
Содержание

Предисловие к изданию на русском языке	10
Предисловие к изданию на английском языке.....	12
Участники издания	14
Список сокращений и условных обозначений.....	21
1. Влияние эндокринных заболеваний на типичные и атипичные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	24
Введение.....	26
Влияние нарушений метаболизма глюкозы на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	27
Влияние нарушения синтеза пролактина на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	28
Влияние нарушения уровней половых гормонов на традиционные и нетрадиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.....	28
Влияние изменения уровня тиреоидных гормонов на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	36
Влияние изменения уровня гормона роста на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	42
Влияние изменения уровня адренокортикотропного гормона и кортизола на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	45
Влияние нарушения синтеза альдостерона на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	46
Влияние изменения уровня паратиреоидного гормона на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	50
Влияние дисбактериоза кишечника на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	52
Резюме	54
Перекрестные ссылки.....	55
Литература.....	55

2. Влияние эндокринных заболеваний на артериальное давление	57
Введение.....	58
Сахарный диабет и метаболический синдром.....	59
Щитовидная железа.....	72
Минералокортикоиды и глюкокортикоиды.....	77
Соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста типа 1.....	86
Гиперпаратиреоз и недостаточность витамина D.....	88
Половые гормоны.....	92
Резюме.....	93
Литература.....	93
3. Влияние эндокринных заболеваний на сердце	96
Введение.....	97
Гипофиз и сердечно-сосудистые заболевания.....	98
Заболевания сердца, связанные с нарушением синтеза и секреции гормонов щитовидной железы.....	106
Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с нарушением синтеза и секреции паратиреоидного гормона.....	111
Карциноидная болезнь сердца (Hart и соавт., 2017).....	114
Сахарный диабет и заболевания сердца.....	118
Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с феохромоцитомой.....	124
Спонтанная диссекция коронарной артерии.....	126
Кардиомиопатия такоцубо.....	128
Резюме.....	131
Перекрестные ссылки.....	133
Литература.....	133
4. Влияние эндокринных заболеваний на сосудистую систему	139
Введение.....	140
Сахарный диабет и метаболический синдром.....	141
Щитовидная железа.....	146
Минералокортикоиды.....	150
Глюкокортикоиды.....	157
Соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста типа 1.....	159
Гиперпаратиреоз и недостаточность витамина D.....	161
Половые гормоны.....	164
Заключение.....	166
Литература.....	166
5. Влияние эндокринных заболеваний на почки	170
Введение.....	171
Сахарный диабет.....	172
Ожирение.....	182
Парашитовидные железы.....	184
Щитовидная железа.....	186
Надпочечники.....	188

Гипофиз.....	194
Половые гормоны.....	196
Резюме.....	198
Перекрестные ссылки.....	204
Литература.....	204
6. Влияние эндокринных заболеваний на печень.....	209
Введение.....	210
Заболевания печени и щитовидной железы.....	212
Надпочечники и печень.....	215
Гормоны гипофиза и печень.....	218
Половые гормоны и печень.....	219
Резюме.....	223
Перекрестные ссылки.....	224
Литература.....	224
7. Влияние эндокринных заболеваний на патологию желудочно-кишечного тракта.....	232
Введение.....	233
Ожирение.....	242
Сахарный диабет.....	256
Надпочечниковая недостаточность.....	263
Акромегалия.....	265
Заболевания щитовидной железы.....	268
Опухоли эндокринной системы.....	271
Развивающиеся области медицины.....	277
Желчные кислоты как сигнальные молекулы с системным действием.....	280
Резюме и будущие тенденции.....	282
Литература.....	283
8. Влияние эндокринных заболеваний на аутоиммунные заболевания.....	290
Введение.....	292
Заболевания щитовидной железы.....	293
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и системная красная волчанка.....	299
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и синдром Шегрена.....	302
Сахарный диабет.....	303
Плечевой синдром.....	303
Сахарный диабет и ревматоидный артрит.....	306
Сахарный диабет и системная красная волчанка.....	312
Нарушение работы гипоталамо-гипофизарно- надпочечниковой системы.....	315
Акромегалия и гигантизм.....	316
Диабет и пролактин.....	317
Пролактин и системная красная волчанка.....	318
Пролактин и ревматоидный артрит.....	319

