

В. И. Один, В. Б. Гамаюнова, Л. М. Берштейн

СОДЕРЖАНИЕ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА, ТЕСТОСТЕРОНА И КОРТИЗОЛА ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, Территориальное медицинское объединение № 2, Санкт-Петербург

Целью работы было изучить изменения содержания тестостерона, кортизола и дегидроэпиандростерона у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом II типа (СДII) и при достижении компенсации после 30-дневной терапии диетой и препаратами сульфаниламочевина. Были обследованы 3 группы больных СДII: 6 мужчин (средний возраст $62,0 \pm 3,03$ года) (А), 15 женщин с успешным достижением компенсации (В) (средний возраст $63,5 \pm 1,69$ года) и 4 женщины с безуспешным лечением (С) (средний возраст $51,5 \pm 6,4$ года). В группах А и В при достижении компенсации отмечалось значительное увеличение содержания дегидроэпиандростерона (ДГА) в крови. Содержание тестостерона (Т) в группе А значительно увеличилось — до $9,82 \pm 0,91$ нмоль/л (исходно $5,28 \pm 0,79$ нмоль/л; $p < 0,01$). В группе В, напротив, наблюдалось снижение уровня Т до $0,68 \pm 0,15$ нмоль/л (исходно $1,4 \pm 0,21$ нмоль/л; $p < 0,02$). В группе С отмечалось снижение уровня ДГА до $6,23 \pm 1,53$ нмоль/л (исходно $13,25 \pm 1,72$ нмоль/л; $p < 0,02$) при незначительном снижении содержания Т. Данные изменения наблюдались на фоне снижения уровня базальной инсулинемии во всех группах. Таким образом, достижение целей метаболического контроля у больных СДII ассоциируется с увеличением содержания в крови ДГА и нормализацией соотношения ДГА/кортизол вне зависимости от пола, в то время как концентрация Т изменяется разнонаправленно. Состояние декомпенсации изменяет в позитивную сторону характер взаимоотношений ДГА и инсулина у мужчин, несмотря на относительную гиперинсулинемию. У женщин, больных СДII, взаимосвязь концентрации ДГА и инсулина определяется уровнем базальной инсулинемии.

The aim of the study was to investigate the levels of testosterone (T), hydrocortisone (HC), and dihydroepiandrosterone (DEA) in patients with type 2 diabetes immediately after diagnosis of the disease and after 30-day diet and sulfonurea therapy. Three groups of patients were distinguished: A) 6 males aged 62.0 ± 3.03 years, B) 15 females aged 63.5 ± 1.69 years who achieved good metabolic control, and C) 4 females aged 51.5 ± 6.42 years whose treatment was ineffective. The levels of DEA increased significantly in the A and B groups in comparison with the pre-treatment levels. The T level increased to 9.82 ± 0.91 in group A vs. the initial 5.28 ± 0.79 nmol/liter, $p < 0.01$. By contrast, group B showed a decrease in T level to 0.68 ± 0.15 vs. the initial 1.4 ± 0.21 nmol/liter, $p < 0.02$. A decrease in DHA to 6.23 ± 1.53 vs. the initial 13.25 ± 1.72 nmol/liter was observed in group C, while the decrease in the level of T was negligible. Basal insulinemia decreased over the period of follow-up in all patients. Hence, our findings demonstrate that the achievement of a good metabolic status in newly diagnosed diabetics with type 2 condition is associated with an increase in DHA level both in men and women, while the changes in the level of T are determined by the gender. A poor metabolic status results in a positive relationship between the DHA and insulin levels in male patients with hyperinsulinemia, while in female subjects this relationship depends on the basal insulin level.

