

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНСУЛІНЕМІЇ ТА АНДРОГЕННОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

Корпачева-Зінич О. В., Халангот М. Д.

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

На сьогодні чітко визначено, що цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) є одним із провідних чинників ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) і інфаркту міокарда (ІМ). Встановлено, що 80% всіх випадків смерті серед осіб, хворих на діабет, зумовлені серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), а тривалість життя при цьому залежить від часу їх маніфестації. Якщо порівняти рівень летальності від ССЗ у загальній популяції і серед хворих на ЦД-2, то у останніх він у декілька разів вищий.

Результати багатьох досліджень продемонстрували, що високий вміст гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові позитивно корелює з рівнем захворюваності, а також ймовірністю ускладнень і смерті від серцево-судинної патології [6, 7, 18, 33, 34]. Так, проспективне дослідження пацієнтів з ІХС показало, що рівень смертності від серцевої недостатності був вищим у хворих з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ). Серед 587 обстежених з підвищеним ризиком ураження коронарних артерій за 4 роки спостереження померло 3,8% осіб поміж пацієнтів з вмістом ГЦ в плазмі крові < 9 мкмоль/л, тоді як при значенні останнього ≥ 15 мкмоль/л — 24,4%. Показник відносної смертності у пацієнтів із вмістом ГЦ від 9,0 до 14,9 мкмоль/л становив 1,9; від 15,0 до 19,9 мкмоль/л — 2,8; при концентрації ГЦ > 20,0 мкмоль/л — 4,5 [37]. Перевищення рівня ГЦ лише на 12% від норми супроводжується потрійним збільшенням ризику серцевого нападу.

На підґрунті епідеміологічних досліджень зв'язку між вмістом ГЦ і кардіоваскулярною смертністю запропоновано вважати безпечними концентрації, які нижчі за 10 мкмоль/л [20, 50]. Так, згідно з даними D. W. Jacobsen (1998), рівень ГЦ, менший за 10 мкмоль/л, вважається нормальним, 10–15 мкмоль/л — субнормальним; 15–25 мкмоль/л — легкою, 25–50 мкмоль/л — середньою, понад 50 мкмоль/л — важкою формою ГГЦ.

Відомо, що продуктом перетворення метіоніну, однієї з восьми незамінних амінокислот є саме гомоцистеїн, з якого надалі може утворюватися інша амінокислота — цистеїн, що не належить до числа незамінних амінокислот. Надлишок ГЦ, що накопичується в організмі, може зворотно перетворюватися на метіонін [3]. Встановлено підвищення вмісту ГЦ в плазмі крові у пацієнтів з патологією коронарних артерій після перорального прийому метіоніну [6]. Отже, визначення толерантності до останнього використовують для оцінки схильності до ГГЦ. Кофакторами ферментів метаболічних шляхів метіоніну в організмі виступають вітаміни, найважливішими з яких є фолієва кислота, піридоксин, ціанокобаламін і рибофлавін [6].

Гомоцистеїн має виражену токсичну дію на клітини, зокрема внутрішньої поверхні судин [60]. Водночас, для захисту тканин в організмі існують спеціальні механізми його виведення, у разі порушення яких ГЦ починає накопичуватися в крові і негативно

впливати як на стінку судин, так і на систему згортання крові, створюючи умови для атеросклеротичних змін у судинах і підвищення тромбоутворення. Збільшення концентрації ГЦ понад 22 мкмоль/л пов'язане з чотирикратним підвищенням ризику виникнення тромбозу глибоких вен [52, 55].

Помірна ГГЦ у віці до 40 років, зазвичай має безсимптомний перебіг, а виявлення подальшого підвищення концентрації в плазмі крові вдається далеко не завжди, незважаючи на те, що початкові зміни в коронарних і мозкових артеріях вже відбуваються. Одержані дані дали підстави припустити, що зростання рівня ГЦ є не причиною, а наслідком патологічних змін у коронарних артеріях.

Низкою досліджень встановлено, що вміст ГЦ у плазмі крові вищий у хворих на ЦД-2 порівняно з контрольною групою здорових людей ($9,2 \pm 4,5$ проти $7,7 \pm 2,0$ мкмоль/л, $p < 0,01$) [14, 35]. Інші дослідники такої різниці не зафіксували [1]. Проте, існують докази, що ГГЦ у хворих на ЦД-2 достовірно збільшує ризик розвитку ССЗ у 1,6 рази порівняно із здоровою когортою та особами зі зниженою толерантністю до глюкози [27].

Згідно з даними літератури, поєднання цукрового діабету і ГГЦ частіше призводить до таких судинних ускладнень, як нефропатія, ретинопатія, захворювання периферичних судин та ін. [8, 11, 47]. Вважають, що ураження судин, властиве для ГГЦ на тлі цукрового діабету, є наслідком оксидативного стресу і характеризується дисфункцією і посиленням проліферації гладком'язових клітин. При цьому ГЦ також може взаємодіяти з недоокисленими продуктами гліколізу, що спричинює пошкодження ендотеліальних клітин, прискорюючи виникнення судинних захворювань [19, 55].

