

УДК 616.379-008.64+612.616.31.+612.621.31

*О.В.Корпачева-Зінич***ВІКОВІ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ
КОНЦЕНТРАЦІЇ ТЕСТОСТЕРОН ЕСТРАДІОЛ-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОГО
ГЛОБУЛІНУ У КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2
ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ ТА ІНСУЛІНЕМІЇ**

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України", м. Київ

Резюме. У результаті проведених досліджень у хворих на цукровий діабет типу 2 виявлено відсутність коливань вмісту тестостерон естрадіол-зв'язувального глобуліну (ТЕЗГ) з роками незалежно від статі на відміну від доведених змін у здорових чоловіків та жінок. Крім того, не вдалося встановити статеві відмінності, які характерні для здорових осіб. Аналіз отриманих даних засвідчив наявність негативної асоціації між рівнем тестостерон

естрадіол-зв'язувального глобуліну і масою тіла в обстежуваних обох статей. Продемонстровано негативний взаємозв'язок між концентрацією інсуліну і ТЕЗГ, чого не зафіксовано по відношенню до рівня глікемії.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2, гіперінсулінемія, андрогени, інсулінорезистентність, тестостерон, тестостерон естрадіол-зв'язувальний глобулін.

Вступ. Згідно з прогнозами ООН, до 2050 р. кількість літніх людей буде становити близько 1,5 млрд, що відповідає 14,7 % загальної популяції. Аналогічна тенденція спостерігається і в Україні. Зростання тривалості життя призводить до ефекту "старіння населення" і вимагає впровадження методів, які можуть сприяти підвищенню якості життя відповідної верстви людства. Відомо, що старіння супроводжується зниженням функціонування всіх фізіологічних систем, зокрема ендокринної. Інтерес до проблеми інволюційних гормональних змін та їх безпосереднього зв'язку з таким широко поширеним захворюванням, як цукровий діабет типу 2 (ЦД-2) останніми роками істотно зріс, оскільки зазначена патологія цілком справедливо визнана Всесвітньою організацією охорони здоров'я "неінфекційною епідемією". На особливу увагу заслуговує детальне вивчення і обговорення питань, пов'язаних з можливими механізмами розвитку даного захворювання залежно від вікових гормональних змін [6].

Низкою досліджень встановлено, що ЦД-2 належить до хвороб людей переважно літнього віку. Так, у чоловіків віком 65-75 років захворювання виникає в 15-20 %, а старших за 80 років – у 30-40 % випадків на рік. Доведено, що у хворих на ЦД-2 стан периферичної інсулінорезистентності (ІР) і гіперінсулінемія, яка її супроводжує, розвивається задовго до встановлення діагнозу. Паралельно з цим репродуктивна система організму зазнає цілий ряд вікових гормональних перетворень [10], що мають низку статевих особливостей [7]. У жінок у період постменопаузи спостерігається зниження естрадіолу і підвищення рівня андрогенів, а в чоловіків – помітне зниження останніх та зростання вмісту ТЕЗГ на 49 % порівняно з молодими [12].

Згідно з даними літератури, найбільш чутливою до інсуліну є жирова тканина, тому динаміка її вмісту в організмі може бути одним із клінічних індикаторів ступеня чутливості організму до гормону [10]. Відомо, що зростання кількості хворих на ЦД-2 та випадків гормональних статевих розладів відбувається пропорційно до кількості осіб, що страждають ожирінням [9]. Ризиком для розвитку

ЦД вважається не лише надлишок кількості жирової тканини, а і її розподіл, тобто тип ожиріння. Патогенетично значущим є центральний (абдомінальний) тип розподілу підшкірно-жирової клітковини. Поєднання гіперінсулінемії і ІР при ЦД-2 з віковими порушеннями балансу статевих гормонів викликає ряд питань, які потребують детального вивчення, зокрема взаємовідносин зазначених змін. Особливої актуальності набуває проблема кореляції гіперінсулінемії, як патологічного чинника, який супроводжує ІР, з тестостерон естрадіол-зв'язувальним глобуліном, як інтегральним регулятором балансу статевих гормонів в організмі [4, 11].

