

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Ожирение и метаболический синдром у мужчин среднего возраста: сравнительный анализ андрогенного статуса, антропометрических показателей, липидного спектра, показателей углеводного обмена

**Н.П. Гончаров, Г.В. Кация, Н.А. Чагина**

ГУ Эндокринологический Научный Центр  
(Директор – акад. РАН и РАМН И.И.Дедов), Москва

### Obesity and metabolic syndrome at men of middle age: the comparative analysis of androgen status, anthropometrical parameters, lipid spectrum, parameters of a carbohydrate exchange

**N.P. Goncharov, G.V. Katsia, N.A. Tchagina**

The adipocytes are well known as cells able to perform the endocrine function. The aim of the study was to investigate the androgen status, anthropometrical parameters, lipid spectrum, parameters of a carbohydrate exchange in men with and without obesity. Totally 60 men were included in the study. 57% of them had metabolic syndrome. 20 healthy men were included into the control group. It was shown that men with metabolic syndrome have lower testosterone level. The analysis of the results help to prove the need of hormonal replacement therapy in men with obesity.



олгое время клетки жировой ткани рассматривались как элементы энергетического запаса в виде триглицеридов, которые при увеличении энергетических потребностей организма быстро выделяют в кровоток свободные жирные кислоты. Ключом к пониманию биологической роли жировой ткани как эндокринного органа явились работа Siitezi PK (1987 г.) [24] и открытие лептина в 1994 г. [31]. Жировая ткань посредством секретируемых адипокинов обеспе-

чивает дистанционную связь с другими органами и прежде всего с гипоталамическими структурами ЦНС, в частности аркуатным и паравентрикулярными ядрами. Последние получают и интегрируют нейрональные, метаболические и гуморальные сигналы, поступающие из периферии и вышележащих структур мозга, выполняя роль сенсора в изменяющемся энергетическом балансе, обеспечивая его гомеостаз. В жировой ткани образуется и секретируется целый

ряд биологически активных пептидов и стероидов, часть из которых действует аутокринно/паракринно, а другие обладают системным эндокринным действием. Посредством этих взаимосвязей жировая ткань интегрально вовлечена в координацию различных биологических функций, включая энергетический метаболизм, нейроэндокринную и иммунную функции. При этом доминирующее значение имеет внутриабдоминальная жировая ткань [2,16].

Наши знания об анатомических и биохимических особенностях жировой ткани в двух основных депозисцеральном и подкожном её распределениях позволяют говорить о её функциональной гетерогенности и рассматривать жировую ткань не как единый эндокринный орган, а как группу сходных элементов, но с индивидуальной спецификой. В пользу такой точки зрения свидетельствуют различия спектра секретируемых биологически активных соединений и распределение рецепторного аппарата. Например, синтез и секреция ИЛ-6 и ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП-1) характерны для висцеральной жировой ткани, тогда как лептин и адипонектин преимущественно продуцируются подкожной жировой тканью. То же самое характерно для экспрессии рецепторов, обеспечивающих реакцию на афферентные сигналы. Плотность рецепторов АТ1, бета-адренергических, глюкокортикоидных и андрогенных доминирует в висцеральной жировой ткани. При этом кортизол увеличивает объем жировой ткани за счет повышения активности липопротеиновой липазы, а тестостерон, наоборот, повышает процесс липолиза. Необходимо также отметить роль эфферентных сигналов симпатической и парасимпатической нервной системы, гормонов щитовидной железы, которые также принимают участие в регуляции энергетического гомеостаза.

Внутриабдоминальная жировая ткань отличается очень высокой метаболической активностью, весь ее кровоток поступает в портальную вену, тогда как кровоток подкожной жировой ткани замыкается на системный уровень. Такая анатомическая особенность имеет принципиальное значение – в первом случае образующиеся свободные жирные кислоты поступают непосредственно в печень и тем самым уменьшают клиренс инсулина в печени и повышают продукцию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Поэтому периферическая циркуляция глюкозы, инсулина и ЛПОНП неуклонно нарастает и тем самым увеличивает возможность развития метаболического синдрома и сахарного диабета второго типа (СД второго типа). А наличие внутриклеточных ферментов в адипоцитах обеспечивает дополнительное периферическое образование биологически активных гормонов, тестостерона, эстрадиола и эстрогена из дегидроэпиандростерона и андростендиона. Биологический феномен, получивший название – интракринология.

Висцеральное накопление жировой ткани, формирующее ее депо, как известно, нарастает с возрастом,

ассоциированно с факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, дислипидемии и СД второго типа. Комбинацию висцерального ожирения, дислипидемии, гипертензии и нарастающей толерантности к глюкозе принято обозначать как метаболический синдром (МС). Ему сопутствует целый ряд нарушений в эндокринной системе, включая развитие гипогонадизма. При этом неясно, являются ли они следствием висцерального ожирения или эндокринные нарушения являются пусковым фактором развития МС.

