

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 1.— С. 29—33.

Взаємозв'язок між показниками інсулінорезистентності та окисного балансу у підлітків з гіпоандрогенією



Ю. В. Волкова, Д. А. Кашкалда, Л. Л. Сухова,
Г. В. Косовцова, К. В. Шарун

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

Мета роботи — вивчити взаємозв'язки між показниками інсулінорезистентності (ІР), вмістом продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО) і активністю антиоксидантної системи у підлітків з гіпоандрогенією (ГА).

Матеріали та методи. Обстежено 58 хлопчиків віком 13–18 років з ГА. В сироватці крові пацієнтів визначали рівень загального тестостерону, глюкози, інсуліну, речовин, які позитивно реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні речовини), карбонільованих білків, активність глутатіонпероксидази (ГПО), супероксиддисмутази (СОД) і каталази (Кат). Розраховували індекс НОМА та коефіцієнт оксидантного стресу.

Результати та обговорення. В групі хлопчиків з андрогенною недостатністю без ознак ІР виявлено обернену залежність між активністю Кат і індексом НОМА, рівнем інсуліну, карбонільованих білків та глюкози. Також встановлено обернений зв'язок між активністю ГПО і СОД. Очевидно, що показники ІР опосередковано (через обернено пропорційний зв'язок з активністю Кат) впливають на створення передумов для пригнічення/активації процесів ВРО білків. У 37,9 % обстежених підлітків з ГА виявлено ознаки ІР. У них зареєстровано пряму залежність між показниками ІР і маркерами оксидантного стресу, а також між рівнем тестостерону та активністю ГПО. Наявність прямого зв'язку між коефіцієнтом оксидантного стресу і вмістом ТБК-активних речовин свідчить про формування стану оксидантного стресу за рахунок активації перекисного окиснення ліпідів. Знижений рівень тестостерону у підлітків з ГА перешкоджає адекватному підвищенню активності ГПО та компенсації надмірної інтенсивності вільнорадикальних процесів.

Висновки. Отримані результати свідчать про наявність у підлітків з ГА тісного взаємозв'язку між процесами вуглеводного обміну, ВРО і антиоксидантного захисту. У хлопчиків з ГА без ознак ІР виявлено баланс між досліджуваними показниками. Формування ознак ІР на тлі андрогенної недостатності зміщує рівновагу окисного балансу в бік активації процесів ВРО. Знижений рівень тестостерону у підлітків з ГА перешкоджає підтримці антиоксидантного статусу організму в межах норми.

Ключові слова: підлітки, гіпоандрогенія, інсулінорезистентність, оксидантний стрес, антиоксидантна система.

Останнім часом збільшується кількість публікацій щодо ключової ролі тестостерону не лише в аспекті сексуального здоров'я чоловіків, забезпеченні м'язової та кісткової маси, еритропоезі, а також у метаболізмі ліпідів та глюкози [4, 10, 15, 17]. Відомо, що рівень тестостерону досто-

вірно пов'язаний з інсулінорезистентністю (ІР) [10]. У дослідженні І. А. Хрипун та співавт. встановлено, що ступінь вираженості симптомів андрогенного дефіциту супроводжується погіршенням вуглеводного обміну за рахунок формування ознак ІР у чоловіків із цукровим діабетом

Стаття надійшла до редакції 03 березня 2021 р.

Волкова Юлія Василівна, к. біол. н., зав. лабораторії вікової ендокринології і обміну речовин.
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. E-mail: yuv.volkova2018@gmail.com

2 типу [9]. Інсулінорезистентність призводить до гліколізного стресу нервових закінчень, ініціює метаболічну нейропатію, що пізніше може стати причиною безпліддя у чоловіків [8].

Доведено наявність взаємозв'язку між рівнем тестостерону і станом окисного балансу в організмі [11, 12, 18]. Гіпогонадізм пов'язують зі зниженням загальної антиоксидантної активності [2, 5, 13]. Однак роль тестостерону в регуляції прооксидантного/антиоксидантного балансу залишається нез'ясованою, оскільки гормон виявляє подвійний ефект [2, 13, 19].

