

СОСТОЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

С.Б. Шустов, А.Н. Выдрыч

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

THE STATION OF CERTAIN UNITS OF ENDOCRINE SYSTEM IN MEN WITH DIABETIC NEPHROPATHY

S.B. Shustov, A.N. Vydrych

Military medical academy S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

© С.Б. Шустов, А.Н. Выдрыч, 2013

Исследована секреция соматотропного гормона, гормонов гипофизарно-адrenalовой и гипофизарно-гонадной системы у мужчин с различными стадиями диабетической нефропатии, в том числе у больных сахарным диабетом, получающих гемодиализ. У пациентов с различными стадиями нефропатии выявлено повышение содержания ЛГ и ФСГ, что в совокупности с клиническими данными свидетельствует о наличии у них андрогенодефицита. При изучении секреции соматотропного гормона с проведением функциональных проб у больных с диабетической нефропатией выявлен недостаточный гормональный ответ на прием клонидина, что говорит о наличии у них соматотропной недостаточности. Секреция АКТГ была повышена у лиц с диабетической нефропатией I и II стадии. Перестройка гормональной регуляции у больных сахарным диабетом, получающих заместительную почечную терапию, характеризуется преобладанием активности катаболических гормональных систем над анаболическими.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, гемодиализ, гипофиз-адrenalовая система, андрогенодефицит, соматотропин.

We explored secretion of growth hormone, hormone of hypophysis-adrenal system and hypophysis-gonadal system in men with different stages of diabetic nephropathy and men with diabetes mellitus on hemodialysis maintenance. Regarding progression of diabetic nephropathy we observed depression of testosterone level and increase of LH and FSH levels that, in the aggregate clinical readings, indicates of androgen insufficiency. During investigation of growth hormone secretion we visualized that the patient with diabetic nephropathy have scarce answer per klonidin test, that indicate of growth hormone insufficiency in this patients. Secretion of corticotropin hormone was elevated in patients with diabetic nephropathy stage 1 and 2. Rearrangement of hormonal regulation in men with diabetes mellitus on hemodialysis were characterized by dominance of activity catabolic hormonal system over anabolic.

Key words: diabetic nephropathy, hemodialysis, hypophysis-adrenal system, androgen insufficiency, growth hormone.

Введение

Одним из наиболее опасных поздних осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая нефропатия с развитием через 10–15 лет терминальной почечной недостаточности, являющейся причиной смерти у каждого второго – третьего больного СД 1 типа (Дедов И.И., 2004). С развитием новых технологий заместительной почечной терапии в развитых странах мира необходимую диализную терапию получает каждый нуждающийся больной СД, однако выживаемость пациентов с диабетической нефропатией с терминальной стадией почечной недостаточности (ПН) значительно ниже в сравнении с нефропатиями недиабетического генеза (Дедов И.И., 2004; Miguel A., 2002; Akmal M., 2001). Вопросы диагностики и кор-

рекции гормональных нарушений у больных СД, получающих гемодиализ, недостаточно освещены как в отечественной, так и в зарубежной литературе и весьма противоречивы. Известно, что изменения гормональной сферы у больных с терминальной ПН в значительной мере определяются нарушением метаболизма гормонов в почках и воздействием уремических токсинов (Нишлаг Э., 2005; Asterios K., 2005). Считается, что хронический метаболический ацидоз у больных с клинически значимой нефропатией может вызывать нарушение секреции соматотропного гормона, угнетение гипофиз-тиреоидной оси, функциональный гиперкортицизм, что приводит к усилению катаболических процессов, гипоальбуминемии и потере запасов белка (Kotzman H.P., 2001; Iglesias P., 2004).

Нефропатия оказывает значимое влияние на мужскую репродуктивную систему, что выражается в угнетении стероидогенеза в семенниках и умеренном компенсаторном повышении секреции гонадотропинов (Baker H.W.G., 2000). Большинство нарушений развивается еще до начала лечения и усугубляется в ходе перитонеального или гемодиализа (Turner H.E., 1997; Нишлаг Э., 2005).

Цель исследования – изучить состояние гипофиз-адреналовой, ренин-альдостероновой, гипофиз-гонадной систем, а также соматотропную и пролактиновую функции гипофиза у мужчин с различными стадиями диабетической нефропатии и на основании этого оценить соотношение анаболических и катаболических звеньев гормональной регуляции у этих больных.

