

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА СУЛЬФАТА (ДГЭА-С) НЕЗАВИСИМЫМ ФАКТОРОМ РИСКА СМЕРТИ У ЛИЦ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ?

Шальнова С.А.¹, Деев А.Д.¹, Метельская В.А.¹, Капустина А.В.¹, Имаева А.Э.¹, Баланова Ю.А.¹, Муромцева Г.А.¹, Школьников М.А.², Школьников В.М.³

Цель. Изучить возможные ассоциации между уровнями дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) сыворотки, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), факторами риска (ФР) и смертностью от всех причин и от ССЗ и оценить их характеристики.

Материал и методы. Проанализированы результаты проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье", включавшего 1876 человек в возрасте 55 лет и старше. Согласно протоколу, все участники были обследованы на предмет наличия различных ФР и ССЗ. Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов. За время 8-летнего наблюдения зарегистрировано 473 случая смерти, в том числе в результате ССЗ — 286. Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета SAS.

Результаты. Средние уровни ДГЭА-С были в 1,5 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами. Отмечено значительное снижение концентрации гормона с возрастом, при этом градиент снижения у мужчин был в 2 раза выше, чем у женщин. Распространенность низкого уровня ДГЭА-С в популяции 55 лет и старше составила 17,4%, увеличиваясь с 7,0% среди лиц 55-64 лет до 46,2% — в возрасте старше 85 лет ($p < 0,0001$). Достоверных ассоциаций с наличием ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) у мужчин и женщин не было получено. Средний уровень ДГЭА-С был достоверно выше у курящих мужчин и частота низких уровней ДГЭА-С среди курящих была ниже по сравнению с некурящими. Низкие концентрации изучаемого показателя снижались с увеличением силы сжатия при динамометрии. Аналогично, С-реактивный белок (СРБ) и общий холестерин (ХС) в 1 квинтили достоверно предсказывает низкий уровень ДГЭА-С. Использование множественной логистической регрессии позволило определить независимые ассоциации между низким уровнем ДГЭА-С и ФР, одинаковые для лиц обоего пола — возраст, курение, низкая динамометрия, уровень холестерина вне 2-4 квинтилей, низкий уровень СРБ. В многофакторной модели оценки прогностической значимости ДГЭА-С в отношении смертности от всех причин и от ССЗ у мужчин не было получено достоверных ассоциаций (ОР 1,13 (0,86-1,50), $p=0,38$; и ОР 1,18 (0,84-2,67), $p=0,34$, соответственно). В наблюдаемой когорте женщин, напротив риск умереть при наличии низкого уровня ДГЭА-С более, чем в полтора раза выше, чем при более высоких концентрациях (ОР 1,58, 95% ДИ 1,12-2,24, $p=0,009$). Значимость различий сохраняется при коррекции на возраст, повышенное АД, ХСН, низкую динамометрию и уровни общего ХС, находящиеся вне 2-4 квинтилей распределения. Для смертности от ССЗ среди женщин низкий уровень ДГЭА-С значим на уровне 9%.

Заключение. Низкий уровень ДГЭА-С является независимым предиктором смерти от всех причин у женщин 55 лет и старше, но достоверно не ассоциируется со смертью у мужчин аналогичного возраста.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 92–99
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-92-99

Ключевые слова: дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), факторы риска, общая смертность, сердечно-сосудистая смертность.

¹ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России, Москва, Россия; ²Обособленное структурное подразделение "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева" ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ³Институт Демографических Исследований Макса Планка, Росто, Германия.

Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Деев А.Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, Метельская В.А. — д.б.н., руководитель отдела, Капустина А.В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Имаева А.Э.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Баланова Ю.А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела хронических неинфекционных заболеваний, Школьников М.А. — д.м.н., профессор, заместитель директора, Школьников В.М. — руководитель лаборатории.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Almaeva@gnicpm.ru

ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

Рукопись получена 19.05.2017
Рецензия получена 23.05.2017
Принята к публикации 30.05.2017

DOES THE LOW LEVEL OF DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE (DHEA-S) INDEPENDENTLY INFLUENCE RISK OF DEATH AT AGE 55 YEARS AND OLDER?

Shalnova S.A.¹, Deev A.D.¹, Metelskaya V.A.¹, Kapustina A.V.¹, Imaeva A.E.¹, Balanova Yu.A.¹, Muromtseva G.A.¹, Shkolnikova M.A.², Shkolnikov V.M.³

Aim. To investigate on the possible associations of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels in blood serum, with cardiovascular diseases (CVD), risk factors (RF) and all-cause mortality, as CV mortality, and to assess the specifics.

