascularMedicine. – 2016. – Vol.26. – P.364-373. http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004.

5. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // Circulation. – 2005. – Vol.112. – P.2735-2752.

6. Heinemann L.A.J., Saad F., Thiele K., Wood-Dauphinee S. The Aging Males'symptoms rating scale: cultural and linguistic validation into English // The Aging Male. – 2001. – Vol. 4, No. 1. – P.14-22.http://dx.doi.org/10.1080/tam.4.1.14.22.

7. McBride J.A. Testosterone deficiency in the aging male // Therap. Adv.Urology. – 2016. – Vol.8. N1. – P.47-60.

8. Ohlsson C., Barrett-Connor E., Bhasin S. et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol.58, No. 16. – P.1674-1681. Doi:10.1016/j.jacc.2011.07.019.

9. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Astrakhantseva E.L. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution// Health (Special issue on obesity research). – 2012. Vol.4, No 12A. – P. 1381-1389.

10. Selvin E., Feinleib M., Zhang L. et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // Diabetes Care. – 2007. – Vol.30, No. 2. – P.234-238. Doi:10.2337/dc06-1579.