



Т. С. Бутова

Харківський національний медичний університет

## Уміст дигідротестостерону в крові у жінок у постменопаузному періоді залежно від коморбідної патології: цукровий діабет 2-го типу та артеріальна гіпертензія

**Вступ.** Постменопауза – один із найбільш критичних періодів, у якому сучасна жінка проводить третину свого життя [15]. Із огляду на це, вивчення проблеми викликає особливу зацікавленість.

Результати експериментальних і клінічних досліджень підтверджують значення статевих гормонів у патогенезі різноманітних захворювань [9]. Зокрема, повідомляється, що в постменопаузний період збільшується ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), перебіг яких ускладнює цукровий діабет (ЦД) 2-го типу [1]. 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) удвічі більший, ніж у чоловіків [8].

Вивчення функціонального стану яєчників у жінок у постменопаузі [14], дослідження рівня статевих гормонів у жінок після двобічної оваріоектомії [10] та концентрації статевих гормонів на моделі менопаузи у приматів [7] довели активність їх стероїдогенної функції. На підставі висновків Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis baseline examination (MESA) у жінок у постменопаузі, які не отримували замісного гормонального лікування, можна стверджувати, що концентрація андрогенів корелює з вмістом глюкози в крові, а також резистентністю до інсуліну [6].

Аналіз результатів проспективного, мультиетнічного дослідження Study of Women Across the Nation (SWAN) дає змогу зробити припущення, що відносна гіперандрогенія може бути дотична до ризику виникнення ССЗ у жінок у постменопаузному періоді [2].

Як відомо, однією з найбільш біологічно активних форм тестостерону в чоловіків і жінок, яка утворюється з тестостерону у клітинах «органів-мішеней», є дигідротестостерон (ДГТ) [5]. Повідомляється про ймовірність стосунку тестостерону до порушень

метаболізму глюкози у здорових жінок та про наявність взаємозв'язку між високим рівнем вільного тестостерону з частотою виникнення ЦД 2-го типу [13]. Однак, попри численні дослідження особливостей впливу андрогенів на жіночий організм, це питання досі не розв'язане.

**Мета дослідження.** З'ясувати особливості вмісту дигідротестостерону в крові жінок у постменопаузному періоді залежно від коморбідної патології: цукрового діабету 2-го 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 Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та чинного 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 віком 45–60 років (табл. 1).

Обстежені жінки перебували в ранній природній постменопаузі, не мали важких супутніх нефропатій, гострих ССЗ, порушень мозкового кровообігу, гострих запальних і загострення хронічних запальних захворювань, онкологічних хвороб, токсичних і 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.

ЦД 2-го типу діагностували відповідно до класифікації порушень глікемії [11] 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 [2], Української асоціації кардіологів [4] та наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. АГ у обстежених жінок трактували як гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії другого–третього ступенів. 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-го типу (30, 21,9 %); до *другої* – хворих із АГ ( $n = 34$ , 24,8 %); до *третьої* – хворих на ЦД 2-го типу та АГ ( $n = 42$ , 30,7 %). *Контрольну (четверту) групу* сформували з 31 жінки в ранній природній постменопаузі, без ендокринних захворювань, із фізіологічними показниками артеріального тиску та рівнем глікованого гемоглобіну ( $\text{HbA}_{1c}$ )  $< 6,0$  %, які за віковими показниками відповідали хворим трьох груп (табл. 1).

Таблиця 1

**Характеристика хворих за віком, часом настання природної менопаузи і тривалістю менопаузи**

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

На момент обстеження у хворих на ЦД 2-го типу та хворих на ЦД 2-го типу з АГ верифіковано стадію субкомпенсації ЦД. Замість гормональне, гіполіпідемічне лікування пацієнтки до шпиталізації та включення у дослідження не отримували. Впродовж перебування у стаціонарному відділенні хворі отримували лікування згідно з чинними клінічними протоколами.