Мета дослідження. Дослідити вікові особливості взаємозв'язку концентрації ТЕЗГ із вмістом інсуліну в крові, а також показниками маси тіла та розподілу жиру залежно від статі.

Матеріал і методи. У дослідженні проведено аналіз клінічних і лабораторних даних 491 хворого на ЦД-2 (284 чоловіки і 207 жінок), які лікувались у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології, а також особи, які зверталися до поліклінічного відділення ДУ "Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України".

Обстеження пацієнтів включало аналіз скарг, ретельне вивчення анамнезу захворювання, визначення антропометричних показників та аналіз загальноклінічних і біохімічних показників. Ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою: маса тіла/ріст² (кг/м²). ІМТ 18,5-24,9 кг/м² оцінювався як норма, ІМТ 25,0-29,9 кг/м² – надлишок маси тіла, ІМТ 30,0-34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня, 35,0-39,9 кг/м² – II ступеня, 40,0-44,9 кг/м² – III ступеня. Для з'ясування типу ожиріння розраховували індекс абдомінального ожиріння шляхом визначення співвідношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС). Якщо коефіцієнт становив >0,9 у чоловіків та >0,85 у жінок, ожиріння класифікували як андройдне (абдомінальне).

Показники глікемії натще визначали глюкозооксидазним методом. Як стандарти лабораторних показників глікемічного контролю використовували критерії European Diabetes Policy Group

(1999). Жоден пацієнт не отримував гормональних препаратів.

Забір крові для визначення гормонів (10-15 мл) проводився всім обстежуваним натще. Проби зберігалися при низькій температурі (-20 °С). Вміст загального імунореактивного інсуліну визначали за допомогою наборів “Insulin IRMA kit” (IMMUNOTECH), у яких виключена можливість перехресної реакції з проінсуліном і С-пептидом, а також можливість визначення комплексу інсулін-антитіло.

Рівень ТЕЗГ оцінювали використовуючи радіометричний аналіз (комерційні набори “SHBG IRMA”, IMMUNOTECH).

Для визначення зв'язку між зміною концентрації ТЕЗГ та стадією розвитку ЦД-2 (гіперінсулінемії або інсулінодефіциту) отримані показники розподілили на децилі залежно від інсулінемії.

Статистичний аналіз у кожному децилі здійснювали методом варіаційної статистики, використовуючи стандартні пакети статистичних розрахунків програми Origin 7.5 з визначенням критерію Стьюдента (t) та мінімального (досягнутого) рівня значущості (p). Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$, що свідчило про 95 % вірогідність. Значення показника $0,05 < p < 0,1$ підтверджувало наявність тенденції до вірогідності розходжень значень показників, що порівнювались [1].

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень встановлено, що рівень ТЕЗГ у хворих на ЦД-2 з роками не зазнає суттєвих змін (рисунок).

Тобто, за наявності цукрового діабету типу 2 порушується закономірність, яка характерна для здорових людей – підвищення рівня ТЕЗГ з роками [3]. Як відомо, у здорових жінок виявляються вищі значення ТЕЗГ порівняно з чоловіками [5], проте така статева відмінність в обстежуваних

осіб також не спостерігалась. При цьому концентрації інсуліну і глюкози в пацієнтів знаходилися на одному рівні і статистично не відрізнялися поміж собою в різних вікових групах (табл. 1).

Аналіз одержаних даних виявив закономірний взаємозв'язок між рівнем досліджуваного глобуліну в крові і масою тіла. Так, у жінок і чоловіків встановлено негативну асоціацію між ІМТ і рівнем ТЕЗГ, яка підтверджувалася проведеним статистичним аналізом (табл. 2).

Водночас розподіл жиру (ОТ/ОС) не впливав на вміст ТЕЗГ у жінок і чоловіків (табл. 3).

