

На правах рукописи

НОВИКОВА
Мария Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И ЕГО КОРРЕКЦИИ НА
ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**

14.01.29 - нефрология

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО Московская Медицинская Академия имени
И.М.Сеченова и ФГУ Эндокринологический научный центр
Росмедтехнологий

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Шилов Евгений Михайлович

доктор медицинских наук, профессор
Калинченко Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Николаев Алексей Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор
Петунина Нина Александровна

Ведущее учреждение:

Московский областной научно-
исследовательский клинический институт
имени М.Ф.Владимирского

Защита состоится « » _____ 2010 года в _____ часов
на заседании диссертационного совета Д.208.040.05 в Московской медицинской
академии имени И.М.Сеченова по адресу: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д.8,
стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ММА
имени И.М.Сеченова по адресу: 117998, Москва, Нахимовский проспект, 49.

Автореферат разослан « » _____ 2010 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д.208.040.05

доктор медицинских наук, профессор

Волчкова Елена Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хроническая болезнь почек (ХБП) признана одной из важнейших общемировых проблем общественного здоровья. По данным Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII; 1988-1994) 19 миллионов взрослых американцев имеют ХБП [Ford E.S. et al, 2002] и, ожидается, что к 2030 году более 2 млн. человек в США будут нуждаться в диализе или трансплантации почки [Lesley A. et al, 2006]. Важность проблемы ХБП обусловлена не только развитием терминальной почечной недостаточности, но в первую очередь - высоким риском неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых осложнений [Мухин Н.А., 2003; Best P. et al, 2003]. Распространенность заболеваний, при которых развивается ХБП увеличивается. Прежде всего это касается болезней метаболизма – СД 2 типа и ожирения, которые признаны неинфекционными эпидемиями [Coresh J. et al, 2003; Wahba I.M. et al, 2007] и являются компонентами метаболического синдрома (МС). В крупных исследованиях показана тесная ассоциация между ХБП и МС [Modification of Diet in Renal Disease Study, Hunsicker L.G., 1997; Muntner P., 2000; Palaniappan L. et al, 2003], связь между инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией и риском развития ХБП, и сделано предположение о том, что терапия, направленная на снижение инсулинорезистентности может снижать риск и прогрессирование ХБП [Chen J. et al, 2004].

Вместе с тем данные последних лет показали, что снижение уровня тестостерона связано с развитием инсулинорезистентности [Tibblin G. et al, 1996; Haffner S.M. et al, 1996], является независимым фактором риска ожирения и СД2 [Stellato R.K. et al, 2000] и выявили четкую отрицательную связь между уровнями тестостерона и инсулина [Simon et al. 1997]. Так же было продемонстрировано, что коррекция андрогенного дефицита - биохимического синдрома, обусловленного возрастным снижением уровня тестостерона в крови, положительно влияет на центральный механизм МС – инсулинорезистентность

[Кароор D. et al, 2006; Boyanov M.A. et al, 2003] и его главный показатель – абдоминальное ожирение [Freude S. et al. 2006].

Учитывая высокую распространенность МС среди мужчин [Hu et al, 2004], его связь с андрогенным дефицитом [Laaksonen et al, 2004] и ассоциацию между ХБП и МС [Hoehner S.M. et al, 2002; Kurella M. et al, 2005], представляется актуальным изучение роли андрогенного дефицита в патогенезе поражения почек, развивающегося при метаболическом синдроме.

Цель работы

Изучить влияние андрогенного дефицита и его коррекции на развитие поражения почек у мужчин с метаболическим синдромом.

Задачи работы

1. Определить распространенность признаков поражения почек (нарушение скорости клубочковой фильтрации, альбуминурию) у мужчин с андрогенным дефицитом и МС.
2. Определить связь уровня тестостерона со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и факторами риска развития нефропатии (абдоминальным ожирением, гипергликемией, артериальной гипертензией, дислипидемией) у мужчин с андрогенным дефицитом и МС.
3. Оценить влияние коррекции андрогенного дефицита на признаки поражения почек (нарушение СКФ, альбуминурию).
4. Оценить влияние коррекции андрогенного дефицита на факторы риска развития нефропатии.

Научная новизна результатов

Впервые у мужчин с метаболическим синдромом проведено исследование по изучению влияния андрогенного дефицита и его коррекции препаратом тестостерона (Небидо) на функцию почек и течение нефропатии, а так же факторы риска развития и прогрессирования поражения почек.

Практическая значимость

Результаты работы служат основой для разработки дополнительных диагностических алгоритмов с включением гормонального обследования, а также расширения подходов к терапии ХБП у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом.

Реализация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний имени Е.М.Тареева ГОУ ВПО ММА имени И.М.Сеченова (директор клиники, заведующий кафедрой – академик РАМН, профессор Н.А.Мухин), а также используются в учебном процессе кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ ГОУ ВПО ММА имени И.М.Сеченова.

Апробация диссертации

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры нефрологии и гемодиализа ФППОВ, кафедры терапии и профессиональных заболеваний МПФ ГОУ ВПО ММА имени И.М.Сеченова, отделения андрологии и урологии ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, отдела нефрологии НИЦ ГОУ ВПО ММА имени И.М.Сеченова (протокол № 7 от 24.09.2009г). Материалы диссертации доложены на Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной нефрологии» (Москва, 2007г.), III Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2008г), IV Всероссийском конгрессе «Мужское здоровье» (Москва, 2008г), Международной научно-практической конференции «Фундаментальные проблемы современной нефроурологии» (Саратов, 2009 г).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Поражение почек (проявляющееся альбуминурией и снижением СКФ менее 90 мл/мин/1,73м²) выявляется приблизительно у 1/3 мужчин с МС и в своем развитии проходит ряд последовательных стадий: гиперфльтрации, нормофльтрации и ХПН, с параллельным нарастанием альбуминурии. Гиперфльтрация - самый ранний признак поражения почек у мужчин с МС, фактор риска развития ХПН.
2. Гиперфльтрация связана с основными компонентами МС (абдоминальным ожирением, АГ, дислипидемией) и его центральным механизмом - инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией, является фактором риска развития альбуминурии.
3. Низкий уровень тестостерона ассоциирован с комплексом гормональных и метаболических нарушений, характерных для МС, и в свою очередь связанных с гиперфльтрацией.
4. Коррекция андрогенного дефицита препаратом тестостерона уменьшает выраженность проявлений МС (абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, АГ, уровней ТГ, лептина, сниженных ЛПВП), что приводит к снижению гиперфльтрации – начальной стадии развития ХБП и альбуминурии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 99 страницах, включает в себя введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу результатов собственного исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 166 наименований (30 работ отечественных и 136 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 12 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование, проведенное на базе ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (директор – Академик РАН и РАМН, профессор И.И.Дедов) в отделении андрологии и урологии, были включены 76 мужчин с андрогенным дефицитом (уровень общего тестостерона < 11 нмоль/л) и метаболическим синдромом, установленным согласно диагностическим критериям МС Международной диабетической Федерации (IDF, 2005), в возрасте от 33 до 69 лет (средний возраст - $52,2 \pm 9,8$ лет).

