

# Статеві та вікові особливості взаємовідносин між концентрацією ДГЕА-С та андрогенним забезпеченням організму у хворих на цукровий діабет 2 типу

О.В. Корпачева-Зінич,  
Т.І. Корпачева

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

**Резюме.** Встановлено, що в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, із віком відбувається паралельне зниження рівнів дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) і вільної форми тестостерону (Т) у крові. Вищим концентраціям ДГЕА-С у чоловіків відповідали нижчі рівні тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ) і вищі значення вільної форми Т, а також більші величини відношення ДГЕА-С/Т. Низькі концентрації ДГЕА-С асоціювались зі зростанням рівня ТЕЗГ (особливо в чоловіків), зниженням вільної форми Т та з нижчими показниками відношення ДГЕА-С/Т, що вказує на більш інтенсивне перетворення ДГЕА-С на Т у хворих незалежно від статі. Статеві відмінності полягали в тому, що в нижніх децилях ДГЕА-С у чоловіків спостерігались вищі рівні ТЕЗГ, тоді як у жінок не було зафіксовано будь-яких змін. Виявлене в жінок зниження концентрації загального Т та кортизолу, на відміну від чоловіків, може пояснюватись зменшенням утворення Т із попередників наднирковозалозного походження за умов розвитку аденопаузи.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, статеві особливості, вікові особливості, тестостерон, дегідроепіандростерону сульфат, тестостерон-естрадіолзв'язувальний глобулін.

В останні десятиріччя виявлено, що в розвитку ожиріння та виникненні інсулінорезистентного синдрому, які є передумовами розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД-2), важливу роль відіграють процеси локального внутрішньоклітинного (інтракринного) утворення

кортизолу в печінці та абдомінальній жировій тканині, який справляє негативний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін, знижує інсуліночутливість тканин. Цей процес залежить від гормонально-метаболічного стану організму та особливо виразний у людей похилого віку за умов зменшення гонадного утворення статевих гормонів [1-3].

Встановлено, що в дорослих людей приблизно 50% андрогенів утворюються з попе-

\* 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

редників наднирковозалозного походження. Головними з них є дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С) і його вільна форма дегідроепіандростерон (ДГЕА). Незначна кількість цих попередників продукується також гонадами (8-10%). Максимальний рівень ДГЕА та ДГЕА-С спостерігається у віці 20-40 років, а потім, із літами, їх рівень поступово знижується. Жінки мають вищий рівень ДГЕА, ніж чоловіки [4, 5].

Наднирковозалозні андрогени мають незначну андрогенну й естрогенну дію, але їх біологічна активність посилюється завдяки тому, що ДГЕА та ДГЕА-С проявляють слабку афінність до тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ), знаходяться в крові в концентраціях, які перевершують рівень кортизолу в кілька разів, тестостерону (Т) і естрадіолу – у сотні і тисячі разів відповідно. Крім того, ДГЕА-С має більший період напівжиття, ніж інші андрогени. ДГЕА-С розглядають як буферний стероїд, який за потреби перетворюється на інші гормони [4, 5].

У численних роботах продемонстровано взаємозв'язок низького рівня ДГЕА з розвитком таких патологічних станів, як інсулінорезистентність, порушення вуглеводного обміну, ожиріння, серцево-судинні та онкологічні захворювання, депресії, зниження імунологічної опірності та когнітивних функцій, а також погіршення загальної якості життя [6-8]. Доведено, що при низькому рівні ДГЕА-С смертність від будь-яких чинників підвищувалась, а стійкість до серцево-судинних захворювань – знижувалась [4, 9].

У дослідженнях Tromso Study, MMAS (Massachusetts Male Aging Study) та Massachusetts Women's продемонстровано, що в чоловіків і жінок у пре- та постменопаузі рівні Т, ДГЕА і ДГЕА-С були негативно пов'язані з віком пацієнтів. Помічено також зв'язок між вживанням алкоголю, палінням і вмістом ДГЕА та кортизолу [10-13].

У проспективному широкомасштабному дослідженні Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), яке проводилося на базі 20 центрів із залученням 361662 обстежуваних у віці 35-57 років, виявлено слабку негативну асоціацію між концентрацією ДГЕА-С і розвитком ЦД-2 [14].

У рамках дослідження Rancho Bernardo Study в жінок із ЦД-2 в постменопаузі вміст ДГЕА-С позитивно асоціювався з показником обвід талії/обвід стегон (ОТ/ОС), ЦД і пору-

шенням толерантності до глюкози і не корелював з індексом маси тіла (ІМТ) [15]. Одержані дані суперечили результатам досліджень на тваринах, згідно з якими ДГЕА-С виявляв протекторну дію відносно розвитку експериментального ЦД. Введення ДГЕА тваринам супроводжувалося поліпшенням показників жирового і вуглеводного обміну, зниженням рівня інсуліну і підвищенням чутливості тканин до інсуліну [16].

Доведено, що існує асоціація між ожирінням, зокрема, абдомінальним, рівнем ДГЕА і гіперінсулінемією/інсулінорезистентністю, що дає підстави припустити можливість впливу ДГЕА на чутливість до інсуліну. Результати численних клінічних досліджень показали, що в чоловіків і жінок найнижчі показники ДГЕА спостерігались при найвищому ступені ожиріння [7, 17, 18]. Було сформульовано гіпотезу, згідно з якою низький рівень продукції ДГЕА наднирковими залозами є чинником, що провокує розвиток ожиріння. Однак існують роботи, у яких зв'язку між рівнем ДГЕА, ІМТ і об'ємом жирової тканини не виявлено [19], а також спростовано існування зв'язку між змінами рівня ДГЕА та атеросклеротичним ураженням коронарних артерій [7, 18]. Крім того, оскільки зниження ваги не впливало на рівні ДГЕА-С, незважаючи на суттєве зниження вмісту інсуліну, зроблено висновок, що останній не бере участі в регуляції вмісту ДГЕА-С у плазмі крові [20].