Пролактин и синдром Шегрена.....	320
Нарушение работы паращитовидных желез.....	320
Резюме.....	322
Литература.....	325
9. Участие нейроэндокринной системы в развитии	
иммуноопосредованных ревматических заболеваний	333
Введение.....	334
Взаимодействия гормонов с иммунной системой.....	336
Взаимодействия нервной и иммунной систем.....	337
Клинические состояния, при которых обнаруживаются	
изменения нейроэндокринной системы.....	338
Заключение.....	344
Литература.....	345
10. Неврологические проявления эндокринных заболеваний	353
Введение.....	354
Эндокринная система.....	355
Неврологические проявления разных эндокринных заболеваний.....	356
Резюме.....	384
Перекрестные ссылки.....	385
Литература.....	385
11. Психиатрические проявления эндокринных заболеваний	387
Введение.....	389
Общие механизмы, связывающие психиатрические проявления	
и эндокринные расстройства.....	390
Общие психиатрические проявления эндокринных заболеваний.....	392
Заболевания гипофиза.....	392
Заболевания половых желез.....	397
Заболевания надпочечников.....	400
Заболевания щитовидной железы.....	404
Нарушение работы паращитовидных желез.....	409
Синдром поликистозных яичников.....	411
Сахарный диабет.....	412
Ожирение.....	416
Лечение гормонами и психиатрические заболевания.....	419
Психиатрические заболевания, вызывающие эндокринную	
патологию.....	420
Резюме.....	421
Перекрестные ссылки.....	422
Литература.....	422
12. Влияние эндокринных заболеваний на тяжелобольных пациентов	428
Введение.....	429
Нарушение гликемии при критических состояниях.....	430
Синдром низкого Т3, или синдром эутиреоидной патологии.....	438
Литература.....	443

13. Влияние эндокринных заболеваний на пожилых людей	449
Введение	450
Функция системы гипофиз—половые железы	452
Другие влияния гипоталамо-нейро/аденогипофизарной системы	467
Функция щитовидной железы	468
Кора надпочечников	469
Жировая ткань и скелетные мышцы	470
Гормонально-зависимый баланс кальция	481
Резюме	483
Перекрестные ссылки	484
Литература	484
14. Влияние эндокринных заболеваний на патологию кожи	489
Введение	490
Гипофиз	491
Щитовидная железа	495
Паращитовидные железы	498
Надпочечники	499
Поджелудочная железа	505
Кожные реакции на лечение диабета	520
Полиэндокринные заболевания	521
Генетические синдромы	523
Нейроэндокринные опухоли	524
Резюме	525
Литература	526
15. Роль загрязнения окружающей среды в развитии эндокринных заболеваний	530
Введение	531
Инсулинорезистентность, ожирение, сахарный диабет 2-го типа	540
Сахарный диабет 1-го типа	548
Заболевания щитовидной железы	549
Репродуктивные нарушения	552
Эндокринные дизрапторы и рак	555
Эндокринные эффекты радиочастотных электромагнитных полей	557
Резюме и будущие тенденции	560
Литература	560
Предметный указатель	567

Влияние эндокринных заболеваний на типичные и атипичные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

1

М. Пертиконе, Ф. Пертиконе

Содержание

Введение	26
Влияние нарушений метаболизма глюкозы на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	27
Влияние нарушения синтеза пролактина на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	28
Влияние нарушения уровней половых гормонов на традиционные и нетрадиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний	28
Избыток андрогенов у женщин и связанные с ним метаболические нарушения	29
Дефицит андрогенов у мужчин и связанные с ним метаболические последствия	31
Влияние андрогенов на ткани-мишени	32
Инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа и андрогенный статус у мужчин и женщин	34
Композиционный состав тела и влияние андрогенного статуса у мужчин и женщин	34
Неалкогольная жировая болезнь печени и андрогенный статус у мужчин и женщин	35
Сердечно-сосудистый риск и андрогенный статус у мужчин и женщин	36
Влияние изменения уровня тиреоидных гормонов на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	36
Манифестный и субклинический гипертиреоз	38
Манифестный и субклинический гипотиреоз.....	39
Гормоны щитовидной железы и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	40
Влияние изменения уровня гормона роста на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	42
Избыток гормона роста.....	42
Дефицит гормона роста	44
Влияние изменения уровня адренокортикотропного гормона и кортизола на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	45

