

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ГИПОГОНАДИЗМОМ



© И.А. Хрипун*, С.В. Воробьев, Я.С. Аллахвердиева, Е.О. Дзантиева, М.А. Рассказова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Обоснование. Общность патогенетических связей сахарного диабета 2 типа (СД2), дефицита тестостерона (Т) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обозначила новое направление в изучении взаимного влияния данных состояний. Было установлено, что у мужчин с СД2 и гипогонадизмом НАЖБП выражена более значительно, чем у эугонадных пациентов, и ассоциирована с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, нарушениями липидного обмена и дисфункцией жировой ткани. Однако исследования о влиянии заместительной терапии тестостероном (ЗТТ) на выраженность НАЖБП у мужчин с гипогонадизмом не проводились.

Цель. Оценить влияние ЗТТ на выраженность НАЖБП у мужчин с СД2 и гипогонадизмом.

Методы. Больным проводили оценку антропометрических данных и биохимических показателей (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, иммунореактивный инсулин, индекс НОМА, гликированный гемоглобин, липидограмма), выполняли иммуноферментные исследования (лютеинизирующий гормон, общий Т, глобулин, связывающий половые гормоны, резистин, адипонектин, лептин), магнитно-резонансную томографию с определением фракции жира печени.

Результаты. Исследование включало 60 мужчин с СД2 и гипогонадизмом (средний возраст 54 [49; 57] года), которые были рандомизированы в 2 группы: 1 (n=30) – пациенты, получавшие ЗТТ 1% трансдермальным гелем Т в дозе 50 мг в сутки в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии; 2 (n=30) – больные, находившиеся на стандартной сахароснижающей терапии. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Терапия Т была ассоциирована со снижением уровней ферментов печени: АСТ на 31%, АЛТ на 21%, и ГГТП на 15,9% (p<0,05) и печеночной фракции жира в 1,7 раза, что отражает регресс воспалительной активности в печени. Более того, ЗТТ улучшала функцию жировой ткани – снижала концентрации лептина в 1,4 раза и резистина в 1,5 раз, что сопровождалось увеличением уровня адипонектина в 1,3 раза (p<0,01). Применение ЗТТ способствовало уменьшению выраженности висцерального ожирения, снижению гиперинсулинемии в 1,5 раза, индекса инсулинорезистентности НОМА в 2,2 раза, показателей гликемии натощак и уровня HbA1c при неизменной сахароснижающей терапии. Со стороны липидного обмена на фоне ЗТТ наблюдалось статистически значимое снижение уровней общего холестерина и триглицеридов. Таким образом, снижение дисфункции жировой ткани и инсулинорезистентности на фоне ЗТТ можно рассматривать как патогенетический механизм, ответственный за снижение воспаления в печени и степени выраженности стеатоза при НАЖБП, что потенциально оказывает превентивное влияние на формирование фиброза и цирроза печени у таких пациентов.

Заключение. ЗТТ у мужчин с СД2 и гипогонадизмом способствует регрессу воспалительной активности в печени и уменьшению выраженности стеатоза гепатоцитов, что отражается в снижении уровня печеночных ферментов и фракции печеночного жира по данным МРТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заместительная терапия тестостероном; неалкогольная жировая болезнь печени; гипогонадизм; сахарный диабет; печень; андрогенный дефицит; тестостерон.

NEW OPPORTUNITIES FOR THE CORRECTION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HYPOGONADISM

© Irina A. Khripun*, Sergey V. Vorobyev, Yanina S. Allakhverdieva, Elizaveta O. Dzantieva, Maria A. Rasskazova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

BACKGROUND: The common pathogenetic relations of type 2 diabetes mellitus (T2DM), testosterone (T) deficiency and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have indicated a new direction in the study of their mutual influence. It was found that NAFLD is more pronounced in men with T2DM and hypogonadism than in eugonadal patients and associated with hyperinsulinemia, insulin resistance, impaired lipid metabolism and adipose tissue dysfunction. However, the effects of testosterone replacement therapy (TRT) on the severity of NAFLD in men with hypogonadism have not been studied.

AIMS: To study the effect of TRT on the severity of NAFLD in men with T2DM and hypogonadism.

MATERIALS AND METHODS: Anthropometric data, biochemical parameters (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP), glucose, immunoreactive insulin, HOMA index, glycosylated hemoglobin, lipidogram), ELISA analysis (total T, LH, sex hormone binding globulin, resistin, adiponectin, leptin), as well as magnetic resonance imaging with determination of the liver fat fraction were examined.

