

О.В. Корпачева-Зінич¹
Л.А. Стаднюк²

¹Інститут ендокринології
та обміну речовин, Київ

²Київська медична академія
післядипломної освіти

ОСОБЛИВОСТІ АНДРОГЕННОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ЧОЛОВІКІВ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, андрогени, тестостерон, тестостерон-естрадіолзв'язувальний глобулін, індекс вільного тестостерону.

Резюме. Виявлено особливості вікових змін андрогенної забезпеченості у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, залежно від чутливості до інсуліну. Встановлено, що концентрація загального тестостерону та індекс вільного тестостерону у хворих з інсулінорезистентністю нижчі, ніж у здорових чоловіків та хворих з непорушеною чутливістю до інсуліну. Вміст тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну у здорових людей та хворих з нормальною чутливістю до інсуліну з віком має тенденцію до підвищення. Чоловікам старшого віку, хворим на цукровий діабет з інсулінорезистентністю, може бути доцільним проведення замісної терапії препаратами тестостерону.

ВСТУП

Одним із найскладніших та загрозливих захворювань людей похилого віку є цукровий діабет (ЦД), який називають сьогодні «неінфекційною епідемією» ХХІ століття. Він становить глибинну проблему як медичного, так і соціального характеру. Поширеність, хронічний перебіг, рання інвалідизація, високий рівень смертності — все це ставить ЦД в один ряд з такими катастрофічними недугами, як СНІД і онкологічні захворювання (Panzram G., 1987; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1999). Щорічно захворюваність на ЦД підвищується на 5–7%, а кожні 12–15 років зростає у 2 рази. Частка хворих на ЦД 2-го типу становить 85–90%, серед населення старшого 60 років — 16%, старшого 80 років — 20–24% (King H. et al., 1998).

Щоб з'ясувати можливі механізми розвитку ЦД, потрібно знати не лише ті зміни, які відбуваються при цьому захворюванні. Важливіше уявляти той процес, який призводить до розвитку цієї патології, а також причини, які його індукують, супроводжують і підтримують. У людей похилого віку ЦД 2-го типу розвивається тоді, коли в організмі превалюють інволюційні зміни, котрі неможливо не враховувати і не розглядати як можливий чинник виникнення захворювання або фон, на якому відбувається його розвиток та перебіг, що зумовлює необхідність корекції діагностичної та фармакотерапевтичної тактики.

Поки що не з'ясована відповідь на запитання, чи є інволюційні зміни в організмі вирішальним поштовхом у розвитку ЦД 2-го типу, чи вони лише супроводжують його, додаючи свій внесок у загальну картину патологічного процесу. Встановлено, що в 1/3 чоловіків, хворих на ЦД, знижується рівень те-

стостерону, який є основним андрогеном (Haffner S.M., 2000). Загальновідомо, що у чоловіків з 30–40 років поступово знижується концентрація статевих гормонів (насамперед тестостерону). З цього віку рівень тестостерону знижується приблизно на 1–2% за рік. У чоловіків віком 80 років його рівень становить у середньому близько 40% від нормального рівня гормону у чоловіків віком 25 років (Vermeulen A. et al., 1996; Бузиашвили І.І., Мельниченко Г.А., 2002; Трембли Р., Морелс А., 2002). Частка здорових чоловіків зі зниженим рівнем тестостерону зростає від 8% у віці 40–60 років до 20% у віці 61–80 років, лише у 15% чоловіків, старших 80 років, рівень цього гормону становить вище 20 нмоль/л, що відповідає високому рівню у чоловіків молодого віку. Значне зниження рівня тестостерону (0,8% на рік) відбувається у віці 55–60 років, а у віці 75 років його рівень становить 60% концентрації у 30-літніх чоловіків. Рівень тестостерону у різних людей того самого віку неоднаковий і залежить від багатьох факторів — способу життя, наявності супутніх захворювань, шкідливих звичок, генетичних і конституціональних особливостей (Vermeulen A. et al., 1996).

Для позначення зниження рівня статевих гормонів у чоловіків, аналогічно з припиненням менструацій у жінок (менопаузою), Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запропонувала термін «андропауза». Деякі фахівці відкидають цей термін через невідповідність явищ, що відбуваються з віком у жіночому і чоловічому організмі, та пропонують інший — «часткова андрогенна недостатність літніх чоловіків».

Старіння у чоловіків супроводжується зниженням всіх фізіологічних функцій, в тому числі сер-

ця, легенів, нирок, печінки та мозку, а також ендокринної системи. Симптомами таких змін є погіршення загального самопочуття, коливання рівня артеріального тиску, атрофія шкіри, схильність до запорів, зниження працездатності, лібідо та сексуальної активності, зменшення м'язової маси і сили, оволосіння, у ряді випадків можуть виникати імпотенція, центральне ожиріння, серцебиття, остеопенія і атеросклероз, а також зниження когнітивних функцій, запаморочення, порушення пам'яті, роздратованість, збудливість, безсоння, підвищене нічне потовиділення та приливи (Тиктинский О.Л., 1990; Кирилюк М.Л., Мильман И.А., 2002). Потрібно зауважити, що досить часто інтенсивність описаних симптомів не корелює з рівнем андрогенів плазми крові. Проте важлива роль андрогенів у розвитку цієї симптоматики підтверджується усуненням або значним зменшенням вираженості багатьох із цих симптомів при проведенні андрогензамісної терапії (Tsai E.C. et al., 2000). Тому при розвитку багатьох хронічних захворюваннях в осіб похилого віку до основних факторів ризику слід віднести порушення балансу стероїдних гормонів.