Незважаючи на виявлені багатогранні ефекти ДГЕА, до останнього часу остаточно не з'ясовано його біологічне значення в організмі. Одержані факти свідчать про складність механізмів його регуляції. Висловлювалось припущення, що інсулін може бути зворотним модулятором біосинтезу андрогенів у надниркових залозах. Встановлено, що гіперінсулінемія або введення інсуліну знижували рівні ДГЕА-С як у чоловіків, так і в жінок [21]. Цей процес характеризувався статевим диморфізмом: за умов хронічного зниження інсуліну рівні ДГЕА та ДГЕА-С у крові підвищувались у чоловіків, але не в жінок [22, 23].

При дослідженні активності ферменту 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази 1 (11 $\beta$ -ГСД1), який каталізує перетворення стероїдів наднирковозалозного походження на біологічно активну форму (тобто, кортизолу на кортизол), було встановлено, що існують ендogenous інгібітори цього ферменту [24], які так само,

як і кортикостероїди, продукуються в надниркових залозах [25]. Спочатку вони отримали назву «фактори, подібні до гліцирритинової кислоти» (glycyrrhetic acid-like factors (GALFs)). Через певний час було доведено, що таким інгібітором є ДГЕА, який перетворюється у тканинах на  $7\alpha$ -гідрокси-ДГЕА. Останній також слугує субстратом для  $11\beta$ -ГСД1, тому ДГЕА в цьому випадку проявляє конкурентні інгібіторні властивості щодо дії цього ферменту [26-28].

ДГЕА виступає природним антиглюкокортикоїдом у зв'язку з його гальмівним впливом на синтез кортизолу. Водночас зменшення з віком розмірів сітчастої зони кори надниркових залоз зі збереженням їх пучкової зони призводить до падіння секреції наднирковозалозних андрогенів на тлі збереження секреції кортизолу і, відповідно, зниження співвідношення кортизол/ДГЕА [29]. Це підтверджено в довготривалому дослідженні 4255 ветеранів війни у В'єтнамі, у якому було встановлено, що низькі рівні ДГЕА-С негативно, а відношення кортизол/ДГЕА-С – позитивно асоціювались зі смертністю від серцево-судинних, онкологічних та інших захворювань. Крім того, виявлено позитивну вірогідну асоціацію показників відношення кортизол/ДГЕА-С із головними компонентами метаболічного синдрому – гіпертензією, високим рівнем глюкози та тригліцеридів, а також низьким вмістом ЛПВЩ [30].

Інша важлива функція ДГЕА полягає в тому, що він є попередником утворення статевих гормонів, особливо в людей похилого віку. Висловлено припущення, що ефекти ДГЕА можуть залежати від продуктів його перетворення, а також від співвідношення з гормонами, на рівень яких він впливає. Наприклад, метаболіт ДГЕА – етіохоландіон, який не може за своєю хімічною структурою трансформуватися в Т, викликає зменшення об'єму жирової тканини в людини [31]. Водночас відсутність втрати ваги після призначення ДГЕА можна пояснити впливом на м'язову тканину Т, який утворюється з ДГЕА в тканинах-мішенях за участі відповідних ферментних систем [4]. Вважають, що в цьому процесі важливу роль відіграє співвідношення ДГЕА і Т, завдяки якому може модулюватися чутливість до інсуліну [32]. У чоловіків зростання вмісту ДГЕА і Т у крові асоціюється з підвищенням чутливості до інсуліну; тоді як у жінок введення препарату Т індукує резистентність до інсу-

ліну, і навпаки, чутливість до інсуліну поновлюється після фармакологічного 16-кратного збільшення коефіцієнта ДГЕА/Т.

Крім того, ДГЕА і ДГЕА-С блокують активність  $17\beta$ -оксистероїдоксидоредуктази, що викликає пригнічення метаболізму Т. При цьому посилюється андрогенний ефект введеного ДГЕА.

Встановлено, що ДГЕА справляє вплив на енергетичні процеси, викликаючи неконкурентне пригнічення ключового ферменту пентозофосфатного циклу – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД). Блокування утворення відновленого НАДФН (який є основним донатором водню у тканинному перетворенні кортизолу на кортизол під дією  $11\beta$ -ГСД1) виступає додатковим механізмом опосередкованого ДГЕА зниження продукції кортизолу. Відомо, що надмірна кількість або недостатність НАДФН у тканинах підвищує або пригнічує синтез жирних кислот, холестерину і деяких стероїдних гормонів, а також він необхідний для перетворення фолієвої кислоти на тетрагідрофолат, що має важливе значення в біосинтезі гомоцистеїну та синтезі пуринів *de novo*. Гальмуючи активність Г6ФД у пентозофосфатному циклі, ДГЕА зменшує при цьому утворення цілої низки чинників, які сприяють патологічним змінам в організмі, а саме жирних кислот, ліпідів, сечової кислоти тощо.

У клінічних дослідженнях виявлено багатогранні терапевтичні властивості ДГЕА і ДГЕА-С, зокрема, антиатерогенні, імуномодуючі, протиалергійні, нейропротекторні та антистресорні ефекти [33-35]. Проте дані щодо впливу ДГЕА на інсулінорезистентність у людини мають суперечливий характер. З одного боку, введення його в різних дозах не впливало на показники чутливості до інсуліну, незалежно від ІМТ [36, 37]; з іншого боку, низка авторів виявили чіткий позитивний вплив ДГЕА на чутливість до інсуліну [38], а також на перебіг та розвиток ускладнень при ЦД-2 [39-41].

