

УДК 616.379-008.64:616.69-053.9:616-073.755.4

# Показники динамічної енцефалоангіосцинтиграфії в чоловіків із віковим гіпогонадізмом, хворих на цукровий діабет 2 типу

Є.В. Лучицький,  
В.Є. Лучицький,  
Г.А. Зубкова,  
В.М. Рибальченко,  
В.В. Марков,  
В.М. Славнов,  
І.І. Складанна

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Динамічну енцефалоангіосцинтиграфію проводили за допомогою скінтіляційної томографічної гамма-камери ГКС 301 Т із коліматором високої чутливості загального призначення, у положенні хворого лежачи на спині (передня проекція), використовували  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат. Проведені дослідження засвідчили порушення мозкового кровотоку в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом та віковим гіпогонадізмом, причому більш виражені зміни відмічалися в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Спостерігалася тенденція до змін кровотоку в крупних та середніх артеріях мозку в чоловіків із цукровим діабетом 2 типу і андрогенодефіцитом порівнянно з обстеженими пацієнтами з діабетом без андрогенодефіциту.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, віковий гіпогонадізм, мозковий кровотік, енцефалоангіосцинтиграфія.

Популяційними дослідженнями в чоловіків встановлено існування взаємозв'язку метаболічного синдрому (МС) та його складових (цукрового діабету 2 типу (ЦД 2), вісцерального ожиріння (ВО), артеріальної гіпертензії, дисліпідемій) з андрогенною недостатністю. Гіпогонадізм (ГГ) діагностується у 20-64% чоловіків із ЦД 2 типу, причому частіше він спостерігається в чоловіків похилого віку. Гіпогонадізм може бути чинником ризику розвитку ЦД 2 типу та МС. Водночас ЦД та

МС самі можуть бути чинниками ризику розвитку ГГ під впливом таких механізмів як підвищена маса тіла, знижений рівень глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, пригнічення секреції гонадотропінів або синтезу тестостерону в яєчках, опосередкованого цитокінами, підвищення активності ароматази та наступного надлишку естрогенів [1]. Тестостерон-замісна терапія (ТЗТ) може поліпшити показники глікемії та знизити показники ВО. Кластери МС асоційовані з ендотеліальною дисфункцією та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), причому еректильна дисфункція (ЕД) може бути першим проявом ендотеліальної дисфункції. Взаємовідносини між МС та ЕД досліджені ще не повністю [2,3].

За даними літератури, ендотеліальна дисфунк-

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький, Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко, В.В. Марков, В.М. Славнов, І.І. Складанна

## Оригінальні дослідження

ція є центральним етіологічним чинником системних та периферичних судинних захворювань, включаючи ЕД, причому остання може бути раннім маркером атеросклерозу, серцево-судинних ризиків та субклінічних системних судинних захворювань [4].

За даними ВООЗ (2011), ССЗ є провідною причиною смертності та інвалідності, причому до 2030 р. смертність від ССЗ досягне 23,6 млн осіб на рік [5]. У чоловіків показник СС смертності, включаючи передчасну, є вищим, ніж у жінок. Згідно з даними American Heart Association (2012), більше одного із трьох чоловіків мають ССЗ. Ожиріння, ЦД 2, МС є головними чинниками ризику розвитку ССЗ. Ціла низка досліджень у чоловіків старше 30 років свідчила, що низькі рівні Т корелюють із показниками ВО, МС, ЦД 2 і ССЗ. Більше того, чоловіки з ГГ мають підвищений ризик розвитку цих метаболічних порушень, які підтверджують прямі і зворотні взаємовідносини між низькими рівнями Т і інсулінорезистентністю (ІР).

Т відіграє ключову роль щодо чутливості тканин до інсуліну, композиції тіла, метаболізму ліпідів і холестерину, запалення та судинної реактивності в чоловіків [6]. Ризик смертності, інфаркту міокарда та інсульту підвищувався поступово від 1,18 до 1,68, від 1,51 до 1,78 і від 1,72 до 2,46 відповідно в чоловіків із ЦД, порушеним глюкозотолерантним тестом і вперше діагностованим ЦД. Відносний ГГ може розвиватися раніше за ЦД, оскільки існують дослідження, в яких показано, що дефіцит тестостерону (Т) асоційований із ІР, яка покращується при ТЗТ [6,7]. Крім того, з літературних джерел відомо, що в чоловіків зі зниженими рівнями тестостерону (<6,1 нг/дл) смертність зростає на 65% [8,9]. Ponikowska В. та співавт. (2010) показали, що впродовж 2 років у 153 чоловіків із ЦД 2 та ішемічною хворобою серця при початкових знижених рівнях Т смертність від серцево-судинних ускладнень була втричі вищою порівняно з контролем [10].

