

УДК [616.379-008.64:616-008.9:616-056.5]-055.2(470.11)

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ В УСЛОВИЯХ ПИЩЕВОГО СТРЕССА У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ г. АРХАНГЕЛЬСКА

© 2006 г. З. Э. Бахтина, А. В. Стрелкова, *Ф. А. Бичкаева,
Т. А. Зыкова

Северный государственный медицинский университет,
*Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН,
г. Архангельск

Была создана ситуация пищевого стресса в когорте здоровых женщин репродуктивного возраста и женщин с гиперандрогенией при помощи нагрузочных тестов: орального глюкозотолерантного (ОГТТ) и пищевой жировой нагрузки (ПЖН). В процессе тестов были выявлены проатерогенные изменения липидного спектра в виде более длительной циркуляции свободных жирных кислот в ходе ОГТТ, обусловленной снижением антилиполитического действия инсулина у женщин с функциональной гиперандрогенией (ФГА). Кроме того, у последних было отмечено замедление утилизации глюкозы и увеличение содержания пирувата на фоне повышенной концентрации инсулина, что является следствием свойственной им инсулинрезистентности. В ходе ПЖН у женщин с ФГА и полных женщин группы контроля в первые часы теста наблюдалось снижение гликемии, обусловленное относительной гиперинсулинемией. **Ключевые слова:** инсулинрезистентность, гиперинсулинемия, функциональная гиперандрогения, пищевой стресс, пируват, свободные жирные кислоты.

Согласно опубликованным в течение последнего десятилетия [6, 7, 8] и собственным [2] данным, наличие функциональной гиперандрогении (ФГА) сопряжено с инсулинрезистентностью (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемией. Гиперандрогения является доказанным предиктором модификации липидов плазмы, однако патогенез и особенности такой модификации у молодых женщин с клиническими проявлениями ФГА изучены недостаточно. В то же время профилактические мероприятия могут предупредить многие серьезные осложнения, свойственные этим женщинам в более позднем возрастном периоде. В связи с этим нами было изучено влияние гиперандрогении на обмен углеводов у женщин с проявлениями ФГА. Современные молодые женщины часто употребляют много рафинированных углеводов и насыщенных жиров, что создает идеальные условия для формирования постпрандиальной гиперлипидемии. При помощи нагрузочных тестов — орального глюкозотолерантного (ОГТТ) и пищевой жировой нагрузки (ПЖН) в когорте здоровых женщин репродуктивного возраста и женщин с гиперандрогенией нами была создана ситуация пищевого стресса с целью изучить в его условиях особенности метаболизма глюкозы.

Материалы и методы

Обследована 91 женщина, средний возраст ($23,28 \pm 0,42$) года, индекс массы тела (ИМТ) — ($24,36 \pm 1,01$) кг/м². У 61 женщины имелись клинические (гирсутизм, акне, себорея) и/или биохимические проявления функциональной гиперандрогении. Для выяснения значимости факторов ФГА и избыточной массы тела на формирование атерогенных изменений липидов плазмы обследуемые были разделены на четыре группы: 1-я группа контроля — здоровые женщины (без ФГА), у которых ИМТ был меньше 25 кг/м² ($n = 19$); 2-я группа контроля — здоровые женщины с ИМТ, равном 25 кг/м² и больше ($n = 11$); 3-я группа — женщины с ФГА и ИМТ до 25 кг/м² ($n = 37$); 4-я — женщины с ФГА и ИМТ больше 25 кг/м² ($n = 24$).

Были проведены два блока процедур — углеводная и пищевая жировая нагрузки. Всем женщинам вначале был выполнен стандартный оральный глюкозотолерантный тест с нагрузкой 75 г декстрозы после 12—14-часового периода ночного голодания. Исследование проводилось в утренние часы строго натощак. В ходе ОГТТ кроме гликемии определяли уровни инсулина, пирувата [3], лактата [4] и свободных жирных кислот (СЖК) [4]. Через три недели после ОГТТ была проведена предложенная J. R. Patsch [9] пищевая жировая нагрузка в собственной модификации, которая касалась введения дополнительной точки исследования через 24 часа после нагрузки. До и в процессе жировой нагрузки определяли содержание глюкозы, инсулина и СЖК. Для более точного отражения концентраций метаболических параметров рассчитывали площадь под

кривой данных показателей в ходе нагрузки жиром (AUG) по методике М. М. Tai [11].

Статистическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере с использованием программ «Excel 2000» и «SPSS 10-11» с учетом достоверности различий средних показателей по критерию *t* Стьюдента и относительных приростов значений от исходных величин. Для прочих показателей использовались непараметрические критерии Уилкоксона и Манна — Уитни.

Результаты

При инсулинрезистентности, т. е. в условиях отсутствия ингибирующего влияния инсулина на липолиз в жировой ткани, в крови увеличивается уровень свободных жирных кислот [5, 12]. Инсулин-зависимые ткани используют большое количество СЖК в связи с тем, что высокий уровень ацетил-КоА при β-окислении жирных кислот блокирует процесс окисления углеводов в результате ингибирования пируватдегидрогеназного комплекса. Инсулинрезистентность вызывает нарушение не только захвата, но и утилизации глюкозы в мышцах. При этом нарушается окислительный путь метаболизма глюкозы: в цитоплазме возрастает активность креатинкиназы и фосфофруктокиназы (соответствующая гликолитической способности), что приводит к усилению анаэробного ресинтеза аденозинтрифосфата. У лиц с ожирением ИР мышц четко коррелирует с увеличением активности гликолитических ферментов и связанным с ним падением уровня активности окислительных ферментов, например пируватдегидрогеназы, и, вследствие этого, увеличением уровня пирувата [1, 10]. Однако в отношении лиц с нормальной массой тела и признаками ИР таких данных нет.

В ходе ОГТТ мы оценивали динамику содержания инсулина, глюкозы, пирувата и лактата. Здоровые женщины с нормальной и избыточной массой тела не различались по натощаковой инсулинемии, и все же стимулированная глюкозная инсулинемия была достоверно более высокой у полных женщин. Полные женщины с ФГА отличались от худых женщин с ФГА более высокой натощаковой и стимулированной инсулинемией, увеличением общей продукции инсулина за 2-часовой период ОГТТ (по данным площади под кривой) и не различались уровнями пиковой 30-минутной инсулинемии.

У женщин с ФГА без избыточного веса, проживающих в регионе Европейского Севера, было выявлено снижение чувствительности к инсулину, повышение натощаковой гликемии и 2-часовой стимулированной глюкозой инсулинемии.

Показатели уровня пирувата в сравниваемых группах обследованных приведены в табл. 1. Особенности обмена пирувата и лактата на территории Европейского Севера является низкий уровень пирувата (нижний предел нормы) и относительно высокий уровень лактата, что связано с климатическими условиями. В ходе теста уровень пирувата в базальном состоянии был максимальным во 2-й группе, достоверно отличаясь от уровня 1-й. В 3-й группе он был также достоверно выше, чем в 1-й. Эта тенденция сохранилась и

через 60 минут глюкозотолерантного теста. Однако 30-минутный пируват был максимальным в 4-й группе, и в группах с избыточным весом он был достоверно выше, чем у худых. Спустя 2 часа после нагрузки глюкозой сохранились достоверные различия между 3-й и 4-й группами с более высоким уровнем пирувата в последней. Площадь под кривой уровня пирувата была достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й. Содержание пирувата нарастало через 30 минут после нагрузки: прирост в 4-й группе — в 1,6 раза, во 2-й — в 1,07 раза, в 1-й группе — в 1,2 раза и в 3-й — в 1,3 раза.

Таблица 1

Пируват в ходе орального глюкозотолерантного теста

Пируват, ммоль/л	Группа 1 (n=16)	Группа 2 (n=10)	Группа 3 (n=36)	Группа 4 (n=19)
Натощак	0,097±0,013	0,138±0,023 ^а	0,114±0,008 ^а	0,119±0,011
Через 30 мин	0,113±0,015	0,148±0,019 ^а	0,145±0,014	0,185±0,02 ^о
Через 60 мин	0,094±0,015	0,165±0,019 ^{аа}	0,125±0,013 ^а	0,138±0,015
Через 120 мин	0,123±0,019	0,142±0,016	0,101±0,01	0,141±0,017 ^о
AUC пирувата	0,323±0,034	0,453±0,048 ^а	0,377±0,024	0,455±0,032

Примечание. Здесь и далее в таблицах различия в сравнении с группой 1: ^а — *p* < 0,05, ^{аа} — *p* < 0,01, ^{ааа} — *p* < 0,001; в сравнении с группой 2: [▲] — *p* < 0,05, ^{▲▲} — *p* < 0,01, ^{▲▲▲} — *p* < 0,001; в сравнении с группой 3: ^о — *p* < 0,05, ^{оо} — *p* < 0,01, ^{ооо} — *p* < 0,001.