Показано, що застосування ДГЕА в літніх людей справляло відчутні позитивні ефекти, які залежали від статі пацієнтів. Так, ДГЕА знижував накопичення жиру в чоловіків (але не в жінок), підвищував чутливість до інсуліну в жінок (але не в чоловіків), позитивно впливав на метаболізм кісткової тканини, а також стимулював утворення інсуліноподібних чинників росту. Тому не випадково ДГЕА пропонують розглядати як потенційний препарат для літніх людей [4, 34].

Аналізуючи суперечливість клінічних ефектів ДГЕА, низка дослідників дійшли висновку, що для отримання терапевтичного ефекту від введення ДГЕА, ймовірно, необхідне тривале його застосування в достатній дозі [39, 40].

Разом із тим, ще мало відомо про механізми дії ДГЕА, які забезпечують широкий спектр його біологічних ефектів. На цьому шляху найбільший прорив у розумінні біологічної дії ДГЕА внесли результати робіт, які дозволили обґрунтувати таке важливе наукове поняття, як інтракринологія [18].

До останнього часу остаточно не вивчено статеві особливості балансу між ДГЕА та андрогенами при різних рівнях інсулінемії у хворих на ЦД-2. Тому в наших дослідженнях ми зосередили увагу на вивченні цих питань.

## Матеріали та методи

Проведено дослідження 200 хворих на ЦД-2 типу (133 чоловіки і 67 жінок), які лікувались у ДУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Обстеження хворих включало аналіз скарг, ретельне вивчення анамнезу захворювання, визначення антропометричних показників (зріст, вага, ІМТ, ОТ, ОС), аналіз загальноклінічних, біохімічних та гормональних показників. ІМТ (індекс Кетле) розраховувався як відношення маси тіла в кілограмах до показника росту в метрах квадратних. ІМТ у межах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> оцінювався як норма, 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> – як надлишок ваги, 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння I ступеня, 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння II ступеня, 40,0-44,9 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння III ступеня. Для з'ясування виду ожиріння розраховували індекс абдомінального ожиріння шляхом визначення співвідношення ОТ/ОС.

У кожного хворого було одержано зразки плазми крові натще, які зберігалися при температурі -20 °С до аналізу. Концентрацію ДГЕА-С, Т, та кортизолу в плазмі крові досліджували радіоімунологічним методом за допомогою відповідних наборів «RIA DHEA sulfate», «RIA Testosterone direct» та «RIA Cortisol» (IMMUNOTECH, Франція), ТЕЗГ – імунорадіометричним аналізом за допомогою набору «SHBG IRMA» (IMMUNOTECH, Франція). Індекс вільного тестостерону (ІВТ) обчислювали як відношення вмісту загального Т до ТЕЗГ, помножене на 100 [41]. Біохімічні параметри у плазмі крові визначали за до-

помогою стандартних методик.

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Origin із використанням критерію t Стьюдента та визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p). Статистично достовірними вважали відмінності при p<0,05, що підтверджувало 95% вірогідність. Значення показника 0,05<p<0,1 свідчило про наявність тенденції до вірогідності розходжень значень показників, що порівнювались.

## Результати та їх обговорення

Відомо, що ЦД-2 розвивається в людей похилого віку, в організмі яких превалюють інволюційні зміни, які доцільно розглядати як можливий чинник виникнення захворювання і впливу на його перебіг. Тому, передусім, ми спрямували наші дослідження на з'ясування вікових і статевих особливостей зміни концентрації ДГЕА та його відношення до Т у хворих на ЦД-2. У результаті проведених досліджень було встановлено, що в чоловіків рівні ДГЕА-С достовірно зменшуються, починаючи з групи обстежуваних віком 50-59 років, що супроводжується одночасним зниженням рівня вільної форми Т (**табл. 1**). При цьому значення відношення ДГЕА-С/Т практично не змінюється. Враховуючи, що в чоловіків із віком вміст Т у крові знижується, відсутність зміни його концентрації в досліджуваних хворих можна пояснити, із певною часткою ймовірності, підвищенням його внутрішньоклітинного (інтракринного) утворення з ДГЕА в андрогенчутливих тканинах, що може забезпечувати збереження рівня цього стероїдного гормону в крові. У жінок достовірно знижувались лише показники вільної форми Т, тоді як рівень ДГЕА-С із віком не зазнавав змін. Концентрація кортизолу в крові не змінювалась ні в чоловіків, ні в жінок.

При розподілі хворих на десять груп (децилів) за показниками ДГЕА-С (**табл. 2**) вдалось виявити, що низькі концентрації ДГЕА-С достовірно асоціювались із нижчими показниками відношення ДГЕА-С/Т як у чоловіків, так і в жінок. Окрім того, низькі показники ДГЕА-С супроводжувались зниженням вільної форми Т незалежно від статі. Статеві відмінності полягали в тому, що в нижніх децилях ДГЕА-С у чоловіків спостерігались вищі рівні ТЕЗГ, на відміну від жінок, у яких взагалі не

