

ождается, и снижение сексуальности после 40 лет может быть признаком старения у мужчин.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Сексуальная функция, сахарный диабет 1-го типа, исследование Европейского Мужского Старения, анкета для оценки сексуальной функции у мужчин, EMAS SFQ.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662539-40

### EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF THE PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR VARDENAFIL ON SERUM LEVELS OF ADRENAL AND TESTICULAR STEROIDS IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

D. Santi<sup>1</sup>, A.R.M. Granata<sup>1</sup>, E. Pignatti<sup>1</sup>, T. Trenti<sup>2</sup>, L. Roli<sup>2</sup>, R. Bozic<sup>3</sup>, S. Zaza<sup>4</sup>, V. Rochira<sup>1</sup>, C. Carani<sup>1</sup>, E. Magnani<sup>1,4</sup>, M. Simoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

<sup>2</sup>Azienda Unita Sanitaria Locale di Modena, Italy

<sup>3</sup>PerkinElmer, Milan, Italy

<sup>4</sup>Shimadzu Italia, Milan, Italy

**Background.** Steroidogenesis is a complex enzymatic process in which cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) play an important role. Phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i) increase cGMP, improving NO availability.

**Objective.** To investigate whether long-term, chronic treatment with the PDE5i Vardenafil affects adrenal and testicular steroidogenesis in diabetic men, using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS).

**Design.** A longitudinal, prospective, investigator-started, randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical-trial was carried out.

**Setting and participants.** 54 male patients affected by T2DM diagnosed within the last 5 years were enrolled. 26 and 28 patients were assigned to the verum and placebo-group, respectively.

**Interventions.** The study consisted of an enrolment phase, a treatment phase (24 weeks) (Vardenafil/placebo 10 mg twice-daily), and a follow-up phase (24 weeks).

**Outcome measurements.** Progesterone (P), 17-hydroxyprogesterone (17OHP), androstenedione (A), testosterone (T), dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulphate (DHEAS), corticosterone, 11-deoxycortisol and cortisol (C), were evaluated using LC-MS/MS.

**Results.** No differences were seen in sex testicular steroids between study and control group. For the adrenal gland, steroids were considered according to the zona in which they are produced. Considering steroids produced in the zona fasciculata, no significant differences were seen in 11-deoxycortisol and C among visits, both in the study and in the control group. For the zona reticularis, DHEA significantly decreased during treatment only in the study group ( $p=0.007$ ). At post-hoc test DHEA showed higher levels at visit 2 and 8 than in other visits. The DHEAS/DHEAS ratio significantly increased during treatment only in the verum group. Considering the adrenal zona glomerulosa, corticosterone significantly changed among visits both in the study and in the control group ( $p<0.001$ ). At post-hoc test, in

both groups, corticosterone was significantly higher at visit 2 ( $p=0.028$ ), 8 ( $p=0.003$ ) and 10 ( $p=0.044$ ), i.e. in coincidence with the complete clinical and instrumental examination performed only at these visits according to the study protocol.

**Conclusions.** This is the first double-blind, placebo-controlled clinical-trial in which steroidogenesis is extensively investigated by LC-MS/MS in T2DM men chronically treated with Vardenafil for 6 months, and followed-up for 6 months after therapy-withdrawal. Chronically administered Vardenafil reduces DHEA levels and increases DHEAS/DHEA ratio as possible consequences of modulation of steroidogenic enzymes by tissue changes in cGMP and/or cAMP availability. A possibly stress-related increase in corticosterone is suggested for the first time.

#### KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus, adrenal steroids, testicular steroids, phosphodiesterase inhibitor.

### ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ВАРДЕНАФИЛА НА УРОВЕНЬ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ И ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

D. Santi<sup>1</sup>, A.R.M. Granata<sup>1</sup>, E. Pignatti<sup>1</sup>, T. Trenti<sup>2</sup>, L. Roli<sup>2</sup>, R. Bozic<sup>3</sup>, S. Zaza<sup>4</sup>, V. Rochira<sup>1</sup>, C. Carani<sup>1</sup>, E. Magnani<sup>1,4</sup>, M. Simoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Modena and Reggio Emilia, Модена, Италия

<sup>2</sup>Azienda Unita Sanitaria Locale di Modena, Модена, Италия

<sup>3</sup>PerkinElmer, Милан, Италия

<sup>4</sup>Shimadzu Italia, Милан, Италия

**Введение.** Стероидогенез представляет собой сложный ферментативный процесс, в котором циклический аденозин-монофосфат (цАМФ) и гуанозин-монофосфат (цГМФ) играют важную роль. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5i) увеличивают цГМФ, увеличивая таким образом доступность NO.

**Цель** — исследовать как длительное применение ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа варденафила влияет на надпочечниковый и тестикулярный стероидогенез у больных сахарным диабетом с применением жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS/MS).

**Дизайн.** Длительное, проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое клиническое исследование.

**Материал и методы.** В исследование включены 54 пациента мужского пола, страдающие СД2, который был диагностирован в течение последних 5 лет. 26 и 28 пациентов были отнесены к группе, получающей исследуемый препарат и плацебо соответственно.

**Вмешательства.** Исследование состояло из фазы регистрации, фазы лечения (24 нед) (варденафил 10 мг/плацебо 2 раза в день) и фазы наблюдения (24 нед).

Контролируемые параметры: прогестерон (P), 17-гидроксипрогестерон (17OHP), андростендион (A), тестостерон (T), дегидроэпиандростерон (ДГЭА), ДГЭА сульфат (ДГЭАС), кортикостерон, 11-дезоксикортизола и кортизол (C) были оценены с использованием жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии.