Влияние нарушения синтеза альдостерона на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	46
Альдостерон и инсулинорезистентность	47
Альдостерон и функция эндотелия	48
Альдостерон и артериальная гипертензия	48
Альдостерон и структура сердца.....	49
Альдостерон и хроническая сердечная недостаточность	49
Влияние изменения уровня паратиреоидного гормона на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	50
Гиперпаратиреоз	50
Гипопаратиреоз	52
Влияние дисбактериоза кишечника на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	52
Нарушения кишечной микробиоты и гиперлипидемия	53
Нарушения кишечной микробиоты и ожирение	53
Нарушения кишечной микробиоты и атеросклероз	53
Нарушения кишечной микробиоты и сердечно-сосудистые заболевания	54
Резюме	54
Перекрестные ссылки.....	55
Литература	55

Аннотация

Определенные генетические факторы и факторы окружающей среды, модифицируемые и немодифицируемые, увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение и т.д.) тесно связаны как с заболеваемостью, так и со смертностью, на них можно повлиять путем изменения образа жизни и/или назначения медикаментозной терапии. К так называемым «нетрадиционным» факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относятся хроническое воспаление и его маркеры, такие как С-реактивный белок, гомоцистеин, окислительный стресс или эндотелиальная дисфункция; липопротеин а; психосоциальные факторы (например, воздействие окружающей среды и реакция на стресс); уровни инсулина в плазме и маркеры инсулинорезистентности (ИР); мочевая кислота, хроническая болезнь почек (ХБП) и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Для здоровья сердечно-сосудистой системы необходима нормальная функция эндокринной системы. Нарушения в работе эндокринной системы, такие как гипер- и гиподисфункция различных желез внутренней секреции, оказывают множественные негативные эффекты на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний • Эндокринные нарушения • Гипертония • Инсулинорезистентность • Дислипидемия • Дисфункция эндотелия

Введение

Во Фрамингемском исследовании было установлено, что риск развития ССЗ увеличивают как генетические факторы, так и факторы окружающей среды, модифицируемые и немодифицируемые (Dawber и соавт., 1951). На 27-й конференции в городе Бетесда «Сопоставление интенсивности управления факторами риска с опасностью сердечно-сосудистых заболеваний» предложенные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний были разделены на четыре категории на основании снижения уровня доказательности влияния управления ими на снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольшее внимание в литературе уделяется традиционным факторам риска категорий I и II (табл. 1.1). Эти факторы риска (например, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение и т.д.) тесно связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью и могут быть модифицированы путем изменения образа жизни и/или назначения медикаментозного лечения.

Таблица 1.1. Предлагаемые категории факторов риска

I. Факторы риска, в отношении которых было доказано, что воздействие на них снижает частоту возникновения коронарных событий

II. Факторы риска, воздействие на которые предположительно снизит частоту возникновения коронарных событий, исходя из текущего понимания патофизиологии и данных эпидемиологических и клинических исследований

III. Факторы риска, четко ассоциированные с увеличением риска развития коронарных заболеваний сердца, воздействие на которые может снизить частоту возникновения коронарных событий

IV. Факторы риска, ассоциированные с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, которые нельзя изменить или изменение которых вероятнее всего не повлияет на частоту возникновения коронарных событий

Источник. Перепечатано из 27th Bethesda Conference: Matching the Intensity of Risk Factor Management with the Hazard for Coronary Disease Events. 1995 Sep 14–15 // J. Am. Coll. Cardiol. 1996. N. 27. P. 957–1047.