Material and methods. The results analyzed, of the prospective cohort study "Stress, ageing and health", that included 1876 persons at age 55 years and older. According to the protocol, all participants were assessed on the RF and CVD. Mortality was assessed based on the continuous death registry, with the standard methods. During 8-year observation, 473 deaths registered, including CVD — 286. Statistics was done with SAS software.

Results. Mean DHEA-S levels were 1.5 times higher in men than in women. A significant decline of concentration was found with the age, and decrease gradient

was 2 times faster in men. Prevalence of the low DHEA-S level in 55 and older was 17,4%, increased from 7,0% among 55-64 y.o. to 46,2% at age 85 and older ($p < 0,0001$). There were no significant relations with ischemic heart disease (CHD), diabetes and chronic heart failure in men and women. Mean level of DHEA-S was significantly higher in male smokers, and prevalence of low DHEA-S levels in male smokers was lower than in non-smokers. Low concentrations of the studied parameter decreased with the raise of compression force in dynamometry. Similarly, C-reactive protein (CRP) and total cholesterol (TC) in the 1st quintile significantly predicted lower level of DHEA-S. Application of the multiple logistic regression made it to evaluate the independent associations of low DHEA-S and RF, similar for both sexes: age, smoking, low dynamometry, cholesterol level outside the 2-4 quintiles,

low CRP. In multiple model of prognostic significance of DHEA-S for all-cause mortality and CV mortality in men there were no significant relations (HR 1,13 (0,86-1,50), $p=0,38$; and HR 1,18 (0,84-2,67), $p=0,34$, respectively). In female cohort, on the contrary, death risk in low DHEA-S was 1,5 times higher, than in higher concentrations (HR 1,58, 95% CI 1,12-2,24, $p=0,009$). The significance of differences remained with correction for the age, raised BP, CHF, low dynamometry and TC levels outside 2-4 quintiles. For CV mortality in women the low DHEA-S was significant at 9%.

Conclusion. Low DHEA-S is independent predictor of all-cause mortality in women 55 years and older, but does not significantly associate with mortality in men of the same age.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 92–99

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-92-99>

Key words: dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), risk factors, general mortality, cardiovascular mortality.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia; ²Yu.E. Veltishchev Scientific-Research Clinical Institute of Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; ³Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) является наиболее распространенным стероидным гормоном в крови человека, синтезируется корой надпочечников и присутствует в сыворотке в основном в виде эфира сульфата (ДГЭА-С). Последний имеет более продолжительный период полувыведения, чем ДГЭА, и, в отличие от него, уровни ДГЭА-С имеют небольшие суточные вариации [1]. Поэтому именно ДГЭА-С, чаще используется и в клинической практике, и в большинстве эпидемиологических исследований.

Особенностью данного гормона является уменьшение его концентрации с возрастом. По мнению некоторых авторов, это может быть связано с возрастным редуцированием сетчатой зоны коры надпочечников, его секретирующей. Косвенно это подтверждается тем, что снижение с возрастом биосинтеза надпочечниками андрогенов напрямую связано с уменьшением количества клеток сетчатой зоны [2]. При этом, механизма обратной связи стимулирования биосинтеза надпочечниками ДГЭА не выявлено. В результате, средний уровень ДГЭА-С после 65 лет составляет менее одной пятой от среднего значения данного гормона у лиц в возрасте 20 лет [3]. Интересно, что некоторые исследователи в свое время выдвинули предположение о том, что более низкие уровни ДГЭА у пожилых людей должны способствовать процессу старения. Однако данное предположение в последующем не нашло подтверждения [4].

Тем не менее, были обнаружены ассоциации низких уровней ДГЭА с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), мышечной слабости и депрессии у лиц старшей возрастной группы, а высокие уровни напрямую коррелировали с риском рака легких [5-7].

За последние 20 лет было опубликовано множество работ, в которых представлены результаты изучения ДГЭА и ДГЭА-С, однако до сих пор многие вопросы физиологии и патофизиологии остаются недостаточно понятными, в том числе потенциальные возможности и последствия использования гормона для лечения “старости” и связанных с ней состояний. В то же время, анализ крови на содержание ДГЭА и ДГЭА-С вызывает значительный интерес среди населения, который приводит к широкому рас-

пространению неконтролируемого использования ДГЭА и ДГЭА-С в качестве пищевой добавки для пожилых людей [4]. Этот интерес обусловлен имеющимися данными о положительном влиянии ДГЭА на качество жизни пожилых. В конце 80-90-х годов прошлого века были проведены первые исследования по гормонозаместительной терапии, в которых была установлена физиологическая доза 50 мг/сут. Однако полученные данные неоднозначны. Так, Nair KS, et al. показали, что гормонозаместительная терапия тестостероном или ДГЭА в низких дозах не привела к улучшению физического состояния, улучшения чувствительности к инсулину или качеству жизни у пожилых людей [8].