Про патологічні зміни мікросудин, виявлені у 90% хворих на ЦД, а саме зміни діаметра судин, внутрішньосудинну агрегацію еритроцитів, мікроаневризми, петехії і підвищений тиск у капілярах, було повідомлено Landau та Davis ще в 1960 р. Більшість дослідників вважають, що за своїми морфологічними особливостями макроангіопатія цілком ідентична атеросклерозу відповідних судинних басейнів, і термін «макроангіопатія» використовують, щоб підкреслити вираженість і швидкість атеросклеротичного процесу в пацієнтів із ЦД [8,9]. Велику увагу дослідники приділяють вивченню патогенетичних чинників, які лежать в основі фор-

мування атеросклерозу при ЦД 2.

Важливе місце в розвитку цереброваскулярних порушень у хворих на ЦД 2 посідає артеріальна гіпертензія (АГ), яка розвивається в них у 2 рази частіше, ніж в осіб без ЦД і являється досить частим кластером МС. Зважаючи на вищенаведене, мета нашого дослідження полягала у вивченні функціонального стану мозкового кровотоку в чоловіків, хворих на ЦД 2 із віковим гіпогонадизмом, за допомогою радіонуклідного методу з використанням <sup>99m</sup>Tc-пертехнетату.

## Матеріали та методи

Обстежено 21 чоловіка, хворих на ЦД 2 (середній вік  $55,6 \pm 2,18$  роки) з МС, тривалість ЦД становила від 4 до 12 років. Пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділеннях клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». В усіх чоловіків діагностований андрогенодефіцит, підтверджений наявністю відповідних симптомів та визначенням рівнів загального тестостерону в крові.

Умовно контрольну групу склали 15 чоловіків віком  $53,5 \pm 2,64$  роки, які не хворіли на ЦД. Рівень тестостерону в крові в них знаходився в межах нормальних коливань (вище 12 нмоль/л).

Динамічну енцефалоангіосцинтиграфію (ЕАС) проводили за допомогою сцинтиляційної томографічної гамма-камери ГКС 301 Т із коліматором високої чутливості загального призначення, у положенні хворого лежачи на спині в передній проекції. Детектор встановлювали таким чином, щоб його центр співпадав із переніссям, а горизонтальна вісь – із лінією слухових отворів.

Дослідження виконували за допомогою <sup>99m</sup>Tc-пертехнетату. Препарат з активністю 400-600 МБк в об'ємі 1 мл вводили хворому внутрішньовенно болюсно. Променеві навантаження на організм та критичні органи були значно меншими за допустимі межі.

Метод ЕАС оснований на реєстрації змін рівня активності в мозку з часом. Програма передбачає безперервну реєстрацію 60 кадрів протягом 1 хвилини з наступною комп'ютерною обробкою за стандартними програмами. Зони інтересу вибирали з симетричних ділянок мозку (полушарні зони).

В якості кількісних критеріїв функціонального стану мозкового кровообігу використовували: час мозкового кровотоку (ЧМК, норма 5-8 с), час швидкого наповнення (ЧШК), час капілярного кровотоку (ЧКК), час венозного кровотоку (ЧВК), показник виведення радіонукліду (ПВР, відношення активності ізотопу на 60-й с до максимальної активності).

## Результати та їх обговорення

Оскільки обстежені чоловіки знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці Інституту, то діагноз ЦД та складових МС (не менше трьох) був встановлений у відділеннях клініки Інституту.

В усіх обстежених чоловіків рівні загального Т у крові були знижені і коливалися від 5,9 до 9,9 нмоль/л, тоді як середній рівень гормону в здорових чоловіків за нашими даними складав  $19,7 \pm 1,4$  нмоль/л. Пацієнти пред'являли скарги, характерні для синдрому тестостеронової недостатності – зниження енергійності, м'язової сили, лібідо, адекватних та спонтанних ерекцій, болі в м'язах, підвищена подразливість або депресія, загальна слабкість, іноді почервоніння обличчя. Тобто, віковий гіпогонадизм у них був підтверджений наявністю симптомів та зниження рівня загального Т у крові.

Проведеними дослідженнями встановлено, що в обстежених чоловіків, хворих на ЦД 2 з андрогенодефіцитом, середні рівні ЧМК, ЧКК, ЧВК і ПВР були підвищені порівняно з аналогічними показниками умовно контрольної групи (таблиця).