Так называемые «нетрадиционные» факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, например, те, которые относятся к категории III (табл. 1.1), были идентифицированы на основании более поздних исследований патогенеза атеросклероза и атеротромботических сердечно-сосудистых событий. К ним относятся хроническое воспаление и его маркеры, такие как С-реактивный белок, гомоцистеин, окислительный стресс или эндотелиальная дисфункция, липопротеин а, психосоциальные факторы (например, воздействие окружающей среды и реакция на стресс), уровень инсулина в плазме и маркеры ИР, мочевая кислота, ХБП и активация РААС, что частично связано с полиморфизмом генов компонентов данной системы, таких как ангиотензиноген и рецептор ангиотензина II типа 1.

Эндокринные расстройства, затрагивающие многие органы и системы, по-разному влияют как на традиционные, так и на нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В следующих параграфах будут про-

анализированы все эндокринные нарушения, влияющие на риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Для здоровья сердечно-сосудистой системы необходима нормальная функция эндокринной системы. Нарушения эндокринной системы, как гипер-, так и гипофункция желез внутренней секреции, оказывают множественные эффекты на сердечно-сосудистую систему.

Влияние нарушений метаболизма глюкозы на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сахарный диабет (СД) — наиболее распространенное заболевание, связанное с нарушением метаболизма глюкозы, являющееся мощным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие развития осложнений — системных макро- и микроангиопатий.

Атеросклеротическое заболевание коронарных и периферических сосудов встречается более чем у 50% пациентов с СД, развивается в более раннем возрасте и характеризуется диффузным характером, в отличие от пациентов без диабета. Заболевания сердца и сосудов — основная причина смерти 80% больных СД. Следует отметить, что люди с СД без сердечно-сосудистых заболеваний имеют аналогичный риск инфаркта миокарда, как и пациенты без диабета, но с наличием заболевания сердца в анамнезе. Помимо ускоренного развития атеросклероза у этих пациентов часто наблюдается эндотелиальная дисфункция, вторичная по отношению к раннему развитию коронарных заболеваний, нарушение высвобождения оксида азота, повышенный уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови и конечных продуктов гликозилирования. СД приводит к нарушению регенерации сосудов после повреждения и нарушению ангиогенеза.

Дислипидемия у пациентов с СД преимущественно характеризуется повышенным уровнем триглицеридов и низким уровнем липопротеинов высокой плотности; как правило, уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) не повышен, но ЛПНП имеют меньшие размеры, более плотную структуру и более восприимчивы к окислению, что обуславливает их повышенную атерогенность. Гиперкоагуляция вторична по отношению к повышению уровня фибриногена и ингибитора активатора плазминогена типа I, а также усиленной агрегации тромбоцитов.

У пациентов с СД часто встречается диабетическая кардиомиопатия, которая является самостоятельным заболеванием по отношению к ишемической кардиомиопатии и может быть связана с нарушением утилизации энергии и диастолической дисфункцией. Дисфункция вегетативной нервной системы может вызывать повышение базального симпатического тонуса на начальном этапе и способствовать возникновению бессимптомной ишемии миокарда, нарушению вариабельности сердечного ритма и плохому прогнозу (Haffner и соавт., 1998).

Влияние нарушения синтеза пролактина на традиционные и нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Пролактин (ПРЛ) синтезируется и секретируется лактотрофными клетками передней доли гипофиза и стимулирует лактацию в послеродовом периоде. ПРЛ тонически подавляется дофамином гипоталамуса. Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается во время беременности, в послеродовом периоде и в состоянии стресса. Патологическая гиперпролактинемия может быть вызвана снижением дофаминергического ингибирования или секрецией ПРЛ доброкачественными аденомами гипофиза (пролактиномами). Распространенность гиперпролактинемии колеблется от 0,4% среди взрослого населения в целом до 9% у женщин с репродуктивными нарушениями. Хотя сама по себе гиперпролактинемия не оказывает явного влияния на сердечно-сосудистую систему, возможно, существует связь между длительным лечением агонистами дофамина и изменениями сердечного клапана.

