

29. Nadaud S., Bonnardeaux A., Lathrop M., Soubrier F. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1994. — Vol. 198. — P. 1027—1033.
30. Nishiuma S., Kario K., Kayaba K. et al. // J. Hypertens. — 1995. — Vol. 13. — P. 717—722.
31. Oren I., Brook J. G., Gershoni-Baruch R. et al. // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 145. — P. 267—271.
32. Palmer R. M. J., Ferrige A. G., Moncada S. // Nature. — 1987. — Vol. 327. — P. 524—526.
33. Palmer R. M., Rees D. D., Ashton D. S., Moncada S. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1988. — Vol. 153. — P. 1251—1256.
34. Pfohl M., Koch M., Prescod S. et al. // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 1318—1325.
35. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. // J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 86. — P. 1343—1346.
36. Roff D. A., Bentzen P. // Mol. Biol. Evol. — 1989. — Vol. 6. — P. 539—545.
37. Thomson G. // Theor. Popul. Biol. — 1981. — Vol. 20. — P. 168.
38. Tiret L., Bonnardeaux A., Poirier O. et al. // Lancet. — 1994. — Vol. 344. — P. 910—913.
39. Tsukada T., Yokoyama K., Arai T. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1998. — Vol. 245. — P. 190—193.
40. Van Geel P. P., Pinto Y. M., Buikema H., van Gilst W. H. // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — P. 13—17.
41. Wang X. L., Sim A. S., Badenhop R. F. et al. // Nature Med. — 1996. — Vol. 2. — P. 41—45.
42. Wang X. L., Mahaney M. C., Sim A. S. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — Vol. 17. — P. 3147—3153.
43. Williams R. R., Hunt S. C., Hasstedt S. J. // J. Hypertens. — 1989. — Vol. 7. — P. 8—13.
44. Zedda N., Onni S., Angius A. et al. // Cardiologia. — 1997. — Vol. 42. — P. 281—285.

Поступила 28.03.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.379-008.64-07:616.154:577.175.62-055.1

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация, С. Ю. Калинин, Т. Н. Тодуа, Н. М. Малышева

МЕТАБОЛИЗМ АНДРОГЕНОВ У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Целью работы являлось изучение метаболизма и содержания в периферической крови основных андрогенов надпочечников (дегидроэпиандростерона и его сульфатной формы) и гонад (тестостерона) у мужчин различных возрастных групп в условиях инсулинотерапии. Обследовано 35 мужчин, больных сахарным диабетом типа 1 в возрасте 15—52 лет и 34 паритетных по возрасту здоровых мужчин контрольной группы. Результаты работы показали, что у больных сахарным диабетом содержание дегидроэпиандростерона и дегидроэпи-андростерона-сульфата в периферической крови снижено по сравнению со здоровыми мужчинами аналогичного возраста. Выраженные различия регистрируются в молодом возрасте 15—45 лет. Одновременно у обследованных пациентов наблюдаются более высокие показатели содержания кортизола. Разнонаправленные изменения в уровнях надпочечниковых андрогенов и кортизола вызывают резкое нарушение баланса данных гормонов в организме больных сахарным диабетом типа 1.

У 28 из 35 обследованных пациентов в условиях инсулинотерапии содержание тестостерона поддерживалось на нормальном уровне, в среднем $20,6 \pm 1,2$ нмоль/л. У 7 пациентов с более высокими показателями гликемии среднее содержание тестостерона не превышало $6,3 \pm 1,1$ нмоль/л. Следует полагать, что у больных сахарным диабетом в условиях инсулинотерапии при поддержании хорошего метаболического контроля сохраняется нормальный уровень тестостерона в отличие от надпочечниковых андрогенов, содержание которых снижается.

The purpose of this work was to study metabolism and peripheral blood content of the main adrenal and gonadal androgens (dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate and testosterone, respectively) in men of different age treated by insulin. Thirty-five diabetics type 1 aged 15–52 years and 34 age-matched healthy controls were examined. The levels of DHEA and DHEA sulfate in the peripheral blood were decreased in the diabetics in comparison with healthy men, the differences being the most pronounced at the age of 15–45 years. In parallel with this, hydrocortisone levels were increased in the patients. Opposite changes in the levels of adrenal androgens and hydrocortisone cause a drastic shift in these hormones balance in the patients with type I diabetes.

The content of testosterone was normal (20.6 ± 1.2 nmol/liter) in 28 of 35 patients during insulin therapy, while in 7 with higher glycemia values the mean testosterone content was no higher than 6.3 ± 1.1 nmol/liter. Presumably, the content of testosterone remains normal in diabetics during insulin therapy in the presence of adequate metabolic control, while the content of adrenal androgens decreases.