Материалы и методы

Нами обследовано 143 мужчины. Из них 117 больных СД в возрасте от 18 до 60 лет, 55 больных (47 %) с СД 1 типа, 62 (53 %) – с СД 2 типа и 18 мужчин с ХПН недиабетического генеза (у 14 больных в результате хронического гломерулонефрита, у 3 – нефроангиосклероза и у 1 пациента – в результате поликистозной болезни).

Распределение больных по группам осуществлялось в зависимости от стадии диабетической нефропатии.

Все больные были распределены на 6 групп: 1-я группа – 10 больных (6,7%) без ДН в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $43,8 \pm 5,2$), 2-я группа (31,7%) – 40 больных с ДН в стадии микроальбуминурии (МАУ) в возрасте от 29 до 60 лет (средний возраст $39 \pm 1,4$), в 3-ю группу вошли 37 человек (28,8%) с ДН в стадии протеинурии без нарушения азотвыделительной функции почек в возрасте от 20 до 61 года (средний возраст $52,7 \pm 1,47$), 4-ю группу составили 10 больных (6,7%) с диабетическим гломерулосклерозом и умеренным нарушением азотвыделительной функции почек в возрасте от 26 до 58 лет (средний возраст $39,2 \pm 4,8$), 20 мужчин с СД на программном гемодиализе (ХГД) в возрасте от 26 до 51 года (средний возраст $38,3 \pm 1,8$) включены в 5-ю группу (15,5 %), группа сравнения (6-я группа) включала 18 мужчин (13,2%) с недиабетическим поражением почек, получающих ХГД, в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст $47,9 \pm 2,2$).

В контрольную группу вошли 10 мужчин в возрасте от 24 до 44 лет (средний возраст $31,1 \pm 2,3$) с неотягощенной наследственностью в отношении эндокринных заболеваний.

В число обследованных не были включены лица, злоупотребляющие алкоголем, имеющие воспалительные заболевания мочеполовых органов (простатит, уретрит, орхит).

Для оценки состояния системы гипофиз-коры надпочечников определяли суточную динамику секреции кортикотропина (АКТГ), кортизола крови в 8 ч и 20 ч, активность ренина плазмы (АРП) и альдостерона. Состояние гипофизарно-гонадной системы оценивалось по уровню тестостерона (Т), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина (ПРЛ). У больных, получающих ХГД, исследовался уровень кортизола, АКТГ, альдостерона, АРП, Т, ЛГ, ФСГ до и после сеанса диализа. У всех больных определялся базальный уровень СТГ, у лиц 2, 3-й и контрольной групп исследовался функциональный резерв соматотропной функции гипофиза с помощью клонидиновой пробы (Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., 2001). Определение содержания ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Т, альдостерона, АРП, СТГ проводилось методом радиоиммунологического анализа, АКТГ – иммуоферментным методом.

Клиническая оценка андрогенной функции у лиц с диабетической нефропатией проводилась с помощью опросника AMS (Дедов И.И., Калинин С.Ю., 2006).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программной системы STATISTICA for Windows версия 6.0. Использовались непараметрические критерии (критерии хи-квадрат, Фишера, Манна – Уитни). Для установления связей между показателями проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициенты линейной и ранговой корреляции Спирмена. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У больных СД с нормоальбуминурией и МАУ показатели гипофизарно-гонадной системы находились в пределах нормальных значений, однако наблюдалась тенденция к повышению уровня ЛГ.

У мужчин с протеинурической стадией ДН и в группе пациентов с нарушением азотвыделительной функции почек выявлено достоверное по сравнению с контрольной группой увеличение уровня ЛГ ($p < 0,05$) и снижение уровня Т ($p < 0,01$; $p < 0,05$). У больных СД, получающих ХГД, содержание ЛГ значимо превышало значения контрольной группы ($p < 0,01$) (табл.).

