

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

М.В. Борисов, В.П. Кващенко

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Украина

РЕЗЮМЕ

Проведено изучение углеводного обмена у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Показано наличие резистентности к инсулину у большинства обследованного контингента. Сделан вывод о необходимости проведения теста толерантности к глюкозе у женщин пременопаузального возраста для оптимизации лечения гиперплазии эндометрия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: углеводный обмен, резистентность к инсулину, гиперпластические процессы эндометрия

Доказано, что наиболее распространенной патологией матки среди всех возрастных групп являются доброкачественные гиперпролиферативные процессы эндометрия (ДГПЭ) [4]. Изменения функции гонад в пременопаузальном периоде принято считать фактором риска возникновения пограничных и злокачественных морфологических изменений органов мишеней. Это период, когда изменения гормонального и метаболического гомеостаза становится частью «замкнутого круга», в котором морфологические и функциональные нарушения организма усугубляются по принципу отрицательной обратной связи [7].

Основная роль в патогенезе трансформации ДГПЭ в рак эндометрия отводится избыточной эстрогенной стимуляции эндометрия, сочетающейся с недостаточностью прогестерона [2]. Большое значение в пременопаузе приобретает внегонадное образование эстрогенов. Во внегонадном биосинтезе эстрогенов выделяют периферический (обеспечивается, главным образом, жировой тканью) и локальный (внутриопухольный) компонент. Эта концепция объясняет связь возникновения болезни с усиленной внегонадной продукцией эстрогенов при ожирении, хотя в этом случае патогенетическая связь нередко могут быть классифицированы как инсулинорезистентность без нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и инсулинорезистентность с развитием клиники сахарного диабета. При этом два последних состояния характеризуются также повышением уровня инсулина в плазме крови. Из представленной градации нарушений углеводного обмена следует, что ключевым звеном в развитии нарушений метаболизма глюкозы выступает

расценивается и иначе, через феномен гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Согласно современным представлениям жировая ткань, представляет собой не только депо энергии, но и весьма активный эндокринный орган.

Для женщин в пременопаузе характерны прибавка массы тела с формированием абдоминального ожирения и нарушение углеводного обмена. Многими авторами подтверждена тесная связь абдоминального ожирения с резистентностью к инсулину и другими гормональными и метаболическими нарушениями [5, 6], так как эндогенные половые гормоны влияют на углеводный обмен главным образом через инсулин. В свою очередь инсулин, непосредственно или опосредованно, влияет на биосинтез стероидов в яичниках и надпочечниках, а также на биологическую активность эстрогенов и андрогенов через регуляцию синтеза половых стероидов связывающего глобулина (ПССГ) печенью. В этой сложной взаимосвязи наиболее важным является то, что у женщин в перименопаузе и эндогенные, и экзогенные половые гормоны изменяют чувствительность периферических тканей к инсулину [1, 3], а гиперэстрогемия поддерживается не только эстрогенами гонадного происхождения, но и внегонадного.

Последовательность нарушений углеводного обмена могут быть классифицированы как инсулинорезистентность.

Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и повышенного эстрогенного фона изучена недостаточно. В доступной литературе данные о состоянии углеводного обмена у женщин с ДГПЭ отсутствуют.

Целью нашего исследования стало изучение состояния углеводного обмена у женщин с ДГПЭ в перименопаузе.

Данное исследование является разделом научно-исследовательской работы «Разработка и внедрение диагностических и

лечебно-профилактических мероприятий у женщин репродуктивного возраста с нейроэндокринными, метаболическими нарушениями и ферментопатиями», № госрегистрации 0104U01584, выполняемой на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2 исследовательских центрах на базе Донецкого регионального Центра охраны материнства и детства и Дорожной клинической больницы на ст. Донецк в соответствии с принципами качественной клинической практики (GCP).

Для выполнения поставленной цели были обследованы 209 в возрасте 45-53 лет женщин, проживающих на территории Донецка, из которых у 168 при гистологическом исследовании были подтверждены доброкачественные ДППЭ (группа А, основная) и 41 женщина с нормальной массой тела без ДППЭ (группа В, контрольная).