Уміст фолітропіну (ФСГ) і ДГТ у сироватці крові визначали імуноферментними методами з використанням наборів фірми «ХЕМА» (Російська Федерація), концентрацію глюкози і  $\text{HbA}_{1c}$  у крові – глюкозооксидазним методом за допомогою набору реагентів «Діабет-тест» (ООО «Фосфосорб», Російська Федерація). Менопаузу діагностували за рівня ФСГ понад 25,0 МОд/мл.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері за допомогою аналізу бази даних карт хворих, адаптованих для опрацювання за програмою Microsoft Excel. Статистичну значущість різниці показників визначали з використанням t-критерію Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета) у незалежних групах з урахуванням розбіжності у кількості спостережень. Існування лінійної залежності між показниками аналізували обчисленням коефіцієнта парної кореляції К. Пірсона ( $r$ ) [3]. Отримані результати представляли у вигляді  $M \pm m$  ( $n$  – кількість обстежених у групі). Статистично значущою вважали за значення t-критерію, що відповідало 95,0 % ( $p < 0,05$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Особливості вмісту глюкози та  $\text{HbA}_{1c}$  в крові жінок у постменопаузному періоді наведені в табл. 2.

Таблиця 2

**Особливості вмісту глюкози та глікованого гемоглобіну в крові жінок у постменопаузному періоді**

№ з/п	Показники	Групи за результатами обстеження			
		Хворі на ЦД 2-го типу	Хворі з АГ	Хворі на ЦД 2-го типу та АГ	Жінки у постменопаузному періоді без хвороб
		1-ша група ( $n = 30$ )	2-га група ( $n = 34$ )	3-тя група ( $n = 42$ )	4-та група ( $n = 31$ )
1	Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	8,24 ± 0,18**	5,32 ± 0,16**	8,82 ± 0,14*°	4,75 ± 0,15
2	$\text{HbA}_{1c}$ , %	6,99 ± 0,06**	5,16 ± 0,12**	7,18 ± 0,04*°	4,78 ± 0,10

**Примітки:** \* –  $p < 0,05$  за t-критерієм Стьюдента, порівняння 1-ї, 2-ї і 3-ї груп із 4-ю; ° –  $p < 0,05$  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.

З'ясовано, що у хворих з АГ (2-га група) порівняно з жінками у постменопаузному періоді без хвороб (4-та група) спостерігається статистично значуще збільшення концентрації препрандіальної глікемії ( $p < 0,05$ ) і вмісту  $\text{HbA}_{1c}$  ( $p < 0,05$ ).

Порівняльний аналіз показників, отриманих у хворих на ЦД 2-го типу, поєднаний із АГ (3-тя група), і пацієнтів з АГ (2-га група) виявив, що приєднання АГ у хворих на ЦД 2-го типу супроводжується більш виразним, статистично значущим збільшенням препрандіальної глікемії та  $\text{HbA}_{1c}$  (табл. 2).

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

Таблиця 3

## Особливості вмісту дигідротестостерону в крові жінок у постменопаузному періоді

Показник	Групи за результатами обстеження			
	Хворі на ЦД 2-го типу	Хворі з АГ	Хворі на ЦД 2-го типу та АГ	Жінки у постменопаузному періоді без хвороб
	1-ша група (n=30)	2-га група (n=34)	3-тя група (n=42)	4-та група (n=31)
Дигідротестостерон, нг/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-ю; ° –  $p < 0,05$  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 бачимо з табл. 3, у хворих з АГ у постменопаузному періоді спостерігається статистично значуще збільшення концентрації ДГТ в крові порівняно з жінками у постменопаузному періоді без хвороб (4-та група, контрольна), ЦД 2-го типу супроводжується більш виразним зростанням вмісту гормону [порівняно з хворими з АГ ( $p < 0,05$ )], а найбільш виразну, статистично значущу дигідротестостеронемію верифіковано в жінок у постменопаузному періоді, хворих на ЦД 2-го типу та з АГ.

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

Як бачимо з табл. 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.

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-го типу		Хворі з АГ		Хворі на ЦД 2-го типу та АГ		Жінки в постменопаузному періоді без хвороб	
	1-ша група (n=30)		2-га група (n=34)		3-тя 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)

Отже, ймовірно, внаслідок збільшення концентрації ДГТ у крові хворих на ЦД 2-го типу підвищується вміст глюкози крові та  $HbA_{1c}$ . Коморбідна патологія, а саме ЦД 2-го типу і АГ, супроводжується більш виразним зростанням концентрації ДГТ, препрандальної глікемії та показників  $HbA_{1c}$ .

