

АНДРОГЕННИЙ ДЕФІЦИТ ІЗ ТОЧКИ ЗОРУ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПОТИРЕОЗОМ

Н.В. Пасєчко, У.О. Наумова, Т.І. Крицький, Л.В. Наумова

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме. Вступ. Серцево-судинна патологія продовжує бути однією з найпоширеніших медичних проблем в усьому світі. Однією з причин ризику виникнення й прогресування серцево-судинних захворювань є саме віковий андрогенний дефіцит. Наявність гіпотиреозу в чоловіків із віковим гіпогонадізмом може бути пусковим механізмом у виникненні кардіальних проблем. Саме тому пошук факторів ризику виникнення й прогресування даних захворювань залишається і досі актуальним.

Мета. Оцінити клінічні ознаки вікового андрогенного дефіциту та їх зв'язок із факторами ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків із гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Обстежено 84 чоловіки, із них 38 осіб із наявністю гіпотиреозу і вікового андрогенного дефіциту, 46 хворих на гіпотиреоз і нормальним рівнем тестостерону. Контрольну групу сформували 20 чоловіків без гіпотиреозу. Вік усіх обстежуваних коливався в межах 42–60 років. Визначали стан ліпідного і вуглеводного обмінів, оцінювали наявність і тип ожиріння, рівень депресії, проводили добовий моніторинг артеріального тиску.

Результати. Зниження рівня тестостерону в чоловіків із гіпотиреозом супроводжується збільшенням частоти абдомінального ожиріння, підвищеним рівнем тригліцеридів і глюкози й асоціюється із субклінічно вираженою депресією. У чоловіків із гіпотиреозом і андрогенним дефіцитом середні величини артеріального тиску в денні години значно перевищують аналогічні показники у хворих із гіпотиреозом і нормальним рівнем тестостерону. **Висновки.** Наявність вікового андрогенного дефіциту негативно впливає на чинники ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків із гіпотиреозом.

Ключові слова: віковий андрогенний дефіцит, гіпотиреоз, фактори ризику, серцево-судинні захворювання, ожиріння, депресія.



Androgen deficiency in terms of cardiovascular disease risk in men with hypothyroidism

N.V. Pasyechko, U.A. Naumova, T.I. Kritsky, L.V. Naumova

Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky

Abstract. Introduction. Cardiovascular disease continues to be one of the most common medical problems worldwide. One of the reasons for the risk of occurrence and progression of cardiovascular diseases is age-related androgen deficiency. The presence of hypothyroidism

УДК: 612.616.31:577.175.6+06:616.441-055.1

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.35

© Н.В. Пасєчко, У.О. Наумова,
Т.І. Крицький, Л.В. Наумова

in men with age-related hypogonadism can be a trigger in the occurrence of cardiac problems. That is why the search for risk factors for the occurrence and progression of these diseases is still relevant.

Target. To assess the clinical signs of age-related androgen deficiency and their relationship with risk factors for cardiovascular disease in men with hypothyroidism. **Materials and methods.** 84 people were examined, including 38 people with hypothyroidism and age-related androgen deficiency, 46 patients with hypothyroidism and normal testosterone levels. The control group was formed by 20 people without hypothyroidism. The age of all subjects ranged from 42 to 60 years. The state of lipid and carbohydrate metabolism was determined, the presence and type of obesity, the level of depression were assessed, and daytime monitoring of blood pressure was performed.

Results. A decrease in testosterone levels in men with hypothyroidism is accompanied by an increase in the incidence of abdominal obesity, elevated triglyceride and glucose levels, and is associated with subclinical depression. In men with hypothyroidism and androgen deficiency, the average values of blood pressure during the daytime significantly exceed those in patients with hypothyroidism and normal testosterone levels. **Conclusions.** The presence of age-related androgen deficiency has a negative impact on risk factors for cardiovascular disease in men with hypothyroidism.

Keywords: age-related androgen deficiency, hypothyroidism, risk factors, cardiovascular disease, obesity, depression.