RESULTS: The study included 60 men with T2DM and hypogonadism (mean age 54 [49; 57] years), who were randomized into 2 groups: 1 (n=30) – patients who received 1% transdermal T gel (50 mg/day) in addition to standard hypoglycemic

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



therapy; 2 (n=30) – patients who received standard hypoglycemic therapy. The follow-up period was 6 months. T therapy was associated with a decrease in liver enzyme levels: AST by 31%, ALT by 21%, and GGTP by 15.9% ($p<0.05$) and the hepatic fat fraction by 1.7 times, which reflect the regress of liver inflammation, and, consequently, a decrease in the severity of NAFLD. Moreover, TRT has improved the function of adipose tissue – reduced the concentration of leptin by 1.4 times and resistin by 1.5 times, which was accompanied by an increase in adiponectin level by 1.3 times ($p<0.01$). The use of TRT was associated with decrease in the severity of visceral obesity, hyperinsulinemia by 1.5 times, an insulin resistance index HOMA by 2.2 times, fasting glycaemia and HbA1c levels, despite constant hypoglycemic therapy. Statistically significant decrease in the levels of total cholesterol and triglycerides was observed in men receiving TRT. Thus, a decrease in adipose tissue dysfunction and insulin resistance in men receiving TRT can be considered as a pathogenetic mechanism responsible for improving liver function and reducing the severity of NAFLD.

CONCLUSIONS: TRT in men with T2DM and hypogonadism is accompanied by regress of inflammatory activity in liver and intensity of hepatocytes steatosis, reflected by decrease in liver enzymes levels and liver fat fraction.

KEYWORDS: testosterone replacement therapy; non-alcoholic fatty liver disease; hypogonadism; diabetes mellitus; liver; androgen deficiency; testosterone.

ОБОСНОВАНИЕ

Внимание многих исследователей в последнее десятилетие приковано к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), занимающей лидирующие позиции среди всех заболеваний печени – 71,6% и принимающей масштабы неинфекционной эпидемии [1, 2]. В Российской популяции распространенность НАЖБП составляет 27%, из которых 80,3% случаев приходится на стеатоз печени, 16,8% – на стеатогепатит, а 2,9% выпадает на долю цирроза печени [2]. Особо остро данный вопрос стоит у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2), у которых НАЖБП выявляется в 2–3 раза чаще, чем в популяции в целом [3]. При этом, данные заболевания являются взаимоотягощающими – не только стеатогепатит встречается чаще у пациентов с нарушениями углеводного обмена, но и напротив, НАЖБП является предиктором развития СД2 [4]. Так, наличие у пациента НАЖБП увеличивает риск развития СД2 вдвое [5]. Предполагается, что столь тесная связь между этими состояниями патогенетически обусловлена общим механизмом развития – инсулинорезистентностью, но в то же время, хорошо известно, что она лежит в основе метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7]. Изучение НАЖБП в данном аспекте привело к неожиданным выводам – ее стали рассматривать как новый фактор риска кардиоваскулярных заболеваний, причем, даже на доклиническом этапе [8].

С другой стороны, выявлена тесная связь СД2, ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии с дефицитом тестостерона (Т) у мужчин, который повышает риск развития данных состояний в 1,5–2,5 раза [9]. Российское исследование определило, что распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2 составляет 32,7% [10]. Интересно то, что в основе патогенетической связи компонентов метаболического синдрома и дефицита Т также лежит инсулинорезистентность в сочетании с дисбалансом цитокинов и эндотелиальной дисфункцией [11, 12]. Таким образом, общность патогенетических механизмов развития компонентов метаболического синдрома, дефицита Т и НАЖБП обозначила новое направление в изучении взаимного влияния данных состояний [13]. Так, было установлено, что у мужчин с СД2 и гипогонадизмом НАЖБП выражена более значительно, чем у эугонадных пациентов, и ассоциирована с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, на-

рушениями липидного обмена и дисфункцией жировой ткани [14]. Получив столь важные результаты, возможно предположить, что восстановление дефицита Т может позитивно повлиять на функцию печени. На сегодняшний день хорошо известны положительные эффекты заместительной терапии тестостероном (ЗТТ) на углеводный, липидный обмен, эректильную дисфункцию и даже сосудистый эндотелий и сердце [15, 16, 17]. Однако исследования о влиянии ЗТТ у мужчин с гипогонадизмом на выраженность НАЖБП не проводились.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние ЗТТ на выраженность НАЖБП у мужчин с СД2 и гипогонадизмом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одноцентровое проспективное контролируемое рандомизированное открытое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: СД2 длительностью не менее 1 года, мужской пол, наличие у пациента диагностических критериев гипогонадизма Российской ассоциации эндокринологов (2017), возраст 40–65 лет, терапия пероральными гипогликемическими препаратами групп бигуанидов, сульфонилмочевины и/или ингибиторами ДПП-4, стабильность сахароснижающей терапии в течение 3 месяцев.