Критерії визначення нормальної «андрогенності» не завжди характеризуються тільки рівнем андрогенів у крові. Важливу роль відіграє також чутливість органів-мішеней. Крім того, встановлено, що у чоловіків літнього віку викид тестостерону у відповідь на введення хоріонічного гонадотропіну знижений, що свідчить про первинність ураження функції клітин Лейдіга (Горпинченко И.И., 1991; Трембл Р., Морелс А., 2002). Це пов'язано як зі зменшенням числа цих клітин внаслідок порушення кровопостачання тестикулярної тканини, так і зі зниженням рецепторів до лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Проте на відміну від первинного гіпогонадизму в осіб молодого віку секреція ЛГ в осіб літнього віку часто не підвищена, що свідчить про порушення механізмів негативного зворотного зв'язку. В зниженні рівня тестостерону відіграють роль і функціональні порушення в секреції гонадотропін-рилізінг-гормону і гонадотропінів (Козлов Г.И., Слонимский Б.Ю., 1995; Лоран О.Б., Сегал А.С., 1999).

Переважає кількість (понад 98%) тестостерону циркулює в плазмі крові у зв'язаному стані: до 58–60% — з альбуміном, близько 40% — із тестостерон-естрадіолзв'язувальним глобуліном (ТЕЗГ) і лише близько 1–2% тестостерону перебуває в незв'язаній, вільній формі (Vermeulen A. et al., 1996). Вважається, що біологічно активною (бідоступною) фракцією тестостерону є вільно циркулююча, а також частина гормону, що перебуває в слабкому зв'язку з альбуміном, у той час як частина тестостерону, зв'язана із ТЕЗГ, не проявляє своєї біологічної активності. Асоціація андрогенів із ТЕЗГ запобігає надлишковій андрогенізації, а також, можливо, швидкому катаболізму стероїдного гормону. Крім того, концентрація цього білка в крові регулює вивіль-

нення тестостерону й утворення його активного метаболіту — 5 α -дегідротестостерону — в клітинах-мішенях. При старінні рівень ТЕЗГ і відповідно зв'язаного з ним тестостерону підвищується (Anderson D.C., 1974; Vermeulen A. et al., 1996). Доведено, що цей білок є маркером інсулінорезистентності (ІР) і гіперінсулінемії, хоча механізми його участі в цих процесах ще не вивчені. Крім того, він відіграє провідну роль в регуляції андроген-естрогенного співвідношення в організмі (так званий тестостерон-естрадіоловий шунт).

У багатьох чоловіків рівень естрогенів з віком підвищується, що приводить до зміни співвідношення в організмі андрогени/естрогени та появи специфічних для цього симптомів (наприклад гінекомастії). Превалювання естрогенів знижує статево активність. Проте додавання естрадіолу до 5 α -дегідротестостерону потенціює дію останнього та підвищує здатність проникнення андрогенів у нейрональні андрогенні рецептори.

Давно відомий корелятивний зв'язок між ЦД та порушенням статевої функції у чоловіків з ЦД (Haffner S.M. et al., 1988; Бойко Н.И., 2003). А. Nicolosi та співавтори (2004) провели глобальне дослідження сексуальної функції у 27 500 чоловіків і жінок віком 40–80 років з 29 країн світу, хворих на ЦД, результати якого свідчать про зміни багатьох складових статевого циклу в обстежуваних. Розлад статевої функції відзначено як у чоловіків, так і у жінок (Козлов Г.И., Слонимский Б.Ю., 1995). Отже, причиною порушень у сексуальній сфері при ЦД є не лише судинні або нейрогенні механізми.