Разнонаправленное влияние стероидов гонадного и надпочечникового происхождения на состояние углеводного обмена давно привлекает внимание исследователей. В клинической практике известны такие феномены, как лабильное течение сахарного диабета I типа (СДИ) в период полового созревания, "диабет бородатых женщин", инсулинорезистентность типа А и др. Имеется отчетливая связь продукции надпочечниковых стероидов, в частности дегидроэпиандростерона (ДГА), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГА-С) и кортизола (К), со степенью нарушения углеводного обмена [2]. В то же время если у мужчин повышенное содержание в крови ДГА и тестостерона (Т) ассоциируется с повышением чувствительности к инсулину [8], то у женщин описаны купирование инсулинорезистентности путем фармакологического 16-кратного увеличения коэффициента ДГА/Т [4] и, напротив, индукция резистентности к инсулину введением препарата Т [13]. В свою очередь экзогенная гиперинсулинемия вызывает снижение концентрации в крови ДГА и ДГА-С, не влияя существенным образом на уровень Т [12]. Взрослым больным СДИ свойственны сниженное содержание в крови ДГА-С и избыточная секреция К в ответ на стимуляцию кортикотропином [10].

Имеются немногочисленные работы, в которых оценено влияние степени компенсации СД на содержание половых стероидов и К в крови больных. Так, одни авторы отмечали повышение концентрации ДГА у мужчин, больных СДИ и СД II типа (СДII) в состоянии декомпенсации, по сравнению со здоровыми лицами [1], другие не нашли при этом изменений в содержании ДГА при сниженном уровне ДГА-С [9].

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния состояния декомпенсации и пола больных на содержание в крови некоторых стероидов при впервые выявленном СДII, а также динамики анализируемых параметров при достижении устойчивой компенсации.

Материалы и методы

Обследовали пациентов с впервые выявленным СДII, обратившихся по поводу "малых" симптомов диабета или диагностированных случайно при терапевтическом обследовании. Данная группа имела признаки СДII без кетоза и других клинических симптомов инсулинопении. Из исследования исключали лиц, получающих любые виды гормональной терапии. Обследование проводили до начала

лечения на момент верификации диагноза и по истечении 30-дневного периода лечения диетой в сочетании с препаратами сульфаниламочевина. У большинства больных нормогликемия достигалась в течение 2 нед и поддерживалась весь период наблюдения, что расценивалось как состояние устойчивой компенсации. Диагноз СДII признавали правомочным согласно критериям, предложенным European NIDDM Policy Group (1993 г.); аналогично по предложению данной группы показателями компенсации служили гликемия натощак менее 6,1 ммоль/л и суточная аглюкозурия. При анализе полученных данных пациенты были разделены по признаку пола и реакции на лечение на 3 группы. Группу А образовали мужчины (6 человек), группу В — женщины в постменопаузе, у которых было достигнуто состояние компенсации (15 человек) и группу С — женщины в постменопаузе, лечение которых за указанный период времени не привело к достижению хорошего метаболического контроля диабета (4 человека).

Кровь для определения гормональных и метаболических параметров брали в 8—9 ч после 12-часового ночного голодания. Использовали следующие наборы для РИО: ДГА — набор совместного производства ГИПХ и НИИФ (Санкт-Петербург), К и Т — набор АО "Иммунотех" (Чехия), инсулин (ИРИ) — набор АО "Белорис".

Биохимические показатели (глюкоза и холестерин) определяли энзимологическим методом, β -липопротеиды — по методу М. Ледвиной. Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле, предложенной М. Dupan и соавт. [6]: глюкоза натощак (в ммоль/л) $\times$ ИРИ натощак (в мкЕД/мл) / 25. Для перехода от значений концентрации ИРИ по системе СИ (в ммоль/л) их делили на 7,175.

