

# Показники андрогенної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаний зі стабільною стенокардією

Є.Х. Заремба,  
О.С. Капустинська,  
О.О. Капустинський

Львівський Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, 79010 Україна

**Резюме:** Обстежено 120 хворих на цукровий діабет у поєднанні зі стабільною стенокардією. Середній вік обстежених чоловіків та жінок становив  $56,12 \pm 3,82$  і  $63,28 \pm 1,05$  років відповідно. Групу порівняння склали 30 хворих на стенокардію без діабету. Дослідження андрогенного статусу проводили на основі клінічних та лабораторних обстежень: анкети опитування симптомів старіння в чоловіків, клінічні ознаки андрогенодефіциту в жінок (зниження лібідо, депресія, втома), шкали Феррімана-Голлвея, визначенні показників загального тестостерону (ЗТ), тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ) методом ІФА та на основі розрахунку індексу вільних андрогенів (ІВА). Встановлено, що ЦД-2 типу в поєднанні зі СС характеризується порушенням андрогенного балансу: у 47,2% чоловіків і 13,4% жінок рівень ЗТ знижується, у 41,8% жінок – підвищується. У більшості пацієнтів із цією патологією зменшується концентрація ТЕЗГ, що зумовлює суттєве підвищення ІВА у жінок і нівелює низький рівень ІВА в чоловіків. Розвиток синдрому гіпоандрогенії у хворих на ЦД-2 типу в поєднанні із СС асоціюється з порушенням чутливості до інсуліну та тривалим перебігом захворювання. Прояви гіперандрогенії частіше виявляють у жінок із тривалістю діабету до 5 років і підвищенням показника індексу чутливості інсуліну.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, стабільна стенокардія, андрогенна дисфункція.

Тривалий час існувала думка, що статеві стероїдні гормони є сполуками, основна функція яких полягає у стимуляції росту, розвитку та функціонуванні репродуктивної системи. Проте в подальшому було виявлено, що біологічна дія статевих стероїдів не завершується в органах репродуктивної системи, а виявляється практично в усіх тканинах організму. Андрогенні рецептори були виявлені в більшості клітин організму,

зокрема у клітинах, які безпосередньо беруть участь в атерогенезі: макрофаги, лімфоцити крові, ендотеліоцити та гладком'язові клітини [1, 2, 3, 4]. У клітинних дослідженнях встановлено, що тестостерон та його внутрішньоклітинний метаболіт дигідротестостерон (ДГТ) збільшують експресію молекул адгезії, посилюють апоптоз ендотеліальних клітин [5], формування пінистих клітин шляхом підвищення експресії скавенджер-

рецепторів В1 типу в гепатоцитах та макрофагах [6], стимулюють проліферацію гладком'язових клітин, що сприяє формуванню атером, неоінтими та стенозів [1]. З іншого боку, тестостерон через внутрішньоклітинні перетворення до естрадіолу пригнічує міграцію гладком'язових клітин та їх проліферацію, знижує експресію молекул адгезії [2, 7]. Таким чином, порушення гомеостазу андрогенів у бік підвищення або зниження через зменшення утворення естрадіолу супроводжуються проатерогенними змінами.

Результати досліджень останніх років свідчать про можливу участь інсуліну в багатофакторній системі регуляції секреції андрогенів, з одного боку, і на можливість впливу андрогенів на дію інсуліну з іншого. Інсулін є ендокринним регулятором функції інтерстиційних клітин і клітин Лейдіга, стимулює біосинтез андрогенів у яєчниках, підвищує чутливість яєчників до дії лютеїзуючого гормону [8, 9]. На експериментальній моделі щурів встановлено, що розвиток діабету супроводжується зниженням концентрації тестостерону в периферійній крові, а введення таким тваринам екзогенного інсуліну активізує у клітинах Лейдіга секрецію тестостерону [9]. У жінок із синдромом полікістозу яєчників та гіперандрогенією нормалізація порушеної чутливості до інсуліну за допомогою метформіну супроводжується нормалізацією концентрації андрогенів [10]. Крім безпосереднього впливу на яєчники, інсулін діє на метаболізм андрогенів через печінку, знижуючи продукцію тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну ТЕЗГ [11].

## Мета дослідження

Дослідити вплив цукрового діабету (ЦД) на показники андрогенної забезпеченості у хворих на стабільну стенокардію (СС).

