

ГІПОАНДРОГЕНІЯ У ХЛОПЦІВ-ПІДЛІТКІВ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ

Косовцова Г. В.^{1 2}, Турчина С. І.^{1 2 3}, Кашкалда Д. А.¹

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків,

²Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,

³Харківська медична академія післядипломної освіти, МОЗ України

В статті визначено особливості метаболічних порушень у хлопців-підлітків віком 13–17 років з ознаками андрогенної недостатності (затримка статевого розвитку). Індивідуальний аналіз показників ліпідного профілю дозволив встановити більш ніж у половини обстежених (59,15 %) наявність патологічних змін показників ліпідів атерогенної спрямованості. Зміни показників ліпідного профілю, переважно за рахунок зростання проатерогенних та зниження антиатерогенних фракцій ліпідів, можуть свідчити про вплив дефіциту андрогенів на метаболізм ліпідів у підлітків, як при нормальній, так і при надмірній масі тіла. Гіперінсулінемія натще та формування інсулінорезистентності у хлопців при гіпоандрогенії асоційовані з надлишковою масою тіла.

Ключові слова: гіпоандрогенія, затримка статевого розвитку, хлопці-підлітки, метаболічні порушення.

ГИПОАНДРОГЕНИЯ У МАЛЬЧИ- КОВ-ПОДРОСТКОВ И МЕТАБОЛИЧЕ- СКИЕ НАРУШЕНИЯ

Косовцова А. В., Турчина С. И., Кашкалда Д. А.

В статье определены особенности метаболических нарушений у мальчиков-подростков в возрасте 13-17 лет с признаками андрогенной недостаточности (задержка полового развития). Индивидуальный анализ показателей липидного профиля позволил установить более чем у половины обследованных (59,15 %) наличие патологических изменений показателей липидов атерогенной направленности. Отклонения показателей липидного профиля, преимущественно за счет роста проатерогенных и снижения антиатерогенных фракций липидов, могут свидетельствовать о влиянии дефицита андрогенов на метаболізм липидов у подростков, как при нормальной, так и при избыточной массе тела. Гиперинсулинемия натощак и формирование инсулинорезистентности у мальчиков при гипоандрогении ассоциированы с избыточной массой тела.

Ключевые слова: гипоандрогения, задержка полового развития, мальчики-подростки, метаболіческие нарушения сопровождения

HYPOANDROGENISM IN ADOLESCENT BOYS AND METABOLIC DISORDERS

Kosovtsova G. V., Turchina S. I., Kashkalda D. A.

The article identifies the features of metabolic disorders in adolescent boys aged 13-17 years with signs of androgen deficiency (delayed sexual development). An individual analysis of lipid profile indices made it possible to establish the presence of pathological changes in lipid parameters of atherogenic orientation in more than half of the examined (59,15 %). Deviations in the lipid profile, mainly due to an increase in proatherogenic and a decrease in antiatherogenic lipid fractions, may indicate the effect of androgen deficiency on lipid metabolism in adolescents, both with normal and overweight. Fasting hyperinsulinemia and the formation of insulin resistance in boys with hypoandrogenism are associated with overweight.

Keywords: hypoandrogenism, delayed sexual development, adolescent boys, metabolic disorders.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Гіпоандрогенія (ГА), тобто – зниження продукції чоловічих статевих гормонів (андрогенів) нижче вікової норми, є найбільш частою причиною патології статевого дозрівання у хлопців пубертатного віку. Найбільш поширеним варіантом ГА у хлопців залишається затримка статевого розвитку (ЗСР), яка за даними попередніх досліджень несприятливо впливає на фізичний розвиток та формування статури підлітків, супроводжується у значній частині з них тією чи іншою соматичною патологією, най-

частіше – серцево-судинної та гепатобіліарної систем (Плехова Е. І. і соавт., 2000; Косовцова Г. В., 2003; Избранные лекции по клинической андрологии, 2010; Бржезинская Л. Б. и соавт., 2017). Проте патогенетична роль гіпоандрогенії у формуванні патології окремих органів і систем у осіб чоловічої статі в пубертатному віці дотепер залишається невизначеною.