Обработку полученных данных проводили на ПЭВМ с использованием программы "Statgraphics" (версия 3). Все результаты представлены как $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ средняя ошибка). Статистический анализ выполнен с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Все обследованные были в возрасте старше 40 лет (табл. 1). По итогам наблюдения, больные группы С (с неудачей сахарпонижающей терапии) имели сравнительно более молодой возраст, чем пациентки группы В. Последние превосходили больных группы С и по величине индекса массы тела (ИМТ) ($p < 0,002$). Существенно, что при сборе анамнеза не было выявлено спонтанного снижения массы тела в период, предшествовавший постановке диагноза, во всех сравниваемых группах. Различий по величине коэффициента "окружность талии/окружность бедра" между группами В и С не найдено, а в группе А он был выше ($p < 0,002$ против группы С), что закономерно ожидалось в связи с известной склонностью мужчин к туловищному распределению жира.

На момент первичного обследования (табл. 2) все обследованные имели выраженную гипергликемию натощак, которая в группах А и В нивелировалась до эугликемического уровня в ходе лечения. В группе С не было достигнуто компенсации диабета. Что касается липидов крови, то, несмотря

Таблица 1

Возраст, пол и некоторые антропометрические показатели обследованных лиц

Группа обследованных	Число обследованных	Пол	Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	Коэффициент талия/бедра
А	6	М.	62,0 $\pm$ 3,03	28,3 $\pm$ 1,59	0,99 $\pm$ 0,02*
В	15	Ж.	63,5 $\pm$ 1,69	31,9 $\pm$ 1,23*	0,84 $\pm$ 0,07
С	4	Ж.	51,5 $\pm$ 6,42	22,5 $\pm$ 2,21*	0,81 $\pm$ 0,03*

* $p < 0,002$.

на нормолипидемию при оценке по уровню общего холестерина, обращает на себя внимание повышенное содержание β -липопротеидов в крови во всех исследованных группах. Данный показатель не снизился достоверно после проведенного курса терапии ни в одной из выделенных нами групп.

Индекс инсулинорезистентности до начала лечения был высоким во всех группах и заметно снизился в результате терапии, несмотря на различия в достижении состояния компенсации.

Как видно из раздела "Материалы и методы", в данной работе не определяли уровень гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), который, как хорошо известно, отражает колебания гликемии за период, приближающийся к длительности жизни эритроцита. Для целей нашей работы, как показали полученные результаты, рутинные методы определения компенсации тем не менее оказались достаточно информативными.

Пациенты групп А и В в отличие от лиц группы С на момент первичного обращения имели значительную базальную гиперинсулинемию, которая снижалась в процессе наблюдения (табл. 3). В группе С, несмотря на неудачу в достижении целей метаболического контроля, в результате лечения также наблюдалось снижение инсулинемии, причем до уровня нижней границы нормы. У одной женщины из данной группы в дальнейшем на фоне нарушения диеты был отмечен эпизод кетоза.

При исследовании содержания в крови стероидных гормонов (см. табл. 3) выявлено, что уровень ДГА у мужчин (группа А) до начала лечения был снижен по сравнению с возрастной нормой. Что касается другого надпочечникового стероида — К,

Таблица 2

Некоторые метаболические показатели до (а) и после (б) лечения у обследованных лиц

Группа обследованных	Глюкоза натощак, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	β -Липопротеиды, мг%	Индекс инсулинорезистентности, усл. ед.
А:				
а	9,44 $\pm$ 0,91**	5,28 $\pm$ 0,37	533,3 $\pm$ 56,9	5,78 $\pm$ 0,89***
б	5,32 $\pm$ 0,49**	4,52 $\pm$ 0,61	585,0 $\pm$ 45,1	3,30 $\pm$ 0,63***
В:				
а	8,36 $\pm$ 0,55**	5,59 $\pm$ 0,26	578,0 $\pm$ 46,3	4,83 $\pm$ 1,06***
б	5,31 $\pm$ 0,34**	5,79 $\pm$ 0,36	545,2 $\pm$ 33,8	2,47 $\pm$ 0,27***
С:				
а	11,80 $\pm$ 0,99*	5,55 $\pm$ 0,55	538,0 $\pm$ 78,1	3,48 $\pm$ 0,54*
б	8,18 $\pm$ 0,80*	4,50 $\pm$ 0,47	410,0 $\pm$ 40,2	1,70 $\pm$ 0,27*

* $p < 0,01$.