Критерии исключения: употребление алкоголя более 30 г в сутки, согласно европейским рекомендациям по ведению НАЖБП, для исключения алкогольного генеза поражения печени [18], наличие вирусных гепатитов в анамнезе, прием лекарственных препаратов, имеющих гепатотоксическое действие, противопоказания к назначению ЗТТ.

Условия проведения

Исследование проводили на базе эндокринологического отделения клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ. В исследование включали как больных, находившихся на стационарном лечении, так и пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование производили с 2018 по 2019 гг, динамическое наблюдение осуществляли с 2018 по 2020 гг. Период наблюдения составил 6 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Больным проводили сбор жалоб, изучение анамнеза, измерение антропометрических показателей (масса тела, рост, индекс массы тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ). Пациентам осуществляли забор венозной крови объемом 10 мл, строго натощак после 12-часового голодания. Для проведения биохимических анализов использовали свежую сыворотку крови, иммуноферментные исследования осуществляли из сыворотки, замороженной при температуре -20°C . Оценка интенсивности воспаления печени проводили по биохимическим показателям (аланинаминотрансферазе (АЛТ), аспартатаминотрансферазе (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазе (ГГТП)). Состояние углеводного и липидного обменов оценивали при помощи следующих показателей: глюкоза и иммунореактивный инсулин (ИРИ) натощак с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) и липидограмма (общий холестерин, уровень триглицеридов, ЛПНП). Также изучали содержание половых гормонов – общего Т, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), расчетного свободного Т, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и гормонов жировой ткани – лептина, резистина, адипонектина. Для оценки выраженности НАЖБП и определения содержания жира в печени проводили ее магнитно-резонансную томографию (МРТ). Полное комплексное обследование проводили исходно и через 6 месяцев.

Сахароснижающая терапия по условиям протокола исследования на всем протяжении исследования осталась стабильной.

Пациенты терапевтической группы (группа 1) получали терапию 1% трансдермальным гелем Т (Андрогель) в дозе 50 мг в сутки. Гель наносили на кожу в утренние часы ежедневно.

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования были антропометрические параметры, показатели функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТП), концентрации гормонов жировой ткани (лептина, резистина, адипонектина) и содержание фракции жира печени по данным МРТ.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительными конечными точками исследования были уровни половых гормонов, показатели углеводного и липидного обменов.

Анализ в подгруппах

Пациенты были рандомизированы в две группы:

1 группа (терапевтическая) – 30 мужчин с СД2 и гипогонадизмом, получавших ЗТТ в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии;

2 группа (группа контроля) – 30 мужчин с СД2 и гипогонадизмом, находившихся на стандартной сахароснижающей терапии.

Методы регистрации исходов

Оценку показателей гликемии, липидограммы и ферментов печени проводили при помощи анализатора Bayer ADVIA 1650, определение HbA_{1c} – Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Иммуноферментный анализ выполняли с использованием анализатора Zenyth 340. Иммуноферментный анализ уровней половых гормонов проводили при помощи лабораторных наборов «Алкор-Био» (Россия), ИРИ – Monobind Inc (США), гормонов жировой ткани: лептина – Bcm diagnostic llc (Германия), резистина – Biovendor laboratory (Чехия), адипонектина – eBioscience (Австрия). Степень выраженности инсулинорезистентности определяли при помощи расчета индекса НОМА по формуле:

$\text{НОМА} = \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (мкЕд/мл)} / 22,5$.

МРТ печени выполняли на мультисрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе Brilliance 64 Slice (Philips Medical Systems, Нидерланды) по методу Диксона с оценкой доли печеночного жира, взвешенной по протонной плотности.

Этическая экспертиза

Все пациенты до начала исследования подписали форму информированного согласия, одобренную Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол №12/18 от 28.06.2018).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: Статистический анализ данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Переменные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха $\text{Me} [Q1; Q3]$. Оценка различий количественных признаков между группами проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни, внутри групп (исходно и после лечения) – критерия Вилкоксона. Статистически значимым считали различие при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Исследование включало 60 мужчин с СД2 в сочетании с гипогонадизмом (средний возраст 54 [49; 57] года, длительность диабета – 6 [2; 10] лет). 1-ая группа была представлена 30 мужчинами с СД2 и гипогонадизмом, которым помимо стандартной сахароснижающей терапии была назначена ЗТТ. 2-ая группа состояла из 30 мужчин с СД2 и гипогонадизмом, находившихся на стандартной сахароснижающей терапии. Обе группы состояли преимущественно из пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. Исходно группы были сопоставимы по возрасту, длительности, терапии СД2 и всем изучаемым показателям.