У літературі здебільшого обговорюється проблема вікового андрогенодефіциту у чоловіків як фактору формування ендотеліальної дисфунк-

ції, інсулінорезистентності та системного запалення (Моргунов Л. Ю., 2008; Кравченко А. Я., 2010; Тюзиков И. А. с соавт., 2012). Дослідниками встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем тестостерону та загальним холестеринем (ЗХС) і холестеринем ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), прямих зв'язок – між вмістом тестостерону та холестеринем ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (Воронцова Е. Н., 1984; Лууккаа V. et al., 1998; Терновых И. А., 2010). В експериментах на тваринах доведено, що андрогенний дефіцит та стрес призводять у щурів до погіршення функціонального стану печінки, за рахунок впливу на секс-стероїдзв'язуючий глобулін, до формування порушень вуглеводного та ліпідного обміну, розвитку атеросклерозу (Reckelhoff J. F., 2001; Греков Е. А. и др., 2012; Nikolaenko L. et al., 2014).

Ризик розвитку метаболічного синдрому у пацієнтів з гіпогонадізмом значно підвищений, тому є підстави вважати, що гіпогонадізм сприяє розвитку інсулінорезистентності (ІР) (Василькова О. Н. и др., 2008; Бурмистрова Т. А., Зыкова Т. А., 2012). Виявлено, що зниження рівня тестостерону є незалежним чинником ризику метаболічного синдрому, раннім маркером порушень метаболізму глюкози та інсуліну, у ряді досліджень доведено як ще один значущий компонент метаболічного синдрому – ГА. На думку багатьох вчених, андрогени можуть безпосередньо впливати на метаболізм глюкози і розвиток резистентності до інсуліну незалежно від ефектів ожиріння (Моргунов Л. Ю., 2008; Избранные лекции по клинической андрологии, 2010; Роживанов Р. В., 2014; Хамзин А. А. и др., 2015). Показано, що зміни у гормональному статусі супроводжуються порушеннями метаболічних процесів, а саме дисбалансом в обміні ліпідів та ліпопротеїдів, що вказує на зв'язок цих зрушень з системою гормональної регуляції (Кравченко А. Я., 2010; Древаль А. В., Редькин Ю. А., 2016). Однак практично відсутні роботи щодо вивчення метаболічних порушень при гіпоандрогенії у хлопців пубертатного віку.

Метою роботи було визначити особливості метаболічних порушень у хлопців-підлітків із гіпоандрогенією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під спостереженням знаходився 71 хворий віком 13–17 років з ознаками андрогенної недостатності (ЗСР). Оцінювання досягнутого рівня статевого дозрівання підлітків полягало у вивченні комплексу ознак, що характеризували стан зовнішніх статевих органів (з вимірюванням окружності тестикулів і довжини статевого члена та оволошіння лобка, пахвових западин, обличчя з підсумковим підрахунком індексу маскулінізації (ІМ), на підставі якого визначався ступінь ЗСР. Пацієнтів обстежено відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за

спеціальністю «Дитяча ендокринологія», у тому числі проводилося дослідження ліпідного спектру крові: визначення ЗХС, β-ліпопротеїдів (βЛП), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПВЩ в сироватці крові з використанням наборів фірми «CormayMulti» (Польща), із розрахунком ХС ЛПНЩ та коефіцієнту атерогенності (КА). Рівень інсуліну натще досліджувався методом імуноферментного аналізу на фотометрі «Rayto RT-2100С» за допомогою комерційних наборів фірми «Бест Диагностика» (Україна). Уніфікованим глюкозооксидазним методом за допомогою комерційних наборів фірми «Генезис» (Світловодськ) також визначався рівень глюкози крові натще. Індекс ІР (НОМА) розраховувався за формулою: $НОМА = (Go \times Inso) / 22,5$, де Go – рівень глюкози плазми крові натще, ммоль/л; Inso – вміст ІРІ в сироватці крові натще, мкМО/мл. Наявність ІР у хворих діагностувалась за умови рівня НОМА, вищого 3,5 О. Нормативні показники біологічно активних речовин були отримані в лабораторіях Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків при обстеженні здорових школярів м. Харкова.

Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилась з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0. Дані наведено у вигляді середніх арифметичних значень (М) із середньою похибкою середньоарифметичного (m) та відсотків. Для оцінки вірогідності відмінностей використовували параметричні та непараметричні критерії. Проводився кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту Пірсона (r). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Індивідуальний аналіз показників ліпідного профілю у хлопців із ГА дозволив визначити більш ніж у половини обстежених (59,15 %) наявність патологічних змін показників ліпідів атерогенної спрямованості, в тому числі підвищення рівнів ЗХС у 46,48 %, βЛП – у 66,20 %, вмісту ХС ЛПНЩ у чверті (25,35 %), рівня ТГ – у 15,49 %, що обумовило підвищення КА майже у третини обстежених (32,39 %) хворих.

Зазначене найшло своє віддзеркалення в рівні середніх показників ЗХС, βЛП, ТГ та ХС ЛПНЩ, які у хлопців з ГА вірогідно перевищували нормативні значення ($p < 0,05$), див. табл. 1.

Аналіз показників ліпідного спектру підлітків із ЗСР встановив, що незалежно від характеру маси тіла середні показники ЗХС перевищували норму ($p < 0,05$) й складали при нормальній масі тіла ($4,98 \pm 0,15$) ммоль/л, при недостатній масі тіла – ($4,97 \pm 0,17$) ммоль/л, при надлишкової масі тіла – ($5,38 \pm 0,29$) ммоль/л. Середній вміст β-ліпопротеїдів також перевищував норму ($p < 0,05$) й дорівнював при нормальних показниках ІМТ ($7,85 \pm 0,35$) г/л, при дефіциті маси тіла – ($7,47 \pm 0,39$) г/л, та

був найбільшим при підвищених показниках ІМТ – $(9,34 \pm 0,66)$ г/л. Середні рівні ХС ЛПВЩ коливались в межах норми. Проте середні значення ТГ у хворих на ЗСР із нормальною та надмірною масою тіла перевищували норму ($p < 0,05$) та складали відповідно $(1,12 \pm 0,10)$ ммоль/л та $(1,30 \pm 0,14)$ ммоль/л, на відміну від показників ТГ при дефіциті маси тіла $(1,05 \pm 0,08)$ ммоль/л. Середній вміст ХС ЛПНЩ

також перевищував норму ($p < 0,05$) як при нормальній масі тіла $(2,79 \pm 0,15)$ ммоль/л, та був найбільшим – при надлишкової масі тіла $(3,11 \pm 0,28)$ ммоль/л, при недостатній масі тіла він дорівнював $(2,56 \pm 0,14)$ ммоль/л. Значення КА перевищували норму ($p < 0,05$) тільки у хлопців з надмірною масою тіла $(2,95 \pm 0,28)$ О.

Таблиця 1

Показники ліпідного спектра крові у хлопців із гіпоандрогенією ($M \pm \sigma$)

Показники	ЗХС, ммоль/л	βЛП, г/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	КА, О
Хворі на ЗСР	$5,06 \pm 0,11^*$	$7,97 \pm 0,26^*$	$1,12 \pm 0,06^*$	$1,73 \pm 0,06$	$2,75 \pm 0,09^*$	$2,04 \pm 0,10$
Нормативні показники	$4,20 \pm 0,20$	$6,0 \pm 0,20$	$0,85 \pm 0,07$	$1,62 \pm 0,11$	$2,26 \pm 0,14$	$1,90 \pm 0,2$

* – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей відносно норми

Вивчення середніх показників ліпідів в залежності від ступеня ЗСР показав, що вірогідних розбіжностей їх вмісту не виявлено. Лише рівень ХС ЛПВЩ

при I ступені ЗСР перевищував з тенденцією до вірогідності відповідні показники при II та III ступенях ЗСР ($0,05 < p < 0,1$), див. табл. 2

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові у хлопців з ЗСР різного ступеня ($M \pm \sigma$)

Групи хворих за ступенем ЗСР	n	ЗХС, ммоль/л	βЛП, г/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	КА, О
I	41	$5,05 \pm 0,15^*$	$7,84 \pm 0,34^*$	$1,10 \pm 0,07$	$1,84 \pm 0,07$	$2,75 \pm 0,12^*$	$1,93 \pm 0,12$
II	19	$5,18 \pm 0,25^*$	$8,75 \pm 0,57^*$	$1,27 \pm 0,14^*$	$1,60 \pm 0,12$	$2,69 \pm 0,22^*$	$2,23 \pm 0,22$
III	11	$4,86 \pm 0,18^*$	$7,04 \pm 0,43^*$	$0,96 \pm 0,11$	$1,60 \pm 0,12$	$2,81 \pm 0,25^*$	$2,30 \pm 0,34$
Нормативні показники		$4,20 \pm 0,20$	$6,0 \pm 0,20$	$0,85 \pm 0,07$	$1,62 \pm 0,11$	$2,26 \pm 0,14$	$1,90 \pm 0,2$

* – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей відносно контролю

Аналіз кореляційних зв'язків між клінічними та біохімічно-гормональними параметрами при ГА показав існування вірогідних від'ємних зв'язків між вмістом ЗХС та окружністю яєчка ($r = -0,32$; $p = 0,009$), довжиною статевого члена ($r = -0,34$; $p = 0,005$), ІМ ($r = -0,35$; $p = 0,004$), рівнем фолікуло-стимулюючого гормону (ФСГ) ($r = -0,38$; $p = 0,001$), тестостерону ($r = -0,32$; $p = 0,008$), інсуліну ($r = -0,27$; $p = 0,03$). Вміст βЛП мав вірогідні позитивні зв'язки з масою тіла ($r = 0,25$; $p = 0,03$), ІМТ ($r = 0,32$; $p = 0,007$), проте негативні з ІМ ($r = -0,25$; $p = 0,04$) та рівнем ФСГ ($r = -0,29$; $p = 0,01$). Рівень ТГ був також вірогідно позитивно пов'язаний з масою тіла ($r = 0,33$; $p = 0,007$) та ІМТ ($r = 0,29$; $p = 0,02$). Вміст ХС ЛПВЩ мав вірогідні від'ємні зв'язки з рівнем інсуліну ($r = -0,39$; $p = 0,001$) та індексом НОМА ($r = -0,41$; $p = 0,002$). Рівень ХС ЛПНЩ мав вірогідні від'ємні зв'язки з ІМ ($r = -0,25$; $p = 0,04$) та вмістом ФСГ ($r = -0,37$; $p = 0,002$). КА позитивно корелював із масою тіла ($r = 0,34$; $p = 0,005$), ІМТ ($r = 0,36$; $p = 0,003$) та індексом НОМА ($r = 0,28$; $p = 0,04$). Отже виявлені кореляційні закономірності підтверджують вплив ГА на ліпідний профіль.

Вивчення рівнів інсуліну та індексу НОМА в залежності від ступеня ЗСР показало, що при I ступені ці показники становили відповідно $11,54 \pm 1,13$ мкМО/мл та $2,17 \pm 0,23$ О, при II ступені – $14,49 \pm 1,50$ мкМО/мл та $3,34 \pm 0,70$ О, при III ступені – $16,22 \pm 1,87$ мкМО/мл та $3,49 \pm 0,77$ О. Зі збільшенням ступеня захворювання спостерігалась тенденція до підвищення показників інсуліну та індексу НОМА, тобто зростання інсулінорезистентності. Аналіз рівнів інсуліну та індексу НОМА при ГА в залежності від характеру маси тіла хворих виявив, що при нормальній (відповідно $11,43 \pm 1,44$ мкМО/мл та $2,32 \pm 0,34$ О) та при недостатній масі тіла (відповідно $11,33 \pm 1,51$ мкМО/мл та $2,13 \pm 0,36$ О) ці показники були вірогідно нижчими ($p < 0,05$), ніж у хворих із ЗСР та надлишковою масою тіла (відповідно $19,22 \pm 2,20$ мкМО/мл та $3,98 \pm 0,68$ О), що свідчило про гіперінсулінемію натще та формування інсулінорезистентності у таких підлітків. Кореляційні взаємовідносини вмісту інсуліну при ГА були вірогідно позитивними з масою тіла ($r = 0,50$; $p = 0,0001$), ІМТ ($r = 0,41$; $p = 0,0004$), рівнем естрадіолу ($r = 0,31$; $p = 0,01$), від'ємними – з вмістом ХС ЛПВЩ ($r = -0,39$; $p = 0,001$). Зв'язки показників індексу НОМА також були вірогідно позитивними з масою тіла ($r = 0,57$; $p = 0,0001$), ІМТ ($r = 0,49$; $p = 0,0002$), рівнем естрадіолу ($r = 0,32$; $p = 0,03$), глюкози ($r = 0,35$; $p = 0,01$), КА ($r = 0,28$; $p = 0,04$), від'ємними – з вмістом ХС ЛПВЩ ($r = -0,41$; $p = 0,002$). Вищенаведене свідчить, що у хлопців при ГА гіперінсулінемія натще та формування інсулінорезистентності у першу чергу асоційовані з надлишковою масою тіла.

