

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ*Лидия Владимировна Уледева, Татьяна Алексеевна Зыкова*

(Северный государственный медицинский университет, Архангельск, ректор — д.м.н., проф., акад. РАМН П.И. Сидоров, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. О.А. Миролюбова)

Резюме. Обследовано 85 женщин из популяции Северо-Западного региона с диагнозом синдром поликистозных яичников. Выполнен трехчасовой оральный тест толерантности к глюкозе (ОГТТ) с нагрузкой 75 граммов глюкозы. В зависимости от времени достижения максимальной гликемии в ходе ОГТТ все обследованные были распределены в 3 группы: с пиком глюкозы на 30-й минуте (70,6%), на 60-й минуте (23,5%), на 120-й минуте (5,9%). В зависимости от времени достижения максимального значения инсулина в процессе ОГТТ обследованных распределили на 2 группы: с пиком инсулина на 30-й минуте (81,2 %), на 120-й минуте (18,8 %). При СПКЯ с пиковым значением инсулина на 120-й минуте ОГТТ выявлены более значительные нарушения углеводного метаболизма. У всех женщин с СПКЯ выявлены разные проявления дисфункции бета-клеток.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, оральный тест толерантности к глюкозе, глюкоза, инсулин, дисфункция бета-клеток.

CHARACTERISTICS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME*L.V. Uledeva, T.A. Zyкова*

(Northern State Medical University, Arkhangelsk)

Summary. There were examined 85 women from the population of the North-West region with a diagnosis of polycystic ovary syndrome. There was performed three-hour oral glucose tolerance test (OGTT) with 75 grams of glucose load. Depending on the time of maximum blood glucose during the OGTT all women were divided into 3 groups: with a peak of glucose after 30 minutes of the OGTT (70.6%), after 60 minutes (23.5%), after 120 minutes (5.9%). Depending on the time required to reach the maximum level of insulin during OGTT examinees were divided into 2 groups: with a peak of insulin after 30 minutes of the OGTT (81.2%), after 120 minutes (18.8%). Metabolic variant of PCOS with peak of insulin after 120 minutes of the OGTT characterized by more significant disorders of carbohydrate metabolism. All women with PCOS had different manifestations of beta-cell dysfunction.

Key words: polycystic ovary syndrome, oral glucose tolerance test, glucose, insulin, beta cell dysfunction.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одна из наиболее распространенных эндокринопатий, которой страдают до 18% женщин общей популяции [11]. СПКЯ является основной причиной ановуляторного бесплодия [7] и ассоциируется с повышенным риском гиперплазии и рака эндометрия [4]. Диагноз СПКЯ основывается исключительно на репродуктивных проявлениях (олиго — или ановуляция; клинические или биохимические признаки гиперандрогении; поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании) [12], однако данный синдром прямо связан с метаболическими нарушениями и высоким сердечно-сосудистым риском [5,9]. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия являются основными патофизиологическими нарушениями, свойственными СПКЯ [9]. Инсулинорезистентность при СПКЯ является результатом пострецепторных дефектов действия инсулина, не зависит от массы тела и присутствует как у худых женщин, так и с ожирением [9]. Нарушение функции бета-клеток также имеет значение в патогенезе СПКЯ [9]. Сахарный диабет типа 2 выявляется у 10% женщин с СПКЯ [6,10]. Нарушенная толерантность к глюкозе имеется у 30-40% данной когорты и диагностируется в возрасте около 40 лет [6,10]. В связи с этим Американская Ассоциация Клинических Эндокринологов и Американский Колледж Эндокринологии рекомендуют скрининг сахарного диабета в возрасте тридцати лет у всех лиц с СПКЯ, включая женщин с ожирением и без него [2]. Ранний инсулиновый ответ на прием пищи оказался измененным у женщин с СПКЯ [9], что было доказано при помощи математических моделей, основанных на технике клэмпа. Количество инсулина, рассчитанное с помощью математических моделей в период первой фазы секреции, не соответствовало степени повышения гликемии, что и свидетельствовало о нарушении функции бета-клеток [9].

