

УДК 616.65-006:616.379-008.64  
УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНДРОГЕННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ

О. Н. Василькова

Гомельский государственный медицинский университет

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. На базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (РНПЦ РМ и ЭЧ) обследовано 78 пациентов мужского пола с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст —  $53,69 \pm 4,88$ ). Стаж диабета составил  $8,34 \pm 6,26$  лет (от 1 мес до 20 лет). В качестве контроля обследовано 25 здоровых мужчин такого же возраста.

Полученные нами данные подтверждают существенную взаимосвязь между андрогенным дефицитом и инсулинорезистентностью и указывают на значимость сочетанных нарушений, наблюдаемых у больных с абдоминальным ожирением в рамках синдрома инсулинорезистентности, а именно: инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушений обмена глюкозы и липидов в развитии артериальной гипертензии, СД 2 и атеросклероза.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, возрастной андрогенный дефицит, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, С-реактивный белок.

LEVEL OF THE C-REACTIVE PROTEIN AT MEN WITH A DIABETES TYPE 2  
DEPENDING ON THE ANDROGEN'S CONCENTRATION

O. N. Vasilkova

Gomel State Medical University

The metabolic syndrome last years draws steadfast attention endocrinologists, cardiologists, general practitioners. 78 patients of a male with a diabetes 2 types in the age of 45–60 years (mean age  $53,69 \pm 4,88$ ) are surveyed. The mean duration of diabetes was  $8,34 \pm 6,26$  years (1 month – 20 years). The control group consisted of 25 men without the specified diseases and were of similar age group. Data obtained by us confirm essential interrelation between androgen deficiency and insulin resistance, that low testosterone levels are an independent risk factor for the subsequent development of metabolic syndrome and diabetes type 2, independent of obesity. Low circulating testosterone levels positively correlate with several well-known cardiovascular risk factors.

**Key words:** metabolic syndrome, anrogen deficiency, diabetes type 2, insulin resistance, C-reactive protein.

**Введение**

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т. е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой — оно предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) и атеросклероз, являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности.

Основанием для выделения метаболического синдрома послужили исследования, показавшие наличие патогенетической связи и частого сочетания центрального ожирения, эссенциальной гипертензии, инсулинорезистентности, нарушения липидного обмена.

Основным компонентом метаболического синдрома является инсулинорезистентность (ИР). ИР — полигенная патология, в развитии

которой могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (IRS-1 и IRS-2),  $\beta$ 3-адренорецепторов, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсулина (глюкозные транспортеры). Особую роль играет снижение чувствительности к инсулину в мышечной, жировой и печеночной тканях, а также в надпочечниках. Ведущую роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности играет жировая ткань абдоминальной области. Особенностью висцеральных адипоцитов является высокая чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкая — к антилиполитическому действию инсулина [1].

Висцеральная жировая ткань участвует в продукции острофазных белков и других маркеров воспаления (CRP, PAI-1, сывороточного амилоида А, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), гормонально-активных веществ, оказывающих влияние на энергетический баланс организма (адипонектин, лептин, резистин, висфатин), тканевых факторов, ассоциированных с активностью фибринолиза, регуляцией сосудистого

тонуса (ангиотензиноген, VEGF), факторами, влияющими на липидный профиль крови (АроЕ, свободные жирные кислоты, липопротеиды). Кроме того, висцеральная жировая ткань является местом конверсии кортизона в кортизол и андрогенов в эстрогены [2].

В последние годы выявлена прямая связь между метаболическим синдромом и снижением уровня общего и свободного тестостерона у мужчин вне зависимости от возрастной группы. Как правило, на этом фоне отмечается сохранение, а иногда и повышение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG) [3]. Ряд авторов предлагают рассматривать низкий уровень общего или свободного тестостерона в качестве предвестника метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) у мужчин среднего возраста [4].

CRP (С-реактивный белок) — острофазовый белок, который продуцируется печенью и традиционно использовался для диагностики и контроля острого воспаления. В настоящее время получены убедительные данные, что CRP является значимым маркером повышения сердечно-сосудистого риска как у мужчин, так и у женщин [5]. Также доказано, что повышенные уровни CRP являются предвестниками развития СД 2 типа [6].