## Матеріали і методи

Проведено комплексне обстеження 120 хворих на ЦД-2 типу в поєднанні зі СС. Середній вік обстежених чоловіків та жінок становив  $56,12 \pm 3,82$  і  $63,28 \pm 1,05$  років відповідно. Групу порівняння склали 30 хворих на СС без діабету.

Дослідження андрогенного статусу проводили на основі клінічних та лабораторних обсте-

жень: анкети опитування симптомів старіння у чоловіків, клінічних ознак андрогенодефіциту у жінок (зниження лібідо, депресія, втома), шкали Феррімана-Голлвея, визначенні показників загального тестостерону (ЗТ), ТЕЗГ методом ІФА та на їх основі розрахунку індексу вільних андрогенів (ІВА). Визначали вміст інсуліну методом ІФА (DRG) та на його основі вираховували гомеостатичну модель оцінки (НОМА – Homeostatic

Model Assessment) інсулінової резистентності (ІР):  $\text{НОМА-ІР індекс} = \frac{\text{інсулін} \cdot \text{глюкоза}}{22,5}$ . Статистичний аналіз матеріалів проводили на персональному комп'ютері IBM PC/Intel Celeron 1,86 ГГц методом варіаційної статистики за допомогою програми XLStat, 2006.

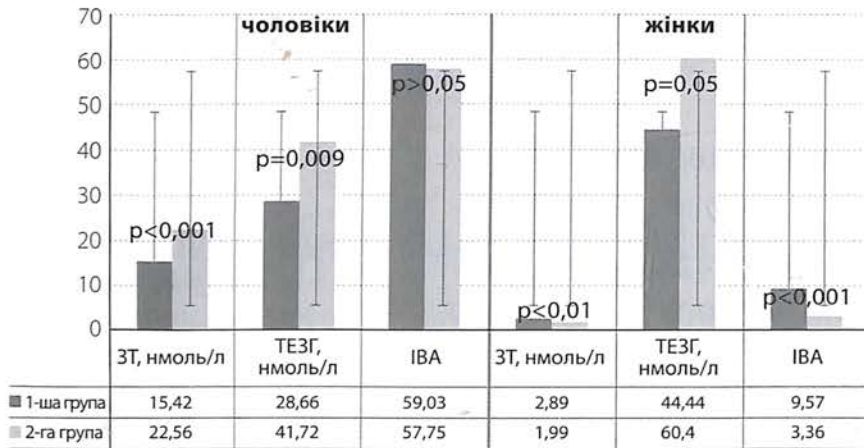
## Результати та їх обговорення

Перебіг СС у хворих на ЦД характеризувався розвитком андрогенного дисбалансу. За результатами дослідження середній рівень ЗТ у чоловіків, хворих на ЦД-2 типу в поєднанні з СС, був суттєво зниженим порівняно з аналогічним показником пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,001$ ). У жінок, хворих на ЦД-2 типу та СС, встановлено підвищення ЗТ ( $p < 0,01$ ). Як у чоловіків, так і в жінок основної групи помічено зниження показника ТЕЗГ порівняно з пацієнтами контрольної ( $p = 0,009$  і  $p = 0,05$  відповідно), що зумовлює суттєве підвищення ІВА у жінок із діабетом ( $p < 0,001$ ), а в чоловіків основної групи вирівнює низький рівень ІВА (показник ІВА суттєво не відрізняється від аналогічного показника контрольної групи ( $p > 0,05$ )) (рис. 1).

При аналізі структури андрогенного дисбалансу у хворих на ЦД-2 типу з СС у 25 (49,1%) чоловіків виявлено зниження показника ІВА, у 28 (50,9%) – було в межах норми. У 28 (41,8%) жінок рівень ІВА підвищився; у 9 (13,4%) – знизився і в 30 (44,8%) – був нормальним. Для більш ґрунтовного дослідження були сформовані окремі підгрупи чоловіків і жінок: 1-ша – з гіпоандрогенією, 2-га – з гіперандрогенією, 3-тя – з нормальним ІВА.

