

Мелатонін та статевий розвиток підлітків із цукровим діабетом 1 типу



С.І. Турчина¹, О.І. Плехова², Ю.В. Волкова¹

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

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», Харків

Мета роботи — вивчити рівень добової екскреції мелатоніну в підлітків із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу з урахуванням його перебігу та на етапах статевого дозрівання.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 172 пацієнтів із ЦД 1 типу віком від 9 до 18 років (85 хлопців та 87 дівчат), які перебували на обстеженні та лікуванні в ендокринологічному відділенні Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Тривалість ЦД 1 типу — від 1 до 10 років. З урахуванням рівня статевого розвитку на момент обстеження підлітків розподілили на такі підгрупи: препубертат (Т1), ранній пубертат (Т2), власне пубертат (Т3) і пізній пубертат (Т4). Характер статевого дозрівання оцінювали з урахуванням нормативів для відповідного віку. Продукцію мелатоніну оцінювали за екскрецією його основного метаболіту (6-сульфатоксимелатонін) у добовій сечі флуориметричним методом. Статистичну обробку результатів проведено з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel і SPSS 17.0.

Результати та обговорення. Визначено вплив статевого дозрівання на продукцію мелатоніну зі збільшенням його рівня в період власне пубертату та пізнього пубертату. Доведено, що порушення перебігу статевого дозрівання супроводжується змінами рівня мелатоніну, який відповідає ступеню статевого розвитку дівчат та хлопців, хворих на ЦД 1 типу. У разі прискорення темпу статевого дозрівання відбувається збільшення вмісту мелатоніну, а в разі уповільнення — зменшення. У дівчат віком 14–18 років найменші показники мелатоніну зареєстровано в пацієнок із затримкою статевого розвитку та первинною аменореєю. Протягом статевого дозрівання відбувається формування епіфізарно-гіпофізарно-гонадних та епіфізарно-гіпофізарно-тиреоїдних зв'язків, характер яких змінюються протягом пубертату.

Висновки. У підлітків із ЦД 1 типу збережена вікова динаміка добової екскреції мелатоніну протягом пубертату зі збільшенням його рівня в період пізнього пубертату. Вміст мелатоніну в пацієнтів із ЦД 1 типу залежить від перебігу статевого дозрівання та змінюється при його порушенні. Незалежно від статі в разі затримки статевого розвитку реєструють статистично значущо менші показники мелатоніну, ніж в однолітків із нормальним статевим розвитком. Характер кореляційних зв'язків між мелатоніном і гормональними показниками залежить від рівня статевого розвитку й статі підлітка.

Ключові слова: підлітки, цукровий діабет 1 типу, мелатонін, статевий розвиток.

Доведено участь епіфізарного гормону — мелатоніну в процесах становлення репродуктивної системи в жіночому та чоловічому організмі. Отримано переконливі дані про вплив змін мелато-

нінпродукувальної активності на характер статевого дозрівання та формування його порушень [9, 10].

Протягом багатьох років в Інституті охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України вивчають

роль мелатоніну у формуванні та прогресуванні психічних та неінфекційних соматичних захворювань. Виявлено зміни продукції мелатоніну на етапах статевого дозрівання, особливості мелатонінпродукувальної активності в дітей та підлітків із ендокринною патологією. Запропоновано патогенетичні методи лікування, спрямовані на корекцію продукції мелатоніну як значущого чинника порушень статевого дозрівання та формування метаболічних ускладнень ендокринопатій. В останні десятиліття дослідження було присвячено вивченню мелатоніну в дітей і підлітків із гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду, нейроендокринним ожирінням, дифузним нетоксичним зобом та цукровим діабетом (ЦД) 1 типу [5]. Отримані раніше дані дали змогу встановити, що рівень мелатоніну в дітей із ЦД 1 типу залежить від віку та статі дитини, сезону року, стажу захворювання, стану компенсації вуглеводного обміну, характеру ускладнень та наявності коморбідної патології [8]. Однак не зрозуміло, як змінюється продукція мелатоніну під час статевого дозрівання та в разі його порушень у сучасних підлітків із ЦД 1 типу.

