

ВЛИЯНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА И ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ГИПОМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Д.А. КАШКАЛДА

к.биол.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной эндокринологии и обмена веществ Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, г. Харьков

С.А. ЛЕВЕНЕЦ

д.мед.н., профессор, руководитель отдела детской гинекологии Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, г. Харьков

Т.А. НАЧЕТОВА

к.мед.н., старший научный сотрудник отдела детской гинекологии Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, г. Харьков

В.А. БОНДАРЕНКО

лаборатория радионуклидной диагностики Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, г. Харьков

В.Г. ГУЛЯЕВА

клинико-диагностическая лаборатория Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины, г. Харьков

Изучение инсулинорезистентности (ИР) в последние годы привлекает все большее внимание исследователей и клиницистов. ИР определяется как нарушенный метаболический ответ на действие экзогенного или эндогенного инсулина, часто сопровождается гиперинсулинемией и встречается при многих физиологических и патологических состояниях. Физиологическая ИР наблюдается в период пубертата, при беременности, во время ночного сна, при употреблении богатой жирами пищи [1, 2]. Как патологическое состояние резистентность к инсулину является одним из ведущих механизмов развития сахарного диабета 2-го типа, ожирения, метаболического синдрома. Однако и при отсутствии метаболических нарушений встречаемость ИР в популяции достигает 10-25% [3].

На первый взгляд, формирование ИР в период пубертата, когда интенсивность процессов обмена веществ достигает максимальных значений, представляется не совсем понятным. В этой связи с учетом факта отсутствия при физиологической ИР нарушения обмена аминокислот становится ясно, что компенсаторная гиперинсулинемия в этом возрасте влияет на повышение синтеза белка в организме [4].

В ходе исследования установлено, что ИР оказывает значительное влияние на функцию яичников, при этом может иметь важное значение изменение уровня лептина – гормона белой жировой ткани [5]. Достаточная концентрация циркулирующего лептина является необходимым условием для активации гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной оси в пубертатном возрасте. В то же время лептин может оказывать прямой ингибирующий эффект на функцию яичников путем угнетения стероидогенеза в зернистых клетках и тека-клетках. Гормональная функция яичников чрезвычайно чувствительна к дисбалансу лептина [6].

Сегодня в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях доказано наличие тесных связей между секрецией инсулина и продукцией лептина. В частности, установлено, что гиперлептинемия связана с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину [7].

Значение ИР в нарушении репродуктивной функции наиболее подробно изучено и продолжает интенсивно исследоваться у женщин. У пациенток подросткового возраста такие исследования проводятся в основном при ожирении [8-10]. Отсутствие четких диагностических критериев ИР у подростков свидетельствует о необходимости проведения научных испытаний, направленных на сохранение репродуктивного потенциала у девушек с нарушениями менструального цикла (МЦ).

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение изменений уровня лептина и половых гормонов у девушек с гипоменструальным синдромом – олигоменореей и вторичной аменореей – в зависимости от степени ИР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 92 девочки 13-18 лет с олигоменореей и вторичной аменореей, средний возраст которых составлял $15,15 \pm 0,11$ года. В контрольную группу включили 46 девочек-подростков того же возраста (средний возраст $15,47 \pm 0,18$ года) с регулярным МЦ и нормальным индексом массы тела (ИМТ). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (в килограммах)} / \text{квадрат величины роста (в метрах)}$ с оценкой полученных результатов по перцентильным таблицам. Девочек контрольной группы обследовали на 5-7-й день МЦ. В сыворотке крови определяли базальный уровень глюкозы, содержание инсулина, эстрадиола (E_2), тестостерона (Т), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) радионуклидным методом (реактивы IMMUNOTECH, Чехия), уровень лептина определяли иммуноферментным методом (реактивы фирмы DRG Instruments GmbH, Germany). Лептинорезистентность (ЛР) рассчитывали по формуле: $\text{ЛР} = \text{лептин} / \text{ИМТ}$ [11]. Для оценки эстрогенной и андрогенной активности организма использовали индекс свободных эстрогенов ($\text{ИЕ}_{2\text{св}}$) и индекс свободных андрогенов ($\text{ИТ}_{\text{св}}$), которые рассчитывали соответственно по формулам: $\text{ИЕ}_{2\text{св}} = E_{2\text{св}} / \text{ГСПГ} \times 100\%$; $\text{ИТ}_{\text{св}} = T_{\text{св}} / \text{ГСПГ} \times 100\%$. Состояние ИР оценивали по индексу НОМА, который рассчитывали по формуле: $(\text{уровень инсулина} \times \text{уровень глюкозы натощак}) / 22,5$. В зависимости