Більшість досліджень процесів окисного балансу, андрогенного дефіциту та супутньої ІР проведено за участю дорослих осіб, хоча останнім часом гіпоандрогенія (ГА) часто трапляється і серед підлітків. Тому виконання таких досліджень у пацієнтів пубертатного віку є одним із пріоритетних напрямів.

Мета роботи — вивчити взаємозв'язки між показниками інсулінорезистентності, вмістом продуктів вільнорадикального окиснення і активністю антиоксидантної системи у підлітків з гіпоандрогенією.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 58 хлопчиків віком 13–18 років з ГА.

В сироватці крові пацієнтів визначали концентрацію загального тестостерону з використанням наборів для імуноферментного аналізу фірми «Бест Діагностик» (Київ), базальний рівень глюкози — за допомогою наборів фірми «Генезис» (Світловодськ) та вміст імунореактивного інсуліну на установці для радіоімунохімічних досліджень «Наркотест» з використанням реактивів фірми «Immunotech» (Чехія).

Для діагностики ІР розраховували індекс НОМА за формулою: рівень інсуліну (мкМО/мл) · вміст глюкози (ммоль/л): 22,5. Якщо індекс НОМА перевищував 3,5 ум. од., то діагностували ІР.

Стан процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) оцінювали за вмістом речовин, які позитивно реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних речовин) [6] і карбонільованих білків (КБ) [3], стан антиоксидантної системи (АОС) — за активністю глутатіонпероксидази (ГПО) [14], супероксиддисмутази (СОД) [7] і каталази (Кат) [1] у сироватці крові. Розраховували коефіцієнт оксидантного стресу (КОС) — співвідношення токсичних продуктів ВРО і компонентів АОС, який використовують у дослідженнях для уточнення механізмів розвитку патологічного стану хворих, за формулою

$$\text{КОС} = (\text{ТБК} + \text{КБ}) : (\text{СОД} + \text{ГПО}).$$

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми «Statgraphics Plus 5.1». Для оцінки достовірності відмінностей

використовували непараметричний критерій Віл-коксона—Манна—Уїтні (U) та критерій кутового перетворення Фішера (φ). Дані наведено у вигляді медіани (Me) або середнього арифметичного значення (M) та похибки середнього арифметичного значення (m). Аналіз кореляційних зв'язків проводили з використанням статистичного методу Пірсона (r). За критичний рівень значущості (p) приймали 0,05.

Результати та обговорення

За даними лабораторної оцінки функціонального стану інсулярного апарату у 22 (37,9 %) хлопчиків з ГА виявлено підвищений індекс НОМА ($4,5 \pm 0,4$) порівняно з хлопчиками без ІР ($1,6 \pm 0,1$). Відмінності за цим показником пояснюються не стільки різницею за рівнем інсуліну, скільки різною концентрацією глюкози в крові (відповідно $4,8 \pm 0,1$) та $(4,4 \pm 0,1)$ ммоль/л, $p_u < 0,02$).

Установлено, що у підлітків з ГА та ІР у 3,2 рази частіше реєстрували знижений вміст КБ (відповідно у 27,3 та 8,6 %, $p_\phi < 0,02$), тоді як у хлопчиків з індексом НОМА в межах норми в 3,4 рази частіше фіксували нормальні значення КБ (у 45,7 та 13,6 %, $p_\phi < 0,01$). Незалежно від наявності ІР у більшості підлітків з ГА зареєстровано знижену активність ГПО (у 80 % досліджуваних з нормальним індексом НОМА та у 68,2 % хлопчиків з ІР). Однак активність ГПО в межах норми в 3,2 рази частіше відзначали у підлітків з ГА та ІР (у 27,3 та 8,6 %, $p_\phi < 0,02$). Отримані результати дають підставу припустити наявність взаємозв'язку між ІР та показниками редокс-балансу у підлітків з ГА.

За даними кореляційного аналізу між ІР, процесами ВРО та активністю антиоксидантних ферментів у підлітків з ГА виявлено численні зв'язки практично за всіма досліджуваними параметрами.