Наличие таких особенностей жировой ткани требует дальнейших исследований по выяснению механизмов взаимодействия адипокинов как в условиях избытка, так и в условиях недостатка жировой массы в организме. Ожирение не всегда сопровождается метаболическими нарушениями, равно как и люди с нормальным ИМТ могут иметь серьезные метаболические изменения, включая один из определяющих инсулиновую резистентность.

Роль тестостерона в развитии ожирения и всех ассоциированных с ним метаболических нарушений остается до конца не раскрытой. В клинической практике дефицит общего тестостерона (Т) в большом проценте случаев не диагностируется. Например, в США только в одном случае из 20 определяется андрогенный дефицит с последующим назначением заместительной терапии [8]. В Дании по данным национального регистра даже такое заболевание как синдром Кляйнфельтера, одна из распространенных форм гипогонадизма, в более чем 70% случаев остается не диагностированным [6]. Еще реже диагностируются другие формы гипогонадизма, обусловленные метаболическими нарушениями, включая ожирение, гипертонию и другие хронические соматические патологии. В основном это связано с редкой обращаемостью мужчин к врачу и неподготовленностью врачей первичной медицинской помощи в данной конкретной области – мужского сексуального здоровья. Вторая важная причина – несовершенство методов определения Т [11,25,30].

В задачу данного исследования входило изучение андрогенного статуса у больных среднего возраста, страдающих ожирением, и у пациентов со сформировавшимся симптомокомплексом МС, а также сравнительная оценка характера взаимосвязи уровня андрогенов, показателей липидного спектра, углеводного обмена и антропометрических параметров.

## Материалы и методы

Обследовано 60 мужчин в возрасте от 20 до 40 лет с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ 27–35 кг/м<sup>2</sup>). У 34 из 60 мужчин (57%) было выявлено наличие метаболического синдрома (группа 1). Диагноз МС устанавливался по наличию трех или более признаков, рекомендованных Национальной образовательной программой по холестерину, АТР III:

- абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см);
- ТГ ≥ 1,7 ммоль/л;

## Антропометрические и лабораторные показатели у обследованных групп мужчин

Показатели	МС (группа 1)	Ожирение (группа 2)	Контроль (группа 3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,9 (30,3–35,5) p <sub>1-2</sub> =0,002	30,8 (27,1–35,1) p <sub>2-3</sub> =0,0001	23,1 (21,0–24,1) p <sub>1-3</sub> =0,001*
ОТ, см	(114–120) p <sub>1-2</sub> =0,001	103 (96–115) p <sub>2-3</sub> =0,001*	83 (70–94) p <sub>1-3</sub> =0,001*
ОБ, см	113 (107–127) p <sub>1-2</sub> =0,141	109 (104–117) p <sub>2-3</sub> =0,001*	97 (91–104) p <sub>1-3</sub> =0,001*
ОТ/ОБ	1 (0,9–1,1) p <sub>1-2</sub> =0,001*	0,94 (0,89–1,0) p <sub>2-3</sub> =0,001*	0,85 (0,78–0,9) p <sub>1-3</sub> =0,001*
L4, см <sup>2</sup> Висцер. жиров. ткань	244 (141–352) p <sub>1-2</sub> =0,003	167 (112–261) p <sub>2-3</sub> =0,004	126 (101–150) p <sub>1-3</sub> =0,001*
L4, см <sup>2</sup> Подк. жиров. ткань	377 (275–500) p <sub>1-2</sub> =0,089	330 (225–519) p <sub>2-3</sub> =0,001*	150 (60–205) p <sub>1-3</sub> =0,001*
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,5–5,0) p <sub>1-2</sub> =0,0001*	1,3 (0,9–2,7) p <sub>2-3</sub> =0,001	0,7 (0,4–1,3) p <sub>1-3</sub> =0,001*
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,4–4,9) p <sub>1-2</sub> =0,128	3,0 (2,5–4,3) p <sub>2-3</sub> =0,082	2,6 (1,7–4,4) p <sub>1-3</sub> =0,017
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,8–1,4) p <sub>1-2</sub> =0,156	1,2 (0,9–1,6) p <sub>2-3</sub> =0,035	1,4 (1,1–2,2) p <sub>1-3</sub> =0,001
Холестерин, ммоль/л	5,4 (4,3–7,4) p <sub>1-2</sub> =0,05	4,8 (4,2–6,0) p <sub>2-3</sub> =0,184	4,3 (3,4–6,7) p <sub>1-3</sub> =0,010
Коэф. атерогенности	3,5 (1,6–4,8) p <sub>1-2</sub> =0,003	2,6 (1,6–4,0) p <sub>2-3</sub> =0,004	1,5 (1,1–3,6) p <sub>1-3</sub> =0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,8–6,5) p <sub>1-2</sub> =0,005	5,2 (4,6–5,7) p <sub>2-3</sub> =0,645	5,2 (4,4–5,5) p <sub>1-3</sub> =0,005
Тестостерон, нмоль/л	11,5 (6,1–17,4) p <sub>1-2</sub> =0,046	14,8 (8,9–26,1) p <sub>2-3</sub> =0,037	21,9 (13,0–30,4) p <sub>1-3</sub> =0,001*
Свободный Т (расчетный), пмоль/л	258 (145–412) p <sub>1-2</sub> =0,082	280 (145–470) p <sub>2-3</sub> =0,159	372 (250–527) p <sub>1-3</sub> =0,041
ГСПГ, нмоль/л	24 (10–62) p <sub>1-2</sub> =0,047	35,4 (13,6–76,2) p <sub>2-3</sub> =0,216	39,5 (24,9–124) p <sub>1-3</sub> =0,017
Инсулин, мкед/мл	13,6 (5,9–43,4) p <sub>1-2</sub> =0,012	7,0 (2,8–28,7) p <sub>2-3</sub> =0,052	4,1 (2,2–9,8) p <sub>1-3</sub> =0,001*
Лептин, нг/мл	26,3 (1,9–44,8) p <sub>1-2</sub> =0,074	13,9 (3,8–39,3) p <sub>2-3</sub> =0,001	4,9 (2,8–11,3) p <sub>1-3</sub> =0,0001
ДГЭА-С, нмоль/л	2841 (1596–5175) p <sub>1-2</sub> =0,078	3925 (1852–7077) p <sub>2-3</sub> =0,745	4617 (1711–5407) p <sub>1-3</sub> =0,049
НОМА	3,9 (1,3–10,4) p <sub>1-2</sub> =0,005	1,7 (0,6–6,6) p <sub>2-3</sub> =0,027	0,9 (0,5–2,1) p <sub>1-3</sub> =0,0001*