Агонисты дофамина, включая каберголин, бромокриптин и хинаголид, являются основными препаратами для лечения гиперпролактинемии. Отмечено, что у пациентов с болезнью Паркинсона высокие дозы и длительная терапия агонистами дофамина были связаны с повышенным риском развития недостаточности клапанов сердца. Хотя дозы, используемые у пациентов с синдромом гиперпролактинемии, намного ниже, чем при болезни Паркинсона, лечение может продолжаться десятилетиями. Такая продолжительность лечения вызывает опасения по поводу повышенного риска поражения клапанов сердца, включая развитие недостаточности трехстворчатого, митрального и аортального клапанов (Valassi и соавт., 2010). Хотя в большинстве отчетов не указывается связь между использованием агонистов дофамина и развитием заболеваний клапанного аппарата, практикующим врачам рекомендуется использовать агонисты дофамина в минимально возможных дозах. Следует рассмотреть возможность эхокардиографического контроля, особенно у пациентов, которым требуется длительная терапия и/или более высокие дозы препарата, а также у пациентов с сопутствующим заболеванием сердца или клапанов сердца.

Влияние нарушения уровней половых гормонов на традиционные и нетрадиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Андрогены играют важную роль в обмене веществ как в норме, так и при патологии. При гиперандрогении (ГА) у женщин и дефиците андрогенов

(ДА) у мужчин выявляется сходный метаболический фенотип, что подчеркивает многообразие роли андрогенов в обмене веществ. Степень воздействия андрогенов на жировую и мышечную ткань у представителей обоих полов в значительной степени регулируется их концентрацией в сыворотке крови и тканях с узким физиологическим окном, за пределами которого наблюдаются нарушения метаболизма и композиционного состава тела. У здоровых женщин низкие концентрации андрогенов при повышении уровня эстрогенов приводят к преобладанию распределения жировых запасов по женскому типу и снижению метаболического риска; при уровнях циркулирующих андрогенов, наблюдаемых при тяжелой ГА у женщин и ДА у мужчин, наблюдается центральное, или висцеральное, ожирение, тогда как при более высоких концентрациях андрогенов, наблюдаемых у здоровых мужчин, этот эффект рассеивается за счет увеличения безжировой мышечной массы тела и уменьшения жировой массы.

Избыток андрогенов у женщин и связанные с ним метаболические нарушения

Нарушения метаболизма андрогенов, вызванные заболеваниями половых желез, надпочечников или гипофиза, приводят к изменениям концентрации циркулирующих андрогенов и развитию осложнений со стороны репродуктивной системы и обмена веществ. У женщин синдром поликистозных яичников (СПКЯ), проявляющийся триадой, состоящей из нарушения овуляции, поликистозной морфологии яичников и ГА, является наиболее частым эндокринным заболеванием. У мужчин нарушения функции половых желез чаще всего приводят к гипогонадизму и, как следствие, к ДА, в основе которого могут лежать как наследственные причины, так и приобретенные, в результате некоторых заболеваний или состояний, таких как ожирения, приема лекарств или процесса старения. Интересно, что ГА у женщин и ДА у мужчин связаны со сходным неблагоприятным метаболическим фенотипом, включающим ожирение, ИР, увеличение частоты развития СД 2-го типа, НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания (Зароцкий и соавт., 2014).

Синдром поликистозных яичников

СПКЯ — наиболее частая причина ГА у женщин, им страдают 5–10% женщин репродуктивного возраста. Согласно Роттердамским критериям 2003 г., СПКЯ диагностируется при наличии двух из следующих трех признаков: ультразвуковых признаков поликистозного строения яичников (ПКЯ), ановуляции и ГА. При СПКЯ также развивается нарушение обмена веществ, связанное с развитием ИР, висцерального отложения жира и ожирения, дислипидемии, НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний. На фоне ГА развиваются связанные с СПКЯ метаболические нарушения. Обычно количество циркулирующих андрогенов оценивается путем измерения уровня тестостерона в сыворотке крови (Т), однако по данным недавно проведенного исследования было показано, что андростендион (А4) является более чувствительным

маркером для выявления ГА, ассоциированной с СПКЯ, а комплексная оценка А4 и Т позволяет спрогнозировать неблагоприятный метаболический риск (O'Reilly и соавт., 2014).