Критериями исключения из исследования были: уровень СКФ < 30 мл/мин (ХБП-5стадии); наличие первичных хронических заболеваний почек (хронического гломерулонефрита или поражение почек при системных заболеваниях); тяжёлая печёночная недостаточность; острый инфаркт миокарда и/или нарушение мозгового кровообращения, перенесенные менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; наличие заболеваний, являющихся противопоказанием к назначению заместительной гормональной терапии – рак предстательной железы, рак молочной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с выраженными признаками инфравезикальной обструкции.

Все пациенты были обследованы по единому плану, который предусматривал 3 визита (первичное обследование, через 18 недель и 30 недель) и включал:

- физическое исследование - жалобы и анамнез заболевания, включая проводимую терапию, антропометрические данные - рост, вес, окружность талии (ОТ), расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), измерение АД;
- лабораторные исследования - клинический (Нв, НСТ, эритроциты), биохимический (креатинин, глюкоза, ТГ, ХС, ЛПВП, ЛПНП, АЛТ, АСТ), гормональный (Тс, ЛГ, ГСПС, Лп, ИРИ, ПСА) анализы крови и определение соотношения альбумина/креатинина (АЛБ/КРЕ) в утренней моче;

- инструментальное исследование - трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы;
- расчетные методы исследования - определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта двумя способами - без коррекции (СКФк-г) и с коррекцией (СКФст) на стандартную поверхность тела - 1,73 м².

$$C_{cr} = \text{СКФк-г} = [(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}] / (72 \times S_{cr}) \text{ мл/мин, где}$$

C_{cr} – клиренс креатинина – мл/мин, возраст – годы, вес – кг, S_{cr} – концентрация креатинина в плазме крови – мг/дл.

$$\text{СКФст} = [(C_{cr}) \times 1,73] / \text{BSA} \text{ мл/мин/1,73м}^2, \text{ где}$$

BSA (body surface area) - площадь поверхности тела, $\text{BSA} = 0,007184 \times \text{вес}^{0,425} \times \text{рост}^{0,725}$ м², (вес-кг, рост-см).

Для расчета инсулинорезистентности (ИР) определяли индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment – НОМА) по формуле разработанной D. Matthews:

$$\text{НОМА} = [\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5.$$

После обследования и включения в исследование, пациенты были рандомизированы на 2 группы: контрольную (n=38) - без препарата тестостерона и основную (n=38) - получавшую внутримышечные инъекции пролонгированным препаратом тестостерона ундеcanoата по 1000мг (Небидо[®], Bayer Shering Pharma AG, Германия). На момент включения в исследование группы были сопоставимы по основным оцениваемым показателям и сопутствующей терапии (таблица 5 на странице 17). Учитывая цели и задачи проводимого исследования, также были выделены подгруппы пациентов, разделенные по возрасту (молодую - 30-50лет, среднюю - 50-60лет и старшую - 60-70лет) и уровню СКФ (выделяли повышенную, нормальную и сниженную СКФ, которые обозначали в соответствии с определениями, принятыми в клинической эпидемиологии, как гиперфильтрацию, нормофильтрацию и гипофильтрацию) (таблица 1).

Таблица 1. Градации уровней СКФ

подгруппы	СКФ (мл/мин)	СКФ (мл/мин/1,73м2)
гиперфльтрация	> 120	> 110
нормофльтрация	120-80	110-90
гипофльтрация	< 80	< 90

Всего было проведено 3 инъекции тестостерона ундеcanoата (согласно рекомендациям по применению препарата, интервал между 1-й и 2-й инъекциями составил 6 недель, перед 3-й - 12 недель) в сочетании с мерами по изменению образа жизни – все пациенты получали устные и письменные рекомендации по усилению физической активности и диете.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы. Для выявления связей между различными показателями применялся корреляционный анализ, методы логистической и множественной линейной регрессии.

Проведенное исследование одобрено этическим комитетом ММА им. И.М.Сеченова (протокол № 04-07 от 12.04.07г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность признаков поражения почек у мужчин с МС и андрогенным дефицитом

В общей группе мужчин основной диагностический признак МС – абдоминальное ожирение присутствовал у всех- 100% (n=76) больных, далее следовали общее ожирение - 71% (n=54), артериальная гипертензия – АГ

(повышение АД>130/ 85 мм.рт.ст. - 62% (n=47), липидные нарушения (повышение уровня триглицеридов – ТГ > 1,7ммоль/л – 58% (n=44), повышение ЛПНП >3,37 ммоль/л – 56% (n=42), гиперхолестеринемия – ХС >5,2 ммоль/л - 54% (n=41), снижение ЛПВП<1,03ммоль/л - 39% (n=30), гипергликемия (глюкоза плазмы > 5,6ммоль/л) – 53% (n=40) больных. Среди других исследуемых признаков у мужчин были: курение – 22% (n=17), СД2 - 15% (n=11) и мочекаменная болезнь – 5% (n=4) больных. Поскольку СД2 встречался достаточно редко (15% случаев), основную роль в развитии поражения почек в этой группе больных занимали другие метаболические факторы.