В динамике уровней лактата наблюдались обратные изменения по отношению к пирувату. Динамика СЖК в группах сравнения приведена в табл. 2. В базальном состоянии уровни СЖК были максимальными во 2-й группе, достоверно отличаясь от уровней 4-й. Через 30 минут наблюдалось снижение уровня СЖК во всех группах, но без достоверных различий. Через 60 минут после нагрузки глюкозой уровень СЖК продолжал снижаться и в 3-й группе оказался достоверно ниже, чем в 1-й и 4-й. К концу теста уровни СЖК во 2-й и 3-й группах перестали снижаться. Достоверные различия через 120 минут касались только 3-й и 4-й групп в виде более высокого уровня СЖК в последней. Площадь под кривой в ней была достоверно выше по сравнению с 3-й.

Динамика СЖК в ходе ОГТТ была практически одинаковой, но снижение уровня СЖК к 120-й минуте теста относительно исходного уровня было более существенным в 1-й (падение в 1,78 раза) и во 2-й (в 1,48 раза) группах по сравнению с 3-й (падение в 1,36 раза) и 4-й (в 1,29 раза).

В физиологических условиях цикл «глюкоза — жирные кислоты», функционирующий в условиях повышенного уровня СЖК, состоит из трех этапов: в течение первых двух часов в мышцах снижается окисление углеводов, через 3—4 часа уменьшается захват глюкозы и через 4—6 часов снижается образование гликогена. Такое замедление препятствует формированию ИР в мышцах у здоровых людей после приема пищи. При длительном повышении уровня СЖК у больных с ожирением и ИР происходит индукция последних стадий цикла Рэндала.

Таблица 2
Свободные жирные кислоты в ходе орального глюкозотолерантного теста

СЖК, ммоль/л	Группа 1 (n=11)	Группа 2 (n=9)	Группа 3 (n=21)	Группа 4 (n=12)
Натощак	513,32±68,18	644,87±132,83	399,34±45,07	494,4±89,11 [▲]
Через 30 мин	404,87±54,33	595,67±123,57	345,8±42,25	468,15±99,58
Через 60 мин	337,77±46,4	425,06±91,51	288,65±41,09 [▲]	448,29±98,29 [°]
Через 120 мин	287,44±28,03	434,53±81,17	294,22±32,79	382,52±75,3 [°]
AUC СЖК	1143,13±120,84	1560,42±297,89	981,23±107,49	1354,9±267,95 [°]

Пищевая жировая нагрузка формирует условия длительного повышения уровня СЖК, в ходе которых были выявлены следующие изменения (табл. 3). Самые низкие показатели отмечались в группе худых женщин контроля. Через 3 часа после приема жира самый высокий уровень СЖК наблюдался в группе полных женщин с ФГА, который достоверно превысил уровни СЖК у полных женщин группы контроля и худых женщин с ФГА. Через 9 и 24 часа после жировой нагрузки сохранились достоверные различия в показателях СЖК с более высоким их уровнем у полных женщин с ФГА по сравнению с худыми, тогда как в группах контроля достоверных различий не было. Площадь под кривой содержания СЖК в группе полных женщин с ФГА значительно превышала данный показатель в группе худых женщин с ФГА.

Таблица 3
Свободные жирные кислоты в ходе пищевой жировой нагрузки

СЖК, мг/100мл	Группа 1 (n=9)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=10)	Группа 4 (n=9)
Натощак	26,58 ± 4,49	35,62 ± 5,74	32,90 ± 2,88	32,3 ± 1,89
Через 3 ч	44,48 ± 4,66	50,43 ± 6,38	45,68±3,40	82,65±13,66 ^{▲,°}
Через 9 ч	35,10 ± 4,97	42,05 ± 5,61	39,08 ± 3,40	60,35 ± 9,65 [°]
Через 24 ч	24,58 ± 3,54	35,74 ± 3,15	27,73 ± 2,00	49,15 ± 6,92 [°]
AUC СЖК	792,9 ± 103,8	989,9 ± 118,7	873,3 ± 60,88	1422,6±236,0 [°]

У полных женщин с гиперандрогенией высокие уровни СЖК держались в течение всего периода жировой нагрузки. В табл. 4 представлены показатели инсулинемии в процессе пищевой жировой нагрузки в группах сравнения.

