

КОНЦЕНТРАЦІЯ ГЛЮКОЗИ ТА ІНСУЛІНУ У ПАЦІЄНТОК ЗІ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

**ТОМАШ МІЛЕВІЧ¹,
ЮЗЕФ КШИСК¹,
МАГДАЛЕНА
КШИЧКОВСЬКА-
СЕНДРАКОВСЬКА¹,
МАГДАЛЕНА
СПАЛКОВСЬКА²,
АННА ПЕЛКА²,
БАРБАРА ВАСИЛЬ²,
МАГДАЛЕНА
ПУЛЬКА²,
ЗЛАТА ЧАЙКІВСЬКА²,
ЄВА СТОХМАЛЬ³,
ЕЛІНА ЧАЙКІВСЬКА⁴**

¹Клініка гінекологічної
ендокринології Ягеллонського
університету, Краків, Польща
²Студентське наукове
товариство Ягеллонського
університету, Краків, Польща
³Кафедра і клініка
ендокринології Ягеллонського
університету, Краків, Польща
⁴Кафедра акушерства,
гінекології та перинатології
Львівського державного
медичного університету
ім. Данила Галицького

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – це гетерогенне захворювання, яке також називають синдромом Штейна – Левенталя. Діагностується у 4,7-10% жінок дітородного віку. Хоча СПКЯ пов'язаний із появою багатьох характерних симптомів, діагноз не завжди є однозначним і створює багато труднощів. Виявлення захворювання базується на підтвердженні двох із трьох перелічених симптомів: порушення менструального циклу, пов'язаного з відсутністю овуляції; клінічні і/або біохімічні ознаки надлишку андрогенів; характерна морфологічна картина яєчників при УЗД [2, 13].

Сучасні знання не дають змоги окреслити етіологію синдрому, проте з'являється чимало відомостей, які свідчать про вплив резистентності інсулінового рецептора і гіперінсулінізму. Це доводить той факт, що у пацієнток зі СПКЯ ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в 3-7 разів вищий порівняно з популяцією жінок без цього синдрому [19, 20]. Крім того, у пацієнток зі СПКЯ перехід нетолерантності до глюкози у ЦД 2-го типу у 5-10 разів вищий ніж у групі здорових жінок [9, 20]. В одній із праць описано, що в італійській популяції виявлено від 2 до 4 (залежно від використаних діагностичних критеріїв СПКЯ) разів вищу частоту появи метаболічного синдрому в осіб зі СПКЯ порівняно з жінками без цього синдрому [3, 4]. У той же час після збору сімейного анамнезу щодо наявності ЦД 2-го типу у пацієнток зі СПКЯ зафіксовано частішу появу цього захворювання серед рідних першої гермінальної лінії [8, 17]. У зв'язку з цим рекомендувалося проводити рандомізовані дослідження у жінок зі СПКЯ кожні 2-3 роки з метою виявлення метаболічного синдрому [3, 4]. У свою чергу, відповідно до рекомендацій Польського діабетологічного товариства від 2006 р., у кожної пацієнтки зі СПКЯ слід визначати рівень глікемії у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу. У вагітних зі СПКЯ також спостерігається підвищена частота розвитку ЦД у порівнянні з тими, у кого цей синдром відсутній [14, 18].

Ще одним доказом на користь значення інсуліну і резистентності його рецепторів у жінок зі СПКЯ є дослідження, що підтверджують підвищену концентрацію проінсуліну і посилення його метаболізму у таких пацієнток [25]. Це може бути пов'язано з надмірною потребою інсуліну і скороченням внаслідок цього тривалості його синтезу та дозрівання в β-клітинах островків Лангерганса [15]. Виявлено, що інсулінорезистентність при СПКЯ має пострецепторний

характер, який проявляється одразу після поєднання інсуліну з його рецептором [5-7]. Він стосується порушення процесу приєднання фосфорної групи (фосфорилляції) тирозинкінази або кількості і ролі транспортерів глюкози GLUT-4 [10, 26].

Підвищений рівень інсуліну в крові призводить до посилення продукції андрогенів яєчниками, внаслідок чого відбувається надмірна гіперплазія клітин шкіри, що зумовлює розвиток чорного акантозу (acanthosis nigricans), а також до зменшення продукції гепатоцитарних інсулінозалежних білків, особливо секс-стероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ) [21, 22].