\*Статистически достоверно.

• (липопротеины высокой плотности) ЛПВП <1 ммоль/л;

- артериальная гипертензия (АД ≥ 130/85 мм рт. ст.);
- глюкоза натощак ≥ 6,1 ммоль/л.

У 26 мужчин с избыточной массой тела и ожирением достаточный диагностический кластер симптомов метаболического синдрома отсутствовал (группа 2)

Критериями исключения при формировании групп пациентов являлись сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, булимия, тяжелые заболевания печени и почек, прием гормональных препаратов за 3 мес. до начала исследования.

В качестве контрольной группы (группа 3) было обследовано 20 мужчин (возраст 20–40 лет) с нормальной массой тела (ИМТ 17,9–24,3 кг/м<sup>2</sup>).

У всех мужчин определяли антропометрические параметры: ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и отношение ОТ/ОБ.

У мужчин всех групп была проведена (ЭНЦ РАМН) магнитно-резонансная томография (аппарат Magne-

tom Impact, Siemens, Германия) брюшной полости для изучения топографии жировой ткани в абдоминальной области: определялась площадь висцеральной жировой клетчатки на уровне L4.

Биохимическое исследование крови натощак включало определение глюкозы и липидов в сыворотке крови – общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов (автоматический анализатор Hitachi 912 фирмы Roche, Франция).

У всех мужчин определяли содержание общего тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-с), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), инсулина, лептина. Свободный тестостерон рассчитывался по формуле, предложенной Vermeulen et al. [28]. Гормоны определялись в утренних (08:30–10:30 ч) образцах сыворотки. Тестостерон анализировали методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J) на автоматическом анализаторе Vitros Eci. Аналитическая чувствительность метода 0,03 нмоль/л.

ГСПГ и инсулин определяли методом отсроченной во времени флюоресценции (Delfia) на анализаторе Autodelphia.

Лептин определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA, DSL-10-23100). Аналитическая чувствительность метода 0,05 нг/мл

ДГЭА-С определяли твердофазным иммуноферментным методом ELISA, IBL, Германия. Аналитическая чувствительность метода 120 нмоль/л.

### Статистический анализ

Данные представлены в виде медианы и интерперцентильного размаха между 10 и 90% процентилями. Нормальность распределения оценивали по критерию W Шапиро–Уилка. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллиса. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Связи между исследованными показателями оценивали методом ранговой корреляции по Спирмену. Многофакторный анализ данных проводили с помощью прямого пошагового регрессионного и дискриминантного анализов. Показатели подвергались логарифмическому преобразованию. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (Stat-Soft, Inc США).