**Таблиця 1.** Показники гормонального балансу у хворих на ЦД-2 залежно від віку і статі

Вікова група, рр.	Інсулін, мкОд/мл	ТЕЗГ, нмоль/л	Т, нмоль/л	ІВТ, %	ВТ	% ВТ	ДГЕА-С, нмоль/л	Кортизол, нмоль/л	ДГЕА-С/Т
<b>ЧОЛОВІКИ</b>									
30-39 (n-7)	6,28 ±2,46	33,27 ±9,73	16,32 ±3,61	71,14 ±24,02	0,33 ±0,04	2,31 ±0,30	7957,14 ±2784,49	754,0 ±65,22	465,90 ±224,36
40-49 (n-31)	9,13 ±1,07	35,46 ±3,47	15,78 ±1,17	52,15 ±4,07	0,32 ±0,02	2,12 ±0,09	5734,51 ±565,94	474,92 ±30,89	413,11 ±47,51
50-59 (n-50)	10,93 ±1,28	43,35 ±4,25	13,83 ±0,99	37,98 ±2,97 <sup>1,2</sup>	0,26 ±0,02	1,92 ±0,07	4056,96 ±444,56 <sup>1,2</sup>	489,18 ±29,58	400,74 ±71,02
60-69 (n-32)	9,80 ±1,23	43,76 ±6,49	12,62 ±1,28	33,29 ±3,33 <sup>1,2</sup>	0,20 ±0,01 <sup>1,2</sup>	1,86 ±0,09	3373,75 ±455,58 <sup>1,2</sup>	543,31 ±39,88	326,02 ±39,52
70-79 (n-5)	6,36 ±1,27	83,27 ±18,44 <sup>1,2,3,4</sup>	13,07 ±4,08	16,26 ±5,11 <sup>2,3</sup>	0,13 ±0,03 <sup>1,2</sup>	1,15 ±0,19 <sup>1,2</sup>	1662 ±192,23 <sup>2</sup>	359,03 ±71,38	279,49 ±96,92
<b>ЖІНКИ</b>									
30-39 (n-7)	11,46 ±1,37	31,31 ±7,98	2,35 ±0,63	9,67 ±2,19	0,05 ±0,01	2,04 ±0,23	3293,33 ±1,206	459,70 ±106,97	1951,75 ±422,76
40-49 (n-13)	15,76 ±5,34	40,45 ±13,43	1,69 ±0,37	9,40 ±4,09	0,03 ±0,01	2,10 ±0,20	3978,18 ±1047,88	388,85 ±25,49	4542,24 ±2144,18
50-59 (n-24)	11,90 ±1,73	36,51 ±4,09	1,78 ±0,24	5,64 ±0,92	0,04 ±0,01	1,86 ±0,15	3387,39 ±476,97	379,9 ±51,60	2156,66 ±249,38
60-69 (n-21)	9,81 ±2,17	41,55 ±4,68	1,50 ±0,19	4,54 ±0,69 <sup>1</sup>	0,02 ±0,003 <sup>1</sup>	1,67 ±0,11	3415,09 ±661,53	358,96 ±48,00	2419,10 ±554,97

Примітки: різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) 1 – порівняно з віковою групою 30-39 років; 2 – із групою 40-49 років; 3 – із групою 50-59 років; 4 – із групою 60-69 років.  
 ТЕЗГ- тестостерон-естрадіолзв'язувальний глобулін; Т- тестостерон; ІВТ- індекс вільного тестостерону; ВТ – вільний тестостерон;  
 ДГЕА-С - деїдрогеніандростерону сульфат.

було зафіксовано будь-яких змін. При цьому в жінок, на відміну від чоловіків, зафіксовано достовірне зниження концентрації загального Т та кортизолу. Останній факт може свідчити про розвиток аденопаузи в цієї групи досліджуваних жінок із ЦД-2, що може пояснювати зменшення утворення Т із попередників наднирковозалозного походження.

Додатковий аналіз взаємовідносин між досліджуваними показниками та концентрацією інсуліну не виявив певних закономірностей ні в чоловіків, ні в жінок, тобто збільшення рівня інсуліну (при розподілі на децилі за рівнем інсуліну) не супроводжувалось виразними достовірними змінами рівня ДГЕА-С у сироватці крові (дані не наводяться). Це підтвердило висновки, зроблені з даних розподілу на децилі за рівнем ДГЕА-С, представлених вище (табл. 2).

Аналіз взаємовідносин між концентрацією ДГЕА-С і ТЕЗГ шляхом розподілу хворих на децилі за показниками ТЕЗГ (табл. 3) також підтвердив, що нижчі рівні ТЕЗГ супроводжуються достовірним підвищенням концентрації ДГЕА-С у крові та величини відношення ДГЕА-С/Т у чоловіків, а також зростанням

рівня вільної форми Т як у чоловіків, так і в жінок. У чоловіків при цьому спостерігались нижчі значення концентрації загального Т.

Таким чином, можна констатувати, що позитивні взаємозв'язки між вільними формами Т та ДГЕА-С спостерігались як у чоловіків, так і в жінок, причому найвиразнішими вони були в чоловіків старших вікових груп. Зазначені зміни асоціювались із підвищеним рівнем ТЕЗГ у плазмі крові.