Таким образом, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при метаболическом синдроме самостоятельно или опосредованно (через сопутствующие метаболические нарушения), оказывая патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, в конечном итоге ускоряют развитие атеросклеротических сосудистых заболеваний.

При этом низкая концентрация свободного тестостерона, приводя к повышению маркеров воспаления, способствует развитию и прогрессированию ожирения и атеросклероза, многократно повышая кардиоваскулярный риск и тем самым замыкая порочный круг. В последние годы актуальность проблемы возрастного андрогенного дефицита (ВАД) привлекает внимание врачей различных специальностей, так как спектр негативных ее влияний ассоциирован с повышенным риском ожирения и других проявлений метаболического синдрома, в том числе сахарного диабета типа 2.

### Результаты и обсуждение

Таблица 1 — Характеристика исследуемой и контрольной группы пациентов

Показатель	Исследуемая группа (n = 78)		Контрольная группа (n = 25)	
	М ± σ	ранговый предел	М ± σ	ранговый предел
Возраст, годы	53,69 ± 4,88	45–60	52,45 ± 4,23	45–60
Общий тестостерон, нмоль/л <sup>а</sup>	10,7 ± 6,8	1,8–35,4	16,27 ± 6,67	5,4–28,6
SHBG, нмоль/л	36,4 ± 19,3	6,5–87,9	36,97 ± 11,9	6,7–73,4
бТ, нмоль/л <sup>а</sup>	5,85 ± 3,61	0,2–14,2	6 ± 9,15	0,27–16,2
fТ, нмоль/л	0,46 ± 0,98	0,04–4,81	0,5 ± 0,68	0,05–5,63

**Целью** настоящего исследования являлась оценка наличия или отсутствия взаимосвязи между андрогенной обеспеченностью и уровнем CRP у мужчин с СД типа 2.

### Материал и метод

На базе РНПЦ РМ и ЭЧ обследовано 78 пациентов мужского пола с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст составил 53,69 ± 4,88). Стаж диабета — 8,34 ± 6,26 лет (от 1 мес до 20 лет). В качестве контроля обследовано 25 здоровых мужчин такого же возраста.

Всем пациентам проводилось анкетирование и осмотр с антропометрическими измерениями (рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ, Т/Б) и для верификации осложнений — ретинопатии, нейропатии, нефропатии, сердечно-сосудистых заболеваний исследовались уровни общего тестостерона (ОТ), SHBG (глобулин, связывающий половые стероиды), свободного тестостерона (свТ), иммуно-реактивного инсулина (ИРИ) и С-реактивного белка (CRP). Определение концентрации половых гормонов тестостерона осуществлялось с помощью автоматического гамма-счетчика «1470 WIZARDTM», Wallac, Финляндия. Уровень свободного и биодоступного тестостерона (бТ) определялся расчетным методом с помощью ОТ и SHBG по методу Vermeulen et al. с использованием специальной компьютерной программы и веб-сайта (<http://www.solvay-pharma.ru>).

Статистическая обработка материала, построение графиков и таблиц производились с использованием StatSoft «Statistica» 7,0 для «Windows». Статистическую значимость результатов исследования оценивали методами параметрической и непараметрической статистики. Тест Mann Whitney использовался для сравнения непараметрических данных и проверки гипотезы о различии в независимых выборках. Fisher exact test или  $\chi^2$  test использовался также для сравнения соответствующих групп при анализе таблиц сопряженности. Для выявления корреляций использовалась корреляция Спирмена (для непараметрических данных). Множественный регрессионный анализ использовался в том случае, если был один независимый признак. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Данные представлены как средние и стандартные отклонения.