от выраженности ИР были сформированы три группы больных: 1-я – девочки без ИР (индекс НОМА < 3,5); 2-я – пациентки с индексом НОМА от 3,5 до 4,5 (умеренная выраженность ИР) и 3-я – с индексом НОМА > 4,5 (высокая выраженность).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statgraphics Plus 5.0. Для оценки достоверностей использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены значения исследуемых показателей в контрольной группе.

Результаты обследования девочек-подростков с олигоменореей и вторичной аменореей свидетельствуют о значительной распространенности среди них ИР по индексу НОМА (в 37% случаев), причем у 67,4% из них зарегистрирована высокая степень ИР (НОМА > 4,5).

Значения ИМТ у девочек без ИР и с индексом НОМА до 4,5 не отличались от контрольной группы, но с увеличением выраженности ИР (показатель НОМА > 4,5) выявлено достоверное повышение этого показателя как по сравнению со здоровыми сверстницами (на 31,1%), так и с девочками с олигоменореей и вторичной аменореей, у которых индекс НОМА был < 3,5 (на 30,8%) или составлял 3,5-4,5 (на 21,4 %) (табл. 2).

Показатели	n	Медиана	M ± m
Инсулин, мкМЕ/л	39	11,5	12,08 ± 0,84
Глюкоза, ммоль/л	46	5,0	5,01 ± 0,06
Лептин, нг/мл	46	15,01	15,40 ± 1,20
ЛР, у.е.	46	0,73	0,75 ± 0,05
ИМТ	46	19,82	20,48 ± 0,27
E ₂ , нмоль/л	46	0,25	0,29 ± 0,02
T, нмоль/л	48	2,43	2,57 ± 0,14
ГСПГ, нмоль/л	42	61,0	64,38 ± 3,27
ИЕ _{2св} , у.е.	41	0,37	0,48 ± 0,05
ИТ _{св} , у.е.	42	3,68	4,09 ± 0,29

ТАБЛИЦА 1.
УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА И ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

следование его уровня у девочек с олигоменореей и вторичной аменореей при разной выраженности ИР и установили, что понижение чувствительности тканей к биологическому действию инсулина часто сопровождается гиперинсулинемией. Так, если у подростков без ИР его уровень не отличался от контрольных значений, то с повышением индекса НОМА наблюдалось прогрессирующее повышение концентрации гормона соответственно в 2-3 раза по сравнению с контрольной группой и с группой без ИР. В зависимости от индекса НОМА степень повышения концентрации инсулина имела такую последовательность: НОМА > 4,5 → НОМА 3,5-4,5 → НОМА < 3,5 (p < 0,05). При этом уровень глюкозы при всех исследованных показателях индекса НОМА не выходил за пределы нормальных значений.