Крім того, значний вплив на концентрацію інсуліну має рівень ожиріння у жінок зі СПКЯ. Доведено, що у пацієнток із цим синдромом і нормальною масою тіла наявна вища концентрація інсуліну у крові після прийому їжі. У дослідженнях Holteand et al. (1998), Кшичківської-Сендраківської та співавт. (2006), а також Ovesen et al. (1993) виявлено зниження тканинного використання глюкози тільки у пацієнток з надмірною масою тіла і СПКЯ [11, 16, 24]. Інсулінорезистентність, що проявляється незалежно від маси тіла в осіб зі СПКЯ, має місце в основному в м'язах і жировій тканині, однак не стосується ані печінки, ані яєчників.

Мета нашого дослідження полягала в оцінці концентрації глюкози та інсуліну у сироватці крові за допомогою перорального глюкозолерантного тесту (ПГТТ) у пацієнток зі СПКЯ (група А) порівняно з жінками без цього синдрому (група В).

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 40 пацієнток, яких було розподілено на дві групи. Перша група (А) складалася з 15 жінок, у яких відповідно до Роттердамських критеріїв був підтверджений СПКЯ, а друга група (В) – з 25 жінок без цього синдрому.

Кожній із пацієнток був проведений ПГТТ (із застосуванням 75 г глюкози), під час якого на 60-й і 120-й хвилині вимірювали рівень глюкози та інсуліну між 5-м і 8-м днем менструального циклу. Пацієнтки не вживали їжі щонайменше упродовж 12 год до першого забору крові. Перед проведенням тесту принаймні за 3 дні вони вели нормальний спосіб життя: не обмежували себе в їжі і не змінювали своєї дієти та фізичного навантаження. У день перед обстеженням жінки не вживали кави та алкоголю.

ТАБЛИЦЯ 1

Параметри	Група А (n = 15)		Група В (n = 25)		p
	Середнє значення	Діапазон	Середнє значення	Діапазон	
ІМТ, кг/м ²	20,6 ± 8,9	20,9 - 32,0	20,5 ± 8,6	17,6 - 32,4	NS
ЛГ, МО/л	11,7 ± 12,7	4,8 - 51,6	9,0 ± 4,7	4,1 - 21,4	NS
ФСГ, МО/л	6,3 ± 3,0	2,1 - 9,4	7,1 ± 6,3	4,1 - 8,4	NS
Тестостерон, нмоль/л	2,1 ± 0,4	1,7 - 2,8	1,1 ± 0,4	0,4 - 1,6	< 0,001
Естрадіол, пмоль/л	240,6 ± 121,6	115,5 - 579,9	255,2 ± 176,5	64,9 - 833,4	NS
ДГЕА-С, мкмоль/л	11,2 ± 3,1	6,0 - 17,8	7,2 ± 2,2	2,5 - 11,8	< 0,02
ССЗГ, нмоль/л	44,7 ± 27,4	12,6 - 115,4	59,9 ± 21,7	27,7 - 101,5	NS

З метою визначення індексу маси тіла (ІМТ) були виміряні зріст пацієнток і маса тіла.

Рівень фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонів, тестостерону, дегідроепіандростеронсульфату (ДГЕА-С) та естрадіолу визначали за допомогою реактивів ECLIA Roche. За рівень вірогідності було прийнято $p < 0,05$.

пою. Натомість натще і на 60-й хвилині ПГТТ ми не виявили вагомих відмінностей у глікемії між групами. Однак дослідження I. Jialal et al. (1987) вказують на підвищену концентрацію глюкози під час ПГТТ у пацієнток зі СПКЯ порівняно з популяцією жінок без СПКЯ [12]. Згідно з нашими дослідженнями, рівень інсулінемії у жінок групи А був значно вищий на 120-й

ТАБЛИЦЯ 1.
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТОК
NS – різниця статистично не
достовірна