Клинические и метаболические аспекты СПКЯ в популяции женщин Северо-западного региона были впервые изучены Т.А. Зыковой (2001) [1]. В этом исследовании

были впервые подробно описаны нарушения углеводного метаболизма и доказано, что их причиной является дисфункция бета-клеток. Результатами многолетнего изучения углеводного метаболизма у женщин с СПКЯ, проживающих в условиях Северо-западного региона, явилось выявление разных вариантов нарушений, по-видимому, требующих и различных тактических подходов к лечению. На сегодняшний день существует классификация СПКЯ, выделяющая клинические фенотипы синдрома, однако нет классификации, характеризующей его различные метаболические варианты.

Цель работы: определить метаболические варианты СПКЯ на основании трехчасового ОГТТ. Задачами настоящей работы были: выполнить антропометрию и определить жировую составляющую тела женщин; установить временные и количественные изменения глюкозы и инсулина на базе трехчасового ОГТТ с нагрузкой 75 граммов глюкозы; на основании математических моделей (Stumvoll M., et al. [13], HOMA, CARO) получить данные о функции бета-клеток, чувствительности периферических тканей к инсулину и установить степень их дисфункции на основании гиперболы индекса распределения «DISPOSITION INDEX», который был предложен R.N. Bergman и соавт. [3,4].

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование в период с ноября 2009 года по декабрь 2011 года. В исследование было включено 85 женщин из популяции Северо-Западного региона с диагнозом СПКЯ, которые обратились на прием к эндокринологу в связи с клиническими проявлениями гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция и др.), бесплодием в браке, нарушениями менструального цикла по типу олигоопсменореи или аменореи. Критерии включения: письменное информированное согласие на участие в исследовании, женщины в возрасте от 18 до 45 лет, диагноз СПКЯ, уста-

Таблица 1
Клиническая характеристика
обследованных женщин
с установленным диагнозом СПКЯ
(Роттердам, 2003)

Показатель	Значение
Возраст, годы	28,3±5,3
Вес, кг	60,1(52,8; 72,3)
ИМТ, кг/м ²	22,0 (20,1; 26,6)
ОТ, см	71,3 (64,1; 81,0)
ОБ, см	96,2±8,7
Жировая ткань, %	34,4±6,6

новленный в соответствии с критериями Роттердамского консенсуса 2003 года. Критерии исключения: прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность, наличие острых или обострение хронических заболеваний, тяжелые соматические заболевания, отказ от участия в исследовании.

Всем женщинам было выполнено антропометрическое обследование с оценкой роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). Рост измерен ростомером «Person Chek» фирмы KaWe, Германия. Массу тела измеряли на электронных весах «Seca-780». ОТ определяли на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и вершиной гребня подвздошной кости в конце выдоха. ОБ — на уровне наиболее выступающих точек больших вертелов бедренных костей. ОТ более 80 см свидетельствовала о наличии абдоминального ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли как масса в килограммах, разделенный на рост в метрах квадратных. Результаты ИМТ интерпретировались следующим образом: менее 18,5 кг/м² — дефицит массы тела, 18,5-24,9 кг/м² — норма, 25,0-29,9 кг/м² — избыточ-