### Результаты

У обследованных групп мужчин отсутствуют возрастные различия (критерий Краскела–Уоллиса  $p = 0,3823$ ). У пациентов с МС в сравнении с группой пациентов с ожирением (см. табл.) статистически значимо увеличены показатели ИМТ, ОТ, отношения ОТ/ОБ, площади висцеральной жировой ткани, триглицеридов, коэффициента атерогенности, глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности (НОМА) (см. табл.). У пациентов с МС зарегистрированы также более высокие показатели систолического ( $p = 0,018$ ) и диастолического ( $p = 0,029$ ) артериального давления. Такие показатели как ОБ, площадь подкожной жировой клетчатки, ЛПНП, холестерин и лептин у пациентов с МС проявляют тенденцию к повышению.

Содержание общего тестостерона и ГСПГ у пациентов с МС ниже по сравнению с группой пациентов с ожирением (см. таблицу). Аналогичная тенденция прослеживается в содержании свободного тестостерона в крови и дегидроэпиандростерона. Однако различия достигают статистической значимости только в сравнении с контрольной группой (см. таблицу).

Ранговая корреляция Спирмена выявила многочисленные статистически значимые связи между антропометрическими, метаболическими и гормональными показателями.

Как показали результаты рангового корреляционного анализа, у здоровых мужчин окружность талии увеличивается с увеличением содержания инсулина ( $r = 0,529$ ,  $p = 0,042$ ), холестерина ( $r = 0,565$ ,  $p = 0,028$ ), пло-

щадью подкожной жировой клетчатки на уровне L4 ( $r = 0,726$ ,  $p = 0,007$ ) и уменьшается с увеличением содержания общего ( $r = -0,665$ ,  $p = 0,009$ ) и свободного ( $r = -0,586$ ,  $p = 0,035$ ) тестостерона в крови.

У пациентов с МС наиболее сильные положительные связи показателей ОТ выявлены с ИМТ ( $r = 0,502$ ,  $p = 0,002$ ), площадью висцеральной жировой ткани ( $r = 0,508$ ,  $p = 0,002$ ), индексом инсулинорезистентности НОМА ( $r = 0,529$ ,  $p = 0,003$ ) и АД ( $r = 0,427$ ,  $p = 0,013$ ). У пациентов с ожирением ОТ увеличивается с повышением ИМТ ( $r = 0,768$ ,  $p = 0,001^*$ ), НОМА ( $r = 0,645$ ,  $p = 0,004$ ) уровней триглицеридов ( $r = 0,495$ ,  $p = 0,019$ ) и лептина ( $r = 0,651$ ,  $p = 0,000^*$ ).

У здоровых мужчин уровень триглицеридов не коррелирует ни с одним из изученных параметров. В то же время у пациентов с МС регистрируется прямая связь между уровнем триглицеридов и содержанием холестерина ( $r = 0,610$ ,  $p = 0,000^*$ ), ЛПНП ( $r = 0,350$ ,  $p = 0,042$ ), показателями АД ( $r = 0,370$ ,  $p = 0,034$ ), площадью висцеральной жировой ткани L4 ( $r = 0,424$ ,  $p = 0,019$ ).

У пациентов с ожирением уровень триглицеридов увеличивается параллельно с длительностью заболевания ( $r = 0,449$ ;  $p = 0,027$ ).

У пациентов с МС наблюдаются однонаправленные изменения в уровнях систолического и диастолического АД (0,657,  $p = 0,001^*$ ), которое возрастает с повышением уровня холестерина ( $r = 0,480$ ,  $p = 0,017$ ), НОМА (0,427,  $p = 0,021$ ), площади висцеральной жировой ткани ( $r = 0,451$ ,  $p = 0,012$ ) и ЛПНП ( $r = 0,486$ ,  $p = 0,004$ ).

Содержание ЛПВП повышается с уменьшением коэффициента атерогенности во всех трех группах.

У здоровых мужчин наблюдается отрицательная зависимость уровня общего Т от ИМТ ( $r = -0,657$ ,  $p = 0,016$ ), ОТ ( $r = -0,734$ ,  $p = 0,002$ ), ОБ ( $r = -0,665$ ,  $p = 0,009$ ), площади подкожной жировой ткани на уровне L4 ( $r = -0,692$ ,  $p = 0,012$ ), уровня инсулина ( $r = -0,552$ ,  $p = 0,040$ ), лептина ( $r = -0,787$ ,  $p = 0,000^*$ ) и глюкозы ( $r = -0,774$ ,  $p = 0,001$ ), а у пациентов с ожирением только от показателей ОТ ( $r = -0,420$ ,  $p = 0,033$ ), площади подкожной жировой клетчатки ( $r = -0,396$ ,  $p = 0,046$ ) и уровня лептина ( $r = -0,531$ ,  $p = 0,000^*$ ). Положительные связи тестостерона проявляются только с динамикой ГСПГ ( $r = 0,757$ ,  $p = 0,000^*$ ) и свободного тестостерона ( $r = 0,639$ ,  $p = 0,001^*$ ) во всех трех группах, и для пациентов с МС являются единственно статистически значимыми корреляционными связями ( $r = 0,473$ ,  $p = 0,006$  и  $r = 0,480$ ,  $p = 0,005$ , соответственно).

