

УДК [616.379 – 008.64+616.12 – 008.331.1] – 053.87 – 078: 57.088.6:
57.175.624: 577.124.8

Т. С. Бутова

Харківський національний медичний університет

Вміст дигідротестостерону в крові у жінок в постменопаузному періоді залежно від коморбідної патології: цукровий діабет 2 типу та артеріальна гіпертензія

Вступ. Постменопауза - один з найбільш критичних періодів, в якому сучасна жінка проводить третину свого життя [1], в зв'язку з чим вивчення цієї проблеми викликає особливу зацікавленість.

Результати експериментальних і клінічних досліджень дозволили стверджувати про значення статевих гормонів у патогенезі різноманітних захворювань [2]. Зокрема, повідомляється, що в постменопаузний період спостерігається збільшення ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), перебіг яких ускладнює цукровий діабет (ЦД) 2 типу [3]. Результати “The Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe” (DECODE) показали, що ризик смерті у жінок за наявності супутніх ЦД та артеріальної гіпертензії (АГ) у два рази більший, ніж у чоловіків [4].

Вивчення функціонального стану яєчників у жінок у постменопаузі [5], дослідження рівня статевих гормонів у жінок після двохсторонньої оваріоектомії [6] та концентрації статевих гормонів на моделі менопаузи у приматів [7] довели активність їхньої стероїдогенної функції. Висновки “Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis baseline examination” (MESA) у жінок в постменопаузі, які не приймали замісного гормонального лікування,

дозволили стверджувати, що концентрація андрогенів корелює з вмістом глюкози в крові, а також резистентністю до інсуліну [8].

Аналіз результатів проспективного, мультиетнічного дослідження “Study of Women Across the Nation” (SWAN) дозволив зробити припущення, що відносна гіперандрогенія може мати відношення до ризику виникнення ССЗ у жінок у постменопаузному періоді [9].

Відомо, що однією з найбільш біологічно-активних форм тестостерону в чоловіків і жінок, яка утворюється з тестостерону безпосередньо у клітинах “органів-мішеней”, є дигідротестостерон (ДГТ) [10]. Повідомляється, що тестостерон може бути причетним до порушень метаболізму глюкози у здорових жінок та про наявність взаємозв’язку між високим рівнем вільного тестостерону з частотою виникнення ЦД 2 типу [11]. Однак, незважаючи на численні дослідження особливостей впливу андрогенів на жіночий організм, дотепер це питання не одержало свого остаточного вирішення.

Мета дослідження. З’ясувати особливості вмісту дигідротестостерону в крові жінок у постменопаузному періоді залежно від коморбідної патології: цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії.

Матеріали й методи дослідження. Робота виконана в ендокринологічному та кардіологічному відділеннях КЗОЗ “Обласна клінічна лікарня - центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф” м. Харкова. Після отримання письмової згоди відповідно до принципів Хельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та діючого законодавства України про питання біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. “Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики”) до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією залучено 137 осіб жіночої статі. Вік обстежених знаходився в діапазоні 45-60 років (табл. 1). Обстежені жінки

перебували в ранній природній постменопаузі, не мали тяжких супутніх нефропатій, гострих ССЗ, порушень мозкового кровообігу, гострих запальних та загострення хронічних запальних захворювань, онкологічних хвороб, токсичних та вірусних гепатитів, алкогольної залежності, алергічних реакцій, шкідливих звичок (тютюнової та алкогольної залежності). Інформацію про вік настання менопаузи і тривалість періоду постменопаузи (від 2 до 6 років) отримали зі слів пацієнток (табл. 1).

ЦД 2 типу діагностували відповідно до існуючої класифікації порушень глікемії [12] та наказу МОЗ України № 1118 від 22.12.2012 р. Верифікацію АГ проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів [13], Української асоціації кардіологів [14] та наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. АГ у обстежених жінок трактували як гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії 2-3 ступеня. Стадію ГХ визначали згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.1992 р.

