

СТАТЕВЕ ДОЗРІВАННЯ ХЛОПЦІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ

Косовцова Г. В.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
woodchuck@ukr.net

В статті визначено особливості статевого дозрівання хлопців 9-17 років, хворих на цукровий діабет 1 типу, з урахуванням віку маніфестації та стажу цукрового діабету 1 типу, стану компенсації вуглеводного обміну. Доведено несприятливий вплив захворювання на перебіг статевого розвитку підлітків, який асоціювався із маніфестацією діабету у дитячому та препубертатному віці, незадовільною компенсацією вуглеводного обміну

Ключові слова: хлопці-підлітки, пубертат, цукровий діабет 1 типу

PUBERTY IN BOYS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Kosovtsova G. V.

The article defines the features of puberty of boys aged 9-17 years with type 1 diabetes, taking into account the age of manifestation and the length of time of type 1 diabetes, the state of carbohydrate metabolism compensation. The adverse effect of the disease on the course of sexual development of adolescents, which was associated with the manifestation of diabetes in childhood and prepubertal age, and unsatisfactory compensation of carbohydrate metabolism, was proved.

Keywords: teenage boys, puberty, type 1 diabetes mellitus

ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ МАЛЬЧИКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Косовцова А. В.

В статье определены особенности полового созревания мальчиков 9-17 лет, больных сахарным диабетом 1 типа, с учетом возраста манифестации и стажа сахарного диабета 1 типа, состояния компенсации углеводного обмена. Доказано неблагоприятное влияние заболевания на течение полового развития подростков, которое ассоциировалось с манифестацией диабета в детском и препубертатном возрасте, неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена.

Ключевые слова: мальчики-подростки, пубертат, сахарный диабет 1 типа

Негативний вплив цукрового діабету 1 типу (ЦД1) на становлення і функціонування репродуктивної системи встановлено в значній кількості досліджень (García-García et al., 2011; Pereira et al., 2015; Chowdhury, 2015; Plamper et al., 2017). Висловлюється припущення, що час дебюту ЦД1 (особливо у препубертатному періоді), тривалість захворювання та відсутність компенсації вуглеводного обміну можуть бути причиною затримки пубертату (Fernandes et al., 2001; Shpitzer et al., 2020).

Проте дані стосовно особливостей перебігу пубертату у хлопців при ЦД1 залишаються дуже суперечливими (Rocha et al., 2014). Проводяться паралелі між стажем захворювання, рівнем компенсації, наявністю судинних ускладнень, що в кінцевому підсумку позначається на якості життя пацієнтів (Dost et al., 2011; Elamin et al., 2006; Fernandes, et al., 2001). Так, в дослідженні Т. Rohrer і співавт. був проведений аналіз даних з 202 центрів з лікування діабету в Німеччині. Відзначено, що у всіх обстежених дітей спостерігалася затримка пубертату, однак досягнення IV – V стадії пубертату по Таннер відбувалося в

ті ж терміни, що і у здорових підлітків. На вступ до пубертату впливали високі рівні глікованого гемоглобіну і низькі показники індексу маси тіла (ІМТ), тривалість діабету і доза інсуліну (Rohrer et al., 2007). У той же час дослідники Оксфордського університету М.Л. Ahmed і співавт. відзначали, що у всіх пацієнтів з ЦД1 статево дозрівання (СД) не відрізнялося від здорових однолітків (Ahmed et al., 1998). Однак, переважна більшість авторів робить висновок, що ЦД1 можна віднести до факторів ризику порушень СД і розглядати як загрозу фертильності.

Саме тому актуальним є питання, яким чином ЦД1 в сучасних умовах впливає на статевий розвиток (СР) хворої дитини та які фактори зумовлюють його порушення.