Для анализа зависимости уровня тестостерона одновременно от соответствующих антропометрических, биохимических и гормональных показателей был использован метод многофакторного регрессионного анализа. Поскольку распределение показателей большинства факторов отличалось от нормального, все включаемые в модель переменные подвергались логарифмической трансформации. Результаты анализа показали, что у пациентов с МС 58% изменчивости содержания

\*Статистически достоверно.

тестостерона прогнозируется комбинацией независимых признаков – ГСПГ (beta 0,703,  $p=0,0002$ ), коэффициента атерогенности (beta – 0,399,  $p=0,016$ ), содержания инсулина (beta – 0,324,  $p=0,035$ ) и лептина (beta 0,293,  $p=0,008$ ). Коэффициент множественной регрессии  $R=0,762$ ,  $p=0,0007$ , статистическая ошибка 0,21.

У пациентов с ожирением при аналогичных условиях многофакторного регрессионного анализа 47% изменчивости Т прогнозировались уровнем ГСПГ (коэф.  $b=0,686$ ,  $p=0,003$ ) и ДГЭА-С (beta 0,242,  $p=0,143$ ).  $R=0,681$ ,  $p=0,001$ , статистическая ошибка 0,37.

Полученные результаты многофакторного анализа показывают, что наиболее сильным предикторным фактором варибельности тестостерона как при МС, так и при ожирении является уровень ГСПГ.

В свою очередь регуляция продукции и метаболизма ГСПГ является сложным многофакторным процессом. С помощью математической модели многофакторного регрессионного анализа с зависимой переменной показателями ГСПГ установлено, что у пациентов с МС до 80% вариаций содержания связывающего белка прогнозируется комбинацией независимых признаков: уровнем тестостерона (beta 0,443,  $p=0,007$ ), триглицеридов (beta – 0,566,  $p=0,006$ ), ЛПВП (beta 0,373,  $p=0,009$ ), глюкозы (beta 0,373,  $p=0,021$ ), лептина (beta – 0,293,  $p=0,025$ ), площадь висцеральной жировой ткани (beta – 0,538,  $p=0,04$ ). Коэффициент  $R=0,906$ ,  $p<0,0002$ , статистическая ошибка 0,44.

Если из данной модели исключить сильный прогностический фактор для ГСПГ – тестостерон, то у пациентов с МС все вышеперечисленные значимые связи, за исключением лептина, сохраняются ( $R=0,844$ ,  $R^2=0,713$ ;  $p=0,002$ ).

У пациентов с ожирением 67% варибельности концентрации ГСПГ прогнозируется комбинацией независимых показателей: тестостерон (beta 0,576,  $p=0,0025$ ), площадь висцеральной жировой ткани (beta = – 0,444,  $p=0,02$ ), ДГЭА-С (beta – 0,490,  $p=0,011$ ), триглицериды (beta 0,244,  $p=0,132$ ). Коэффициент  $R=0,818$ ,  $p=0,002$ , статистическая ошибка 0,53. В отличие от группы пациентов с МС при исключении из данной модели тестостерона – основного предиктора ГСПГ, результаты регрессионного анализа становятся неудовлетворительными.

Полученные результаты указывают на участие многих прямых и опосредованных через ГСПГ предикторных факторов изменчивости содержания тестостерона у пациентов с МС.

Оценка эффективности классифицирующих диагностических критериев МС по АТР III методом дискриминантного анализа показала, что включение в кластер критериев показателей тестостерона улучшает качество распознавания МС среди пациентов с ожирением от 76 до 90% (математическая модель линейной дискриминантной функции  $p=0,000^*$ ).

## Обсуждение

В наших исследованиях, как и в работах других авторов, масса жировой ткани, определяемая методом МРТ-томографии в обоих депо - висцеральном и подкожном была достоверно увеличена, причем в обеих группах (МС и ожирение) процент подкожного отложения (120–150%) был увеличен более значительно по сравнению с висцеральным депо (32–93%). В группе больных ожирением с кластером МС нарастание объема жировой ткани было более значимо, но доминирующее подкожное распределение ткани сохранялось. Выявлялась тенденция к увеличению содержания липопротеинов низкой плотности в обеих группах больных, но больше у пациентов с МС. В противоположность названной фракции липопротеиды высокой плотности статистически значимо снижались по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженный дисбаланс характерен для триглицеридов, их концентрация в группе с ожирением увеличивалась в 2 раза, а у пациентов с МС более чем в 3 раза. Выявленный характерный дисбаланс в спектре основных циркулирующих липидов описан рядом других авторов [13,22,23,27].