У чоловіків із гіпоандрогенією середня кількість балів за шкалою оцінки вірогідності андрогенодефіциту дорівнювала  $69,5 \pm 2,34$  балів та оцінювалась як середньовиражена. Розвиток андрогенодефіциту у хворих на ЦД-2 типу з СС асоціювався зі зниженням концентрацій

**Рисунок 1.** Показники ЗТ, ТЕЗГ та ІВА у хворих на цукровий діабет 2 типу при стабільній стенокардії (M±m)

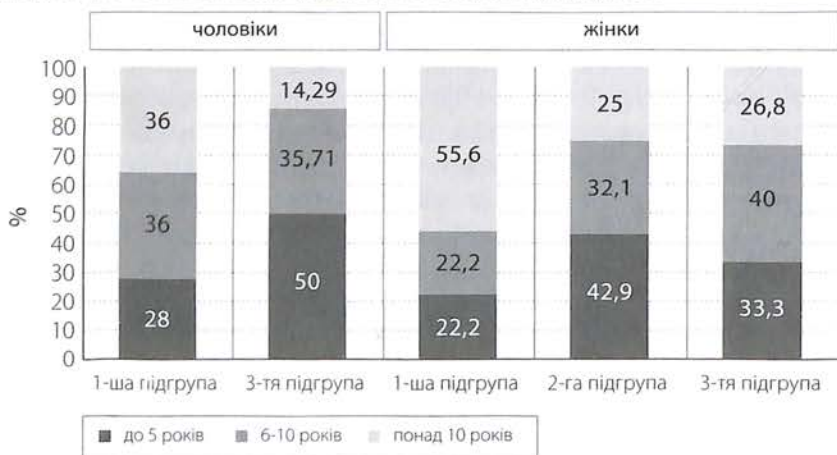


**Таблиця 1.** Показники ІЧІ у хворих на цукровий діабет 2 типу при стабільній стенокардії залежно від андрогенного забезпечення

Показник	1-ша підгрупа		2-га підгрупа	3-тя підгрупа	
	чол. n=25	жін. n=9	жін. n=28	чол. n=28	жін. n=30
ІЧІ	5,41±0,41*	4,93±0,85*	5,63±0,55*	4,35±0,29	2,97(2,50;5,53)

Примітка. \* – p<0,001; #p<0,05 – достовірність різниці показників порівняно з хворими з нормальним ІВА

**Рисунок 2.** Частота андрогенного дисбалансу в хворих на ЦД-2 типу в поєднанні з СС залежно від тривалості захворювання на діабет



ЗТ – 12,28±0,62 нмоль/л (p<0,01), підвищенням ТЕЗГ – 34,71±1,50 нмоль/л (p<0,01) та істотним зменшенням більш ніж у 2 рази ІВА (36,61±1,89%; p<0,01) порівняно з показниками чоловіків із нормальним ІВА. У жінок із синдромом гіпоандрогенії відзначали схожу картину: виявлено суттєве зниження ЗТ (1,47±0,28 нмоль/л; p<0,01), підвищення ТЕЗГ (81,31±13,67; p<0,01) та при-

близко у 2,5 рази зниження ІВА (1,77±0,08%; p<0,01). Розвиток синдрому гіперандрогенії в пацієнок, хворих на ЦД-2 типу в поєднанні з СС, супроводжувався збільшенням гірсутного числа (21,4±0,99 бали); істотним підвищенням показників ЗТ та ІВА (3,39±0,16; p<0,01 і 12,29(9,60;25,62); p<0,01 відповідно). Важливий внесок у розвиток підвищеної андрогенності пацієнок робив знижений показник ТЕЗГ (26,38±2,47 нмоль/л; p<0,01).

Порушення андрогенного гомеостазу асоціювало з підвищенням маркера інсулінорезистентності – індексу чутливості інсуліну (ІЧІ). Зокрема, у більшості хворих із гіпоандрогенією встановлено достовірне перевищення середнього показника ІЧІ (5,41±0,41 у чоловіків та 4,93±0,85 у жінок) порівняно з аналогічним показником хворих із нормальним ІВА (4,35±0,29; p=0,037 та 2,97(2,50;5,53); p=0,036 відповідно). Середній рівень ІЧІ у жінок із гіперандрогенією дорівнював 5,71±0,58 і був достовірно вищим порівняно з показниками жінок із нормальним ІВА (p<0,01).

Явища андрогенодефіциту частіше спостерігали у хворих зі збільшенням тривалості захворювання на діабет. У чоловіків прояви гіпоандрогенії переважали при тривалості діабету понад 6 років. У жінок з СС тривалість ЦД-2 типу до 5 років асоціювало в більшості випадків із підвищеним рівнем ІВА, при збільшенні стажу захворювання (6-10 років) частіше виявляли нормальний показник ІВА, а понад 10 років – зустрічали прояви гіпоандрогенії (рис. 2).

