СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ ІНСУЛІНУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ПУБЕРТАТНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ

Щербина М. О., Диннік О. О., Гуляєва В. Г.[1]

Харківський національний медичний університет;
[1]ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Надмірна вага — глобальна проблема сучасного суспільства. Натепер чверть населення економічно розвинутих країн світу має масу тіла, яка на 15 % перебільшує норму, а за прогнозами експертів ВООЗ до 2025 року у світі буде нараховуватися більше 300 млн людей з ожирінням [1–3]. Ожиріння розглядається як один із основних чинників, що сприяє розвитку захворювань, які є головними причинами смертності серед дорослого населення. Частота виявлення надлишкової маси тіла серед дитячого населення економічно розвинутих країн збільшилась за останні роки до 12–14 % [4, 5].

У більшості країн порушення вуглеводного обміну діагностується за допомогою скринінгу, рекомендованого ВООЗ [6]. Оптимальним методом для виявлення розладів вуглеводного обміну є використання орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ), який дозволяє з'ясувати не тільки зміни рівня глюкози натще, але й діагностувати порушення толерантності до глюкози (ПТГ).

Інсулінорезистентність (ІР), як зниження чутливості клітин-мішеней до інсуліноопосередкованої утилізації глюкози клітинами, довгі роки розглядалась, насамперед, як важлива патогенетична ланка цукрового діабету 2 типу. Поряд з цим існують і інши захворювання, які супроводжуються ІР: ожиріння, гіпофізарний нанізм, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), синдром Іценко-Кушинга, багато генетичних синдромів. У пубертатний період має місце фізіологічна інсулінорезистентность, скоріше за все як результат підвищення рівня гормону росту, що сприяє зростанню організму в цей час. Протягом багатьох років вивчалися питання стосовно метаболічних ефектів інсуліну, пов'язаних із регуляцією вуглеводного та жирового обмінів. Проте вони стосувалися, в основному, порушень менструального циклу, пов'язаних з гіперандрогенією і склерокістозом яєчників у дорослих жінок. Досліджень за даною проблемою в підлітковому віці небагато, у зв'язку з чим видається актуальним вивчення ролі інсулінорезистентності в структурі порушень менструального циклу, в тому числі і при пубертатних маткових кровотечах.

Метою нашого дослідження було з'ясування частоти різних порушень вуглеводного обміну і рівня інсуліну крові, визначення особливостей цих розладів у хворих на пубертатні маткові кровотечі з урахуванням маси тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 134 хворих на пубертатні маткові кровотечі у віці 11–18 років. Морфометрична характеристика включала такі параметри, як зріст, маса тіла, обвід талії (ОТ) та стегон (ОС). Проводилось визначення індексу маси тіла (ІМТ) і коефіцієнта ОТ/ОС.

В залежності від фізичного розвитку всі хворі були розподілені на три групи. До 1 групи були віднесені 70 пацієнток з нормальними зросто-ваговими показниками та ІМТ. До 2 групи увійшло 42 хворих із надлишковою масою тіла і збільшеним ІМТ. Третю групу склали 22 дівчини із дефіцитом маси тіла і зниженим ІМТ.

Стан вуглеводного обміну оцінювався за рівнем глікемії (натще та в динаміці при проведенні ОГТТ). Вираженість гіперінсулінемії оцінювали за рівнем імунореактивного інсуліну (IPI) в плазмі венозної крові, який визначався радіоімунологічним методом. Для розрахунку IP використовувалась математична модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment — HOMA) з визначенням індексу HOMA-IR за формулою: інсулін натще (мкОд/мл) × глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5.

Нормальним вважали показник індексу HOMA-IR $< 3{,}5$.

Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою параметричних (критерій Стьюдента) та непараметричних (критерії Wilcoxon-Mann-Whitney, кутового перетворення Фішера, χ^2) методів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення вуглеводного обміну у дівчат, хворих на пубертатні маткові кровотечі, дозволило встановити, що середній рівень базальної глікемії у всіх трьох групах не мав достовірних розходжень, був у межах нормальних значень

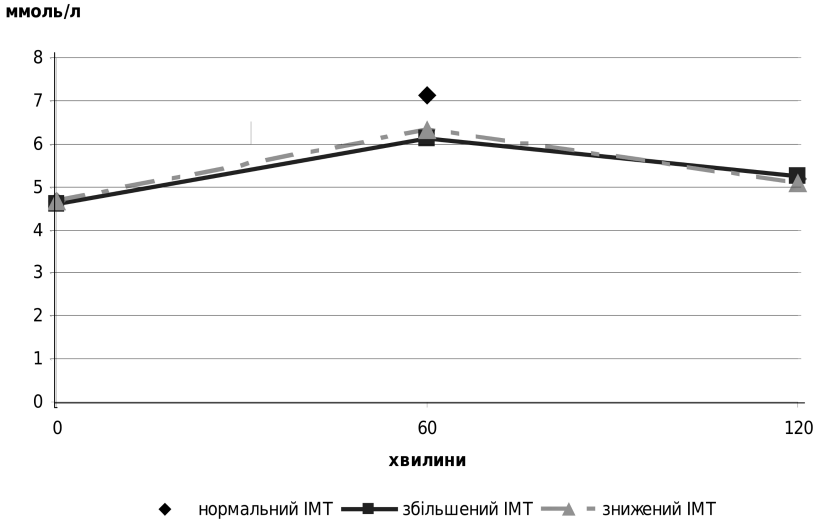

Рис. 1. Характер глікемічних кривих у дівчат із пубертатними матковими кровотечами з урахуванням індексу маси тіла.

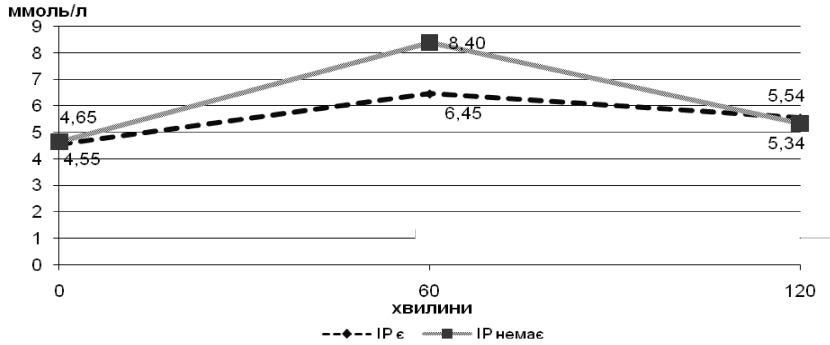

Рис. 2. Характер глікемічної кривої з урахуванням інсулінорезистентності у дівчат 1 групи.

і складав у 1 групі $4{,}65 \pm 0{,}1$ нмоль/л, у 2 групі $4{,}59 \pm 0{,}12$ нмоль/л і у 3 групі $4{,}66 \pm 0{,}17$ нмоль/л. Але у 13 (12,1 %) пацієнток усіх трьох груп відзначено ізольоване підвищення глікемії натще (ПГН), причому найчастіше це відбувалося у хворих 2 групи (13,9 %) і по відношенню до дівчаток 1 групи (9,3 %) це набувало статистичної значущості ($\rho < 0{,}05$).

Відомо, що ПГН є проявом порушень регуляції концентрації глюкози у крові і відображує ступінь розладів вуглеводного обміну у стані спокою. Пацієнтки з ПГН і, особливо, в поєднанні з надмірною масою тіла, повинні бути під наглядом, бо становлять групу ризику по «прediабету». Аналіз вмісту глюкози натще в групах, у залежності від того, чи вперше виникла кровотеча, чи має рецидивуючий характер, не виявило відмінностей, зберігалися особливості, характерні для груп в цілому.