Для визначення зв'язку між зміною концентрації ТЕЗГ та стадією розвитку ЦД-2 (гіперінсулінемії або інсулінодефіциту) одержані показники розподілили на децилі залежно від рівня інсуліну. Подальший аналіз довів, що між вмістом останнього та ТЕЗГ у крові хворих на ЦД-2 існує статистично достовірний негативний взаємозв'язок (табл. 4).

При цьому зниження рівня глобуліну пов'язане саме з інсулінемією, а не концентрацією глюкози в крові, яка не впливала на досліджувані показники (табл. 5).

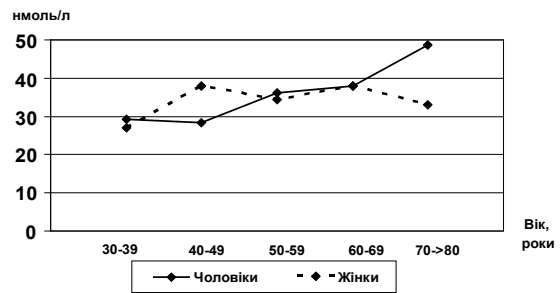


Рис. Зміни концентрації тестостерон естрадіол-зв'язувального глобуліну у хворих на ЦД-2 залежно від статі та віку

Таблиця 1

Вплив віку та статі на гормонально-метаболічні та антропометричні показники у хворих на цукровий діабет типу 2 (M±m)

Стать	Вік	Досліджувані показники				
		Глюкоза, ммоль/л	ОТ/ОС	ІМТ, кг/м ²	Інсулін, мкОд/мл	ТЕЗГ, нмоль/л
Чоловіки	30-39 (n=11)	8,07±0,78	0,98±0,03	30,91±1,66	8,17±1,99	29,21±6,81
	40-49 (n=56)	10,36±0,59	0,98±0,01	30,34±0,78	11,53±1,16	28,39±2,29
	50-59 (n=99)	9,64±0,38	0,98±0,01	31,89±0,74	12,26±1,01	36,10±2,64
	60-69 (n=74)	8,91±0,38	0,99±0,01	30,70±1,23	10,52±1,19	37,84±3,98
	70->80 (n=14)	8,38±0,71	0,97±0,02	27,62±1,31	7,64±1,58	48,65±9,57
Жінки	30-39 (n=8)	10,94±1,83	0,89±0,02	30,98±3,19	13,02±2,82	26,95±2,88
	40-49 (n=31)	8,56±0,77	0,88±0,01	34,95±1,48	13,81±2,47	37,92±6,65
	50-59 (n=67)	9,93±0,43	0,90±0,02	32,44±0,91	12,31±1,18	34,42±2,06
	60-69 (n=70)	9,33±0,49	0,91±0,01	30,89±0,68	11,31±1,23	37,93±3,05
	70->80 (n=21)	9,63±0,81	0,93±0,02	30,08±0,77	14,55±2,32	33,01±4,15

Таблиця 2

Зміни концентрації ТЕЗГ у крові хворих на ЦД-2 залежно від маси тіла і статі (M±m)

Досліджувані групи	Концентрація ТЕЗГ (нмоль/л) у децілях ІМТ (кг/м ²)									
	Д 1	Д 2	Д 3	Д 4	Д 5	Д 6	Д 7	Д 8	Д 9	Д 10
Чоловіки (n=166)	18,7-25,2	25,2-26,5	26,5-28,0	28,0-29,0	29,0-30,05	30,1-31,3	31,4-32,1	32,2-33,3	33,9-36,3	36,7-54,3
	46,26±4,81 p≤0,001	38,17±4,91 p≤0,05	30,82±3,90	46,19±10,34	37,67±6,53	34,26±5,14	31,79±3,12	44,04±8,93	30,13±3,71	25,25±2,26
Жінки (n=124)	19,0-24,4	24,5-27,5	27,7-28,3	28,5-29,8	29,8-31,0	31,1-32,0	32,0-34,0	34,5-36,2	36,4-38,9	39,1-55,0
	45,82±6,12 p≤0,01	36,85±5,33	26,68±3,85	36,17±4,27	54,18±9,48	29,13±2,76	39,29±5,59	23,90±2,23	26,61±2,53	28,76±3,16

