

УДК: 616.379-008.64+616-06/617.735

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.24026/1818-1384.3\(59\).2017.110910](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(59).2017.110910)**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ И СЕКС-СТЕРОИД-СВЯЗЫВАЮЩИЙ ГЛОБУЛИН: ГИПОТЕЗА ИЛИ РЕАЛЬНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ?****М.Л. Кирилук¹, Н.В. Малачкова², И.В. Комаровская²***¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина**²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, г. Винница, Украина***ВВЕДЕНИЕ**

Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что половые гормоны играют определённую роль на различных стадиях диабетической ретинопатии (ДРП), и что гормональная стимуляция или модуляция половыми гормонами, в зависимости от ситуации, может повлиять на её контроль [2]. Показано, что эстрогены могут играть разную роль в зависимости от степени прогрессирования ДРП: на ранней стадии развития ДРП индуцированная эстрадиолом пролиферация эндотелиальных клеток может быть выгодна, как репаративный механизм. Однако, по мере прогрессирования ДРП от стадии к стадии, этот процесс пролиферации может привести к патологическому образованию и росту сосудов и угрожать зрению [8, 9, 18]. Поэтому сейчас исследователи пытаются больше узнать о роли половых гормонов и их переносчиков, в частности секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), в развитии и прогрессировании ДРП. По данным фазы повторного популяционного исследования диабетических осложнений Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) в 1984-1986 г.г. была показана связь случаев тяжелой ретинопатии с низкой концентрацией сывороточного СССР, что дало нам основание включить этот глобулин в объект исследования у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ДРП [10].

Цель работы – изучение концентрации СССР в сыворотке крови на разных стадиях диабетической ретинопатии у больных с СД2 в сочетании с ожирением с учётом модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития и

прогрессирования диабетических микрососудистых осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 99 пациентов (112 глаз), разделённых на 2 группы. Первая группа (контрольная) состояла из 23 лиц с избыточной массой тела или ожирением без СД2 (мужчины и женщины, средний возраст $57,03 \pm 4,91$ года), вторая – из 76 мужчин и женщин с СД2, ожирением и ДРП (средний возраст $59,98 \pm 4,17$ года, средний стаж диабета $10,01 \pm 2,81$ года, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) $10,94 \pm 2,08\%$).

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие у пациентов СД2, ДРП и ожирения (или избыточной массы тела). Критериями исключения были: наличие эндокринной и соматической патологии, приводящей к ожирению, острые инфекционные заболевания, СД1, онкологические заболевания, декомпенсация коморбидной патологии, психические расстройства, приём нейролептиков и антидепрессантов, протеинурия, клинически значимая макулопатия, повреждение зрительного нерва, глаукома и катаракта. Для исключения влияния эстрогенов на развитие ДРП в исследование включали женщин, которые находились в постменопаузальном периоде.

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), приказами Министерства здравоохранения Украины № 281 от 01.11.2000, № 355 от 25.09.2002, № 1118 от 21.12.2012 г.

Кирилук Михаил Лазаревич, д. мед. н., профессор, заведующий отделом нейроэндокринологии и общей эндокринологии, e-mail: kmlazar@ukr.net; Малачкова Наталия Валентиновна, к. мед. н., доцент, заведующая кафедрой глазных болезней ВНМУ им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, e-mail: Ophthalmology@vnm.edu.ua; Комаровская Инна Васильевна, врач-офтальмолог, аспирант кафедры глазных болезней ВНМУ им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, e-mail: Ophthalmology@vnm.edu.ua

Наличие избыточной массы тела в группах устанавливали по индексу массы тела (ИМТ) (более 24,99 кг/м²). К модифицируемым факторам риска относили уровень HbA1C, тип сахароснижающей терапии, а к немодифицируемым – возраст больных и длительность СД2. Выделяли следующие типы сахароснижающей терапии: 1 – диета и приём метформина, 2 – диета, приём метформина и пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), 3 – диета, приём метформина и назначение инсулинотерапии. Уровень HbA1C определяли методом высокоскоростной жидкостной хроматографии. Целевым уровнем HbA1C с учётом среднего возраста пациентов, пациент-ориентированного подхода и ожидаемой продолжительности жизни был избран менее 8% [11].