Відображенням порушень толерантності до глюкози є рівень глюкози крові після навантаження глюкозою перорально, тобто після проведення ОГТТ. Аналізуючи результати ОГТТ у хворих із різною масою тіла, ми встановили, що у пацієнток 1 групи реєструється найвищий підйом глікемічної кривої на 60 хв. після навантаження глюкозою — на 53,1 %, у хворих 2 і 3 групи — на 33,1 і 35,8 %, відповідно ($\rho < 0{,}02$ по відношенню до 2 групи) (рис. 1).

Слід зазначити, що порівняння підйому глікемічної кривої на 60 хв. серед хворих у групах (в залежності від наявності або відсутності інсулінорезистентності) виявило, що тільки у пацієнток із нормальною масою тіла відбувається значне зростання рівня глікемії за відсутності інсулінорезистентності (на 80,6 %) по відношенню до хворих цієї групи з інсулінорезистентністю (на 41,8 %; $\rho < 0{,}007$) (рис. 2). У дівчат із надлишковою масою тіла зростання вмісту глюкози на 60 хв. після навантаження глюкозою було значно меншим при порівнянні з хворими з нормальною масою тіла ($\rho < 0{,}05$), проте зберігалася тенденція більшого зростання рівня глюкози у хворих з відсутністю інсулінорезистентності, хоч це і не набувало статистично значущих відмінностей (38,2 проти 24,7 %, відповідно) (рис. 3). Аналогічні зміни відзначалися і у хворих з дефіцитом маси тіла: рівень глюкози на 60 хв. зростав відповідно на 35,9 і 26,4 % (рис. 4). На наш погляд, це може бути обумовлено тим, що високий рівень інсуліну сприяє більш швидкому засвоєнню глюкози м'язами та жировою тканиною у цих пацієнток.

Аналіз показників базальної і стимульованої глікемії дозволив з'ясувати, що частота «пласкої» глікемічної кривої рідше за все спостерігається у хворих із дефіцитом маси тіла (33,3 проти 40,9 % у 1 групі і 45,9 % у 2 групі; $\rho < 0{,}001$). У них же найчастіше реєструється нормальна глікемічна крива (57,1 проти 42,6 % у 1 групі і 37,8 % у 2 групі; $\rho < 0{,}001$) (рис. 5).

Також ми проаналізували частоту «пла-

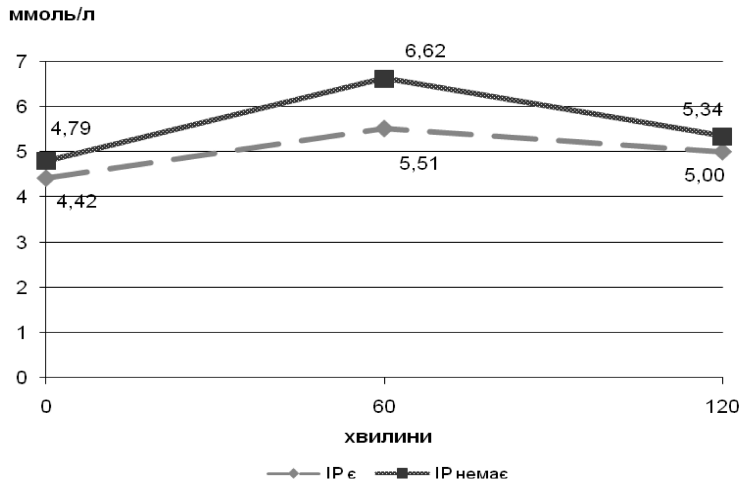

Рис. 3. Характер глікемічної кривої з урахуванням інсулінорезистентності у дівчат 2 групи.