Содержание глюкозы в группе с МС было выше по сравнению с контролем и группой больных с ожирением, хотя средние показатели не превышали верхней границы нормы. Этот факт согласуется с динамикой содержания циркулирующего инсулина. У больных с ожирением его концентрация составляет 7 мкед/л, у здоровых – 4 мкед/л, а в группе пациентов с МС она достигала 14 мкед/л. Статистически значимое повышение в сравнении с контролем уровня инсулина, глюкозы и показателей НОМА являются объективным доказательством наличия инсулиновой резистентности у обследованных пациентов с МС. Именно нарушение в этом ключевом звене метаболизма при отсутствии адекватной терапии в конечном итоге обуславливает прогрессирование симптомов МС и развитие СД второго типа.

Определение динамики лептина и его количественные параметры полностью подтвердили многочисленные данные, полученные другими авторами [9,10,19]. Его концентрация у больных с ожирением увеличивается в 2,8 раза с 5 до 14 нг/мл, а в группе пациентов с МС она возрастает в 5 раз, достигая 26 нг/мл и высоко коррелирует с выраженностью ожирения и прежде всего с объемом подкожного депо, где он преимущественно образуется.

Относительно поведения нашего основного объекта исследования Т можно утверждать, что полученные результаты однозначно демонстрируют статистически значимое снижение его концентрации в обеих группах больных, но более значительное падение характерно для больных с МС. При расчете концентрации расчетного свободного тестостерона в крови (св. Т) с использованием математического расчета по формуле, предложенной Вермиоленом с сотр. [28], его уровень был достоверно снижен только у больных с МС и в меньшей степени при ожирении. Однако при интерпретации данных необходимо помнить о том, что этот косвенный

\*Статистически достоверно.

расчетный метод не всегда позволяет достаточно точно определить долю св. Т, так как его концентрация детерминирована количеством циркулирующего ГСПГ и альбумина, а их синтез и секреция печенью определяются её функциональным состоянием, которое при таких нарушениях метаболизма изменяется. В этом недостаток метода, хотя у здоровых людей при достаточно стабильных уровнях ГСПГ и альбумина он позволяет определить процент св. Т достаточно точно. Содержание ГСПГ было значительно снижено только у больных с МС. В этом случае падение связывающей способности должно сопровождаться увеличением доли св. Т, которого у них не было зарегистрировано с использованием расчетного метода (последний не учитывает изменение концентрации альбумина и увеличение скорости деградации св.Т). Кроме того повышенный уровень инсулина, как известно, ингибирует синтез ГСПГ в печени, что, возможно, имеет место в случае с МС.

Как и следовало ожидать, содержание ДГЭА-С снижалось одновременно с падением концентрации Т, достигая 2840 нмоль/л при МС (у здоровых 4620 нмоль/л), а у больных с ожирением его уровень снижался незначительно до 3925 нмоль/л. Поскольку ДГЭА-С продуцируется сетчатой зоной коры надпочечников, являясь основным надпочечниковым андрогеном, то изменение его количественного параметра позволяет трактовать данный стероид как важный маркер в диагностике МС. Сравнительно молодой в нашей когорте возраст (31 год в группе с МС) не позволяет связать такое падение концентрации ДГЭА-С с возрастной динамикой гормона, так как оно более характерно для мужчин старше 60 лет [12,29]. Биологические эффекты, специфические именно для ДГЭА-С, при таких формах нарушения метаболизма недостаточно изучены. Однако получены доказательства участия непосредственно самой молекулы ДГЭА-С в формировании инсулиновой резистентности при падении его концентрации и развитии дислипидемии [1].

Если принять за основу точку зрения о формировании висцерального ожирения на фоне низкого уровня циркулирующего Т, то повышение его концентрации до физиологической нормы экзогенным его введением должно сопровождаться снижением массы жировой ткани. Такие исследования провели, взяв за основу известные данные о биологическом действии Т: ингибирование липопротеинлипазы как ключевого регулятора захвата триглицеридов адипоцитами, который происходит преимущественно в висцеральной жировой ткани.