ВИСНОВКИ

1. У підлітків з гіпоандрогенією відбуваються зміни показників ліпідного профілю, переважно за рахунок зростання проатерогенних та зниження антиатерогенних фракцій ліпідів, що може свідчити про вплив дефіциту андрогенів на метаболізм ліпідів у хлопців, як при нормальній, так і при надмірній масі тіла.
2. Гіперінсулінемія натще та формування інсулінорезистентності у хлопців при гіпоандрогенії асоційовані з надлишковою масою тіла.
3. Вивчення показників ліпідного спектру крові при гіпоандрогенії у період статевого дозрівання, має важливе значення для ранньої діагностики порушень метаболізму ліпідів, профілактики розладів серцево-судинної системи у юнаків, майбутніх чоловіків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Бурмистрова Т.А. Метаболический синдром и мужское репродуктивное здоровье / Т. А. Бурмистрова, Т. А. Зыкова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 9-14.
- Василькова О. Н. Возрастной андрогенный дефицит, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа: есть ли взаимосвязь? / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, А. В. Рожко // Медицинские новости. – 2008. – №3. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=1687>.
- Воронцова Е. Н. Возрастные особенности уровня гонадотропинов и половых стероидов плазмы крови и их связь с липидемией у мужчин: дис... канд. биол. наук: спец.03.00.04. – Киев, 1984. – 187 с.
- Древаль А. В. Возрастной гипогонадизм: основные принципы диагностики и лечения / А. В. Древаль, Ю. А. Редькин // РМЖ. – 2016. – № 1. – С. 29-31.
- Избранные лекции по клинической андрологии (монография) / Под ред. Е. В. Лучицкого и В. А. Бондаренко. – Киев, Харьков: Изд-во ООО фирма «Нова Софт», 2010. – 144 с.
- Клинико-гормональная характеристика конституциональной задержки полового развития у мальчиков с ожирением / Бржезинская Л. Б. и др. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3. – С. 81.
- Косовцова Г. В. Затримка статевого розвитку у хлопців-підлітків та підходи до їх реабілітації: автореф. дис. канд. мед. наук: спец.14.01.14. / ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». – К., 2003. – 20 с.
- Кравченко А. Я. Исследование влияния возрастного приобретенного андрогенодефицита на течение и особенности терапии сердечно-сосудистых заболеваний: дис... д-ра. мед. наук: спец.14.01.04. – Воронеж, 2010. – 225.
- Метаболический синдром в андрологии / А. А. Хамзин. и др. // Вестник КазНМУ. – 2015. – №2 – С. 303-305.
- Моргунов Л.Ю. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним патология в общесоматической практике: дис... д-ра. мед. наук: спец.14.00.05. – Москва, 2008. – 176 с.
- Оценка влияния метаболического синдрома, андрогенного дефицита и стресса на развитие хронической болез-

ни почек и печени у самцов белых крыс / Греков Е. А. и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 4. – С. 8-13.

Плехова Е. И. Задержка полового развития мальчиков / Е.И. Плехова, О. О. Хижняк, Л. П. Левчук и др. М.: Знание-М, 2000. – 112 с.

Роживанов Р. В. Синдром гипогонадизма у мужчин / Р. В. Роживанов // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 30-34.

doi:10.14341/OMET2014230-34

Терновых И. А. Исследование влияния приобретенного андрогенного дефицита у лиц молодого и среднего возраста на клинику и лечение инфаркта миокарда: дис... д-ра. мед. наук: спец.14.01.04. – Воронеж, 2010. – 127 с.

Тюзиков И. А. Андрогенный дефицит и соматические заболевания у мужчин: есть ли патогенетические связи? / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин, А. Г. Мартов // Земский врач. – 2012. – № 3. – С. 12–14.

Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men / V. Lyykkaa et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1998. – Vol. 83. – N 9. – P. 3243–3246.

Reckelhoff, J. F. Gender differences in the regulation of blood pressure / J. F. Reckelhoff // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1199–1208.

Testosterone Replacement Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Castrated Male Rats / L. Nikolaenko et al. // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155. – N 2. – P. 417–428. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1648>.