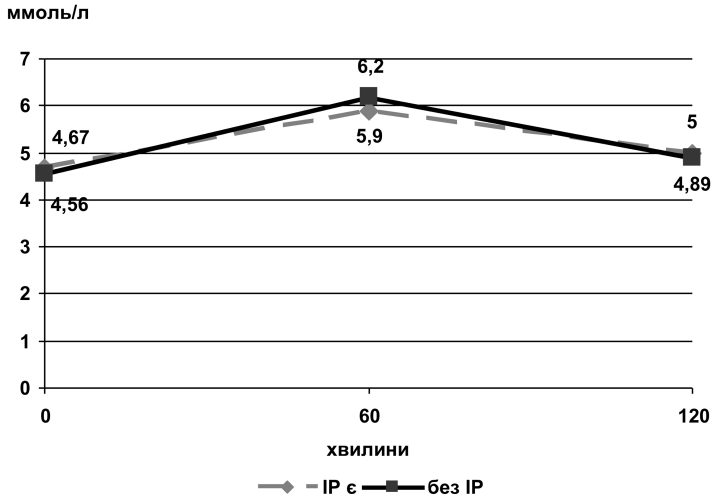

Рис. 4. Характер глікемічної кривої з урахуванням інсулінорезистентності у дівчат 3 групи.

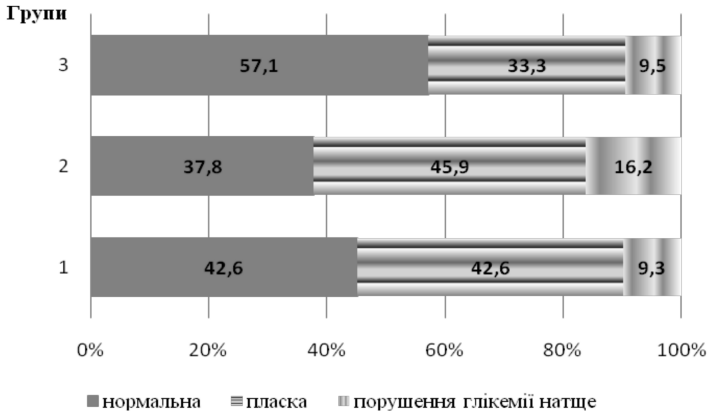

Рис. 5. Частота порушень глікемічних кривих при проведенні СГТТ.

Таблиця 1

Показники інсуліну крові та індексу HOMA-IR у хворих на пубертатні маткові кровотечі ($\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$; Me)

Група	IPI, мкМО/мл	HOMA-IR
1	$14{,}77 \pm 0{,}9$* 13,60	$3{,}16 \pm 0{,}22$* 2,66
2	$16{,}45 \pm 1{,}33$* 15,60	$3{,}39 \pm 0{,}31$* 3,37
3	$13{,}47 \pm 1{,}55$ 11,15	$2{,}88 \pm 0{,}33$ 2,90
Контроль	$10{,}60 \pm 0{,}68$ 10,8	$2{,}43 \pm 0{,}17$ 2,33

Примітка. *$\rho < 0{,}01$ відносно контролю.

ської» глікемічної кривої в залежності від коефіцієнта ОТ/ОС, який побічно характеризує ступінь вісцерального ожиріння. При коефіцієнті 0,75 статистично значуще зростав відсоток хворих з «пласкою» глікемічною кривою тільки у групі з надлишком маси тіла (60,0 проти 35,0 % серед пацієнток 1 групи; $\rho < 0{,}05$).

Порушення толерантності до глюкози реєструвалися в поодиноких випадках серед

Таблиця 2

Показники інсуліну крові та індексу HOMA-IR у хворих на пубертатні маткові кровотечі у залежності від віку ($\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$; Me)

Група	Вік, роки	IPI, мкМО/мл	HOMA-IR
1	11–14 (n = 42)	$17{,}81 \pm 1{,}32$ 18,45*	$3{,}89 \pm 0{,}35$ 3,86*
	15–18 (n = 39)	$11{,}51 \pm 0{,}99$ 9,71	$2{,}41 \pm 0{,}21$ 2,20
2	11–14 (n = 26)	$18{,}80 \pm 1{,}72$ 18,26*	$,80 \pm 0{,}39$ 3,70*
	15–18 (n = 17)	$12{,}86 \pm 1{,}81$ 12,30	$2{,}73 \pm 0{,}48$ 2,15
3	11–14 (n = 9)	$16{,}85 \pm 2{,}24$ 17,50*	$3{,}48 \pm 0{,}45$ 3,70*
	15–18 (n = 11)	$10{,}7 \pm 1{,}82$ 8,90	$2{,}31 \pm 0{,}42$ 1,85

Примітка. *$\rho < 0{,}01$ відносно аналогічного показника в старшому віці.