Содержание СССГ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Human SHBG» ELISA kit фирмы DRG (США), позволяющего определять концентрацию СССГ в крови в пределах 6,25-400,0 нмоль/мл. За усреднённую норму приняли 100 нмоль/л. Офтальмологическое обследование включало визометрию, тонометрию, компьютерную периметрию на анализаторе полей зрения «Humphry», биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование глазного дна с помощью линзы Гольдмана, оптическую когерентную томографию, исследование и фотографирование глазного дна с помощью фундус-камеры, при необходимости – флуоресцентную ангиографию.

Стадию ДРП определяли по классификации Американской академии офтальмологии (2003). В соответствии с этой классификацией

больные с ДРП были разделены на 3 группы: 2а – минимальная и лёгкая непролиферативная ДРП, 2б – умеренная и тяжёлая непролиферативная ДРП, 2в – пролиферативная ДРП. Статистический анализ включал в себя одно- и двухфакторный дисперсионный анализ. Использовали параметрический критерий Фишера или непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Для уточнения вклада гендера в динамику показателей СССГ, сопоставления результатов с альтернативной вариацией признака (контроль – больные СД2) и оценки статистической значимости различий была применена формула определения критерия «t» Стьюдента, что вытекает из закона биномиального распределения (формула van der Waerden). Статистические характеристики представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки ($\pm m$), а также 95% доверительного интервала (95% CI). Статистически значимыми различия считали, если $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводился с помощью компьютерной программы «SPSS 9.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнения показателей содержания в крови СССГ у больных СД2 в зависимости от стадии ДРП и у пациентов с ожирением, но без СД2, представлены в таблице 1. Сравнение концентраций СССГ показало, что у пациентов с ДРП 2а и 2б групп уровень этого глобулина статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов из группы сравнения. На превышение референсных значений СССГ указывает верхняя граница доверительного интервала: 101,2 нмоль/л в группе 2а и 129,0 нмоль/л в группе 2б.

Таблица 1

Статистические показатели уровня СССГ в крови (нмоль/л) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных стадиях диабетической ретинопатии (N; M \pm m; 95% CI)

Гормон	Статистический показатель	Ожирение (контроль)	Группы пациентов с диабетической ретинопатией		
		1	2а	2б	2в
		1	2	3	4
СССГ, нмоль/л	N M \pm m 95% CI	23 59,9 \pm 11,2 44,1–75,7	39 89,0 \pm 8,6 76,9–101,2 $p < 0,05$	19 103,8 \pm 17,9 78,6–129,0 $p < 0,05$	18 68,3 \pm 18,9 41,6–95,1

Примечание: N – количество исследуемых, CI – доверительный интервал, p – уровень статистической значимости различий (по F-критерию) между группами сравнения.

Показано, что в группе сравнения (ожирение) превышение референсных значений концентрации СССГ в крови было преимущественно за счет лиц женского пола ($40,0 \pm 15,59\%$ у женщин vs $23,1 \pm 11,67\%$ у мужчин, $p < 0,01$), в то время как у пациентов с диабетической ретинопатией и СД2 превышение референсных значений концентрации СССГ в крови было уже преимущественно за счет больных мужского пола ($45,0 \pm 8,93\%$ у женщин vs $60,7 \pm 9,23\%$ у мужчин, $p < 0,01$).

Результаты углубленного двухфакторного дисперсионного анализа вариативности уровней СССГ, обусловленной такими факторами как возраст пациентов, длительность диабета, компенсация гипергликемии и тип сахароснижающей терапии, представлены в таблице 2. Показано, что в возрасте менее 60 лет высокие значения среднего уровня СССГ

наблюдались у пациентов 2б группы (аналогично и по доверительному интервалу) и в возрасте старше 60 лет – у пациентов 2а группы. Дополнительно показано, что самый низкий средний уровень СССГ был у лиц 2в группы в возрасте моложе 60 лет (аналогично и по доверительному интервалу), а самый высокий средний уровень СССГ определялся у лиц 2б группы в возрасте до 60 лет.