У групі хлопчиків з андрогенною недостатністю без ІР виявлено обернену залежність між активністю Кат і індексом НОМА ($r = -0,49$; $p < 0,01$) (рис. 1), рівнем інсуліну ($r = -0,45$; $p < 0,01$), КБ ($r = -0,47$; $p < 0,01$) і глюкози ($r = -0,38$; $p < 0,04$) та прямий зв'язок середньої сили з концентрацією глюкози ($r = +0,38$, $p < 0,04$). Також виявлено обернену залежність середньої сили між активністю ГПО і СОД ($r = -0,42$, $p < 0,02$).

Отже, перебіг ГА, необтяженої ІР, є у оберненій залежності від активності Кат, яка негативно корелює з рівнем КБ. Можна припустити, що показники ІР (індекс НОМА, рівень інсуліну та глюкози) опосередковано (через обернений зв'язок з активністю Кат) впливають на створення передумов для пригнічення/активації процесів ВРО білків. Виявлену обернену залежність між активністю ГПО і СОД можна пояснити на підставі біохімічних перетворень, в яких вони беруть участь.

Оскільки субстратом для ГПО є перекис водню, який продукується в реакції дисмутації супероксидного аніон-радикалу, котра каталізується СОД, то накопичення перекису водню створює умови для збільшення активності ГПО і одночасно спричиняє зменшення активності СОД, оскільки концентрація супероксидного аніон-радикалу зменшується. Отже, у підлітків з ГА та нормальним індексом НОМА спостерігається баланс між показниками ІР, процесами ВРО та антиоксидантного захисту.

Кореляційні зв'язки між досліджуваними параметрами виявлено і в групі підлітків з ГА, обтяженою ІР (рис. 2). Так, індекс НОМА прямо корелював з КОС ($r = +0,52$; $p < 0,01$) та рівнем ТБК ($r = +0,56$; $p < 0,009$). Прямий зв'язок між КОС і вмістом ТБК ($r = +0,78$; $p < 0,001$) свідчив про формування стану оксидантного стресу за рахунок активації перекисного окиснення ліпідів. Також виявлено пряму залежність середньої сили між рівнем загального тестостерону і активністю ГПО ($r = +0,45$; $p < 0,04$) та закономірний обернений зв'язок середньої сили між вмістом інсуліну та концентрацією глюкози в крові ($r = -0,60$; $p < 0,005$).

Отже, у пацієнтів з ГА з підвищеним індексом НОМА зареєстровано пряму залежність між показниками ІР та маркерами оксидантного стресу. Можна припустити, що підвищення індексу НОМА супроводжується посиленням процесів ВРО ліпідів, що зрештою призводить до розвитку оксидантного стресу. У відповідь на інтенсифікацію вільнорадикальних перетворень у нормі слід очікувати на підвищення активності антиоксидантних ферментів. Однак у групі підлітків з ІР на тлі ГА в складну систему регуляції механізмів біохімічних перетворень залучається тестостерон. Оскільки встановлено пряму залежність між рівнем цього гормону з активністю ГПО можна припустити, що саме знижений вміст тестостерону у підлітків з ГА перешкоджає адекватному підвищенню активності антиоксидантного ферменту та компенсації надмірної інтенсивності вільнорадикальних процесів. Це припущення підтверджують результати низки експериментальних досліджень. Зокрема нами раніше встановлено, що зниження рівня тестостерону у статевозрілих щурів з експериментальною ГА призводить до порушення механізмів антиоксидантного захисту за рахунок зменшення активності ГПО в серці [2]. У дослідженні L. I. Zhang та співавт. кастрація мишей супроводжувалася зниженням активності СОД і ГПО та підвищенням рівня малонового діальдегіду в кардіоміоцитах. Замісна терапія сприяла нормалізації прооксидантного/антиоксидантного балансу [19]. За даними іншого дослідження, ектомія гонад у щурів в умовах експериментального цукрового діабету супроводжувалася суттєвим зниженням активності ферментів антиоксидантного захисту (ГПО і Кат) при одночасному накопиченні мало-