хворих на ПМК (лише у 3 дівчаток всіх трьох груп).

Вивчення базального рівня IPI дозволило встановити високу варіабельність його вмісту в крові хворих: від 1,0 до 39,1 мкМО/мл. Середній вміст IPI складав $14{,}85 \pm 0{,}76$ мкМО/мл і не різнився між групами, але статистично значуще відрізнявся від аналогічних показників у здорових однолітків у бік збільшення (табл. 1). Були виявлені також розбіжності вмісту IPI та індексу HOMA у пацієнток молодшого і старшого віку (табл. 2). У період пубертатогенезу спостерігається динамічне зростання рівня інсуліну, з вираженим підвищенням у 12–13 років, яке, скоріше за все, пов'язане зі змінами продукції контрінсулярних гормонів.

Індивідуальний аналіз дозволив з'ясувати, що у 38,1 % хворих усіх груп відмічається гіперінсулінемія натще. Найчастіше це відбувалося у пацієнток зі збільшеним ІМТ (44,2 проти 37,5 % у 1 групі і 26,3 % у 3 групі; $\rho < 0{,}05$). Причому слід зазначити, що серед хворих цієї групи гіперінсулінемія реєструвалася значно частіше лише у хворих із ожирінням (ІМТ > 95 перцентилі) — 69,2 %. З одного боку, високі показники інсулінемії у підлітків можна пояснити тим, що в періоді пубертату відбувається фізіологічне підвищення інсуліну. З іншого боку, довге існування гіперінсулінемії може привести до виснаження β-клітин підшлункової залози, що, в свою чергу, приведе до відносної недостатності інсуліну, а потім, поступово, і до появи порушень толерантності до глюкози і цукрового діабету [7].

В останні роки доведено, що оптимальним критерієм для діагностики інсулінорезистентності є розрахунок індексу HOMA. Середні значення індексу HOMA не різнилися в групах і склали в 1 групі $3{,}16 \pm 0{,}22$, у 2 групі — $3{,}39 \pm 0{,}31$ і у 3 групі — $2{,}88 \pm 0{,}33$. Проте, у частини хворих відмічалося підвищення індексу HOMA, причому слід зазначити, що це відбувалося серед хворих як з надлишковою, так із нормальною масою тіла і навіть за її дефіциту. Найчастіше високий індекс HOMA реєструвався у пацієнток із надлишковою масою тіла (у 50 % проти 38,8 % у 1 групі і 31,6 % у 3 групі; $\rho < 0{,}01$).

Також нами проаналізовано вміст інсуліну та індекс HOMA в залежності від стадії статевого дозрівання. Значущих залежностей базального вмісту інсуліну та індексу HOMA від рівня статевого дозрівання у пацієнток всіх трьох груп виявлено не було. Виявлено залежність рівня інсуліну та індексу HOMA від зростання маси тіла. Серед пацієнток 2 групи рівень гіперінсулінемії та інсулінорезистентності зростав у залежності від ступеня збільшення маси тіла хворих (табл. 3).

Отримані дані свідчать, що у хворих

Таблиця 3

Вміст інсуліну в крові та показники індексу HOMA-IR у хворих на пубертатні маткові кровотечі в залежності від ступеня надлишкової маси тіла ($\overline{X} \pm S_{\overline{X}}$; Me)

Ступінь ожиріння	IPI, мкМО/мл	HOMA-IR
Надлишкова маса тіла (n = 30)	14,49 ± 1,4 12,80	2,95 ± 0,32 2,48
Ожиріння I ст. (n = 13)	19,96 ± 2,26 18,60*	4,26 ± 0,5 4,47*

Примітка. *$\rho < 0,001$ відносно аналогічного показника.