При анализе статистических показателей уровня СССГ в крови у пациентов на разных стадиях ДРП в зависимости от длительности диабета показано, что при стаже диабета до 10 лет наибольшие значения среднего уровня СССГ наблюдались у пациентов 2б группы (аналогично и по доверительному интервалу), а при стаже диабета свыше 10 лет – у пациентов 2а группы. Самый высокий средний уровень СССГ был у лиц 2а группы при стаже диабета

Таблица 2

Статистические показатели уровня СССГ в крови (нмоль/л) у пациентов на разных стадиях ДРП в зависимости от возраста пациентов, длительности, степени компенсации диабета и вида сахароснижающей терапии (N; M \pm m; 95% CI)

Группы сравнения	Статистический показатель	Группы пациентов с диабетической ретинопатией		
		2а	2б	2в
Возраст ≤ 60 лет	N	24	7	9
	M \pm m	76,0 \pm 10,1	133,0 \pm 28,6	45,5 \pm 24,7
	95% CI	55,6–96,3	75,5–190,5	-4,2–95,3
Возраст более 60 лет	N	15	12	9
	M \pm m	109,8 \pm 12,8	89,2 \pm 20,2	91,1 \pm 24,7
	95% CI	84,1–135,5	48,5–129,8	41,3–140,9
Длительность диабета ≤ 10 лет	N	28	8	10
	M \pm m	79,7 \pm 9,6	99,7 \pm 25,4	52,9 \pm 22,7
	95% CI	60,4–99,0	48,6–150,8	7,1–98,6
Длительность диабета более 10 лет	N	11	11	8
	M \pm m	112,7 \pm 15,3	107,0 \pm 22,7	94,0 \pm 29,3
	95% CI	81,9–143,5	61,3–152,8	34,9–153,0
Субкомпенсация	N	14	5	8
	M \pm m	70,1 \pm 11,8	123,3 \pm 31,3	71,5 \pm 25,5
	95% CI	46,3–93,8	60,4–186,2	20,2–122,9
Декомпенсация	N	25	14	10
	M \pm m	91,8 \pm 9,0	98,2 \pm 16,7	66,3 \pm 19,8
	95% CI	73,6–110,0	64,6–131,8	26,5–106,1
ПССП	N	24	7	6
	M \pm m	84,9 \pm 10,6	90,9 \pm 36,9	41,4 \pm 30,1
	95% CI	63,5–106,2	16,7–165,1	-19,1–102,0
Инсулино-терапия	N	15	12	12
	M \pm m	95,6 \pm 13,4	107,5 \pm 19,7	84,4 \pm 23,3
	95% CI	68,6–122,6	67,8–147,1	37,5–131,4

Примечание: N – количество исследуемых, CI – доверительный интервал, ДРП – диабетическая ретинопатия, ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

свыше 10 лет, а самый низкий – на пролиферативной стадии ДРП при стаже диабета до 10 лет.

При анализе данных об уровнях СССГ в крови у пациентов на разных стадиях ДРП в зависимости от уровня гликемического контроля показано, что при субкомпенсации СД2 более высокий средний уровень СССГ наблюдался у пациентов 26 группы (аналогично и по абсолютным значениям доверительного интервала), а при декомпенсации СД2 – также у больных 26 группы (аналогично и по абсолютным значениям доверительного интервала). В целом наибольший средний уровень СССГ был у пациентов 26 группы при субкомпенсации диабета, а наименьший – на пролиферативной стадии ДРП также при субкомпенсации СД2.

При анализе статистических показателей концентрации СССГ в крови у пациентов на разных стадиях ДРП в зависимости от типа сахароснижающей терапии выявлено, что при использовании ПССП наибольший средний уровень СССГ отмечался у пациентов 26 группы (аналогично и по абсолютным значениям доверительного интервала), а при инсулинотерапии – также у лиц 26 группы (аналогично и по абсолютным значениям доверительного интервала). В целом, наибольший средний уровень СССГ был у пациентов 26 группы с инсулинотерапией, а наименьший – на пролиферативной стадии ДРП у пациентов, принимающих ПССП.

Анализируя полученные данные об уровнях СССГ в крови у пациентов всех исследуемых групп, можно утверждать, что минимальная и лёгкая непролиферативная ДРП ассоциируется со статистически значимым повышением концентрации СССГ в крови в возрасте свыше 60 лет ($109,8 \pm 2,8$ нмоль/л) и при длительности СД2 более 10 лет ($112,7 \pm 15,3$ нмоль/л) по сравнению с минимальными показателями СССГ большинства других групп риска ($70,1 \pm 11,8$ нмоль/л, $p < 0,05$). Умеренная и тяжёлая непролиферативная ДРП характеризуется высокими уровнями СССГ практически во всех группах наивысшими уровнями этого белка в возрасте до 60 лет ($133,0 \pm 28,6$ нмоль/л и 190 нмоль/л по доверительному интервалу). На пролиферативной стадии ДРП уровень СССГ снижается по сравнению с предыдущими стадиями. Складывается впечатление, что наиболее значимой по уровню СССГ является умеренная и тяжёлая непролиферативная ДРП, а на пролиферативной стадии, по-видимому, сказывается влияние инсулинотерапии на печень или лечение