Примітка. p – достовірність різниці показників у нижньому децілі порівняно з такими у верхньому

Таблиця 3

Вміст ТЕЗГ у крові хворих на ЦД-2 залежно від абдомінального розподілу жиру і статі (M±m)

Досліджувані групи	Концентрація ТЕЗГ(нмоль/л) у децілях ОТ/ОС									
	Д 1	Д 2	Д 3	Д 4	Д 5	Д 6	Д 7	Д 8	Д 9	Д 10
Чоловіки (n=166)	0,83-0,9	0,91-0,93	0,93-0,95	0,95-0,97	0,98-0,99	0,99-1,0	1,01-1,02	1,02-1,04	1,04-1,07	1,07-1,13
	45,23±5,62	44,56±12,72	24,75±3,01	45,64±5,34	40,87±6,62	40,40±8,23	38,52±6,52	35,32±3,01	25,45±2,68	32,80±5,50
Жінки (n=124)	0,62-0,82	0,82-0,85	0,85-0,87	0,87-0,88	0,88-0,89	0,89-0,91	0,91-0,94	0,94-0,96	0,96-1,0	1,0-1,74
	39,81±7,74	40,02±5,05	33,75±1,74	38,73±5,51	29,34±5,18	31,03±3,37	30,26±2,62	29,96±4,61	30,58±3,71	25,44±3,04

Таблиця 4

Особливості впливу інсулінемії на концентрацію ТЕЗГ у хворих на ЦД-2 (M±m)

Досліджувані показники	Децілі інсуліну									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	ЧОЛОВІКИ									
Інсулін, мкОд/мл	0,35-2,48	2,49-4,22	4,33-5,61	5,73-7,18	7,25-8,41	8,44-10,78	10,81-12,92	12,94-16,18	16,24-21,79	21,80-77,3
ТЕЗГ, нмоль/л	45,46±5,03 p≤0,001	48,35±5,02 p≤0,001	39,38±7,98 p≤0,05	34,05±3,85 p≤0,01	35,14±3,67 p≤0,001	36,57±6,13 p≤0,05	36,31±4,54 p≤0,01	33,10±5,82 p≤0,05	25,34±2,26	21,08±1,73
	ЖІНКИ									
Інсулін, мкОд/мл	0,45-3,18	3,19-4,82	4,87-6,03	6,44-7,77	7,80-9,83	9,91-11,43	11,55-12,2	13,10-17,39	17,44-25,30	27,04-75,58
ТЕЗГ, нмоль/л	50,43±5,10 p≤0,001	48,22±8,34 p≤0,001	45,94±5,61 p≤0,001	32,37±2,28 p≤0,001	33,16±4,06 p≤0,01	32,83±4,21 p≤0,01	33,80±3,03 p≤0,001	30,11±3,74 p≤0,01	22,81±1,38	20,32±2,02

Примітка. p – достовірність різниці показників у нижньому децілі порівняно з такими у верхньому

Висновок

Враховуючи, що концентрація тестостерон естрадіол-зв'язувального глобуліну має негативний взаємозв'язок із рівнем інсуліну, а також те, що останній корелює з масою жиру [2], можна припустити, що саме інсулінемія відповідальна за ті зміни, які виявлено в проведених дослідженнях.

Перспективи подальших досліджень.

Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо проведення моніторингу андрогенного статусу, зокрема вмісту тестостерон естрадіол-зв'язувального глобуліну, з метою застосування комплексних підходів у лікуванні метаболічних порушень при цукровому діабеті на тлі інволюційних змін в організмі.