ная масса тела, равный или более 30 кг/м² — ожирение. Измеряли составляющую жировой ткани в организме анализатором «Omron PF-306» (%). Содержание жировой ткани более 30% рассматривали как превышающее норму. Всей группе был выполнен трехчасовой ОГТТ с нагрузкой 75 граммов глюкозы. Лабораторный анализ включал измерение в сыворотке крови следующих показателей: глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак, глюкозы на 30-й, 60-й, 120-й, 180-й минутах (мин.), а также ИРИ на 30-й и 120-й мин. после приема глюкозы. Показатели инсулина более 25 мкМЕ/мл оценивались как гиперинсулинемия. Показатели глюкозы определяли ферментативным глюкооксидазным колориметрическим методом. ИРИ был определен методом иммуноферментного анализа. Чувствительность тканей к инсулину оценили при помощи математических моделей: «НОМА» = уровень ИРИ натощак (мкЕд/мл) Ч уровень глюкозы натощак (ммоль/л) / 22,5; «CARO» = уровень глюкозы натощак (ммоль/л) / уровень ИРИ натощак (мкЕд/мл); «ISISTUM» = чувствительность периферических тканей к инсулину = 0,226 — 0,0032 Ч ИМТ — 0,0000645 Ч ИРИ на 120-й мин. — 0,0037 Ч глюкоза на 60-й мин. Выполняли оценку функции бета-клеток при помощи математических моделей, полученных на основании метода клэмп [13]: «1-st Phase» = индекс первой фазы секреции инсулина = 1283 + 1,829 Ч ИРИ на 30-й мин. - 138,7 Ч глюкоза на 30-й мин. + 3,772 Ч ИРИ базальный и «2-nd Phase» = индекс второй фазы секреции инсулина = 2,87 + 0,4164 Ч ИРИ на 30-й мин. — 26,07 Ч глюкоза на 30-й мин. + 0,9226 Ч ИРИ базальный.

Количественные данные работы представлены как среднее арифметическое (М) ± стандартное отклонение (SD) при нормальном распределении и как медиана (Me) и квартили (Q25; 75) при распределении, отличающемся от нормального. Качественные данные представлены как частоты и проценты. Для анализа данных использовался непарный t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$. Математическая обработка результатов исследования выполнена при помощи программы SPSS for Windows (версия 18).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика группы представлена в таблице 1. Нормальная масса тела была у 63,5% (54) пациенток, дефицит массы тела — у 7,1% (6), избыточный вес выявлен у 17,6% (15) обследованных, ожирение — у 11,8% (10). Повышенное содержание жировой ткани было у 70,6% (60), а абдоминальное ожирение — у 27,1% женщин (23).

Время достижения максимального уровня глюкозы в ходе ОГТТ явилось признаком, по которому сформировали 3 группы. В первую группу вошли женщины с пиком глюкозы на 30-й мин. ОГТТ, они составили большинство — 70,6% (60). Вторую группу сформировали из женщин с пиком глюкозы на 60-й мин. ОГТТ — 23,5% (20), а третью из женщин с пиком глюкозы на 120-й мин. — 5,9% (5). В каждой из групп, сформированных по времени достижения максимальной гликемии, было оценено изменение показателей инсулина относительно динамики гликемии. Показатели глюкозы и инсулина в группе с пиком гликемии на 30-й мин. ОГТТ представлены в таблице 2, а динамика их изменений отражена на рисунке 1. Показатели глюкозы и инсулина в группе с пиком гликемии на 60-й мин. ОГТТ имеются в таблице 2, а графики, отражающие динамику, изображены на рисунке 2. Показатели глюкозы и инсулина в группе с пиком гликемии на 120-й мин. ОГТТ представлены в таблице 2 и соответствующие графики — на рисунке 3.

Интересные данные были получены относительно времени достижения максимального уровня инсулина в процессе ОГТТ, что послужило основанием распре-

