

# Гіпогонадізм як фактор ризику метаболічного синдрому у хворих на герміногенні пухлини яєчка після лікування

А.В. Сакало<sup>1</sup>, І.І. Хіміч<sup>2</sup>, В.С. Сакало<sup>1</sup>, Ю.Ю. Куранов<sup>2</sup>, М.В. Дятел<sup>2</sup>, Б.М. Навроцький<sup>2</sup>, А.М. Вальчишин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України» (раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»

<sup>3</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

Останні кілька десятиріччів спостерігається зростання захворюваності на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) в усьому світі. Цей тип неоплазії є однією з головних причин онкологічної смертності у чоловіків молодого віку. Але за правильного підходу, раціональних схем хіміотерапії (ХТ) та своєчасної діагностики майже у 95% хворих реально досягти повного одужання.

Водночас існує підвищений ризик побічних ефектів після ХТ, а саме: інфертильність, гіпогонадізм, остеопороз, серцево-судинні захворювання (ССЗ). Метаболічний синдром (МС) як сукупність порушень обміну речовин, в основі яких лежать гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, асоціюється з підвищенням ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань.

**Мета дослідження:** визначення частоти виникнення метаболічного синдрому (МС) у хворих на ГПЯ через п'ять та більше років після первинного лікування.

**Матеріали та методи.** Обстежено 68 хворих на ГПЯ віком від 18 до 55 років. Однобічна висока орхіектомія і тактика спостереження проведена у 14 пацієнтів, ад'ювантна хіміотерапія (ХТ) 1–2 циклу РЕ (цисплатин + етопозид) або РЕВ (цисплатин + етопозид + блеоцин) – у 22, стандартна ХТ РЕ або РЕВ (< 850 мг цисплатину) – у 20, високодозова ХТ більше 4 циклів із включенням цисплатину (в сумарній дозі > 850 мг) – у 12 хворих. До контрольної групи увійшли 29 чоловіків відповідного віку.

Під час дослідження визначали: загальний тестостерон (Т), ЛГ, ФСГ, ліпопротеїни високої щільності, тригліцериди, глюкозу, окружність талії, артеріальний тиск, індекс маси тіла. Проведено порівняльний аналіз результатів лікування усіх груп із контрольною групою.

**Результати.** Визначено, що аналіз факторів ризику МС у хворих на ГПЯ після ХТ продемонстрував суттєво вищий рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, підвищений індекс маси тіла (ІМТ). Водночас рівень Т був знижений у пацієнтів з МС.

Гіпогонадізм виявлений у 12 (22%) хворих після ХТ, в 1 (6%) пацієнта з I стадією семіноми після однобічної орхіектомії. МС був виявлений у 3 (24%) із 12 хворих з гіпогонадізмом і у 9 (22%) із 42 пацієнтів з групи ХТ. Проте у хворих на ГПЯ, у яких розвинувся гіпогонадізм після ХТ, спостерігали більш високий ІМТ і більш низький рівень Т. Рівні Т були нижчі, а ЛГ і ФСГ – вищі у хворих, які отримували ХТ, порівняно з контролем.

**Висновки.** Доведено, що пацієнти з герміногенними пухлинами яєчка з ознаками гіпогонадізму після проведення хіміотерапії мають суттєво вищий ризик розвитку метаболічного синдрому. Такі хворі потребують довготривалого щорічного обстеження і контролю рівня статевих гормонів.

**Ключові слова:** герміногенні пухлини яєчка, хіміотерапія, гіпогонадізм, метаболічний синдром.

## Hypogonadism as a risk factor for metabolic syndrome and vascular diseases in patients with germ cell tumors of the testis after treatment

А.В. Сакало, І.І. Хіміч, В.С. Сакало, Ю.Ю. Куранов, М.В. Дятел, Б.М. Навроцький, А.М. Вальчишин

In the last few decades the rate of testicular germ cell tumors (TGCTs) has been increased worldwide. This type of neoplasia is one of the main causes of cancer mortality in young men. But in the case of correct management, rational chemotherapy (CT) regimens and timely diagnosis, almost 95% of patients can achieve full recovery.