Встановлення зв'язку ГГЦ з ССЗ при цукровому діабеті стало поштовхом до розширення досліджень з вивчення механізмів його участі у розвитку даної патології. Деякі дослідники припускали, що однією з причин підвищення ГЦ при цукровому діабеті є гіперглікемія, яка сприяє втраті організмом вітамінів групи В.

У наших попередніх дослідженнях вста-

новлено, що у пацієнтів, які хворіють на ЦД-2 і серцево-судинну патологію одночасно, вміст ГЦ нижчий, ніж у тих, у яких діагностовано лише серцево-судинне захворювання [5]. Отримані результати підтверджуються даними проспективного дослідження, проведеного серед 350 обстежених з верифікованою за допомогою коронарографії серцево-судинною патологією, стратифікованих у групи за ознакою високого і менш високого рівнів ГЦ, в якому всі хворі на цукровий діабет потрапили в останню групу [25]. Висловлено припущення, що у хворих на цукровий діабет ГЦ може справляти атерогенну дію в менших концентраціях, ніж це відбувається за відсутності захворювання, через те, що гіперглікемія підсилює його ушкоджуючу дію.

Цікавий той факт, що існують статеві особливості обміну ГЦ. Показано, що у віці 40–42 років його середній рівень у чоловіків становить майже 11 мкмоль/л, у жінок — 9 мкмоль/л, причому протягом життя ці показники збільшуються на 3–5 мкмоль/л у представників обох статей [36, 48]. Існує думка, що нижчий рівень ГЦ у жінок порівняно з чоловіками обумовлений частково відмінностями у харчуванні (вважається, що жінки частіше дотримуються здорового раціону і режиму харчування). Крім того, зафіксовано підвищення концентрації ГЦ у курців і осіб, які страждають на хронічний алкоголізм [3, 6]. У останніх його вміст майже вдвічі вищий, ніж у непитущих, внаслідок чого знижується вміст вітаміну В₆ в плазмі крові і фолатів в еритроцитах, що, мабуть, і призводить до ГГЦ. Етанол також інгібує активність метіонінсинтази у печінці, тим самим сприяючи зростанню концентрації ГЦ в плазмі крові [26]. До наведених даних слід додати, що у людей, які вживають більше шести чашок міцної кави на день, концентрація ГЦ в плазмі крові на 2–3 мкмоль/л вища, ніж при вживанні інших напоїв.

Окрім того, статеві відмінності відмічено при вивченні взаємозв'язку між вмістом вітамінів, які беруть участь в обміні ГЦ, і розвитком судинних ускладнень. Одержано суперечливі дані, проте достеменно встановлено, що помірно виражена обернена зале-

жність між розвитком коронарного атеросклерозу і вмістом у крові фолатів і вітамінів В₆ і В₁₂ виявляється тільки у жінок.

Про наявність статевих особливостей обміну ГЦ засвідчують також результати проспективного дослідження 15 792 осіб віком від 45 до 64 років, згідно з якими зв'язок між вмістом у плазмі крові ГЦ і розвитком патології коронарних артерій виявлено тільки у жінок. У чоловіків таку закономірність підтвердити не вдалося [22].

На сьогодні привабливою вбачається гіпотеза, що нижчий рівень ГЦ у жінок порівняно з чоловіками пов'язаний з гормональними відмінностями [15, 45, 59]. Така думка ґрунтується на факті існування достовірної негативної кореляції між концентрацією естрадіолу і ГЦ у жінок в постменопаузі. Рядом дослідників продемонстровано, що до початку менопаузи ризик розвитку ССЗ незначний, але має зв'язок з рівнем ГЦ в плазмі крові [30, 32]. Також доведено існування взаємозв'язку між поліморфізмом гена рецептора естрогенів і підвищеним рівнем ГЦ у здорових жінок [41].

З літературних джерел відомо про здатність андрогенів підвищувати концентрацію ГЦ [36, 57]. Так, у транссексуалів за необхідності призначення андрогенів спостерігається підвищення рівня ГЦ, а за призначення естрогенів — його зниження [24].

При призначенні жінкам гормональної замісної терапії естрогенами також встановлено зниження рівня ГЦ у плазмі крові [10, 12, 43, 46]. Аналогічні зміни зафіксовані і у чоловіків [38, 57].

Враховуючи, що результати досліджень з вивчення кореляції між рівнем ГЦ і чутливістю до інсуліну у хворих на цукровий діабет залишаються суперечливими, а зв'язок із статевими відмінностями при цьому захворюванні недостатньо з'ясований, ми поставили за мету дослідити взаємозв'язок між рівнем ГЦ в крові, інсулінемією і андрогенною забезпеченістю у жінок і чоловіків, хворих на ЦД-2.