Таблица 4
Инсулин в процессе пищевой жировой нагрузки

Инсулин, мкед/мл	Группа 1 (n=19)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=37)	Группа 4 (n=24)
Натощак	7,06±0,43	15,86±3,13 ^{AAA}	7,58±0,51	12,45±1,76 ^{°°°}
Через 3 ч	10,46±0,68	22,76±4,30 ^{AA}	13,51±0,93	22,83±3,67 ^{°°}
Через 9 ч	6,13±0,53	11,08±2,39	6,24±0,58	10,02±1,38 [°]
Через 24 ч	5,30±0,38	12,54±3,07 ^{AA}	5,46±0,43	10,92±1,38 ^{°°}
AUC инсулина	161,8±9,6	336,5±67,2 ^{AA}	178,6±11,28	308,5±37,41 ^{°°}

Площадь под кривой содержания инсулина у полных женщин с ФГА и группы контроля достоверно превышала эти показатели у худых женщин с гиперан-

дрогенией и без нее, что указывает на существенное влияние фактора избыточной массы на секреторный ответ инсулина при стимуляции пищевым жиром. Однако скорость прироста инсулина в группе контроля полных женщин была выше по сравнению с худыми, но не отличалась от таковой в группах с ФГА, где скорость прироста была одинаковой и у худых, и у полных женщин. В ходе пищевой жировой нагрузки у женщин с ФГА и полных женщин группы контроля наблюдалось снижение гликемии в первые часы теста, что может быть обусловлено угнетением гликогенолиза в печени повышенными концентрациями инсулина и самой гиперинсулинемией. Последующее увеличение уровня глюкозы (спустя 9 часов после нагрузки жиром) в крови полных женщин обеих групп, возможно, обусловлено нарастанием процессов глюконеогенеза.

Динамика уровня глюкозы в процессе ПЖН в группах обследованных представлена в табл. 5. Полные женщины групп контроля и групп с ФГА, а также худые женщины с ФГА имели достоверное снижение гликемии через 3 часа после жировой нагрузки по сравнению с базальным уровнем. Более того, худые женщины с ФГА и через 24 часа после нагрузки жиром, т. е. на утро следующего дня, имели более низкий уровень глюкозы в крови по сравнению с исходным.

Таблица 5
Глюкоза в процессе пищевой жировой нагрузки

Глюкоза, ммоль/л	Группа 1 (n=19)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=37)	Группа 4 (n=24)
Натощак	4,47±0,14	5,43±0,18 ^{AAA}	4,51±0,09	4,86±0,12 [°]
Через 3 ч	4,49±0,08	4,26±0,24	4,26±0,10	4,23±0,13
Через 9 ч	4,90±0,24	4,14±0,26 [▲]	4,57±0,18	4,48±0,15
Через 24 ч	4,37±0,08	4,93±0,20 [▲]	4,10±0,12 [▲]	4,65± 0,13 ^{°°°}
AUC глюкозы	111,2±2,8	107,7±3,2	104,68±2,51	108,24±2,3

Обсуждение

Таким образом, у женщин с гиперандрогенией проявляется определенное «запаздывание» в реализации регуляторного эффекта инсулина на показатели сывороточной глюкозы. С течением времени подобное несоответствие может привести к перенапряжению и истощению функции β-клеток и к нарушению углеводного гомеостаза в данных группах. Накопление пирувата в ходе ОГТТ было более выраженным в группах женщин с ФГА по сравнению с группами контроля, особенно в течение первого часа нагрузки. Увеличение концентрации пирувата свидетельствует о снижении утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями, возможно, вследствие повышения β-окисления жирных кислот. В группах женщин без ФГА отмечается значительное увеличение скорости окисления глюкозы без гипоксического сдвига, т. е. без нарастания уровня лактата.

Что касается изменения липидов, в ходе ОГТТ наблюдалось падение уровня СЖК во всех группах, но максимальная скорость его во всех точках теста была в группах контроля, в отличие от групп срав-

нения, несмотря на исходно более низкие базальные показатели. Графики уровней СЖК у женщин с гиперандрогенией в ходе ОГТТ имели плоский характер. Вероятно, высокие концентрации СЖК в этой группе обусловлены не только нарушением утилизации нагрузочных липидов, но и активным липолизом собственного висцерального жира.

Склонность к гипогликемии через 3 часа после жировой нагрузки при одновременном увеличении уровня инсулина у полных женщин обеих групп и худых женщин с ФГА оказалась неожиданной, она может быть связана с угнетением в это время гликогенолиза в печени повышенными концентрациями инсулина вследствие инсулинрезистентности. Последующее увеличение уровня глюкозы (спустя 9 часов после нагрузки жиром) в крови полных женщин обеих групп, вероятно, обусловлено нарастанием процессов глюконеогенеза в печени как за счет мобилизации собственных липидов жировой ткани, так и за счет нагрузочного жира. Таким образом, нарушение метаболизма глюкозы и увеличение уровня СЖК будут способствовать развитию дислипидемии.