ТАБЛИЦЯ 2

Параметр	Група А (n = 15)		Група В (n = 25)		p
	Середнє значення	Діапазон	Середнє значення	Діапазон	
Глікемія натще, ммоль/л	4,9 ± 0,7	3,9 - 6,3	5,1 ± 0,8	4,2 - 7,7	NS
Глікемія на 60-й хвилині ПГТТ, ммоль/л	5,9 ± 1,9	4,0 - 9,6	5,9 ± 2,0	3,3 - 10,5	NS
Глікемія на 120-й хвилині ПГТТ, ммоль/л	5,5 ± 1,0	4,1 - 7,1	4,9 ± 1,0	3,3 - 6,7	NS
Інсулінемія натще, МО/л	13,9 ± 12,9	5,3 - 49,9	9,4 ± 5,9	4,5 - 31,6	NS
Інсулінемія на 60-й хвилині ПГТТ, МО/л	76,0 ± 57,2	25,6 - 233,3	74,1 ± 75,8	10,7 - 76,3	NS
Інсулінемія на 120-й хвилині ПГТТ, МО/л	75,4 ± 93,9	19,7 - 346,8	43,9 ± 31,4	18,6 - 126,5	< 0,02

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В обох популяціях (групах А та В) не виявлено різниці у значенні ІМТ (20,6 ± 8,9 та 20,5 ± 8,6 кг/м² відповідно). Рівень ДГЕА-С у сироватці крові був вищий у групі пацієнток зі СПКЯ порівняно із пацієнтками без цього синдрому (11,2 ± 3,1 і з 7,22, ± 2 мкмоль/л відповідно). Рівень тестостерону був вищий у пацієнток групи А порівняно з жінками групи В (2,1 ± 0,4 і 1,1 ± 0,4 нмоль/л відповідно), однак не зафіксовано вагової різниці в концентрації естрадіолу і ССЗГ (табл. 1).

Середній рівень глюкози у сироватці крові під час ПГТТ був приблизно однаковим в обох групах. Разом із тим середня концентрація інсуліну натще і під час проведення тесту була вищою у групі пацієнток зі СПКЯ, досягаючи статистичної значущості на 120-й хвилині тесту (75,4 ± 93,9 порівняно з 43,9 ± 31,4 МО/л, $p < 0,02$) (табл. 2).

ОБГОВОРЕННЯ

На основі отриманих результатів можна припустити існування резистентності інсулінових рецепторів у 15 жінок зі СПКЯ (група А). При цьому за рівнем ІМТ вони не відрізнялися від контрольної групи (група В).

У популяції обстежених жінок зі СПКЯ глікемія натще була незначно вищою на 120-й хвилині тесту порівняно з контрольною гру-

повною. У свою чергу L.S. Arthur et al. (1999) виявили підвищення концентрації інсуліну на 60-й і 120-й хвилині ПГТТ [1], а O'Mearand et al. (1993) – вищу концентрацію інсуліну в сироватці крові натще у пацієнток зі СПКЯ та вищу добову концентрацію інсуліну порівняно із контрольною групою [23]. При цьому D.A. Ehrmann et al. (1995, 1999) сумнівалися у доцільності визначення рівня глюкози натще у пацієнток зі СПКЯ для підтвердження порушення толерантності глюкози [8, 9]. У свою чергу E. Carmina (2005, 2006) вказував на відсутність доцільності визначення рівнів глюкози та інсуліну як діагностичного інструменту виявлення резистентності інсулінових рецепторів у жінок зі СПКЯ [3, 4].

У дослідженнях *in vitro* виявлено підвищену продукцію андрогенів у жінок після прийому інсуліну за рахунок того, що останній впливає на тека-клітини яєчника [1].

ВИСНОВОК

Отримані нами дані вказують на важливу роль інсуліну при визначенні етіології гормональних порушень у пацієнток зі СПКЯ. Однак слід нагадати, що за існуючими діагностичними критеріями СПКЯ визначення інсулінемії та інсулінорезистентності для підтвердження даного діагнозу не вимагається.