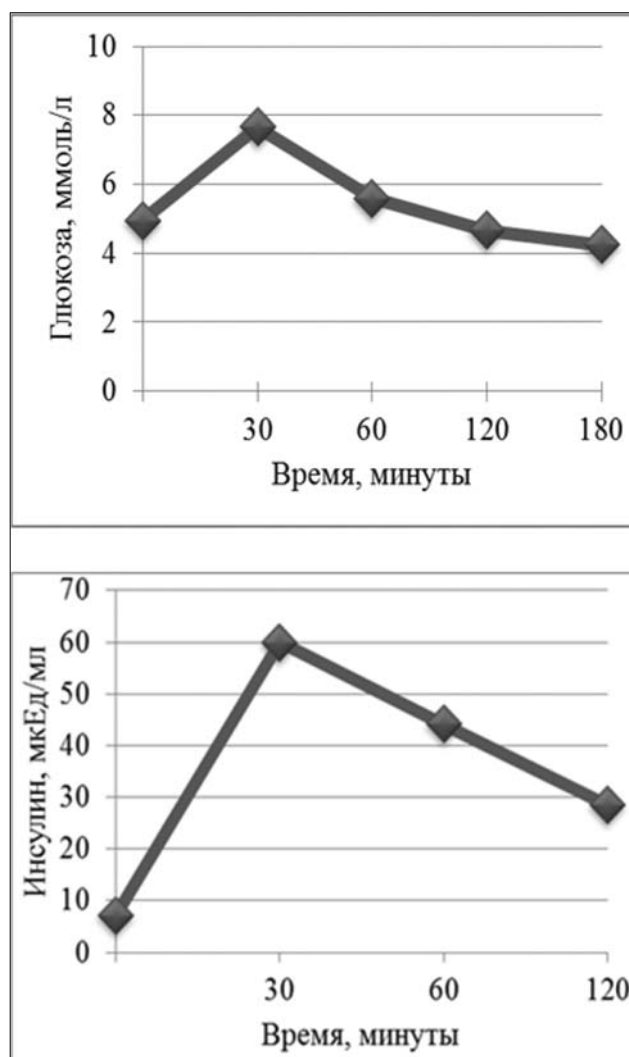


Рис. 1. Динамика глюкозы и инсулина в группе с пиком гликемии на 30-й минуте ОГТТ.

Таблица 3

Показатели инсулина в группах с пиком гормона на 30-й и 120-й минутах ОГТТ

Время, минуты	Инсулин, мкЕд/мл	
	Пик инсулина на 30-й минуте ОГТТ	Пик инсулина на 120-й минуте ОГТТ
Натощак	6,9 (4,7; 9,7)	9,5 (6,4; 19,7)
Через 30	60,7 (50,0; 86,4)	49,1 (35,5; 67,8)
Через 120	49,05 (15,89; 40,99)	79,3 (55,6; 101,8)

инсулина на 120-й мин. теста — 18,8 % (16). Инсулин в группах с его пиковым уровнем на 30-й и 120-й мин. ОГТТ представлен в таблице 3 с графиками изменений показателей на рисунке 4.

Таблица 4 демонстрирует статистически значимые различия между группами. Анализ результатов установил отсутствие значимых различий между группами по следующим признакам: возраст ($p=0,105$); ИМТ ($p=0,504$); ОТ ($p=0,504$) и ОБ ($p=0,151$); содержание жировой ткани ($p=0,837$); гликемия натощак ($p=0,818$) и инсулин натощак ($p=0,053$); глюкоза на 30-й мин. ОГТТ ($p=0,158$); индекс «НОМА» ($p=0,05$). Также не было различий между показателями, отражающими количественную секрецию инсулина в период первой ($p=0,2$) и второй ($p=0,196$) фаз.

Для оценки степени дисфункции бета-клеток в каждой группе (определенный символ для группы), мы построили гиперболу Бергмана, отражающую соотношение чувствительности тканей к инсулину и количество