Было проведено стандартное анкетирование, включившее данные анамнеза, опроса по течению сопутствующих соматических заболеваний; гормонального исследования, ультразвукового исследование органов малого таза, маммографии, электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки.

Проведено определение уровней глюкозы и инсулина плазмы и косвенная оценки резистентности к инсулину с использованием математической модели НОМА и расчет индексов инсулинорезистентности: НОМА, QUICKI, CARO в ходе проведения орального теста на толерантность к глюкозе (ОТТГ) [1].

Определение концентрации глюкозы проведено колориметрическим глюкозооксидазным методом (без депротеинизации) на аппарате HUMALAYZER-auto-900^{Plus} (HUMAN).

Определение концентрации инсулина выполнялось методом твердофазного двухстороннего энзимного иммуноанализа набором DRG ELISA на аппарате HUMAREADER-auto^{Plus} (HUMAN).

Нарушения углеводного обмена выявляли в ходе проведения стандартного орального теста на толерантность к глюкозе (ОТТГ) с пероральной нагрузкой 75 г глюкозы, который проводился в соответствии с требованиями ВОЗ [9].

Нарушение гликемии натощак (НГН) диагностировали при содержании глюкозы в плазме натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/мл, а после ОТТГ – $< 7,8$ ммоль/л, НГГ при содержании глюкозы натощак $< 7,0$ ммоль/мл, после ОТТГ $< 7,8$ ммоль/мл, СД при глюкозе натощак $> 7,0$ и после ОТТГ $> 11,1$ ммоль/мл. Критерием гиперинсулинемии считали уровень инсулина на фоне проведения ОТТГ > 25 мкЕд/мл [8].

При распределении, близком к нормальному, оценку статистической значимости осуществляли по t-критерию Стьюдента. В случае распределения, отличающегося от нормального, для сравнения групп наблюдений использовали критерий Уилкинсона.

Для характеристики совокупности использован метод распределения признака по квартилям. Каждый квартиль представлен средним значением всех величин переменной, находящихся, соответственно ниже 25, 50, 75, 100% ее значений. Данные представлены в формате $M \pm Sd$, где M – средняя величина изучаемого признака, Sd – стандартное отклонение. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были проанализированы данные анкетирования 209 в возрасте 45-53 лет женщин, проживающих на территории Донецка, из которых у 168 при гистологическом исследовании были подтверждены доброкачественные ДППЭ (группа А, основная) и 41 женщина с нормальной массой тела без ДППЭ (группа В, контрольная).

Все женщины на момент исследования находились в пременопаузе. Пременопауза определялась по анамнестическим данным о сохраненном менструальном цикле и по результатам определения уровня гонадотропных гормонов сыворотки крови. Длительность периода пременопаузы составил $4,23 \pm 3,45$ лет.

Группы обследованных женщин были сопоставимы по возрасту, длительности нахождения в пременопаузе, и характеру сопутствующей соматической патологии. К моменту обследования в группе А длительность периода нарушений менструального цикла составляла $3,7 \pm 2,9$ лет. Первично обратились 46 ($27,4 \pm 0,67\%$). В анамнезе у 107 ($64,4 \pm 1,23\%$) женщин группы А выполнялись диагностические выскабливания полости матки.

Гормональное лечение ранее получали 62 (37,3±0,24%) женщины.

Из терапевтических заболеваний в анамнезе имелись указания на гипертоническую болезнь 1-3 стадий у 71 женщины (42,3± 1,32%), избыточную массу тела у 38 (22,6± 1,22%), холецистопанкреатит у 35 (20,8± 0,87%), варикозная болезнь нижних конечностей у 37 (22,1±1,42%), язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у 15(8,97±0,58%), патология мочевой системы

у 14 (8,33±0,59%). Наиболее частыми гинекологическими жалобами были жалобы на гиперполименорею (42,07±1,03%) и ациклические маточные кровотечения (21,34± 0,98%).

