

Изменение уровня половых стероидов при неалкогольной жировой болезни печени и синдроме поликистозных яичников. Роль глобулина, связывающего половые гормоны



Известно, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана главным образом с инсулинорезистентностью (ИР) и метаболическим синдромом, ожирением и дислипидемией. Развитие и прогрессирование НАЖБП связано и с другими эндокринными нарушениями, происходящими, например, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и гипогонадизме. Важную роль в патогенезе указанных заболеваний играет отклонение уровня половых стероидов от физиологических значений: так, у мужчин дефицит андрогенов вызывает стеатоз печени (в то время как нормальный уровень андрогенов препятствует накоплению жира в печени), а у женщин повышенный уровень андрогенов может увеличить риск развития НАЖБП при СПКЯ.

В регуляции уровня андрогенов активную роль играет глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ). В последнее время ГСПГ позиционируют как суррогатный маркер НАЖБП, поэтому клиницисту важно понимать механизм андрогенной дисфункции в регуляции метаболизма печени, оценивать риски развития НАЖБП и осознавать потенциальную роль ГСПГ в течении НАЖБП.

Основной гистологической характеристикой НАЖБП является аккумуляция липидов в печени. Нарушение регуляции липидного обмена приводит к накоплению токсичных элементов,

провоцирующих развитие воспаления и фиброза, повреждение гепатоцитов. Ожирение и метаболический синдром приводят к развитию НАЖБП и могут сопровождаться эндокринными и гормональными нарушениями.

Роль половых гормонов в генезе НАЖБП

Половые стероиды, эстрогены и андрогены, играют ключевую регулирующую роль в обмене липидов и чувствительности к инсулину. Дисфункция половых гормонов может способствовать развитию НАЖБП, поскольку снижение чувствительности к инсулину увеличивает глюконеогенез и липогенез в печени, что, в свою очередь, может усугубить стеатоз печени.

Биологически активной формой эстрогенов является 17β -эстрадиол (E2). Эстроген обратимо связывается с ГСПГ и диффундирует в печень для реализации своих эффектов, соединяясь с рецепторами эстрогена. Он уменьшает накопление триглицеридов в печени, играет ключевую роль в защите органа от стеатоза, способствуя липолизу и улучшая окисление жирных кислот в митохондриях. Поэтому дисбаланс эстрогенов может оказывать заметное влияние на метаболизм липидов в печени. Менопауза, физиологическое состояние дефицита эстрогенов, повышает риск развития и прогрессирования НАЖБП (60 и 32% – распространенность заболевания у женщин

в менопаузе и перименопаузе соответственно). Частота НАЖБП после менопаузы значительно возрастает (по сравнению с таковой у мужчин) из-за ослабляющего защитного действия эстрогенов, хотя в расчет стоит брать и другие факторы. Связанное с менопаузой перераспределение жира также увеличивает риск развития ИР и, следовательно, НАЖБП. Поэтому женщины в период преждевременной менопаузы также подвержены риску развития тяжелого фиброза печени.

Андрогены «ведут себя» по-разному в зависимости от гендерной принадлежности. Основными циркулирующими андрогенами являются дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон и дигидротестостерон. Тестостерон играет важную роль в метаболизме липидов и белков. Нормальные уровни андрогенов предотвращают накопление жира в печени у мужчин, в то время как дефицит андрогенов вызывает стеатоз печени. У женщин с СПКЯ более высокие уровни андрогенов могут увеличить риск НАЖБП.

Гиперандрогения у женщин с СПКЯ и НАЖБП

СПКЯ поражает 6–15% женщин репродуктивного возраста. Болезнь характеризуется хронической ановуляцией, гиперандрогенией (ГА) и поликистозом яичников, при этом у женщин часто наблюдаются нарушения менструального цикла и гирсутизм или акне. Недавние исследования показали более высокую распространенность НАЖБП у женщин с СПКЯ, чем у здоровых пациенток (34 – 70% против 14 – 34%). У женщин с НАЖБП чаще диагностируется СПКЯ, чем у женщин без НАЖБП (43,7% против 23,1%). Поэтому женщины с СПКЯ должны проходить скрининг на НАЖБП, в то время как женщины в пременопаузе с жировой дистрофией печени должны проходить скрининг на СПКЯ.

Патофизиологический механизм, повышающий риск НАЖБП у пациенток с СПКЯ, является многофакторным за счет формирования ИР и ГА. В качестве компенсаторной реакции на ИР развивается гиперинсулинемия, которая способствует выработке и высвобождению андрогенов и в целом оказывает экстраовариальный плейотропный эффект: способствует увеличению амплитуды выделения лютеинизирующего гормона, стимуляции активности надпочечников и подавлению синтеза ГСПГ в печени, тем самым приводя к повышению биодоступности свободных андрогенов. Низкий уровень ГСПГ у женщин может привести к прогрессированию СПКЯ. Низкие концентрации ГСПГ также связаны с НАЖБП и ИР у женщин с СПКЯ. В недавнем исследовании на основе уровней ГСПГ были выделены два различных подтипа СПКЯ: «репродуктивный» тип, который характеризуется более высокими уровнями ГСПГ и относительно низким индексом массы тела и уровнем инсулина, и «метаболический» тип, который характеризуется более высокими уровнями индекса массы тела, глюкозы и инсулина и более низкими уровнями ГСПГ. Это открытие показало, что СПКЯ представляет собой гетерогенное заболевание, реализующееся за счет различных биологических механизмов.