Окончание таблицы 1

Показатель	Исследуемая группа (n = 78)		Контрольная группа (n = 25)	
	М ± σ	ранговый предел		М ± σ
Хн, нмоль/л <sup>a</sup>	5,6 ± 1,5	3–12	4,9 ± 1,3	2,9–10,9
ТГ, ммоль/л	3,2 ± 3,5	0,73–20,3	3,0 ± 2,9	0,56–18,3
ЛПВП, нмоль/л	1,21 ± 0,31	0,63–2,09	1,2 ± 1,1	0,7–2,34
ЛПОНП, ммоль/л	4,06 ± 17,1	0,35–4,11	3,9 ± 14,6	0,29–3,91
ЛПНП, нмоль/л	5,9 ± 16,8	0,95–7,08	5,3 ± 10,4	0,78–5,23
CRP, мг/л <sup>a</sup>	3,45 ± 2,99	0,2–11,5	2,11 ± 1,54	0,2–7,87
ИМТ <sup>a</sup>	30,9 ± 5,18	18,5–45	28,1 ± 4,78	19–38
ОТ, см	105,6 ± 14,9	60–138	93,4 ± 10,3	62–120
HbA1c, %	8,4 ± 1,7	5,1–12,4	7,8 ± 1,9	5,6–12,1
ИРИ, uU/ml <sup>a</sup>	14,1 ± 14,6	0,8–63,8	12,5 ± 11,7	0,4–53,2

Примечание. Статистическая значимость различий: <sup>a</sup> p < 0,05 при сравнении между группами

Из таблицы видно, что уровень общего тестостерона составил 10,7 ± 6,8 нмоль/л, что по сравнению с группой контроля значительно ниже, где уровень ОТ — 16,3 ± 6,7 нмоль/л. При этом у 68% мужчин в исследуемой группе уровень ОТ был < 12 нмоль/л, тогда как в контрольной группе — только у 32%.

При сравнении исследуемой и контрольной групп между собой получены достоверные значения по следующим показателям: уровню общего тестостерона, биодоступного тестостерона, Хн, CRP, ИМТ, ИРИ (p < 0,05). Не была выявлена корреляция между уровнем SHBG, FT, ТГ, ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП, ОТ, HbA1c.

Все пациенты были разделены на 2 группы по основному критерию ВАД — уровню ОТ (1 группа — с ВАД, т. е. уровень ОТ < 12 нмоль/л и 2 группа — без ВАД (ОТ > 12 нмоль/л). В первой группе (n = 45) уровень CRP составил 5,3 ± 2,8 мг/л, а во 2 группе (n = 26) — 2,7 ± 2,9 мг/л. В группе контроля уровень CRP — 2,11 ± 1,54 мг/л. Отмечалась статистическая значимость разли-

чий при сравнении между 1 группой и контролем (p < 0,05) и отсутствие статистической значимости между 2 группой и группой контроля (p > 0,05).

Попарное сравнение 2 независимых групп с помощью теста Манна-Уитни, где в качестве независимого признака был уровень ОТ, а группирующим признаком — CRP, показало достоверные различия (U = 56,000, p = 0,0001).

Уровень CRP составил 4,17 ± 3,08 мг/л, при этом у 39,6% отмечался уровень CRP больше 3 мг/л. Как указано выше, уровень CRP в группе контроля был достоверно ниже (2,11 ± 1,54 мг/л).

Как известно, по данным Health Professionals Follow-up study, концентрация CRP выше 3 мг/л ассоциируется с увеличением риска ИБС в 1,8 раза [7]. Именно это значение и стало отправной точкой для дифференцировки групп с высоким и низким сердечно-сосудистым риском. Обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня CRP. Результаты обследования приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Гормональные и метаболические показатели у пациентов с СД 2 типа в зависимости от уровня CRP (М ± σ)