At the same time, there is an increased risk of side effects after CT, namely: infertility, hypogonadism, osteoporosis, cardiovascular diseases. Metabolic syndrome (MS) as a set of metabolic disorders based on hypertension, obesity, dyslipidemia, is associated with an increased risk of cardiovascular diseases.

**The objective:** to determine the incidence of metabolic syndrome (MS) in patients with TGCTs in five or more years after initial treatment.

**Materials and methods.** 68 patients with TGCTs 18-55 years old were examined. Unilateral high orchiectomy and follow-up observed management were performed in 14 patients, adjuvant chemotherapy for 1-2 cycles of PE (cisplatin + etoposide) or

REB (cisplatin + etoposide + bleocin) – in 22 persons, standard CT PE or REB (<850 mg cisplatin) – 20 individuals, high-dose CT for more than 4 cycles with the inclusion of cisplatin (total dose > 850 mg) – 12 patients. The control group included 29 men of the appropriate age. During the study we determined: total testosterone (T), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), high-density lipoprotein, triglycerides, glucose, waist circumference, blood pressure, body mass index (BMI). A comparative analysis of the results of treatment of all groups with the control group was performed.

**Results.** The analysis of risk factors for MS in patients with TGCTs after CT performed the significantly higher levels of triglycerides, high-density lipoproteins, elevated BMI. At the same time, the level of T was reduced in patients with MS. Hypogonadism was found in 12 (22 %) patients after CT and in 1 (6 %) patient with seminoma stage I after unilateral orchiectomy. MS was detected in 3 (24 %) of 12 patients with hypogonadism and in 9 (22 %) of the 42 patients in the CT group. However, in the patients with TGCTs with hypogonadism after CT, higher BMI and lower T levels were determined. T levels were lower and LH and FSH were higher in patients who received CT compared with the persons control group.

**Conclusions.** In the patients with testicular germ cell tumors with signs of hypogonadism there is a significantly higher risk of development of metabolic syndrome after chemotherapy. Such patients require long-term annual examination and monitoring of sex hormone levels.

**Keywords:** testicular germ cell tumors, chemotherapy, hypogonadism, metabolic syndrome.

На сьогодні понад 95% хворих на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) досягають довготривалого виживання завдяки успіхам хіміотерапії (ХТ) [1]. Однак багаточисельні дослідження свідчать про підвищений ризик побічних ефектів після хіміотерапевтичного лікування, таких, як інфертильність, гіпогонадізм, остеопороз, серцево-судинні захворювання (ССЗ) [2, 3].

У попередніх дослідженнях увага приділялась ССЗ і метаболічному синдрому (МС), які є проявом відтермінованої токсичності ХТ [3]. Проте неясно, чи це прямий вплив лікування, чи опосередкований через індукований терапією гіпогонадізм. З віком у загальній популяції чоловіків спостерігають підвищення частоти ССЗ. Щодо хворих на ГПЯ, вік яких переважно є молодим, важливо ідентифікувати фактори ризику розвитку ССЗ з метою застосування превентивних заходів. Доведено, що гіпогонадізм діагностують майже у 40% хворих на ГПЯ, що значно частіше порівняно з відповідною віковою групою в загальній популяції [4]. Підтверджено, що низький рівень тестостерону (Т) є фактором ризику розвитку МС у хворих на ГПЯ [5]. Водночас дані щодо рівня Т і факторів ризику виникнення ССЗ у хворих на ГПЯ містять багато протиріч.