Вступ

Віковий андрогенний дефіцит (ВАД), незважаючи на значне поширення, все ще залишається недостатньо вивченим. Актуальність проблеми пов'язана з тим, що дефіцит андрогенів проявляється не лише порушенням статевої функції, але й асоційований із багатьма віковими захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця, ожиріння, цукровий діабет, гіпотиреоз, остеопороз тощо, погіршуючи їх перебіг і прогноз [1, 2]. Дані літератури, які підтверджені і клінічною практикою, свідчать про те, що проблема ВАД загалом і при гіпотиреозі зокрема є надзвичайно важливою. Слід пам'ятати про те, що пацієнти з ВАД — це, як правило, особи зрілого віку з різноманітними супутніми захворюваннями, основним з яких є ураження серцево-судинної системи. Саме кардіальна патологія залишається головною причиною летальності в цілому світі [3, 17].

Звертає на себе увагу наявність різних точок зору на проблему вікового зниження рівня тестостерону і його впливу на чинники ризику серцево-судинних захворювань у хворих на гіпотиреоз. В одних дослідженнях не виявляються асоціації між досліджуваними параметрами, в інших — відзначається негативний вплив зниженого рівня андрогенів на деякі чинники ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) [4, 5].

Мета дослідження — оцінити клінічні ознаки вікового андрогенного дефіциту та їх зв'язок із чинниками ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків із гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Обстежено 84 чоловіки віком 42-60 років, середній вік становив 51 ± 5 років. Обстежені пацієнти були розділені на три групи: перша — з наявністю гіпотиреозу і ВАД (38 пацієнтів), друга — з гіпотиреозом і без ВАД (46 хворих), третя — без гіпотиреозу і без ВАД (група контролю, 20 пацієнтів). Усі групи пацієнтів були рівноцінні за віком. Діагноз гіпотиреозу встановлювали на основі сукупності стандартизованих критеріїв діагностики цього захворювання за наявності типової клінічної симптоматики, даних щодо прийому замісної терапії левотироксином та результатів гормонального обстеження, а саме рівнів тиреотропного та вільного T_4 . Пацієнти 1-ї і 2-ї груп були рівноцінними за рівнем компенсації та тривалості гіпотиреозу.

ВАД верифікували за зниженням концентрації загального тестостерону (<12 нмоль/л) і/або вільного тестостерону в сироватці крові (<225 пмоль/л) [6]. Вміст загального тестостерону і глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, у сироватці крові визначали методом радіоімунологічного аналізу. Вміст вільного тестостерону розраховували за номограмою [7]. У

пацієнтів оцінювали антропометричні показники, стан ліпідного і вуглеводного обміну, виконували добовий моніторинг артеріального тиску (АТ).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США).

Результати та їх обговорення

У літературі трапляються нечисленні відомості про те, що тестостерон має виражену психотропну дію і вікове зниження андрогенів часто супроводжується депресивними розладами [8]. Антропометричні вимірювання показали, що в значній частині хворих на гіпотиреоз і ВАД було абдомінальне ожиріння, яке є одним зі значущих чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Отримані дані представлено в таблиці.

При оцінці кореляційних зв'язків андрогенового статусу в обстежених чоловіків встановлена значуща (достовірна) негативна залежність між віком пацієнтів і рівнями загального ($R = -0,2$; $p = 0,04$) і вільного тестостерону ($R = -0,3$; $p = 0,01$) відповідно. Отримані результати відповідають даним літератури про те, що в чоловіків після 30-40 років відбувається вікове зниження рівня андрогенів [1, 5, 9].

Рівень глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), не асоціювався з віком пацієнтів, що, найімовірніше, є наслідком вузького вікового діапазону обстежених осіб. При дослідженні антропометричних даних виявлена негативна кореляція концентрації загального тестостерону та індексу маси тіла (ІМТ) і ІМТ ($R = -0,4$; $p < 0,001$), об'єму талії ($R = -0,5$; $p < 0,001$), обводу стегон ($R = -0,3$; $p = 0,008$), а також співвідношення об'єму талії до обводу стегон ($R = -0,4$; $p < 0,001$).