Нами здійснено аналіз клінічних і лабораторних даних 84 хворих на ЦД-2 (40 жінок і 44 чоловіків), які лікувались в ДУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН Украї-

ни» і кардіологічному відділенні ДУ «Інститут невідкладної і поновлювальної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України». Серед обстеженого діабетичного загалу 19 осіб перебували на інсулінотерапії (ч:ж — 6:13). У всіх пацієнтів діагностовано захворювання серцево-судинної системи, зокрема ІХС, ознаки периферичного облітеруючого атеросклерозу, у деяких — перенесений інфаркт міокарда та / або інсульт в анамнезі.

Обстеження хворих включало аналіз скарг, ретельне вивчення анамнезу захворювання, визначення антропометричних показників (зріст, вага, індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), аналіз загально-клінічних та біохімічних показників. ІМТ 18,5 — 24,9 кг/м² оцінювався як норма, ІМТ 25,0–29,9 кг/м² — як надлишок ваги, ІМТ 30,0–34,9 кг/м² — як ожиріння І ступеня, 35,0–39,9 кг/м² — як ожиріння II ступеня, 40,0 — 44,9 кг/м² — як ожиріння III ступеня. Для з'ясування виду ожиріння розраховували індекс абдомінального ожиріння шляхом визначення співвідношення ОТ до ОС.

У кожного хворого натщесерце були одержані зразки плазми крові (антикоагулянт — ЕДТА), яка зберігалася при низькій температурі (–20 °С) до моменту імуноферментного (Axis Shield, UK) визначення ГЦ. Вміст загального імунореактивного інсуліну встановлювали 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. Концентрацію загального тестостерону (Т) досліджували радіоімунологічним методом за допомогою наборів «RIA Testosterone direct» (IMMUNOTECH). Рівень тестостерон-естрадіол зв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ) оцінювали, використовуючи радіометричний аналіз (комерційні набори «SHBG IRMA», IMMUNOTECH). Індекс вільного тестостерону (ІВТ) обчислювали як відношення вмісту загального тестостерону до ТЕЗГ, помножене на 100 [16].

Фракції тестостерону визначали розрахунковим методом, використовуючи значення Т та ТЕЗГ [53]. Встановлювали показники вільного тестостерону (вТ), біоактивного

тестостерону (біоТ), а також їх відсотковий вміст.

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Origin 7.5 з використанням критерію Стюдента (t) та визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p). Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$ [4].

Згідно з нашими даними, показники

ГЦ у переважній кількості хворих на цукровий діабет коливаються у діапазоні 15–35 мкмоль/л, що класифікується як легка та середня форма ГЦ у обох статей.

Одержані результати дозволяють констатувати, що рівень ГЦ як у чоловіків, так і жінок не залежить від інсулінемії і отже, ймовірно, не визначається синдромом інсулінорезистентності/гіперінсулінемії (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Зміни концентрації гомоцистеїну у крові в залежності від показників інсулінемії та особливостей розподілу жиру у чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник		Чоловіки			Жінки		
		Інсулін, мкОд/мл	ІМТ, кг/м ²	ОТ/ОС	Інсулін, мкОд/мл	ІМТ, кг/м ²	ОТ/ОС
Нижній терціль	Діапазон значень	1,9–6,36 n = 6	23,87–27,33 n = 6	0,8–0,94 n = 6	2,34–8,11 n = 7	23,6–30,40 n = 7	0,62–0,98 n = 7
	ГЦ, мкмоль/л	18,58 ± 3,64	18,44 ± 4,90	15,87 ± 4,13	16,25 ± 2,54	20,61 ± 2,69	15,39 ± 2,27
Середній терціль	Діапазон значень	6,36–10,60 n = 6	27,54–30,0 n = 6	0,95–1,03 n = 6	8,37–13,60 n = 6	31,64–35,54 n = 6	0,95–1,0 n = 6
	ГЦ, мкмоль/л	18,71 ± 4,86	19,06 ± 3,6	203,6 ± 2,82	17,24 ± 3,39	13,03 ± 2,04 p < 0,05	16,82 ± 2,04
Верхній терціль	Діапазон значень	10,75–30,64 n = 6	30,84–33,02 n = 6	1,04–1,10 n = 6	16,6–45,25 n = 7	36,21–43,4 n = 7	1,02–1,10 n = 7
	ГЦ, мкмоль/л	23,09 ± 2,38	22,88 ± 2,38	24,44 ± 3,58	14,78 ± 1,21	14,63 ± 1,27 0,05 < p < 0,1	16,61 ± 2,93

Примітка. p — достовірність різниці по відношенню до показників у нижньому терцілі.