Данные последних лет указывают на возможное участие инсулина в многофакторной системе регуляции секреции андрогенов надпочечниками и семенниками [5, 13]. В большинстве клинических наблюдений отмечается выраженная тенденция к снижению уровня тестостерона у больных сахарным диабетом (СД) [7, 11].

На модели стрептозотоцинового диабета у крыс обнаружено снижение концентрации тестостерона в периферической крови, уменьшение в клетках Лейдига количества рецепторов к лютеинизиру-

ющему гормону (ЛГ) и снижение способности к синтезу тестостерона. При введении данным животным экзогенного инсулина наблюдалась активация в клетках Лейдига 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и как следствие увеличение секреции тестостерона. При этом количество рецепторов к ЛГ достигало нормального уровня [1, 3, 9].

В то же время вопрос о состоянии секреции надпочечниковых андрогенов у больных СД остается открытым. Как хорошо известно, с возрастным снижением секреции дегидроэпиандростерона

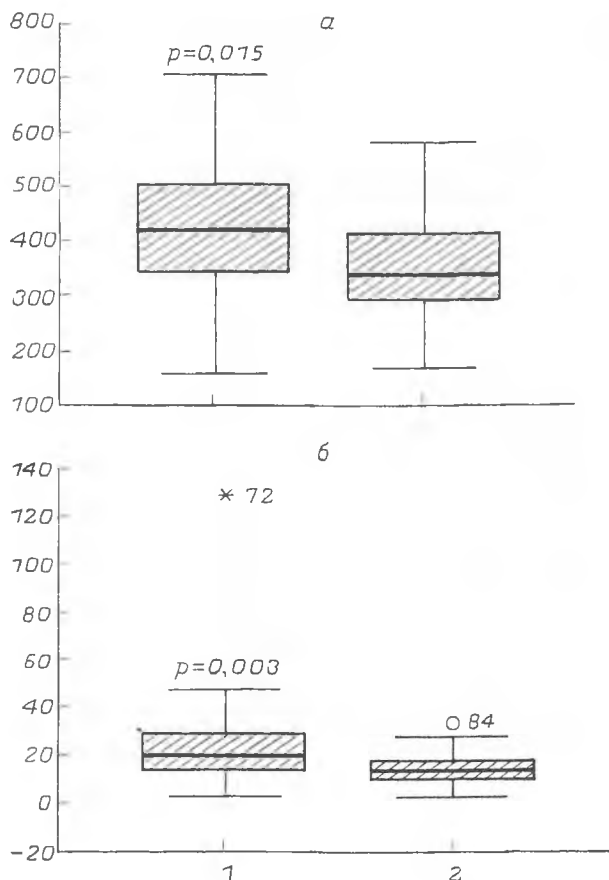


Рис. 3. Содержание (в нмоль/л) кортизола в периферической крови (а) и отношение уровня кортизола к ДГЭА (б) (медиана, 25–75% процентилей) у больных СД типа 1 и здоровых мужчин.

У пациентов контрольной группы, как и следовало ожидать, содержание ДГЭА и ДГЭА-С находилось в достоверной обратной зависимости от возраста мужчин ($r_{\text{ДГЭА}} = -0,61$, $p = 0,038$; $r_{\text{ДГЭА-С}} = -0,52$, $p = 0,040$ соответственно). У пациентов с СД типа 1 эта зависимость нарушалась ($r_{\text{ДГЭА}} = -0,25$, $p = 0,262$; $r_{\text{ДГЭА-С}} = -0,11$, $p = 0,852$).

У этих же пациентов с СД типа 1 также наблюдалось повышение уровня кортизола по сравнению с контролем (рис. 3). Высокий уровень кортизола в сочетании с пониженными величинами ДГЭА обуславливал значительное повышение отношения кортизол/ДГЭА (см. рис. 3).

У пациентов с СД типа 1 отсутствовали также достоверные связи между уровнем надпочечниковых андрогенов и продолжительностью заболевания ($r_{\text{ДГЭА}} = -0,085$, $p = 0,646$; $r_{\text{ДГЭА-С}} = -0,038$, $p = 0,837$), дозой инсулина ($r_{\text{ДГЭА}} = 0,311$, $p = 0,114$; $r_{\text{ДГЭА-С}} = 0,132$, $p = 0,508$) и уровнем гликемии ($r_{\text{ДГЭА}} = -0,362$, $p = 0,062$; $r_{\text{ДГЭА-С}} = -0,260$, $p = 0,190$). В то же время наблюдалась тесная прямая зависимость между уровнем ДГЭА и тестостероном ($r = 0,612$, $p = 0,0009$). У 7 из 35 пациентов с СД типа 1 уровень тестостерона был ниже 10 нмоль/л и составлял в среднем $6,3 \pm 112$ нмоль/л. У 28 пациентов уровень тестостерона достигал $20,6 \pm 1,2$ нмоль/л ($p < 0,001$). У пациентов с низ-

ким уровнем тестостерона наблюдались более высокие показатели уровней гликемии (см. таблицу).