Мета дослідження — визначення особливостей статевого розвитку хлопців-підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було обстежено 52 хлопці із ЦД1 віком 9 – 17 років, що перебували в клініці ДУ «ІОЗДП НАМН». Комплекс досліджень був проведений відповід-

но етичних та морально-правових вимог Статусу Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та схвалений Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Об'єктивне оцінювання досягнутого рівня СД хлопців полягало у вивченні комплексу ознак, що характеризували стан зовнішніх статевих органів, характер оволошіння лобка, пахвових западин, обличчя, з підсумковим підрахунком індексу маскулінізації (ІМ) (Демченко, Черкасов, 1978). Стадії розвитку чоловічих статевих органів і статевого оволошіння трактувалися за Marshall і Tanner (Marshall, Tanner, 1970). Характер СД визначали зіставляючи значення ІМ обстежених із середніми показниками, які були розроблені раніше (Плехова та ін., 2010). Затримку статевого розвитку (ЗСР) діагностували в разі уповільнення темпів СР більш ніж на два роки (Плехова та ін., 2003; Плехова, 2006).

Аналіз характеру СР проведено з урахуванням віку маніфестації та стажу ЦД1, стану компенсації вуглеводного обміну. В залежності від віку маніфестації ЦД1 виділено такі групи: 1 група — у віці від 1 до 8 років, 2 група — у 9 – 10 років, 3 група — у 11 – 13 років, 4 група хворих — більш, ніж у 13 років. Від тривалості ЦД1 визначено наступні групи: I група — до 5 років; II група — з 5 до 10 років; III група — більш 10 років. Стан вуглеводного обміну аналізувався згідно з рівнем глікемії, HbA1c, за рекомендаціями ISPAD 2018 (Linda et al., 2018) щодо глікемічного контролю: оптимальний за показником HbA1c 6,05 – 7,5 % (група А), субоптимальний - HbA1c 7,6 – 9,0 % (група В) та глікемічний контроль з високим ризиком для життя при HbA1c > 9,0 (група С).

Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилася з використання пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0 статистичні методи. Для представлення даних використовували середню арифметичну величину — М та стандартну похибку — m, достовірність різниці двох середніх арифметичних за t-критерієм Стьюдента. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався та дорівнював 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення особливостей перебігу СД хлопців з урахуванням віку маніфестації ЦД1 виявило, що у 1 групі лише у половини (50 %) підлітків 12 років відмічалася початкове збільшення яєчок (G2) проти відповідних популяційних нормативних показників (щодо сукупності частот стадій розвитку геніталій G2–G5 (78 %) у цьому віці). Відповідно, у другій половини (50 %) хлопців 12 років із ЦД1 в цій групі не було зареєстровано ознак початкового збільшення тестикулів. У всіх підлітків 14 років визначалися

лише друга та третя стадії розвитку зовнішніх статевих органів (G2 40 %, G3 60 %) при відсутності подальших стадій (G4), що також не відповідало даним популяційним нормативів. У всіх 15-ти річних хворих цієї групи встановлено G3 стадію розвитку геніталій, у 16-річних — відповідно 75 % G3 та 25 % G4 стадій розвитку зовнішніх статевих органів. В 17–18 років СД у хлопців із ЦД1 групи продовжувалося, про що свідчила наявність 42,9 % G3 та 57,1 % G4 стадій розвитку геніталій на відміну від популяційних нормативів. Наведені дані підтверджують більш пізній початок пубертату та пролонгацію розвитку зовнішніх статевих органів у хлопців із ЦД1, який маніфестував саме у дитинстві (з 1 до 8 років).

У 2 групі ознаки початку пубертатної перебудови статевих органів встановлено у хворих 13 – 14 років, причому визначалася тільки початкова, G2 стадія. У підлітків 15 років зареєстровано тільки G3 стадію розвитку геніталій, у 16-ти річних юнаків G3 та G4 стадії — з рівною частотою, у 18 річному віці — лише G4 стадію розвитку зовнішніх статевих органів проти відповідних показників частоти стадій розвитку геніталій у популяції. Отримані результати також відображають пізній старт та більш тривалий перебіг пубертатної перебудови у хлопців із ЦД1, який маніфестував у препубертаті (2 група).

Вивчення особливостей перебігу СД хлопців із ЦД1 3 та 4 груп виявив лише деяку пролонгацію тривалості пубертатної перебудови, коли у 80 % 17–18 річних юнаків реєструвалася лише G4 стадія, у 20 % мала місце G2 стадія розвитку геніталій (затримка статевого розвитку) при відсутності дефінітивних стадій розвитку зовнішніх статевих органів.