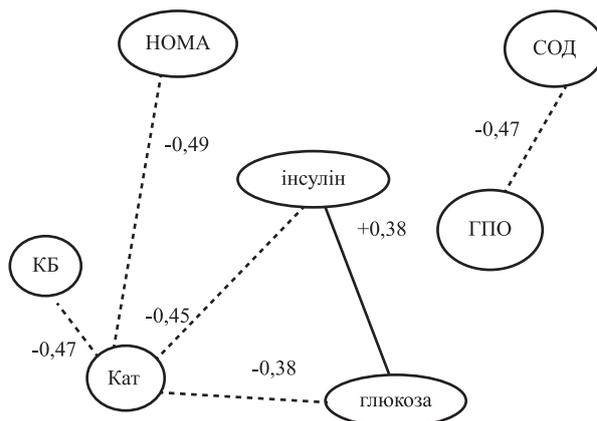


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між показниками у підлітків з гіпоандрогенією та нормальним індексом НОМА

— обернений зв'язок. — прями́й зв'язок

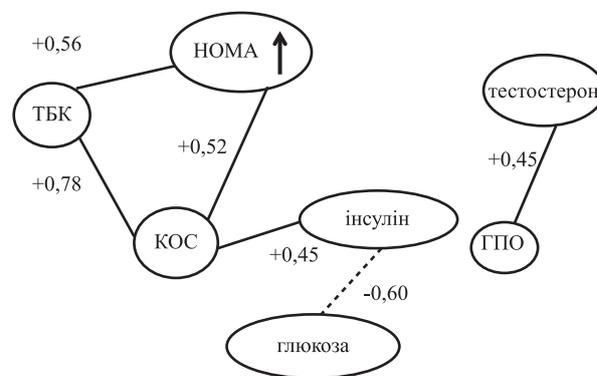


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між показниками у підлітків з гіпоандрогенією та підвищеним індексом НОМА

— обернений зв'язок. — прями́й зв'язок

нового діальдегіду в крові [16]. Аналіз отриманих результатів дає підставу для припущення про те, що однією з функцій, яку забезпечує фізіологічний рівень тестостерону, є підтримка антиоксидантного статусу організму в межах норми.

Висновки

Отримані результати свідчать про тісний взаємозв'язок між процесами обміну вуглеводів, ВРО і антиоксидантного захисту у підлітків з ГА. У третини (37,9 %) обстежених пацієнтів андрогенна недостатність супроводжувалася формуванням ознак ІР. У підлітків з ГА виявлено множинні кореляційні зв'язки між показниками ІР та окисного балансу, які відрізняються за напрямом і ступенем вираженості. У хлопчиків з ГА без ознак ІР відзначено баланс між досліджуваними показниками. Однак формування ІР на тлі андрогенної недостатності впливає на процеси окисного балансу в організмі, зміщуючи рівновагу в бік активації