Среди трех возрастных групп самые высокие показатели веса, ИМТ, СКФ, уровня лептина были в группе молодых мужчин. Самые высокие показатели глюкозы и альбуминурии - у мужчин старшего возраста (таблица 2).

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели мужчин с андрогенным дефицитом и МС, в трех возрастных группах

Показатели	Возрастная группа			Р
	Молодая (30-50лет)	Средняя (50-60лет)	Старшая (60-70лет)	
Число больных	28	32	16	
Возраст, лет	42,5±4,8	55,1±2,7	65,8± 2,4	0,00
Вес, кг	117,9±26,3	105,6±19,0	99,7±19,8	0,00
ИМТ, кг/м²	35,8±6,5	33,1±7,4	31,0±8,1	0,01
ОТ, см	118,3±15,2	113,8±11,7	112,8±13,0	0,1
САД, мм.рт.ст	135,5±17,3	138,7±15,5	137,1±14,2	0,6
ДАД, мм.рт.ст	89,2±10,4	92,5±16,4	89,8±13,6	0,5
Тс общий, нмоль/л	7,8±3,9	9,7±5,6	7,9±4,2	0,08
Тс свободный, пмоль/л	162,1±65,0	162,5±84,2	136,8±69,2	0,3
Лептин, нг/мл	35,2±31,1	22,5±20,3	17,8±18,0	0,02
Инсулин, мЕД/мл	26,9±30,0	24,1±20,2	15,3±9,7	0,2
НОМА-IR	6,7±6,5	6,8±5,4	4,9±3,8	0,4

ТГ, ммоль/л	2,6±2,1	2,0±1,1	1,9±0,8	0,08
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,3	1,3±0,6	0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,6±1,04	3,8±1,1	3,9±0,9	0,6
Глк, ммоль/л	5,6±1,2	6,6±2,1	6,7±1,8	0,00
СКФ _{ст} , мл/мин/1,73м ²	120,6±28,3	96,9±19,4	79,4±22,3	0,00
СКФ _{к-г} , мл/мин	171,5±52,1	127,8±31,0	103,5±35,0	0,00
АЛБ/КРЕ, мг/ммоль	1,3±2,0	1,3±1,6	5,2±12,3	0,00

Диагностически значимый уровень альбуминурии (АУ) (соотношение АЛБ/КРЕ в моче >2,5мг/ммоль) выявлен у 15% (n=18) мужчин, причем выявление (распространенность) АУ нарастала по мере снижения СКФ, достигая 80% в группе со СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² (рисунок 1). Корреляция между СКФ и АУ подтверждает данные литературы, рассматривающие АУ, как объективный показатель ухудшения фильтрационной функции почек [Nordic diltiazem study, Farbom P, 2008; Мухин Н.А., 2009].

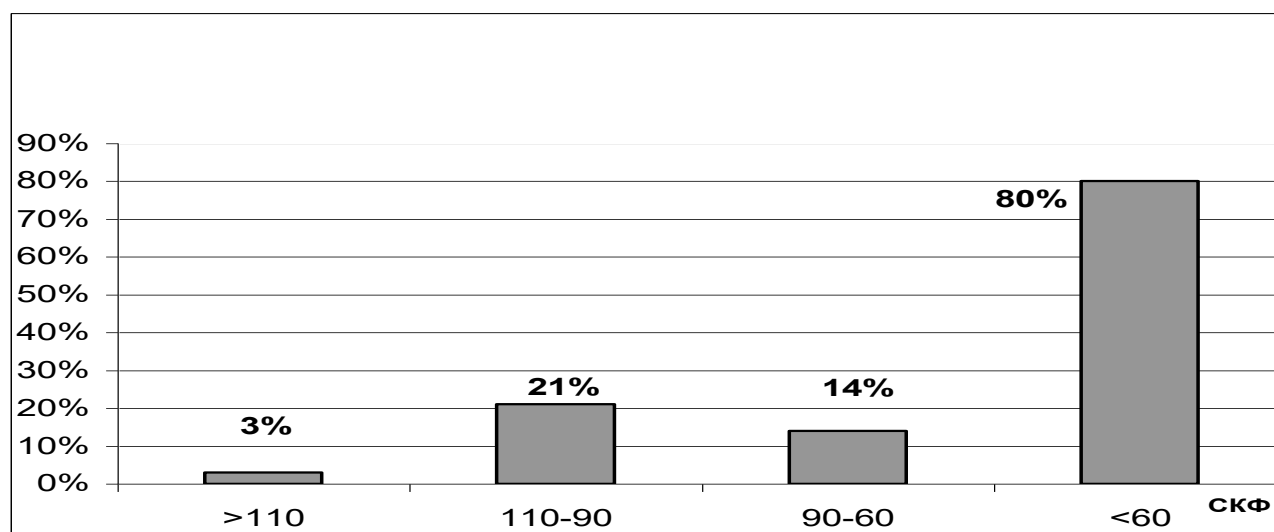


Рисунок 1. Частота встречаемости альбуминурии в зависимости от уровня СКФ (мл/мин/1,73м²) у мужчин с МС и андрогенным дефицитом.

Третья стадия ХБП выявлена у 5% (n=4) мужчин, все из которых относились к старшей возрастной группе. В каждой из трех возрастных групп,

независимо от метода расчета СКФ, были выявлены отклонения от нормы (90-110 мл/мин/1,73м²), как в сторону увеличения, так и снижения (таблица 3).

Таблица 3. Распределение уровней СКФ в трех возрастных группах мужчин с МС и андрогенным дефицитом.

СКФ (мл/мин/1,73м ²)	Возраст, годы		
	30-50 (n=28)	50-60 (n=28)	60-70 (n=28)
> 110	61%	16%	10%
90-110	29%	49%	9%
90-60	10%	35%	56%
< 60	0%	0%	25%
Итого:	100%	100%	100%

Причем, при переходе от более молодой возрастной группы к более старшей, уменьшалось число больных с повышенной и возрастало число больных со сниженной СКФ. Эта тенденция просматривалась независимо от наличия или отсутствия коррекции расчетной СКФ на поверхность тела. Однако, при отсутствии коррекции на поверхность тела, распространенность гиперфилтрации (ГФ) в общей группе больных оказывалась почти в 2 раза выше (рисунок 2).