Показники гомоцистеїнемії також не зазнавали змін у хворих, що перебували на інсулінотерапії, яка створює підвищений рівень інсуліну в організмі для подолання інсулінорезистентності (ІР). У жінок, які отримували інсулін, рівень ГЦ становив $15,43 \pm 1,42$ мкмоль/л, а у чоловіків — $18,34 \pm 1,78$ мкмоль/л. Встановлені нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень [1, 44], проте деякі автори зазначених закономірностей не спостерігали [2, 9]. Існує думка, що чутливість до інсуліну справляє «мізерний» внесок в метаболізм ГЦ [1]. Не виявлено також кореляції між гомоцистеїнемією і метаболічним синдромом [23].

Одним із парадоксів, встановленим при вивченні особливостей обміну ГЦ, є описа-

не в літературі підвищення його концентрації після призначення метформіну, який підвищує чутливість до інсуліну у хворих на цукровий діабет [13, 27, 42] і на полікістоз яєчників [58]. Аналогічний вплив справляло призначення фібратів [17]. Вважають, що це обумовлено зниженням фолатів та вітаміну В₁₂ [29, 39, 56]. Доведено, що серед чинників, які призводять до підвищення рівня ГЦ в плазмі крові, важливе місце належить низькому вмісту в їжі фолієвої кислоти, вітамінів В₆ і В₁₂, які є кофакторами в обміні ГЦ. Відомо, що останній є проміжною ланкою не тільки в циклі метіоніну, але й в обміні фолатів. Реакція, що каталізується метіонінсинтазою, є частиною циклу, в якому синтезуються активні фолати, необхідні для утворення попередників ДНК і РНК

Зміни концентрації гомоцистеїну у крові в залежності від показників андрогенного забезпечення чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник		Т, нмоль/л	ТЕЗГ, нмоль/л	ІВТ, %	вТ, нмоль/л	% вТ	біоТ, нмоль/л	% біоТ
		Чоловіки						
Нижній терціль	Діапазон значень	1,72–5,46 n = 6	6,93–14,22 n = 6	3,51–24,29 n = 6	0,024–0,14	1,4–2,22	0,57–3,39	32,9–52,10
	Гомоцистеїн, мкмоль/л	21,37 ± 5,57	22,53 ± 2,95	19,12 ± 5,17	21,96 ± 5,43	20,1 ± 3,56	20,1 ± 5,43	20,09 ± 3,56
Середній терціль	Діапазон значень	2,64–7,58 n = 6	17,39–23,10 n = 6	28,3–38,7 n = 6	0,15–0,17	2,38–2,62	3,62–4,0	55,8–61,30
	Гомоцистеїн, мкмоль/л	19,93 ± 2,98	17,75 ± 4,64	24,94 ± 2,80	21,35 ± 2,82	17,75 ± 4,64	21,35 ± 5,82	17,75 ± 4,64
Верхній терціль	Діапазон значень	7,68–12,33 n = 6	25,23–48,90 n = 6	38,87–102,23 n = 6	0,18–0,38	2,8–3,42	4,14–8,98	65,6–80,10
	Гомоцистеїн, мкмоль/л	19,07 ± 2,17	20,0 ± 3,56	16,31 ± 1,71	17,07 ± 2,21	22,53 ± 2,95	17,07 ± 2,21	22,53 ± 2,95
		Жінки						
Нижній терціль	Діапазон значень	0,82–1,0 n = 7	10,51–19,37 n = 7	2,15–4,20 n = 7	0,017–0,021	0,95–1,81	0,40–0,49	22,29–42,49
	Гомоцистеїн, мкмоль/л	15,07 ± 1,93	13,24 ± 1,75 p = 0,04	21,47 ± 2,51	20,42 ± 2,71	20,56 ± 2,75	20,42 ± 2,71	20,56 ± 2,75
Середній терціль	Діапазон значень	1,07–1,45 n = 6	19,75–27,36 n = 6	4,23–5,16 n = 6	0,022–0,025	1,99–2,34	0,50–0,58	46,56–54,80
	Гомоцистеїн, мкмоль/л	19,67 ± 3,15	14,71 ± 1,37 p = 0,1	12,78 ± 1,51 p = 0,01	15,68 ± 2,31	14,71 ± 1,37	15,68 ± 2,31	14,71 ± 1,37
Верхній терціль	Діапазон значень	1,46–2,57 n = 7	32,59–83,12 n = 7	5,53–17,42 n = 7	0,028–0,52	2,36–2,97	0,65–1,62	55,3–69,58
	Гомоцистеїн, мкмоль/л	14,48 ± 1,92	20,56 ± 2,75	13,98 ± 1,37 p = 0,02	12,56 ± 0,75 p = 0,01	13,24 ± 1,75 p = 0,04	12,56 ± 0,75 p = 0,01	13,24 ± 1,75 p = 0,04

Примітка. те саме, що в табл. 1.

(пуринових і піримідинових основ). Похідні фолієвої кислоти є невід'ємними компонентами метаболізму ГЦ. Їх недостатність за рахунок дефіциту метильних груп викликає порушення реметилування ГЦ в метіонін і призводить до його підвищеного рівня [6]. Встановлено, що призначення фолієвої кислоти хворим на ЦД-2 покращує ендотеліальну функцію, але незалежно від концентрації ГЦ [51].