Отримані результати засвідчили, що збільшення ЧМК відбувалося переважно за рахунок порушення функціонального стану судин системи мікроциркуляції і венозного відтоку крові. Вони дають можливість передбачити, що тривале підви-

щення артеріального тиску викликає звивистість, утворення петель у капілярах, особливо в збірних венулах. Одночасно спостерігається звуження термінальних артеріол, а також підвищення чутливості гладеньких м'язів до адреналіну [9,10,12]. Збільшення ПВР може бути зумовлено як уповільненням відтоку крові, так і порушенням проникності судинної стінки.

Підвищення АТ часто асоціюється з ЦД 2. Тому ми розділили хворих на 2 групи. До 1-ї групи увійшли обстежені з нормальним АТ (126/70 мм рт.ст.), до 2 групи – хворі, у яких АТ був вищим – 150/80 мм рт.ст.

Проведений аналіз показав, що в чоловіків, хворих на ЦД 2 з МС та нормальним АТ, вірогідно збільшувалися тільки середні показники ЧКК та ПВР порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Інші показники мозкового кровотоку в цих пацієнтів суттєво не відрізнялися порівняно з показниками контрольної групи. Тобто, у таких пацієнтів спостерігається порушення функціонального стану судин системи мікроциркуляції, що може призводити до уповільнення виведення радіонукліду.

У чоловіків, хворих на ЦД 2 з підвищеним АТ, вірогідно збільшувалися середні показники ЧМК, ЧКК, ЧВК і ПВР. Разом із тим, показник ЧШК вірогідно не змінювався. Отримані дані свідчать, що збільшення часу мозкового кровотоку в цій групі

**Таблиця.** Енцефалоангіосцинтиграфічні показники мозкового кровотоку в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу (M+m)

Показник	Групи обстежених чоловіків						
	Контроль (n=15)	Хворі на ЦД 2 з ВГ (n=21)	Хворі на ЦД 2 з ВГ і норм.АТ (n=7)	Хворі на ЦД 2 з ВГ і підвищеним АТ (n=14)	Хворі на ЦД 2 типу з норм. АТ (n=6)	Хворі на ЦД 2 з підвищеним АТ (n=6)	
ЧМК	ПП	7,3±0,51	8,7±0,46	8,2±0,46 P>0,05	10,3±0,55 P<0,05	8,0±0,46 P>0,05	9,8±0,51 P<0,05
	ЛП	7,5±0,39	8,6±0,54	8,5±0,47 P>0,05	10,3±0,44 P<0,05	8,3±0,47 P>0,05	10,0±0,54 P<0,05
ЧШК (M±m)	ПП	5,4±0,23	6,5±0,61	6,2±0,21 P>0,05	6,7±0,51 0,1<P>0,05	5,4±0,19 P>0,05	6,2±0,5 P>0,05
	ЛП	6,0±0,24	6,6±0,33	6,7±0,22 P>0,05	6,8±0,41 0,1<P>0,05	5,3±0,29 P>0,05	6,2±0,48 P>0,05
ЧКК (M±m)	ПП	1,5±0,34	3,0±0,33	3,3 ±0,34 P<0,05	3,0±0,33 P<0,05	2,9±0,34 P<0,05	3,5±0,43 P<0,05
	ЛП	1,5±0,21	3,0±0,31	3,5±0,31 P<0,05	3,0±0,31 P<0,05	3,9±0,36 P<0,05	3,3±0,43 P<0,05
ЧВК (M±m)	ПП	7,6±0,19	9,7±0,65	8,6±0,68 P>0,05	9,0±0,63 P<0,05	8,0±0,68 P>0,05	10,6±0,85 P<0,05
	ЛП	7,6±0,21	9,2±0,41	8,4±0,33 P<0,05	9,2±0,41 P<0,05	8,6±0,32 P>0,05	10,2±0,66 P<0,05
ПВР (M±m)	ПП	29,0±2,69	40,6±2,16	38,7±4,93 P>0,05	39,9±2,6 P>0,05	39,3±6,03 P>0,05	42,0±1,99 P<0,05
	ЛП	27,0±0,43	41,9±4,16	42,5±4,91 P<0,05	40,1±4,5 P<0,05	41,5±4,72 P<0,05	42,1±2,88 P<0,05

Примітки: ВГ – віковий гіпогонадизм; ПП – права пієкуля; ЛП – ліва пієкуля; P – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою

хворих відбувається переважно за рахунок порушення функціонального стану судин дрібного калібру, а уповільнення виведення радіонуклідів – внаслідок змін у судинах системи мікроциркуляції і уповільнення венозного відтоку. При порівнянні даних в обстежених пацієнтів залежно від АТ встановлено, що у хворих із підвищеним АТ збільшувалися вірогідно ЧМК і ЧВК порівняно з пацієнтами з нормальним АТ.