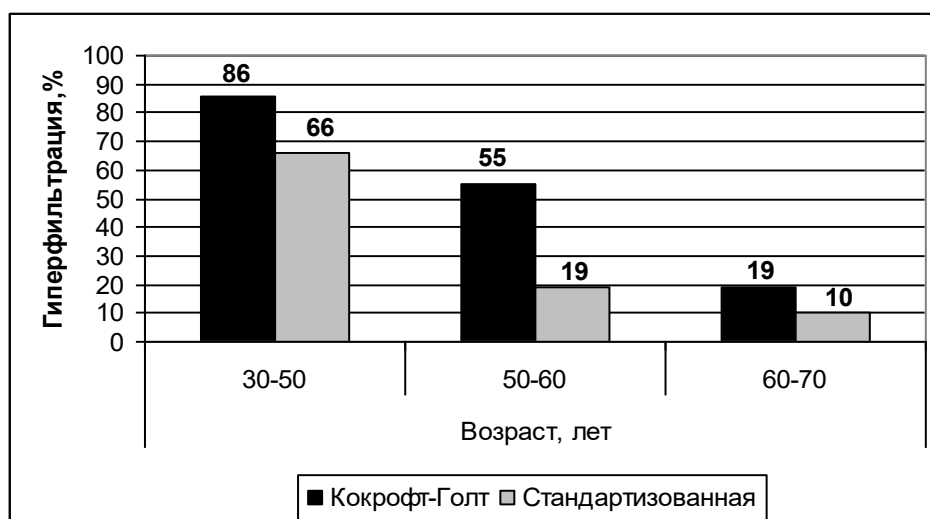


Рисунок 2. Распространенность ГФ в трех возрастных группах в зависимости от метода расчета СКФ - с коррекцией (СКФст) и без коррекции (СКФк-г) на стандартную поверхность тела.

Проведенный анализ множественной линейной регрессии показал, что окружность талии (основной диагностический признак МС) помимо возраста является независимым фактором, ассоциированным со СКФ.

Таким образом, преобладание ГФ в молодой возрастной группе предшествует развитию ХБП в старшей возрастной группе и может отражать динамику почечного поражения, вызванного МС. Полученные в нашем исследовании данные находят подтверждение в работах других авторов, которые рассматривают ГФ не только как универсальный механизм поражения почек различной этиологии [Кутырина И.М., 2000], но и как ранний признак развития хронической болезни почек у пациентов с высоким метаболическим риском [Tomaszewski M. et al, 2007; Tantravahi J.R. et al, 2007].

Связь уровня тестостерона со СКФ и факторами риска развития нефропатии

В группе ГФ, состоящей в основном из молодых мужчин, отмечались наибольшие значения веса, ИМТ, ОТ, индекса НОМА (показатель инсулинорезистентности), уровня инсулина, и наименьший уровень ЛПВП (таблица 4).

Таблица 4. Распределение факторов риска поражения почек в зависимости от уровня СКФст (мл/мин/1,73м²)

Показатели	Группа			Р
	Гиперфильтрации СКФст>110	Нормофильтрации СКФст-110-90	Гипофильтрации СКФст<90	
Возраст, годы	46,6±8,7	52,9±5,6	60,0±7,0	0,00
Вес, кг	117,2±24,5	104,0±16,6	97,8±15,2	0,00
ИМТ, кг/м²	35,9±6,7	32,5±3,9	31,7±4,6	0,00
ОТ, см	121,3±16,6	112,4±10,7	110,1±9,9	0,00
НОМА	9,2±7,8	6,8±6,5	4,5±3,0	0,02

САД, мм.рт.ст	140,9±21,3	138,0±12,5	136,5±14,5	0,5
ДАД, мм.рт.ст	92±10,4	88,8±9,2	88,9±9,1	0,3
ТГ, ммоль/л	2,45±2,0	1,9±0,9	1,9±0,9	0,3
ЛПВП , ммоль/л	1,0±0,2	1,19±0,32	1,25±0,34	0,03
ЛПНП, ммоль/л	4,0±1,0	4,0±0,8	3,7±1,2	0,4
Холестерин, ммоль/л	5,4±1,1	5,8±1,1	5,6±1,2	0,5
Глк, ммоль/л	5,79±1,37	6,83±2,14	6,21±1,58	0,1
Общ.тестостерон, нмоль/л	8,66±4,95	10,46±5,2	8,7±4,69	0,3
Св.тестостерон, пмоль/л	149,83±74,0	169,85±58,86	157,66±90,99	0,6
Инсулин , мЕД/мл	37,5±39,6	22,0±16,3	16,6±10,9	0,01
Лептин, нг/мл	31,3±22,5	25,2±33,1	22,0±23,6	0,4
АЛБ/КРЕ, мг/ммоль	0,9±1,0	1,5±1,7	4,6±11,2	0,1

С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа выявлена связь между ГФ и наличием инсулинорезистентности/гиперинсулинемии - патогенетической основой МС, которую в настоящее время считают индуцирующим фактором повышения клиренса креатинина и будущего развития ХБП [Porrini Esteban, 2009], и его основными диагностическими компонентами – окружностью талии, сниженным уровнем ЛПВП, артериальной гипертензией. Кроме этого признаком, связанным с гиперфилтрацией была альбуминурия, которую можно рассматривать и как маркер поражения почек, и как фактор риска прогрессирования нефропатии [Сагинова Е.А., 2005; Wang T.J., 2005; Sung K.S., 2008] (рисунок 2).

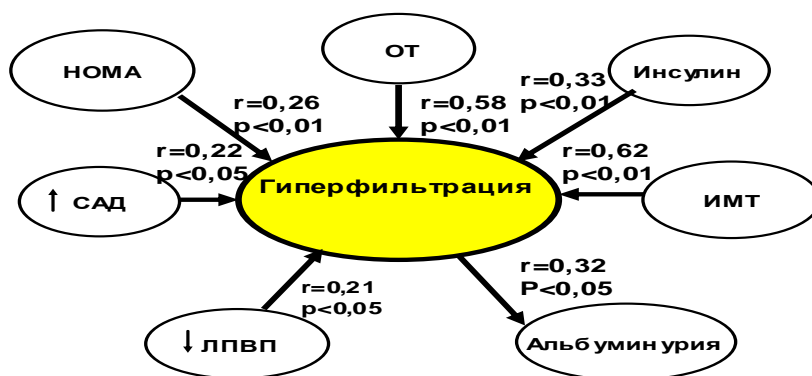


Рисунок 2. Факторы, связанные с гиперфилтрацией.