**Мета дослідження:** оцінювання частоти виникнення гіпогонадізму як фактора ризику МС у хворих на ГПЯ через п'ять і більше років після закінчення лікування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження увійшли 68 хворих на ГПЯ, які перебували на лікуванні або на консультації в клініці онкоурології на базі Київського міського клінічного онкологічного центру з 2008 до 2018 рр. Вік хворих становив від 18 до 55 років (у середньому – 34,8 року).

Пацієнтам, які підписали добровільну згоду на участь у дослідженні, були проведені:

- тільки одностороння орхіектомія (n=14),
- ад'ювантна ХТ – 1–2 цикли РЕ або РЕВ (n=22),
- стандартна ХТ – 3–4 цикли РЕ або РЕВ (n=20),
- високодозова ХТ – більше 4 циклів ХТ із включенням цисплатину (n=12);

**Критерії виключення з дослідження:**

- хворі, які отримували антиліпідну терапію і гіпотензивні препарати;

- наявність в анамнезі злоякісних пухлин інших органів і/або крипторхізм.

У контрольну групу увійшли 29 чоловіків відповідного віку, які звернулись з підозрою на пухлину яєчка. Після обстеження діагноз не був підтверджений.

Забір крові з вени проводили з 8 до 10 год ранку натщесерце. Визначали рівень Т, ЛГ, ФСГ, ліпопротеїни високої щільності (ЛВЩ), тригліцериди (ТГ), глюкозу. Гіпогонадізм встановлювали при рівні Т <10 ммоль/л і ЛГ >10 МО/л або після проведення андрогензамісної терапії. Компенсований гіпогонадізм встановлювали при підвищенні ЛГ та нормальному рівні Т. Визначали об'єм талії, артеріальний тиск, індекс маси тіла (ІМТ).

Були порівняні всі лікувальні групи хворих на ГПЯ, а також групи пацієнтів з гіпогонадізмом з контролем. Хворі на гіпогонадізмом були розподілені таким чином:

- з некомпенсованим гіпогонадізмом (без андрогензамісної терапії – Т < 10 нмоль/л);
- з компенсованим гіпогонадізмом (без андрогензамісної терапії – Т > 10 нмоль/л і ЛГ > 10 МО/л);
- хворі на ГПЯ, які отримували андрогензамісну терапію.

Критерії наявності МС: артеріальний тиск систолічний  $\geq 130$  мм рт.ст. і/або діастолічний  $\geq 85$  мм рт.ст., розмір талії > 102 см, ліпопротеїни високої щільності < 1,03 ммоль/л, глікемія > 6,1 ммоль/л, тригліцериди  $\geq 1,7$  ммоль/л.

Значення  $p < 0,05$  були статистично достовірними.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічних і лабораторних даних МС продемонстрував суттєво вищий рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, а також підвищений ІМТ і більш низький рівень Т порівняно з пацієнтами контрольної групи (табл. 1).

У табл. 2 представлені дані про гормональний профіль трьох груп обстеження.

Рівні Т були нижчі, а ЛГ і ФСГ – вищі у групі хворих, які отримували ХТ, порівняно з контролем. У хворих з I стадією ГПЯ, яким виконували тільки односторонню орхіектомію був дещо нижчий рівень Т і

Клінічні та лабораторні показники, характерні для метаболічного синдрому

Фактори ризику	Тільки орхіектомія		Хіміотерапія		Контроль	
	Медіана	Коливання	Медіана	Коливання	Медіана	Коливання
Тригліцериди, ммоль/л	1,22	0,58–3,53	1,43	0,36–5,15	1,04	0,28–4,96
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	0,95	0,20	0,94	0,24	1,00	0,20
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	25,4	3,0	25,6	3,8	24,0	3,0
Окружність талії, см	95,6	1,1	96	1,1	91	1,2
Артеріальний тиск систолічний, мм рт.ст.	130	12	132	14	125	8
Артеріальний тиск діастолічний, мм рт.ст.	85	9	86	13	78	8
Глюкоза, ммоль/л	5,30	0,5	5,30	0,5	5,25	0,5