При изучении ассоциаций данного гормона со смертностью также однозначного ответа получено не было. Так, в одних исследованиях была показана U-образная зависимость уровня ДГЭА со смертностью, в других такая связь не обнаружена [9,10].

Целью настоящего исследования стало изучение и анализ возможных ассоциаций между уровнями ДГЭА-С сыворотки, ССЗ и ФР и смертностью от всех причин и от ССЗ.

Материал и методы

Проанализированы результаты проспективного когортного исследования “Стресс, старение и здоровье” (Stress, Aging and Health in Russia — SAHR), проведенного в ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России при участии Института Демографических Исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США). Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России и Экспертным Советом университета Дьюка.

Все участники (1876 человек в возрасте 55 лет и старше, в том числе 898 мужчин и 978 женщин) после подписания информированного согласия, были опрошены по разработанной с привлечением международных экспертов анкете [11]. Артериальная гипертензия (АГ) характеризовалась наличием систолического артериального давления и диастолического артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст. или приемом гипотензивных препаратов. Артериальное

Таблица 1

Средние характеристики ДГЭА-С в зависимости от пола и возрастной группы (мкмоль/л)

Возраст (лет)	Мужчины			Женщины		
	Количество	Среднее	Стандарт Ошибка	Количество	Среднее	Стандарт Ошибка
55-59	127	4,23	0,25	146	2,48	0,12
60-64	160	3,67	0,18	200	2,29	0,10
65-69	159	3,04	0,16	245	1,86	0,08
70-74	162	2,58	0,14	217	1,78	0,08
75-79	182	2,33	0,12	87	1,60	0,17
80-84	68	2,43	0,23	66	1,61	0,20
85+	32	1,34	0,24	13	1,61	0,44
Все	890	3,27	0,09	974	2,07	0,05

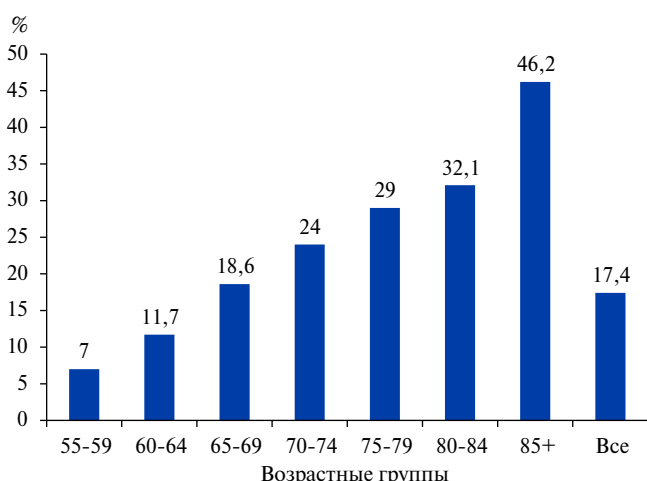


Рис. 1. Частота низких значений ДГЭА-С в различных возрастных группах (%).

давление измеряли дважды с интервалом примерно 2-3 минуты электронным автоматическим тонометром Omron HEM-712. В анализ включено среднее из двух измерений. Динамометрия проводилась с помощью ручного динамометра Smedley Dynamometer "Scandidact" (Denmark) дважды для каждой руки по стандартной методике. В анализ включали максимальный результат.

Диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС) устанавливался с помощью стандартной анкеты ВОЗ и по результатам анализа электрокардиограммы, выполненной по стандартной методике в 12 отведениях на электрокардиографе со скоростью протяжки бумаги 25 мм/сек, с последующим кодированием по Миннесотскому коду (МК). Статус курения определялся по вопроснику; курящими считались лица, выкуривавшие одну или более сигарет в сутки. Диагноз сердечной недостаточности и сахарного диабета (СД) 2 типа устанавливался по анамнезу. Подробный протокол исследования опубликован ранее [11]. Для лабораторного обследования взятие крови из локтевой вены проводилось утром натощак после

12-14-часового голодания. Сыворотка крови была получена путем центрифугирования (2500 об./мин в течение 15 мин при температуре 4°С). Биохимический анализ крови включал определение показателей липидного профиля ферментным методом на анализаторе "Airon-200" (Италия), с использованием реактивов "Human" (Германия). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в крови определяли иммунонефелометрическим методом с применением антисывороток фирмы "Behring" (Германия). ДГЭА-С в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Immunotech, Czech Republic). Все участники были ранжированы по поло-специфическим квинтилям уровня ДГЭА-С. За низкий уровень принимали значения ниже 1 квинтиля.

Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов. За время 8-летнего наблюдения зарегистрировано 473 случая смерти (314 мужчин и 159 женщин), в том числе в результате ССЗ — 286 (191 и 95, соответственно).

Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета SAS с использованием методов описательной статистики (средних и стандартных ошибок, квинтилей, и пр.) и аналитической статистики (ANOVA, логистическая регрессия). Смертность оценивалась с помощью модели пропорционального риска (Кокс).

Результаты

Концентрация ДГЭА-С ассоциировалась с полом и возрастом. Средние уровни ДГЭА-С были в 1,7 раза выше у мужчин, по сравнению с женщинами (3,27 мкмоль/л против 2,07 мкмоль/л, $p < 0,0001$, соответственно) (табл. 1). Возрастная динамика варьировала от 4,23 (0,25) до 1,34 (0,24) мкмоль/л у мужчин и от 2,48 (0,12) до 1,61 (0,44) мкмоль/л — у женщин. Градиент снижения концентрации ДГЭА-С с возрастом у мужчин был в 2 раза выше, чем у женщин. После 75 лет у женщин снижение этого показателя не отмечалось.

Таблица 2

Ассоциации между ФР и ССЗ и ДГЭА-С (Средние уровни и доля лиц с низким ДГЭА-С)

Параметр	Мужчины			Женщины		
	Средние уровни	Стандарт Ошибка	Частота низкого уровня (%)	Средние уровни	Стандарт Ошибка	Частота низкого уровня (%)
АД, мм рт.ст.						
≥140/90 Нет	3,09	0,13	18,5	2,05	0,09	18,8
Да	3,36	0,12	15,0	2,09	0,06	16,2
Гипертония	3,09	0,13	18,9	2,05	0,09	15,5
	3,36	0,12	15,5	2,09	0,06	17,5
ИБС Нет	3,26	0,10	16,7	2,06	0,06	16,9
Да	3,26	0,21	14,7	2,10	0,12	18,9
ХСН Нет	3,30	0,10	15,8	2,12	0,06	17,4
Да	3,07	0,21	16,8	1,83	0,10	21,0
СД2 Нет	3,30	0,09	14,8	2,05	0,05	17,7
Да	3,00	0,28	26,0	2,24	0,18	16,0
Не курит	3,15	0,11	17,7	2,08	0,05	17,5
Курит	3,75	0,16	9,5	2,18	0,16	13,3
Динамометрия, квинтили						
0	3,16	0,50	26,1	2,03	0,16	27,4
1	3,41	0,29	17,4	2,11	0,14	18,9
2	3,14	0,19	18,8	2,17	0,12	15,8
3	3,41	0,21	13,3	2,02	0,09	13,3
4	3,29	0,16	11,5	1,99	0,09	19,5
Холестерин, квинтили						
0	2,93	0,23	20,0	2,27	0,13	19,7
1	3,09	0,15	16,5	1,98	0,11	23,2
2	3,31	0,22	17,2	2,04	0,11	16,5
3	3,46	0,21	17,2	1,98	0,12	14,1
4	3,54	0,21	12,6	2,08	0,10	15,9
СРБ, квинтили						
0	2,90	0,17	19,0	1,73	0,08	21,7
1	3,22	0,15	14,4	2,09	0,13	20,3
2	3,24	0,20	18,6	2,14	0,12	17,6
3	3,49	0,22	14,4	2,10	0,11	17,4
4	3,64	0,27	11,0	2,41	0,12	12,4

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СРБ — С-реактивный белок.

Низкие уровни ДГЭА-С в популяции 55 лет и старше в целом выявлялись у 17,4%, увеличиваясь с 7,0% в самой молодой группе (55-64 лет) до 46,2% — в возрасте старше 85 лет ($p < 0,0001$) (рис. 1).