Хотя многофакторный регрессионный анализ не выявил прямой связи СКФ (гиперфилтрации) с уровнем тестостерона, уровень тестостерона оказался ассоциирован с основным компонентом МС – абдоминальным ожирением, а также с гипертриглицеридемией и ведущими гормональными нарушениями (инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией и гиперлептинемией), которые в свою очередь коррелировали с повышением уровня СКФ. Дополнительными факторами риска ГФ оказались также повышение холестерина и курение (рисунок 3).

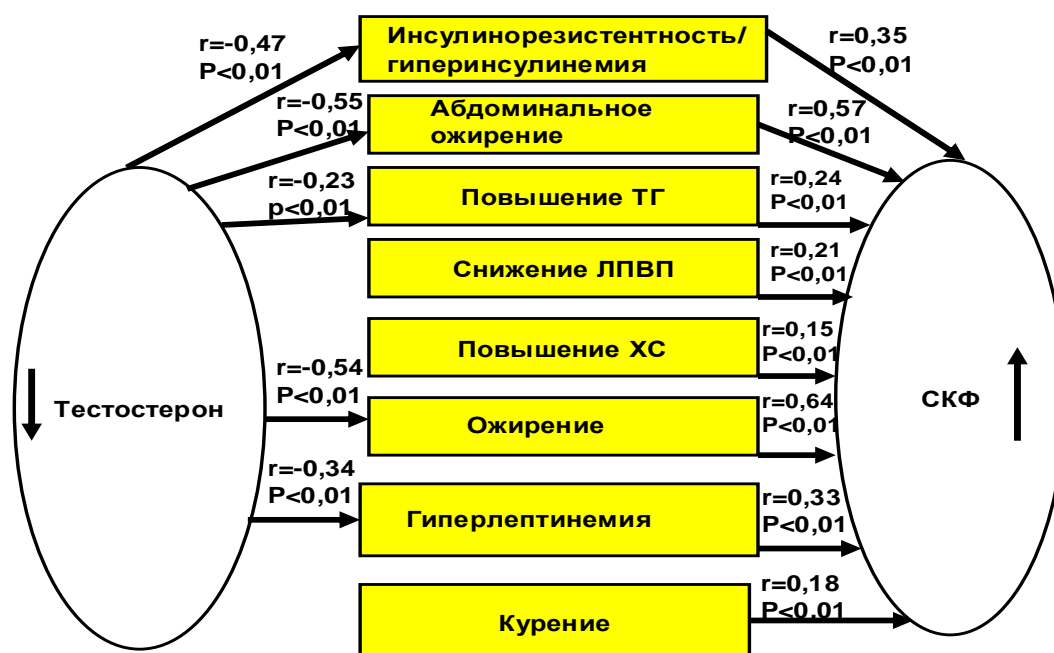


Рисунок 3. Связь уровня тестостерона и СКФ с компонентами Метаболического синдрома и другими факторами риска развития ХБП.

Опубликованы аналогичные данные о связи дефицита тестостерона с инсулинорезистентностью [Kupelian V. et al, 2006; Selvin E. et al, 2007], абдоминальным ожирением [Svartberg J., 2004], гиперлептинемией [Lambert C.P. et al, 2003], нарушением липидного обмена [Stanworth R.D. et al, 2007; Whitsel E.A., 2001], так же обсуждается возможность лечения препаратами тестостерона мужчин с сочетанием МС и андрогенного дефицита [Kapoor D. et al, 2006; Boyanov M.A., 2003; Malkin C.J. et al, 2004].

Влияние коррекции андрогенного дефицита на признаки поражения почек и факторы риска развития нефропатии у мужчин с МС и андрогенным дефицитом

При оценке влияния терапии препаратом тестостерона (Небидо) на функцию и факторы риска поражения почек, учитывали динамику значений: СКФ (ст. и к-г), веса, ИМТ, ОТ (основной диагностический признак МС), НОМА, инсулина, лептина, САД, ДАД, АЛБ/КРЕ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, ХС. На момент включения в исследование группы (основная и контрольная) были полностью сопоставимы по основным оцениваемым прогностическим показателям (за исключением уровня ЛПВП) и сопутствующей терапии, включающей и-АПФ/БРА, статины и метформин (таблица 5).

Таблица 5. Клиническая характеристика основной и контрольной групп мужчин с МС и андрогенным дефицитом

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	P
количество	38	38	
Возраст, годы	52,4±10,1	52,7±8,1	0,8
Курение	23,3%	28,6%	0,6
СД2	23,5%	13,9%	0,3
и-АПФ/БРА	45,7%	33,3%	0,2
Статины	14,3%	5,6%	0,2

Метформин	17,1%	13,9%	0,7
Вес, кг	107,8±19,4	105,9±21,1	0,6
ИМТ, кг/м ²	34,1±5,3	32,4 ±7,9	0,2
ОТ, см	116±14,0	113,5±13,8	0,4
НОМА-IR	9,3±10,7	6,3±5,6	0,1
САД, мм.рт.ст	138,5±19,8	136,0±14,5	0,5
ДАД, мм.рт.ст	89,1±9,8	88,5±9,6	0,7
ТГ, ммоль/л	2,3±1,7	2,2±1,8	0,7
ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,9	3,6±1,0	0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,2	1,2±0,3	0,01
Холестерин, ммоль/л	5,4±1,1	5,6±1,1	0,4
ГЛК, ммоль/л	6,4±3,0	6,3±1,4	0,7
Тестостерон, нмоль/л	7,8±4,0	9,4±6,6	0,2
Св. Тестостерон, пмоль/л	150,1±63,6	147,1±91,8	0,8
Лептин, нг/мл	29,2±23,8	27,9±30,9	0,8
Инсулин, мЕД/мл	33,7±35,6	22,4±18,6	0,1
СКФст, мл/мин/1,73м ²	102,7±30,9	103,6±24,7	0,8
СКФк-г, мл/мин	139,4±51,5	138,2±42,8	0,9
АЛБ/КРЕ, мг/ммоль	2,6 ±4,0	2,8±9,7	0,8