Хворих стратифікували на три групи. До *першої* включено 30 хворих на ЦД 2 типу (21,9 %); до *другої* - хворі з АГ ($n = 34$, 24,8 %); до *третьої* - хворі на ЦД 2 типу та АГ та ($n = 42$, 30,7 %). *Контрольну (четверту) групу* сформували з 31 жінок в ранній природній постменопаузі, з відсутністю ендокринних захворювань, фізіологічними показниками артеріального тиску та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $< 6,0$ % (жінки у постменопаузальному періоді без хвороб), які за віковими показниками відповідали хворим трьох груп (табл. 1).

Характеристику обстежених хворих за віком, часом настання природної менопаузи та тривалістю менопаузи представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих за віком, часом настання природної менопаузи та тривалістю менопаузи

№ за/п	Групи за результатами обстеження (M ± m)				
	Показники	Хворі на ЦД 2 типу	Хворі з АГ	Хворі на ЦД 2 типу та з АГ	Жінки у постменопаузному періоді без хвороб
		1-ша група (n = 30)	2-га група (n = 34)	3-я група (n = 42)	4-та група (n = 31)
1	Вік, років	51,43 ± 0,97	53,36 ± 0,82	52,05 ± 0,74	53,77 ± 0,81
2	Вік настання природної менопаузи, років	47,53 ± 1,02	49,26 ± 0,91	47,79 ± 0,73	49,23 ± 0,86
3	Тривалість постменопаузи, років	3,90 ± 0,25	4,11 ± 0,24	4,26 ± 0,21	4,54 ± 0,22

На момент обстеження у пацієток з ЦД 2 типу, хворих на ЦД 2 типу та АГ верифіковано стадію субкомпенсації ЦД. Замість гормональне, гіполіпідемічне лікування пацієтки до госпіталізації та включення у дослідження не отримували. Впродовж перебування у стаціонарному відділенні хворі отримували лікування згідно діючих клінічних протоколів.

Вміст фолітропіну (ФСГ) і ДГТ у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментних методів з використанням наборів фірми “ХЕМА” (Російська Федерація); концентрацію глюкози і HbA_{1c} у крові - глюкозооксидазним методом за допомогою набору реагентів “Діабет-тест” (ООО “Фосфосорб”, Російська Федерація). Менопаузу діагностували за рівня ФСГ більше 25,0 МОд/мл.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері за допомогою аналізу бази даних карт хворих, адаптованих для обробки за програмою Microsoft Excel. Статистичну значущість різниці показників визначали з використанням t-критерія Стюдента (Вільяма Сілі Госсета) у незалежних групах з урахуванням розбіжності у кількості спостережень. Існування лінійної залежності між показниками аналізували за допомогою розрахунку коефіцієнта парної кореляції Карла Пірсона (r) [15]. Отримані результати представляли у вигляді $M \pm m$, n - кількість обстежених у групі, % - відсоткове співвідношення. Статистично значущою вважали за значення t-критерія, що відповідало 95,0 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Особливості вмісту глюкози та HbA_{1c} в крові жінок у постменопаузальному періоді представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Особливості вмісту глюкози та глікованого гемоглобіну у крові жінок у постменопаузальному періоді

№ за/п	Групи за результатами обстеження				
	Показники	Хворі на ЦД 2 типу	Хворі з АГ	Хворі на ЦД 2 типу та з АГ	Жінки у постменопаузному періоді без хвороб
		1-ша група ($n = 30$)	2-га група ($n = 34$)	3-я група ($n = 42$)	4-та група ($n = 31$)
1	Глюкоза крові натщесерце (ммоль/л)	$8,24 \pm 0,18^{*\bullet}$	$5,32 \pm 0,16^{*\#}$	$8,82 \pm 0,14^{*\circ}$	$4,75 \pm 0,15$
2	HbA _{1c} (%)	$6,99 \pm$	$5,16 \pm$	$7,18 \pm$	$4,78 \pm 0,10$

		0,06*•	0,12*#	0,04*°	
--	--	--------	--------	--------	--

Примітки: * - $p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента, порівняння 1-ї, 2-ї і 3-ї груп з 4-тою; • - $p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента, порівняння 1-ї групи з 2-ю; ° - $p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента, порівняння 1-ї групи з 3-ю; # - $p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента, порівняння 2-ї групи з 3-ю.