Мета роботи — вивчити рівень добової екскреції мелатоніну в підлітків із цукровим діабетом 1 типу з урахуванням його перебігу та на етапах статевого дозрівання.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 172 пацієнтів із ЦД 1 типу віком від 9 до 18 років, які перебували на обстеженні та лікуванні в ендокринологічному відділенні Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Кількість хлопців становила 85, дівчат — 87. Тривалість ЦД 1 типу — від 1 до 10 років. Критерієм залучення в дослідження була тривалість захворювання не менше одного року.

Комплекс досліджень проведено відповідно до етичних та морально-правових вимог статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992), GLP (2002), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини. Проведення дослідження ухвалено комітетом з медичної етики при Інституті охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України.

Клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих проводили відповідно до стандартів медичної допомоги «цукровий діабет у дітей», затверджених наказом МОЗ України № 413 від 28.02.2023 р., та протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» (наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України № 55 від 03.02.2009 р. та № 864 від 07.10.2013 р.) [4, 7].

У всіх підлітків оцінювали рівень та характер статевого розвитку (СР) за класифікацією Marshall

і Tanner [11, 12]. З урахуванням рівня СР на момент обстеження підлітків розподілили на підгрупи:

- а) препубертат (Т1) — підлітки віком 9–11 років, в яких були відсутні вторинні статеві ознаки;
- б) ранній пубертат (Т2) — підлітки віком 10–13 років, рівень СР яких відповідав II–III стадії за Tanner (хлопці: G_{2-3} , P_{2-3} , A_{x1-2} , F_1 ; дівчата: Ma_{2-3} , P_{2-3} , A_{x1-2} , Me_0);
- в) власне пубертат (Т3) — підлітки віком 13–16 років із рівнем СР, що відповідав IV стадії за Tanner, менструальний вік дівчат менше ніж три роки;
- г) пізній пубертат (Т4) — підлітки віком 16–18 років із рівнем СР, що відповідав V стадії за Tanner, менструальний вік дівчат понад три роки.

Оцінку характеру СР проводили з урахуванням нормативів для відповідного віку [3, 6]. Про прискорення або уповільнення темпів статевого дозрівання свідчив рівень СР, що був на один-два роки менше чи перевищував середньовікові нормативи. Затримку статевого розвитку (ЗСР) діагностували в разі уповільнення темпу СР більше ніж на два роки.

У всіх підлітків вивчено гормональний статус. Методом імуноферментного аналізу на фотометрі Rayto RT-2100С визначали рівень лютеїнізувального (ЛГ) і фолікулостимулювального гормонів (ФСГ), пролактину (ПРЛ), загальних статевих гормонів (естрадіолу (E_2) і тестостерону), тиреотропного гормону (ТТГ), вільних фракцій тиреоїдних гормонів (вільний тироксин (віл. T_4) і вільний трийодтиронін (віл. T_3)), соматотропного гормону (СТГ), ІРФ-подібний ростовий фактор-1 (ІРФ-1) за допомогою комерційних наборів «Бест Діагностик» (Україна) та «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Розраховували співвідношення тестостерон/ E_2 , ТТГ/віл. T_4 , віл. T_4/T_3 . Характер продукції мелатоніну оцінювали за екскрецією його основного метаболіту 6-сульфатоксимелатоніну в добовій сечі флуориметричним методом [1]. Нормативні показники гормонів отримані в лабораторіях Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України при обстеженні здорових школярів м. Харкова.

Створення бази даних та статистичну обробку даних проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel і SPSS 17.0. Статистичний аналіз передбачав оцінку нормальності розподілу змінних з використанням тесту Колмогорова—Смирнова. Дані наведено у вигляді середньої арифметичної величини (M) та стандартної похибки (m). З огляду на відсутність нормального розподілу даних наведено медіану та квартилі (Me ; $Lq-Uq$). Порівняння даних між групами проводили за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу (ANOVA). Для оцінки вірогідності відмінностей використовували непараметричні методи — критерії Вілкоксона—Манна—Уїтні для двох незалежних груп (p_u) або критерій Краскла—Уолліса (p_{k-w}) для трьох груп та більше. Установлено

рівень значущості (p) < 0,05. Взаємозв'язок між двома ознаками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта Пірсона (у разі аналізу кількісних ознак). За критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп прийнято 0,05.

