

МЕТАБОЛИЗМ АНДРОГЕНОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Канд. мед. наук О. В. КОРПАЧЕВА-ЗИНЫЧ, Н. О. ЧЕКАЛЬСКАЯ, В. В. САВИЦКАЯ

ANDROGEN METABOLISM DURING POSTMENOPAUSE IN WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O. V. KORPACHOVA-ZINYCH, N. O. CHEKALSKAYA, V. V. SAVITSKAYA

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренко АМН Украины, Киев

Представлены данные об экскреции 17-кетостероидов у женщин, больных сахарным диабетом 2-го типа, в постменопаузальном периоде в зависимости от содержания андрогенов в сыворотке крови, концентрации инсулина и чувствительности к нему периферических тканей. Установлены корреляционные связи между фракциями тестостерона, содержанием андрогенов, длительностью заболевания и возрастом.

Ключевые слова: 17-кетостероиды, инсулинорезистентность, тестостеронэстрадиольсвязывающий глобулин, свободный тестостерон.

The findings of 17-ketosteroid excretion in women with type 2 diabetes mellitus during the postmenopause depending on the amount of androgens in the blood serum, concentration of insulin and sensitivity of the peripheral tissues to it are reported. Correlation between testosterone fractions, androgen amount, the disease duration and the age was determined.

Key words: 17-ketosteroids, insulin resistance, testosterone-estradiole binding globulin, free testosterone.

Все более широкое изучение патогенеза различных клинических проявлений сахарного диабета диктуется не только необходимостью детально изучить все функциональные и органические изменения, постепенно развивающиеся в организме больного, но и стремлением разработать эффективные мероприятия для предупреждения и лечения наиболее тяжелых осложнений этого заболевания.

В связи с тем, что сахарный диабет 2-го типа (СД-2) наблюдается преимущественно в преклонном возрасте, его развитие, бесспорно, сопровождается определенными колебаниями в гормональном балансе, характерными для этого периода жизни, которые, естественно, влияют на особенности клинических проявлений заболевания. В свою очередь метаболические нарушения при СД также не могут не влиять на инволюционные гормональные сдвиги в организме. Особое место в этих изменениях как у мужчин, так и у женщин отводится андрогенам, в механизме действия которых важную роль играют их метаболиты.

Известно, что метаболиты половых гормонов в моче преимущественно отражают их продукцию в организме. Но из-за того, что последние образуются не только в гонадах, но и в надпочечниках, а также в периферических тканях со своими ближайшими предшественниками (например, эстрогены из андрогенов), уровень половых гормонов и их метаболитов в моче служит интегральным показателем андрогенной обеспеченности организма в целом.

Основные андрогены, которые синтезируются в организме взрослой женщины,— тестостерон, дегидротестостерон (ДГЭА), андростендион, андростендиол, андростерон, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С). Как известно, гонады, кора надпочечников и периферические ткани (печенка, жировая ткань) — это главные источники андрогенов. Однако взнос отмеченных тканей в продукцию последних разный. У здоровой женщины 25% суточного количества тестостерона секретируется яичниками, 25% — надпочечниками и приблизительно 50% образуется путем конверсии с андростендиона в периферических тканях. Около половины дневной продукции андростендиона секретируют надпочечники и другую половину — яичники [1]. Следовательно, андростендион играет важнейшую роль в физиологии женского организма, будучи основным предшественником в синтезе андрогенов на периферии. В надпочечниках также синтезируется около 90% ДГЭА и 10% ДГЭА-С [2].

Биологическая активность перечисленных андрогенов разная. Дегидротестостерон владеет наибольшей активностью, однако его концентрация в крови чрезвычайно мала из-за очень высокой скорости метаболизма. Относительно меньшей андрогенной активностью обладает тестостерон. Андрогенные свойства ДГЭА-С проявляются лишь после превращения его в ДГЭА.