Встановлено, що у хворих з АГ (2-га група) в порівнянні з жінками у постменопаузному періоді без хвороб (4-та група) спостерігається статистично значуще збільшення концентрації препрандіальної глікемії ($p < 0,05$) і вмісту HbA_{1c} ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз показників, отриманих у хворих на ЦД 2 типу, поєднаним з АГ (3-я група) і пацієнтів з АГ (2-га група) виявив, що приєднання АГ у хворих на ЦД 2 типу супроводжується більш виразним, статистично значущим збільшенням препрандіальної глікемії та HbA_{1c} (табл. 2). **Правка!**

Особливості вмісту ДГТ в крові жінок у постменопаузному періоді представлено в табл. 3.

Таблиця 3

**Особливості вмісту дигідротестостерону в крові жінок у
постменопаузному періоді**

№ за/п	Групи за результатами обстеження				
	Показник	Хворі на ЦД 2 типу	Хворі з АГ	Хворі на ЦД 2 типу та з АГ	Жінки у постменопаузному періоді без хвороб
		1-ша група	2-га група	3-я група	4-та група ($n = 31$)

		(n = 30)	(n = 34)	(n = 42)	
1	Дигідротестостерон, пг/мл	75,68 ± 2,96*•	58,71 ± 3,78*#	92,18 ± 3,36*°	44,22 ± 1,78

Примітки: * - $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента, порівняння 1-ї, 2-ї і 3-ї груп з 4-тою; • - $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента, порівняння 1-ї групи з 2-ю; ° - $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента, порівняння 1-ї групи з 3-ю; # - $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента, порівняння 2-ї групи з 3-ю.

Як свідчать показники, представлені у таблиці 3, у хворих з АГ в постменопаузному періоді спостерігається статистично значуще збільшення концентрації ДГТ в крові в порівнянні з жінками у постменопаузному періоді без хвороб (4-та, контрольна група), ЦД 2 типу супроводжується більш виразним зростанням вмісту гормону [в порівнянні з хворими з АГ ($p < 0,05$)], а найбільш виразну, статистично значущу дигідротестостеронемію верифіковано в жінок у постменопаузному періоді, хворих на ЦД 2 типу та з АГ.

Особливості кореляційних зв'язків між вмістом ДГТ, глюкози та HbA_{1c} в крові жінок у постменопаузному періоді представлено в табл. 4.

Таблиця 4

Особливості кореляційних взаємозв'язків між показниками вмісту дигідротестостерону, глюкози та глікованого гемоглобіну в крові жінок у постменопаузному періоді

Показники	Дигідротестостерон			
	Хворі на ЦД 2 типу	Хворі з АГ	Хворі на ЦД 2 типу та з АГ	Жінки у постменопаузальному періоді без

	хвороб							
	1-ша група (n = 30)		2-га група (n = 34)		3-я група (n = 42)		4-та група (n = 31)	
	r	p (t)	r	p (t)	r	p (t)	r	p (t)
Глюкоза в крові, ммоль/л	0,80	$p < 0,05$ (t = 7,11)	0,89	$p < 0,05$ (t = 11,45)	0,88	$p < 0,05$ (t = 11,99)	0,80	$p < 0,05$ (t = 7,19)
HbA _{1c} , %	0,83	$p < 0,05$ (t = 7,89)	0,72	$p < 0,05$ (t = 5,96)	0,81	$p < 0,05$ (t = 8,74)	0,64	$p < 0,05$ (t = 4,58)

Як видно з результатів, представлених в таблиці 4, між показниками концентрації глюкози, HbA_{1c} та ДГТ в крові спостерігається прямий кореляційний зв'язок, що свідчить про пряму позитивну залежність показників концентрації глюкози в крові та HbA_{1c} від вмісту ДГТ.