Результати та обговорення

Аналіз рівня мелатоніну в хворих на ЦД 1 типу з урахуванням статі, віку та рівня статевого дозрівання виявив відмінності екскреції гормону. Зі збільшенням віку як у дівчат, так і у хлопців зареєстровано збільшення його рівня. Так, у 9–11 років середній рівень мелатоніну був майже вдвічі більшим, ніж у підлітків віком 16–17 років (таблиця).

Відповідно до отриманих раніше результатів величина добової екскреції мелатоніну визначається насамперед досягнутим рівнем статевого дозрівання [5], тобто зростання ступеня статевої зрілості супроводжувалося збільшенням вмісту гормону в сечі. Аналіз показників мелатоніну дав змогу встановити, що зазначена залежність притаманна хворим на ЦД 1 типу обох статей із різним ступенем статевої зрілості (рис. 1). У хлопців у період препубертату, раннього пубертату та власне пубертату рівень мелатоніну не відрізнявся, але був статистично значущо меншим, ніж у пізній пубертат ($(49,05 \pm 6,04)$ нмоль/добу, $p_{k-w} < 0,05$). У дівчат найменші показники були притаманні періоду препубертату ($(18,23 \pm 5,65)$ нмоль/л), тобто на початку статевого дозрівання, коли відбувається зняття «епіфізарного блоку» й активація гіпофізарно-гонадної системи. У дівчат у період раннього та власне пубертату рівень мелатоніну статистично значущо не відрізнявся, але збільшувався в період пізнього пубертату ($(44,01 \pm 3,23)$ нмоль/добу, $p_{k-w} < 0,1$).

З огляду на доведений раніше вплив характеру статевого дозрівання на продукцію мелатоніну проведено аналіз рівня гормону в підлітків віком 14–18 років з урахуванням перебігу пубертату. За даними індивідуального аналізу характеру СР, у 11 % хлопців віком 14–18 років із ЦД 1 типу діагностовано ЗСР, у 8 % – сповільнення темпу СР, ще у 8 % – прискорення темпу СР на 1–2 роки. У 12 % дівчат віком 14–18 років із ЦД 1 типу зареєстровано ЗСР, у 2 % – сповільнення СР на 1–2 роки [2].

Установлено, що середні показники мелатоніну становили $(37,00 \pm 4,22)$ нмоль/добу в хлопців віком 14–18 років і $(41,56 \pm 4,98)$ нмоль/добу в дівчат. Проведений аналіз дав змогу встановити, що найбільші показники мелатоніну мали хлопці із прискоренням темпу СР ($p_{k-w} < 0,05$), а найменші – підлітки обох статей із ЗСР ($p_{k-w1} < 0,05$ та $p_{k-w2} < 0,05$) (рис. 2).

Аналіз вмісту мелатоніну в дівчат віком 14–18 років з урахуванням характеру менструального

Таблиця
Добова екскреція мелатоніну у хворих на цукровий діабет 1 типу, нмоль/добу

Вік, роки	Групи обстежених			
	п	Хлопці	п	Дівчата
9–11	15	29,45 ± 8,72 19,30*	19	21,03 ± 6,37 15,15*
12–13	16	28,00 ± 7,49 20,7*	11	37,84 ± 8,30 24,60*
14–15	29	29,95 ± 4,76 24,00*	29	27,33 ± 3,00 26,60*
16–17	25	47,05 ± 7,04 41,10	28	51,74 ± 7,33 41,26

Примітка. * $p_{k-w} < 0,05$ – вірогідність відмінностей відносно показників хворих із ЦД 1 типу 16–17 років.