Выводы

1. У женщин с функциональной гиперандрогенией в процессе орального глюкозотолерантного теста выявлено замедление утилизации глюкозы и увеличение содержания пирувата на фоне повышенной концентрации инсулина, что является следствием свойственной им инсулинрезистентности.
2. Увеличение концентрации пирувата, снижение концентрации лактата и свободных жирных кислот в ходе орального глюкозотолерантного теста в группах женщин с гиперандрогенией свидетельствует о снижении утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями, вероятно, вследствие повышения β -окисления жирных кислот.
3. Более медленное снижение уровня свободных жирных кислот в ходе орального глюкозотолерантного теста у женщин с гиперандрогенией, вероятно, обусловлено снижением антилипидического действия инсулина на фоне имеющейся у них инсулинрезистентности.
4. В ходе пищевой жировой нагрузки у женщин с гиперандрогенией и полных женщин группы контроля наблюдалось снижение гликемии в первые часы теста, обусловленное относительной гиперинсулинемией, ассоциированной с инсулинрезистентностью.

Список литературы

1. *Беляков Н. А.* Ожирение / Н. А. Беляков, В. И. Мазуров. — СПб. : СПбМАПО, 2003. — С. 84—85.
2. *Зыкова Т. А.* Клинические и метаболические аспекты синдрома поликистозных яичников : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Зыкова Татьяна Алексеевна. — М., 2001.
3. *Клиническая биохимия* : руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. М. А. Базарновой. — Киев : Высшая школа, 1990. — 319 с.

4. *Клинический и ферментативный методы диагностики алкоголизма* : методические рекомендации МЗ РСФСР / под ред. И. Н. Пятницкой и др. — М., 1984. — 23 с.

5. *Col V.* New insights into insulin resistance pathophysiology: how it affects glucose and lipid metabolism / V. Col // *Rev. Assoc. Belge technol. Lab.* — 2002. — Vol. 29, N 1. — P. 9—19.

6. *Franks S.* Polycystic ovary syndrom / S. Franks // *Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 853—861.

7. *Holte J.* Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome / J. Holte, T. Bergh, C. Berne // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P. 2586—2593.

8. *Nestler J. E.* Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome and its clinical implications. / J. E. Nestler // *Sem. Reprod. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 15(2). — P. 111—122.

9. *Patsch J. R.* Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia / J. R. Patsch, J. B. Karlin, L. W. Scott, L. C. Smith // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1983. — Vol. 80. — P. 1449—1454.

10. *Perez-Martin A.* Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise / A. Perez-Martin, E. Raynaud, J. Mercier // *Obesity Rev.* — 2001. — Vol. 2, N 1. — P. 47—59.

11. *Tai M. M.* A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves / M. M. Tai // *Diab. Care.* — 1994. — Vol. 17. — P. 152—154.

12. *Wild R. A.* The influence of body weight on lipoprotein lipids on patients with polycystic ovary syndrome / R. A. Wild, M. J. Bartholomew // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 159. — P. 423—427.

FEATURES OF GLUCOSE METABOLISM IN CONDITIONS OF ALIMENTARY STRESS IN YOUNG WOMEN WITH FUNCTIONAL HYPERANDROGENY IN ARKHANGELSK

Z. E. Bakhtina, A. V. Strelkova, *F. A. Bichkaeva, T. A. Zykova

Northern State Medical University,

**Institute of Environmental Physiology Ural Branch RAS, Arkhangelsk*

The alimentary stress in load tests — oral glucose tolerance test (OGTT) and oral lipid load test (OLLT) — has allowed to reveal proatherogenous changes of the lipid spectrum in women with functional hyperandrogeny (FHA) as the lowered level of free fatty acids (FFA) during OGTT in women with FHA what was caused by lowered antilipolytic action of insulin. During OGTT in women with FHA, slowing down of glucose metabolism and augmentation of pyruvate content with insulin increased concentration at the background has been revealed what was a consequence of insulin resistance peculiar to them. During OLLT in the women with FHA and stout women from the control group, lowering of glycemia was observed in the first hours of the test what was caused by relative hyperinsulinemia.

Key words: insulin resistance, hyperinsulinemia, functional hyperandrogeny, alimentary stress, free fatty acids.