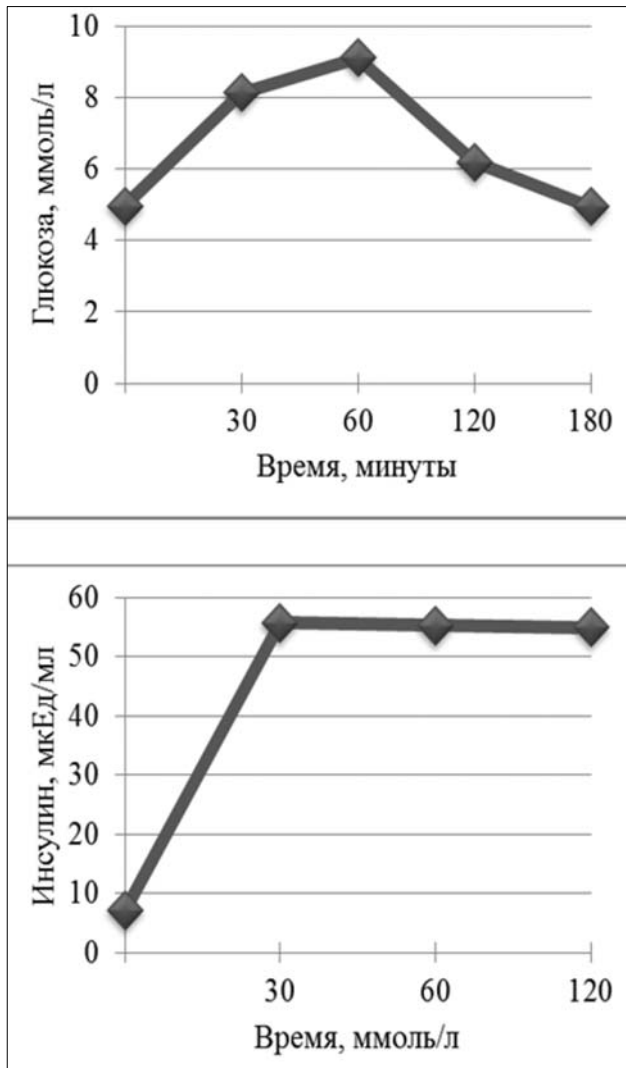


Рис. 2. Динамика глюкозы и инсулина в группе с пиком гликемии на 60-й минуте ОГТТ.

деления обследуемых женщин еще на 2 группы. Так, в первую группу вошли женщины с пиком инсулина на 30-й мин. ОГТТ — 81,2 % (69), а во вторую — с пиком

Таблица 2

Показатели глюкозы и инсулина в группах с пиком гликемии на 30-й, 60-й, 120-й минутах ОГТТ

Время, минуты	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкЕд/мл
Пик гликемии на 30-й минуте ОГТТ		
Натощак	5,0 (4,6; 5,2)	7,1 (4,8; 9,7)
Через 30	7,7±1,2	60,0 (50,0; 83,0)
Через 60	5,6±1,3	
Через 120	4,7 (4,1; 6,0)	28,4 (15,9; 40,8)
Через 180	4,3±1,0	
Пик гликемии на 60-й минуте ОГТТ		
Натощак	5,0 (4,4; 5,3)	7,1 (4,7; 13,4)
Через 30	8,1 (6,3; 9,3)	55,8 (38,9; 78,0)
Через 60	9,1 (7,3; 10,2)	
Через 120	6,2 (5,2; 7,6)	54,9±28,4
Через 180	5,0±1,8	
Пик гликемии на 120-й минуте ОГТТ		
Натощак	4,8±0,8	10,3 (7,8; 10,9)
Через 30	7,2±2,5	48,0 (41,8; 141,2)
Через 60	7,5±3,2	
Через 120	8,0±3,0	117,6 (85,5; 156,0)
Через 180	4,5±1,8	