Клиренс андрогенов зависит от их экстракции печенью и метаболизма в периферических

тканях, последний в свою очередь зависит от несвязанной части циркулирующих стероидов. Около 10% тестостерона и 50% андростендиона у женщин метаболизируются в периферических тканях. Клиренс андрогенов печенью включает основные катаболические пути за счет 5- α - и 5- β -редуктаз. Метаболиты андрогенов потом конъюгируют в печени (95% с глюкуроновой кислотой и 5% с серной кислотой), что облегчает их выделение почками. Около 15% сульфатирующихся андрогенов выделяются желчью, из которых 80% реабсорбируются обратно в кишечнике.

Андростерон (А) — один из главных метаболитов тестостерона и андростендиона, который значительно повышается при наличии гиперандрогенных состояний, синдроме Иценко-Кушинга, поликистозе яичников, некоторых доброкачественных и раковых опухолях надпочечников и яичников.

Этиохоланолон (Э) — 5-редуцируемый стереоизомер андростерона. Его экскреция повышается несколько меньше при гиперандрогениях по сравнению с андростероном. Повышение соотношения А/Э является маркером 5 β -редуктазной активности, одного из показателей гирсутизма.

ДГЭА синтезируется преимущественно корой надпочечников. Повышение уровня его экскреции является важным тестом гиперандрогении надпочечного генеза. В случае же яичниковой гиперандрогении его экскреция остается низкой. Следовательно, отпадает необходимость в проведении дексаметазонового теста.

11-ОКС-17-кетостероиды повышаются во много раз при синдроме Иценко-Кушинга в связи с увеличением 11-гидроксилазной активности коры надпочечников.

Все перечисленные стероиды являются индивидуальными фракциями 17-кетостероидов (17-КС). Содержание последних у женщин изучали многие исследователи. Так, например, отмечено, что уровень 17-КС в моче повышается при ожирении [3], хотя не все согласны с этим утверждением, но А. Hendriks с соавт. [4] отмечает, что андростерон и этиохоланолон в моче повышены у гирсутных, но остаются в норме у негирсутных женщин с ожирением. Кроме того, невзирая на то, что антропометрические изменения хорошо коррелируют с уровнем глюкокортикоидов в моче, корреляции с 17-КС отмечены не были. Это позволило допустить, что именно гиперандрогения, а не ожирение, влияет на повышение уровня метаболитов андрогенов в моче.

У женщин с ожирением также установлены изменения уровня циркулирующих ДГЭА, андростендиона и ДГЭА-С. Так, Т. Fehér [5, 6] и L. Halmu [7] отметили повышенный индекс продукции ДГЭА и ДГЭА-С у женщин в пременопаузе. Было определено связанное с ожирением повышение метаболического индекса ДГЭА-С, но не ДГЭА. В противовес этим данным авторы [8] отметили, что как индекс продукции, так и метаболизм ДГЭА

повышены у женщин с ожирением. При этом зафиксирована значительная корреляция между верхним типом ожирения (андроидным) и метаболическим индексом для ДГЭА и андростендиона. Хотя индекс продукции андростендиона тоже коррелировал с соотношением объема талии к объему бедер, индекс продукции ДГЭА — не коррелировал.

Следует отметить, что изучению экскреции 17-КС и их фракций с мочой у женщин, больных СД-2, посвящены одиночные исследования. Получены противоречивые результаты относительно количественного содержания фракций 17-КС [9, 10], которые не связывали с изменением концентрации инсулина в крови и состоянием чувствительности периферических тканей к нему, а также состоянием андрогенного обеспечения организма. Отсутствие на сегодня в доступной литературе данных по этому вопросу, а также необходимость дифференциации тактики лечения женщин преклонных лет, больных СД-2, с целью коррекции нарушенных метаболических и гормональных показателей послужили основанием для проведения данного исследования.