** $p < 0,001$.

*** $p < 0,05$.

Содержание ИРИ и стероидных гормонов в сыворотке крови обследованных больных до (а) и после (б) курса лечения

Группа обследованных	ДГА, нмоль/л	К, нмоль/л	Т, нмоль/л	ИРИ, пмоль/л
А:				
а	5,83 ± 1,29***	593,31 ± 129,90	5,28 ± 0,79*	150,80 ± 8,51*
б	9,46 ± 1,36***	474,20 ± 128,60	9,82 ± 0,91*	108,66 ± 6,73*
В:				
а	12,70 ± 1,53	570,17 ± 68,60	1,40 ± 0,21*	100,50 ± 7,42
б	14,99 ± 1,61	442,56 ± 60,77	0,68 ± 0,15*	89,32 ± 9,47
С:				
а	13,25 ± 1,72**	456,50 ± 192,50	0,45 ± 0,13	51,70 ± 9,20
б	6,23 ± 1,53**	417,25 ± 63,68	0,37 ± 0,18	37,25 ± 3,65

* $p < 0,01$.** $p < 0,02$.*** $p < 0,05$.

являющегося антагонистом ДГА по воздействию на иммунную систему и жирово-углеводный обмен [3, 11], то его содержание в крови в данной группе, напротив, в среднем превышало возрастную норму. После курса лечения по достижении компенсации наблюдалась нормализация соотношения данных стероидов, что выразилось в тенденции к снижению уровня К и в значительном увеличении уровня ДГА. Параллельно с этими изменениями в группе А отмечался достоверный прирост содержания Т в крови. Подобное увеличение в крови у мужчин уровня основного андрогена гонадного происхождения — Т на фоне достижения компенсации СД отмечали и другие авторы [1].

В группе женщин (В) до начала терапии также отмечалась тенденция к гиперкортизолемии и к повышенному уровню Т. Последнее, очевидно, объясняется известной способностью инсулина усиливать овариальный синтез андрогенов. В свою очередь Т у женщин способствует повышению секреции ДГА надпочечниками в ответ на стимуляцию кортикотропином [14], что может обуславливать достаточно высокий уровень ДГА, как в группе В в нашем примере. Аналогичные показатели концентрации ДГА в группе С, по-видимому, в большей степени обусловлены более молодым возрастом и соответственно меньшей длительностью менопаузы ($7,01 \pm 2,38$ года против $12,07 \pm 1,81$ года в группе В).

В группах А и В в момент верификации диагноза отмечалась негативная корреляция между уровнем ДГА и гликемией натощак ($r = -0,514$ и $r = -0,303$ соответственно), в то время как в группе С данное взаимоотношение было значительно ослаблено ($r = -0,098$). Напротив, между уровнями Т и глюкозы в крови при первичном обращении в группах А и С наблюдалась прямо пропорциональная зависимость ($r = +0,504$ и $r = +0,242$ соответственно). После лечения в группах А и С данная корреляция приобретала негативный характер ($r = -0,306$ и $r = -0,653$ соответственно).

Что касается корреляционных взаимоотношений ДГА и ИРИ, то в группах женщин (В и С) наблюдалась негативная корреляция ($r = -0,677$ и $r = -0,835$ соответственно) с последующей ее инверсией после лечения ($r = +0,169$ и $r = +0,309$ соответственно). Возможно, это объясняется влиянием инсулинемии на секрецию ДГА надпочечниками: повышающий эффект при низких концентрациях и понижающий эффект при высоких концентрациях [7]. У мужчин (группа А) отмечалась противоположная картина: позитивная корреляция до лече-

ния и негативная — после ($r = +0,584$ и $r = -0,115$ соответственно). Здесь уместно напомнить, что некоторые авторы находили гиперпролактинемию у мужчин при декомпенсации СД [1], которая может приводить к усилению секреции ДГА [15]. Состояние декомпенсации, обуславливая развитие инсулинорезистентности, в свою очередь может приводить к гиперинсулинемии при сохраненных компенсаторных возможностях островкового аппарата. Таким образом, возможны параллельные и взаимобусловленные изменения ДГА и ИРИ при участии общих посредников: в данном контексте таких, как декомпенсация диабета, инсулинорезистентность и гиперпролактинемия.