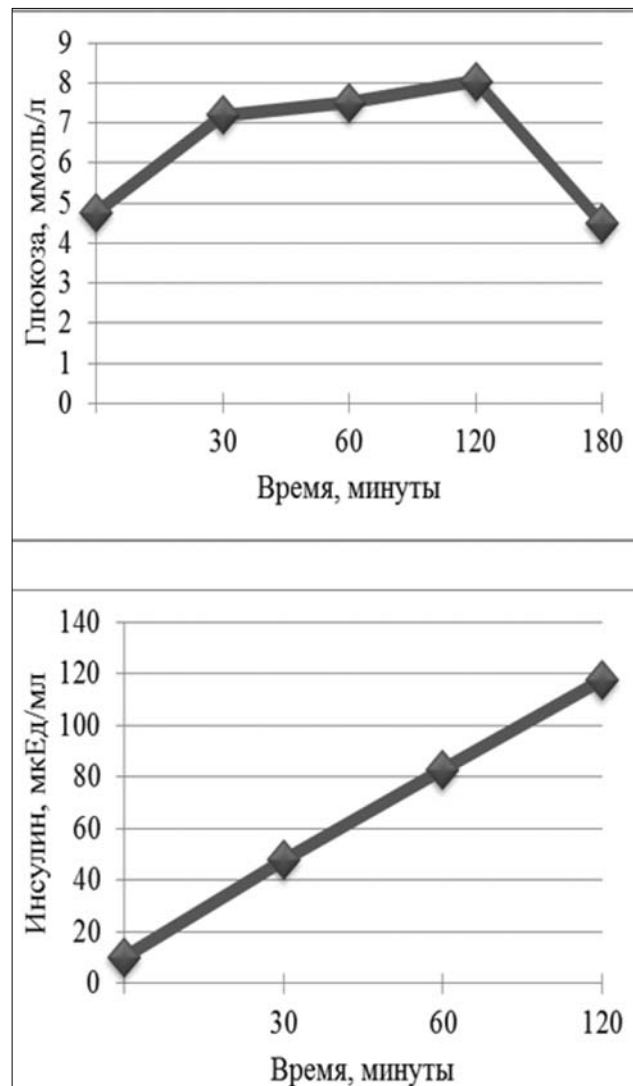


Рис. 3. Динамика глюкозы и инсулина в группе с пиком гликемии на 120-й минуте ОГТТ.

Таблица 4

Показатели глюкозы и инсулина в группах, различающихся достижением пика инсулина на 30-й или 120-й минутах ОГТТ

Показатель	Пик инсулина на 30-й минуте	Пик инсулина на 120-й минуте	p, между группами
Глюкоза через 60 мин., ммоль/л	6,1 (5,2; 7,4)	8,5±2,0	< 0,001
Глюкоза через 120 мин., ммоль/л	4,7 (4,2; 6,2)	6,65 (5,7; 8,5)	< 0,001
Глюкоза через 180 мин., ммоль/л	4,3 (3,5; 4,8)	5,0±1,5	0,041
Инсулин через 30 мин., мкЕд/мл	60,7 (49,9; 86,4)	49,1 (35,3; 67,8)	0,045
Инсулин через 120 мин., мкЕд/мл	28,8 (15,9; 41,0)	79,3 (55,0; 101,8)	< 0,001
«CARO»	0,72 (0,54; 1,0)	0,52 (0,28; 0,79)	0,045
«ISISTUM»	0,13 (0,12; 0,14)	0,12 (0,095; 0,13)	0,007

инсулина, секретируемого в период первой (ранней) фазы секреции. Относительно гиперболы расположили символ среднего показателя первой фазы секреции инсулина («1-st Phase») и чувствительности периферических тканей к инсулину («ISISTUM») для каждой группы с разным временем достижения пика гликемии в ходе ОГТТ. Точно на самой линии гиперболы располагаются символы, которые характеризуются идеальным соответствием первой фазы секреции инсулина относительно чувствительности периферических тканей