При анализе показателей углеводного обмена были впервые выявлены следующие варианты его нарушений: нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет (СД) (табл. 1.).

Таблица 1

Варианты нарушений углеводного обмена

Вариант	А		В	
	Количество женщин	%	Количество женщин	%
НГН	16	9,25 ±0,26% ^{B1}	3	7,32±0,46 %
НТГ	62	36,37±1,56% ^{B2}	5	12,9±0,78 %
СД	3	1,78±0,24% ^{B3}	1	2,43±0,23%

Примечание: B1-относительно контроля отличие достоверно, p >0,005
B2-отличие достоверно, p < 0,001
B3-отличие достоверно, p > 0,05

В группе А по сравнению с группой В установлено достоверное увеличение частоты НТГ, в то время как частота НГН и СД увеличилась недостоверно.

Обращает внимание, что в группе А концентрация глюкозы натощак (G0) была достоверно выше уже во 2 и 3, квартиле,

тогда как глюкоза, определяемая на 120 минуте после нагрузки (G120) достоверно выше только в 1 квартиле, что, по-видимому, свидетельствует о наличии выраженных нарушений механизма регуляции базального обмена углеводов (табл. 2).

Таблица 2

Распределение на квартили значений концентрации глюкозы (мкмоль/л)

Группа	Порция	I	II	III	IV
А	G ₀	3,92 ± 0,64	5,93±0,57 ^{BII-0}	7,19±0,89 ^{BIII-0}	8,14±3,6 ^{BIV-0}
	G ₁₂₀	5,59±0,69	6,47±0,89 ^{BII-120}	7,37±0,71 ^{BIII-120}	10,39±3,21 ^{BIV-120}
В	G ₀	3,92±0,64	4,92±0,64	5,92±0,94	7,64±3,62
	G ₁₂₀	5,79±0,69	5,89±1,69	6,59±0,69	9,39±0,21

Примечание: G₀-концентрация глюкозы натощак, G₁₂₀-на 120 минуте после нагрузки глюкозой. BII-0, BII-120, BIII-0, BIII-120 -относительно группы В отличие достоверно, p<0,00. BIV-0, BIV-120 относительно группы В отличие недостоверно, p>0,05.

В табл. 3 предоставлены данные, демонстрирующие наличие базальной гиперинсулинемии в группе А, достоверно превышающие показатели группы В, в 2-4 квартиле, причем достоверного отличия кратности увеличения средних показателей концентрации инсулина натощак (I₀) между

значениями 1 и 4 квартилей не выявлено, а для инсулина, определенного на 120 минуте после нагрузки глюкозой (I₁₂₀) она достоверно (p<0,05) в 3,3 раза выше в группе А, что согласуется с литературными данными.

Таблица 3

Распределенные на квартили по концентрации инсулина (мкед/мл)

Группы	Порция	I	II	III	IV
А	I ₀	16,7±0,2 ^{AIV-0}	23,2±2,12	28,4±3,5 ^{BIII-0}	42,2±6,2
	I ₁₂₀	19,4±2,1 ^{AIV-120}	29,8±4,8	40,7±5,4	66,4±7,4
В	I ₀	8,5±0,2 ^{BIV-0}	13,3±2,12	18,6±3,5	31,2±6,2
	I ₁₂₀	15,4±2,1 ^{BIV-120}	28,8±3,7	29,7±5,4	38,4±7,4

Примечание I₀ -концентрация инсулина натощак, I₁₂₀ -на 120 минуте после нагрузки глюкозой. Относительно 4 квартиля в группах А и В: AIV-0, BIV-0-, AIV-120- отличие достоверно p<0,05, BIV-120-отличие достоверно, p<0,001. Относительно контроля: BIII-0- отличие достоверно, p < 0,05

На основании расчета индексов инсулину выявлена у 57 % женщин группы инсулинорезистентности резистентность к А и 18 % группы В (табл. 4).