В процессе достижения компенсации и на фоне снижения уровня базальной инсулинемии в группе В отмечаются умеренный прирост содержания в крови ДГА и достоверное снижение концентрации Т ($p < 0,002$). Возможно, здесь также следует принимать во внимание способность Т снижать метаболический клиренс ИРИ и опосредовать увеличение последнего [5]. В группе С в процессе наблюдения на фоне отсутствия компенсации СД отмечалось заметное снижение содержания ДГА в крови. Можно допустить, что снижение индекса инсулинорезистентности в данной группе было обусловлено некоторым снижением уровня Т, который, как отмечалось выше, способен индуцировать у женщин состояние инсулинорезистентности [13].

В заключение можно отметить, что ранее имевшиеся сведения о благоприятном влиянии ДГА на чувствительность к ИРИ [4] и об обратной пропорциональной зависимости между концентрацией ДГА и гликемией у мужчин [8] дополняются представленными нами данными, из которых следует, что состояние декомпенсации СДII может вызывать снижение содержания надпочечниковых и гонадных андрогенов у мужчин и приводить к усугублению инсулинорезистентности и гипергликемии. У женщин аналогичные изменения в большей степени опосредованы модификацией ИРИ секреции Т.

Выводы

1. У больных СДII при нормализации уровня гликемии и снижении уровня гиперинсулинемии отмечается увеличение содержания в крови ДГА, что отражает нормализацию соотношения ДГА/К, которая мало зависит от пола обследованных лиц.

2. У женщин, больных СДII, при неэффективной терапии препаратами сульфаниламочевин в

сочетании с диетой отмечается значительное снижение уровня в крови ДГА.

3. При достижении компенсации СДII содержание Т изменяется разнонаправленно в зависимости от пола: у мужчин его концентрация увеличивается, у женщин, напротив, — снижается.

4. У женщин, больных СДII, взаимосвязь между концентрацией ДГА и ИРИ в крови определяется уровнем базальной инсулинемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворохобина Н. В. Функциональное состояние системы гипоталамус—гипофизонады у мужчин с различными эндокринными заболеваниями: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1998.
2. Один В. И. Нарушения жиро-углеводного обмена и надпочечниковые стероиды у лиц с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе и онкологических больных: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1994.
3. Один В. И., Порошина Т. Е., Цырлина Е. В., Берштейн Л. М. // Пробл. эндокринол. — 1996. — № 4. — С. 14—17.

4. Buffington C. K., Pourmotabbed G., Kitabchi A. E. // Amer. J. med. Sci. — 1993. — Vol. 306, N 5. — P. 320—324.
5. Buffington C. K., Kitabchi A. E. // Metabolism. — 1994. — Vol. 43, N 11. — P. 1367—1372.
6. Duncan M. H., Singh B. M., Carter G., Alaghband-Zaden J. // Lancet. — 1995. — Vol. 346, N 8. — P. 120—121.
7. Farah M. J., Givenos J. R., Kitabchi A. E. // J. clin. Endocr. — 1990. — Vol. 70, N 4. — P. 1075—1081.
8. Haffner S. M., Valdez R. A., Mykkanen L. et al. // Metabolism. — 1994. — Vol. 43, N 5. — P. 599—603.
9. Hamano K., Ajima M., Okazaki R., Totsuka Y. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. 1. — P. A293.
10. Loviselli A., Pisanu P., Cossu E. et al. // Minerva endocr. — 1994. — Vol. 19, N 3. — P. 113—119.
11. May M., Holmes E., Rogers W., Foth M. // Life Sci. — 1990. — Vol. 46, N 22. — P. 1627—1631.
12. Nestler J. E., Clore J. N., Strauss J. E., Blackard W. G. // J. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 64, N 1. — P. 180—184.
13. Polderman K. H., Gooren L. J., Ascherman H. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 79, N 1. — P. 265—267.
14. Polderman K. H., Gooren L. J., van der Veen E. A. // Clin. Endocr. — 1994. — Vol. 40, N 5. — P. 595—601.
15. Vermeulen A., Audo S. // Ibid. — 1978. — Vol. 25, N 8. — P. 295—303.