Результати кореляційного аналізу дозволяють припустити, що у хворих із нормальним АТ у правій півкулі зберігаються адаптивні механізми судин на підвищення АТ, тобто ЧМК збільшується, тоді як у лівій півкулі такої залежності не встановлено. У хворих із підвищеним АТ навпаки ще більше підвищення АТ супроводжувалося прискоренням інтенсивності кровотоку за рахунок прискорення лінійного кровотоку в судинах крупного та середнього калібру в обох півкулях. Тобто, має місце порушення механізмів адаптації судин до підвищеного АТ. Серед багатьох чинників цього процесу, таких як гіперглікемія, оксидативний стрес, дисфункція ендотелію судин, підвищення агрегації тромбоцитів, порушення процесів фібринолізу, ІР, може також бути автономна нейропатія [5].

У наших попередніх публікаціях показано, що у хворих на ЦД 2 старшої вікової групи незалежно від стану забезпечення андрогенами ЧМК був збільшеним переважно за рахунок порушення функціонального стану судин системи мікроциркуляції і венозного відтоку крові [12].

Натомість в обстежених пацієнтів з андрогенодефіцитом спостерігалася тенденція до підвищення показників ЧШК, що свідчить про можливий вплив дефіциту Т на кровотік у крупних та середніх судинах, який і призводить до сповільнення в них кровотоку.

Необхідно зауважити, що при проведенні ангіосцинтиграфічного дослідження стану яєчок у чоловіків, хворих на ЦД, нами було встановлено порушення кровотоку в крупних, середніх та дрібних судинах яєчок, але в пацієнтів групи порівняння з гіпогонадизмом більш виражені зміни спостерігалися в судинах крупного та середнього калібру [13]. Ці результати передбачають більш виражений вплив дефіциту Т на розвиток макроангіопатій у пацієнтів, хворих на ЦД.

Дослідження порушень мозкового кровотоку у хворих з артеріальною гіпертензією та МС, у тому числі і ЦД, радіоізотопними методами також показало, що відмічаються зміни артеріального притоку крові до мозку, зміни товщини комплексу медіа-інтима сонних артерій, а за наявності вісцерального

ожиріння – ознаки асиметрії та сповільнення венозного відтоку. Автори вважають, що основною причиною потовщення інтими є підвищена гемодинамічна навантаження на стінку артерій, що призводить до її гіпертрофії [14].

Останніми роками опубліковані роботи з дослідження стану коронарних артерій та черевної аорти в чоловіків з андрогенодефіцитом. За наявності кальцифікації, тобто показника атеросклерозу абдомінальної аорти, встановлено, що в чоловіків із найнижчими рівнями загального та біодоступного Т у крові спостерігалася найвища прогресія кальцифікації і найбільше зростання аортального атеросклерозу [15]. Враховуючи високу частоту хронічних ускладнень у чоловіків, хворих на ЦД 2 (у першу чергу макро- і мікроангіопатій), які призводять до раннього розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, ранньої інвалідизації та смертності, своєчасна діагностика порушень мозкового кровотоку дає можливість призначити адекватне лікування, що буде сприяти покращенню якості життя та його подовженню у хворих.

У тривалому (7-річному) дослідженні 930 чоловіків із захворюваннями коронарних артерій, діагностованими при коронарографії, превалювання недостатності Т за рівнями біодоступного Т складало 20,9%, а за рівнями загального Т – 16,9% [14]. Замісна терапія Т призводила до прямого вазодилататорного ефекту на коронарні судини і короткочасного покращання ЕКГ [15]. Проте подібних досліджень стосовно впливу ТЗТ на стан мозкового кровотоку ми не знайшли.

Таким чином, проведені дослідження засвідчили порушення мозкового кровотоку в чоловіків, хворих на ЦД 2 типу з МС та віковим гіпогонадизмом, причому виразніші зміни відмічалися в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Спостерігалася тенденція до змін кровотоку в крупних та середніх артеріях мозку в чоловіків із ЦД 2 і андрогенодефіцитом порівняно з обстеженими пацієнтами з ЦД без андрогенодефіциту. Очевидно, необхідні подальші дослідження стану мозкового кровотоку в пацієнтів із ЦД та визначення впливу складових МС і андрогенодефіциту на стан мозкового кровотоку, оскільки для старіння чоловіків характерною являється множинність захворювань. Необхідна рання діагностика судинних змін, що дасть можливість проведення своєчасної корекції для профілактики більш серйозних ускладнень. Крім того, представляє інтерес провести подібні дослідження після проведення замісної тестостеронотерапії.