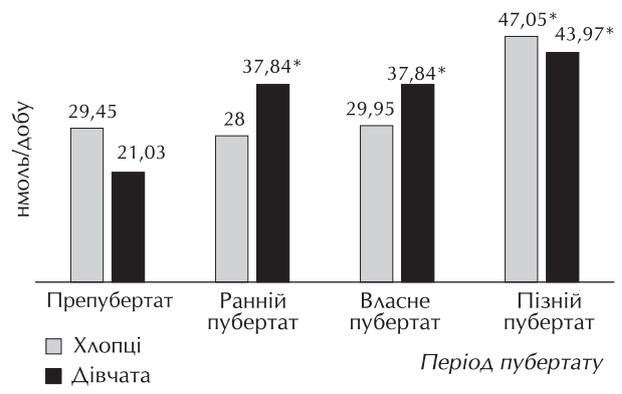


Рис. 1. Добова екскреція мелатоніну у хворих на цукровий діабет 1 типу, із різним рівнем статевого розвитку (Me, нмоль/добу)

*Статистична значущість відмінностей щодо показників у препубертат ($p_{k-w} < 0,05$).

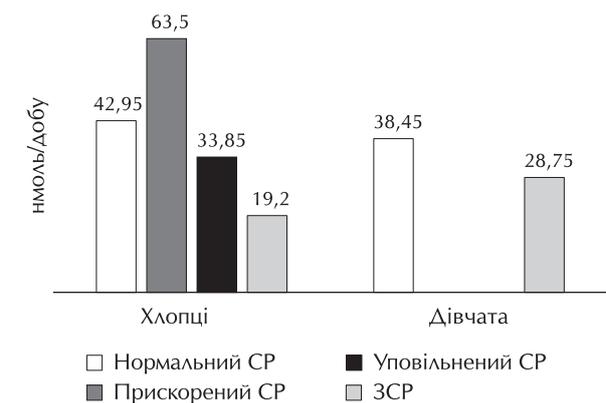


Рис. 2. Рівень добової екскреції мелатоніну у підлітків 14–18 років, хворих на цукровий діабет 1 типу, з урахуванням перебігу пубертату (Me, нмоль/добу)

циклу виявив найменші показники за наявності ознак ЗСР та первинною аменореєю ($(7,9 \pm 3,37)$ нмоль/добу) порівняно з дівчатами аналогічного віку з нормальним менструальним циклом ($(39,50 \pm 7,05)$ нмоль/добу, $p_{k-w1} < 0,05$ та $p_{k-w2} < 0,05$). Отже, продукція мелатоніну у хворих на ЦД 1 типу,

як і в здорових однолітків, визначається рівнем біологічної зрілості дитини, а не паспортним віком.

Вивчення кореляцій між величиною добової екскреції мелатоніну та гормональними показниками у хворих різного віку виявило, що характер кореляційних зв'язків залежав від рівня СР і статі хворого, тобто змінювався залежно від етапу пубертату. У хлопців із ЦД 1 типу в період препубертату вміст мелатоніну прямо пропорційно корелював із показниками E_2 ($r = +0,64$; $p = 0,08$), ФСГ ($r = +0,67$; $p = 0,05$) та віл. T_3 ($r = +0,47$; $p = 0,03$), обернено пропорційно — із вмістом ПРЛ ($r = -0,75$; $p = 0,08$). Найбільшу кількість кореляцій у хлопців зафіксовано в пізньому пубертаті: обернено пропорційні із концентрацією ЛГ ($r = -0,75$; $p = 0,03$), тестостерону ($r = -0,58$; $p = 0,05$), ТТГ ($r = -0,63$; $p = 0,04$), віл. T_3 ($r = -0,52$; $p = 0,01$), величиною співвідношення ТТГ/віл. T_4 ($r = -0,44$; $p = 0,08$) та прямо пропорційні із вмістом E_2 ($r = +0,43$; $p = 0,05$). Отримані результати відображують зміну взаємозв'язків між мелатоніном і гіпофізарно-гонадною та гіпофізарно-тиреоїдною системою в чоловічому організмі. У дівчат із ЦД 1 типу, починаючи з періоду препубертату, виявлено обернено пропорційні кореляції рівня мелатоніну із величиною співвідношення ТТГ/віл. T_4 : препубертат — $r = -0,60$; $p = 0,05$, ранній пубертат — $r = -0,39$; $p = 0,05$, власне пубертат — $r = -0,48$; $p = 0,05$, пізній пубертат — $r = -0,29$; $p = 0,05$. У препубертат і ранній пубертат зафіксовано прямо пропорційні зв'язки між вмістом мелатоніну та величиною співвідношення ЛГ/тестостерон ($r = +0,58$; $p = 0,04$, та $r = +0,75$; $p = 0,05$ відповідно). У період власне пубертату та пізнього пубертату в дівчат із ЦД 1 типу не виявлено статистично значущих кореляцій рівня мелатоніну із гонадотропними та статевими гормонами.