процесів ВРО. Очевидно, що чинником, який боку антиоксидантної системи, є знижений рівень заважає адекватній компенсаторній відповіді з тестостерону.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю. В. Волкова; збір та обробка матеріалу — А. В. Косовцова, Л. Л. Сухова, К. В. Шарун; написання тексту — Ю. В. Волкова; редагування — Д. А. Кашкалда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В. А., Орел В. Э., Карнаух И. М. Перекисное окисление липидов и радиация. — К.: Наук. думка, 1991. — 256 с.
2. Волкова Ю. В., Сухова Л. Л. Оцінка стану про-/антиоксидантної систем у серці щурів пубертатного віку за умов гіпогонадизму // Проблеми ендокринної патології. — 2019. — № 1 (67). — С. 79–86. doi: 10.21856/j-PEP.2019.1.10.
3. Дубинина Е. Е., Морозова С. Г., Леонова Н. В. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами // Вопр. медицинской химии. — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 398–409.
4. Кашкалда Д. А., Будрейко Е. А., Косовцова А. В. Особенности взаимоотношений показателей оксидативного стресса и липидного обмена у мальчиков-подростков при гипогонадизме // Український журнал дитячої ендокринології. — 2019. — № 1 (29). — С. 33–37. doi: 10.30978/UJPE2019-1-33.
5. Кашкалда Д. А., Сухова Л. Л., Волкова Ю. В. и др. Состояние про- и антиоксидантной систем у подростков и экспериментальных животных с гипогонадизмом // Український журнал дитячої ендокринології — 2020. — № 1 (33). — С. 36–40. doi: 10.30978/UJPE2020-1-36.
6. Коробейников Э. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.
7. Костюк В. А., Потапович А. К., Ковалева Ж. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы // Вопросы мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 88–91.
8. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Тишова Ю. А., Ворслов Л. О. Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить? // Экспериментальная и клиническая урология. — 2014. — № 2. — С. 68–75.
9. Хрипун И. А., Белоусов И. И., Воробьев С. В. и др. Существует ли взаимосвязь инсулинорезистентности с эректильной дисфункцией и уровнем сывороточного общего тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — Т. 11, № 4. — С. 582–584. doi: 10.14300/mnnc.2016.11140.
10. Шляхова Н. В., Турчина С. I., Косовцова Г. В. Вплив гіпоандрогенемії на складові метаболічного синдрому в підлітків із затримкою статевого розвитку // Ендокринологія. — 2021. — № 25 (4). — С. 310–315. doi: 10.31793/1680-1466.2021.25-4.310.
11. Banihani S. A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on testosterone // Biomolecules. — 2018. — Vol. 8, N 4. — P. 172–181. doi: 10.3390/biom8040172.
12. Lopes R. A., Neves K. B., Pestana C. R. et al. Testosterone induces apoptosis in vascular smooth muscle cells via extrinsic apoptotic pathway with mitochondria-generated reactive oxygen species involvement // Am. J. Physiol. Heart Circ. — 2014. — Vol. 306. — P. 1485–1494. doi: 10.1152/ajpheart.00809.2013.
13. Mancini A., Leone E., Festa R. et al. Effects of testosterone on antioxidant systems in male secondary hypogonadism // J. Androl. — 2008. — Vol. 29. — P. 622–629. doi: 10.2164/jandrol.107.004838.
14. Mills G. C. The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes // J. Biol. Chem. — 1959. — Vol. 234, N 3. — P. 502–506.
15. Molina-Vega M., Muñoz-Garach A., Damas-Fuentes M. et al. Secondary male hypogonadism: a prevalent but overlooked comorbidity of obesity // Asian J. Androl. — 2018. — Vol. 20, N 6. — P. 531–538. doi: 10.4103/aja.aja_44_18.
16. Morakinyo A. O., Adekunbi D. A., Dada K. A., Adegoke O. A. Testosterone promotes glucose intolerance, lipid disorder and oxidative stress in type 1 diabetic rats // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. — 2014. — Vol. 25, N 1. — P. 13–20. doi: 10.1515/jbcpp-2012-0072.
17. Saghier E. O., Shebl S. E., Fawzy O. A. et al. Androgen deficiency and erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes // Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes. — 2015. — Vol. 19, N 8. — P. 55–62. doi: 10.4137/CMED.S27700.
18. Tostes R. C., Carneiro F. S., Carvalho M.H.C., Reckelhoff J. F. Reactive oxygen species: players in the cardiovascular effects of testosterone // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2016. — Vol. 310. — P. 1–14. doi: 10.1152/ajpregu.00392.2014.
19. Zhang L., Wu S., Ruan Y. et al. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes // Molecular medicine reports. — 2011. — N 4. — P. 1183–1188. doi: 10.3892/mmr.2011.539.

Взаимосвязь между показателями инсулинорезистентности и окислительного баланса у подростков с гипогонадизмом

Ю. В. Волкова, Д. А. Кашкалда, Л. Л. Сухова, А. В. Косовцова, Е. В. Шарун

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — изучить взаимосвязи между показателями инсулинорезистентности (ИР), содержанием продуктов свободнорадикального окисления (СРО) и активностью антиоксидантной системы у подростков с гипогонадизмом (ГА).