Было обследовано 16 женщин, из которых 9 — лица с нормальными показателями глюкозы в крови и без наследственных осложнений вследствие СД и 7 — больные СД-2, длительность заболевания у которых составляла в среднем 5,57 \pm 2,23 года. Клинико-биохимическая характеристика женщин обеих групп представлена в табл. 1. Невзирая на то, что ни у кого из обследованных не было нарушений чувствительности к инсулину, показатель НОМА-IR был достоверно выше у больных.

Исследования проводили в состоянии суб-

Таблица 1

Клинико-биохимическая характеристика обследованных

Показатель	Группы обследованных	
	контрольная, n = 9	больные СД-2, n = 7
Возраст, лет	56,55 \pm 2,23	62,28 \pm 2,52 <i>p</i> < 0,05
ИМТ, кг/м ²	30,77 \pm 1,14	32,29 \pm 1,53 <i>p</i> < 0,05
Систолическое давление, мм рт. ст.	139,56 \pm 6,49	147,14 \pm 8,92 <i>p</i> > 0,05
Диастолическое давление, мм рт. ст.	80,33 \pm 2,12	82,85 \pm 5,10 <i>p</i> > 0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	5,10 \pm 0,05	10,95 \pm 0,43 <i>p</i> < 0,05
IP1, мкОд/мл	6,28 \pm 1,01	5,35 \pm 0,82
НОМА-IR	1,42 \pm 0,22	2,62 \pm 0,44 <i>p</i> < 0,05

Примечание: *p* — достоверность по отношению к контрольной группе.

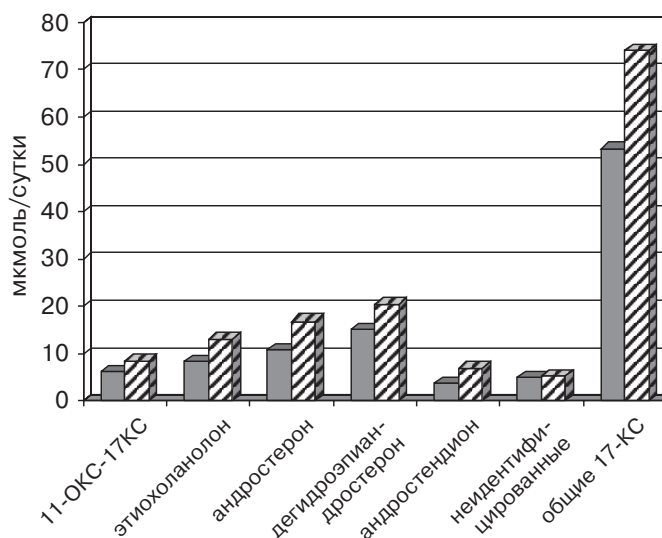
и декомпенсации углеводного обмена в первые дни госпитализации. Больные находились на традиционной фармакотерапии — таблетированные гипогликемизирующие препараты — метформин, гликлазид, глимепирид, глибенкламид. Ни один пациент не получал гормональных препаратов. Состояние компенсации СД-2 устанавливали путем определения гликемии, суточной глюкозурии, уровня гликозилированного гемоглобина и оценки клинических признаков заболевания. Концентрацию глюкозы в крови пациентов определяли с помощью глюкозооксидазного метода. Кроме того, изучали гликемический профиль (определение глюкозы в крови натощак в 11.00, 16.00, 18.00 и 21.00). Содержание общего иммунореактивного инсулина определяли с помощью наборов «Insulin IRMA kit» (Immunotech, Чехия).

Наиболее широко употребляемый показатель НОМА-IR (Homeostasis model assessment) для оценки инсулинорезистентности вычисляли исходя из значений гликемии и инсулинемии натощак [11]. С целью изучения особенностей андрогенного баланса в организме женщины определяли содержание в сыворотке крови общего тестостерона и тестостеронэстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ) с помощью стандартных наборов (Immunotech). Индекс свободного тестостерона вычисляли, как отношение содержания общего тестостерона к ТЭСГ, умноженное на 100. Расчетный свободный тестостерон определяли по номограмме A. Vermulen с соавт. [12], при этом нижней границей нормы считалось 4,1 пмоль/л, верхней — 24,2 пмоль/л.