У 1 пациента (Ч. Е., 23 лет) впервые был поставлен диагноз СД типа 1, и до начала терапии инсулином содержание тестостерона у него составляло 3,5 нмоль/л. Через 2 мес после начала инсулинотерапии уровень тестостерона повысился до 8 нмоль/л.

У пациентов с низким уровнем тестостерона регистрировался и низкий уровень надпочечниковых андрогенов. В содержании ЛГ достоверных различий не наблюдалось. Уровень ФСГ в подгруппе с низким уровнем тестостерона в среднем превышал пределы нормальных (1,2–5 ЕД/л) значений (см. таблицу).

В целом по группе содержание тестостерона не коррелировало с возрастом пациентов ($r = -0,119$; $p = 0,506$), продолжительностью диабета ($r = -0,069$; $p = 0,710$). В то же время уровень тестостерона находился в прямой зависимости от дозы инсулина ($r = 0,435$; $p = 0,026$) и в обратной зависимости от уровня гликемии ($r = -0,478$; $p = -0,013$).

Таким образом, полученные результаты показали, что у пациентов с СД типа 1 снижение уровня надпочечниковых андрогенов ДГЭА и ДГЭА-С опережает возрастную динамику гормонов, что согласуется с данными других авторов [10, 21]. Действие инсулина на уровень ДГЭА и ДГЭА-С может быть опосредовано как его влиянием на ферментные системы стероидогенеза в надпочечниках, в частности 17-20-десмолазы, так и увеличением скорости его метаболического клиренса [10, 12, 14]. Вопрос о специфичности данного процесса остается открытым, поскольку аналогичная тенденция характерна для многих хронических заболеваний [2, 18].

В отличие от большинства предшествующих работ [11] наши результаты показали, что при хорошем метаболическом контроле у пациентов с СД типа 1 уровень тестостерона поддерживается на достаточно высоком уровне.

Как известно, у женщин с поликистозом яичников и высоким уровнем инсулина вследствие инсулиновой резистентности развивается гиперандрогения. Установлена прямая корреляция между уровнем инсулина и уровнем тестостерона. При снижении продукции инсулина снижается и уровень тестостерона, а емкость специфического свя-

Сравнительная характеристика пациентов с СД типа 1 с низким и нормальным содержанием тестостерона

Показатель	Нормальный уровень тестостерона	Низкий уровень тестостерона	<i>p</i>
Возраст, годы	$32,8 \pm 2,0$	$36,7 \pm 8,5$	0,284
Длительность заболевания, годы	$10,6 \pm 1,8$	$12,7 \pm 5,1$	0,795
Доза инсулина, ЕД/сут	$37,8 \pm 1,5$	$29,3 \pm 1,3$	0,032
Гликемия, ммоль/л	$8,8 \pm 0,3$	$14,8 \pm 2,4$	0,024
Тестостерон, нмоль/л	$20,6 \pm 1,2$	$6,3 \pm 1,1$	<0,001
ДГЭА, нмоль/л	$25,9 \pm 2,0$	$9,1 \pm 0,9$	<0,001
ДГЭА-С, нмоль/л	3388 ± 270	1681 ± 390	0,005
ЛГ, ЕД/л	$2,9 \pm 0,9$	$5,0 \pm 2,7$	0,321
ФСГ, ЕД/л	$2,0 \pm 0,3$	$5,9 \pm 4,2$	0,917
Кортизол, нмоль/л	432 ± 34	360 ± 67	0,148
Кортизол/ДГЭА	21	9,1	0,011