Таблица 4

Распределенные на квартили по значению индексов инсулинорезистентности (безразмерные единицы)

Индексы	Группы	I	II	III	IV
НОМА	A	2,22±0,38	3,18±0,58 ^{ВН II}	4,39±0,63 ^{ВН III}	7,51±2,49 ^{ВН IV}
	B	2,22±0,32	2,38±0,54	3,21±0,73	6,51±2,49
QUICKI	A	0,381±0,021	0,375±0,036 ^{ВQ II}	0,334±0,037 ^{ВQ III}	0,313±0,041 ^{ВQ IV}
	B	0,381±0,021	0,365±0,036	0,321±0,027	0,313±0,043
CARO ₀	A	0,33±0,05	0,31±0,07	0,31±0,06	0,28±0,06 ^{BC IV-0}
	B	0,32±0,04	0,32±0,06	0,32±0,05	0,29±0,05
CARO ₁₂₀	A	0,32±0,03	0,26±0,04	0,11±0,02	0,11±0,02 ^{BC IV-120}
	B	0,31±0,06	0,31±0,07	0,18±0,04	0,14±0,05

Примечание CARO₀ - для концентраций глюкозы и инсулина натощак, CARO₁₂₀ - на 120 минуте после нагрузки глюкозой. ВН II, ВН III, ВН IV-относительно группы В по квартилям для НОМА различие достоверно, p<0,05 ВQ II, ВQ III, ВQ IV-относительно группы В по квартилям для QUICKI различие достоверно, p<0,05 BC IV-0, BC IV-120-относительно группы В для CARO различие достоверно, p<0,001

Корреляция между резистентностью тканей к инсулину, определенной с помощью гиперинсулинемического эугликемического клэмп, и инсулиновым ответом на нагрузку глюкозой, определяемом при вычислении значений индекса инсулинорезистентности, является вполне достоверной.

Индексы инсулинорезистентности НОМА, QUICKI демонстрируют плавное увеличение инсулинорезистентности тканей во 2-4 квартилях. Их значения не повторяют особенности межквартильной динамики концентраций инсулина и глюкозы, и могут быть расценены как интегральный показатель нарушения углеводного обмена у пациенток обследуемых групп.

Корреляция индекса НОМА с результатами клэмп составляет 0,8 (p<0,001). Этот коэффициент корреляции с клэмпом длительное время подвергалась переоценке, но на сегодняшний день доминирует точка зрения, что для лиц с нормальной толерантностью к глюкозе информативность коррелирует с клэмпом с коэффициентом 0,5, p<0,0001, с нарушенной толерантностью к глюкозе с коэффициентом 0,6, p<0,0001 и у пациентов с сахарным диабетом – 0,56, p<0,001 [9]. На основании этого данный индекс признан наиболее информативным при проведении больших эпидемиологических исследований.

По данным литературы определено, что индекс количественной оценки потери чувствительности к инсулину QUICKI составляет для лиц без избыточной массой

тела 0,382±0,007, для лиц с избытком массы тела 0,331±0,010 и 0,304±0,007 для лиц с сахарным диабетом. Значения индекса QUICKI коррелируют с результатами клэмп с коэффициентом корреляции 0,78, p<2 x 10⁻¹² [8].

Расчет индекса CARO у обследованных женщин группы А выявил наличие резистентности к инсулину как в показателе, рассчитанном для концентраций глюкозы и инсулина натощак (CARO₀), так и в показателе, рассчитанном для глюкозы и инсулина после ОТТГ (0,11±0,02) (CARO₁₂₀), что было достоверно ниже аналогичных показателей группы В, т.е. инсулинорезистентность у них была выражена сильнее.

На основании данных предыдущих этапов определен удельный вес двух вариантов нарушения углеводного обмена: инсулинорезистентность без нарушения углеводного обмена (без НТГ, НГН и СД) и инсулинорезистентность с нарушением углеводного обмена (с НТГ, НГН и СД).