Схожі результати були отримані і при порівняльному аналізі хворих на гіпотиреоз із ВАД і без нього. Отримані дані свідчать про те, що гіпотестостеронемія сприяє збільшенню маси тіла пацієнтів і розвитку абдомінального типу ожиріння. Також був виявлений помірний негативний взаємозв'язок між сироватковим рівнем ГЗСС і ІМТ ($R = -0,4$; $p < 0,001$), об'ємом талії ($R = -0,4$; $p < 0,001$), обводом стегон ($R = -0,5$; $p < 0,001$) і співвідношенням об'єму талії до обводу стегон ($R = -0,3$; $p = 0,03$).

Вважається, що гіперінсулінемія при ожирінні сприяє зниженню синтезу ГЗСС у печінці [10]. Таким чином, при оцінці вікових і антропометричних даних вдалося встановити, що зниження рівня андрогенів асоціюється зі збільшенням віку пацієнтів і абдомінальним

ожирінням, а підвищення маси тіла взаємозв'язане зі зниженням ГЗСС.

При дослідженні ліпідного обміну в першій групі, порівняно з другою, виявлено статистично достовірне підвищення рівня тригліцеридів [1,4 (1; 1,7) проти 1,1 (0,8; 1,4) ммоль/л; $p = 0,04$]. Передбачається, що при гіпотестостеронемії знижується активність ліпопротеїнази, яка здійснює гідроліз тригліцеридів, унаслідок чого їх рівень у крові може зростати [11]. За величиною загального холестерину в усіх трьох групах не було виявлено статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$). При оцінці вуглеводного обміну рівень глюкози плазми крові в групі з гіпотиреозом і ВАД виявився достовірно вищим, ніж у групах із гіпотиреозом і нормальним рівнем тестостерону та контролю ($p = 0,03$).

Імовірно також, що вікове зниження рівня андрогенів є незалежним чинником ризику розвитку гіперглікемії, оскільки дефіцит тестостерону, можливо, призводить до розвитку ожиріння та інсулінорезистентності [1]. При аналізі показників, що характеризують ліпідний і вуглеводний обміни в обстежених пацієнтів, були виявлені достовірні негативні зв'язки середнього ступеня лише між загальним тестостероном із сироватковими рівнями глюкози і тригліцедами, що відповідає результатам порівняльного аналізу хворих на гіпотиреоз із ВАД і без андрогенного дефіциту. Рівень ГЗСС крові був негативно пов'язаний із показниками глюкози і тригліцеридів.

При гіперглікемії часто спостерігається гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, що, можливо, сприяє зниженню ГЗСС [12, 15, 17]. Імовірно, зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну сприяє зменшенню активності ліпопротеїнази, яка здійснює гідроліз тригліцеридів і тим самим сприяє їх підвищенню в крові [13].

Таким чином, гіпотестостеронемія й зниження ГЗСС асоціюються з підвищеними рівнями тригліцеридів і глюкози крові. Частота артеріальної

Таблиця

Антропометричні показники в обстежених пацієнтів

Групи обстежуваних	Показники:			
	ІМТ, кг/м ²	Об'єм талії, см	Обвід стегон, см	Об'єм талії/обвід стегон
Гіпотиреоз і ВАД (n=38)	34	105±3	98±2	1,07±0,04
Гіпотиреоз без ВАД (n=46)	31	102±3	94±3	1,02±0,03
Група контролю (n=20)	26	90±2	89±2	1,01±0,01

гіпертензії (АГ) у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп була порівнянна (72,8 і 78,9%, $p>0,05$). Тривалість АГ у хворих на гіпотиреозом з андрогенним дефіцитом і без нього становила відповідно до 12 (7; 20) років і 9 (2; 14) років ($p<0,05$).