Отримані результати переконливо свідчать, що для хворих на ЦД 1 типу характерна залежність між продукцією мелатоніну та статевим дозріванням. Як і в здорових однолітків, під час статевого дозрівання збільшується продукція мелатоніну в підлітків обох статей. Доведено, що вміст мелато-

ніну залежить від рівня СР і характеру перебігу пубертату. Зазначене підтверджує, що рівень епіфізарного гормону, як і в здорових однолітків, пов'язаний не стільки з паспортним віком, скільки з рівнем статевої зрілості, що доведено в наших попередніх дослідженнях. Установлено взаємозв'язок між продукцією мелатоніну, характером статевого дозрівання та становленням менструальної функції в дівчат із ЦД 1 типу, про що свідчить зменшення рівня мелатоніну в дівчат з ознаками затримки СР і первинною аменореєю. У хворих на ЦД 1 типу збережено тісний взаємозв'язок між мелатоніном, гіпофізарно-гонадною та гіпофізарно-тиреоїдною системами, на який впливають стать і період пубертату.

На підставі отриманих результатів можливо припустити, що затримка СР і порушення становлення менструальної функції в дівчат із первинною аменореєю, хворих на ЦД 1 типу, не пов'язані із блокувальною дією епіфізарного гормону, а є наслідком негативного впливу метаболічних порушень на гормональну перебудову в період пубертату.

Висновки

1. У підлітків із ЦД 1 типу збережена вікова динаміка добової екскреції мелатоніну протягом пубертату зі збільшенням його рівня в період пізнього пубертату.
2. Порушення перебігу статевого дозрівання супроводжується змінами продукції мелатоніну. У разі формування ЗСР у підлітків обох статей рееструють статистично значущо нижчі показники мелатоніну, ніж в однолітків із нормальним СР.
3. Найменший рівень мелатоніну зафіксовано в дівчат віком 14–18 років із ЗСР та первинною аменореєю.
4. У підлітків із ЦД 1 типу збережено взаємозв'язки між мелатоніном і показниками гіпофізарно-гонадної та гіпофізарно-тиреоїдної систем, але їхній характер відрізняються від таких у здорових однолітків.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — С.І. Турчина; збір та обробка матеріалу — Ю.В. Волкова; написання тексту — С.І. Турчина; редагування — С.І. Турчина, О.І. Плехова.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зубков ГВ, Петрушин ВД, Чипиженко ВА, Анискина АА. Метод определения мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче. Сб. науч. тр. Харьк. мед. института. Харьков; 1974: 77-81.
2. Косовцова ГВ, Турчина СІ, Нікітіна АД та ін. Вплив цукрового діабету 1 типу на перебіг статевого дозрівання. Український журнал дитячої ендокринології. 2021;4(40):15-20. doi: 10.30978/UJPE2021-4-15.
3. Левенець СО та ін. Виявлення розладів функції статевої системи та їх профілактика у дівчаток у сучасних умовах: метод. рек. К.: ІОЗДП АМНУ; 2011. 20 с.
4. Наказ МОЗ України від 28 лютого 2023 р. № 413 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей».
5. Плехова ЕІ. Мелатонин: физиология и патология развивающегося организма (обзор литературы и собственные данные). Український журнал дитячої ендокринології. 2013;3:40-45.
6. Плехова ОІ та ін. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): метод. рек. Х.: ДУ «ІОЗДП АМНУ»; 2010. 25 с.
7. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». За ред. НБ Зелінської. К.: МОЗ України; 2006. 94 с. (Наказ МОЗ України від 27.04.2006 р. № 254 зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України від 03.02.2009 р. № 55 і від 07.10.2013 р. № 864).
8. Турчина СІ, Будрейко ЕА. Характер продукции мелатонина у детей и подростков, больных сахарным диабетом. Пробл. ендокринной патологии. 2008;1:31-38.