Слід зазначити, що рівень ДГЕА-С у крові в межах норми ще не свідчить про відсутність патологічних змін. Важливим є напрямком реалізації його дії: чи він перетвориться внутрішньотканинно на статеві гормони в органах репродукції (за їх потреби в умовах інволюційного зниження функції статевих залоз), чи він проявить антиглюкокортикоїдний ефект, гальмуючи перетворення кортизолу на кортизол, запобігаючи розвиткові внутрішньотканинного псевдоальдостеронізму [4]. Хоча отримані нами дані не виявили істотних змін рівня кортизолу в плазмі крові у хворих на ЦД-2 залежно від рівня ДГЕА-С (табл. 3), це не є ознакою відсутності патологічних змін

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ • Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Статеві особливості взаємозв'язку між показниками андрогенного забезпечення хворих на ЦД і концентрацією ДГЕА-С у плазмі крові

Досліджувані показники	Децилі ДГЕА-С (нмоль/л)									
	1 910-1400	2 1410-1950	3 1960-2270	4 2290-2610	5 2630-3280	6 3330-4090	7 4110-4680	8 4750-6290	9 6300-9460	10 9530-3280
<b>ЧОЛОВІКИ</b>										
<b>Інсулін, мкОд/мл</b>	9,84 ±2,26	11,40 ±1,68	8,13 ±1,31	9,83 ±2,71	9,03 ±1,43	10,07 ±1,65	7,49 ±1,69	8,57 ±1,32	10,71 ±1,57	11,88 ±3,30
<b>ТЕЗГ, нмоль/л</b>	40,06 ±8,02	43,47 ±7,51 p<0,05	66,34 ±16,52 p<0,05	67,22 ±10,42 p<0,01	40,89 ±4,53 p<0,01	34,66 ±3,55 p<0,05	35,42 ±4,15 p<0,05	39,50 ±6,25 p<0,05	29,06 ±5,58	25,73 ±3,47
<b>T, нмоль/л</b>	12,43 ±1,39	12,55 ±1,57	17,50 ±3,04	15,55 ±2,14	14,39 ±2,13	10,97 ±0,87 p<0,02	12,32 ±1,57	11,99 ±1,75	14,58 ±2,19	15,65 ±1,81
<b>ІВТ, %</b>	39,04 ±6,73 p<0,05	33,77 ±3,77 p<0,01	37,30 ±8,72 p<0,05	28,18 ±3,95 p<0,01	35,03 ±3,20 p<0,05	36,50 ±5,17 p<0,01	40,01 ±5,65 p<0,02	36,02 ±6,02 p<0,01	56,39 ±5,62	73,21 ±13,28
<b>ВТ, нмоль/л</b>	0,24 ±0,03 p<0,02	0,21 ±0,02 p<0,001	0,27 ±0,05	0,22 ±0,03 p<0,01	0,25 ±0,03 p<0,01	0,25 ±0,03 p<0,01	0,24 ±0,03 p<0,02	0,28 ±0,07	0,31 ±0,03	0,37 ±0,04
<b>ВТ, %</b>	1,98 ±0,15 p<0,02	1,89 ±0,16 p<0,01	1,62 ±0,17 p<0,001	1,42 ±0,13 p<0,05	1,87 ±0,10 p<0,001	2,01 ±0,11 p<0,02	1,97 ±0,14 p<0,05	1,95 ±0,15 p<0,02	2,38 ±0,16	2,47 ±0,14
<b>Кортизол, нмоль/л</b>	551,96 ±63,84	425,93 ±43,21	536,28 ±77,58	494,13 ±61,60	433,91 ±39,55	407,98 ±85,51	596,36 ±34,78	563,72 ±112,29	535,58 ±85,07	478,4 ±38,41
<b>ДГЕА-С/Т, нмоль/л</b>	213,70 ±56,01 p<0,01	156,69 ±15,23 p<0,01	198,31 ±38,45 p<0,01	184,98 ±16,41 p<0,01	267,00 ±38,08 p<0,01	363,18 ±33,25 p<0,05	562,58 ±170,96	561,45 ±82,38	695,25 ±130,18	855,35 ±238,50
<b>Децилі ДГЕА-С (нмоль/л)</b>										
	1 370-750	2 790-1290	3 1290-1540	4 1590-2050	5 2070-2550	6 2620-3520	7 3590-4080	8 4150-4450	9 5590-7410	10 7610-13640
<b>ЖІНКИ</b>										
<b>Інсулін, мкОд/мл</b>	10,08 ±3,87	10,49 ±1,82	13,78 ±2,48	8,47 ±2,83	11,54 ±3,72	11,73 ±3,48	8,76 ±1,81	23,51 ±12,85	17,04 ±4,59	9,08 ±2,14
<b>ТЕЗГ, нмоль/л</b>	51,24 ±13,07	43,35 ±6,97	26,10 ±1,97	63,89 ±26,72	30,03 ±7,74	31,68 ±4,62	31,99 ±4,20	32,86 ±7,92	32,52 ±6,06	43,72 ±10,59
<b>T, нмоль/л</b>	0,95 ±0,15 p<0,01	1,68 ±0,68	1,93 ±0,90	1,08 ±0,11 p<0,01	1,28 ±0,12 p<0,02	1,45 ±0,24 p<0,05	1,88 ±0,28	1,68 ±0,16 p<0,05	2,15 ±0,26	2,92 ±0,59
<b>ВТ, нмоль/л</b>	0,01 ±0,001 p<0,05	0,02 ±0,01	0,04 ±0,01	0,05 ±0,04	0,02 ±0,003	0,02 ±0,005	0,04 ±0,009	0,03 ±0,003	0,04 ±0,006	0,05 ±0,02
<b>ВТ, %</b>	1,49 ±0,24	1,60 ±0,13	1,96 ±0,18	1,58 ±0,29	2,1 ±0,30	1,90 ±0,15	2,35 ±0,37	1,98 ±0,26	1,66 ±0,31	1,75 ±0,27
<b>Кортизол, нмоль/л</b>	481,80 ±61,06 p<0,05	345,60 ±60,72	362,55 ±43,55	442,33 ±87,24	329,15 ±110,45	418,11 ±68,33	403,46 ±24,13	364,75 ±48,23	418,02 ±56,21	281,03 ±65,86
<b>ДГЕА-С/Т, нмоль/л</b>	1211,71 ±285,29 p<0,05	1172,96 ±170,85 p<0,05	964,62 ±311,28	1791,65 ±198,34	1923,02 ±225,59	2469,25 ±473,89	2307,88 ±359,03	2945,55 ±370,58	3125,88 ±421,06	7451,92 ±2991,29

Примітка: тут і в табл. 3 р – вірогідність різниці порівняно з верхнім децилем.