Показатель	CRP < 3 мг/л (n=23)	CRP > 3 мг/л (n=32)	Группа контроля (n=25)
ИРИ, uU/ml	14,4 ± 19,1	13,7 ± 7,9 <sup>b</sup>	12,5 ± 11,7
HbA1c, %	8,86 ± 1,79 <sup>b</sup>	8,28 ± 1,72 <sup>b</sup>	7,8 ± 1,9
ТГ, ммоль/л <sup>a</sup>	2,23 ± 2,03	3,68 ± 3,89	3,0 ± 2,9
Хс, ммоль/л	5,1 ± 1,11	5,88 ± 1,71	4,9 ± 1,3
ЛПВП, нмоль/л	1,42 ± 0,38	1,11 ± 0,22	1,2 ± 1,1
ЛПОНП, ммоль/л <sup>a</sup>	0,78 ± 0,51	1,31 ± 0,85	3,9 ± 14,6
ЛПНП, нмоль/л	3,07 ± 0,99	3,05 ± 1,34	5,3 ± 10,4
Общий тестостерон, нмоль/л	16,02 ± 7,03	7,86 ± 4,66 <sup>b</sup>	16,27 ± 6,67
SHBG, нмоль/л	42,9 ± 24,2	29,8 ± 10,2 <sup>b</sup>	36,97 ± 11,9
bT, нмоль/л	6,99 ± 2,58	4,48 ± 4,29	6 ± 9,15
FT, нмоль/л	0,3 ± 0,1	0,67 ± 1,46	0,5 ± 0,68

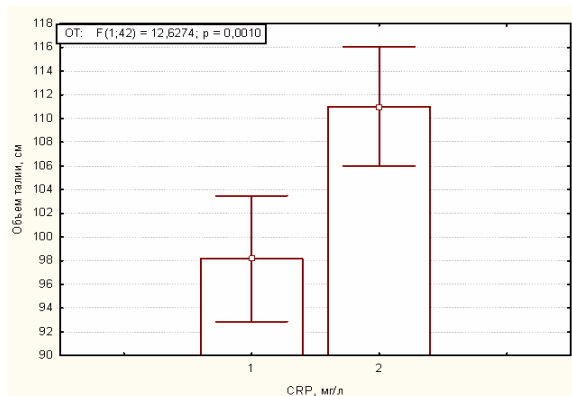
Примечание. Статистическая значимость различий: <sup>a</sup> p < 0,02 при сравнении между группами, <sup>b</sup> p < 0,05 при сравнении с группой контроля.

Как видно из приведенных результатов, уровень ТГ был достоверно выше в группе больных СД с высоким уровнем CRP (2,23 ± 2,03 против 3,68 ± 3,89 ммоль/л) и ЛПОНП (0,78 ± 0,51 против 1,31 ± 0,85 ммоль/л).

Установлена четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии (ОТ). Как известно, объем талии больше 102 см у мужчин уже говорит о наличии абдоминального ожирения.

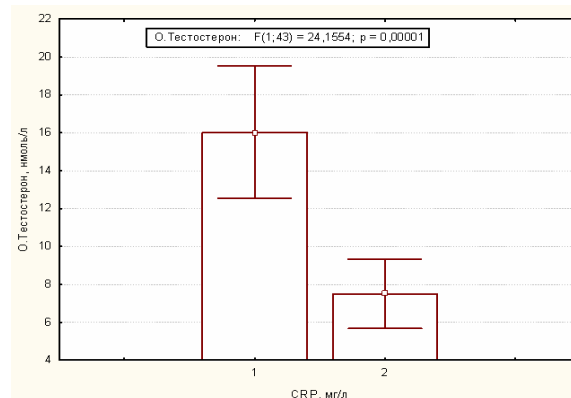
А висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, играет важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности. Так, в первой группе (CRP < 3 мг/л) объем талии составил  $98,17 \pm 10,69$  см, а во второй группе (CRP > 3 мг/л) —  $109,69 \pm 15,52$  см. Уровень ОТ в 1 группе составил  $16,02 \pm 7,02$  нмоль/л, во 2 группе —  $7,86 \pm 4,66$  нмоль/л, что полностью подтверждает метаболическую связь между инсулинорезистентностью и СД 2 типа с одной стороны и андрогенного дефицита с другой (рисунки 1 и 2).

При поведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция между

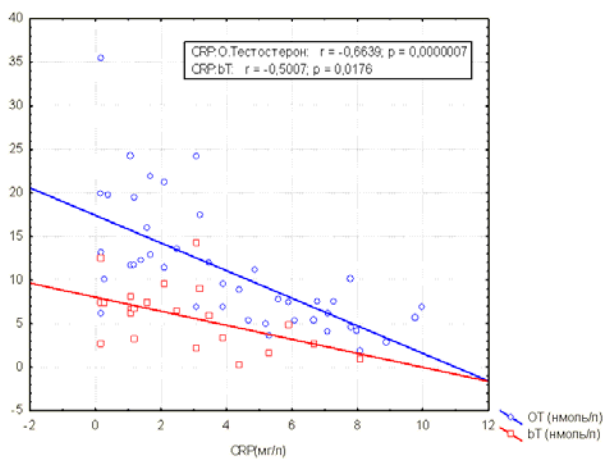


**Рисунок 1 — Зависимость между окружностью талии и уровнем CRP**

уровнем CRP и окружностью талии ( $r = 0,36, p < 0,05$ ), между уровнем CRP и уровнем холестерина и ТГ ( $r = 0,42, p < 0,05$  и  $r = 0,36, p < 0,05$ ) соответственно. С ИМТ CRP положительно коррелировал в значении  $r = 0,41$  при  $p < 0,05$ . Также положительная корреляция наблюдалась между CRP и ЛПОНП и ИРИ ( $r = 0,47, p < 0,05$  и  $r = 0,38, p < 0,05$ ). Отрицательная корреляция была между ОТ и bT ( $r = -0,73, p < 0,05$  и  $r = -0,54, p < 0,05$ ) и SHBG ( $r = -0,41, p < 0,05$ ). Однако не было получено достоверно значимых различий между Т/Б, уровнем свободного тестостерона, уровнем ЛПНП, ЛПВП и HbA1c (рисунки 3, 4).



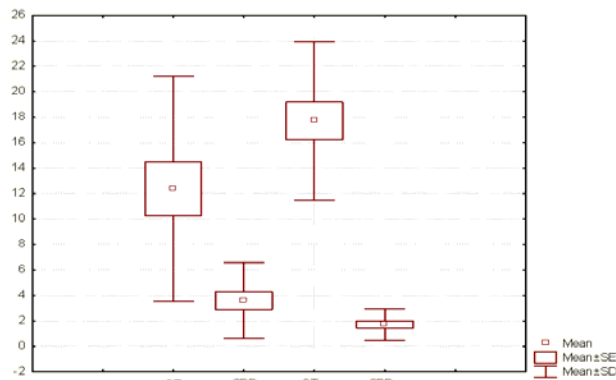
**Рисунок 2 — Зависимость между уровнем общего тестостерона и уровнем CRP**



**Рисунок 3 — Корреляционная связь между уровнем CRP и уровнем общего и биодоступного тестостерона**

Приведенные выше данные по различиям уровня CRP в зависимости от андрогенной обеспеченности инициировали проведение корреляционного анализа между указанными параметрами. Как видно из рисунка 3, между уровнем CRP и уровнями общего и биодоступного тестостерона выявлена отрицательная корреляция ( $r = -0,6639$  и  $r = -0,5007$  соответственно).

Выявлена отрицательная корреляция между уровнем CRP и общим тестостероном в ис-



**Рисунок 4 — Зависимость между уровнями общего тестостерона и CRP в исследуемой и контрольной группах**

следуемой и контрольной группе ( $r = -0,53, p < 0,05$  и  $r = -0,7, p < 0,05$  соответственно).

Таким образом, полученные нами данные подтверждают существенную взаимосвязь между андрогенным дефицитом и инсулинорезистентностью и указывают на значимость сочетанных нарушений, наблюдаемых у больных с абдоминальным ожирением в рамках синдрома инсулинорезистентности, а именно: инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, наруше-

ний обмена глюкозы и липидов в развитии артериальной гипертензии, СД 2 и атеросклероза.

#### **Выводы**

Отмечено повышение уровня CRP у мужчин с низким уровнем тестостерона при СД 2 типа.