Через 30 недель после начала лечения тестостероном (3-й инъекции Небидо) статистически значимые различия были получены по уровню СКФ (-8%, p=0,01), альбуминурии (-15%, p=0,02) и следующим исследуемым показателям: ОТ (-3%, p=0,03), НОМА (-28%, p=0,03), ДАД (-6%, p=0,04), ЛПВП (+20%, p=0,04), лептину (-39%, p=0,02) тестостерону общему (+81%, p=0,00) и свободному (+118%, p=0,00). Также имелась тенденция к различию по уровням ТГ (-22%, p=0,06) и САД (-5%, p=0,09) (рисунок 4).

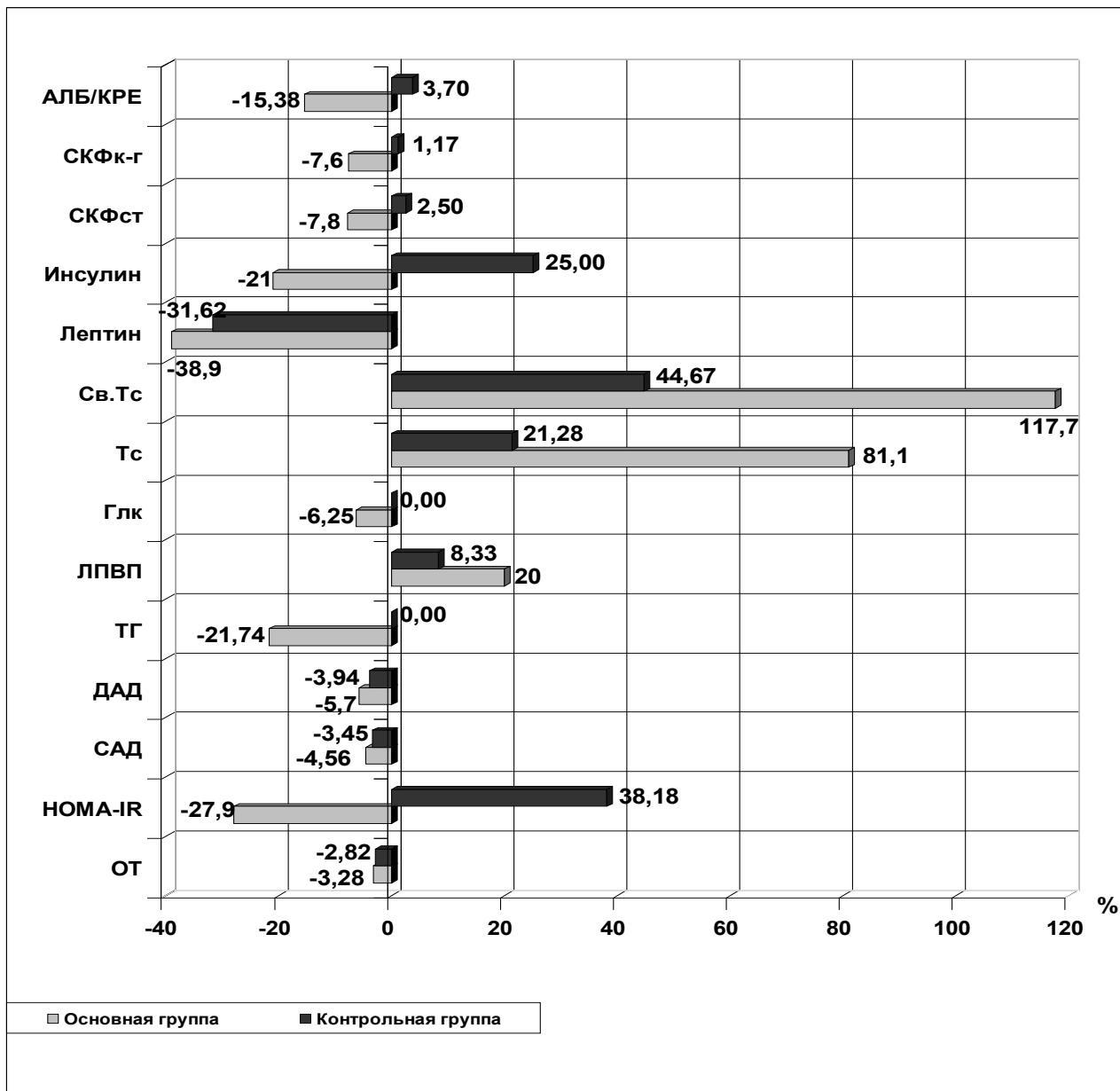


Рисунок 4. Динамика исследуемых показателей в основной и контрольной группах через 30 недель после начала терапии препаратом тестостерона (Небидо).

В контрольной группе отмечено достоверное уменьшение ОТ (-2,8%, $p=0,04$) и уровня лептина (-32%, $p=0,03$), что подтверждает значение образа жизни (физической активности, диеты) в борьбе с ожирением, однако, в отношении других исследуемых показателей, значимой динамики отмечено не было. Полученный результат показывает важное комплексное значение (снижение НОМА, ОТ, САД, ДАД, ТГ, рост ЛПВП) коррекции андрогенного дефицита в лечении мужчин с МС.

При оценке влияния тестостерона на функцию почек, установлено, что через 30 недель после начала терапии распространенность ГФ в группе мужчин, получавших препарат тестостерона (Небидо), снизилась на 26%, в то время как в контрольной - выросла на 44% ($p=0,04$) (рисунок 5).