Подальше вивчення вмісту ГЦ у крові та антропометричних показників у жінок, встановлено зв'язок, який був достовірно пов'язаний з ІМТ і не корелював з особливостями розподілу жиру. У чоловіків взагалі

жодних з вказаних закономірностей не зафіксовано. Продемонстрований нами раніше негативний зв'язок між ІМТ і ГЦ у хворих на цукровий діабет з серцево-судинною патологією був, ймовірно, обумовлений переважанням осіб жіночої статі серед обстежених [5].

Аналіз статевих особливостей показав, що рівень ГЦ у чоловіків не має зв'язку з показниками андрогенного забезпечення організму. Проте, у жінок спостерігається достовірний взаємозв'язок між гомоцистеїнемією та ТЕЗГ, найвищі значення якого зафіксовано у верхньому терцілі (табл. 2).

Різниця у рівнях ГЦ у верхньому та ни-

жньому терцілі Т не спостерігалось, проте існував достовірний взаємозв'язок між фракційним складом тестостерону та концентрацією ГЦ. Так, найвищі показники останнього відмічалися у жінок в нижніх терцілях вТ та біоТ, а також ІВТ. Це дає підстави стверджувати, що зниження показників активних форм андрогенів супроводжується зростанням концентрації ГЦ у циркуляції.

Викладені результати підтвердилися при дослідженні зміни показників андрогенового забезпечення в залежності від рівня гомоцистеїнемії (табл. 3). Достовірні зміни спостерігалися лише у жінок у верхньому терцілі значень ГЦ, а саме — найвищі показники ТЕЗГ і найнижчі ІВТ та біоТ.

Останніми роками встановлено, що статеві відмінності у рівнях ГЦ обумовлені особливостями впливу статевих гормонів на його метаболізм [21]. Зокрема, доведено вплив Т на рівень ГЦ крові [40] і його біосинтез [54]. Так, продемонстровано, що при кастрації мишей активність цистатіон- β -синтази знижувалась майже вдвічі, тоді як оваріоектомія взагалі не впливала на досліджуваний фермент [40, 54]. Відомо, що ГЦ є проміжним продуктом метіоніну та цистеїну, тому його метаболізм здійснюється двома шляхами — у циклі активного метилювання та в синтезі цистеїну з метіоніну (шлях транссульфування). Призначення мишам тестостерону призводило до підвищення активності транссульфування [31].

Т а б л и ц я 3

Взаємозв'язок між вмістом гомоцистеїну у крові та гормонально-метаболічними показниками у чоловіків і жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Терцілі значень гомоцистеїну (мкмоль/л)					
	Ч о л о в і к и			Ж і н к и		
	Нижній (n = 6) 11,20 ± 21,1 (0,84–14,53)	Середній (n = 6) 19,13 ± 1,2 (15,5–22,8)	Верхній (n = 6) 30,04 ± 1,1 (23,7–36,3)	Нижній (n = 7) 10,86 ± 0,88 (5,9–12,8)	Середній (n = 6) 15,1 ± 0,3 (14,25–16,1)	Верхній (n = 7) 22,63 ± 2,1 (16,3–33,6)
Інсулін, мкОд\мл	7,81 ± 0,93	8,67 ± 2,3	14,31 ± 4,19	13,09 ± 2,75	21,20 ± 5,44	8,44 ± 1,88
ТЕЗГ, нмоль/л	21,20 ± 3,78	18,3 ± 3,16	22,58 ± 6,0	22,38 ± 3,62	22,31 ± 2,51	40,41 ± 8,37 p = 0,07
Т, нмоль/л	7,17 ± 0,83	7,40 ± 1,19	4,88 ± 1,23	1,59 ± 0,22	1,16 ± 0,16	1,23 ± 0,11
ІВТ, %	39,93 ± 8,46	51,13 ± 14,75	26,2 ± 5,02	8,15 ± 1,89	5,2 ± 0,35	3,74 ± 0,71 p = 0,05
вТ, нмоль/л	0,17 ± 0,01	0,20 ± 0,04	0,11 ± 0,02	0,1 ± 0,06	0,02 ± 0,002	0,02 ± 0,009
% вТ	2,49 ± 0,21	2,63 ± 0,20	2,45 ± 0,26	2,29 ± 0,14	2,25 ± 0,11	1,75 ± 0,23
БіоТ, нмоль/л	4,08 ± 0,41	4,77 ± 1,05	2,76 ± 0,66	0,86 ± 0,15	0,59 ± 0,05	0,47 ± 0,02 p = 0,03
% Біо Т	58,36 ± 4,90	61,13 ± 5,15	57,45 ± 6,21	53,59 ± 3,39	52,75 ± 2,67	41,07 ± 5,50 p = 0,07
ІМТ, кг/м ²	27,87 ± 0,39	29,46 ± 1,33	29,58 ± 1,12	34,16 ± 1,04	37,11 ± 2,20	29,43 ± 2,10
ОТ/ОС	0,97 ± 0,02	1,02 ± 0,03	1,02 ± 0,01	0,97 ± 0,02	0,96 ± 0,02	0,97 ± 0,02
НbA1c, %	7,01 ± 0,53	7,17 ± 0,97	8,19 ± 0,45	8,41 ± 0,94	8,14 ± 1,03	7,91 ± 1,07

П р и м і т к а. p — достовірність різниці між показниками у нижньому та верхньому терцілях.