1. Уровни ТГ и ЛПОНП были достоверно выше в группе больных СД типа 2 с высоким уровнем CRP ( $2,23 \pm 2,03$  против  $3,68 \pm 3,89$  ммоль/л и  $0,78 \pm 0,51$  против  $1,31 \pm 0,85$  ммоль/л соответственно). Выявлена положительная корреляция между уровнями CRP и ЛПОНП и ИРИ ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ).

2. При поведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция между уровнем CRP и окружностью талии ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), между уровнем CRP и уровнем холестерина и ТГ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ) и ИМТ ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Выявлена отрицательная корреляция между уровнями CRP и общего тестостерона ( $r = -0,53$ ,

$p < 0,05$  и  $r = -0,7$ ,  $p < 0,05$  соответственно); ОТ и bT ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,05$ ) и SHBG ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

4. Высокий уровень CRP у мужчин с СД 2 типа и ВАД свидетельствует о негативизации сердечно-сосудистого прогноза у этой категории больных.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. *Makhsida, N. [et al.] // J Urol. — 2005. — Vol. 174, № 3. — P. 827–834.*
2. *Filer, J. S. Leptin resistance and obesity. Presented at the 60 th scientific sessions of the American diabetes association. — San-Antonio, Texas, 2000.*
3. *Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer / P. A. Kupelian [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. — 2006. — Vol. 66, № 3. — P. 876–882.*
4. *Low Levels of Leisure-Time Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Predict Development of the Metabolic Syndrome / D. E. Laaksonen [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, № 5. — P. 1036–1041.*
5. *Rifai, N. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary disease / N. Rifai, P. M. Ridker // Clinical Chemistry. — 2001. — № 47. — P. 403–411.*
6. *C-reactive protein, interleukin-6 and risk of developing type 2 diabetes / A. D. Pradhan [et al.] // JAMA. — 2001. — Vol. 286. — P. 327–334.*

*Поступила 19.09.2008*

УДК 616.136.43 – 007.61 : 616.12 – 008.331.172.4

### **КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКГ-ПРИЗНАКИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**А. М. Решецкая, Е. О. Моисеенко, М. Е. Нешитая, Т. Л. Горохова, Н. С. Лапушкин, А. В. Звенигородская, О. С. Шашкова, Н. Н. Сиянко**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Проведено обследование 50 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Клинические признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) имели место у 40 (80%) пациентов. Наиболее распространенными физикальными признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) были увеличение поперечника относительной тупости сердца (16 (32%)), приглушение тонов сердца (17 (34%)), ослабление I тона на верхушке сердца (14 (28%)). ГЛЖ по данным электрокардиографии (ЭКГ) имела место у 30 (60%) пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия (АГ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ).

### **CLINICAL SIGNS OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

**A. M. Reshetskaya, E. O. Moiseenko, M. E. Neshitaya, T. L. Gorokhova, N. S. Lapushkin, A. V. Zvenigorodskaya, O. S. Shashkova, N. N. Siyanko**

**Gomel State Medical University**

Were observed 50 patients with arterial hypertension (AH). Clinical sings of left ventricular hypertrophy were revealed in 40 (80%) patients. The most advanced sings of left ventricular hypertrophy were increase of transversal of relative dullness of card (16 (32%)), abatement of tone of card (17 (34%)), abatement of 1–st tone of card (14 (28%)). Left ventricular hypertrophy on ECG were in 30 (60%) patients.

Key words: arterial hypertension (AH), left ventricular hypertrophy (LVH).

#### **Введение**

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) ведет к поражению ряда органов-мишеней. Поражение сердца при АГ называется гипертоническое сердце или гипертоническая болезнь сердца, которая характеризуется, прежде всего, наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Распространенность ГЛЖ в об-

щей популяции составляет 2,1 %. У больных с АГ частота встречаемости ГЛЖ составляет 50–70 % (Cooper и соавт., 1990; Ostrzega и соавт., 1989), 60,4 % (J. Lopez – Sendon, 1996).

Развитие ГЛЖ при АГ на первых этапах является компенсаторно-приспособительной реакцией в ответ на увеличение общего периферического сосудистого сопротивления. По мере