Таблица 1. Влияние заместительной терапии тестостероном на антропометрические показатели.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
Масса тела, кг	104 [102; 105]	97,5 [95; 100]*	0,414	105 [102; 108]	104,5 [100; 109]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	33,1 [31,8; 34,6]	31,4 [30,2; 32,4]*	0,808	33,9 [31,1; 34,5]	33,9 [32; 34,8]	<0,001
ОТ, см	110 [109; 112]	104 [100; 107]*	0,373	112 [109; 114]	113 [107; 113]	<0,001
ОБ, см	109 [106; 110]	101 [99; 107]*	0,751	110 [104; 113]	108 [103; 110]*	0,001
ОТ/ОБ, ед.	1,02 [1,0; 1,04]	1,01 [0,98; 1,04]	0,786	1,02 [1,0; 1,02]	1,03 [1,01; 1,05]*	0,045

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения.

Таблица 2. Влияние заместительной терапии тестостероном на содержание ферментов печени.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
АСТ, Ед/л	24 [21; 35]	19 [16; 22]*	0,409	23,0 [21; 27]	25,0 [23; 30]	<0,001
АЛТ, Ед/л	29 [23; 41]	20 [15; 35]*	0,498	32,0 [27; 43]	40,0 [30; 50]*	<0,001
ГГТП, Ед/л	70 [64; 80]	59 [54; 68]*	0,428	71 [66; 83]	72 [65; 85]	<0,001

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения.

Таблица 3. Влияние заместительной терапии тестостероном на содержание гормонов жировой ткани.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
Лептин, нг/мл	9,2 [7,9; 12,0]	6,4 [4,4; 7,5]*	0,301	8,9 [8,3; 9,7]	9,0 [8,4; 9,8]	<0,001
Резистин, нг/мл	9,8 [8,2; 12,9]	6,4 [2,1; 8,0]*	0,757	9,7 [8,2; 11,0]	9,8 [8,3; 11,1]	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	2,3 [0,8; 2,8]	2,9 [4,4; 7,5]*	0,746	2,0 [1,8; 2,5]	1,8 [1,6; 2,4]*	<0,001

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения.

Основные результаты исследования

Изменение антропометрических показателей в группах представлено в таблице 1. Проведенное исследование выявило статистически значимое снижение массы тела и ИМТ в 1-ой группе по сравнению со 2-ой ($p < 0,001$). Это сопровождалось достоверным уменьшением показателей ОТ и ОБ в 1-ой группе, тогда как во 2-ой группе, на фоне некомпенсированного дефицита Т, несмотря на незначительное снижение массы тела, происходило перераспределение жировой клетчатки – увеличение ОТ при статистически значимом снижении ОБ. Данные изменения привели к достоверным межгрупповым различиям по всем вышеописанным параметрам после лечения.

Обращает на себя внимание динамика уровней ферментов печени, представленная в таблице 2. У пациентов, получавших ЗТТ отмечено снижение концентраций АСТ на 31%, АЛТ на 21%, и ГГТП на 15,9% ($p < 0,05$). В то же время, в группе контроля наблюдалось некоторое повышение содержания ферментов печени в сыворотке крови, статистически значимое в отношении АЛТ. В итоге, к концу наблюдения были выявлены достоверные

межгрупповые отличия по всем вышеописанным показателям ($p < 0,001$).

Таблица 3 демонстрирует изменения содержания гормонов жировой ткани на фоне лечения. Терапия Т приводила к снижению уровней лептина в 1,4 раза и резистина в 1,5 раз, что сопровождалось увеличением уровня адипонектина в 1,3 раза ($p < 0,01$). В группе контроля статистически значимым было лишь уменьшение концентрации адипонектина ($p < 0,05$). Таким образом, разнонаправленные изменения концентраций адипогормонов у пациентов 1 и 2 групп привели к достоверным межгрупповым различиям после лечения ($p < 0,001$).