Таблиця 2

Гормональний профіль груп обстеження

Показник	Хіміотерапія		Стадія I		Контроль	
	медіана	коливання	медіана	коливання	медіана	коливання
Загальний тестостерон, нмоль/л	18,3	5,0–33,0	21,0	12–45,0	21,0	12,0–52,0
Лютеогормон, у/л	6,2	1,6–19,3	9,6	2,0–17,2	3,6	1,6–8,3
Фолікулостимулюючий гормон, у/л	18,0	2,6–58,3	9,8	2,9–31,8	4,2	0,5–16,3

вищий рівень ЛГ і ФСГ порівняно з контролем. Гіпогонадізм був виявлений у 12 (22%) хворих після ХТ, в 1 (6%) пацієнта з I стадією ГПЯ і не діагностований в контрольній групі (ХТ v контроль;  $p=0,02$ ; ХТ v стадія I;  $p=0,05$ ).

Хворі на ГПЯ і без МС були однакового віку і мали однаково тривалість спостереження. Водночас рівень загального Т був знижений у пацієнтів з МС.

МС був виявлений у 3 (24%) із 12 пацієнтів з гіпогонадізмом і у 9 (22%) із 42 пацієнтів з групи ХТ з нормальними рівнями Т і ЛГ, що не було статистично значущим за частотою. Однак у хворих на ГПЯ, у яких розвинувся гіпогонадізм після лікування ХТ, спостерігався більш високий рівень ІМТ (медіана  $24,4 \pm 3,2$ ) медіана  $21 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,04$ ), більш низький рівень Т (медіана 14 нмоль/л) – коливання 5–30, медіана 18 (коливання 10–36 нмоль/л) ( $p=0,03$ ).

Відомо, що у хворих на ГПЯ у віддалений термін після лікування (через 5 і більше років) часто спостерігається підвищений ризик кардіоваскулярних захворювань [6, 7]. МС може бути важливим фактором ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень. Саме тому було встановлено взаємозв'язок між МС і рівнем тестикулярних гормонів у хворих після тривалого лікування ГПЯ. Виявлені важливі порушення ендокринної функції яєчок. Порівняно зі здоровими чоловіками, рівні ЛГ були суттєво підвищені в обох групах хворих на ГПЯ, в той час як рівень Т був зниженим після ХТ. Проте зниження ЛГ також

спостерігають у здорових чоловіків після односторонньої орхідектомії внаслідок травми або доброякісної пухлини яєчка, що трактується як компенсаторну функцію єдиного яєчка [8, 9].

Підвищення рівня ЛГ у хворих на ГПЯ є результатом впливу як операції, так і ХТ на загальну продукцію Т. ХТ викликає пошкодження єдиного яєчка після односторонньої орхідектомії, що показано у пацієнтів з гематологічними новоутвореннями. У хворих на ГПЯ після орхідектомії фіксували підвищення рівня ФСГ, який суттєво знижується після ХТ із включенням цисплатину, що може проявлятися через 7–10 років.

МС, який включає гіпертензію, ожиріння, дисліпідемію, асоціюється з підвищенням ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань [8, 9]. МС переважував серед хворих на ГПЯ порівняно з контролем, що показано в інших дослідженнях [10, 11]. Згідно з цим дослідженням, МС фіксували через тривалий час у 24% осіб з гіпогонадізмом і у 22% хворих після ХТ, що не було статистично значущим. МС значно частіше реєстрували у хворих після ХТ із включенням препаратів платини. ІМТ, резистентність до інсуліну також асоціювались з МС. Залежність між надмірною масою тіла, резистентність до інсуліну і МС також спостерігали інші автори у загальній популяції чоловіків [12].