стану процесів локального внутрішньотканинного перетворення кортизону. За даними літератури, гальмівну дію ДГЕА на перетворення кортизону на кортизол варто визначати шляхом розрахунку відношення показників екскреції метаболітів глюкокортикоїдів із сечею до концентрації ДГЕА-С у крові з подальшим їх порівнянням із відношенням показників екскреції глюкуронідів андрогенів до ДГЕА-С.

У такий спосіб можна точніше визначити напрямок внутрішньотканинної дії ДГЕА, ніж аналізуючи його показники в крові [18], що буде наступним завданням нашої роботи.

**Висновки**

1. Показано, що в чоловіків із віком відбувалось паралельне зниження рівня ДГЕА-С і вільної

**Таблиця 3.** Статеві особливості показників андрогенного забезпечення хворих на ЦД ДГЕА-С залежно від рівня ТЕЗГ

Досліджувані показники	Децилі ТЕЗГ, нмоль/л									
	1 6,65-16,13	2 16,30-21,54	3 21,98-25,11	4 25,36-31,25	5 31,38-34,79	6 35,03-37,51	7 37,73-43,47	8 44,51-55,24	9 56,56-71,89	10 74,40-227,3
<b>ЧОЛОВІКИ</b>										
<b>Т, нмоль/л</b>	9,74 ±0,98 p<0,01	10,26 ±1,40 p<0,01	11,96 ±1,97 p<0,02	12,57 ±0,85 p<0,01	12,99 ±1,37 p<0,02	13,52 ±1,93 p<0,05	14,08 ±1,57 p<0,05	13,23 ±1,65 p<0,05	21,36 ±2,58	20,26 ±2,89
<b>ІВТ, %</b>	79,43 ±12,73 p<0,001	52,35 ±6,66 p<0,001	51,28 ±8,21 p<0,001	45,37 ±3,57 p<0,001	38,40 ±4,46 p<0,001	37,17 ±5,27 p<0,01	34,86 ±4,06 p<0,01	26,65 ±3,49 p<0,05	33,45 ±3,91 p<0,01	18,09 ±3,04
<b>ВТ, нмоль/л</b>	0,29 ±0,03 p<0,01	0,26 ±0,03 p<0,05	0,28 ±0,05 p<0,05	0,28 ±0,02 p<0,01	0,25 ±0,03 p<0,05	0,26 ±0,04 p<0,05	0,25 ±0,03 p<0,05	0,23 ±0,03	0,30 ±0,04 p<0,01	0,16 ±0,03
<b>% ВТ</b>	2,98 ±0,05 p<0,001	2,57 ±0,03 p<0,001	2,40 ±0,04 p<0,001	2,20 ±0,03 p<0,001	1,94 ±0,06 p<0,001	1,90 ±0,03 p<0,001	1,78 ±0,03 p<0,001	1,56 ±0,03 p<0,001	1,38 ±0,03 p<0,001	0,91 ±0,07
<b>ДГЕА-С, нмоль/л</b>	8483,07 ±1594,21 p<0,01	5566,15 ±1215,38 p<0,05	3819,07 ±693,12	3724,61 ±410,34	4737,14 ±829,97	5187,14 ±1085,82	3016,42 ±617,49	3183,84 ±723,86	3583,84 ±473,84	3066,15 ±594,46
<b>ДГЕА-С/Т</b>	918,57 ±257,48 p<0,01	531,28 ±109,62 p<0,02	516,24 ±106,77 p<0,05	309,73 ±45,83	367,52 ±65,89	521,01 ±171,96	273,07 ±38,29	241,23 ±33,58	222,77 ±52,39	227,19 ±49,43
<b>Децилі ТЕЗГ, нмоль/л</b>										
	1 6,32-17,78	2 17,90-22,66	3 23,07-26,39	4 26,89-30,13	5 30,22-31,69	6 32,16-35,11	7 35,52-36,22	8 37,21-46,74	9 47,08-62,59	10 62,83-193,6
<b>ЖІНКИ</b>										
<b>Т, нмоль/л</b>	1,69 ±0,61	1,78 ±0,35	1,37 ±0,16	2,07 ±0,71	1,24 ±0,26	2,17 ±0,70	1,39 ±0,19	2,29 ±0,46	1,66 ±0,18	1,24 ±0,32
<b>ІВТ, %</b>	15,47 ±6,16 p<0,05	8,55 ±1,64 p<0,001	5,45 ±0,62 p<0,001	7,38 ±2,70 p<0,05	4,01 ±0,88 p<0,05	6,38 ±1,98 p<0,02	3,86 ±0,52 p<0,01	5,50 ±1,10 p<0,01	3,12 ±0,44 p<0,05	1,52 ±0,54
<b>ВТ, нмоль/л</b>	0,05 ±0,01 p<0,05	0,04 ±0,01 p<0,01	0,06 ±0,03	0,04 ±0,01 p<0,05	0,02 ±0,01	0,03 ±0,01 p<0,05	0,02 ±0,003 p<0,05	0,03 ±0,006 p<0,01	0,03 ±0,009 p<0,05	0,01 ±0,004
<b>% ВТ</b>	2,74 ±0,12 p<0,001	2,32 ±0,03 p<0,001	2,12 ±0,03 p<0,001	1,95 ±0,03 p<0,001	1,43 ±0,30	1,79 ±0,01 p<0,001	1,70 ±0,006 p<0,001	1,56 ±0,03 p<0,001	1,71 ±0,41 p<0,05	0,9 ±0,09
<b>ДГЕА-С, нмоль/л</b>	4341,42 ±1600,83	4075,71 ±922,66	3435,71 ±879,29	1568,57 ±303,19	2842 ±974,38	3157,5 ±1192,14	3505 ±1106,19	4610 ±1179,21	3491 ±1080,50	3181,42 ±1438,72
<b>ДГЕА-С/Т</b>	7218,4 ±4129,87	2231,66 ±286,98	2572,2 ±423,09	1209,4 ±437,72 p<0,01	2250,45 ±557,41	2618,03 ±1104,11	2353,16 ±558,55	1890,25 ±303,63 p<0,01	1865,15 ±402,62 p<0,01	3315,64 ±1485,91