Как видно из рисунка 1, содержание жира в печени по данным МРТ у пациентов, получавших ЗТТ уменьшилось в 1,7 раза, в то время, как отсутствие коррекции дефицита Т в группе контроля приводило к статистически значимому ($p < 0,05$) нарастанию выраженности стеатогепатоза даже при отсутствии прибавки массы тела. Так, к концу наблюдения отмечалось высокодостоверное межгрупповое отличие в содержании жира в печени, а следовательно и выраженности НАЖБП ($p < 0,001$).

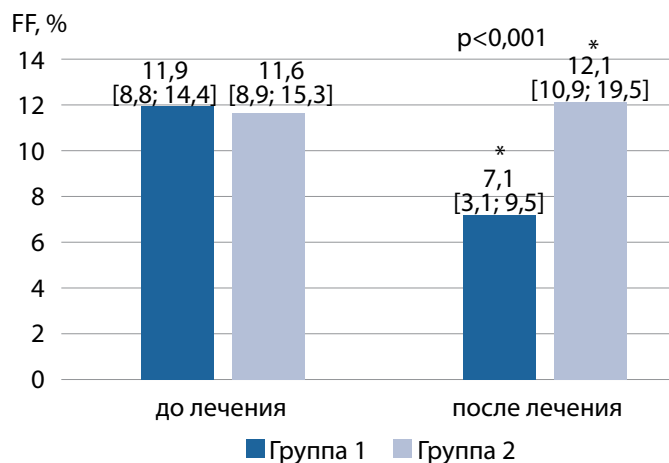


Рисунок 1. Влияние заместительной терапии тестостероном на содержание фракции жира печени (FF).

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Дополнительные результаты исследования

Как видно из таблицы 4, назначение ЗТТ приводило к статистически значимому увеличению концентрации общего и свободного Т при уменьшении глобулина, связывающего половые гормоны ($p < 0,001$), тогда как уровень ЛГ значимо не изменился. В группе контроля

статистически значимого изменения уровней половых гормонов не происходило.

Нужно отметить существенную динамику показателей углеводного обмена на фоне ЗТТ, представленную в таблице 5. Так, уровень HbA_{1c} в 1-ой группе снизился на 0,5%, а гликемии натощак – на 0,8 ммоль/л ($p < 0,001$). Кроме того, терапия Т приводила к снижению гиперинсулинемии в 1,5 раза, а индекса инсулинорезистентности НОМА в 2,2 раза. В то же время в группе контроля некомпенсированный дефицит Т приводил к статистически значимому нарастанию гиперинсулинемии. Важно подчеркнуть, что достигнутые межгрупповые отличия по показателям углеводного обмена в обеих группах были достигнуты без изменения сахароснижающей терапии.

Вместе с тем, ЗТТ была ассоциирована с улучшением липидного обмена: уменьшением уровней общего холестерина с 5,6 [5,1; 6,4] до 5,2 [4,6; 5,5] ммоль/л, триглицеридов с 1,9 [1,3; 2,6] до 1,6 [1,1; 2,1] ммоль/л ($p < 0,05$). Тогда как в группе контроля произошло статистически значимое нарастание уровня общего холестерина с 6,2 [5,6; 7,2] до 6,4 [5,8; 7,1] ммоль/л ($p = 0,01$). Таким образом, после лечения группы отличались по уровням общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности ($p < 0,01$).

Таблица 4. Изменение уровней половых гормонов на фоне заместительной терапии тестостероном.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
Общий тестостерон, нмоль/л	8,5 [6,5; 11,5]	13,7 [12,6; 14,9]*	0,541	8,4 [6,4; 10,2]	8,4 [5,6; 9,1]	<0,001
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	25,1 [22,3; 27,1]	20,6 [18,6; 23,8]*	0,273	25,7 [22,6; 29,2]	24,5 [22,2; 28,3]	<0,001
Свободный тестостерон, пмоль/мл	192 [152; 256]	356 [339; 366]*	<0,001	187 [149; 216]	191 [130; 201]	<0,001
ЛГ, мМЕ/мл	5,2 [4,5; 5,6]	4,9 [4,1; 6,0]	0,689	5,0 [3,7; 6,2]	4,5 [3,3; 6,3]	0,281

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения.

Таблица 5. Влияние заместительной терапии тестостероном на показатели углеводного обмена.