Дослідження останніх десятиріч довели, що існує взаємозв'язок між «андроїдним» ожирінням та ІР, яка є головним і раннім фактором ризику розвитку ЦД, а також між андрогенізацією у жінок із виникненням синдрому полікістозу яєчників (СПЯ) і порушенням чутливості до інсуліну (Evans D.J. et al., 1983; Soler J.T. et al., 1989; Seidell J.C. et al., 1990; Kaye S.A. et al., 1991). В обох випадках встановлено, що між вмістом андрогенів та ІР існує зв'язок, механізми якого ще не з'ясовано. На взаємозв'язок між гіперінсулінемією та гіперандрогенією вказували ще у 1921 р. С. Achard та J. Thiers. Вони описали гіперандрогенію у жінок з ожирінням та ЦД 2-го типу і назвали цей стан «діабетом бородатих жінок». Згодом у хворих з СПЯ та гіперандрогенією відзначали базальну та глюкозостимульовану гіперінсулінемію, якої не виявляли у жінок контрольної групи з однаковою масою тіла (Burghen G.A. et al., 1980). Виявили пряму залежність між рівнем інсуліну та андрогенів. Висловлено припущення, що причиною гіперандрогенії може бути гіперінсулінемія. R.L. Barbieri та K.J. Ryan (1983) назвали сполучення гіперандрогенії та ІР НАІР-синдромом. Його виявлено приблизно у 50% хворих на СПЯ, у 5% з них він супроводжується чорним акантозом губ (Barbieri R.L., Ryan K.J., 1983).

У дослідженнях за участю людей та на експериментальних тваринах продемонстрували статеві розбіжності у розвитку ІР (Holmang A. et al., 1990; Haffner S.M. et al., 1993). Накопичено багато даних, які дозволяють припустити існування статевих відмінностей вуглеводного обміну (поряд зі статевою диференціацією мозку та печінки як встановлених фактів) (Andersson B. et al., 1994; Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E., 2000; Haffner S.M., 2000).

У багаторічному проспективному дослідженні Rancho Bernardo Study встановлено, що низький рівень загального тестостерону в крові чоловіків та високий рівень біодоступного тестостерону та естрадіолу у жінок є передвісником розвитку ІР та ЦД 2-го типу (Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E., 2000; Oh J.Y. et al., 2002).

У 12-річному проспективному дослідженні у Готенборзі (Швеція) при аналізі стану здоров'я 1462 жінок віком 38–60 років (Lindstedt G. et al., 1991) було підтверджено, що ТЕЗГ — унікальний вагомий незалежний фактор, який передвіщає і супроводжує розвиток ЦД 2-го типу. Така ж закономірність була підтверджена і для чоловіків у дослідженні MRFIT — Multiple Risk Factor Intervention Trial (Haffner S.M. et al., 1996), The Massachusetts male aging study (Stellato R.K. et al., 2000) та інших дослідженнях (Tibblin G. et al., 1996; Laaksonen D.E. et al., 2003). До таких же висновків прийшли інші дослідники в окремих публікаціях (Livingstone C., 2002). Однак донині не з'ясовано, що первинне — ІР чи порушення балансу статевих гормонів. Крім того, не відомо, з чим пов'язані зміни регуляції рівня статевих гормонів — з гіперінсулінемією, гіперглікемією чи ІР. Практично не досліджували взаємозв'язок між метаболізмом та рецепцією андрогенів, з одного боку, та ІР, глікемією, інсулінемією — з другого. Такі дослідження у більшості випадків проводили фрагментарно. Крім того не аналізували всі ланки дії андрогенів (продукцію, регуляцію концентрації в плазмі крові, метаболізм та рецепцію) залежно від ступеня ІР, особливостей порушень вуглеводного обміну та віку хворих на ЦД 2-го типу.

На сьогодні доведено, що початковою і основною ланкою розвитку ЦД 2-го типу є ІР (Reaven G.M., 1988; 1997). Тому порушення андрогенної функції у чоловіків при цьому захворюванні, можливо, пов'язані не тільки з підвищенням вмісту глюкози в крові, як це вважали до останнього часу, а й зі змінами чутливості до інсуліну. Тому метою нашої роботи було дослідити та проаналізувати взаємозв'язки між порушенням ІР та змінами андрогенного забезпечення чоловіків залежно від віку.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ми обстежили 2 групи чоловіків: 1-ша (81 особа) — хворі на ЦД з тривалістю захворювання від 3–4 міс до 12 років, 2-га (35 осіб) — контрольна група, до якої увійшли практично здорові донори-добровольці з нормальними показниками глюкози крові

та без спадкової обтяженості щодо ЦД. Чоловіків кожної групи розподілили на 4 вікові підгрупи: 36–45, 46–55, 56–65, 66–75 років.

Стан компенсації ЦД 2-го типу встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (Alberti K.G., Zimmet P.Z., 1998; WHO, 1999). Дослідження проводили у хворих в стані суб- та декомпенсації ЦД в перші дні перебування у стаціонарі. У більшості пацієнтів зафіксовано серцево-судинні ускладнення та нейропатію.

Обстежувані всіх груп дотримувалися суворої дієти калорійністю до 1200 кал/добу зі зниженим вмістом легкозасвоєваних вуглеводів та жирів. Хворим на ЦД призначали таблетовані гіпоглікемізуючі препарати — метформін, гліклазид, гліметірид, репаглінід та глібенкламід. Жоден пацієнт не отримував гормональних препаратів. Всім обстежуваним проводили антропометричні виміри. Ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою: маса тіла/ріст² (кг/м²). Критерієм встановлення діагнозу ожиріння було значення цього показника понад 30 кг/м². Для з'ясування виду ожиріння розраховували індекс абдомінального ожиріння шляхом визначення співвідношення об'єму талії до об'єму стегон. Згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999), якщо коефіцієнт становив понад 0,9 у чоловіків та понад 0,85 у жінок, ожиріння класифікували як андройдне (абдомінальне). До початку дослідження і після його закінчення у всіх хворих проводили клінічне і лабораторне обстеження з визначенням загальноклінічних показників крові та сечі, основних біохімічних параметрів.