Функциональное состояние коры надпочечников оценивали по суточной экскреции суммарных 17-КС и их фракций с помощью метода В. П. Комисаренко и В. Н. Демченко [13]. Кортикостероиды экстрагировали из мочи эфиром после кислотного гидролиза, разделяли на фракции двухмерной хроматографией на пластинах 20x20 см с фиксированным слоем окиси алюминия. Хроматография в первом направлении проводилась в системе метилхлорид–этилацетат 80:1, во втором — в системе бензол–гексан–этанол 3:27:70. Проявленные на пластинах фракции элюировали метанолом и количественно определяли по реакции Циммермана.

Статистический анализ осуществляли методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента и определением минимального (достигнутого) уровня значимости (*p*). Корреляционный анализ между рядами показателей рассчитывали с помощью коэффициента Пирсона.

У обследованной группы больных СД-2 по сравнению с контрольной группой определено увеличение экскреции с мочой фракций этиохоланолон, андростерона, дегидроэпиандростерона и суммарных 17-КС (рисунок), однако достоверной разницы не наблюдалось.



Содержание 17-кетостероидов и их фракций в моче здоровых женщин:

■ Контроль ■ Больные СД-2

Соотношение Э/А во всех группах сохранялось в пределах нормы: контрольная — 0,79, больные СД-2 — 0,71. Соотношение суммы 11-ОКС-17КС + ДГЭА к сумме Э + А также не имело существенных различий между группами (1,11 и 1,00 соответственно).

Анализ андрогенной обеспеченности организма женщин показал, что уровни общего тестостерона, свободного тестостерона, биодоступного тестостерона, ТЭСГ и индекса свободного тестостерона не выходили за пределы физиологических значений в обеих группах (табл. 2).

Таблица 2

Андрогенный баланс у обследованных женщин

Показатель	Группы обследованных	
	контрольная, n = 9	больные СД-2, n = 7
Тестостерон свободный, пкмоль/л	13,57	9,07
ТЭСГ, нмоль/л	53,84	68,58
Тестостерон биодоступный, нг/дл	20,05	13,42

Последующим анализом установлено наличие обратной корреляционной связи между уровнями Э, А, ДГЭА и длительностью заболевания, что подтверждается и данными литературы, а также уровнем ТЭСГ в сыворотке крови (табл. 3). Аналогичная связь установлена между содержанием 11-ОКС-17КС и возрастом больных. Заметим, что никакие корреляции не зафиксированы между степенью компенсации углеводного обмена

Связь между возрастом, длительностью заболевания, ТЭСГ и содержанием в моче фракций 17-КС у женщин, больных СД-2

Фракции, мкг/сутки	Длительность (года), <i>r</i>	<i>p</i>	Возраст, <i>r</i>	<i>p</i>	ТЭСГ, <i>r</i>	<i>p</i>
11-ОКС-17КС	-0,451	> 0,05	-0,719	< 0,01	0,434	> 0,05
Этиохоланолон	-0,620	< 0,05	-0,472	> 0,05	0,699	< 0,025
Андростерон	-0,718	< 0,01	-0,373	> 0,05	0,829	< 0,0025
Дегидроэпиандростерон	-0,732	< 0,01	-0,360	> 0,05	0,873	< 0,0005
Андростендион	-0,054	> 0,05	-0,154	> 0,05	0,146	> 0,05
Неидентифицированные	-0,639	< 0,025	0,395	> 0,05	0,432	> 0,05
Общие 17-КС	-0,482	> 0,05	-0,532	> 0,05	0,789	< 0,005

и фракциями 17-КС, как это имеет место в некоторых опубликованных ранее сообщениях.