Після аналізу результатів проведених досліджень постає питання, що первинно у виявлених змінах показників — гомоцисте-

їнемія чи забезпечення андрогенами у жінок? Враховуючи, що показник ТЕЗГ — інтегральний регулятор активності андроген-

нів, зростає при високих показниках гомоцистеїнемії, можна припустити, що існують механізми, які впливають на «фемінізацію» обміну ГЦ, аналогічно з обміном стероїдних гормонів.

На нашу думку, більш високий рівень Т створює умови для його ароматизації у жінок з підвищеною масою тіла у постменопаузі і сприяє зростанню рівня естрогенів, що в свою чергу знижує рівень ГЦ.

Варто згадати, що джерелом статевих гормонів, які забезпечують певний рівень естрогенів у жінок постменопаузального віку є дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С). Доведено, що лише він демон-

струє значну негативну кореляцію з рівнем ГЦ у постменопаузі. Висловлено припущення, що саме цей гормон відповідає за зниження гомоцистеїнемії [10]. Однак, в іншому дослідженні [15] не зафіксовано зв'язку між рівнем ДГЕА-С і ГЦ. Негативний результат може бути обумовлений більш молодим віком обстежених.

Таким чином, важливість такого показника, як рівень ГЦ у крові при прогнозуванні розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу і недостатня з'ясовність механізмів його регуляції потребують подальшого дослідження цієї проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горшунська М. Ю. Мінорне значення гомоцистеїнемії в якості чинника ризику атерогенезу у інсулінорезистентних хворих на цукровий діабет 2 типу за відсутності ниркової недостатності [Текст] / М. Ю. Горшунська, Ю. Л. Караченцев, Н. С. Красова // *Ендокринологія* — 2006 — Т. 11, № 2 — С. 154–163
2. Кравчун Н. О. Вміст гомоцистеїну у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу і його взаємозв'язок із клініко-метаболічними показниками [Текст] / Н. О. Кравчун // *Ендокринологія* — 2006 — Т. 11, № 1 — С. 29–35.
3. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології [Текст] / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, І. І. Андрушко, К. П. Постовітренко // *Укр. біохім. журн.* — 2003 — Т. 75, № 1 — С. 5–16.
4. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях [Текст] / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 — 303 с.
5. Уровни гомоцистеїна в плазмі крові больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом 2 типа: возможный синергизм факторов риска [Текст] / Н. Д. Халангот, В. К. Гринь, В. О. Высоцкая [и др.] // *Ендокринологія* — 2007 — Т. 12, № 2 — С. 262–269.
6. Шевченко О. П. Гомоцистеїн [Текст] / О. П. Шевченко, Г. А. Олефиренко, Н. В. Червякова — М.: 2002 — 47 с.
7. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-Reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease [Text] / J. L. Anderson, J. B. Muhlestein, B. D. Home [et al.] // *Circulation* — 2000 — Vol. 102 — P. 1227–1232.
8. Audelin M. C. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus [Text] / M. C. Audelin, J. J. Genest // *Atherosclerosis* — 2001 — Vol. 159 — P. 497–511.
9. Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia [Text] / H. Bar-On, M. Kidron, Y. Friedlander [et al.] // *J. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 247, № 2 — P. 287–294.
10. The effect of estrogen deficiency, estrogen and estrogen-progestagen therapy on total plasma homocysteine and serum lipid peroxide levels in postmenopausal women [Text] / G. Bednarek-Tupikowska, K. Tupikowski, B. Bidzińska [et al.] // *Ginekol. Pol.* — 2005. — Vol. 76, № 9 — P. 687–692.
11. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance [Text] / M. Buysschaert, A. S. Dramais, P. E. Wallemacq, M. P. Hermans // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23, № 12 — P. 1816–1822.
12. Comparison of the effect of oral and transdermal hormone therapy on fasting and postmethionine homocysteine levels [Text] / A. Cagnacci, S. Malmusi, A. L. Zanni [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2004. — Vol. 81 — P. 99–103.
13. Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease [Text] / S. M. Carlsen, I. Fling, V. Grill [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1997. — Vol. 57, № 6 — P. 521–7.
14. Plasma Homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? [Text] / A. Chico, A. Perez, A. Cordoba [et al.] // *Diabetologia* — 1998 — Vol. 41 — P. 684–693.
15. Endogenous sex steroids and circulating homocysteine in healthy Greek postmenopausal women [Text] / G. E. Christodoulakos, I. V. Lambrinouadaki, D. A. Rizos [et al.] // *Hormones* — 2006 — Vol. 5, № 1 — P. 35–41.
16. Plasma testosterone free index: a better indicator of plasma androgen activity? [Text] / A. F. Clark, S. Marcellus, B. de Lory, C. E. Bird // *Fertil. Steril.* — 1975. — Vol. 26, № 10 — P. 1001–1005.
17. Dierkes J. Effect of lipid-lowering and antihypertensive drugs on plasma homocysteine levels [Text] / J. Dierkes, C. Luley, S. Westphal // *Vase Health. Risk. Manag* — 2007 — Vol. 3, № 1 — P. 99–108.
18. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence [Text] / J. W. Eikelboom, E. Lonn, J. Jr. Genest [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 131 — P. 363–375.
19. Essais O. Factors influencing homocysteineemia in type 2 diabetic patients [Text] / O. Essais, C. Bouzid, Z. Ouni // *Tunis. Med.* — 2006. — Vol. 84, № 5 — P. 279–281.
20. Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up [Text] / U. B. Fallon,