Для оцінки стану глікемії визначали концентрацію глюкози у капілярній крові пацієнтів за допомогою глюкозооксидазного методу. Крім того, у хворих на ЦД також вивчали глікемічний профіль (визначення глюкози у капілярній крові натще, о 12.00, 15.00 та 18.00). Як стандарти лабораторних показників глікемічного контролю використовували критерії European Diabetes Policy Group (1999), а саме: компенсація — глікемія натще 4,4–6,1 ммоль/л, постпрандіальна 4,4–8,0 ммоль/л, глюкозурія відсутня; субкомпенсація — глікемія натще $\leq 7,8$ ммоль/л, постпрандіальна $\leq 9,5$ ммоль/л, глюкозурія $\leq 0,5\%$; декомпенсація — глікемія натще $\geq 7,8$ ммоль/л, постпрандіальна $\geq 9,5$ ммоль/л, глюкозурія $\geq 0,5\%$ (European Diabetes Policy Group 1999, 1999).

Для визначення гормонів проби крові (10–15 мл) брали натще о 9.00 і зберігали при -20°C . Вміст загального імунореактивного інсуліну визначали за допомогою наборів «Insulin IRMA kit», в яких виключена можливість перехресної реакції з проінсуліном і С-пептидом, а також можливість визначення комплексу інсулін — антитіло. Використання цього методу дозволяє виявити зниження концентрації інсуліну у хворих, в той час як при використанні радіоімунологічного методу (radioimmunoassay/RIA) у тих самих хворих визначають підвищене-

ний рівень гормону за рахунок перехресних реакцій (особливо з проміжними формами біосинтезу інсуліну).

Концентрацію тестостерону в плазмі крові досліджували радіоімунологічним методом за допомогою наборів. Рівень ТЕЗГ в плазмі крові визначали шляхом радіонуклідного сатураційного аналізу з використанням ³H-5α-дигідротестостерону (³H-DHT) в насичуючих (2·10⁻⁸ М, 1,4 кБк/мл) концентраціях за відсутності або наявності 220-кратного надлишку неміченого гормону. Для вилучення ендогенних стероїдів до плазми крові (0,5 мл) додавали активованний вуглець Norit A (50мг/мл) та інкубували 30 хв на водяній бані, періодично перемішуючи, при температурі 37 °С. Після дворазового центрифугування при 2000 об/хв плазму крові розводили у 10 разів трис-НСІ буфером (рН 7,4), який містив 0,1 М етилендіамінтетраацетату та 0,001 М азиду натрію (Bartsch W., 1980). Кінцеве розведення плазми крові в пробі становило 1:20. Вміст пробірок перемішували і послідовно інкубували протягом 15 хв при температурі 37 °С та 0 °С, після чого додавали охолоджену 0,5% суспензію активованого вугілля, вкритого декстраном Т-80 та желатином, до кінцевої концентрації відповідно 0,25–0,0025–0,05%. Проби перемішували й інкубували на водяній бані при температурі 0 °С протягом 5 хв. Вугілля осаджували центрифугуванням при 2000 об/хв протягом 10 хв. Радіоактивність підраховували в надосадковій рідині. Розрахунки проводили із врахуванням фактора розведення внесеної в проби кількості міченого гормону.

Індекс вільного тестостерону (ІВТ) обчислювали як відношення вмісту загального тестостерону до ТЕЗГ, помножене на 100 (Clark A.F. et al., 1975).

Для оцінки ІР використовували показники: Homeostasis model assessment (НОМА-ІР), Fasting insulin resistance index (FIRI), Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) та індекс Рейнауда (Matthews D.R. et al., 1985; Bonora E. et al., 2000).

Показники ІР та інсуліночутливості розраховували з використанням значень глікемії натще, яка є віддзеркаленням ступеня глюконеогенезу і залежить від чутливості клітин печінки до інсуліну в разі пригнічення продукції глюкози.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel на комп'ютері Pentium III з використанням критерію Стюдента та визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (р). Різницю між показниками вважали статистично значущою при р<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для виявлення взаємозв'язку між ІР та андрогенною забезпеченістю організму ми порівняли гормональні показники чоловіків, у яких ІР відсутня, та чоловіків з вираженим зниженням чутливості до інсуліну як в контрольній, так і в групі хворих на ЦД 2-го типу. Одержані дані наведені в таблиці.

При оцінці вуглеводного обміну у пацієнтів досліджуваних груп було виявлено, що найбільш широко застосовуваний показник ІР НОМА-ІР добре корелює з показником ІР FIRI, а також з показниками інсуліночутливості QUICKI та індексом Рейнауда.