Показатели	Индекс НОМА								
	до 3,5			3,5-4,5			больше 4,5		
	n	Медиана	M ± m	n	Медиана	M ± m	n	Медиана	M ± m
Инсулин, мкМЕ/л	58	10,55	10,50 ± 0,44	11	17,4 ^{1,2}	19,59 ± 1,25	23	27,0 ^{1,2,3}	29,52 ± 2,13
Глюкоза, ммоль/л	58	4,50	4,48 ± 0,06	11	4,9	4,78 ± 0,16	23	5,0	4,91 ± 0,09
Лептин, нг/мл	58	14,85	21,30 ± 2,53	11	15,59	22,66 ± 6,05	23	28,43 ^{1,2}	31,07 ± 4,22
ЛР, у.е.	58	0,77	0,96 ± 0,09	11	0,77	0,93 ± 0,19	23	1,05 ¹	1,06 ± 0,11
ИМТ, кг/м ²	58	19,45	20,53 ± 0,53	11	20,6	22,13 ± 2,16	23	27,0 ^{1,2,3}	26,86 ± 1,65
E ₂ , нмоль/л	57	0,28	0,31 ± 0,02	10	0,24	0,29 ± 0,03	22	0,41 ^{1,2,3}	0,47 ± 0,05
T, нмоль/л	57	2,78 ¹	3,18 ± 0,21	10	2,61 ¹	3,13 ± 0,59	20	3,12 ¹	3,16 ± 0,24
ГСПГ, нмоль/л	52	42,0 ¹	51,36 ± 3,52	9	44,0	51,33 ± 9,05	17	32,0 ^{1,2}	37,53 ± 6,22
ИЕ _{2св} , у.е.	52	0,66 ¹	0,78 ± 0,08	8	0,59 ¹	0,65 ± 0,06	17	1,61 ^{1,2,3}	1,68 ± 0,25
ИТ _{св} , у.е.	52	5,84 ¹	7,44 ± 0,66	8	4,95	6,66 ± 1,78	17	9,34 ^{1,2}	11,0 ± 1,78

Повышение ИМТ у девочек с высокой степенью ИР обусловлено более высокой частотой встречаемости у них избыточной массы тела или ожирения (в 3,5 раза), чем у пациенток без ИР (у 56,5 и 15,5% соответственно; p < 0,05), а также снижением в 2 раза (p < 0,05) частоты случаев нормального ИМТ.

Среди внегипофизарных факторов, принимающих участие в регуляции функции яичников и надпочечников, одно из важнейших мест принадлежит инсулину. Мы провели ис-

следование концентрации инсулина в сыворотке крови является одним из механизмов формирования гиперлептинемии [12]. Однако в отличие от инсулина уровень лептина достоверно повышался (в 1,5 раза) по сравнению с контрольной группой и с девочками без ИР только при индексе НОМА > 4,5 (табл. 2). Высокий уровень гормона встречался у этих пациенток в 60,9% случаев по сравнению с 22,4% – у пациенток без ИР (p < 0,0001).

ТАБЛИЦА 2.
УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА И ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ И ВТОРИЧНОЙ АМНОРЕЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ИР
¹ p < 0,05 по сравнению с контрольной группой;
² p < 0,05 по сравнению с девочками без ИР;
³ p < 0,05 по сравнению с девочками с индексом НОМА от 3,5 до 4,5

Судя по повышению показателя лептин/ИМТ (на 40,0%; $p < 0,05$), у девочек с высокой степенью ИР одновременно с ростом содержания гормона белой жировой ткани развивалась ЛР. Известно, что ЛР проявляется отсутствием адекватного ответа на высокий уровень гормона и может быть обусловлена угнетением синтеза белка, связывающего гормон в крови, а также генетическими мутациями, недостаточной экспрессией тканевых рецепторов лептина и снижением их чувствительности к гормону или нарушением его транспорта через гематоэнцефалический барьер [13, 14].



Существуют два в определенной мере взаимоисключающих мнения относительно взаимодействия инсулина и лептина. Первое заключается в том, что повышение уровня лептина приводит к снижению выделения инсулина и ослаблению его действия [15]; второе – что лептин усиливает чувствительность тканей к инсулину [16]. Данные о взаимном влиянии инсулина и лептина остаются спорными и по сегодняшний день.