препаратами сульфонилмочевины, которые также повышают уровень инсулина в крови и снижают опосредованно концентрацию СССГ. Однако, данное предположение нуждается в дополнительном подтверждении, равно как и влияние гендерных различий на синтез СССГ при СД2 и, возможно, на течение ДРП. Данные предположения находят определённое подтверждение в литературе.

СССГ является основным белком плазмы, переносящим половые гормоны, и регулирует биодоступность этих гормонов для тканей-мишеней. СССГ представляет собой гомодимерный гликопротеин плазмы, который связывает андрогены, включая тестостерон и дигидротестостерон с высоким сродством и эстрадиол с более низким сродством. СССГ преимущественно синтезируется в печени, где его продукция регулируется различными гормональными и метаболическими факторами. СССГ непосредственно активирует на клеточной поверхности пути трансдукции сигнала, модулируя клеточное поглощение и биологическое действие половых стероидов. Имеются данные, свидетельствующие о том, что инсулин подавляет продукцию СССГ в печени. Поэтому низкие уровни СССГ были предложены как биомаркеры синдрома метаболической инсулинорезистентности у мужчин и женщин с избыточной массой тела и могут прогнозировать развитие у них СД2 [5]. Эпидемиологические исследования показали, что низкий уровень СССГ плазмы является ранним показателем инсулинорезистентности и предиктором развития СД2 у мужчин и женщин. Ассоциацию между низким уровнем СССГ и риском развития диабета можно было бы объяснить наблюдением, показавшим подавление выработки в печени СССГ повышенным уровнем инсулина в крови, а также согласованную связь между снижением уровня сывороточного СССГ и возникновением случаев СД2 [19]. Было предпринято исследование для изучения взаимосвязи уровней СССГ крови с концентрацией инсулина в плазме и резистентностью к инсулину у мужчин с СД2 [13], а два недавно опубликованных исследования с использованием менделевского метода рандомизации дали убедительные доказательства того, что циркулирующий в крови СССГ непосредственно участвует в патогенезе СД2, как у мужчин, так и у женщин [6, 15]. Инсулин может непосредственно влиять на уровни СССГ, и последний может формировать резистентность

к инсулину только в гиперинсулинемическом состоянии [2], т.е. при ожирении. При рандомизации больных СД2 по полу было обнаружено, что низкие уровни СССГ в плазме были аналогично (параллельно) строго связаны с резистентностью к инсулину и повышенным риском СД2 у мужчин и у женщин в большинстве случаев наблюдения [3, 12, 16, 17, 20].

Andreas Peter и соавт. (2010) [1] у 225 испытуемых до и во время 9-месячной коррекции образа жизни методом магнитно-резонансной томографии измеряли общее количество жира и висцерального жира, методом ¹H-MR спектроскопии определяли степень жировой дистрофии печени. Чувствительность к инсулину после 75-граммового перорального теста на толерантность к глюкозе (ISOGTT, ПТТГ) оценивали с помощью эугликемического гиперинсулинемического склема (ISclamp, n=172). Секреция инсулина измерялась во время ПТТГ и внутривенного теста на толерантность к глюкозе (BTТГ, ivGTT) (n=172). В результате уровни СССГ положительно коррелировали с чувствительностью тканей к инсулину (ISOGTT, p=0,037; ISclamp, p=0,057) независимо от возраста, пола и содержания общего жира. В многомерной математической модели эти взаимоотношения также были значимыми после дополнительной корректировки по уровням адипокина адипонектина и гепатокина фетуина-А (ISOGTT, p=0,0096; ISclamp, p=0,029). Коррекция уровня циркулирующего СССГ по содержанию жира в печени упразднила взаимосвязь СССГ с чувствительностью к инсулину. Напротив, циркулирующий в крови СССГ отрицательно коррелировал с гликемией натощак до (r = -0,17, p=0,009) и после (r = -0,14, p=0,04) корректировки по содержанию жира в печени. Не наблюдалось корреляции циркулирующего СССГ с регулируемой секрецией инсулина (OGTT, p=0,16; ivGTT, p=0,35). По мнению авторов, возможные механизмы, с помощью которых высокий уровень СССГ предотвращает развитие СД2, включают регуляцию гликемии натощак, но не изменение секреторной функции поджелудочной железы. Используя перекрёстные и продольные данные статистических анализов в независимой группе субъектов, исследователи приходят к выводу о том, что высокое содержание жира в печени наиболее сильно ассоциируется с низким уровнем циркулирующего в крови СССГ. А при СД2 очень часто наблюдается жировая неалкогольная дистрофия печени (жировой

стеатогепатоз).