При аналізі показників чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 2-го типу з ІР виявлено певні закономірності — з роками при відносно високій концентрації інсуліну в крові показники ІР (НОМА-ІР та FIRI) знижуються.

Аналізуючи зміни андрогенного забезпечення у хворих на ЦД 2-го типу, можна сказати що вони пов'язані як із самим захворюванням, так і з віковими особливостями організму чоловіків. Так, при порівнянні показників підгруп осіб віком 36–45 та 46–55 років контрольної групи та хворих на ЦД 2-го типу з ІР виявлено тенденцію до зниження рівня тестостерону у старших обстежуваних (17,1±3,8 та 7,28±1,2; 15,05±0,58 та 13,13±1,76 відповідно). При

Таблиця

Залежність показників чутливості до інсуліну від віку

Вік	Здорові добровольці								Хворі на ЦД							
	з чутливістю до інсуліну				з ІР				з чутливістю до інсуліну				з ІР			
	НОМА-ІР	Тестостерон, нмоль/л	ТЕЗГ, нмоль/л	ІВТ, %	НОМА-ІР	Тестостерон, нмоль/л	ТЕЗГ, нмоль/л	ІВТ, %	НОМА-ІР	Тестостерон, нмоль/л	ТЕЗГ, нмоль/л	ІВТ, %	НОМА-ІР	Тестостерон, нмоль/л	ТЕЗГ, нмоль/л	ІВТ, %
36–45	1,91±0,51	16,56±3,16	16,94±4,62	118±28	5,01±0,3	17,1±3,8	22,8±1,8	68±16,6	1,78±0,29	11,93±0,66	9,43±0,68	142±2,42 p ₂ =0,30	14,28±6,73	15,05±0,58	8,19±1,31	202±29,53 p ₃ =0,002 p ₄ =0,02
46–55	2,34±0,29	12,47±2,31	24,96±3,24	53,5±11,6	9,53±3,2	7,28±1,2	10±1,84	75,4±9,2	2,02±0,25	17,93±1,67	12,74±2,27	181,8±30,3 p ₂ =0,02	9,17±1,86	13,13±1,76	14,27±1,24	84,2±12,65 p ₃ =0,67 p ₄ =0,005
56–65	2,10±0,44	12,52±1,40	19,34±5,20	85±16,7	7,92±3,82	15,63±8,76	18,5±11,1	86,5±0,04	1,96±0,23	13,82±1,08	10,92±0,37	126±8,43 p ₂ =0,03	11,2±2,42	13,49±1,30	16,74±1,21	9,69
66–75	2,5±0,34	8,88±0,62 p ₁ =0,03	19,86±3,0 p ₁ =0,08	47±15,26 p ₁ =0,01	—	—	—	—	1,59±0,3	14,82±0,71 p ₁ =0,02	20,59±2,96 p ₁ =0,006	98,63±17,2 p ₁ =0,02 p ₂ =0,05	6,27±0,83	5,91±1,11 p ₁ =0,007	17,25±3,24 p ₁ =0,04	36±4,98 p ₁ =0,006

Примітки: p₁ — значення різниці між показниками пацієнтів віком 66–74 років і 36–45 років; p₂ — значення різниці між показниками хворих на ЦД і добровольців з чутливістю до інсуліну; p₃ — значення різниці між показниками хворих на ЦД і добровольців з ІР; p₄ — значення різниці між показниками хворих на ЦД з ІР та чутливістю до інсуліну.

зіставленні показників підгруп пацієнтів віком 36–45 та 66–75 років з ЦД 2-го типу та ІР і осіб контрольної групи з чутливістю до інсуліну відзначено статистично значуще зниження рівня тестостерону з віком ($15,05 \pm 0,58$ та $5,91 \pm 1,11$, $p=0,007$; $16,56 \pm 3,16$ та $8,88 \pm 0,62$, $p=0,03$). При цьому у підгрупі хворих віком 66–75 років з ЦД без ІР цей показник ($14,82 \pm 0,71$) статистично значущо ($p=0,03$) вищий, ніж у відповідній підгрупі здорових ($8,88 \pm 0,62$).

Аналіз змін ІВТ засвідчив, що проявляється певна тенденція до його зниження з віком, яка була статистично підтверджена при порівнянні показників підгрупи пацієнтів віком 36–45 років з такими іншими віковими підгрупами.