В таблице 2 представлены характеристики ДГЭА-С (среднее значение, доля лиц с низким ДГЭА-С) в зависимости от наличия различных ССЗ и факторов риска (ФР). При всех состояниях средние уровни ДГЭА-С были достоверно ниже у женщин. Не было получено значимых ассоциаций с наличием ИБС, СД и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ни у мужчин, ни у женщин, однако у женщин, страдающих ССЗ, была выявлена несколько выше частота пониженного уровня изучаемого гормона. Среди некурящих уровни ДГЭА-С были ниже, чем среди курящих, низкий уровень данного показателя выяв-

лялся достоверно реже среди курящих мужчин, у женщин ассоциации лишь на уровне тенденции. Низкий уровень динамометрии ассоциируется с уменьшением ДГЭА-С у мужчин. Так, самая высокая частота низкого уровня ДГЭА-С зарегистрирована в 1 квинтили распределения динамометрических показателей — 26,6% против 11,5% в 5 квинтили. У женщин ассоциации более сглажены, однако, самая высокая частота низкого уровня ДГЭА-С также выявлялась в 1 квинтили. Высокий СРБ (5 квинтиль) достоверно предсказывает высокий уровень ДГЭА-С. Низкий уровень холестерина (ХС) также ассоциируется с низким ДГЭА-С. Множественный регрессионный анализ показал, что у мужчин из всех показателей, ассоциированных с ДГЭА-С, в качестве независимых рассматриваются — возраст, курение, низкая

динамометрия и низкий уровень СРБ, у женщин — возраст, низкий уровень ХС и низкая динамометрия (рис. 2).

В промежуточном однофакторном анализе (Модель Кокса) выявлялись достоверно ассоциированные со смертностью показатели, которые включались в многомерную логистическую модель наряду с ДГЭА-С. В многофакторной модели оценки прогностической значимости ДГЭА-С в отношении смертности от всех причин и от ССЗ

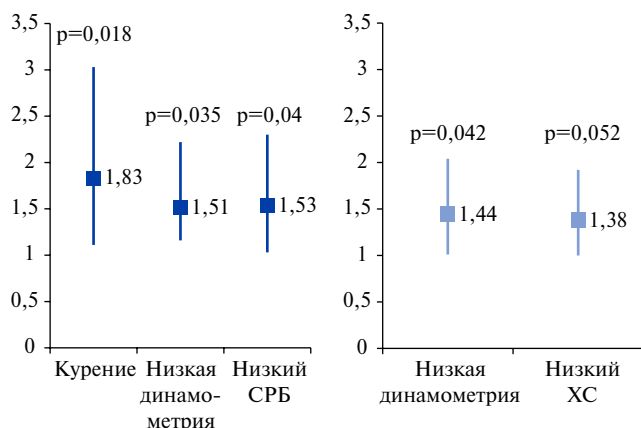


Рис. 2. Независимые ассоциации факторов риска и низкого уровня ДГЭА-С у мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше (множественный регрессионный анализ).

у мужчин достоверных ассоциаций получено не было (ОР 1,13 (0,86-1,50), $p=0,38$; и ОР 1,18 (0,84-2,67), $p=0,34$, соответственно) (табл. 3). В наблюдаемой когорте мужчин прогностически значимым по отношению к смертности от всех причин является возраст, ИБС, курение, высокий уровень СРБ и очень плохое здоровье по самооценке. Среди недостоверных ассоциаций, наряду с изучаемым гормоном, следует отметить ассоциации с повышенным АД, ХСН, низкой динамометрией и уровнем ХС вне 2-4 квинтилей распределения. Аналогичные ассоциации выявлены для смертности от ССЗ, исключение составила низкая динамометрия, которая потеряла значимость в анализе с сердечно-сосудистой смертностью. Напротив, риск умереть для женщин с низким уровнем гормона более чем в полтора раза выше, чем при более высоких концентрациях (ОР 1,58 95% ДИ (1,12-2,24, 0,009)). Значимость различий сохраняется при учете возраста, повышенного АД, наличия ХСН (8%), низкой динамометрии и неоптимальных уровней общего ХС. Для сердечно-сосудистой смертности ДГЭА-С значим на уровне 9%, скорее всего из-за недостаточного числа случаев. Следует отметить, что у женщин на смертность от всех причин влияют возраст, повышенное АД, наличие ХСН, низкая динамометрия и низкая ДГЭА-С.

Таблица 3

Риск смерти от всех причин и от ССЗ. Многофакторный анализ ассоциаций ССЗ, некоторых факторов риска, определяющих здоровье, и низкого уровня ДГЭА-С у мужчин и женщин