- Y. Ben-Shlomo, P. Elwood [et al.] // Heart. — 2001. — Vol. 85, № 2 — P. 153–158.
21. *Finkelstein J. D.* Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine [Text] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2007. — Vol. 45, № 12 — P. 1694–1699.
22. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphism and B vitamin [Text] / A. R. Folsom, F. J. Nicto, P. G. Me Govern [et al.] // Circulation. — 1998. — P. 204–210.
23. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome? [Text] / J. M. Garcin, S. Cremades, C. Garcia-Hejl [et al.] // Metabol. Syndr. Relat. Disord. — 2006. — Vol. 4, № 3 — P. 185–195.
24. Oral and transdermal estrogens both lower plasma total homocysteine in male-to-female transsexuals [Text] / E. J. Giltay, P. Verhoef, L. J. Gooren [et al.] // Atherosclerosis. — 2003. — Vol. 168. — P. 139–146.
25. Hyperhomocysteinemia and mortality after coronary artery bypass grafting [Text] / D. Girelli, N. Martinelli, O. Olivieri [et al.] // PLoS. ONE. — 2006. — Vol. 1, № 1 — P. 83.
26. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status [Text] / M. L. Gravo, L. M. Gloria, J. Selhub [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 1996. — Vol. 63, № 2 — P. 220–224.
27. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A population-based study [Text] / E. K. Hoogeveen, P. J. Kostense, P. J. Beks [et al.] // Atheroscler. Tromb. Vase. Biol. — 1998. — Vol. 18 — P. 133–138.
28. *Jacobsen D. W.* Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease [Text] / D. W. Jacobsen // Clin. Chem — 1998. — Vol. 44, № 8 (B). — P. 33–1843.
29. Homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin versus rosiglitazone: a randomized study [Text] / E. B. Kilicdag, T. Bagis, H. B. Zeyneloglu [et al.] // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20, № 4. — P. 894–899.
30. *Lobo R. A.* Homocysteine in women's health [Text] / R. A. Lobo // Menopause. — 2003. — Vol. 10. — P. 271–273.
31. *Manteuffel-Cymborowska M.* Tissue-specific effects of testosterone on S-adenosylmethionine formation and utilization in the mouse [Text] / M. Manteuffel-Cymborowska, W. Chmurzynska, B. Grzelakowska-Sztabert // Biochim. Biophys. Acta. — 1992. — Vol. 1116, № 2. — P. 166–172.
32. Menopause rather than estrogen modifies plasma homocysteine levels [Text] / D. Marchesoni, L. Driul, L. Plaino [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2003. — Vol. 81. — P. 293–297.
33. Serum total homocysteine concentration is related to self-reported heart attack or stroke history among men and women in the NHANES III [Text] / M. S. Morris, P. F. Jacques, I. H. Rosenberg [et al.] // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 3073–3076.
34. *Moustapha A.* Homocysteine: an emerging age-related cardiovascular risk factor [Text] / A. Moustapha, K. Robinson // Geriatrics. — 1999. — Vol. 54. — P. 49–51.
35. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease [Text] / M. N. Munshi, A. Stone, L. Fink, V. Fonseca // Metabolism. — 1996. — Vol. 45, № 1 — P. 133–135.
36. Serum sex hormone and plasma homocysteine levels in middle-aged and elderly men [Text] / H. R. Nakhai Pour, D. E. Grobbee, M. Muller [et al.] // Europ. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 155, № 6. — P. 887–893.
37. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease [Text] / O. Nygard, J. E. Nordrehaug, H. Refsum [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 230–236.
38. Gonadotropin treatment increases homocysteine levels in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: an indirect effect mediated by changes in body composition [Text] / C. Oktenli, Z. Yesilova, M. Ozata [et al.] // J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 179, № 1. — P. 35–39.
39. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / M. Pongchaidecha, V. Srikusalanukul, A. Chattananon, S. Tanjariyaporn // J. Med. Assoc. Thai. — 2004. — Vol. 87, № 7. — P. 780–787.
40. Testosterone regulation of homocysteine metabolism modulates redox status in human prostate cancer cells [Text] / A. Prudova, M. Albin, Z. Bauman [et al.] // Antioxid. Redox. Signal. — 2007. — Vol. 11. — P. 1875–1881.
41. Evidence for associations between common polymorphisms of estrogen receptor beta gene with homocysteine and nitric oxide [Text] / M. Reimann, K. Vafeiadou, W. L. Hall [et al.] // Climacteric. — 2006. — Vol. 9, № 3. — P. 215–223.
42. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / M. Sahin, N. B. Tutuncu, D. Ertugrul [et al.] // J. Diabetes. Complications. — 2007. — Vol. 21, № 2. — P. 118–123.
43. *Sbarouni E.* The effect of hormone replacement therapy and simvastatin on plasma homocysteine [Text] / E. Sbarouni, Z. S. Kyriakides, D. T. Kremastinos // J. Womens. Health (Larchmt). — 2005. — Vol. 14, № 2. — P. 154–158.
44. *Sheu W. H.* Plasma homocysteine concentrations and insulin sensitivity in hypertensive subjects [Text] / W. H. Sheu, W. J. Lee, Y. T. Chen // Am. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13, № 1. — P. 14–20.
45. *Silberberg J.* Gender differences and other determinants of the rise in plasma homocysteine after L-methionine loading [Text] / J. Silberberg // Atherosclerosis. — 1997. — Vol. 133, № 1. — P. 105–110.
46. Hormone replacement influences homocysteine levels in the methionine-loading test: a randomized placebo controlled trial in postmenopausal women [Text] / R. G. Smolders, K. de Meer, P. Kenemans [et al.] // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2004. — Vol. 117, № 1. — P. 55–59.
47. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / M. Soinio, J. Marniemi, M. Laakso [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140, № 2. — P. 94–100.
48. Effect of age on plasma homocysteine concentrations in young and elderly subjects considering serum vitamin concentrations and different lifestyle factors [Text] / A. Strassburg, C. Krems, P. M. Luhrmann [et al.] // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2004. — Vol. 74. — P. 129–136.
49. Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle [Text] / J. Tallova, J. Tomandl, M. Bicikova, M. Hill // Europ. J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 29. — P. 1041–1044.
50. *Temple M. E.* Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis [Text] / M. E. Temple, A. B. Luzier, D. J. Kazierad // Ann. Pharmacother. — 2000. — Vol. 34, № 1. — P. 57–65.
51. Folic acid improves endothelial dysfunction in type 2 diabetes—an effect independent of homocysteine-lowering [Text] / L. M. Title, E. Ur, K. Giddens [et al.] // Vasc. Med. — 2006. — Vol. 11, № 2. — P. 101–109.
52. Homocysteine levels seem to be the main factor determining familial longevity [Text] / A. Ugalde, M. Fabregate, R. Fabregate [et al.] // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 713–714.