зывающего белка увеличивается [13, 17]. Эти результаты свидетельствуют о возможной роли инсулина в регуляции биосинтеза стероидов в яичниках. Очевидно, аналогичное влияние инсулин оказывает и на синтез стероидов в семенниках. Возможно, одним из механизмов действия инсулина является усиление действия ЛГ на соответствующие ферментные системы стероидогенеза. Сравнительно недавно получены данные, подтверждающие изложенную выше гипотезу [16]. Были обследованы взрослые мужчины с нормальной и избыточной массой тела. Обнаружена обратная зависимость между уровнем инсулина, тестостерона и СССГ. Подавление продукции инсулина диазоксидом у мужчин как с ожирением, так и с нормальной массой тела вызывает снижение уровня тестостерона и увеличение емкости СССГ. Авторы исключают прямое действие ингибитора на стероидогенез. Они допускают, что выявленное влияние диазоксидов на тестостерон может быть частично опосредовано выбросом катехоламинов, так как известно активирующее действие данного препарата на катехоламины, которые, как известно, могут влиять на метаболизм тестостерона [22]. Данные об ингибирующем влиянии инсулина на синтез специфического транспортного белка — СССГ имеют принципиальное значение для оценки состояния метаболизма тестостерона в условиях недостатка или избытка инсулина [4, 6]. Связывающая емкость транспортного белка имеет непосредственное отношение к поддержанию физиологического уровня биологически активного, т. е. свободного тестостерона. Кроме этого, не исключено, что инсулин может действовать непосредственно на уровне семенников, модулируя активность ферментных систем стероидогенеза с включением инозитолфосфатидного механизма [15].

Важно отметить, что нарушение баланса в содержании кортизола и ДГЭА является неблагоприятным фактором для иммунной системы больных диабетом. Группа авторов из США также зафиксировали повышенный уровень кортизола у больных СД и доказали его патогенетическую роль в развитии аутоиммунных процессов в почках [20].

Выводы

1. Продукция надпочечниковых андрогенов у пациентов с СД типа 1 снижается. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у пациентов в возрасте 15–45 лет.

2. У больных СД типа 1 наблюдается повышение содержания кортизола и снижение уровня надпочечниковых андрогенов.

3. При компенсированном СД типа 1 содержание тестостерона поддерживается на нормальном

уровне. При этом содержание тестостерона положительно коррелирует с дозой инсулина и отрицательно — с показателями гликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adashi E. Y., Fabrics C., Hsueh A. J. W. // *Biol. Reprod.* — 1982. — Vol. 26. — P. 270–280.
2. Barrett-Connor E., Khaw K. T., Yen S. S. // *New Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 315. — P. 1519–1524.
3. Charreau E. H., Calvo J. C., Tesone M. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1978. — Vol. 253. — P. 2504–2506.
4. Christensen L., Hagen C., Henrisken J. E., Haug E. // *Dan. Med. Bull.* — 1997. — Vol. 44, N 5. — P. 547–550.
5. Ebeling P., Stenman U. H., Seppala M., Koivisto V. A. // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 43, N 5. — P. 601–607.
6. Falkner B., Sherif K., Sumner A., Kushner H. // *Metabolism.* — 1999. — Vol. 48, N 1. — P. 107–112.
7. Fushimi H., Horie H., Inouee T. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 1999. — Vol. 6. — P. 297–301.
8. Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Vorontsov B. I. et al. // *Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids.* — Czombachey, 1993. — P. 407–426.
9. Lopez Blanco F., Fanjul L. F., Ruiz de Galarreta C. M. // *Endocrinology.* — 1989. — Vol. 109. — P. 1248–1253.
10. Loviselli A., Pisanu P., Cossu E. // *Minerva Endocrinol.* — 1994. — Vol. 19, N 3. — P. 113–119.
11. Morley J. E. // *Diabet. Rev.* — 1998. — Vol. 6, N 1. — P. 6–15.
12. Nestler J. E., Kahwash Z. // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 94. — P. 1484–1489.
13. Nestler J. E., Barlaschini C. O., Matt D. W. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — Vol. 68. — P. 1027–1032.
14. Nestler J. E., Usiskin K. S., Bartaschini C. O. et al. // *Ibid.* — 1989. — Vol. 69. — P. 1040–1046.
15. Nestler J. E. // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 9, N 2–4. — P. 197–204.
16. Pasquali R., Casimirri F., De Lasio R. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 80. — P. 654–658.
17. Poretsky L. // *Endocr. Rev.* — 1991. — Vol. 12. — P. 3–12.
18. Sonka J., Vitokova M., Gregorova I. et al. // *Endocrinologie.* — 1973. — Vol. 62. — P. 61–68.
19. Sufi S. B., Donaldson A., Jeffcote S. L. // *WHO. Matched Reagent Programme Method Manual.* — 16-th Ed. — London, 1992. — P. 16–84.
20. Walser M., Hill S. // *Am. J. Kidney Dis.* — 1997. — Vol. 29, N 4. — P. 503–513.
21. Yamauchi A., Takei I., Kasuga A. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1966. — Vol. 135. — P. 101–104.
22. Zarady Z., Viktora J., Wolff F. V. // *Metabolism.* — 1966. — Vol. 15. — P. 257–261.

Поступила 19.05.2000