Показатель	Смертность от всех причин				Смертность от ССЗ			
	ОР	95% ДИ		P	ОР	95% ДИ		P
Мужчины								
Возраст	1,08	1,06	1,10	0,0001	1,11	1,08	1,14	0,0001
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	1,16	0,90	1,50	0,2432	1,31	0,94	1,82	0,1135
ИБС	1,48	1,15	1,92	0,0027	1,81	1,32	2,49	0,0003
ХСН	1,21	0,93	1,57	0,1598	1,18	0,84	1,64	0,3406
Курение	2,13	1,63	2,79	0,0001	2,34	1,65	3,31	0,0001
Низкая динамометрия	1,13	0,99	1,69	0,0546	1,08	0,77	1,52	0,6366
Низкий ДГЭА-С	1,13	0,86	1,50	0,3797	1,18	0,84	1,67	0,3410
СРБ — 5 квинтиль	1,77	1,38	2,29	0,0001	1,73	1,25	2,40	0,0009
Неоптимальный ХС*	1,23	0,92	1,66	0,1643	1,49	0,99	2,23	0,0527
Женщины								
Возраст	1,09	1,06	1,11	0,0001	1,10	1,07	1,14	0,0001
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	1,63	1,16	2,30	0,0048	1,95	1,24	3,06	0,0039
ИБС	1,25	0,89	1,75	0,2023	1,38	0,89	2,12	0,1459
ХСН	1,37	0,96	1,96	0,0826	2,16	1,36	3,42	0,0011
Курение	1,44	0,71	2,89	0,3091	0,84	0,26	2,73	0,7759
Низкая динамометрия	1,80	1,25	2,61	0,0017	1,70	1,04	2,77	0,0328
Низкий ДГЭА-С	1,58	1,12	2,24	0,0091	1,47	0,94	2,28	0,0891
СРБ — 5 квинтиль	1,23	0,85	1,78	0,2725	0,91	0,55	1,52	0,7313
Не опт ХС*	1,60	1,04	2,48	0,0333	1,29	0,75	2,21	0,3546

Примечание: * — неоптимальный ХС: значения ХС, находящиеся в промежутке распределения менее 3 квинтили и более и равно 4 квинтили.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ДГЭА-С — дегидроандростерона сульфат.

Обсуждение

В работе представлены результаты популяционного исследования взаимосвязей между низким уровнем ДГЭА-С, ССЗ, некоторых факторов здоровья, важных для изучаемой возрастной категории, и смертности у мужчин и женщин. Были выявлены выраженные гендерные и возрастные различия в уровнях данного гормона, как по средним значениям, так и по частоте выявления низкой концентрации ДГЭА-С, свидетельствующие о более высоком уровне изучаемого показателя у мужчин, и значительном снижении этого гормона с возрастом. Градиент падения ДГЭА-С у мужчин был в 2 раза выше, чем у женщин. Полученные результаты подтверждают литературные данные о возрастном-половых ассоциациях изучаемого показателя, представленные ранее. В аналитическом обзоре Гончарова Н. П. и Кацян Г. В., авторы не только освещают вопросы метаболизма ДГЭА, его биологической роли, но и приводят собственные данные обследования мужчин различного возраста, включая когорту здоровых мужчин 90-112 лет, проживающих в условиях высокогорья. Авторы показали, что продукция ДГЭА с возрастом неуклонно снижается, достигая минимальных значений к 100 годам [12]. И хотя в нашем исследовании рассматривается более узкий возрастной диапазон, тем не менее, полученные данные отражают выраженное снижение концентрации ДГЭА-С с возрастом. Аналогичные тенденции были получены в большинстве исследований [13, 14]. В 2004 г в Калифорнии также был обнаружен более высокий уровень данного гормона у мужчин по сравнению с женщинами, в возрастной группе 60-77 лет, а именно, 3,71 мкмоль/л против 1,98 мкмоль/л [15]. В нашем исследовании средний уровень ДГЭА-С у женщин составил 2,07 мкмоль/л, у мужчин — 3,27 мкмоль/л, и мужчины также демонстрировали большее ежегодное снижение, чем женщины. Поскольку ДГЭА и ДГЭА-С являются предшественниками половых гормонов, не удивительно, что их концентрации сильно различаются между мужчинами и женщинами. Практически все исследователи считают, что концентрация этих стероидов у мужчин намного выше, чем у женщин, и многие обнаруживают, что ассоциации между ДГЭА-С и здоровьем или выживанием меняются в зависимости от пола.

В качестве одного из факторов, определяющих здоровье, в нашем исследовании рассматривался статус курения. Нами были найдены отрицательные ассоциации между курением и ДГЭА-С, которые подтвердили аналогичные взаимосвязи, полученные в более ранних исследованиях. Так, в Physician Health Study (1992) никогда не курившие имели средний уровень ДГЭА-С 3,1 (0,13) мкмоль/л, бросившие — 3,7 (0,12) мкмоль/л и курящие в настоящее время — 4,27 (0,19) мкмоль/л [13]. Khaw KT, et al. исследовали

связь между курением сигарет и уровнем эндогенных половых гормонов у 233 белых женщин в постменопаузе 60-79 лет и нашли, что курильщицы сигарет имели значительно более высокий средний уровень дигидроэпиандростерона сульфата, чем некурящие. Различия в уровнях гормонов сохранялись после коррекции на возраст и индекс массы тела [16].