Важнейшей особенностью жировой ткани является способность синтезировать и метаболизировать не только адипоцитарные, но и стероидные гормоны [17], что подчеркивает их взаимосвязь и регулирующее влияние. Инсулин является одним из факторов, опосредующих влияние изменений массы и состава тела на продукцию и метаболизм половых гормонов. Избыточные концентрации инсулина оказывают стимулирующее

влияние на яичники, усиливая синтез андрогенов [18]. При гиперинсулинемии отмечается подавление синтеза в печени ГСПГ и, как следствие, повышение содержания в крови свободного эстрадиола. Уровень свободных андрогенов также зависит от концентрации глобулинов, связывающих половые стероиды. Проведенное исследование половых гормонов у девочек-подростков с олигоменореей и вторичной аменореей показало, что концентрация эстрадиола изменялась только при выраженной ИР (НОМА $> 4,5$) и повышалась на 62,0% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и в среднем в 1,55 раза ($p < 0,05$) по сравнению с девочками без ИР и с индексом НОМА до 4,5. Уровень тестостерона не зависел от степени ИР, но во всех обследованных группах был выше значений у здоровых сверстниц в среднем на 23% ($p < 0,05$), что в дальнейшем может являться одним из весомых факторов формирования синдрома поликистозных яичников. Одновременно с этим IE_{2cb} и IT_{cb} достоверно повышались при всех значениях индекса НОМА. Однако следует отметить, что максимальные их значения (повышение в 4 и в 2,5 раза соответственно) по сравнению с контрольной группой наблюдались у девочек с выраженной ИР.

Следует отметить, что актуальным является не только исследование секреции, метаболизма и механизма действия стероидных гормонов, но также изучение особенностей их комплексирования с белками. Высокая чувствительность клеток печени, синтезирующих глобулины, связывающие половые стероиды, к изменению концентрации андрогенов и эстрогенов определяет биологически активный состав этих гормонов в отдельном организме [17]. У пациенток с олигоменореей и вторичной аменореей выявлено достоверное снижение уровня ГСПГ и в большей степени при высоком индексе НОМА, что и обусловило увеличение свободных фракций E_2 и тестостерона. По литературным данным, у девочек в пубертатном периоде наблюдается снижение уровня ГСПГ при незначительном повышении уровня тестостерона. Снижает уровень ГСПГ и инсулин [19]. Высказывается предложение о том, чтобы использовать показатель ГСПГ как маркер ИР [20, 21].

ВЫВОДЫ

Резюмируя приведенные данные, мы констатируем значительную распространенность ИР среди девочек-подростков с олигоменореей и вторичной аменореей (у трети), причем почти у 70% из них регистрировалась высокая степень ИР (НОМА $> 4,5$), что может быть одной из причин нарушения МЦ. Обращает на себя внимание

факт, что при выраженной ИР более чем у половины девушек отмечалась избыточная масса тела или ожирение.

У девочек-подростков с гипоменструальным синдромом выявлены отличительные особенности изменений уровня исследуемых гормонов в зависимости от выраженности ИР. Отмечено прогрессирующее повышение концентрации инсулина в зависимости от индекса НОМА. У девочек с высокой степенью ИР повышался уровень лептина и развивалась ЛР. Эстрогенная и андрогенная насыщенность организма (IE_{2cb} и IT_{cb}) у пациенток с олигоменореей и вторичной аменореей повышалась, однако максимальные значения показателей регистрировались при выраженной ИР. При этом повышение содержания общего E_2 выявлено только при индексе НОМА $> 4,5$, а кон-

центрация тестостерона была повышенной во всех исследованных группах независимо от степени ИР. Отмечено достоверное снижение уровня ГСПГ в большей степени при высоком индексе НОМА, что и обусловило увеличение свободных фракций эстрадиола и тестостерона.

Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях гормональных показателей у девочек-подростков с гипоменструальным синдромом при выраженной ИР (НОМА $> 4,5$). В период пубертата у девочек значения индекса НОМА $< 4,5$ можно отнести к физиологической, а $> 4,5$ – к патологической ИР, которая может служить пусковым механизмом развития метаболического синдрома, синдрома поликистозных яичников, сахарного диабета 2-го типа и других заболеваний в будущем.