**Показатели гипофизарно-гонадной системы у больных с различными стадиями
диабетической нефропатии**

Группы	Тестостерон, нмоль/л	ЛГ, мкЕД/мл	Пролактин, мкЕД/мл
1-я группа (без ДН, n = 10)	27,0±4,6	4,9±0,7	174,0±18,0
2-я группа (ДН в стадии МАУ, n = 40)	19,1±1,3	5,1±0,4	214,0±19,0
3-я группа (ДН в стадии протеинурии, n = 37)	13,1±0,7**	6,6±0,7*	250,0±23,0
4-я группа (ДН, умеренная азотемия, n = 10)	14,2±2,6*	6,3±1,2*	377,0±88,0*
5-я группа (ДН на гемодиализе, n = 20)	15,4±1,5 *	8,3±1,0**	450,0±88,0**
6-я группа (недиабетическая нефропатия на ХГД, n = 18)	22,5±1,9	8,9±1,2**	397,0±70,0*
Контрольная группа (n = 10)	21,5± 1,51	3,3±0,66	3,74± 0,6

* – статистическая значимость различий с контрольной группой при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

Секреция ПРЛ у мужчин с нормоальбуминурией и ДН без нарушения функции почек была нормальной. У больных с нефропатией IV–V стадий по Mogensen, получающих консервативное лечение и ХГД, содержание ПРЛ было достоверно выше показателей контрольной группы ($p < 0,01$ у больных с ДН на ХГД; $p < 0,05$ у больных с умеренной азотемией и больных на ХГД с недиабетической нефропатией).

Уровень Т у мужчин с ДН на гемодиализе оказался выше, чем в группе больных с протеинурической стадией ДН и ХПН 1-2 ст., однако повышение ЛГ и ПРЛ у больных на ХГД было более значимым, что в совокупности с клиническими данными (опросник AMS) свидетельствует о более выраженном поражении тестикул у больных с терминальной ПН.

У мужчин с недиабетическим поражением почек на ХГД показатели Т находились в пределах нормы, при этом наблюдались клинические проявления андрогенодефицита (опросник AMS) и статистически значимое повышение уровня ЛГ и ПРЛ ($p < 0,01$; $p < 0,05$), что указывало на наличие у них субклинической тестикулярной недостаточности.

Исследование содержания гормонов в плазме крови мужчин 5 и 6-й групп до и после диализа показало, что сеанс гемодиализа приводит к статистически значимому ($p < 0,05$) снижению уровня Т. Данный факт свидетельствует о том, что во время сеанса диализа происходит дополнительная потеря Т, что может усугублять андрогенную недостаточность у больных с терминальной ПН.

Согласно данным анкетирования по шкале AMS, у большинства больных без нефропатии и с начальными проявлениями ДН показатели

соответствовали норме. Средний балл по шкале AMS у больных с протеинурической стадией ДН соответствовал диапазону возможного андрогенодефицита, у большей части больных с начальной азотемией наличие андрогенной недостаточности представлялось вероятным. В группе больных СД на ХГД у 4 (20%) человек наличие андрогенодефицита было возможным, у 5 (25%) – вероятным и у 11 (55%) – определенным. Таким образом, у 80% больных СД на программном диализе имелись клинические проявления андрогенной недостаточности.

Согласно представленным данным, у пациентов с нарушением функции почек уровень Т не всегда отражает наличие андрогенной недостаточности. Содержание Т в пределах нормальных значений у больных с выраженной хронической болезнью почек, по-видимому, обусловлено замедлением его метаболизма. Клинические проявления андрогенодефицита в сочетании с повышенным уровнем гонадотропинов и гиперпролактинемией у больных с консервативной и терминальной стадиями ПН указывают на наличие у них тестикулярной недостаточности. Снижение андрогенной функции семенников у пациентов, получающих ХГД, усугубляется наблюдаемой у них гиперпролактинемией, которая уменьшает чувствительность мужских половых желез к действию ФСГ и ЛГ. Наличие положительных корреляционных связей между показателем AMS ($r = 0,52$) и уровнем суточной протеинурии свидетельствует о нарастании андрогенной недостаточности с утяжелением ДН. Прямые корреляции, обнаруженные между уровнем тестостерона и содержанием гемоглобина ($r = 0,58$, $p < 0,01$), возможно, указывают на определенное значение

коррекции андрогенной недостаточности в лечении анемии у больных с ДН.