Встановлено, що у підгрупах хворих віком 46–55 та 66–75 років з ЦД 2-го типу та ІР ІВТ був нижчим, ніж у підгрупі пацієнтів віком 36–45 років ($84,2 \pm 12,65$ та $202 \pm 29,53$, $p=0,005$; $36 \pm 4,98$ та $202 \pm 29,53$, $p=0,006$ відповідно). У хворих з чутливістю до інсуліну найбільш низьким цей показник був у підгрупі 66–75 років, але статистично значущих змін при порівнянні з іншими підгрупами виявити не вдалося. При зіставленні показників підгруп осіб віком 46–55, 56–65 та 66–75 років з чутливістю до інсуліну та ІР виявлено, що ІВТ був статистично значущо нижчим в останніх ($181,8 \pm 30,3$ та $84,2 \pm 12,65$, $p=0,005$; $126 \pm 8,43$ та $80,3 \pm 9,69$, $p=0,002$; $98,63 \pm 17,2$ та $36 \pm 4,98$, $p=0,006$ відповідно). Подібні зміни виявлено і в контрольній групі у підгрупі осіб віком 36–45 років, на відміну від аналогічної підгрупи хворих на ЦД 2-го типу, де ІВТ був нижчим в осіб з чутливістю до інсуліну. Пояснити одержані дані можна тим, що у підгрупі осіб віком 36–45 років рівень тестостерону підтримується постійно за рахунок його біосинтезу в сім'яниках, а в старших — за рахунок активації функції кори надниркових залоз, яка відбувається у цьому віці в зв'язку з функціональною перебудовою.

Слід відзначити, що у підгрупах хворих старшого віку з чутливістю до інсуліну і ЦД 2-го типу ІВТ підвищений порівняно з показниками відповідних підгруп контрольної групи, що є статистично значущим. Так, у чоловіків віком 46–55 років цей показник приблизно в 3 рази перевищує значення відповідної підгрупи контрольної групи ($181,8 \pm 30,3$ та $53,5 \pm 11,6$, $p=0,02$), а віком 66–75 років — майже в 2 рази ($98,63 \pm 17,21$ та $47 \pm 15,26$ $p=0,05$).

В обстежених контрольної групи віком 36–45 та 56–65 років з чутливістю до інсуліну також виявляли зниження ІВТ порівняно з показниками аналогічних підгруп хворих на ЦД 2-го типу. Одержані результати можна пояснити тим, що у хворих з чутливістю до інсуліну його рівень більш низький, а показники глікемії — високі. Саме вона на фоні непорушеної чутливості до інсуліну сприяє процесам зростання концентрації вільного тестостерону у крові.

Підвищення ІВТ також можна пояснити зниженням рівня ТЕЗГ у інсуліночутливих хворих

віком 46–55 та 56–65 років з ЦД 2-го типу та чутливістю до інсуліну порівняно з таким у відповідних підгрупах контрольної групи. Хоча у молодшій (36–45 років) та старшій (66–75 років) підгрупах така різниця не зафіксована.

Аналіз змін показників ТЕЗГ свідчить, що з віком у хворих на ЦД з ІР та чутливістю до інсуліну його концентрація підвищується, що збігається з даними літератури. У хворих віком 36–45 та 66–75 років з ЦД 2-го типу та чутливістю до інсуліну різниця між показниками ТЕЗГ була статистично значущою — відповідно $9,43 \pm 0,68$ та $20,59 \pm 2,96$ ($p=0,006$), як і у хворих з ІР — $8,19 \pm 1,31$ та $17,25 \pm 3,24$ ($p=0,04$) відповідно. В той же час у хворих віком 36–45 років з ІР цей показник нижчий порівняно з таким у контрольній групі ($8,19 \pm 1,31$ та $22,8 \pm 1,8$ відповідно).

За останні роки були зібрані докази того, що ТЕЗГ діє не тільки як регулятор біодоступності статевих гормонів, а є важливим фактором впливу на функціонування певних метаболічних систем. Водночас цей складний механізм регуляції залишається ще недостатньо вивченим.

В дослідженні не вдалося виявити статистично значущих змін рівня естрадіолу в плазмі крові у здорових та хворих чоловіків різного віку. Разом з тим, відзначено знижене співвідношення тестостерону та естрадіолу (Т/Е₂) у хворих на ЦД 2-го типу за рахунок зниження рівня тестостерону в плазмі крові.

Виникає запитання: що є первинним у взаємовідношенні інсуліну, глікемії та статевих гормонів — інсулін здатен впливати на продукцію статевих стероїдів чи останні регулюють його концентрацію в організмі? Щоб відповісти на це запитання, доцільно розглянути значення тих функцій, у виконанні яких беруть участь вказані гормони. Якщо основною функцією організму є продовження роду, то статеві стероїди треба вважати основними факторами її здійснення. Вони визначають розвиток організму, готуючи його до подальшого розмноження виду, а також зумовлюють його старіння та «згасання». Все це розглядається як основний природний фізіологічний процес, який забезпечується іншими функціональними системами, одна з яких — енергетична. В цій системі інсулін є одним з головних регуляторів використання основного енергетичного матеріалу — глюкози. Природно, що в фізіологічних умовах енергетична система функціонує синхронно з потребами організму відповідно до певного періоду життя і змінюється паралельно з інволюційними процесами, зумовленими статевими гормонами. Ці зміни мають фізіологічний характер. Однак якщо вони виникають одночасно з надмірними зовнішніми навантаженнями, які не відповідають потребам певного періоду життя, то це призводить до патології і не може не впливати на інші процеси, які вони визначають або забезпечують. Так, порушення наднирково-гонадалного стероїдного балансу буде впливати на продукцію та утилізацію інсуліну. В той же час зміни вуглеводно-

го обміну, які виникають внаслідок нездорового способу життя, будуть позначатися на балансі стероїдних гормонів в організмі, не змінюючи спрямованості їх дії в часі.