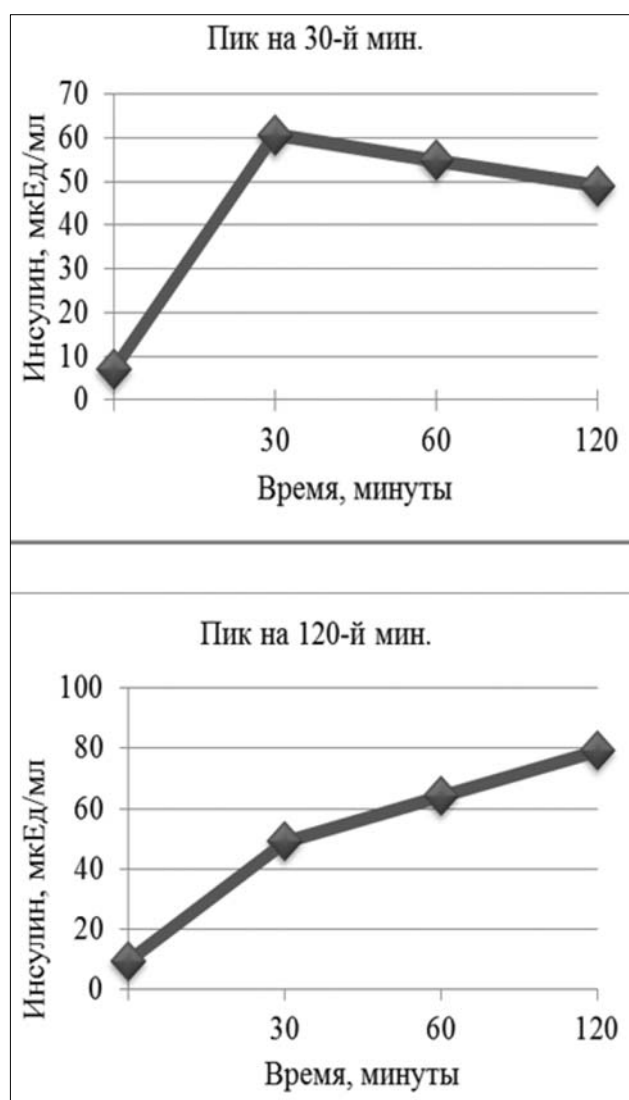


Рис. 4. Динамика инсулина в группах с пиком гормона на 30-й и 120-й минутах ОГТТ.

к инсулину. Выше линии гиперболы находятся точки, характеризующиеся неадекватно высокой функцией бета-клеток относительно чувствительности тканей к инсулину, а ниже линии гиперболы располагаются точки, характеризующиеся неадекватно низкой функцией бета-клеток относительно имеющейся чувствительности периферических тканей к инсулину у конкретного индивидуума или в среднем по группе. Символы, отражающие среднее значение функции бета-клеток и чувствительность тканей к инсулину для групп женщин с СПКЯ с разным временем достижения пика гликемии, представлены на рисунке 5, и они лежат ниже линии гиперболы индекса распределения, что говорит о наличии дисфункции бета-клеток.

Большинство обследованных нами женщин с СПКЯ имели метаболический вариант синдрома, характеризующийся достижением пикового значения глюкозы (70,6%) и инсулина (81,2%) на 30-й мин. ОГТТ.

В группе с пиком глюкозы на 30-й мин. теста ее уровень быстро повышался к 30-й мин., а затем начинал снижаться, достигая нормальных значений к концу ОГТТ. Подобная динамика была у инсулина: гормон повышался быстро до высоких значений, достигая максимального значения на 30-й мин., затем его уровень снижался, но гиперинсулинемия на 120-й мин. сохранялась у большинства женщин этой группы. В группе с пиком глюкозы на 60-й мин. теста глюкоза постепенно повышалась, достигая максимума к первому часу, с последующим снижением до нормальных значений. Инсулин в этой группе быстро и высоко повышался к 30-й мин. теста и сохранялся практически на этом уровне до 120-й мин., превышая физиологические значения. В группе с пиком глюкозы на 120-й мин. глюкоза медленно нарастала, достигая пика на 120-й мин. с последующим быстрым снижением. Инсулин в этой группе постепенно нарастал, достигая пика на 120-й мин., превышая в этой точке базальные показатели более чем в 10 раз. Кривая инсулинемии характеризовалась отсутствием раннего пика секреции гормона и избыточной второй фазой секреции, гиперинсулинемия в этой группе была абсолютной, и данное нарушение может быть ранним предиктором развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Во всех группах СПКЯ с разным временем достижения пиковых значений гликемии и инсулинемии в процессе нагрузки глюкозой была выявлена дисфункция бета-клеток, о чем свидетельствовало расположение среднего значения индекса распределения (отношение чувствительности тканей к инсулину к его секреции в период ранней фазы) ниже линии гиперболы, которая является идеальным показателем функции бета-клеток. При метаболическом варианте с достижением пикового значения инсулина на 120-й мин. ОГТТ выявлены более