Співставлення особливостей перебігу пубертату у хлопців з урахуванням тривалості ЦД1 виявило, що початкове збільшення яєчок у 10–11- річних хворих мало місце у 28,6 % I групи та було відсутнім у II групі обстежених, у 12 – 13- річних пацієнтів I групи воно реєструвалося у 33,3 % проти 50 % у II групі. У хворих 14 – 15 років I групи встановлено стадії розвитку геніталій G2 (25 %), G3 (50 %), G4 (25 %) проти даних II групи підлітків – G2 (33,3 %), G3 (33,3 %), G4 (33,3 %) та III групи хворих G2 (33,3 %), G3 (66,7 %). В пізньому пубертаті (16 – 18 років) в I групі визначалися G2 (20 %), G3 (20 %), G4 (60 %) проти даних II групи — G3 (36,4 %), G4 (63,6 %) та III групи — G3 (60 %), G4 (40 %), що підтвердило пролонгацію досягнення дефінітивних стадій розвитку зовнішніх статевих органів в цих групах (у порівнянні з популяційними нормативами). Крім того, простежувалася тенденція до більшої частоти досягнення вищих стадій розвитку геніталій у обстежених I групи проти II та III груп.

Аналіз впливу стану вуглеводного обміну на перебіг пубертату хлопців із ЦД1 не виявив значущих відмінностей пубертатної перебудови у пре- та ранньому пубертатному віці. Проте у 14 – 15- річних підлітків групи А визначено G2 (33,3 %), G4 (66,7 %),

групи В – G2 (16,7 %), G3 (50 %), G4 (33,3 %), групи С – G2 (28,6 %), G3 (57,1 %), G4 (14,3 %), що підтверджує значущу перевагу більш розвинених стадій геніталій саме при оптимальному глікемічному контролі. В пізньому пубертаті (16 – 18 років) в групі А хлопці мали стадії G3 (42,9 %), G4 (57,1 %), в групі В – G2 (16,7 %), G3 (50 %), G4 (33,3 %), в групі С – G3

(37,5 %), G4 (62,5 %). Слід відмітити, що ЗСР діагностувалася виключно в групах С та В хворих (із глікемічним контролем з високим ризиком для життя та субоптимальним глікемічним контролем).

Був проведений аналіз клініко-анамнестичних та біохімічних показників у хлопців із ЦД1 з урахуванням періоду пубертату, який наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика хлопців із ЦД1 з урахуванням періоду пубертату

M ± m (Me)

Показники	Препубертат	Ранній пубертат	Власно пубертат	Пізній пубертат
Паспортний вік, роки	9,46 ± 0,11 (9,5)	12,04 ± 0,21 (11,9)	15,13 ± 0,23 (15)	16,54 ± 0,29 (16,5)
Вік маніфестації ЦД1, роки	6,09 ± 0,79 (6,6)	5,81 ± 0,97 (5,7)	8,44 ± 0,72 (8)	7,95 ± 0,96 (7,5)
Тривалість ЦД1, роки	3,33 ± 0,77 (2,75)	6,28 ± 0,92 (6)	6,73 ± 0,72 (7)	8,4 ± 0,94 (9)
Окружність яєчка, см	7,75 ± 0,45 (8)	8,22 ± 0,74 (9,0)	12,63 ± 0,48 (13)	14,07 ± 0,23 (14)
Довжина пеніса, см	4,19 ± 0,13 (4)	4,33 ± 0,46 (4,5)	7,16 ± 0,35 (7)	7,5 ± 0,38 (8,0)
Індекс маскулінізації, у.о.	2,99 ± 0,1 (3)	3,22 ± 0,2 (3,4)	5,44 ± 0,21 (5,8)	6,25 ± 0,13 (6,2)
Глікований гемоглобін, %	8,38 ± 0,81 (8,42)	8,87 ± 0,62 (8,41)	9,12 ± 0,52 (8,8)	8,89 ± 0,57 (9,04)
Добова доза інсуліну, О/кг	0,83 ± 0,04 (0,83)	0,96 ± 0,08 (0,95)	0,81 ± 0,04 (0,8)	0,82 ± 0,05 (0,81)

Оцінка досягнутого рівня СД хлопців із ЦД1 виявила у 4 пацієнтів (10,5 %) ЗСР, причому у більшості (3) обстежених спостерігалася ЗСР 1 ступеню, лише у 1 – ЗСР 2 ступеню. У одного підлітка відмічено затримку темпів СР, а прискорення СР також встановлено у одного хворого на ЦД1 14 років.