форми тестостерону. У жінок із віком знижувались показники вільної форми тестостерону. Концентрація кортизолу в крові не змінювалась ні в чоловіків, ні в жінок.

2. Нижчі рівні ТЕЗГ супроводжувались достовірним підвищенням концентрації ДГЕА-С у крові та величини відношення ДГЕА-С/Т у чоловіків, а також зростанням рівня вільної форми тестостерону, як у чоловіків, так і в жінок, із найбільшою виразністю в чоловіків старших вікових груп.

3. Низькі концентрації ДГЕА-С асоціювались із нижчими показниками відношення ДГЕА-С/Т як у чоловіків, так і в жінок, що вказує на більш інтенсивне перетворення ДГЕА-С на тестостерон. Низькі показники ДГЕА-С супроводжувались зниженням вільних форм тестостерону незалежно від статі.

4. Статеві відмінності полягали в тому, що в нижніх децилях ДГЕА-С у чоловіків спостерігались вищі рівні ТЕЗГ, тоді як у жінок не було зафіксовано будь-яких змін.

Виявлене в жінок (на відміну від чоловіків) зниження концентрації загального тестостерону та кортизолу може пояснюватись зменшенням утворення тестостерону з попередників наднирковозалозного походження за умов розвитку аденопаузи.

## Література

1. Alberti L., Girola A., Gilardini L. et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome are associated with increased expression of 11 -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in obese subjects // *Int. J. Obes.* 2007, 31, N 12, 1826-1831.
2. Schoorlemmer R.M., Peeters G.M., van Schoor N.M., Lips P. Relationships between cortisol level, mortality and chronic diseases in older persons // *Clin. Endocrinol.* 2009, 71, N 6, 779–786.
3. Cooper M.S., Stewart P.M. 11 -Hydroxysteroid Dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2009, 94, N 12, 4645-4654.
4. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В. Гормон здоровья и долголетия. М.: Изд-во «Адамант», 2012. 158 с.
5. Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women // *Prog. Brain Res.* 2010, 182, 97-148.
6. Haren M.T., Malmstrom T.K., Banks W. et al. Lower serum DHEAS levels are associated with a higher degree of physical disability and depressive symptoms in middle-aged to older African American women. // *Maturitas.* 2007, 57, N4, 347-360.
7. Tchernof A., Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies // *Eur. J. Endocrinol.* 2004, 151, 1–14.
8. Wong S.Y., Leung J.C., Kwok T. et al. Low DHEAS levels are associated with depressive symptoms in elderly Chinese men: results from a large study // *Asian J. Androl.* 2011, 13, N 6, 898-902.
9. Cappola A.R., O'Meara E.S., Guo W. et al. Trajectories of dehydroepiandrosterone sulfate predict mortality in older adults: the cardiovascular health study // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2009, 64, N 12, 1268-1274.
10. Johannes C.B., R.K. Stellato, H.A. Feldman et al. Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardio-vascular disease risk factors in women: longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study // *J. Clin. Epidemiol.* 1999, 52, 95–103.
11. Liu P.Y., Wishart S.M., Celermajer D.S. et al. Do reproductive hormones modify insulin sensitivity and metabolism in older men? A randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human chorionic gonadotropin // *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 148, 55–66.
12. Bjornerem A., Straume B., Midtby M. et al. Endogenous sex hormones in relation to age, sex, lifestyle factors, and chronic diseases in a general population: the Tromso Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 6039–6047.
13. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. 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.* 2000, 23, 490-494.
14. Haffner S.M. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000, 24, Suppl 2, S56-S58.
15. Laughlin G.A., Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: The Rancho Bernardo Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 3561-3568.
16. Sato K., Iemitsu M., Aizawa K. et al. DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats // *Nutr. Metab.* 2012, 9, N1, 47.
17. Couillard C., Gagnon J., Bergeron J. et al. Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE Family Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, N 3, 1026-1031.
18. Labrie F., Belanger A., Cusan L., Candau B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 2403-2409.
19. Nair K.S., Rizza R.A., O'Brien P. et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men // *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, N 16, 1647-1659.
20. Kupelian V. Low sex hormone binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, N 3, 843-850.
21. Lavall e B., Provost P.R., Kahwash Z. et al. Effect of insulin on serum levels of dehydroepiandrosterone metabolites in men. // *Clin. Endocrinol.* 1997, 46, N 1, 93-100.
22. Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women // *Diabetes Care.* 2000, 23, N 7, 912–918.
23. Livingstone C., Collison M. Sex steroids and insulin resistance // *Clin. Sci.* 2002, 102, N 2, 151–166.
24. Walker A. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulation by intracellular glucose 6-phosphate // *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 27030-27036.
25. Latif S.A., Pardo H.A., Hardy M.P., Morris D.J. Endogenous selective inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms 1 and 2 of adrenal origin // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005, 243, N 1-2, 43-50.
26. Apostolova G., Schweizer R.A., Balazs Z. et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the amplification of glucocorticoid action in adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005, 288, N 5, E957-E964.
27. Hennebert O., Montes M., Favre-Reguillon A. et al. Epimerase activity of the human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 on 7-hydroxylated C19-steroids // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009, 114, N 1-2, 57-63.
28. Muller C., Hennebert O., Morfin R. The native anti-glucocorticoid paradigm // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006, 100, N 1-3, 95-105.
29. Di Luigi L., Guidetti L., Baldari C. et al. Cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone sulphate/cortisol ratio responses to physical stress in males are influenced by pubertal development // *J. Endocrinol. Invest.* 2006, 29, N 9, 796-804.