Параметр	Группа 1 До лечения	Группа 1 После лечения	Группа 1/ группа 2, р до лечения	Группа 2 До лечения	Группа 2 После лечения	Группа 1/ группа 2, р После лечения
HbA_{1c} , %	7,0 [6,6; 7,5]	6,5 [6,3; 7,2]*	0,087	7,2 [7,1; 8,2]	7,6 [7,0; 7,9]	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,1 [6,6; 7,9]	6,3 [5,8; 6,8]*	0,077	7,8 [6,8; 9,0]	7,8 [7,0; 8,8]	<0,001
ИРИ, мКМЕ/мл	35,0 [23,3; 60,0]	22,6 [19,8; 30,2]*	0,255	27,6 [23,3; 40,8]	34,2 [25,3; 44,3]*	0,002
Индекс НОМА, ед.	13,1 [5,9; 21,0]	6,0 [5,2; 8,6]*	0,951	10,1 [8,0; 15,8]	11,9 [8,8; 16,0]	<0,001

Примечание. * $p < 0,05$ внутри группы до/после лечения

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления не были зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

На основании анализа результатов исследования, проведенного на 60 мужчинах с СД2 в сочетании с гипогонадизмом, было установлено, что ЗТТ приводит не только к значительному улучшению углеводного и липидного обменов, но и значительно уменьшает воспалительную активность в печени и выраженность стеатоза гепатоцитов при НАЖБП, а именно: снижает уровни АСТ, АЛТ и ГГТП, уменьшает содержание печеночной фракции жира в 1,7 раза. Это сопровождается восстановлением функции жировой ткани (снижением уровня лептина и резистина, увеличением концентрации адипонектина), что наряду с уменьшением выраженности инсулинорезистентности может являться важным механизмом положительного влияния ЗТТ на течение и прогрессию НАЖБП.

Обсуждение основного результата исследования

Ранее нами было показано, что дефицит Т у мужчин с СД2 ассоциирован с ухудшением функции печени и прогрессией НАЖБП по сравнению с нормогонадными пациентами, что и послужило поводом для поиска путей патогенетической коррекции данных состояний [14].

Многие исследователи уже отмечали снижение выраженности висцерального ожирения на фоне ЗТТ у мужчин с гипогонадизмом [12, 15]. Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании – терапия Т приводила к статистически значимому снижению массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ. Интерес вызывают данные, полученные в группе контроля – у пациентов, не получавших ЗТТ и оставшихся в состоянии дефицита Т в течение полугода, без статистически значимого изменения массы тела и ИМТ происходило перераспределение жировой ткани – уменьшение подкожного жира (ОБ) на фоне незначительной прибавки жира висцерального (ОТ).

Важнейшей задачей исследования было изучение влияния ЗТТ на интенсивность воспаления в печени. К сожалению, диагностические возможности ее определения в рутинной клинической практике ограничены – биопсия печени, являющаяся «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, будучи инвазивным методом, имеет множество ограничений, а оценка уровней гепатокинов является крайне дорогостоящей, причем, результаты данных анализов пока невозможно экстраполировать на популяцию в целом. Поэтому, нами были выбраны традиционные маркеры интенсивности воспаления в печени – ферменты АЛТ, АСТ и ГГТП, легко воспроизводимые в клинической практике. Выявленные снижения концентраций печеночных ферментов на фоне ЗТТ свидетельствует о регрессе воспалительного процесса в печени.

Более того, впервые, при помощи МРТ, являющейся наиболее информативной из неинвазивных диагностических методик НАЖБП, было показано улучшение структурных характеристик печени, а именно уменьшение печеночной фракции жира, на фоне ЗТТ у мужчин с СД2 и гипогонадизмом. На сегодняшний день в литературе не было описано механизмов влияния ЗТТ при гипого-

надизме у мужчин на НАЖБП. Это послужило поводом к изучению важнейших маркеров функции жировой ткани в нашем исследовании. Было показано, что терапия Т у мужчин с СД2 и гипогонадизмом приводила к выраженному снижению концентраций лептина и резистина, синхронно с увеличением уровня адипонектина. Важнейшим эффектом резистина является угнетение инсулин-опосредованного захвата глюкозы тканями-мишенями, но кроме того, он участвует в активации процессов воспаления в сосудистой эндотелии и печени, становясь связующим звеном между компонентами метаболического синдрома и НАЖБП [17]. В свою очередь, лептин стимулирует отложение холестерина в макрофагах, способствуя параллельному развитию стеатогепатита и атерогенеза. С другой стороны, показателем метаболического здоровья является гормон жировой ткани адипонектин, который обладает противовоспалительным, противодиабетическим и даже кардиопротективным эффектами, а снижение его уровня ассоциировано с высоким риском развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 19]. Более того, имеются данные о гепатопротективном действии адипонектина, увеличивающим продолжительность жизни гепатоцитов, а также подавляющим инсулинорезистентность, воспаление и фиброз печеночной ткани [19].