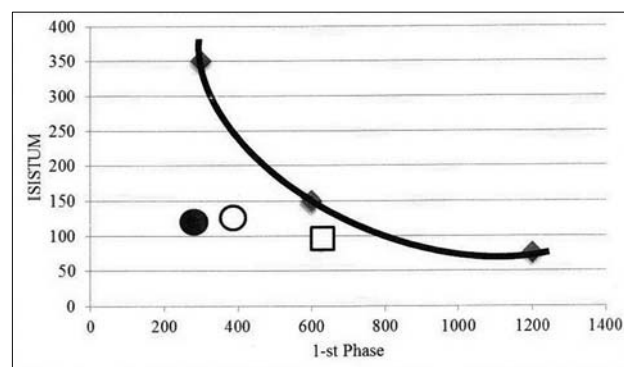


Рис. 5. Гипербола индекса распределения и символы, отражающие среднее значение отношения чувствительности к инсулину и ранней фазы секреции гормона, в группах с разным временем достижения пика гликемии в ходе ОГТТ.

○ — Группа с пиком глюкозы на 30-й мин. ОГТТ; ● — Группа с пиком глюкозы на 60-й мин. ОГТТ; □ — Группа с пиком глюкозы на 120-й мин. ОГТТ.

существенные нарушения углеводного обмена, а именно низкая чувствительность периферических тканей к инсулину, высокая гликемия и отсутствие раннего пика секреции инсулина. Данные отклонения свойственны ранним нарушениям углеводного обмена в процессе патогенеза сахарного диабета типа 2 и отражают высокий риск развития этого заболевания с необходимостью его профилактики в молодом возрасте.

Выявленные нами разные метаболические вариан-

ты СПКЯ могут быть полезны в разработке алгоритмов терапии этих пациенток. Разные варианты динамики глюкозы и инсулина в ходе ОГТТ отражают многообразие возможных дефектов пострецепторного действия инсулина в субпопуляции женщин с СПКЯ. Наши усилия будут направлены на изучение ассоциаций между метаболизмом и клиникой, разработку эффективных направлений лечения и профилактики синдрома в популяции Северо-Западного региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зыкова Т.А. Клинические и метаболические аспекты синдрома поликистозных яичников: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 306 с.
2. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. National Guideline Clearinghouse. — 2009.
3. Bergman R.N., Phillips S.P., Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man // J Clin Invest. — 1981. — №38. — P.1512-1527.
4. Bergman R.N. 1989 Lilly lecture. Towards physiological understanding of glucose intolerance. Minimal model approach // Diabetes. — 1989. — №38. — P.1512-1527.
5. Dunaif A. Drug Insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome — a reappraisal // Endocrinology and metabolism. — 2007. — Vol. 4. №5. — P.272-283.
6. Ehrmann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L., et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. №1. — P.141-146.
7. Franks S. Polycystic ovary syndrome // N Engl J Med. — 1995. — №333. — P.853-861.
8. Hardiman P., Pially O.C., Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma // Lancet. — 2003. — Vol. 361. №9371. — P.1810-1812.
9. Hoffman L.K., Ehrmann D.A. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome // Endocrinology and metabolism. — 2008. — Vol. 4. №4. — P.215-222.
10. Legro R.S., Kusanman A.R., Dodson W.C., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women // J Clin Endocrinol Metab. — 1999. — Vol. 84. №1. — P.165-169.
11. Moran L.J., Hutchison S.K., Norman R.J., Teede H.J. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome (Review) // Reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library. — 2011. — P.1.
12. PCOS Consensus Workshop Group. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil Steril. — 2004. — Vol. 81. №1. — P.19-25.
13. Stumvoll M., et al. Use of the OGTT to assess insulin release and insulin sensitivity // Diab Care. — 2000. — Vol. 23. — P.295-301.

Информация об авторах: Уледева Лидия Владимировна — аспирант, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, дом 51, Северный государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, e-mail: lidya-uledeva@yandex.ru;
Зыкова Татьяна Алексеевна — д.м.н., профессор кафедры, тел. (8182)632739, e-mail: 632739@mail.ru