на ПМК інсулінорезистентність формується не тільки серед пацієнток із надлишковою масою тіла, але й при нормальних її значеннях і навіть при її дефіциті. Виявлені порушення вуглеводного обміну потребують проведення диспансерного спостереження та, за необхідності, лікувальних заходів. Гіперінсулінемія, інсулінорезистентність та абдомінальне ожиріння можуть бути одними з провідних патогенетичних чинників формування в подальшому синдрому полікістозних яєчників. Все це диктує необхідність включення в алгоритм обстеження хворих на ПМК визначення базального рівня глюкози, IPI, розрахунку індексу HOMA з метою подальшого призначення патогенетично обумовленого лікування при наявності ознак інсулінорезистентності.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено певні порушення вуглеводного обміну у хворих на пубертатні маткові кровотечі: в 12,1 % випадків зареєстровано ізольоване підвищення рівня глікемії натще, у 42 % пацієнтів при проведені СТТГ виявлено «плаcку» глікемічну криву. Вирогідно частіше ці зміни відбуваються у дівчат із надлишком маси тіла.
2. У 40 % усіх хворих на пубертатні маткові кровотечі виявлено підвищення в крові базального рівня імунореактивного інсуліну та індексу інсулінорезистентності HOMA-IR. Найчастіше це відмічається серед пацієнток із надлишковою масою тіла, майже у кожної другої. Проте і у пацієнток з нормальними і зниженими показниками маси тіла, практично у кожної третьої, простежується їх збільшення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Castro, L. C.* Maternal obesity and pregnancy outcomes [Text] / L. C. Castro, R. L. Avina // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2002. — T. 114. — P. 601–606.
2. The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal mortality [Text] / G. C. Lu [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — № 185. — P. 845–849.
3. Maternal obesity and risk for birth defects [Text] / M. L. Watkins [et al.] // Pediatrics. — 2003. — № 111. — P. 1152–1158.
4. *Ровда, Ю. И.* Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков [Текст] / Ю. И. Ровда, Т. С. Ровда // Педиатрия. — 2002. — № 4. — С. 82–85.
5. Избыточная масса тела и другие компоненты метаболического синдрома в подростковой популяции Сибири [Текст] / Л. Г. Завьялова, Г. И. Симонова, Д. В. Денисова [и др.] // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2.
6. World Health Organization: Definition, diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitis and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus [Electronic resourse]. — Geneva, 1999. — Режим доступу: http://www.springerlink.com.
7. *Дедов, И. И.* Эндокринология: учебник [Текст] / И. И. Дедов, В. В. Мельниченко. — М.: Медицина, 2007. — 400 с.

СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ ІНСУЛІНУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ПУБЕРТАТНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ

Щербина М. О., Диннік О. О., Гуляєва В. Г.[1]

Харківський національний медичний університет;
[1]ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Досліджено стан вуглеводного обміну, рівень імунореактивного інсуліну у хворих на пубертатні маткові кровотечі з урахуванням маси тіла. Отримані дані свідчать, що у певної частини обстежених мають місце порушення вуглеводного обміну, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність. Найчастіше ці зміни реєструються у хворих з надлишковою масою тіла, хоч простежуються і у пацієнток з фізіологічними росто-ваговими показниками, і за дефіциту маси тіла.

К л ю ч о в і с л о в а: пубертатні маткові кровотечі, вуглеводний обмін, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, маса тіла.

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНСУЛИНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПУБЕРТАТНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

Щербина М. А., Дынник А. А., Гуляева В. Г.[1]

Харковский национальный медицинский университет;
[1]ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

Изучено состояние углеводного обмена, уровень иммунореактивного инсулина у больных с пубертатными маточными кровотечениями с учетом массы тела. Полученные результаты свидетельствуют, что у части обследованных пациенток регистрируются нарушения углеводного обмена, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Наиболее часто эти изменения отмечаются у пациенток с избыточной массой тела, хотя прослеживаются и у больных с физиологическими росто-весовыми показателями, и даже при дефиците массы тела.

К л ю ч е в ы е с л о в а: пубертатные маточные кровотечения, углеводный обмен, гиперинсулиемия, инсулинорезистетнтность, масса тела.