Середній вік хворих із ЗСР складав (15,5 ± 0,8)

років, ЦД1 маніфестував у них у (7,3 ± 2,2) роки, тривалість захворювання дорівнювала (8,1 ± 1,6 рік). У середньому, рівень глікованого гемоглобіну був (10,6 ± 1,3) %, що свідчило про незадовільний глікемічний контроль. Було проведено порівняльний аналіз клініко-біохімічних особливостей хлопців із ЦД1 при ЗСР та нормальному СР, дані наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняння клініко-біохімічних даних хлопців із ЦД1 при ЗСР та нормальному статевому розвитку

M ± m

Показники	Хворі на ЦД із ЗСР			Хворі на ЦД з нормальним СР		
	14 років	15 років	17 років	14 років	15 років	17 років
Вік маніфестації ЦД1, роки	5,0	3	13	6,7 ± 0,9	9,4 ± 1,4	4,5 ± 0,9
Тривалість ЦД1, роки	8,5	12	4	7,4 ± 1,3	5,5 ± 1,5	12,2 ± 1,3
Окружність яєчка, см	9	11	9	12,0 ± 0,9	13,7 ± 0,5	12,7 ± 0,9
Довжина пеніса, см	5	4,5	7,5	6,5 ± 0,5	8,3 ± 0,7	6,7 ± 0,7
Індекс маскулінізації, у.о.	3,4	3,9	5,1	4,9 ± 0,3	6,0 ± 0,3	5,8 ± 0,1
Глікований гемоглобін, %	8,1	11,8	12,3	8,8 ± 0,7	8,7 ± 0,8	9,4 ± 0,7
Добова доза інсуліну, О/кг	0,55	1,0	0,58	0,87 ± 0,1	0,78 ± 0,1	0,76 ± 0,1

Таким чином, зіставлення даних пацієнтів із ЦД1 при ЗСР та з нормальним СР дозволило встановити, що при наявності ЗСР вік маніфестації ЦД1 був більш раннім, а тривалість захворювання – відповідно більшою. Підлітки із ЦД1 при ЗСР законо-

мірно характеризувалися недостатньо розвиненими статевими ознаками, що відображали нижчі середні генітометричні показники, а стан компенсації вуглеводного обміну був гіршим, про що свідчили вищий рівень глікованого гемоглобіну та менша добова доза

інсуліну (розрахована на кг маси тіла).

Наведені дані демонструють більш пізній початок пубертату та пролонгацію розвитку зовнішніх статевих органів у хлопців із ЦД1, який маніфестував у дитинстві та препубертаті. При тривалості ЦД1 до 5 років у юнаків простежувалася тенденція до більшої частоти досягнення вищих стадій розвитку зовнішніх статевих органів у пізньому пубертаті. При оптимальному глікемічному контролі у підлітків 14 – 15 років (власне пубертат) відмічено значущу перевагу більш розвинених стадій геніталій. ЗСР у хворих на ЦД1 реєструвалася виключно при незадовільному та субоптимальному глікемічному контролі захворювання. Отримані результати співпадають із даними літератури та потребують подальшого дослідження щодо визначення механізмів порушень статевого розвитку підлітків, хворих на ЦД1.