Какое же участие принимает Т как биологическая молекула в развитии ожирения? Наиболее убедительные доказательства получены в работе Bhasin et al. [3]. В группе здоровых мужчин-добровольцев продукция Т была подавлена введением пролонгированного агониста люлиберина, и на фоне такой фармакологической кастрации определяли эффект различных доз экзогенно введенного Т. При концентрации Т в крови на уровне 10,4 нмоль/л (общепринятая нижняя граница нормальных значений общего Т – 12 нмоль/л) поддер-

живалась тощая масса на нормальном уровне, при уровне Т 8,8 нмоль/л, что характерно для гипогонадизма. Объем тощей массы снижался, а жировой ткани увеличивался, но при уровне Т > 19,8 нмоль/л количество жировой ткани снижалось, а тощей увеличивалось. Приведенные данные подтверждаются результатами эпидемиологических исследований. На большой выборке было показано наличие низкого уровня Т у мужчин среднего возраста, страдающих выраженным висцеральным ожирением [17,26]. Введение Т мужчинам среднего возраста с висцеральным ожирением, а также с СД второго типа сопровождается повышением чувствительности к инсулину, снижением количества жировой ткани, снижением уровня глюкозы, холестерина и кровяного давления [14,21]. По мнению авторов, уровень Т является важной детерминантой в региональном распределении жировой ткани и обеспечении метаболизма у человека. В подтверждение связи уровня эндогенного Т и количества жировой ткани служат опубликованные данные [15]. Авторы зарегистрировали более высокую долю жировой ткани у мужчин с гипогонадизмом по сравнению с мужчинами, паритетными по возрасту с нормальным уровнем циркулирующего Т. В пользу точки зрения о том, что низкий уровень Т способствует развитию ожирения, явились результаты достаточно уникального проспективного исследования, которое проводилось в течение 7,5 лет на одной и той же когорте пациентов [26]. Вывод авторов – низкий уровень общего Т предшествует нарастанию ожирения. Сниженная концентрация Т может быть обусловлена падением продукции ГСПГ, как результат развития у больных гиперинсулинемии. В названном проспективном исследовании была установлена ассоциация между низким уровнем Т и ГСПГ и выраженностью инсулиновой резистентности и повышением риска последующего развития диабета второго типа. Развитие СД второго типа строго ассоциировано со степенью ожирения, его длительностью и характером распределения жировой ткани. Поэтому риск развития СД второго типа меньше у людей с ИМТ ниже 22 кг/м<sup>2</sup>. При его увеличении до 36 кг/м<sup>2</sup> относительный риск увеличивается в 40 раз, а при ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> более чем в 60 раз. Пропорциональное увеличение инсулиновой резистентности и секреции инсулина неизбежно ведет к и нарушению липидного гомеостаза. Одним из важных факторов формирования инсулиновой резистентности – адипонектин, продукция которого жировой тканью уменьшается. Все эти метаболические сдвиги особенно характерны для МС, который предшествует СД второго типа или является его неотъемлемой частью, что часто затрудняет их разграничение [7,10].

Ряд специалистов предлагают включить в кластер диагностических критериев МС и дефицит тестостерона с тем, чтобы дополнить всю полноту клинических и биохимических проявлений МС. Выявленное в нашей работе методом линейного дискриминантного анализа улучшение качества распознавания МС среди пациентов с ожирением служит прямым доказатель-

ством тесной ассоциации низкого уровня тестостерона в нарушениях метаболического гомеостаза, специфического для МС. Потенциально это послужило бы основанием для включения препаратов тестостерона в комплексную терапию МС.

Как подчеркивалось выше, введение Т сопровождается реципрокным эффектом на мышечную и жировую ткань, при этом увеличивается количество сателлитных клеток, которые являются ключевыми в процессе формирования миоцитов и адипоцитов. Группа авторов во главе с доктором Bhasin et al. [4] выдвинули предположение, которое получило подтверждение в их работе о возможной точке приложения действия Т. Таковыми оказались полиопотентные стволовые клетки. Т стимулирует линию образования мышечных клеток и ингибирует линию формирования адипоцитов. Активация образования мышечных клеток идет последовательно: полиопотентные стволовые клетки > мезенхимальные стволовые клетки > сателлитные клетки > миобласты [4,5]

Нужно иметь в виду, что различные андрогензависимые процессы определяются дозой вводимых андрогенов, а также индивидуальной чувствительностью. Во многом это обусловлено полиморфизмом андрогеновых рецепторов в тканях-мишенях, включая жировую и мышечную ткань.

Таким образом, представленные в статье данные, а также опубликованные результаты других авторов однозначно свидетельствуют о наличии ассоциативных связей ассоциации МС с гипогонадизмом у мужчин. Результаты ряда международных исследований демонстрируют положительный эффект экзогенно введенного Т на массу тела, секрецию инсулина и повышение чувствительности к нему, нормализацию липидного профиля и кровяного давления, снижению процента жировой ткани, т.е. нормализацию все тех параметров, которые нарушены при МС. Включение Т в лечение МС обеспечило бы не только нормализацию его уровня в крови, но и способствовало бы замедлению всех выше-названных нарушений и прежде всего основных параметров липидного, углеводного обменов, сдерживанию развития СД второго типа. Кроме того, нормализация уровня Т обеспечивала бы улучшение сексуального здоровья.