Література

1. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 303 с.
2. Akin F. Relationship between insulin and sex hormone-binding globulin levels during weight loss in obese women / F. Akin, M. Bastemir, B. Kaptanoglu // *Ann. Nutr. Metab.* – 2007. – Vol. 51, № 6. – P. 557-562.
3. Caldwell J.D. Sex hormone binding globulin and aging / J.D. Caldwell, G.F. Jirikowski // *Horm. Metab. Res.* – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 173-182.
4. Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men: the Health in Men Study / S.A. Chubb, Z. Hyde, O.P. Almeida [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, № 6. – P. 785-792.
5. Associations among sex hormone binding globulin concentrations and characteristics of the metabolic syndrome in obese women / A.S. Cikim, N. Ozbey, E. Sencer [et al.] // *Diabetes Nutr. Metab.* – 2004. – Vol. 17, № 5. – P. 290-295.
6. Association of endogenous sex hormones with diabetes and impaired fasting glucose in men: multiethnic study of atherosclerosis / L.A. Colangelo, P. Ouyang, K. Liu [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, № 6. – P. 1049-1051.
7. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / E.L. Ding, Y. Song, V.S. Malik [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, № 11. – P. 1288-1299.
8. Haffner S.M. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation / S.M. Haffner // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2000. – Vol. 24, Suppl 2. – P. S56-58.
9. Plasma levels of sex hormone-binding globulin, corticosteroid-binding globulin and cortisol in overweight subjects who develop impaired fasting glucose: a 3-year prospective study / J.G. Lewis, B.I. Shand, C.M. Frampton [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 255-259.
10. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men / B.A. Mohr, S. Bhasin, V. Kupelian [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 548-555.
11. Nestler J.E. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes / J.E. Nestler // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 27. – P. 2676-2677.
12. Stefan N. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes / N. Stefan, F. Schick, H.U. Haring // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 27. – P. 2675-2676.

**ВОЗРАСТНЫЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ
КОНЦЕНТРАЦИИ ТЕСТОСТЕРОН ЭСТРАДИОЛ- СВЯЗЫВАЮЩЕГО ГЛОБУЛИНА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПОЛА И СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

О.В.Корпачева-Зинич

Резюме. В результате проведенных исследований у больных сахарным диабетом типа 2 обнаружено отсутствие колебаний содержания тестостерон эстрадиол-связывающего глобулина с возрастом независимо от пола в отличие от доказанных изменений у здоровых мужчин и женщин. Кроме того, не удалось установить половые отличия характерные для здоровых лиц. Анализ полученных данных засвидетельствовал наличие негативной ассоциации между уровнем ТЭСГ и массой тела у обследуемых обоих полов. Продемонстрирована негативная взаимосвязь между содержанием инсулина, чего не зафиксировано по отношению к уровню глюкозы.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, гиперинсулинемия, андрогены, инсулинорезистентность, тестостерон, тестостерон эстрадиол- связывающий глобулин.

**AGE-DEPENDENT AND ANTHROPOMETRIC FEATURES OF A CHANGE IN THE
CONCENTRATION OF THE BLOOD TESTOSTERONE ESTRADIOL-BINDING GLOBULIN
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, DEPENDING ON SEX AND INSULINEMIA**

O.V.Korpacheva-Zinych

Abstract. As a result of researches carried out in patients with type 2 diabetes mellitus the absence of fluctuations of the content of testosterone estradiol-binding globulin (TEBG) has been revealed with the lapse of years, regardless of sex in contrast to changes proved in healthy men and women. In addition, we have not succeeded to established age-specific distinctions that are characteristic of healthy persons. An analysis of the obtained findings has confirmed the absence of a negative association between the level of the TEBG and the body weight in the examinees of both genders. A negative interrelation between the concentrations of insulin and TEBG has been demonstrated and which is not the case in relation to the level of glycemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hyperinsulinemia, insulin resistance, androgens, testosterone, estradiol-binding globulin.

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Ukraine's AMS (Kyiv)

Рецензент – доц. Н.В.Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P. 47-50

Надійшла до редакції 19.05.2010 року