Материалы и методы. Обследованы 58 мальчиков в возрасте 13–18 лет с ГА. В сыворотке крови пациентов определяли уровень общего тестостерона, глюкозы, инсулина, веществ, позитивно реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные вещества), карбонилированных белков, активность глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Кат). Рассчитывали индекс НОМА и коэффициент оксидантного стресса.

Результаты и обсуждение. В группе мальчиков с андрогенной недостаточностью без признаков ИР выявлена обратная зависимость между активностью Кат и индексом НОМА, уровнем инсулина, карбонилированных белков и глюкозы. Также установлена обратная связь между активностью ГПО и СОД. Очевидно, что показатели ИР косвенно (через обратную связь с активностью Кат) влияют на создание предпосылок для подавления/активации процессов СРО белков. У 37,9 % обследованных подростков с ГА выявлены признаки ИР. У них зарегистрирована прямую зависимость между показателями ИР и маркерами оксидантного стресса, а также между уровнем тестостерона и активностью ГПО. Наличие прямой связи между коэффициентом оксидантного стресса и содержанием ТБК-активных веществ свидетельствует о формировании состояния оксидантного стресса за счет активации перекисного окисления липидов. Сниженный уровень

тестостерона у подростков с ГА препятствует адекватному повышению активности ГПО и компенсации избыточной интенсивности свободнорадикальных процессов.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у подростков с ГА тесной взаимосвязи между процессами углеводного обмена, СРО и антиоксидантной защиты. У мальчиков с ГА без признаков ИР выявлен баланс между исследуемыми показателями. Формирование признаков ИР на фоне андрогенной недостаточности смещает равновесие окислительного баланса в сторону активации процессов СРО. Сниженный уровень тестостерона у подростков с ГА препятствует поддержке антиоксидантного статуса организма в пределах нормы.

Ключевые слова: подростки, гипоандрогения, инсулинорезистентность, оксидантный стресс, антиоксидантная система.

Relationship between indicators of insulin resistance and oxidative balance in adolescents with androgen deficiency

Yu. V. Volkova, D. A. Kashkald, L. L. Sukhova, H. V. Kosovtsova, K. V. Sharun

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The purpose of the work was to study the relationship between the indicators of insulin resistance (IR), free radical oxidation products (FRO) levels, and the antioxidant system activity in adolescents with androgen deficiency (AD).

Materials and methods. 58 adolescents 13–18 years old with AD were examined. Serum levels of total testosterone, glucose, insulin, tiobarbituric acid active compounds (TBA), carbonylated proteins (CB), glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD), and catalase (CAT) activity were determined. The HOMA index and the coefficient of oxidative stress were calculated.

Results and discussion. In the group of adolescents with AD without IR, an inverse correlation was found between the HOMA index and CAT activity. CAT activity negatively correlated with CB content and glucose concentration. In addition, an inverse relationship was found between the activity of GPO and SOD. IR indices indirectly, through feedback with the activity of CAT, influence to the formation of conditions for inhibition/activation of FRO of proteins.

IR was revealed in 37.9 % of the examined adolescents with AD. Direct relationship was recorded between IR indicators and markers of oxidative stress, as well as between testosterone levels and GPx activity in the group of these patients. Direct correlation between the coefficient of oxidative stress and the content of TBA-active compounds indicates the formation of oxidative stress due to the activation of lipid peroxidation. Reduced testosterone levels in adolescents with AD inhibits an increase in GPx activity and prevents compensation for excessive intensity of free radical processes.

Conclusion. The results indicate that adolescents with AD have a close relationship between the processes of carbohydrate metabolism, FRO, and antioxidant protection. In adolescents with AD without IR, a balance between the studied parameters was found. The formation of IR in adolescents with AD shifts the equilibrium of the oxidative balance towards the activation of FRO processes. Decreased testosterone levels in adolescents with AD do not maintain the body's antioxidant status within normal limits.

Keywords: adolescents, androgen deficiency, insulin resistance, oxidative stress, antioxidant system.