Glei D, et al. в исследовании пожилых китайцев (55 лет и старше, мужчин и женщин), жителей Тайваня, также показали повышение ДГЭА-С у курящих. Авторы предположили, что повышенные концентрации ДГЭА-С могут быть обусловлены изменениями скорости метаболического клиренса или выработки ДГЭА-С, вызванными курением. Однако данные, которые бы непосредственно поддерживали эти механизмы, в настоящее время отсутствуют [14]. В то же время, поскольку никотин может стимулировать высвобождение кортикотропина, адренокортикотропного гормона и вазопрессина, уместно предположить, что никотин может стимулировать производство ДГЭА-С. С другой стороны, курение сигарет может снизить скорость клиренса или изменить связывание ДГЭА-С с белками плазмы. В нашем исследовании не было обнаружено ассоциаций курения и изучаемого гормона у женщин, по-видимому, из-за низкой частоты курения.

В настоящее время считается установленным, что уменьшение продукции гормона ассоциировано с развитием возрастной патологии: ССЗ, атеросклероза, рака, остеопороза и других заболеваний. В нашем исследовании у лиц с ИБС и ХСН выявлены более низкие значения ДГЭА-С, однако статистически не значимые. При обследовании большой когорты шведских мужчин были получены достоверные ассоциации с развитием новых случаев ИБС, но не с СД и ХСН [17]. С помощью множественного регрессионного анализа были отобраны факторы, достоверно ассоциирующиеся с низким уровнем ДГЭА-С. У лиц обоего пола это — возраст, низкая динамометрия, отражающая физическую работоспособность, что важно в этой возрастной когорте и низкий уровень общего ХС. В тайваньском исследовании высокие ДГЭА-С также ассоциировались с меньшим ограничением подвижности, но у женщин [14]. У мужчин были отобраны также курение и СРБ.

Данные о связи ДГЭА и СРБ активно обсуждаются в литературе. Некоторые исследователи согласны, что высокий уровень СРБ снижается при понижении уровня ДГЭА-С. В то же время, Stork S. и соавт. при обследовании 889 женщин в менопаузе, участвующих в популяционном когортном исследовании PROSPECT, показали, что ДГЭА-С — основной источник андрогенного и эстрогенного метаболизма, не был связан с СРБ [18].

Наиболее интересные данные получены при изучении связи между низким уровнем ДГЭА-С

и смертностью. Надо отметить, что в литературе представлены разнообразные ассоциации между ДГЭА-С и смертностью. Так, Ohlsson C, et al. в крупном исследовании продемонстрировали взаимосвязь низких уровней ДГЭА-С (самый низкий квартиль) с повышенным риском смерти у пожилых мужчин [19]. Напротив, в некоторых исследованиях с небольшим объемом выборки, эта связь отсутствует [9, 10]. Кроме того, возможно, существуют гендерные различия. Так, в шведском исследовании мужчин старше 60 лет изучались взаимосвязи между ДГЭА-С и смертностью от различных причин при учете ФР и заболеваний. Авторы сообщили, что имеются ассоциации, подобные найденным в нашем исследовании, между низким уровнем ДГЭА-С и наличием ССЗ в анамнезе, АГ и отрицательные ассоциации с курением. Ассоциации со смертностью остались значимы после поправки на возраст, ФР и ССЗ [19]. Авторы сделали заключение, что низкие уровни ДГЭА и ДГЭА-С независимо предсказывают смертность от всех причин, даже при коррекции на традиционные ФР. Кроме того, после дополнительного анализа было показано, что у молодых (до 75,4 лет — медиана) предсказательные возможности выше. В то же время, у женщин ассоциации между ДГЭА-С и смертностью могут отсутствовать или может существовать U-образная ассоциация [20]. По нашим данным многофакторного анализа у женщин риск умереть с низким уровнем ДГЭА-С более чем в полтора раза выше, чем при более высоких концентрациях. Значимость различий сохраняется при учете возраста, повышенного АД, наличия ХСН (8%), низкой динамометрии и уровнях общего ХС, находящегося вне 2-4 квинтили, иначе говоря, неоптимального уровня. Для сердечно-сосудистой смертности ДГЭА-С значим на уровне 9%, скорее всего, из-за недостаточного числа случаев. Отсутствие ассоциаций между ДГЭА-С и смертностью у российских мужчин может объясняться тем, что они более отягощены заболеваниями и ФР, поэтому низкий уровень гормона не имеет самостоятельного влияния на смертность. Поскольку известно, что любое заболевание может понижать уровни гормона, а в нашей популяции падение концентраций ДГЭА-С у мужчин происходит быстрее, чем у женщин, то можно предположить, что снижение ДГЭА-С скорее может считаться вторичным.