Підвищення ІМТ після ХТ у хворих на ГПЯ відзначали інші дослідники [4], проте етіологія залиша-

лась неясною. Зміни ІМТ можливо не мають прямої залежності від характеру лікування, позаяк ІМТ був підвищений як після ХТ, так і при І стадії ГПЯ без ХТ [13]. Також пацієнти після лікування з приводу ГПЯ нерідко мали більшу фізичну активність, ніж у загальній популяції. Це може свідчити про те, що зменшення фізичної активності можливо не повністю пояснює розвиток надмірної маси тіла після ХТ.

Гормональна дисфункція може бути причиною підвищення ІМТ у хворих на ГПЯ після ХТ. Підвищений рівень кортизолу, гіпогонадизм і гіпотеріоїдизм асоціювалися з надмірною масою тіла після лікування [4, 13, 14]. Статеві гормони і кортизол асоціювалися з ожирінням і МС у загальній популяції [14, 15].

Гормональна дисфункція може мати альтернативне пояснення підвищенням ІМТ у хворих на ГПЯ після лікування. Гіпогонадизм асоціюється з підвищенням маси жирової тканини у здорових чоловіків. У цьому дослідженні рівень загального Т асоціювався з ІМТ у хворих на ГПЯ після ХТ, а також в 1 стадії тільки після односторонньої орхіектомії без ХТ. Можна припустити, що гормональні порушення індукують ожиріння, яке зі свого боку викликає резистентність до інсуліну та інших компонентів МС. Альтернативно, ожиріння може бути результатом інших невідомих причин, які індукують гормональні зміни, інсулінорезистентність та інші прояви МС. Хворі після ХТ з МС можуть мати не тільки високий ІМТ в майбутньому, але й під час лікування у них спостерігають збільшення маси тіла порівняно з хворими без МС. Необхідні додаткові проспективні дослідження для пояснення цього взаємозв'язку.

Субнормальний рівень Т спостерігали у хворих на ГПЯ після ХТ з цисплатином порівняно з хворими після хірургічного лікування або в загальній популяції. Також низький рівень Т асоціювався з підвищеним ризиком розвитку МС і ССЗ [8–10]. Замісна терапія Т показана для покращення ліпідного рівня і резистентності до інсуліну у чоловіків з цукровим діабетом або МС. Проте докази користі превентивної терапії Т щодо ССЗ відсутні [16]. Однак більшість клініцистів переконані в тому, що чоловікам з ендокринним гіпогонадизмом, який супроводжується зниженням лібідо і потенції, показана замісна терапія Т.

Куріння є також суттєвим фактором ризику виникнення ССЗ [7]. Надмірна маса тіла, гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет після ХТ можуть спостерігатися значно частіше, ніж після оперативного лікування.

Спостереження за хворими після лікування ГПЯ повинні включати рекомендації щодо здорового способу життя для зменшення ризиків розвитку ССЗ у майбутньому. Такі превентивні заходи, як відмова від куріння, дотримання збалансованої дієти, а також наявність помірного фізичного навантаження можуть відігравати важливу роль у профілактиці ССЗ після хіміотерапевтичного лікування ГПЯ [8, 9].

## ВИСНОВКИ

Хворі на герміногенні пухлини яєчка з ознаками гіпогонадизму після хіміотерапії мають суттєво вищий ризик розвитку метаболічного синдрому та потребують довготривалого щорічного обстеження і контролю рівня статевих гормонів.

## Відомості про авторів

**Сакало Анатолій Валерійович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (066) 702-75-38. *E-mail: anatoliisakalo@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-557-2562

**Сакало Валерій Севастьянович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 990-53-06. *E-mail: valerii.sakalo.si@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-8340-6895

**Хімич Іван Іванович** – КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ; тел.: (050) 380-07-15

**Куранов Юрій Юрійович** – КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ; тел.: (050) 221-38-68

**Дятел Михайло Віталійович** – КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ; тел.: (067) 297-10-66

**Навроцький Богдан Михайлович** – КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ; тел.: (050) 737-01-46. *E-mail: bohdannavr@gmail.com*