Другие перекрестные исследования также подтверждают взаимосвязь между сывороточными уровнями СССГ и случаями СД2. Комбинированный анализ 23 перекрестных исследований показал, что женщины с СД2 имели значительно более низкие уровни СССГ по сравнению с контролем [7]. В том же анализе у мужчин с СД2, по-видимому, были несколько меньшие уровни СССГ по сравнению с субъектами без диабета, хотя разница между группами не достигла статистической значимости. В другом кросс-секционном исследовании у мужчин без СД2 уровни СССГ были обратно пропорциональны уровням гликированного гемоглобина (HbA1C), предполагая связь между СССГ и гомеостазом глюкозы ещё до развития СД2 [4]. Аналогичные результаты были получены при перекрестном исследовании здоровых женщин в постменопаузе, которые не получали заместительную гормональную терапию. При этом обратная связь между СССГ и HbA1C сохранялась после корректировки на ИМТ [14]. Таким образом, изменения в уровнях циркулирующего СССГ у мужчин и женщин на этапе преддиабета, по-видимому, уже связаны даже с незначительными изменениями в гомеостазе глюкозы.

Исходя из наших данных и данных литературы, на непролиферативной стадии ДРП сосудистая оболочка глаз находится под защитой повышенной концентрации СССГ. На пролиферативной стадии ДРП протекторный эффект СССГ на сосудистую оболочку глаз уменьшается за счёт снижения его содержания в крови, обусловленного инсулинотерапией и жировой дистрофией печени, т.е. неалкогольная жировая дистрофия печени оказывает, возможно, парадоксальный позитивный эффект на течение ДРП, что можно расценивать как впервые описанный авторами статьи феномен.

ВЫВОДЫ

1. На непролиферативной стадии ДРП сосудистая оболочка глаз находится под защитой повышенной в крови концентрации СССГ.

2. На пролиферативной стадии ДРП протекторный эффект СССГ на сосудистую оболочку глаз уменьшается за счёт снижения его концентрации в крови.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Andreas P*, et al. Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans. *Diabetes*. 2010;59(12):3167-73.
2. *Anjum A*, et al. Diabetic Retinopathy and Sex Hormones. *OSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2017;16(1):110-5. DOI: 10.9790/0853-160106110115.
3. *Birkeland KI*, et al. Level of sex hormone binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:275-8.
4. *Brand JS*, et al. Associations of endogenous testosterone and SHBG with glycated haemoglobin in middle-aged and older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:572-8.
5. *Chen Chen*, et al. Sex Hormone-Binding Globulin Genetic Variation: Associations with Type 2 Diabetes Mellitus and Polycystic Ovary Syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2010;35(4):271-80.
6. *Ding EL*, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009;361:1152-63.
7. *Ding EL*, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:1288-99.
8. *Espinosa-Heidmann DG*, et al. Gender and estrogen supplementation increases severity of experimental choroidal neovascularization. *Exp Eye Res*. 2005;80(3):413-23.
9. *Grigsby JG*, et al. Effects of tamoxifen versus raloxifene on retinal capillary endothelial cell proliferation. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2011;27(3):225-33.
10. *Haffner SM*, et al. Sex hormones and the incidence of severe retinopathy in male subjects with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1993;100(12):1782-6.
11. *Inzucchi S*, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9. doi: 10.2337/dc14-2441.
12. *Muller M*, et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2618-23.
13. *Murphy RP*, et al. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology*. 1990;108(2):215-8.
14. *Page-Wilson G*, et al. Interrelation between sex hormones and plasma sex hormone-binding globulin and hemoglobin A1c in healthy postmenopausal women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7:249-54.
15. *Perry JR*, et al. Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2010;19:535-44.
16. *Pitteloud N*, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care*. 2005;28:1636-42.
17. *Sowers M*, et al. Insulin resistance, hemostatic factors, and hormone interactions in pre- and perimenopausal women: SWAN. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4904-10.
18. *Suzuma I*, et al. 17 Betaestradiol increases VEGF receptor-2 and promotes DNA synthesis in retinal microvascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(9):2122-9.
19. *Trang NL*, et al. Sex Hormone-Binding Globulin and Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Jan; 23(1):32-40.
20. *Tsai EC*, et al. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care*. 2004;27:861-86.