Женщины с моногенными причинами гиперандрогении

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет собой группу заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующихся дефицитом глюкокортикоидов (ГКС) и различными вариантами нарушения секреции минералокортикоидов и андрогенов. Среди больных женщин выявлено три варианта ВДКН с гиперандрогенией: дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы и дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа. Наиболее распространенным из этих дефектов является дефицит 21-гидроксилазы, который приводит к развитию неклассической формы ВДКН с умеренным дефицитом ГКС и ГА (Speiser и White, 2003). Вследствие ферментативного блока стероиды-предшественники сбрасываются на пути биосинтеза андрогенов, который еще больше стимулируется за счет усиления гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового возбуждения из-за потери кортизола, играющего роль в функционировании отрицательной обратной связи. В то время как у пациентов с крупными мутациями с потерей функции заболевание обычно диагностируется сразу после рождения или в раннем детстве, у пациентов с малыми мутациями заболевание диагностируется гораздо позднее, поскольку в этом случае секреция ГКС и минералокортикоидов в достаточной мере поддерживается за счет непрерывного усиления стимуляции надпочечников адренокортикотропным гормоном (АКТГ) за счет гиперандрогении. У этих пациентов не отмечается явная вирилизация, но обычно наблюдается фенотип СПКЯ в подростковом или молодом возрасте, включая гирсутизм, нерегулярные менструации и картину поликистозных яичников. Сообщалось об увеличении распространенности ожирения и инсулинорезистентности у пациентов с неклассической ВДКН, что отражает неблагоприятный метаболический фенотип, обнаруживаемый при СПКЯ. Поскольку СПКЯ является диагнозом исключения и в среднем у 2–3% женщин с фенотипом СПКЯ выявляется неклассическая форма ВДКН, при обследовании рекомендуется скрининг на наличие ВДКН по исходному уровню 17-гидроксипрогестерона сыворотки.

Женщины с моногенными причинами инсулинорезистентности

Тяжелая ИР может развиваться независимо от ожирения как следствие изолированных дефектов генов, влияющих на сигнальные пути инсулина или развитие жировой ткани. Дефекты сигнальных путей инсулина могут быть обнаружены на уровне рецептора инсулина или в пострецепторной передаче сигнала. Моногенные расстройства также могут вызывать тяжелое ожирение и последующее развитие ИР или дисфункциональное развитие жировой ткани, что приводит к врожденной полной или частичной липодистрофии (Semple и соавт., 2011). У пациентов с ИР из-за моногенной липодистрофии или мутаций рецептора инсулина также отмечается ГА, нарушение овуляции,

поликистозные яичники и черный акантоз, обычно при отсутствии ожирения. Компенсирующая гиперинсулинемия может стимулировать биосинтез андрогенов в яичниках за счет прямого воздействия инсулина на теку и стромальные клетки, хотя нельзя сбрасывать со счетов другие периферические источники инсулин-стимулированного синтеза андрогенов.

Дефицит андрогенов у мужчин и связанные с ним метаболические последствия

ДА у мужчин — это клинический синдром, возникающий из-за недостаточности выработки тестостерона яичками вследствие первичного поражения половых желез или заболевания органов гипоталамо-гипофизарной системы. У взрослых мужчин он диагностируется по наличию физических симптомов ДА с биохимическими признаками низкого уровня циркулирующего Т. Общие симптомы — снижение либидо и эректильная дисфункция, утомляемость, снижение физической силы и выносливости, а также в некоторых случаях нарушение когнитивных функций и расстройства настроения (Voehn и соавт., 2015).