## Висновки

1. Цукровий діабет 2 типу в поєднанні зі стабільною стенокардією характеризується порушенням андрогенного балансу: у 47,2% чоловіків і 13,4% жінок рівень загального тестостерону знижується, у 41,8% жінок – підвищується. У більшості пацієнтів із цією патологією зменшується концентра-

ція тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну ( $p < 0,05$ ), що зумовлює суттєве підвищення індексу вільних андрогенів у жінок ( $p < 0,01$ ) і нівелює його низький рівень у чоловіків ( $p > 0,05$ ).

2. Розвиток синдрому гіпоандрогенії у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні зі стабільною стенокардією асоціюється з порушенням чутливості до інсуліну та тривалим перебігом захворювання ( $p < 0,05$ ). Прояви гіперандрогенії частіше виявляють у жінок із тривалістю діабету до 5 років і підвищенням показника індексу чутливості інсуліну ( $p < 0,05$ ).

## Явища андрогенодефіциту частіше спостерігали у хворих зі збільшенням тривалості захворювання на діабет

### Література

- Ryoji F., Isao M., Emiko M. Androgen receptors, 5 alpha-reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1994, № 79, 169-174.
- Peter L., Rose C., Ruan M. Correlating androgen and estrogen steroid receptor expression with coronary calcification and atherosclerosis in men without known coronary artery disease // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005, № 2, 1 041-1 046.
- Liu Y., Death K., Handelsman J. Androgens and Cardiovascular Disease // *Endocrine Reviews*. 2003, 3, № 24, 313-340.
- Wunderlich F., Benten W., Lieberherr M. Testosterone signaling in T cells and macrophages // *Steroids*. 2002, 6, № 67, 535-538.
- Jane A., Crohon M., Jessup W. Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 // *Circulation*. 1999, № 99, 2 317-2 322.
- Langer C., Gansz B., Goepfert C. Testosterone up-regulates scavenger receptor BI and stimulates cholesterol efflux from macrophages // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002, № 296, 1 051-1 057.
- Nathan L., Shi W., Dinh H. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase // *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 2001, № 98, 3 589-3 593.
- Дедов И.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин // *Практическая медицина / Москва*, 2006. 239 с.
- Корпачева-Зінич О.В. Взаємозв'язок між вуглеводним обміном і андрогенами у щурів при експериментальному діабеті та кастрації // *Проблеми ендокринної патології*. 2005, №4, 46-51.
- Марчук Н.Ю. Роль інсулінової резистентності в розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків // *Проблеми ендокринної патології*. 2005, №3, 72-86.
- Корпачева-Зінич О.В. Зміни показників андрогенної забезпеченості організму у хворих на цукровий діабет 2-го типу при довготривалому призначенні сенситайзерів інсуліну // *Український медичний часопис*. 2006, №3, 90-98.

## Androgenic dysfunction in patients with diabetes mellitus type 2 combined with stable angina

Y.H. Zaremba, O.S. Kapustynska, O.O. Kapustynskyy

Lviv Danylo Halatskij National Medical University, Lviv, 79010 Ukraine

**Summary:** The study involved 120 patients with diabetes mellitus in combination with stable angina (SA). The average age of surveyed men and women was  $56,12 \pm 3,82$  and  $63,28 \pm 1,05$  years respectively. Comparison group consisted of 30 patients with angina without diabetes. Research conducted by androgenic status on the basis of clinical and laboratory examinations: questionnaire survey of symptoms of aging in men, clinical signs androhenodefitsytu in women (decreased libido, depression, fatigue), scale-Ferrimana Hollveya, determination of total testosterone (TT), sex hormone binding globulin (SGHB) by ELISA and by calculating an index of free androgens (FAI). Found that diabetes type 2 diabetes in conjunction with the SA is characterized by violation of androgenic Balance: 47.2% men and 13.4% of women reduced the level of TT in 41.8% of women - increases. Most patients with this pathology decreased concentration SGHB, which leads to a significant increase in FAI women and eliminates low FAI in men. Development hipoandroheniyi syndrome in patients with diabetes type 2 diabetes in conjunction with SA associated with violations of insulin sensitivity and long-term course of disease. Signs of hyperandrogenism frequently found in women with diabetes duration of 5 years and increased indices of insulin sensitivity.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, stable angina, androgenic dysfunction. ■