РЕЗЮМЕ

Диабетическая ретинопатия и секс-стероид-связывающий глобулин: гипотеза или реальная взаимосвязь?**М.Л. Кирилюк, Н.В. Малачкова, И.В. Комаровская**

Материал и методы. Исследовали уровень секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) в сыворотке крови у 76 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), ожирением и диабетической ретинопатией (ДРП) разных стадий (мужчины и женщины, средний возраст 59,98±4,17 года, средний стаж диабета 10,01±2,81 года, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) 10,94±2,08%), а также у 23 пациентов с ожирением без СД2 (мужчины и женщины, средний возраст 57,03±4,91 года), которые составили контрольную группу.

Результаты и обсуждение. С помощью одно- и двухфакторного дисперсионного анализа показано, что начальная стадия ДРП (минимальная и лёгкая непролиферативная ДРП) характеризуется

достоверным повышением уровня СССГ в сыворотке крови больных СД2 по сравнению с группой контроля ($89,0 \pm 8,6$ нмоль/л; 95% CI 76,9-101,2 vs $59,9 \pm 11,2$ нмоль/л; 95% CI 44,1-75,7). Обнаружено, что при умеренной и тяжелой непролиферативной ДРП наблюдается статистически значимое наибольшее увеличение концентрации СССГ в крови по сравнению с ожирением без СД2 ($103,8 \pm 17,9$ нмоль/л; 95% CI 78,6-129,0 vs $59,9 \pm 11,2$ нмоль/л; 95% CI 44,1-75,7). На пролиферативной стадии ДРП отмечено умеренное повышение концентрации СССГ в крови у пациентов во всех группах риска. Показано, что в группе сравнения (ожирение) превышение референсных значений концентрации СССГ в крови было преимущественно за счет лиц женского пола ($40,0 \pm 15,59\%$ у женщин vs $23,1 \pm 11,67\%$ у мужчин, $p < 0,01$), в то время как у пациентов с ДРП превышение референсных значений концентрации СССГ в крови было уже преимущественно за счет больных мужского пола ($45,0 \pm 8,93\%$ у женщин vs $60,7 \pm 9,23\%$ у мужчин, $p < 0,01$) (формула van der Waerden). По-видимому, эффекты СССГ у мужчин и женщин с СД2 и ДРП различны.

Вывод. На пролиферативной стадии ДРП протекторный эффект СССГ на сосудистую оболочку глаз уменьшается за счёт снижения его содержания в крови, обусловленного инсулинотерапией и жировой дистрофией печени, т.е. жировая неалкогольная дистрофия печени оказывает, возможно, парадоксальный позитивный эффект на течение ДРП, что можно расценивать как впервые описанный авторами статьи феномен.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, секс-стероид-связывающий глобулин, сахарный диабет 2 типа, ожирение.

РЕЗЮМЕ

Діабетична ретинопатія та секс-стероїд-зв'язувальний глобулін: гіпотеза чи реальний взаємозв'язок?

М.Л. Кирилюк, Н.В. Малачкова, І.В. Комаровська

Матеріал та методи. Досліджували рівень секс-стероїд-зв'язувального глобуліну (ССЗГ) в сироватці крові у 76 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), ожирінням і діабетичною ретинопатією (ДРП) різних стадій (чоловіки та жінки, середній вік $59,98 \pm 4,17$ року, середній стаж діабету $10,01 \pm 2,81$ року, середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1C) $10,94 \pm 2,08\%$), а також у 23 пацієнтів з ожирінням без ЦД2 (чоловіки та жінки, середній вік $57,03 \pm 4,91$

року), які склали контрольну групу.