53. Vermeulen A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum [Text] / A. Vermeulen, L. Verdonck, J.M. Kaufman // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 1999. — Vol. 84. — P. 3666–3672.
54. Testosterone regulation of renal cystathionine beta-synthase: implications for sex-dependent differences in plasma homocysteine levels [Text] / V. Vitvitsky, A. Prudova, S. Stabler [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2007. — Vol. 293, № 2. — P. 594–600.
55. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dys-regulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways [Text] / G.H. Werstuck, S.R. Lentz, S. Dayal // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 107 (10). — P. 1263–1273.
56. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial [Text] / M.G. Wulfel , A. Kooy, P. Leher [et al.] // J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 254, № 5. — P. 455–463.
57. Effect of supraphysiologic doses of testosterone on fasting plasma total homocysteine concentrations in men with Klinefelter's syndrome [Text] / Z. Yesilova, M. Ozata, C. Oktenli [et al.] // Fertil. Steril. — 2004. — Vol. 81, № 5. — P. 1278–1282.
58. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome [Text] / M. Yilmaz, N. Bukan, G. Ayvaz [et al.] // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20, № 12. — P. 3333–3340.
59. Zhu B. T. Medical hypothesis: hyperhomocysteinemia is a risk factor for estrogen-induced hormonal cancer [Text] / B.T. Zhu // Int. J. Oncol. — 2003. — Vol. 22, № 3. — P. 499–508.
60. Zhu B. T. On the mechanism of homocysteine pathophysiology and pathogenesis: a unifying hypothesis [Text] / B.T. Zhu // Histol. Histopathol. — 2002. — Vol. 17, № 4. — P. 1283–1291.