9. Abdallah M Attiaa, Belal A Montaserb, Nehal K Abdallah. Role of melatonin in constitutional delayed puberty in boys. *Menoufia Medical Journal*. 2020;33:283-287. doi: 10.4103/mmj.mmj_300_18.
10. Chen H, Mo CY, Zhong LY. Central precocious puberty secondary to peripheral precocious puberty due to a pineal germ cell tumor: a case and review of literature. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):237. doi: 10.1186/s12902-023-01494-0.
11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303. doi: 10.1136/adc.44.235.291.
12. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13. doi: 10.1136/adc.45.239.13.

Melatonin and sexual development of adolescents with type 1 diabetes

S.I. Turchina¹, O.I. Plekhova², Yu.V. Volkova¹

¹SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

²SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Objective – to study the level of daily melatonin excretion in adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1) at the stages of puberty, taking into account the course of puberty.

Materials and methods. The investigation involved 172 patients with DM1 aged 9–18 years (85 boys and 87 girls), who stayed in the Endocrinology Department of the SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine» for examinations and treatment. The DM1 duration was 1 to 10 years. With account of the level of sexual development at the time of examination, adolescents were divided into the following subgroups: prepuberty (T1); early puberty (T2); puberty itself (T3); late puberty (T4). The nature of sexual maturation was assessed with account of the norms for the corresponding age. The nature of melatonin production was assessed by the excretion of its main metabolite – 6-sulfatoxymelatonin in daily urine, which was determined by fluorometric method. Statistical processing of the results was carried out using application packages Microsoft Excel and SPSS 17.0.

Results and discussion. The effects of puberty on melatonin production have been determined, with its increase during puberty and late puberty. It has been proven that violation of the puberty course is accompanied with changes in the melatonin levels, corresponding to the degree of sexual development of girls and boys with DM1. In conditions of accelerated puberty, the melatonin level increases, and it decreases in case of slowdown sexual development. In girls of 14–18 years old, the lowest melatonin levels were determined in patients with delayed sexual development and primary amenorrhea. During sexual maturation, formation of epiphysealpituitarygonadal and epiphysealpituitarythyroid links takes place, their nature changes in the course puberty.

Conclusions. In adolescents with DM1, the age-related dynamics of daily melatonin excretion during puberty is preserved, with an increase in its levels during late puberty. Melatonin levels in patients with DM1 depend on the sexual maturation course, and they are altered in case of its disorders. Regardless of gender, at delayed sexual development significantly lower melatonin levels were registered in comparison with patients with normal sexual development. The nature of correlations between melatonin and hormonal indicators depends on the level of an adolescent's sexual development and gender.

Keywords: adolescents, type 1 diabetes mellitus, melatonin, sexual development.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ • FOR CITATION

- Турчина СІ, Плехова ОІ, Волкова ЮВ. Мелатонін та статевий розвиток підлітків із цукровим діабетом 1 типу. Український журнал дитячої ендокринології 2024;1:4-8. doi: 10.30978/UJPE2024-1-4.
- Turchina SI, Plekhova OI, Volkova YuV. [Melatonin and sexual development of adolescents with type 1 diabetes]. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology (Ukraine)*. 2024;1:4-8. <http://doi.org/10.30978/UJPE2024-1-4>. Ukrainian.