**Висновки.** У хворих із АГ в постменопаузному періоді спостерігається статистично значуще збільшення концентрації ДГТ в крові порівняно з жінками у постменопаузному періоді без хвороб. У хворих на ЦД 2-го типу, порівняно з пацієнтами з АГ, верифіковано більш виразне зростання вмісту дигідротестостерону в крові. З метою прогнозування можливості виникнення цукрового діабету 2-го типу та коморбідної артеріальної гіпертензії під час обстеження жінок у постменопаузному періоді слід враховувати рівень дигідротестостерону в сироватці крові.

## Список літератури

1. Дороднева Е. Ф. Метаболический синдром / Е. Ф. Дороднева, Т. А. Пугачева, И. В. Медведева // Терапевтический архив. – 2002. – № 10. – С. 7–12 (Dorodneva E. Metabolic syndrome / E. Dorodneva, T. Pugacheva, I. Medvedeva // Therapeutic Arhiv. – 2002. – N 10. – P. 7–12).
2. Журавлева Л. В. Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Здоров'я України. – 2014. – № 1. – С. 22–24 (Zhuravlyova L. Modern strategy of the management of patients with arterial hypertension / L. Zhuravlyova, N. Lopina // Zdorovya Ukrainy. – 2014. – N 1. – P. 22–24).
3. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 320 с. (Lapach S. Statistical methods in biomedical research using Excel / S. Lapach, A. Chubenko, P. Babich. – K. : Morion, 2001. – 320 p.).
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії; 4-те вид. / С. П. Свіщенко, А. Е. Багрий, Л. М. Єна [та ін.]. – К. : ННЦ Ін-ту 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. Svischenko, A. Bagriy, L. Ena [et al.]. – K. : M. D. Strazhesko NSC Institute of Cardiology of the Ukraine, 2012. – 53 p.).
5. Androgens associated with advanced glycation end-products in postmenopausal women / E. Diamanti-Kandarakis, I. Lambrinoudaki, F. Economidou [et al.] // Menopause. – 2010. – Vol. 17, N 6. – P. 1182–1187.
6. 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.
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. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria / The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group // Lancet. – 1999. – Vol. 354, N 9179. – P. 617–621.

9. Jaaskelainen J. Molecular biology of androgen insensitivity / J. Jaaskelainen // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 352, N 1–2. – P. 4–12.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. World Health Organization Statistical Information System 2009 [Electronic Resource]. – Mode of access : URL: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS09](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS09). – Title from the screen.

Стаття надійшла до редакції журналу 19 липня 2016 р.

## Уміст дигідротестостерону в крові у жінок у постменопаузному періоді залежно від коморбідної патології: цукровий діабет 2-го типу та артеріальна гіпертензія

Т. С. Бутова

Сьогодні доведена активність стероїдогенної функції яєчників у жінок у постменопаузі. Відомо, що однією з найбільш біологічноактивних форм тестостерону в чоловіків і жінок, яка утворюється з тестостерону безпосередньо у клітинах «органів-мішеней», є дигідротестостерон (ДГТ). Тестостерон може провокувати порушення метаболізму глюкози у здорових жінок. Зафіксовано існування взаємозв'язку між високим рівнем вільного тестостерону та частотою виникнення цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Наявність відносної гіперандрогенії може бути дотична до ризику виникнення серцево-судинних захворювань у жінок у постменопаузному періоді. Однак, незважаючи на численні дослідження особливостей впливу андрогенів на жіночий організм, це питання досі не розв'язане.