Результати. За допомогою одно- і двохфакторного дисперсійного аналізу показано, що початкова стадія ДРП (мінімальна і легка непролиферативна ДРП) характеризується достовірним підвищенням рівня ССЗГ в сироватці крові у хворих на ЦД2 в порівнянні з групою контролю ($89,0 \pm 8,6$ нмоль/л; 95% CI 76,9-101,2 vs $59,9 \pm 11,2$ нмоль/л; 95% CI 44,1-75,7). Виявлено, що при помірній та тяжкій непролиферативній ДРП спостерігається найбільше статистично значуще збільшення концентрації ССЗГ в крові в порівнянні з ожирінням без ЦД2 ($103,8 \pm 17,9$ нмоль/л; 95% CI 78,6-129,0 vs $59,9 \pm 11,2$ нмоль/л; 95% CI 44,1-75,7). На пролиферативній стадії ДРП виявлено помірне підвищення концентрації ССЗГ в крові у пацієнтів у всіх групах ризику. Показано, що в групі порівняння (ожиріння) перевищення референсних значень концентрації ССЗГ в крові було переважно за рахунок осіб жіночої статі ($40,0 \pm 15,59\%$ у жінок vs $23,1 \pm 11,67\%$ у чоловіків, $p < 0,01$), в той час як у пацієнтів з ДРП перевищення референсних значень концентрації ССЗГ в крові було вже переважно за рахунок хворих чоловічої статі ($45,0 \pm 8,93\%$ у жінок vs $60,7 \pm 9,23\%$ у чоловіків, $p < 0,01$) (формула van der Waerden). Мабуть, ефекти ССЗГ у чоловіків і жінок з ЦД2 та ДРП різні.

Висновок. На пролиферативній стадії ДРП протекторний ефект ССЗГ на судинну оболочку очей зменшується за рахунок зниження його вмісту в крові, зумовленого інсулінотерапією і жировою дистрофією печінки, тобто жировою неалкогольною дистрофією печінки чинить, можливо, парадоксальний позитивний ефект на перебіг ДРП, що можна розцінювати як вперше описаний авторами статті феномен.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, секс-стероїд-зв'язувальний глобулін, цукровий діабет 2 типу, ожиріння.

SUMMARY

Diabetic retinopathy and sex hormone-binding globulin: hypothesis or the real relationship?

Kyryliuk M, Malachkova N, Komarovska I

Materials and methods. We investigated the SSBG level in the blood serum of 76 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity and diabetic retinopathy (DR) of different stages (men and women, mean age 59.98 ± 4.17 years, the average length of diabetes 10.01 ± 2.81 years, the average level of glycosylated hemoglobin (HbA1C) $10.94 \pm 2.08\%$) and in 23 patients with obesity without T2DM (men and women, mean

age 57.03 ± 4.91 years), which constituted the control group.

Results. An ANOVA analysis has shown that the initial stage of DR (minimal and mild non-proliferative DR) is characterized by a significant increase of serum SHBG level in patients with T2DM compared with the control group (89.0 ± 8.6 nmol/l; 95% CI 76.9-101.2 vs 59.9 ± 11.2 nmol/l; 95% CI 44.1-75.7). It was found that a statistically significant increase of SHBG serum level is observed in a moderate and severe non-proliferative stage of DR compared with obesity without T2DM (103.8 ± 17.9 nmol/l; 95% CI 78.6-129.0 vs 59.9 ± 11.2 nmol/l; 95% CI 44.1-75.7). A moderate increase of SHBG serum level was observed in the proliferative stage of DR in patients of all risk groups. It was shown that in comparison with obesity group the reference values of serum SHBG level were exceeded predominantly in females ($40.0 \pm 15.59\%$ in women vs $23.1 \pm 11.67\%$ in

men, $p < 0.01$), while in patients with DR the reference concentration of serum SHBG level was exceeded predominantly in male patients ($45.0 \pm 8.93\%$ in women vs $60.7 \pm 9.23\%$ in men, ($p < 0.01$) (by van der Waerden formula). Thus, the effects of SHBG in men and women with T2DM and DR are probably different.

Conclusion. On the proliferative stage of DR the protective effect of SHBG on the eyes vascular membrane decreases in connection with decreasing of its content in the blood, caused by insulin therapy and fatty liver dystrophy, i.e. nonalcoholic fatty liver dystrophy has, perhaps, a paradoxical positive effect on the course of DR, which can be regarded as the phenomenon first described by the authors in this article.

Key words: diabetic retinopathy, sex hormone-binding globulin, type 2 diabetes mellitus, obesity.

Дата надходження до редакції 26.05.2017 р.