**Вальчизин Андрій Миколайович** – Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

## About the authors

**Sakalo Anatolii V.** – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (066) 702-75-38.  
*E-mail: anatoliisakalo@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-557-2562

**Sakalo Valerii S.** – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 990-53-06.  
*E-mail: valerii.sakalo.si@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8340-6895

**Khimich Ivan I.** – MNCE «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv; tel.: (050) 380-07-15

**Kuranov Yuriy Yu.** – MNCE «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv; tel.: (050) 221-38-68

**Diatel Mikhailo V.** – MNCE «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv; tel.: (067) 297-10-66

**Navrotskyi Bohdan M.** – MNCE «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv; tel.: (050) 737-01-46. *E-mail: bohdannavr@gmail.com*

**Valchishin Andriy M.** – Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

## ПОСИЛАННЯ

1. Katanoda K, Matsuda T. Five-year Relative Survival Rate of Testis Cancer in the USA, Europe and Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(12):1248. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu197>
2. Kvammen O, Myklebust TA, Solberg A, Moller B, Klepp O, Fossået SD, et al. Long-term Relative Survival after Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(5):773-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1153
3. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular Disease Mortality After Chemotherapy or Surgery for Testicular Nonseminoma: A Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3105-15. doi: 10.1200/JCO.2014.60.3654
4. Bogefors C, Isaksson S, Bobjer J, Kitlinski M, Leijonhufvud I, Link K, et al. Hypogonadism in testicular cancer patients is associated with risk factors of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Andrology.* 2017;5(4):711-7. doi: 10.1111/andr.12354
5. De Haas EC, Altena R, Boezen HM, N Zwart, Smit AJ, Bakker SJL, et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(3):749-55. doi: 10.1093/annonc/mds527
6. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1513-23. doi: 10.1200/JCO.2003.04.173
7. Fossa S, Aass N, Harvei S, Tretli S. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer.* 2004;90(3):607-12. doi: 10.1038/sj.bjc.6601558
8. Zaid MA, Gathizua-Mwandi W, Fung C, Monahan PO, El-Charif O, Williams AM, et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Adverse Metabolic Outcomes in North American Testicular Cancer Survivors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(3):257-63. doi: 10.6004/jnccn.2017.7046
9. Fung C, Dink P, Azdeshir Sh. Schaffer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy and Radiotherapy in Long-Term Testicular Cancer Survivors. *Advances in Urol.* 2018;2018:8671832. doi: 10.1155/2018/8671832
10. Oh JH, Baum DD, Pham S, Cox M, Nguyen ST, Ensor J, et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med.Oncol.* 2007;24(2):175-81. doi: 10.1007/BF02698037
11. Reilley MJ, Jacobs LA, Vaughn DJ, Palmer SC Health behaviors among testicular cancer survivors. *J Community Support Oncol.* 2014;12:121-8. doi: 10.12788/jcso.0033
12. Sheri BJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery Jeanne M, Zhang J, Spiro 3rd A, et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol.* 2003;157(8):701-11. doi: 10.1093/aje/kwg045
13. Nuver J, Smit AJ, Bruce HR, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The Metabolic Syndrome and Disturbances in Hormone Levels in Long-Term Survivors of Disseminated Testicular Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3718-25. doi: 10.1200/JCO.2005.02.176
14. Phillips GB, Jing T, Haymsfield SB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism.* 2003;52(6):784-90. doi: 10.1016/s0026-0495(03)00072-6
15. Haugnes HS, Oldenburg J, Bremnes RM. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors. *Urol Oncol.* 2015;33(9):399-406. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.11.012
16. Haugnes HC, Bosl GJ, Boer H, Gietema Jourik A, Brydoy M, Oldenburg J, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3752-63. doi: 10.1200/JCO.2012.4.3.4431

*Стаття надійшла до редакції 24.11.2021. – Дата першого рішення 19.11.2022. – Стаття подана до друку 03.01.2022*