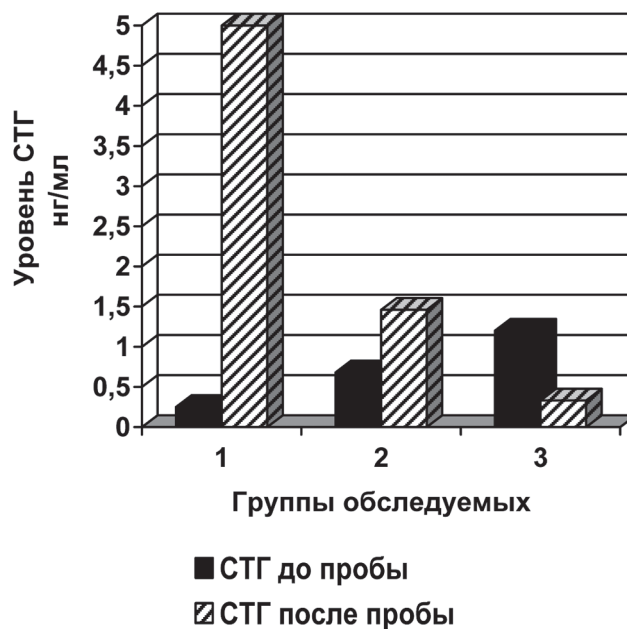
У всех обследуемых изучено содержание гормонов гипофиз-адреналовой и ренин-альдостероновой системы (РААС). Во всех исследуемых группах, за исключением больных СД, получающих ХГД, отмечалось достоверное повышение уровня АКТГ, при этом среднее содержание базального кортизола достоверно не отличалось от показателей здоровых лиц. Повышение уровня АКТГ у пациентов с СД без поражения почек и с различными стадиями ДН, исключая больных на ХГД, по-видимому, свидетельствует о повышении у них активности гипофиз-адреналовой системы. Нормальное содержание кортизола в плазме крови у этих больных, вероятно, обусловлено ускоренным поступлением данного стероида в ткани. У лиц с терминальной ПН продукция АКТГ нормализуется, а повышенный уровень кортизола ($p < 0,05$) в крови, видимо, обусловлен замедлением метаболизма этого гормона.

Больные с различными стадиями ДН характеризовались повышенной секрецией альдостерона и АРП. Исключение составили пациенты с протеинурической стадией ДН, у которых уровень АРП существенно не отличался от величин, выявленных в контрольной группе. Вместе с тем, большая средняя квадратическая ошибка содержания данного гормона во 2-й группе обследованных свидетельствует о значительном разбросе показателей АРП у этих больных. У больных, получающих ХГД, наблюдалось трехкратное, в сравнении с показателями контрольной группы, повышение уровней альдостерона и АРП. Выраженное увеличение активности РААС у больных, получающих ХГД, свидетельствует о преобладании среди обследованных лиц пациентов с так называемой «неконтролируемой», или ренин-зависимой артериальной гипертензией.

Анализ содержания гормонов в плазме крови до и после диализа показал, что сеанс гемодиализа приводит к статистически значимому ($p < 0,01$) снижению уровня стероидных гормонов – кортизола и альдостерона в обеих группах больных на программном диализе. По-видимому, во время диализа происходит быстрое удаление свободных фракций стероидов через диализную мембрану, что, в свою очередь, ускоряет диссоциацию связанного гормона и белка. В течение нескольких часов гемодиализа это, вероятно, приводит к уменьшению общего количества стероидов в циркуляции.

Во всех группах больных базальный уровень СТГ оказался выше, чем в контрольной группе. У больных СД с консервативной и терминальной стадиями ПН уровень СТГ статистически значимо ($p < 0,01$) превышал показатели контрольной группы, у больных на ХГД с недиабетической нефропатией различия в уровне СТГ со здоровыми лицами также были статистически достоверны ($p < 0,05$). Повышение СТГ-активности, возможно, является компенсаторной реакцией эндокринной системы, направленной на коррекцию белкового анаболизма, страдающего при андрогенной недостаточности. Однако базальная секреция СТГ не позволяет дать оценку адекватности этой реакции. В связи с этим пациентам 2-й и 3-й групп была проведена стимуляционная клонидиновая проба.