Отже, ймовірно, що збільшення концентрації ДГТ у крові хворих на ЦД 2 типу сприяє підвищенню вмісту глюкози крові та HbA_{1c}. Коморбідна патологія, а саме ЦД 2 типу і АГ, супроводжується більш виразним зростанням концентрації ДГТ, препрандіальної глікемії та показників HbA_{1c}.

Висновки.

1. У хворих з АГ в постменопаузному періоді спостерігається статистично значуще збільшення концентрації ДГТ в крові в порівнянні з жінками у постменопаузному періоді без хвороб
2. У хворих на ЦД 2 типу, у порівнянні з пацієнтами з АГ верифіковане більш виразне зростання вмісту дигідротестостерону в крові.
3. З метою прогнозування можливості виникнення цукрового діабету 2 типу та коморбідної артеріальної гіпертензії, під час обстеження жінок у постменопаузному періоді, необхідно враховувати рівень дигідротестостерону у сироватці крові. Правка!

Список літератури

1. World Health Organization Statistical Information System 2009 [Electronic Resource].- Mode of access: URL: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS09. - Title from the screen.
2. Jaaskelainen J. Molecular biology of androgen insensitivity / J. Jaaskelainen // *Mol. Cell. Endocrinol.* - 2012. - Vol. 352, N 1-2. - P. 4-12.
3. Дороднева Е. Ф. Метаболический синдром / Дороднева Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И. В. // *Терапевтический архив.* - 2002. - № 10. - С. 7 - 12 (Dorodneva E. F. Metabolic syndrome / Dorodneva E. F., Pugacheva T. A., Medvedeva I. V. // *Therapeutic arhiv.* - 2002. - № 10. - P. 7 – 12).
4. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria / The DECODE Study Group on behalf of the Europe an Diabetes Epidemiology Group // *Lancet.* - 1999. - Vol. 354, N 9179. - P. 617-621.
5. The post-menopausal ovary displays a unique pattern of steroidogenic enzyme expression // J. C. Havelock, W. E. Rainey, K. D. Bradshaw, B. R. Carr // *Hum. Reprod.* – 2006. - Vol. 21, N 1. - P. 309 - 317.
6. Labrie F. Wide distribution of serum DHEA and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? / F. Labrie, C. Martel, J. Balsler // *Menopause.* - 2011. - Vol. 18, N 1. – P. 30-43.
7. Ethun K. F. Effect of ovarian aging on androgen biosynthesis in a cynomolgus macaque model / K. F. Ethun // *Climacteric.* - 2012. - Vol. 15, N 1. - P. 82–92.
8. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women / S. H. Golden, A. S. Dobs, D. Vaidya [et al.] // *Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 92, N 4. - P.1289–1295.
9. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal

- women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN) / K. Sutton-Tyrrell, R. P. Wildman, K. A. Matthews [et al.] // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111, N 10. – P. 1242-1249.
10. Androgens associated with advanced glycation end-products in postmenopausal women / E. Diamanti-Kandarakis, I. Lambrinoudaki, F. Economou [et al.] // *Menopause*. - 2010. - Vol. 17, N 6. - P. 1182-1187.
11. The content of five sex steroids in human testis / L. Zamrazilová, L. Sosvorová, J. Herachek [et al.] // *Physiol. Res*. - 2012. - Vol. 61, N 2. - P. 1365-2605.
12. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. / C. Tsigos, V. Hainer, A. Basdevant [et al.] // *Obesity Facts*. - 2008.- Vol. 1, N 2. - P. 106-116.
13. Журавлева Л. В. Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией / Л. В. Журавлева, Н.А. Лопина // *Здоров'я України*. - 2014. - № 1 (32). - С. 22-24 (Zhuravlyova L. V. Modern strategy of the management of patients with arterial hypertension / L. V. Zhuravlyova, N. A. Lopina // *Zdorovya Ukrainy*. - 2014. - N 1 (32). – P. 22-24).
14. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (4-те вид.) / Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна [та ін.]. - К.: ННЦ Інститут кардіології України ім. М. Д. Стражеска, 2012. - 53 с (Recommendations of Ukrainian Association of Cardiology on prevention and treatment of hypertension: A Guide to the National Programme for prevention and treatment of hypertension (4th ed.) / E. R. Svischenko, A. E. Bagriy, L. M. Ena [et al.]. - K.: M. D. Strazhesko NSC Institute of Cardiology of the Ukraine, 2012. - 53 p).
15. Лапач С. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. - К.: Морион, 2001. - 320 с (Lapach S.N. Statistical methods in biomedical research using Excel / S. N. Lapach, A. V. Chubenko, P. N. Babich. - K.: Morion, 2001. -

320 p).

Вміст дигідротестостерону в крові у жінок в постменопаузному періоді залежно від коморбідної патології: цукровий діабет 2 типу та артеріальна гіпертензія

Т. С. Бутова

Метою дослідження було з'ясувати особливості вмісту дигідротестостерону (ДГТ) в крові жінок у постменопаузному періоді залежно від коморбідної патології: цукровий діабет (ЦД) 2 типу та артеріальної гіпертензії (АГ).

Обстежено 137 осіб жіночої статі у віці 45-60 років. Хворих стратифікували на три групи: 30 хворих на ЦД 2 типу (1-ша група), 34 хворих з АГ (2-га група), 42 хворих на ЦД 2 типу та АГ (3-я група). Контрольна група - 31 жінка у постменопаузальному періоді без хвороб.

У сироватці крові, за допомогою імуноферментних методів, визначали вміст фолітропіну і ДГТ, а також концентрацію глюкози та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у крові.

Встановлено, що у хворих з АГ в постменопаузному періоді спостерігається статистично значуще збільшення концентрації ДГТ в крові в порівнянні з жінками у постменопаузному періоді без хвороб

Найбільш виразну, статистично значущу дигідротестостеронемію верифіковано в жінок у постменопаузному періоді, хворих на ЦД 2 типу та з АГ.

З метою прогнозування можливості виникнення ЦД 2 типу та коморбідних станів: ЦД 2 типу і АГ, під час обстеження жінок у постменопаузному періоді, необхідно враховувати рівень ДГТ у сироватці крові.

Ключові слова: постменопауза, дигідротестостерон, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія.

Резюме структурувати (вступ, мета,.....), розширити (до 1,5 сторінки), привести у відповідність до відредагованого українського тексту статті.

The dihydrotestosterone levels in postmenopausal women according to comorbid disease: type 2 diabetes and hypertension

T. Butova

The aim of the study was to find out the features of the contents of dihydrotestosterone (DHT) levels in postmenopausal women according to comorbid diseases: type 2 diabetes mellitus (DM) and hypertension (AH).

The study of 137 females aged 45-60 years. Patients were stratified into three groups: 30 patients with type 2 DM (1st group), 34 patients with hypertension (2nd group), 42 patients with type 2 DM and hypertension (3rd). The control group - 31 postmenopausal women without the diseases.

In the blood serum using ELISA methods were tested folitropin and dihydrotestosterone (DHT), as well as glucose and glycated HbA_{1c}.

Found that the most expressive statistically significant dyhydrotestosteronemia verified in postmenopausal women, patients with type 2 DM and hypertension.

In order to predict the possible development of type 2 diabetes mellitus and comorbid conditions, type 2 DM and hypertension during examination postmenopausal women, consider the level of DHT in blood serum.

Key words: postmenopausal period, dihydrotestosterone, type 2 diabetes mellitus, hypertension.