30. Carroll D., Phillips A.C., Lord J.M. et al. Cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate, their ratio and hypertension: evidence of associations in male veterans from the Vietnam Experience Study // *J. Hum. Hypertens.* 2011, 25, N 7, 418-424.
31. Zumoff B., Strain G.W., Heymsfield S.B. et al. A randomized double blind crossover study of the antiobesity effects of etiocholanedione // *Obes. Res.* 1994, 2, 13-18.
32. Fujioka K., Kajita K., Wu Z. et al. Dehydroepiandrosterone reduces preadipocyte proliferation via androgen receptor // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012, 302, N 6, E694-704.
33. Dhataria K., Bigelow M.L., Nair K.S. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women // *Diabetes.* 2005, 54, N 3, 765-769.
34. Genazzani A.D., Lanzoni C., Genazzani A.R. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? // *Drugs Aging.* 2007, 24, N 3, 173-185.
35. Basu R., Man C.D., Campioni M. et al. Two years of treatment with dehydroepiandrosterone does not improve insulin secretion, insulin action, or postprandial glucose turnover in elderly men or women // *Diabetes.* 2007, 56, N 3, 753-766.
36. Talaei A., Amini M., Siavash M., Zare M. The effect of dehydroepiandrosterone on insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance // *Hormones.* 2010, 9, N 4, 326-331.
37. Rabijewski M., Zgliczy ski W. Positive effects of DHEA therapy on insulin resistance and lipids in men with angiographically verified coronary heart disease – preliminary study // *Endokrynol. Pol.* 2005, 56, N 6, 904-910.
38. El Hussein N.M., Said E.S., El Shahat M.N., Othman A.I. Impact of trace element changes on dehydroepiandrosterone sulfate in healthy and diabetic states among middle-age and elderly Egyptians // *Biol. Trace Elem. Res.* 2011, 143, N 3, 1451-1460.
39. Kameda W., Daimon M., Oizumi M. et al. Association of decrease in serum dehydroepiandrosterone sulfate levels with the progression to type 2 diabetes in men of a Japanese population: the Funagata Study // *Metabolism.* 2005, 54, N 5, 669-676.
40. Huppert F.A., Van Niekerk J.K. WITHDRAWN: Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, 18, N 2, CD000304.
41. Fujioka K., Kajita K., Wu Z. et al. Dehydroepiandrosterone reduces preadipocyte proliferation via androgen receptor // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012, 302, N 6, E694-E704.

## Половые и возрастные особенности взаимоотношений между концентрацией дегидроэпиандростерона сульфата и андрогенным обеспечением организма у больных сахарным диабетом 2 типа

Корпачева-Зинич Л.В., Корпачева Т.И.

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

**Резюме.** Установлено, что у мужчин, больных сахарным диабетом 2 типа, с возрастом происходит параллельное снижение

уровней дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и свободной формы тестостерона (Т) в крови. Более высоким концентрациям ДГЭА-С у мужчин соответствовали более низкие уровни тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ) и более высокие значения свободной формы Т, а также большие величины соотношения ДГЭА-С/Т. Низкие концентрации ДГЭА-С ассоциировались с возрастанием уровня ТЭСГ (особенно у мужчин), снижением свободной формы Т и с более низкими показателями соотношения ДГЭА-С/Т, что указывает на более интенсивное превращение ДГЭА-С в Т у больных независимо от пола. Половые особенности состояли в том, что в нижних децилях ДГЭА-С у мужчин наблюдались более высокие уровни ТЭСГ, во время как у женщин не были зафиксированы заметных изменений. Выявленное у женщин снижение концентрации общего Т и кортизола, в отличие от мужчин, может объясняться уменьшением образования Т из предшественников надпочечникового происхождения в условиях развития аденопаузы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, половые особенности, возрастные особенности, тестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат, тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин.

## Gender and age-related peculiarities of interrelations between dehydroepiandrosterone sulfate and androgen supplying in 2 type diabetic patients

L.V. Korpacheva-Zinych, T.I. Korpacheva

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

**Summary.** A parallel decrease of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and free testosterone (T) serum levels have been established in type 2 diabetic men. Higher DHEA-S levels in patients have corresponded to lower SHBG and to higher free T serum concentrations, as well as to higher DHEA-S/T ratios. Low DHEA-S concentrations have associated with increased SHBG levels (especially in men), decreased free T level, and lower DHEA-S/T ratios regardless of sex. This may indicate more intensive conversion of DHEA-S into T both in men and women. Gender differences have been presented as higher SHBG levels in men from low deciles of DHEA-S, while in women these changes have been absent. It is assumed that decreasing of total T and cortisol levels in women may be related to declining of testosterone formation from adrenal precursors in conditions of adropause development.

**Keywords:** 2 type diabetes, gender peculiarities, age-related peculiarities, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, sex hormone binding globulin.

(Надійшла 19.11.2012)