**Результаты.** Никаких различий не было отмечено в уровне тестикулярных андрогенов в исследуемой и кон-

трольной группах. Для надпочечников стероиды были оценены в соответствии с зоной, в которой они синтезируются. При анализе андрогенов пучковой зоны не было выявлено существенных различий в уровне 11-дезоксикортизола как в исследуемой, так и в контрольной группе. В сетчатой зоне — уровень ДГЭА значительно снизился во время лечения только в исследуемой группе ( $p=0,007$ ). При ретроспективном анализе более высокие уровни ДГЭА были зафиксированы на 2-м и 8-м визитах. Отношение ДГЭАС/ДГЭА значительно увеличилось во время лечения только в группе, получающей препарат. Что касается клубочковой зоны надпочечников, уровень кортикоостерона существенно изменился в ходе визитов как в исследуемой, так и в контрольной группе ( $p<0,001$ ). При ретроспективном анализе в обеих группах уровень кортикоостерона был значительно выше на 2, 8 и 10-м визитах ( $p=0,028$ ,  $p=0,003$  и  $p=0,044$  соответственно), т.е. в соответствии с полным клинико-инструментальным обследованием, которое выполнялось только на этих визитах в соответствии с протоколом исследования.

**Выводы.** Это первое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором стероидогенез подробно исследован методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии при СД2 у мужчин, получавших варденафил в течение 6 мес, и последующим периодом наблюдения 6 мес. Длительное применение варденафила снижает уровень ДГЭА и увеличивает соотношение ДГЭАС/ДГЭА, возможно, вследствие модуляции ферментов стероидогенеза, а именно цГМФ и/или цАМФ в тканях. Повышение кортикоостерона, возможно, стресс-индуцированное, отмечено однократно.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Сахарный диабет 2-го типа, надпочечниковые стероиды, половые стероиды, ингибитор фосфодиэстеразы.



doi: 10.14341/probl201662540-41

#### MRNA ANALYSIS OF GENES RESPONSIBLE FOR IDIOPATHIC HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

A.S. Loktionova<sup>1</sup>, N.G. Eneva<sup>2</sup>, K.A. Khusniyarova,  
L.N. Nefedova, A.I. Kim, A.V. Dreval<sup>1</sup>,  
I.A. Ilvayskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Background.** Hypogonadotropic hypogonadism (HH) is a disorder characterized by delayed or absent pubertal development due to pathology of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. HH may be both congenital (Kallmann's syndrome) and sporadic. Congenital or isolated HH is divided into with anosmia/hyposmia (KS) and with normal olfaction (nHH). Nowadays several tens of genes involved in the functioning of the reproductive axis are known. However DNA lesions can be found just in 5–15% of such cases of HH.

**Aim.** So we decided to measure mRNA expression of several genes which can be found in leukocytes of peripheral blood

— namely GNRHR and GNRH1 (are necessary for adequate biological effect of GnRH); PROK2 and CHD7 (are responsible for the migration of GnRH neurons), WDR11 and DUSP6 (are involved in normal sexual development).

**Material and methods.** A quantitative determination of mRNA expression of these genes were completed in the fresh peripheral blood sample by PCR in real time.

**Results.** Examined patients: 9 women with hypogonadotropic hypogonadism (age from 18 to 28 y.o.); duration of the disease from 2 to 15 years; 3 of them — amenorrhea I and 6 — amenorrhea II. Reasons of amenorrhea II were: stress, excessive exercises, rapid body weight loss, past use of oral contraceptives. The control group: 19 healthy women; age from 19 to 37 y.o.; with regular ovulatory menstrual cycle, some of them have children. mRNA expression of examined genes differed from normal patterns in each case of hypogonadotropic hypogonadism. Changes in GNRHR, GNRH1 and DUSP6 mRNA expression were found in most of cases. However variations of mRNA expression were multidirectional in each case and there was no similarity among expression profiles of patients according to amenorrhea type or anamnestic factors.

**Conclusions.** According to our preliminary results, in women with hypogonadotropic hypogonadism the functional activity damage of «reproductive-responsible» genes could be found in each case. Probably mRNA expression measuring could be a perspective method for proving hypothalamo-pituitary level of reproductive disorders and may help to determine which genes should be tested for DNA impairment.

#### KEYWORDS

mRNA, gene expression, hypogonadotropic hypogonadism.

#### АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РАЗВИТИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

A.C. Локтионова<sup>1</sup>, Н.Г. Енева<sup>2</sup>, К.А. Хусниyarова<sup>2</sup>,  
Л.Н. Нефедова<sup>2</sup>, А.И. Ким<sup>2</sup>, А.В. Древал<sup>1</sup>,  
И.А. Иловайская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

**Обоснование и цель.** Гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ) — синдром, характеризующийся задержкой либо отсутствием полового созревания вследствие нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. ГГ может быть как наследственным (например, синдром Кальмана), так и спорадическим. На сегодняшний день известно несколько десятков генов, продукты которых вовлечены в становление и нормальное функционирование репродуктивной оси. Повреждения ДНК обнаруживаются только в 5–15% случаев ГГ. По этой причине в нашем исследовании мы использовали количественное измерение экспрессии некоторых известных генов, ответственных за репродуктивную функцию, РНК которых обнаруживается в лейкоцитах периферической крови. Это гены *GNRHR* и *GNRH1* (необходимы для обеспечения нормального биологического эффекта ГнРГ); *PROK2* и *CHD7* (ответственны за миграцию ГнРГ-нейронов из места их образования в носовой плакоде к месту функционирования в