Первичный гипогонадизм у мужчин

Первичный мужской гипогонадизм определяется низким уровнем сывороточного тестостерона в сочетании с повышенным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ). Нормальный уровень тестостерона и высокий уровень ЛГ характерны для компенсированного гипогонадизма, представляющего собой нарушение функции яичек, которое восстанавливается за счет усиленной стимуляции ЛГ. Компенсированный гипогонадизм не имеет клинических проявлений, но с более высокой вероятностью прогрессирует до явного ДА по сравнению с эугонадальным состоянием. Врожденный первичный гипогонадизм может быть вызван дисгенезией гонад и крипторхизмом, а также анеуплоидией аутосомных или половых хромосом, как при синдроме Клайнфельтера.

Вторичный гипогонадизм у мужчин

Вторичный гипогонадизм, или гипогонадотропный гипогонадизм, характеризуется низким уровнем тестостерона из-за снижения секреции гонадотропина и, как следствие, нарушения гипоталамо-гипофизарной стимуляции синтеза андрогенов в яичках. Подавляющее большинство таких случаев вызвано опухолями гипоталамо-гипофизарной области. Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм может наблюдаться при множественном дефиците гормонов гипофиза при таких состояниях, как септооптическая дисплазия, но чаще он связан с изолированным дефицитом гонадотропина, например, при синдроме Каллмана, который может также проявляться аносмией и аномалиями черепно-лицевой зоны.

Приобретенный гипогонадизм у мужчин

Приобретенный гипогонадизм может быть вызван поражениями или опухолями центральной нервной системы или яичек, радио- и химиотерапией, медикаментозным лечением, хроническими заболеваниями, рядом соматиче-

ских заболеваний, в том числе ожирением. Хирургическая, или медикаментозная, андроген-депривационная терапия является признанным вариантом лечения как метастатического рака простаты без предшествующей гормональной терапии, так и кастрационно-резистентного рака простаты.

Старение влияет на систему гипоталамус–гипофиз–гонады и может привести к ДА с поздним началом, который определяется низким уровнем тестостерона при условии исключения классических причин ДА. Старение также может привести к постепенному развитию тестикулярной недостаточности из-за снижения количества клеток Лейдига и их ответа на стимуляцию ЛГ, а также снижения активности гипоталамо-гипофизарной системы.

ДА у мужчин также может быть вызван ожирением (Kelly and Jones, 2015). Ожирение значительно увеличивает скорость снижения уровня тестостерона с возрастом, что связано с нарушением высвобождения гонадотропинов. При этом потеря веса может привести к восстановлению эугонадного состояния мужчины. Предположительным механизмом этой взаимосвязи является система гипогонадизм-ожирение-адипокины. Было высказано предположение, что ожирение приводит к увеличению превращения андрогенов в эстрогены посредством ароматазной активности в жировой ткани, что снижает уровень активных андрогенов. Эстрогены также могут подавлять систему гипоталамус-гипофиз-гонады, что снижает синтез Т в половых железах.

Влияние андрогенов на ткани-мишени

Помимо центральной роли в развитии и поддержании репродуктивной функции и полового влечения у мужчин и женщин, андрогены оказывают ключевое влияние на ткани-мишени. К ним относятся жировая ткань и скелетные мышцы, которые имеют важное значение для поддержания системного гомеостаза глюкозы и липидов.

Андрогены, жировая ткань и обмен липидов

Модели распределения жировой ткани демонстрируют явный половой диморфизм: для женщин характерен более высокий процент жировой ткани, чем у мужчин, при меньшем общем количестве мышечной массы. Типичным для женщин является распределение жира по женскому типу с меньшим количеством висцерального, но большим количеством подкожного жира; для мужчин характерно распределение по мужскому типу с преобладанием висцерального жира над подкожным. Увеличение количества жировой ткани является следствием как ее гиперплазии (адипогенеза), которая обусловлена пролиферацией преадипоцитов и их дифференцировкой в адипоциты, так и гипертрофии, которая вызвана накоплением липидов в дифференцированных адипоцитах; оба процесса являются основными детерминантами метаболических нарушений (Demerath и соавт., 2007).