Слід зазначити, що ІР поширюється на всі інсуліночутливі тканини, включаючи і статеві залози. Встановлено, що тестостерон знижує вміст глюкози натще та зменшує потребу в інсуліні у хворих віком 40–50 років з ЦД 2-го типу. Вважають, що цей ефект є вторинним і пов'язаний більше з впливом на секрецію інсуліну, ніж з чутливістю до гормону (Poretsky I., Kalin M.F., 1987; Poretsky I., 1991).

Крім того, беручи до уваги, що зміни рівня тестостерону в плазмі крові при ЦД 2-го типу у чоловіків та жінок протилежні, деякі автори припускають, що вони є вторинними. Первинні зміни, ймовірно, пов'язані з факторами, які регулюють рівень андрогенів в організмі.

Таким чином, вивчення відношення між ІР та балансом статевих гормонів дозволить більш цілеспрямовано підходити до корекції порушень метаболізму при ЦД 2-го типу, а також розробити диференційовані підходи до терапії інволюційних змін при старінні на фоні цього захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Виявлені особливості змін вікових показників андрогенної забезпеченості у чоловіків залежно від наявності у них ЦД та ІР.

2. Встановлено, що концентрація загального тестостерону знижується з віком, що особливо виражено у хворих на ЦД з ІР.

3. У чоловіків, хворих на ЦД з ІР, відзначено виражене зниження ІВТ порівняно з таким у пацієнтів з чутливістю до інсуліну відповідного віку.

4. У здорових та хворих на ЦД з нормальною чутливістю до інсуліну рівень ТЕЗГ з віком має тенденцію до підвищення.

5. Не виявлено статистично значущих змін рівня естрадіолу в плазмі крові між різними підгрупами здорових та хворих чоловіків. Разом з тим, зафіксовано зниження співвідношення Т/Е₂ у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, за рахунок зниження рівня тестостерону в плазмі крові.

6. Чоловікам старшого віку, хворим на ЦД 2-го типу з ІР, доцільним може бути проведення замісної терапії препаратами тестостерону.

ЛІТЕРАТУРА

Бойко Н.И. (2003) Сексуальная функция при сахарном диабете. Доктор, 5: 41–43.

Бузишвили И.И., Мельниченко Г.А. (2002) Андропауза: возрастное снижение уровня половых гормонов у мужчин. Здоровье мужчины, 1: 13–18.

Горпинченко И.И. (1991) Геронтологическая сексопатология. Здоров'я, Киев, 166 с.

Кирилло М.Л., Мильман И.А. (2002) Инволютивный синдром в клинической андрологии. Здоровье мужчины, 3: 42–43.

Козлов Г.И., Слонимский Б.Ю. (1995) Половые расстройства у мужчин при сахарном диабете (лекция). Пробл. эндокринологии, 5: 23–25.

Лоран О.Б., Сегал А.С. (1999) Климактерические расстройства у мужчин. Медицина, Москва, 213 с.

Тиктинский О.Л. (ред.) (1990) Руководство по андрологии. Медицина, Москва, 416 с.

Трембли Р., Морелс А. (2002) Канадские практические рекомендации по скринингу, мониторингу и лечению мужчин, страдающих от андропазы и частичной андрогенной недостаточности. Здоровье мужчины, 1: 31–34.

Achard C., Thiers J. (1921) Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barb). Bull. Acad. Natl. Med., 86: 51–64.

Alberti K.G., Zimmet P.Z. (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet. Med., 15(7): 539–553.

Anderson D.C. (1974) Sex-hormone-binding globulin. Clin. Endocrinol., 3(1): 69–96.

Andersson B., Marin P., Lissner L., Vermeulen A., Bjorntorp P. (1994) Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. Diabetes Care, 17(5): 405–411.

Barbieri R.L., Ryan K.J. (1983) Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiological features. Am. J. Obstet. Gynecol., 147(1): 90–101.

Bartsch W. (1980) Interrelationships between sex hormone-binding globulin and testosterone, 5 alpha-dihydrotestosterone and oestradiol-17 beta in blood of normal men. Maturitas, 2(2): 109–118.

Bonora E., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Saggi-ani F., Zenere M.B., Monauni T., Muggeo M. (2000) Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care, 23(1): 57–63.

Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E. (1980) Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 50(1): 113–116.

Clark A.F., Marcellus S., deLory B., Bird C.E. (1975) Plasma testosterone free index: a better indicator of plasma androgen activity? Fertil. Steril., 26(10): 1001–1005.

European Diabetes Policy Group 1999 (1999) A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. Diabet. Med., 16(9): 716–730.