#### Выводы:

1. Для пациентов с МС характерен более низкий уровень общего тестостерона и ГСПГ по сравнению с паритетными по возрасту мужчинами с ожирением.

2. Для МС, в отличие от ожирения, характерно снижение концентрации свободного тестостерона и ДГЭА-С в крови по сравнению с паритетными по возрасту здоровыми мужчинами.

3. В наибольшей степени снижение концентрации тестостерона как при МС, так и при ожирении детерминировано вариабельностью уровня ГСПГ. При МС, в отличие от ожирения, до 70% вариабельности ГСПГ формируется комбинацией диагностических крите-

риев МС – уровнем триглицеридов, глюкозы, ЛПВП и площадью висцеральной жировой ткани.

4. Включение общего тестостерона в кластер диагностических критериев МС повышает надежность его распознавания среди пациентов с ожирением до 90%, что может служить дополнительным основанием для назначения пациентам с МС заместительной терапии препаратами тестостерона.

#### Литература

1. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. В монографии: Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значения. М.: Адамант, 2004. С. 86-97.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм, 2006, № 1 (6). С. 6–13.
3. Bhasin S., Woodhouse L., Casaburi R., et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men // J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001. Dec. 281(6):E1172-81.
4. Bhasin S., Taylor W.E., Singh R. et al. The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2003. Dec. 58(12):M1103-10. Review.
5. Bhasin S., Storer T., Singh A. et al. Testosterone effects on the skeletal muscle. Review in book: Testosterone. Action, deficiency, substitution. Ed. E. Nieschlag and H. Behre. Cambridge: 2004. P. 255-282.
6. Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Feb. 88(2):622-6.
7. Bray G.A. Medical consequences of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004. 89, 2583-2589.
8. Endocrine Society press release. 2000.
9. Franks P.W., Brage S., Luan J. et al. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. *Obes Res.* 2005. Aug. 13(8):1476-84.
10. Gannage-Yared M.H., Khalife S., Semaan M. et al. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Jul. 155(1):167-76.
11. Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A. et al. Serum testosterone measurement in men: evaluation of modern immunoassay technologies. *Aging Male.* 2005. Sep-Dec. 8(3-4):194-202.
12. Goncharov N.P., Katsya G.V. Adrenal and gonadal steroid levels in long-living males from highland regions of the Southwestern Caucasian Mountains. *The Aging Male* 1 (1998). 200-205.
13. Grundy S.M. Metabolic syndrome: therapeutic considerations // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005. (170):107-33. Review.
14. Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Jun. 154(6):899-906.
15. Katznelson L., Rosenthal D.I., Rosol M.S. et al. Using quantitative CT to assess adipose distribution in adult men with acquired hypogonadism // *AJR Roentgenol.* 1998. 170, 423-427.
16. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 2548-2556
17. Khowkand Barred-Connor E. Lower androgen predict central adiposity in men // *Ann. Epidemiol.* 1992. 2, 675-682.
18. Kupelian V., Page S.T., Araujo A.B. et al. 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. Mar. 91(3):843-50.
19. Langenberg C., Bergstrom J., Scheidt-Nave C. et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers // *Diabetes Care.* 2006. Jun. 29(6):1363-9.

20. Makhsida N., Shah J., Yan G. et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy // *J. Urol.* 2005. Sep. 174(3):827-834. Review
21. Morley J.E., Perry H.M., Kaiser F. et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993. Feb. 41(2):149-52.
22. Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review) // *Int. J. Mol. Med.* 2006. Nov. 18(5):969-74.
23. Salmenniemi U., Ruotsalainen E., Pihlajamaki J. et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome // *Circulation.* 2004. Dec 21. 110(25):3842-48.
24. Siitezi P.K. Adipose tissue as a source of hormones // *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987. 45:277-282.
25. Taieb J., Mathian B., Mullot F. et al. Testosterone measured by 10 immunoassay and by isotope gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men and women and children // *Clinical Chemistry*, 2003. 49, 1381-1395.
26. Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Apr. 24(4):485-91.
27. Vazquez-Mellado J., Garcia C.G., Vazquez S.G. et al. Metabolic Syndrome and Ischemic Heart Disease in Gout // *J. Clin. Rheumatol.* 2004. Jun. 10(3):105-109.
28. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. 84: 3666-3672.
29. Vermeulen A. Dehydroepiandrosterone sulfate and aging // *Ann N-Y Acad. Sci.*, 1995. 29.774:121-127. Review.
30. Wang C., Catlin D.H., Demers L.M. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography – tandem mass spectrometry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89, 534-543.
31. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature*, 1994. 1 372: 425-432.