Результаты проведенного обследования девочек-подростков с олигоменореей и вторичной аменореей свидетельствуют о значительной распространенности среди них ИР согласно индексу НОМА – в 37% случаев

ЛИТЕРАТУРА

- Moran A. et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children // *Diabetes*. – 1999. – № 10. – P. 2039-2044.
- Шибанова Е.И., Мурашко Л.Е., Дегтярева Е.И. Современные представления об инсулинорезистентности вне и во время беременности // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 6. – С. 6-9.
- Ovalle F., Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type II diabetes mellitus // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77, № 6. – P. 1095-1105.
- Бондарева Е.Ю., Шапкина Л.А., Мухотина А.Г., Морозова А.М. Нарушения менструального цикла в сочетании с инсулинорезистентностью у девушек-подростков // *Пробл. эндокрин.* – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 7-11.
- Huang K.C., Kormas N. et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents // *J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – V 28 (11). – P. 1407-1433.
- Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Ганжий И.Ю. Жировая ткань и репродуктивная система женщины // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2008. – № 5 (39). – С. 49-58.
- Doucet E. et al. Fasting insulin levels influence plasma leptin levels independently from the contribution of adiposity: evidence from both a cross-sectional and an intervention study // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2000. – Vol. 85 (11). – P. 4231-4237.
- Atabek M., Pirgon O. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children // *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* – 2007. – № 20 (2). – P. 187-195.
- Межлумян М.Р. Патогенетические звенья развития избыточной массы тела и ее воздействия на репродуктивную систему у девочек-подростков (обзор литературы) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2008. – № 3. – С. 41 – 65.
- Маліновська Т.М., Большова О.В. Метаболічний синдром у дітей та підлітків: особливості клінічного перебігу, показників вуглеводного та ліпідного обміну // *ПАГ*. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 172-177.
- Мадянова Т.С., Мадянов И.В. Связь массы тела и менструальной функции у девочек-подростков // *Матер. II Национального конгресса терапевтов. Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации*. – Москва, 2007. – С. 139-140.
- Doucet E., St-Pierre S., Alméras N. et al. Fasting insulin levels influence plasma leptin levels independently from the contribution of adiposity: evidence from both a cross-sectional and an intervention study // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2000. – Vol. 85 (11). – P. 4231-4237.
- Wilsey J., Zolotukhin S., Prima V., Scarpace P.J. Central leptin gene therapy fails to overcome leptin resistance associated with diet-induced obesity // *Am. J. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. 1011-1020.
- Banks W.A., Farrell C.L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible // *Am. J. Physiology*. – 2003. – Vol 285. – P. 10-15.
- Марчук Н.Ю., Сергієнко О.О. Роль інсулінової резистентності в розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчат-підлітків // *Пробл. ендокринної патології*. – 2005. – № 3. – С. 72-86.
- Gavrilova O. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 271-278.
- Мкртумян А.М., Чагай Н.В. Взаимосвязь между гормонами яичников, массой жировой ткани и инсулинорезистентностью // *Пробл. репродукции*. – 2005. – № 5. – С. 55-59.
- Комаров Е.К., Михнина Е.А., Великанова Л.И. и др. Роль инсулинорезистентности в патогенезе гиперандрогении у женщин с нарушением репродуктивной функции // *Пробл. репродукции*. – 2005. – № 5. – С. 25-30.
- Корпачева-Зинич О.В. Зв'язок тестостерон-естрадіол-зв'язувального глобуліну з показниками інсулінемії у хворих на цукровий діабет типу 2 залежно від статі (огляд літератури та власні дані) // *Здоров'я мужчины*. – 2010. – № 2. – С. 102-113.
- Kajiaia N., Binder H., Dittrich R. et al. A low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 157 (4). – P. 499-507.
- Nestler J.F. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361 (27). – P. 2676-2677.