ТАБЛИЦЯ 2.
КОНЦЕНТРАЦІЯ ГЛЮКОЗИ ТА
ІНСУЛІНУ У СІРОВАТЦІ КРОВІ
ПІД ЧАС ПГТТ
NS – різниця статистично
не достовірна

ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Arthur L.S., Selvakumar R., Seshadri M.S., Seshadri L.**
«Hyperinsulinemia in polycystic ovary disease»; *JReprod Med* 1999; 44: 783-787.
- 2. Banaszewska B., Pawelczyk L.**
„Zespół policystycznych jajników. Niepłodność i rozród wspomagany»; Wyd. Termedia, Poznań 2003, 63-71.
- 3. Carmina E.**
«Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome»; *Minerva Ginecol.*, 2006, 58, 109-114.
- 4. Carmina E., Orio F., Palomba S et al.**
«Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters»; *Fertil. Steril.*, 2005, 84, 413-419.
- 5. Dunaif A.**
«Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis»; *Endocrine Rev.*, 1997, 18, 774-800.
- 6. Dunaif A., Segal K.R., Futterwiel W. et al.**
«Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome»; *Diabetes*, 1989, 38, 1165-1174
- 7. Dunaif A., Wu X., Lee A. et al.**
«Defects in insulin receptor signalling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS)»; *Am. J. Physiol.Endocrinol.Metab.*, 2001, 281, E392-E399.
- 8. 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, 22, 141-146
- 9. Ehrmann D.A., Sturis J., Byrne M.M. et al.**
«Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome»; *J.Clin.Invest.*, 1995, 96, 520-527.
- 10. Grigorescu F., Flier J.S., Kahn C.R.**
«Defect in insulin receptor phosphorylation in erythrocytes and fibroblasts associated with severe insulin resistance»; *J.Biol.Chem.*, 1984, 259, 1503-1511.
- 11. Holte J., Gennarelli G., Wilde L. et al.**
«High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus»; *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 1998, 83, 1143-1150.
- 12. Jialal I., Naiker P., Reddi K., Moodley J., Joubert S.M.**
«Evidence for insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease»; *J. Clin. Endocrinol.Metab* 1987; 64: 1066-1069.
- 13. Kinalska I.**
«Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności»; 2004.
- 14. Kousta E., Cela E., Lawrence N. et al.**
«The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes»; *Clin.Endo.*, 2000, 53, 501-507.
- 15. Kowalska I., Kinalska M., Strączkowski M. et al.**
«Insulin, leptin, IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome»; *Eur.J.Endocrinol.*, 2001, 144, 509-515.
- 16. Krzyczkowska-Sendrakowska M., Krzysiek J., Milewicz T. i wsp.**
«Insulinooporność w relacji do masy ciała u kobiet z zespołem policystycznych jajników»; *Gin.Pol.*, 2006, supl.1, 65.
- 17. Legro R.S.**
«Type 2 diabetes and polycystic ovary syndrome»; *Fertil. Steril.*, 2006, 86, suppl 1, 16-17.
- 18. Legro R.S., Castracane V., Kauffman R.**
«Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls»; *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2004, 59, 141-154
- 19. Legro R.S., Finegood D., Dunaif A.**
«A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome»; *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1998, 83, 2694-2698
- 20. Legro R.S., Kunselman A.R., Dodson W.C. et al.**
«Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. A prospective controlled study of 254 affected women»; *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1999, 84, 165-169.
- 21. Milewicz T., Krzysiek J., Sztefko K. et al.**
«The high serum IGF-I level in polycystic ovary syndrome correlated both with serum insulin and androgenism»; *IV European Congr. of Endocrinology*, Sevilla, Spain, 9-13.05. 1998
- 22. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S. et al.**
«Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome»; *N.Engl.J.Med.*, 1998, 338, 1876-1880.
- 23. O'Meara M., Blackman J.D., Ehrmann D.A. et al.**
«Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism»; *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 76, 1241-1247
- 24. Ovesen P., Moeller J., Ingerslev H.J. et al.** «Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with polycystic ovary syndrome»; *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993, 77, 1636-1640.
- 25. Panidis D., Macut D., Farmakiotis D. et al.**
«Indices of insulin sensitivity, beta cell function and serum proinsulin levels in the polycystic ovary syndrome»; *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2006, 127, 99-105
- 26. Rosenbaum D., Haber R., Dunaif A.**
GLUT4 glucose transporter abundance correlates with decreased insulin responsiveness in adipocytes from polycystic ovary syndrome (PCOS) women, independent of obesity and glucose intolerance. *Am.J.Physiol.*, 1993, 264, 197-202.