Анализ данных табл. 5 показывает, что в частота выявления изолированной инсулинорезистентности в группе А на 7,2±0,35 % достоверно выше, чем в группе контроля, а сочетание инсулинорезистентности с нарушением углеводного обмена встречается в 2,7 раза чаще, что указывает на наличие взаимосвязи между нарушениями углеводного обмена и развитием ДППЭ, характер которой требует дальнейшего изучения.

Таблица 5

Удельный вес вариантов нарушений углеводного обмена

	А		В	
	Количество женщин	%	Количество женщин	%
1 вариант	19	11,4±0,98 ^В	2	4,2±0,56
2 вариант	77	46,6±1,34 ^В	7	17,9±0,45

Примечание В - различия достоверны, p < 0,001

ВЫВОДЫ

1. Пациентки в пременопаузе, у которых гистологически подтверждены доброкачественные гиперпролиферативные процессы

эндометрия имели разную степень выраженности нарушения углеводного обмена.

2. Наличие резистентности к инсулину в пременопаузе выявлено у 57% женщин с доброкачественными

- гиперпролиферативными процессами эндометрия и у 18% здоровых женщин.
3. Оценку инсулинорезистентности целесообразно проводить при помощи вычисления индексов инсулинорезистентности.
4. Проведение теста толерантности к глюкозе с определением концентрации инсулина в плазме крови натощак и через 120 минут после нагрузки 75 г глюкозы является необходимым компонентом клинического обследования женщин в перименопаузе с доброкачественными гиперпролиферативными процессами эндометрия.
5. Предложенные методы оценки углеводного обмена являются методически простыми, безболезненными и могут широко использоваться в клинической практике.
- Перспективой дальнейших исследований является определение взаимосвязей метаболической и иммунного гомеостаза у женщин в перименопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алишева Е.К., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. - 2002. - №1. - С. 29-34
2. Берштейн Л.М. // Практическая онкология. - 2004. - Т. 5. - № 1. - С. 1-8
3. Татарчук Т. Ф. Бурлака Е, В. // Здоровье женщины. - 2003. - № 4 (16). - С. 107-114.
4. Furberg A.S., Thune I. // Int. J. Cancer. - 2003. - Vol. 104. - P. 669-676.
5. Hale G.E., Hughes C.L., Cline J.M. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 2002. - Vol. 87. - P. 315-326.
6. Kats A, Nambi SS, Mather K, et al. // J.Clin Endocrinol. Metabol. - 2000. - № 85. - P. 2402-2410.
7. McAuley KA, Williams SM, Mann JI et al. // Diabetescare. - 2001. - № 24. - P. 460-464.
8. Oh JY, Barret-Connor E, Wedick NM, et al. // Diabetes care. - 2002. - № 25. - P. 55-60.
9. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care: American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations: NY. - 2001. - Vol. 24. - supp 1.- P.23-34.

СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЮ В ПРЕМЕНОПАУЗІ

М.В. Борисов, В.П. Квашенко

Донецький державний медичний університет імені М. Горького, Україна

РЕЗЮМЕ

Проведено вивчення карбогідратного обміну у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрію. Доведено наявність резистентності до інсуліну у більшості обстеженого контингенту. Зроблено висновок про необхідність проведення тесту толерантності до глюкози у жінок перименопаузального віку для оптимізації лікування гіперплазії ендометрію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: карбогідратний обмін, резистентність до інсуліну, гіперпластичні процеси ендометрію

CARBOHYDRATE METABOLISM CONDITION IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

M.V. Borisov, V.P. Kvashenko

Donetsk state medical university, Ukraine

SUMMARY

It was performed an investigation of carbohydrate metabolism in patients with endometrial hyperplasia. It was proved the presence of insulin resistancy in the majority of patients. The obtained data demonstrates the necessity of glucose tolerance test performing in order to improve hyperplasia treatment.

KEY WORDS: carbohydrate metabolism, insulin resistancy, endometrial hyperplasia