При аналізі добового індексу систолічного артеріально тиску (АТ) у 1-й і 2-й групах виявлено недостатній ступінь нічного зниження (СНЗ) цифр АТ («non-dipper»), у 3-й групі СНЗ був оптимальним («dipper»), проте статистично значущих відмінностей між групами за цим показником не виявлено. Водночас СНЗ діастолічного АТ у 1-й групі був вищий, ніж у 2-й групі ($12,7\pm 6,4$ проти $8,4\pm 7,3$; $p=0,04$). Величина ранкового підйому систолічного і діастолічного АТ у 1-й групі виявилася значно нижчою, ніж у 3-й ($p<0,05$), але середні значення цього показника в усіх групах виявилися в межах референсних значень. Таким чином, при добовому моніторингу АТ на тлі антигіпертензивної терапії, що проводиться, у групі з гіпотиреозом і ВАД діагностовано достовірне підвищення середньої величини систолічного і діастолічного АТ у денні години.

Враховуючи адекватне зниження цифр АТ у нічний час, можна припустити, що дози антигіпертензивних препаратів в обох групах були достатніми, проте в групі з андрогенним дефіцитом у денні години існувала невелика резистентність до гіпотензивної терапії.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками гормонального статусу і даними

добового моніторингу АТ встановлено, що варіабельність систолічного АТ вночі позитивно асоціюється з рівнями загального і вільного тестостерону, а добовий індекс діастолічного АТ негативно пов'язаний із загальним тестостероном і ГЗСС.

Отримані дані доповнюють результати порівняльного аналізу, що встановив значуще підвищення середньої величини систолічного і діастолічного АТ і діастолічного АТ у денні години в чоловіків із гіпотиреозом і ВАД. Отримані результати, можливо, зумовлені вегетативним дисбалансом та впливом відносної гіперсимпатикотонії на судинну стінку, раннім атеросклерозом судин в осіб із гіпотестостеронемією, а також недостатнім вазодилататорним впливом андрогенів на судинний тонус [14].

Висновки

1. Наявність вікового андрогенного дефіциту в чоловіків із гіпотиреозом сприяє розвитку гіпертригліцеридемії, гіперглікемії та абдомінального ожиріння, які є пусковими факторами метаболічного синдрому і ведуть до ураження серцево-судинної системи.
2. За даними добового моніторингу АТ у чоловіків із гіпотиреозом і віковим андрогенним дефіцитом, середні величини АТ у денні години значно перевищують аналогічні показники у хворих зі збереженою секрецією тестостерону.

Список використаної літератури

1. Qaseem A, Horwitch CA, Vijan S, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Kansagara D; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Testosterone Treatment in Adult Men with Age-Related Low Testosterone: A Clinical Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):126-33.
2. Sandher RK, Aning J. Diagnosing and managing androgen deficiency in men. *Practitioner.* 2017;261(1803):19-22.
3. Rastrelli G, Fillipi S, Sforza A. Metabolic syndrome in male hypogonadism. *Front Horm Res.* 2018;49:131-55.
4. Komisarenko Yul, Bobryk MI. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:600.
5. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715-44.
6. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:557-67.
7. Corona G, Mannucci E, Ricca V, Lotti F, Boddi V, Bandini E, et al. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *Int J Androl.* 2009;32(6):720-8.
8. Pugh PJ. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart.* 2004;90(4):446-7.
9. Лучицький БВ, Лучицький ВС, Тронько МД. Чоловічий гіпогонадизм. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13:281-9.
10. Skeldon SC, Cheng L, Morgan SG, Detsky AS, Goldenberg SL, Law MR. Erectile Dysfunction Medications and Treatment for Cardiometabolic Risk Factors: A Pharmacoepidemiologic Study. *J Sex Med.* 2017;14(12):1597-605.
11. Oyelade BO, Jemilohun AC, Aderibigbe SA. Prevalence of erectile dysfunction and possible risk factors among men of South-Western Nigeria: a population based study. *Pan Afr Med J.* 2016;24:124.