ГА сама по себе является независимым фактором риска развития НАЖБП, хотя ИР ассоциируется с высоким уровнем андрогенов. ГА способствует повышению уровня липопротеидов низкой плотности, что повышает вероятность развития дислипидемии и НАЖБП у женщин с СПКЯ. Кроме того, андрогены влияют на выработку адипокинов, включая лептин и адипонектин, которые могут быть связаны с метаболическими изменениями при СПКЯ и развитием НАЖБП. Хронический избыток андрогенов вызывает накопление жира в печени, индуцирует

дисбаланс в процессах окисления митохондрий и может усугублять воспалительное повреждение печени из-за сверхэкспрессии интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α , MCP-1 и интерлейкина-1 β . Следовательно, ГА может стать ключевым фактором развития НАЖБП у женщин с СПКЯ. Причинно-следственная связь между НАЖБП и СПКЯ требует дальнейших исследований.

Гипогонадизм у мужчин и НАЖБП

Мужской гипогонадизм – это клинический синдром, характеризующийся недостаточной функцией половых желез, что приводит к снижению секреции тестостерона. Ожирение является одним из наиболее важных факторов риска вторичного гипогонадизма у мужчин. Вторичный гипогонадизм при ожирении у мужчин ухудшает фертильность, сексуальную функцию, минерализацию костей и жировой обмен, а также приводит к снижению мышечной массы. Согласно статистике, 26% мужчин с НАЖБП имеют низкий уровень свободного тестостерона. Мужчины с низким уровнем свободного тестостерона чаще болели неалкогольным стеатогепатитом и прогрессирующим фиброзом печени, чем простым стеатозом.

Низкий уровень тестостерона и ГСПГ у мужчин являются независимыми предикторами метаболического синдрома. Тестостерон и E2 связаны с количеством висцерального жира: дефицит тестостерона, который приводит к низким уровням эстрадиола, способствует накоплению висцерального жира и развитию ИР у мужчин. Таким образом, нормальные уровни тестостерона противодействуют развитию ожирения (гормон подавляет отложение висцерального жира, резистентность к инсулину и лептину, что приводит к липогенезу в печени и жировой ткани). ГСПГ регулирует уровень тестостерона у мужчин с гипогонадизмом и отрицательную обратную связь в яичках либо напрямую, либо путем модуляции поступления тестостерона или эстрадиола в клетки гипоталамуса и/или гипофиза для контроля синтеза и секреции гонадотропина. В исследованиях показано, что низкий уровень общего тестостерона и ГСПГ были тесно связаны с повышенной вероятностью метаболического синдрома, независимо от наличия ИР. Следовательно, гипогонадизм является фактором риска развития НАЖБП.

Заместительная терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом оказывала благоприятное влияние на стеатоз печени, чувствительность к инсулину и уровень глюкозы. Тем не менее отсутствуют веские основания для использования терапии тестостероном у пациентов с НАЖБП и гипогонадизмом. Биохимические механизмы, лежащие в основе потенциальных терапевтических преимуществ тестостерона при НАЖБП, еще предстоит выяснить, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять специфическую для печени роль тестостерона.

Статус ГСПГ при НАЖБП

ГСПГ – это гликопротеин, вырабатываемый печенью. Основная функция ГСПГ заключается в связывании и транспортировке циркулирующих в крови андрогенов и эстрогенов для регулирования их биодоступности. ГСПГ демонстрирует высокое сродство к тестостерону и низкое – к эстрадиолу. Концентрация ГСПГ в плазме сильно влияет на уровень свободного тестостерона, поскольку только 1–2% тестостерона в плазме является свободным и активным; 65% – связывается с ГСПГ, а остальное – с альбумином. Следовательно, у женщин с низким уровнем ГСПГ общий уровень тестостерона может быть нормаль-

ным, но биодоступность гормона будет повышенной, что приведет к прогрессированию СПКЯ. Кроме того, ИР приводит к репродуктивной дисфункции и уменьшению синтеза ГСПГ. Пациентки с СПКЯ с НАЖБП обычно имеют более низкие уровни ГСПГ и более высокий индекс свободных андрогенов по сравнению с пациентами без НАЖБП, хотя различия в циркулирующих андрогенах не столь очевидны лабораторно. Исследования показали, что половые гормоны, связанные с ГСПГ, могут напрямую опосредовать передачу сигналов на клеточной поверхности, доставку молекул стероидов в клетки и реализовывать биологическое действие. Связь между биологической активностью фракций гормонов, которые связывает ГСПГ, и риском развития НАЖБП еще предстоит изучить.

Как уже замечено, ГСПГ может служить биомаркером НАЖБП. Низкие концентрации тестостерона и ГСПГ связаны с метаболическим синдромом и жировой дистрофией печени. В недав-

нем метаанализе показано, что низкий уровень общего тестостерона был связан с НАЖБП у мужчин, в то время как у женщин наблюдалась обратная ситуация. С другой стороны, низкая концентрация ГСПГ была связана с высоким риском развития НАЖБП как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, ГСПГ оказывает противовоспалительное и липолитическое действие на адипоциты и макрофаги, что объясняет его связь с более низкими показателями заболеваемости метаболическим синдромом и его осложнениями. В исследовании, подтвержденном биопсией при НАЖБП, более низкие уровни ГСПГ были обратно пропорциональны тяжести стеатоза. Следовательно, улучшение экспрессии ГСПГ может стать потенциальной терапевтической мишенью при НАЖБП.

Источник: Song MJ, Choi JY. Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1053709. DOI: 10.3389/fendo.2022.1053709. PMID: 36482993; PMCID: PMC9722756.