Досліджували особливості вмісту ДГТ в крові жінок у постменопаузному періоді залежно від коморбідної патології: ЦД 2-го типу й артеріальної гіпертензії (АГ). Обстежено 137 осіб жіночої статі віком 45–60 років. Хворих стратифікували на три групи: 30 хворих на ЦД 2-го типу (1-ша група), 34 хворі з АГ (2-га група), 42 хворих на ЦД 2-го типу та АГ (3-тя група). Контрольна (4-та) група – 31 жінка у постменопаузному періоді без хвороб. У сироватці крові за допомогою імуноферментних методів визначали вміст фолітропіну, ДГТ, а також концентрацію глюкози й глікованого гемоглобіну ( $\text{HbA}_{1c}$ ). У хворих із АГ у постменопаузному періоді спостерігається статистично значуще збільшення концентрації препрандіальної глікемії і вмісту  $\text{HbA}_{1c}$ , ДГТ в крові порівняно з жінками у постменопаузному періоді без хвороб. Приєднання АГ у хворих на ЦД 2-го типу супроводжується більш виразним, статистично значущим збільшенням препрандіальної глікемії та  $\text{HbA}_{1c}$ , а також найбільш статистично значущою дигідротестостеронемією. Між показниками концентрації глюкози,  $\text{HbA}_{1c}$  та ДГТ в крові спостерігається прямий кореляційний зв'язок, що свідчить про пряму позитивну залежність показників концентрації глюкози в крові та  $\text{HbA}_{1c}$  від вмісту ДГТ.

Отже, у хворих із АГ у постменопаузному періоді спостерігається статистично значуще збільшення концентрації ДГТ в крові порівняно з жінками у постменопаузному періоді без хвороб. Водночас у хворих на ЦД 2-го типу, порівняно з пацієнтками з АГ, верифіковано більш виразне зростання вмісту дигідротестостерону в крові. Таким чином, прогнозуючи можливості виникнення цукрового діабету 2-го типу та коморбідної артеріальної гіпертензії, під час обстеження жінок у постменопаузному періоді, слід враховувати рівень дигідротестостерону в сироватці крові.

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

## Content Dihydrotestosterone Levels in Postmenopausal Women According to the Comorbid Disease: Type 2 Diabetes and Hypertension

T. Butova

**Intraduction.** Postmenopausal women - one of the most critical periods in which modern woman spends a third of her life, and therefore the study of this problem is of particular interest. Today is proved the activity of steroidogen-

ic ovarian function in postmenopausal women. It is known that one of the most biologically active forms of testosterone in men and women, which is formed from testosterone directly into the cells "respective authorities target" is dihydrotestosterone (DHT). It is also reported that testosterone may be involved in metabolic disorders glucose in healthy women and about the relationship between high levels of free testosterone incidence of type 2 diabetes mellitus (DM). The presence of the relative hyperandrogenemia may be related to the risk of cardiovascular diseases in postmenopausal women. However, despite the numerous studies of the peculiarities of androgens in the female body, until now this issue has not received its final decision.

**The aim** of the study was to find out the features of the contents of DHT levels in postmenopausal women according to the comorbid diseases DM type 2 and hypertension (HT).

**Materials and methods.** The study involved 137 females aged 45-60 years. Patients were stratified into three groups: 30 patients with type 2 DM (1st group), 34 patients with HT (2nd group), 42 patients with type 2 DM and HT (3rd group). Control group - 31 postmenopausal women without the disease.

In blood serum using ELISA methods were tested follicle-stimulating hormone (FSH), DHT and concentration glucose and glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>).

**Results and discussion.** Found that in patients with HT in postmenopausal was observed a statistically significant increase in the concentration preprandial glycemia and content HbA<sub>1c</sub>, DHT levels compared to women with postmenopausal without the disease. Joining hypertension in patients with type 2 DM accompanied by more pronounced, statistically significant increase of preprandial glycemia and HbA<sub>1c</sub> and most statistically significant DHT. Among indicators of glucose concentration, HbA<sub>1c</sub> DHT levels and there is a direct correlation, indicating a direct positive indicators of glucose dependence concentration in blood and the content HbA<sub>1c</sub>, DHT.

**Conclusions.** In patients with HT in postmenopausal was observed a statistically significant increase in DHT concentrations in the blood compared to women with postmenopausal without the disease. At the same time in patients with type 2 DM, compared to patients with HT verified a clear increase in the content of DHT in the blood. Thus, to forecast the possibility of type 2 DM and comorbid HT during examination in postmenopausal women, should be considered the level of serum DHT.

**Keywords:** postmenopausal period, dihydrotestosterone, type 2 diabetes mellitus, hypertension.