12. Quilter M, Hodges L, von Hurst P, Borman B, Coad J. Male Sexual Function in New Zealand: A Population-Based Cross-Sectional Survey of the Prevalence of Erectile Dysfunction in Men Aged 40-70 Years. *J Sex Med.* 2017;14(7):928-36.
13. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014;65(5):968-78.
14. Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJG. The Impact of Thyroid Disease on Sexual Dysfunction in Men and Women. *Sex Med Rev.* 2019;7(1):57-70.
15. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-62.
16. Razvi S, Korevaar TIM, Taylor P. Trends, determinants, and associations of treated hypothyroidism in the United Kingdom, 2005–2014. *Thyroid.* 2019;29(2):174-82.
17. Duan CW, Xu L. Testosterone and androstanediol glucuronide among men in NHANES III. *BMC Public Health.* 2018;18(1):339.

Для цитування: Пасечко НВ, Наумова УО, Крицький ТІ, Наумова ЛВ. Андрогенний дефіцит із точки зору ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків із гіпотиреозом. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького.* 2022;3(4):35-39. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.35.

Адреса для листування: Пасечко Надія Василівна pasyechko@tdmu.edu.ua; Тернопільський національний медичний університет, Майдан Волі, 1, Тернопіль, Україна, 46001б. Наумова Людмила Валеріївна, naumova@tdmu.edu.ua; Тернопільський національний медичний університет, Майдан Волі, 1, Тернопіль, Україна, 46001б.

Відомості про авторів: Пасечко Надія Василівна, д-ка мед. наук, професорка, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету. ORCID: 0000-0002-2081-4269; Крицький Тарас Ігорович, доцент, кафедри внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету, канд. мед. наук. ORCID: 0000-0002-7476-2775; Наумова Людмила Валеріївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету. ORCID: 0000-0002-3135-3509; Наумова Уляна Олегівна, студентка-гуртківка Тернопільського національного медичного університету. ORCID: 0000-0002-1578-5600.

Особистий внесок: Пасечко Н.В. — генератор ідей та супровід під час написання статті. Крицький Т.І. — підбір і обстеження пацієнтів. Наумова Л.В. — інтерпретація результатів, написання статті. Наумова У.О. — аналіз проблеми, проведення пошуку літератури, переклад англійською мовою, оформлення статті відповідно до вимог.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 29.11.2022 року; перероблена 14.12.2022 року; прийнята до друку 15.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Pasyechko NV, Naumova UA, Krytsky TI, Naumova LV. Androgen deficiency in terms of cardiovascular disease risk in men with hypothyroidism. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnysky.* 2022;3(4):35-39. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.35.

Correspondence address: Pasyechko Nadiya Vasylivna, pasyechko@tdmu.edu.ua; Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1, Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001b. Naumova Lyudmila Valeryivna, naumova@tdmu.edu.ua; Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 1, Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001b.

Information about the authors: Pasyechko Nadiya Vasylivna, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1 of the Ternopil National Medical University. ORCID: 0000-0002-2081-4269; Krytsky Taras Ihorovych, Associate Professor of Medical Sciences, Department of Internal Medicine No. 1, Ternopil National Medical University. ORCID: 0000-0002-7476-2775; Naumova Lyudmila Valeryivna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 1 of the Ternopil National Medical University. ORCID: 0000-0002-3135-3509; Naumova Olyana Ulyana, student-student of the Ternopil National Medical University. ORCID: 0000-0002-1578-5600.

Personal contribution: Pasyechko NV — an idea generator and support during the writing of the article. Krytsky TI — selection and examination of patients. Naumova LV — interpretation of results, writing of an article. Naumova UO — problem analysis, literature search, translation into English, design of the article according to requirements.

Funding: The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of Ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial bias.

Article: Received 29 November 2022; revised on 14 December 2022; accepted 15 December 2022; published 29 December 2022.