Литература

1. Labrie F. Adrenal androgens and intracrinology. *Semin Reprod Med*, 2004; 22: 299-309.
2. Parker CR, Slayden SM, Azziz R, Crabbe SL, et al. Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol.*, 2000; 85: 48-54.
3. Nafziger AN, Bowlin SJ, Jenkins PL, Pearson TA. Longitudinal changes in dehydroepiandrosterone concentrations in men and women. *J Lab Clin Med*, 1998; 131: 316-23.
4. Bhagra S, Nippoldt TB, Nair KS. Dehydroepiandrosterone in adrenal insufficiency and ageing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008; 15: 239-43.
5. Tchernof A, Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151: 1-14.
6. Valenti G, Denti L, Maggio M, et al. Effect of DHEA-S on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004; 59A: 466-72.
7. Zhu G, Yin Y, Xiao CL, et al. Serum DHEA-S levels are associated with the development of depression. *Psychiatry Res*, 2015; 30; 229 (1-2): 447-53.
8. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in Elderly Women and DHEA or Testosterone in Elderly Men. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1647-59.
9. Haring R, Teng Z, Xanthakis V, et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality

В литературе представлен аналогичный результат анализа пятилетней смертности финской когорты мужчин и женщин в возрасте от 75 до 85 лет [21]. Авторы не нашли значимых ассоциаций между ДГЭА-С и смертностью после коррекции на заболевания. Таким образом, причинно-следственные отношения этих ассоциаций не вполне ясны. Необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения взаимосвязи ДГЭА-С и смертности в российской популяции.

Вместе с тем, в настоящее время получено множество данных, позволяющих с различной степенью вероятности предполагать наличие защитного эффекта ДГЭА-С при развитии патологии, ассоциированной с возрастом. Есть данные, что заместительная терапия ДГЭА-С при его возрастном или патологическом дефиците улучшает качество жизни.

Лучшее понимание причинно-следственной связи может иметь важные последствия создания и использования пищевых добавок с ДГЭА-С. В настоящее время они широко доступны и, по некоторым оценкам, весьма популярны. Тем не менее, если низкие значения ДГЭА-С скорее являются результатом болезни, чем предвестником плохого состояния здоровья, представляется маловероятным, что добавка ДГЭА будет иметь защитные преимущества. Представляет ли собой ДГЭА “источник молодости”, как называли этот гормон Baulieu, et al. пока остается неизвестным, но результаты исследований, которые изучают физиологические пути, связывающие различные биомаркеры и здоровье, могут предоставить важные доказательства для решения данного вопроса [25].

Заключение

Впервые в популяционном исследовании населения Москвы возраста 55 лет и старше получены данные, позволяющие предполагать наличие еще одного ФР для этой группы населения. Низкий уровень дигидроэпиандростерона сульфата является независимым предиктором смерти от всех причин у женщин, но достоверно не ассоциируется со смертью у мужчин.

Ограничения исследования. Малое число случаев не позволило достичь высокого уровня достоверности по отношению к смерти от ССЗ.

- in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol*, 2013; 78(4): 629-34.
10. Cappola AR, Xue QL, Walston JD, et al. DHEA-S levels and mortality in disabled older women: the Women's Health and Aging Study I. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006; 61(9): 957-62.
11. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009; 9: 293.
12. Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and genital surgery*, 2015; 1: 13-22. Russian (Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*, 2015; 1: 13-22).
13. Salvini S, Stampfer MJ, Barbieri RL, Hennekens CH. Effects of Age, Smoking and Vitamins on Plasma DHEAS Levels: A Cross-Sectional Study in Men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992; 74; 1: 139-43.
14. Gleit DA, Goldman N, Weinstein M, Liu I-W. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and health: does the relationship differ by sex? *Experimental Gerontology*, 2004; 39: 321-31.
15. Tannenbaum C, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Platt RW. A longitudinal study of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) change in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *European Journal of Endocrinology*, 2004; 151: 717-25.
16. Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 1988; 318: 1705-9.
17. Tivesten A, Vandenput L, Carlzon D, et al. Dehydroepiandrosterone and its sulfate predict the 5-Year Risk of Coronary Heart Disease Events in Elderly Men. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 1801-10.
18. Stork S, Bots ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy postmenopausal women. *J Intern Med*, 2008; 264: 245-53.
19. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95; 9: 4406-14.
20. Trivedi DR, Khaw KT. Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86; 9: 4171-7.
21. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97; 8: 4279-84.