## Список використаної літератури

1. Kalyani R.R., Dobs A.S. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007,14, 226-234.
2. Corona J., Mannucci E., Petrone L. et al. // J. Sex. Med. 2007, 4, 1038-1045.
3. Demir O., Aykut-Kefi M.S., Abdurrahman-Comleksi S.Y. et al. // J. Sex. Med. 2006, 3, suppl.3, 239.
4. El-Sacca A.I. // J. Sex. Med. 2007, 4, 1691-1700.
5. Dandona P., Dhindsa S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, 2643-2651.
6. Tibblin G., Alderberth A., Linstedt G., Jorntorp P. // Diabetes. 1996, 45, 11, 1605-1609.
7. Tivesten A., Vandenput L., Labrie F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 94, 2482-2488.
8. Bierman E. // Arterioscler. Thromb. 1992, 11, 647-656.
9. Чазова И.Е., Мичкова В.Б., Мамірбаєва и др. // Тер. архив. 2004, 76, 6, 74-80. (Chazova I.Ye., Michkova V.B., Mamirbayeva et al. // Ther. Arch. 2004, 76, 6, 74-80).
10. Ponikowska B., Jankowska E.A., Maj J. et al. // Int. J. Cardiol. 2010, 143, 343-348.
11. Вінничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. Київ: Наукова думка, 1999. 250 с. (Vinnichuk S.M. Vessel Diseases of Nervous System. Kyiv: Naukova Dumka Publ. 1999. 250 p.).
12. Ковпан Н.О., Зубкова Г.А., Сахарова Ю.В. // Укр. радіол. журн. 2003, 4, 393-395. (Kovpan N.O., Zubkova G.A., Sakharova Yu.V. // Ukr. Radiol. J. 2003, 4, 393-395).
13. Лучицький Є.В., Кобяков С.К., Славнов В.М. та ін. // Буковин. мед. вісник. 2002, 1, 79-82. (Luchitsky Ye.V., Kobayakov S.K., Slavnov V.M. et al. // Bukovynsky Med. Visnyk. 2002, 1, 79-82).
14. Malkin C.J. et al. // Heart. 2010, 96, 1821-1825.
15. Wang C. et al. // Diabetes Care. 2011, 34, 1669-1675.

(Надійшла до редакції 18.02.2014)

## Показатели динамической энцефалоангиосцинтиграфии у мужчин с возрастным гипогонадизмом, больных сахарным диабетом 2 типа

**Е.В. Лучицкий, В.Е. Лучицкий, Г.А. Зубкова, В.М. Рыбальченко, В.В. Марков, В.Н. Славнов, И.И. Складанна**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Динамическую энцефалоангиосцинтиграфию проводили при помощи сцинтилляционной томографической гамма-камеры ГКС 301 Т с колиматором высокой чувствительности общего назначения, в положении больного лежа на спине (передняя проекция), использовали <sup>99m</sup>Tc-пертехнетат. Результаты проведенного исследования позволили выявить нарушения мозгового кровотока у мужчин, больных сахарным диабетом 2 типа

с метаболическим синдромом и возрастным гипогонадизмом, причем более выраженные изменения отмечены у пациентов с артериальной гипертензией. Наблюдали тенденцию к замедлению кровотока в крупных и средних артериях мозга у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и андрогенодефицитом по сравнению с обследованными пациентами с сахарным диабетом без андрогенодефицита.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, возрастной гипогонадизм, мозговой кровоток, энцефалоангиосцинтиграфия.

## Indices of dynamic encephaloangioscintigraphy in men with type 2 diabetes mellitus with age-related hypogonadism

**Ye.V. Luchitsky, V.Ye. Luchitsky, G.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, V.V. Markov, V.N. Slavnov, I.I. Skladanna**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Summary.** Dynamic encephaloangioscintigraphy was performed to patients on a scintillation tomographic gamma-camera GKS 301 T with a high-sensitive general-purpose collimator, in supine position (anterior projection) using <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate. The examinations performed suggested cerebral blood flow disturbance in males with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome and age-related hypogonadism, the most pronounced changes being noted in patients with arterial hypertension. A tendency to disturbances of blood flow was reported in big and middle cerebral arteries in males with type 2 diabetes mellitus and androgen deficit, compared with the patients examined with diabetes without androgen deficit.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, age-related hypogonadism, cerebral blood flow, encephaloangioscintigraphy.