В контрольной группе установлена прямая корреляционная связь между Э и уровнем ТЭСГ ($r = 0,589$; $p < 0,05$), а также между ДГЭА и содержанием инсулина и показателем НОМА-IR ($r = 0,636$, $r = 0,651$ соответственно; $p < 0,05$).

Следовательно, можно допустить, что у здоровых женщин на экскрецию отдельных фракций метаболитов тестостерона преимущественно влияют изменения концентрации инсулина в крови и чувствительности тканей к нему, в отличие от больных СД-2, у которых это влияние определяется по большей части колебаниями содержания андрогенов, в частности ТЭСГ, а также длительностью заболевания.

Исследований, посвященных определению дифференцированного влияния изменений углеводного обмена и колебаний в балансе андрогенов как надпочечного, так и гонадного происхождения, пока еще недостаточно. В последнее время для характеристики этих процессов привлекают не только определения конечных продуктов метаболизма андрогенов или их соотношения, но и изменения в концентрации промежуточных метаболитов (3 α - и 3 β -диолов), которые более точно отображают тканевый метаболизм андрогенов. Полученные нами результаты предусматривают проведение последующих исследований для получения обоснованных гормональных доказательств нарушения андрогенного баланса у людей преклонного возраста при его клинических проявлениях.

Литература

1. *Speroff L., Glass R. H., Case N. G.* Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.— Williams & Wilkins, 1994.
2. *Лейкок Д. Ф., Ваїс П. Г.* Основы эндокринологии: Пер. с англ. / Под ред. И. И. Дедова.— М.: Медицина, 2000.— 504 с.
3. *Slavov V. N., Epshte in E. V.* Somatotropic, thyrotropic and adrenocorticotropic function of the hypophysis in obesity // *Ter. Arkh.*— 1977.— Vol. 49, № 12.— P. 112–115.
4. A comparative study of the urinary excretion of glucocorticoids and 11-deoxy-17-ketosteroids in a group of obese women / A. Hendrikx, E. Meulepas, W. Heyns, P. De Moor // *Ann. Endocrinol.*— 1974.— Vol. 35, № 4.— P. 508–520.
5. *Fehér T., Kollin E.* Androgens, bone mineral content and hyperostosis frontalis interna in pre-menopausal women // *Exp. Clin. Endocrinol.*— 1986.— Vol. 87, № 2.— P. 211–214.
6. *Fehér T.* Clinical value of dehydroepiandrosterone and its sulfate ester // *Orv. Hetil.*— 1996.— Vol. 15; 137 № 37.— P. 2029–2034.
7. *Halmly L., Fehér T.* Dynamic appearance of [4-14C] dehydroepiandrosterone and [7 alpha-3H] dehydroepiandrosterone sulphate metabolites in urine of normal and obese female subjects // *Endocrinol.*— 1976.— Vol. 67, № 2.— P. 184–191.
8. Maintenance of normal circulating levels of delta 4-androstenedione and dehydroepiandrosterone in simple obesity despite increased metabolic clearance rates: evidence for a servo-control mechanism / B. R. Kurtz, J. R. Givens, S. Komindr et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1987.— Vol. 64, № 6.— P. 1261–1267.
9. *Легкин А. М.* Показатели функций коры надпочечников у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Рязань, 1964.— 15 с.
10. *Поволоцкая Г. М., Ефимов А. С., Безверхая Т. П.* Фракционный состав 17-кетостероидов у больных сахарным диабетом // *Пробл. эндокринолог.*— 1973.— № 5.— P. 14–18.
11. 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 / E. Bonora, G. Targher, M. Alberiche et al. // *Diabetes Care.*— 2000.— Vol. 23, № 1.— P. 57–63.
12. *Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J. M.* A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1999.— Vol. 84, № 10.— P. 3666–3672.
13. *Демченко С. В.* Функциональное состояние системы гипофиз–половые железы у здоровых и больных сахарным диабетом мужчин: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Харьков, 1972.— 14 с.

Поступила 26.02.2008