Evans D.J., Hoffman R.G., Kalkhoff R.K., Kissebah A.H. (1983) Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57(2): 304–310.

Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. (2000) Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. Diabetes Care, 23(7): 912–918.

Haffner S.M. (2000) Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 24(Suppl. 2): S56–58.

Haffner S.M., Katz M.S., Stern M.P., Dunn J.F. (1988) The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. Metabolism, 37(7): 683–688.

Haffner S.M., Shaten J., Stern M.P., Smith G.D., Kuller L. (1996) Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am. J. Epidemiol., 143(9): 889–897.

Haffner S.M., Valdez R.A., Morales P.A., Hazuda H.P., Stern M.P. (1993) Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 77(1): 56–60.

Holmang A., Svedberg J., Jennische E., Bjorntorp P. (1990) Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats. Am. J. Physiol., 259(4 Pt 1): E555–560.

Kaye S.A., Folsom A.R., Soler J.T., Prineas R.J., Potter J.D. (1991) Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. Int. J. Epidemiol., 20(1): 151–156.

King H., Aubert R.E., Herman W.H. (1998) Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 21(9): 1414–1431.

Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyyssonen K., Tuomainen T.P., Salonen R., Rauramaa R., Salonen J.T. (2003) Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur. J. Endocrinol.*, 149: 601–608.

Lindstedt G., Lundberg P.A., Lapidus L., Lundgren H., Bengtsson C., Bjorntorp P. (1991) Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. *Diabetes*, 40(1): 123–128.

Livingstone C. (2002) Sex steroids and insulin resistance. *Clin. Sci.*, 102(2): 151–166.

Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7): 412–419.

Nicolosi A., Laumann E.O., Glasser D.B., Moreira E.D. Jr, Paik A., Gingell C.; Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors Investigators' Group (2004) Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology*, 64(5): 991–997.

Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M. (2002) Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*, 25: 55–60.

Panzram G. (1987) Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 30(3): 123–131.

Poretsky I. (1991) On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr. Rev.*, 12(1): 3–13.

Poretsky I., Kalin M.F. (1987) The gonadotropic function of insulin. *Endocr. Rev.*, 8(2): 132–141.

Reaven G.M. (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12): 1595–1607.

Reaven G.M. (1997) Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition*, 13(1): 65; discussion 64, 66.

Seidell J.C., Bjorntorp P., Sjostrom L., Kvist H., Sannerstedt R. (1990) Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*, 39(9): 897–901.

Soler J.T., Folsom A.R., Kaye S.A., Prineas R.J. (1989) Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Atherosclerosis*, 79(1): 21–27.

Stellato R.K., Feldman H.A., Hamby O., Horton E.S., McKinlay J.B. (2000) Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*, 23(4): 490–494.

Tibblin G., Adlerberth A., Lindstedt G., Bjorntorp P. (1996) The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes*, 45(11): 1605–1609.

Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y. (2000) Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 24(4): 485–491.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1999) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Diabetes Care*, 22: 920–924.

Vermeulen A., Kaufman J.M., Giagulli V.A. (1996) Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81(5): 1821–1826.

WHO (1999) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2, Geneva, 59 p. (http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf).

ОСОБЕННОСТИ АНДРОГЕННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА У МУЖЧИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

О.В. Корпачева-Зинич, Л.А. Стаднюк

Резюме. Выявлены особенности возрастных изменений андрогенной обеспеченности у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа, в зависимости от чувствительности к инсулину. Установлено, что концентрация общего тестостерона и индекс свободного тестостерона у больных с инсулинорезистентностью ниже, чем у здоровых мужчин и больных с ненарушенной чувствительностью к инсулину. Содержание тестостерон-эстрадиольсвязывающего глобулина у здоровых людей и больных с нормальной чувствительностью к инсулину с возрастом имеет тенденцию к повышению. Мужчинам старшего возраста, больным сахарным диабетом с инсулинорезистентностью, может быть целесообразным проведение заместительной терапии препаратами тестостерона.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, андрогены, тестостерон, тестостерон-эстрадиольсвязывающий глобулин, индекс свободного тестостерона.

SOME CHARACTERISTIC FEATURES OF ANDROGEN SUPPLY IN MEN OF ELDER AGE GROUPS TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O.V. Korpacheva-Zinych, L.A. Stadnyuk

Summary. Some characteristic features of age-related changes in androgen supply depending on insulin sensitivity were identified in type 2 diabetic men. It has been established that total testosterone concentration and free testosterone index are lower in patients with insulin resistance as compared to healthy men and patients with insulin resistance. Sex hormone-binding globulin level tends to increase increasing age in healthy persons and patients with normal insulin sensitivity. It is advised that elder insulin-resistant type 2 diabetic patients receive replacement therapy with testosterone preparations.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, androgens, sex hormone-binding globulin, free testosterone index.

Адреса для листування:

Корпачева-Зинич Олеся Вадимівна
04114, Київ, вул. Вишгородська, 69
Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка АМН України,
відділення клінічної фармакології та
фармакотерапії ендокринних захворювань