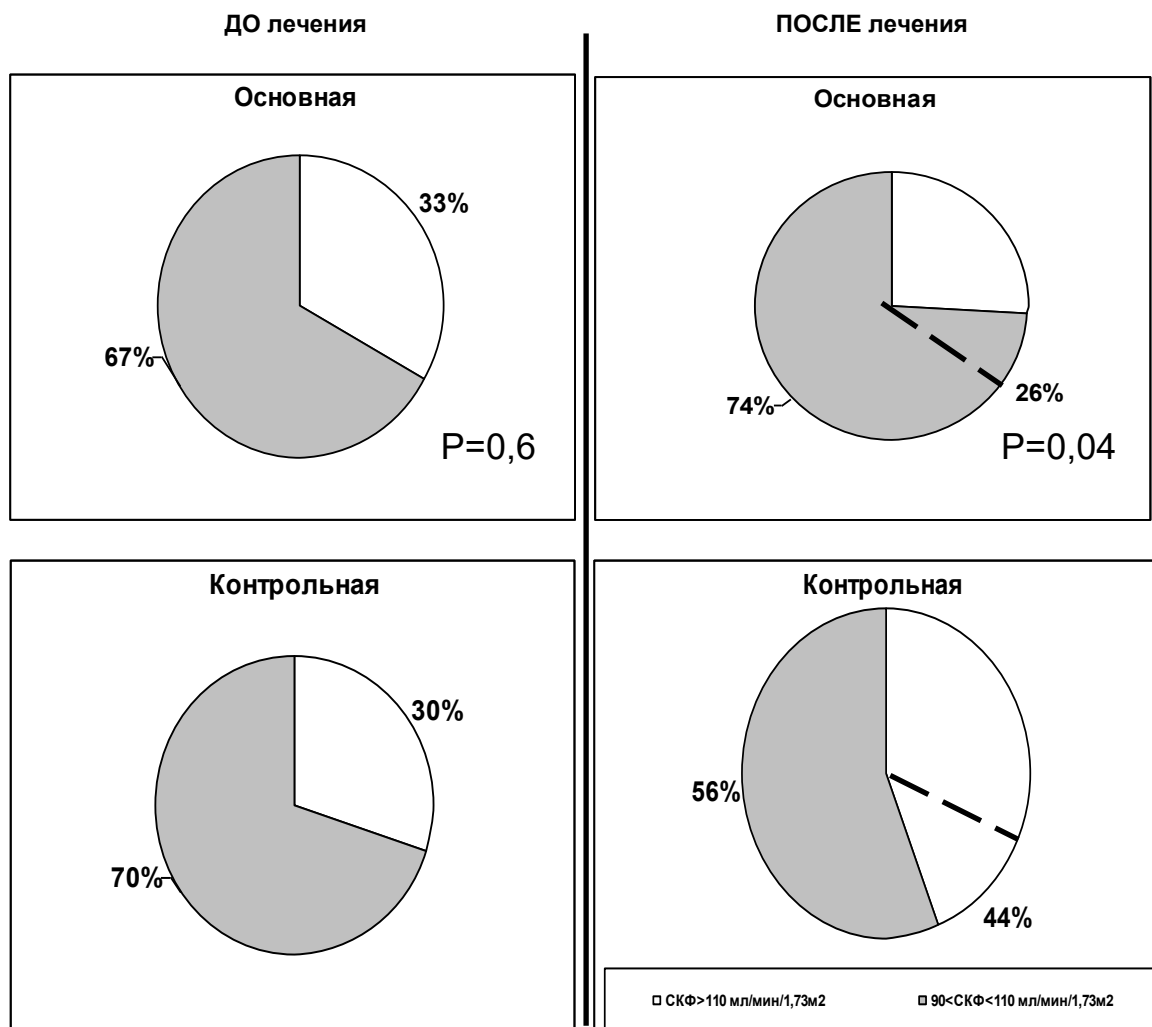


Рисунок 5. Динамика значений СКФст в основной и контрольной группах на фоне лечения Небидо.

Таким образом, терапия препаратом тестостерона (Небидо) позволяет корректировать состояние гиперфльтрации у мужчин с МС и андрогенным дефицитом и, возможно, снижает риск развития в дальнейшем ХБП.

Контроль за безопасностью проводимой коррекции андрогенного дефицита

Безопасность терапии препаратом тестостерона (Небидо) у мужчин контролировали по показателям, рекомендованным Европейской ассоциацией урологов, и Международным обществом по изучению проблем старения мужчин: уровням НСТ, Нб, эритроцитов, АЛТ, АСТ, билирубина и состоянию предстательной железы (tPSA и УЗИ) в динамике.

Хотя, после коррекции андрогенного дефицита отмечены достоверные различия по уровням НСТ, Нб, эритроцитов, креатинина, СКФ(ст. и к-г) и tPSA, средние значения этих показателей оставались в пределах допустимых границ. В контрольной группе не отмечено динамики этих показателей (таблица 7).

Таблица 7. Динамика показателей безопасности терапии препаратом тестостерона (Небидо)

Показатели	Опытная группа		P	Контрольная группа		P
	до	после		до	после	
НСТ, %	46,6±4,3	49,7±4,3	0,0	45,3±3,2	45,4±3,1	0,8
Нб, г/л	155,7±15,4	165,3±15,2	0,0	150,7±12,7	150,5±16,	0,9
Эритроциты, 10⁶/мм³	5,0±0,4	5,3±0,5	0,0	6,3±7,2	5,0±0,4	0,3
Тромбоциты, 10³/мм³	247,7±42,3	237,6±40,9	0,1	234,2±55,5	246,7±59,	0,2
АЛТ, ед/л	46,6±33,3	37,0±22,8	0,0	30,3±11,4	29,6±14,5	0,8
АСТ, ед/л	32,3±18,7	27,5±9,1	0,1	29,4±13,2	27,7±10,8	0,4
Билирубин, мкмоль/л	15,7±15,2	14,7±8,3	0,6	13,5±5,7	12,9±5,5	0,6
Креатинин, мг/дл	1,0±0,2	1,08±0,20	0,0	0,9±0,2	0,9±0,2	0,3

СКФст, мл/мин/1,73	102,7±31,2	94,7±28,5	0,0	104,0±26,2	106,6±23,	0,4
СКФк-г, мл/мин	139,5±52,4	128,9±51,7	0,0	137,2±44,3	138,8±38,	0,7
tPSA, пг/мл	0,8±0,6	1,1±0,8	0,0	0,7±0,5	0,7±0,5	0,7

Это показывает, что терапия препаратом тестостерона (Небидо) безопасна в отношении влияния на гематологические показатели, функцию печени и почек, и состояние предстательной железы.