Было показано, что положительное влияние ЗТТ на функцию жировой ткани у мужчин с СД2 и гипогонадизмом ассоциировано с уменьшением секреции биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции – молекул адгезии ICAM-1 и р-селектина, а также С-реактивного белка [17]. Можно предположить, что восстановление функции эндотелия на фоне ЗТТ приводит к уменьшению печеночной инсулинорезистентности и тем самым способствует замедлению прогрессии НАЖБП.

Безусловно, восполнение дефицита Т оказывает комплексное действие на метаболические процессы и невозможно рассматривать влияние ЗТТ на функцию печени в отрыве от ее эффектов на углеводный и липидный обмен. Известно, что гиперинсулинемия ингибирует липолиз, синхронно стимулируя печеночный липогенез, что и приводит к накоплению свободных жирных кислот гепатоцитами, тем самым усиливая их инсулинорезистентность [6, 7]. Выявленные в нашем исследовании снижение инсулинорезистентности и гиперинсулиемии на фоне ЗТТ закономерно ассоциировано со снижением накопления липидов гепатоцитами и уменьшением доли печеночного жира. При этом, статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} и гликемии натощак без коррекции сахароснижающей терапии является отражением совокупного взаимного положительного влияния ЗТТ на метаболизм углеводов и степень воспаления в печени.

Нужно отметить, что гипогликемическая терапия в группах была сопоставима, стабильна в течение 3 месяцев до включения пациентов в исследование и неизменна на протяжении всего исследования. Причем рекомендации по немедикаментозной терапии (режим питания и физической активности) были даны пациентам обеих групп в одинаковой форме. Следовательно, можно утверждать, что полученные изменения антропометрических данных, метаболических параметров, ферментов печени и содержания жира печени в 1 группе были связаны именно с назначением ЗТТ.

Известно, что Т контролирует активность печеночной липазы, гидролиз ТГ и фосфолипидов, более того, регулирует избирательный захват липидов клетками печени [20]. Поэтому очевидно, что терапия Т, вносит существенный вклад в уменьшение выраженности НАЖБП не только снижая уровень общего холестерина и триглицеридов, но и подавляя бесконтрольное накопление холестерина гепатоцитами. Таким образом, снижение дисфункции жировой ткани и улучшение чувствительности к инсулину на фоне ЗТТ можно рассматривать как механизм, ответственный за снижение метаболического воспаления в печени и профилактику прогрессирования НАЖБП.

Особо нужно отметить, что у пациентов, имевших некомпенсированный дефицит Т в течение полугода было выявлено статистически значимое увеличение уровня АЛТ и гиперинсулинемии, снижение уровня адипонектина, нарастание содержания печеночной фракции жира. То есть, отсутствие лечения функционального гипогонадизма у мужчин с СД2 приводит к постепенному нарастанию метаболических нарушений и прогрессированию НАЖБП.

Учитывая большое число осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний, пациенты зачастую вынуждены принимать широкий спектр лекарственных препаратов для их коррекции. Сочетание СД2, дефицита Т и НАЖБП имеет взаимно отягчающее влияние, а медикаментозных препаратов, доказавших свою эффективность в плане лечения НАЖБП при нарушениях углеводного обмена в настоящее время не существует. В данной ситуации назначение ЗТТ у мужчин с СД2 и гипогонадизмом позволяет решить множество проблем: от улучшения метаболического контроля, снижения висцерального ожирения и дисфункции жировой ткани, уменьшения выраженности воспаления при НАЖБП до положительного влияния на эректильную дисфункцию и качество жизни пациентов.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие расчета объема выборки. В связи с ограниченным объемом выборки, пациенты не были разделены на подгруппы по принципу наличия стеатоза или стеатогепатита, что позволило бы соотнести динамику лабораторных показателей с клинической эффективностью проводимой