ВИСНОВКИ

Таким чином, цукровий діабет 1 типу несприятливо впливає на статеве дозрівання: початок, становлення та перебіг пубертату у хлопців. Такі фактори, як час дебюту ЦД1 у ранньому дитячому та препубертатному віці, тривалий стаж захворювання, погана компенсація захворювання також відіграють важливу негативну роль у становленні функції репродуктивної системи у даної когорти хворих. Частіше, ніж у популяції, у хлопців із ЦД1 виникає затримка статевого розвитку, формуванню якої сприяють вік маніфестації ЦД1 у дитячому та препубертатному віці та незадовільна компенсація вуглеводного обміну. Потребує лікарської уваги група ризику щодо формування порушень статевого розвитку, до якої належать підлітки, що хворіють ЦД1 з дитинства та препубертатного віку, із стажем захворювання більше 5 – 10 років та мають незадовільний рівень компенсації вуглеводного обміну.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата: метод. рек. / НИИ эндокринологии и химии гормонов; сост.: А.Н. Демченко, И.А. Черкасов. Харків, 1978. 23 с.
2. Затримка статевого розвитку хлопців та їх реабілітація : метод. рек. / ІОЗДП АМНУ; уклад.: О.І. Плехова та ін. Харків, 1996. 20 с.
3. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи) : метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; авт.: О.І. Плехова та ін. Харків, 2010. 25 с.
4. Плехова Е.И. и др. Задержка полового развития мальчиков. М.: Знание, 2000. 112 с.
5. Плехова Е.И. Подходы к оценке полового созревания мальчиков-подростков Наукові та практичні проблеми ендокринної патології в різних вікових періодах: матеріали наук.-практ. конф. X., 2006. С.59–60.
6. Плехова О.І. Вікові нормативи у дитячій ендокринології / О.І. Плехова, Г.М. Даніленко. Сучасні проблеми ендокрино-

логічної допомоги дітям: матеріали наук.-практ. конф. X., 2003. С.98–99.

7. Ahmed M.L., Connors M.D., Drayer N.M. Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex and bone age. *Diabetes care.* 1998. V. 21, № 5. P. 831–835.

8. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015 Apr; 19(Suppl 1): S51–S54. DOI: 10.4103/2230-8210.155402

9. Dost A., Rohrer T., Fussenegger J. et al. Bone maturation in 1788 children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010. Sep. № 23 (9). P. 891–898.

10. Elamin A, Hussein O, Tuverno T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Complications.* 2006. Jul–Aug. № 20 (4). P. 252–256.

11. Fernandes V.T., Verreschi I.T., Dib S.A. Development according to pubertal stage in Brazilian children and adolescents with short-term diabetes. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001. Oct. № 34 (10). P. 1315–1323.

12. Gaete X., Vivanco M., Lopez P. et al. Earlier puberty in boys with type 1 diabetes mellitus compared to a simultaneously recruited group of control adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2019 ; 20(2):197-201. DOI: 10.1111/peidi.12811.

13. García-García E., Galera R., Vázquez M.Á., Bonillo A. Age of onset of puberty and menarche in type 1 diabetic girls. *Endocrinol Nutr.* – 2011; 58(5):224–8. DOI: 10.1016/j.endonu.2011.02.010. Epub 2011 May 6.

14. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes / A Linda et al. *Pediatr Diabetes.* 2018. Suppl. 27. P. 105–114.

15. Marshall W.A., Tanner J.M.. Variations in the pattern of pubertal changes in boys *Arch. Dis. Child.* 1970. Vol.45. 13 p.

16. Pereira K.C., Pugliese B.S., Guimarães M.M., Gama M.P. Pubertal development in children diagnosed with diabetes mellitus type 1 before puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015 Feb;28(1):66-71.

17. Plamper M., Gohlke B., Woelfle J. et al. *Journal of Diabetes Research.* Vol.2017, Article ID 8615769, 8 pages. DOI: 10.1155/2017/8615769

18. Rocha A, Iñiguez G., Godoy C. et al. Testicular function during adolescence in boys with type 1 diabetes mellitus (T1D): absence of hypogonadism and differences in endocrine profile at the beginning and end of puberty. *Pediatr Diabetes.* – 2014; 15(3):198-205. DOI: 10.1111/peidi.12078.

19. Rogers D.G. Puberty and insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila).* – 1992; 31(3):168–73.

20. Rohrer T., Stierkorb E., Heger S. et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Nov. № 157 (5). P. 647–653.

21. Shpitzer H., Lazar L., Shalitin Sh., Phillip M., de Vries L. Course of Puberty and Growth Spurt in Boys with Type 1 Diabetes. *Journal of the Endocrine Society.* 2020. Vol. 4, Abstract Suppl 1.– P.881. DOI: 10.1210/jendso/bvaa046.