Поступила 21.12.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 615.355.03:616.12-02:616.379-008.64

В. А. Галенок, Т. В. Озерная, Ю. Ю. Ясюлюнас, Л. М. Потанина

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Кафедра внутренних болезней (зав. — проф. В. А. Галенок) педиатрического факультета Новосибирского медицинского института; отделение ультразвуковой и функциональной диагностики (зав. — канд. мед. наук И. А. Волкова) Новосибирского областного диагностического центра

Исследовали целесообразность применения капотена для профилактики и лечения диабетической миокардиодистрофии (ДМД). Проведен двухмесячный курс терапии капотеном по 12,5 мг 2 раза в сутки в группе из 20 больных инсулинзависимым сахарным диабетом в возрасте от 12 до 18 лет с различными сроками заболевания без клинических признаков сердечной недостаточности, но имеющих изменения на эхокардиограмме, характерные для ДМД. 8 больных получили 3 аналогичных курса лечения с интервалом в 6 мес. У пациентов исследовали важнейшие параметры гемодинамики методом эхолакации и толерантность к нагрузке при помощи велоэргометрии.

Полученные данные свидетельствуют о полезности терапии капотеном больных с ДМД, особенно проведения повторных курсов лечения на фоне возможно более полной компенсации углеводного обмена. По сравнению с больными, не получавшими капотен, улучшаются показатели фазы диастолы, возрастают сократительная способность миокарда и толерантность к физической нагрузке. Капотен не требует изменения инсулинотерапии.

Capotene is an effective drug for preventing and treating diabetic myocardiodystrophy. A two-month capotene therapy (12.5 mg daily) was carried out in 20 patients with IDDM aged 12-18 years with disease of different duration without clinical signs of cardiac insufficiency, with echocardiographic changes typical of diabetic myocardiodystrophy. Eight patients were administered 3 similar courses with 6-month intervals. The major hemodynamic parameters were investigated by echolocation, and exercise tolerance was evaluated by bicycle ergometry. The data indicate the efficacy of capotene therapy in patients with diabetic myocardiodystrophy, particularly of repeated courses, carried out under conditions of compensated carbohydrate metabolism. The diastolic parameters improved in comparison with those in patients administered no capotene; myocardial contractility and exercise tolerance increased. Capotene therapy did not involve changes in insulin protocols.

Кардиальная патология, проявляющаяся у больных сахарным диабетом ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией, автономной нейропатией и кардиопатией (ВОЗ, 1987), остается одной из основных причин инвалидизации и смертности [1]. Понятие диабетической кардиомиопатии, или диабетической миокардиодистрофии (ДМД), было введено для определения специфического, обусловленного сахарным диабетом повреждения миокарда, не зависящего от других причин — гипертензии, ишемии, поражения кла-

панов сердца [10]. ДМД, возникающая чаще у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), ведет к нарушению функций левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. Поскольку раннее выявление и лечение ДМД является важным звеном профилактики возможной ИБС и сердечной недостаточности, а клинические проявления этой патологии сердца весьма скудны и неспецифичны, особенно на начальных стадиях развития, большую роль в диагностике играют инструментальные методы исследования, среди кото-