терапии. Кроме того, все пациенты в исследовании имели диагноз СД2, что не позволяет перенести полученные результаты на популяцию мужчин с дефицитом Т без нарушений углеводного обмена и требует дальнейшего проведения контролируемых исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работы последних лет выявили, что дефицит Т у мужчин ассоциирован не только с висцеральным ожирением, СД2, нарушениями липидного обмена, но и формированием НАЖБП, что требует проведения исследований, направленных на поиск путей решения данных патогенетических взаимосвязей. Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали у мужчин с СД2 и гипогонадизмом на фоне ЗТТ улучшение биохимических параметров печени – снижение концентраций печеночных ферментов АЛТ, АСТ и ГГТП, сопоставимых со снижением печеночной фракции жира по данным МРТ, что свидетельствует об уменьшении выраженности НАЖБП. Кроме того, терапия Т была ассоциирована с улучшением углеводного и липидного обменов, уменьшением инсулинорезистентности и дисфункции жировой ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Государственного задания №14 «Функция печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (регистрационный номер НИОКТР: АААА-А18-118013090205-0).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Участие авторов. Хрипун И.А. – концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста; Воробьев С.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Аллахвердиева Я.С. – получение и анализ данных, написание текста статьи; Дзантиева Е.О. – получение и анализ данных, написание текста статьи; Рассказова М.А. – получение и анализ данных, написание текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Andronescu CI, Purcarea MR, Babes PA. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *J Med Life*. 2018;11(1):20-23.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24. — №4. — С. 32-38. [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of open multicenter prospective observational study DIREGL 01903). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014;34(4):32-38. (In Russ.)]
- Lucas C, Lucas G, Lucas N, Krzowska-Firyeh J, Tomaszewicz K. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol*. 2018;4(3):165-174. doi: <https://doi.org/10.5114/ceh.2018.78120>
- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):181-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>
- Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab*. 2016;42(3):142-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.002>
- Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ—Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1367-1393. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>
- Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 335-343. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes Mellitus*. 2017;20(5):335-343. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9372>

8. Lee SB, Park G-M, Lee J-Y, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. *J Hepatol*. 2018;68(5):1018-1024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.12.012>
9. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2008;60(7):762-769. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x>
10. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 536-541. [Mel'nichenko GA, Shestakova M V., Rozhivanov R V. The clinical and epidemiological characteristics of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2020;22(6):536-541. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>
11. Traish AM, Zitzmann M. The complex and multifactorial relationship between testosterone deficiency (TD), obesity and vascular disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(3):249-268. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9323-2>
12. Коган М.И., Воробьев С.В., Хрипун И.А., и др. Тестостерон: от сексуальности к метаболическому контролю. – Ростов-на-Дону: Феникс; 2017. [Kogan MI, Vorob'ev SV, Khripun IA, et al. Testosterone: ot seksual'nosti k metabolicheskomu kontrolyu. Rostov-on-Don: Feniks; 2017. (In Russ.)]
13. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Riangwiwat T, Upala S. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2017;16(3):382-394. doi: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.8593>
14. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Аллаhverдиева Я.С. Дефицит тестостерона и неалкогольная жировая болезнь печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 542-549. [Khripun IA, Vorobyev SV., Allahverdieva Y. Testosterone deficiency and non-alcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellit*. 2020;22(6):542-549. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10232>
15. Wang K-J, Li H, Cai X, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl*. 2014;16(1):146. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122346>
16. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *Eur Cardiol Rev*. 2019;14(2):103-110. doi: <https://doi.org/10.15420/scr.2019.13.1>
17. Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, et al. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Aging Male*. 2019;22(4):241-249. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1506918>
18. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
19. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):239-247. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.229>
20. Adolph TE, Grandner C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1649. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18081649>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Хрипун Ирина Алексеевна, к.м.н. [Irina I. Khripun, MD, PhD]; адрес: Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29 [address: 29, Nakhichevanski street, 344022 Rostov on Don, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>; eLibrary SPIN: 8630-4828; e-mail: khripun.irina@gmail.com

Воробьев Сергей Владиславович, д.м.н., профессор [Sergey V. Vorobyev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-2433>; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinrostov@mail.ru

Аллаhverдиева Янина Сергеевна [Yanina Y. Allakhverdieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5514-9978>;
eLibrary SPIN: 8547-8020; e-mail yana.allakhverdieva@yandex.ru

Дзантиева Елизавета Олеговна, к.м.н. [Elizaveta O. Dzantieva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5645-1116>; eLibrary SPIN: 3940-7190; e-mail lizo4@list.ru

Рассказова Мария Алексеевна [Maria A. Rasskazova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2085-6055>;
eLibrary SPIN: 8758-7155; e-mail mari.rasskazova.94@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Хрипун И.А., Воробьев С.В., Аллаhverдиева Я.С., Дзантиева Е.О., Рассказова М.А. Новые возможности коррекции неалкогольной жировой болезни печени у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и гипогонадизмом // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 241–248. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12495>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khripun IA, Vorobyev SV, Allakhverdieva YS, Dzantieva EO, Rasskazova MA. New opportunities for the correction of non-alcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes mellitus and hypogonadism. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):241–248. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12495>