У здоровых мужчин прием 0,3 мг клонидина приводил к более чем десятикратному повышению уровня СТГ ($p < 0,001$). У пациентов с начальной стадией ДН уровень СТГ также повысился ($p < 0,05$), однако оставался значительно ниже 3 нг/мл, что указывало на наличие у них соматотропной недостаточности. У больных с протеинурической стадией ДН секреция СТГ после приема клонидина не претерпевала сколько-нибудь значимых изменений ($p > 0,05$) (рис.).



Результаты клонидиновой пробы у больных с ДН и у здоровых лиц:

1 – контрольная группа; 2 – больные с ДН в стадии МАУ; 3 – больные с протеинурической стадией ДН; *, ** – различия между показателями до и после пробы статистически значимы (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$); # – различия показателей, полученных после пробы у больных и у лиц контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$)

Стимулированный уровень СТГ в обеих группах больных был существенно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Результаты клонидиновой пробы свидетельствуют о том, что у пациентов с ДН I и II стадии имеется соматотропная недостаточность и некоторое повышение базального уровня СТГ не может компенсировать у них угнетение белкового анаболизма. Можно полагать, что изменения соматотропной функции гипофиза сохраняются и у больных СД на программном гемодиализе.

Выводы

У мужчин с протеинурической и терминальной стадией диабетической нефропатии повышена секреция ФСГ, ЛГ и пролактина, а также имеются клинические проявления андрогенодефицита по опроснику AMS. У пациентов, получающих заместительную почечную терапию, уровень тестостерона снижается после сеанса гемодиализа, что усугубляет у них андрогенодефицит.

У больных с микроальбуминурической и протеинурической стадиями диабетической нефропатии снижена секреция СТГ, стимулированная клонидином.

Перестройка гормональной регуляции у мужчин с диабетической нефропатией характеризуется соматотропной, андрогенной и инсулиновой недостаточностью в сочетании с сохраненной или повышенной секрецией АКТГ и кортизола, что свидетельствует о преобладании у этих больных активности катаболических звеньев эндокринной системы.

Литература

1. Дедов, И.И. Гиперпролактинемия : руководство для врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М., 1985.
2. Дедов, И.И. Диагностика и лечение приобретенной недостаточности гормона роста у взрослых / И.И. Дедов, В.В. Вакс, Е.И. Марова. – М., 2001. – 51 с.
3. Дедов, И.И. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Методические указания № 2004/38. – М., 2004. – 86 с.
4. Дедов, И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинин. – М. : Практическая медицина, 2006. – 240 с.
5. Ермоленко, В.М. Нефрология : руководство для врачей / Ермоленко В.М. ; под ред. И.Е. Таревой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2000. – С. 596–657.
6. Нишлаг, Э. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Э. Нишлаг, Г.М. Бере. – М. : Медицинское информационное агенство, 2005.
7. Шустов, С.Б. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии / С.Б. Шустов, Ю.Ш. Халимов. – СПб. : ЭЛБИ СПб. – 2001. – 239 с.
8. Handelsman, D.J. Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and transplantation / D.J. Handelsman // Endocrine Review – 1985. – Vol. 6. – P. 151–182.
9. Hansen, T.B. Influence of growth hormone on whole body and regional soft tissue composition in adult patients on hemodialysis / T.B. Hansen [et al.] // Clin Nephrology. – 2000. – Feb. 53(2) – P. 99–107.
10. Iglesias, P. Growth hormone, IGF-I and its binding proteins (IGFBP-1 and -3) in adult uraemic patients undergoing peritoneal dialysis and haemodialysis / P. Iglesias [et al.] // Clinical Endocrinology (Oxf), 2004 Jun-60(6). – P. 741–749.
11. Kotzman, H. Differential effects of growth hormone therapy in malnourished hemodialysis patients / H. Kotzman [et al.] // Kidney int. – 2001. – Oct. 60(4). – P. 1578–1585.
12. Moczulski, D. Effects of opiate receptor blockade with naloxone on prolactin secretion in patients with diabetes type I with chronic renal failure treated with hemodialysis / D. Moczulski [et al.] // Pol Arch Med Wewn. 1996 – Vol. 96. – P. 132–142.
13. Schmidt, A. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure / A. Schmidt [et al.] // Nephrology Dialysis Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 368–371.

С.Б. Шустов
e-mail: sbs555@mail.ru