Андрогены нарушают адипогенез, подавляя пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток и преадипоцитов. Так, дигидротестостерон и Т оказывают ингибирующее действие на детерминацию мультипотентных стволовых клеток по линии преадипоцитарного ростка, а также

на дифференцировку адипоцитов у обоих полов. Кроме того, дегидроэпиандростерон (ДГЭА) подавляет пролиферацию и дифференцировку клеточной линии подкожных преадипоцитов и увеличивает базальный уровень поглощения глюкозы. ДГЭА-сульфат такими свойствами не обладает. Нарушение пролиферации и дифференцировки адипоцитов приводит к компенсаторной гипертрофии адипоцитов и увеличению массы жировой ткани и реализуется в развитии инсулинорезистентности, внутриклеточного стресса и воспаления, что, в свою очередь, вызывает провоспалительный, диабетогенный и атерогенный эффекты. Андрогены также оказывают прямое и косвенное влияние на чувствительность жировой ткани к инсулину.

Характерные эффекты андрогенов на жировую ткань и скелетные мышцы и их влияние на метаболизм в целом можно резюмировать следующим образом: андрогены могут оказывать пролипогенное действие на жировую ткань, приводя к увеличению жировой массы; в более высоких концентрациях, наблюдаемых у здоровых мужчин, преобладает чистый анаболический эффект андрогенов на скелетные мышцы, приводящий к увеличению их массы. Однако, когда уровни циркулирующих андрогенов находятся в диапазоне их избытка у женщин и дефицита андрогенов у мужчин, потеря мышечной массы и увеличение абдоминального жира приводят к системным клиническим проявлениям и вызывают метаболические и сердечно-сосудистые заболевания (рис. 1.1).

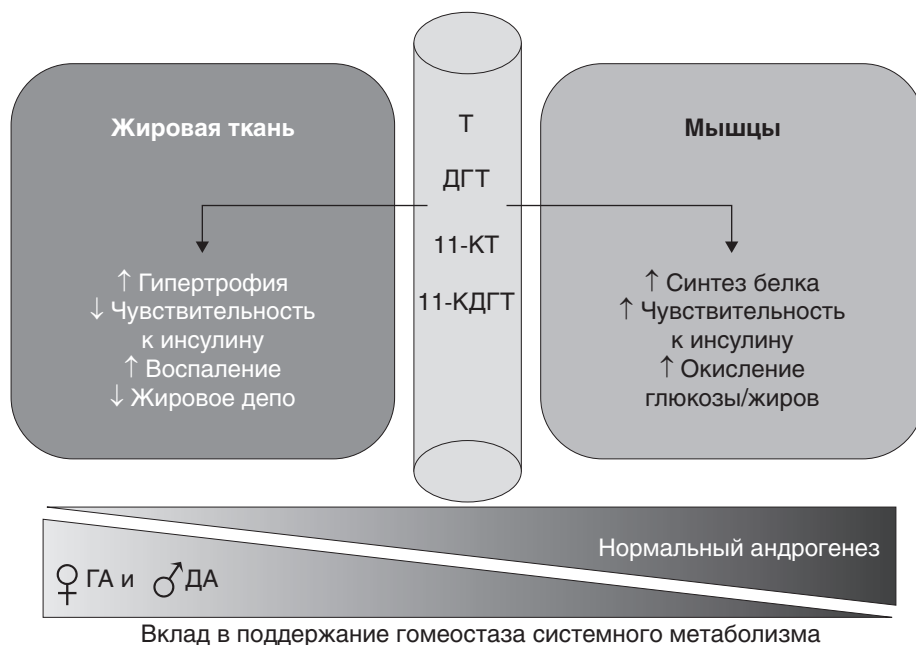


Рис. 1.1. Характерные эффекты андрогенов на жировую и скелетную мышечную ткань и их влияние на метаболизм. Т — тестостерон; ДГТ — дигидротестостерон; 11КТ — 11-кетотестостерон; 11КДГТ — 11-кетодигидротестостерон. (Воспроизведено из Schiffer L., Kempegowda P., Arlt W., O'Reilly M.W. Mechanisms in endocrinology: the sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease // Eur. J. Endocrinol. 2017. Vol. 177. N.3. P. R125–R143)