Оценка размеров предстательной железы с помощью ТРУЗИ выявила достоверное уменьшение линейных размеров на 5,5% и объема предстательной железы на 6%. В контрольной группе достоверных изменений размеров предстательной железы не отмечено.

ВЫВОДЫ

1) Распространенность гиперфилтрации - ГФ (СКФ>110мл/мин/1,73м²) – раннего маркера поражения почек у мужчин с андрогенным дефицитом и метаболическим синдромом (МС) составляет: 61 % в возрастной группе 30-50 лет, 16% в группе 50-60 лет и 10% в группе 60-70 лет. Развитие ГФ связано с абдоминальным ожирением ($r=0,58$, $p<0,01$), индексом инсулинорезистентности ($r=0,26$, $p<0,01$), уровнями инсулина ($r=0,33$, $p<0,01$), ЛПВП($r=0,21$, $p<0,01$), САД ($r=0,22$, $p<0,05$).

2) Распространенность альбуминурии (АУ) у мужчин с андрогенным дефицитом и МС, независимо от возраста, нарастает параллельно со снижением СКФ и составляет 3% в группе СКФ >110мл/мин/1,73м², 21% - в группе СКФ 110-90мл/мин/1,73м², 14% - в группе СКФ 90-60мл/мин/1,73м² и 80% - в группе СКФ < 60мл/мин/1,73м².

3) У мужчин с андрогенным дефицитом низкий уровень тестостерона коррелирует с комплексом гормональных и метаболических нарушений,

характерных для МС (индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r = -0,47$, $p < 0,01$), уровнями инсулина ($r = -0,13$, $p < 0,01$), лептина ($r = -0,34$, $p < 0,01$), абдоминальным ($r = -0,55$, $p < 0,01$) и общим ($r = -0,23$, $p < 0,01$) ожирением, гипертриглицеридемией ($r = -0,23$, $p < 0,05$)), в свою очередь связанных с ГФ.

4) Терапия тестостероном в течение 6 месяцев устранила ГФ у 25%, АУ у 15% мужчин наряду с уменьшением выраженности проявлений МС: ОТ на 3% ($p < 0,05$), индекса инсулинорезистентности на 28% ($p < 0,05$), САД на 4,5% ($p = 0,09$), ДАД на 6% ($p < 0,05$), триглицеридов на 22% ($p = 0,06$), сниженного ЛПВП на 20% ($p < 0,05$), лептина на 39% ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) ГФ следует рассматривать самым ранним признаком поражения почек у мужчин с МС и которую можно выявить с помощью пробы Реберга-Тареева или расчетных методов СКФ.

2) Для выявления инсулинорезистентности/гиперинсулинемии, связанных с развитием гиперфилтрации и прогрессированием ХБП, необходимо определять уровень инсулина крови с последующим расчетом индекса инсулинорезистентности (НОМА).

3) Андрогенный дефицит, как фактор риска развития и прогрессирования МС, необходимо подтверждать у мужчин, страдающих ожирением, определением уровня тестостерона крови.

4) Коррекцию андрогенного дефицита можно считать важным компонентом комплексной терапии МС и связанных с ним осложнений (в т.ч. и ХБП) у мужчин с МС и дефицитом тестостерона.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новикова М.С., Тишова Ю.А., Калинин С.Ю., Борисов В.В., Шилов Е.М. Хроническая болезнь почек (ХБП) у мужчин с Метаболическим синдромом (МС).// Сборник тезисов Российской научно-практической

- конференции «Актуальные проблемы современной нефрологии». – Москва, 2007. - С.54-55
2. Новикова М.С., Тишова Ю.А., Шилов Е.М., Калинин С.Ю. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у мужчин с метаболическим синдромом (МС)// Нефрология и диализ. – 2007. - Т.IX. - №3. - С.341
 3. Борисов В.В., Шилов Е.М., Новикова М.С. Возрастной дефицит андрогенов у мужчин// Сборник научных работ: актуальные вопросы современной урологии под редакцией проф. В.М.Мирошникова. - Астрахань, 2007.- С.300-3008
 4. Борисов В.В., Калинин С.Ю., Шилов Е.М., Новикова М.С., Тишова Ю.А. Возрастной андрогенный дефицит: реальность и перспективы// Врач.- 2007. - №2.- С.28-30
 5. Новикова М.С., Шилов Е.М., Калинин С.Ю., Борисов В.В., Тишова Ю.А. Коррекция тестостероном гиперfiltrации у мужчин с метаболическим синдромом и гипогонадизмом// Тезисы докладов III Национального конгресса терапевтов.- Москва, 2008г. - С.183
 6. Новикова М.С., Шилов Е.М., Калинин С.Ю., Борисов В.В., Тишова Ю.А. Влияние гипогонадизма и его коррекции на скорость клубочковой фильтрации у мужчин с метаболическим синдромом// Тезисы докладов IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье».- Москва, 2008г. - С.35
 7. Новикова М.С., Калинин С.Ю., Борисов В.В. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек: роль возрастного андрогенного дефицита// - Терапевтический архив. - 2008. - Т.80. - №10. - С.41-46
 8. M.Novikova, E.Shilov, S.Kalinchenko, U.Tishova. Testosterone replacement therapy reduces the hyperfiltration (GF) in men with the metabolic syndrome (MS) and hypogonadism// Presented at the World Congress of Nephrology, Milan, May 22-26, 2009. Abstracts 2009, p.2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АУ- альбуминурия

БРА - блокатор рецепторов ангиотензина

ДАД – диастолическое артериальное давление

и-АПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИМТ - индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ЛГ – лютеинизирующий гормон

Лп - лептин

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОТ – окружность талии

САД – систолическое артериальное давление

СД 2 - сахарный диабет 2 типа

Тс – тестостерон

СКФк-г - скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта

СКФст - скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная на стандартную поверхность тела

ТГ - триглицериды

ХБП – хроническая болезнь почек

Нв – гемоглобин, НСТ- гематокрит