

УДК 616.43–003.83–008.6+612.018

**НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА,
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ
ПЕРИОДЕ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ****О. В. Черныш****Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель**

В статье проведена оценка распространенности сниженной чувствительности тканей к инсулину и ассоциированных с ней нарушений липидного обмена у женщин в климактерическом периоде с впервые выявленной тощаковой гипергликемией. В результате проведенного исследования было установлено, что для ранней диагностики нарушений углеводного обмена у пациенток в климактерическом периоде с абдоминальным ожирением рационально определение уровня инсулина, которое позволит проводить профилактические мероприятия на раннем этапе заболевания и снизить риск развития осложнений.

Ключевые слова: гипергликемия, инсулинорезистентность, климактерический период, инсулин.

**DISORDER OF CARBOHYDRATE AND LIPIDIC METABOLISMS,
SENSITIVITY OF TISSUES TO INSULIN IN WOMEN IN MENOPAUSE
WITH NEWLY DETECTED HYPERGLYCEMIA****O. V. Chernish****Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

In this article there is the estimation of prevalence of the decreased sensitivity of tissues to insulin and associated with it disorders of lipidic metabolism in women in menopause with newly detected hyperglycemia. As a result of the performed research it was determined that for early diagnostics of carbohydrate metabolism disorder in patients in menopause with abdominal obesity it is rationally the determination of insulin level that will allow to perform preventive measures at the early stage of disease and to decrease risk of complication development.

Key words: hyperglycemia, insulinresistance, menopause, insulin.

Введение

Прогрессирующий рост заболеваемости ожирением и СД типа 2 в мире позволил эпидемиологам охарактеризовать эти заболевания как неинфекционные эпидемии [1, 2, 3].

При ожирении существенно изменяется не только углеводный, но и липидный обмен, проявляющийся низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), гипертриглицеридемией, являющихся независимыми факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 4, 5, 6]. У женщин с началом перименопаузы отмечается прибавка массы тела, особенно выраженная в постменопаузе. Постменопауза является инсулинорезистентным состоянием [6, 7], сопровождается базальной гиперинсулинемией, которая также относится к независимым факторам риска ИБС [2, 5, 6, 8].

Целью исследования являлась оценка распространенности сниженной чувствительности тканей к инсулину и ассоциированных с ней нарушений липидного обмена у женщин в климактерическом периоде с впервые выявленной тощаковой гипергликемией.

Материал и метод

В исследование вошли 122 пациентки в возрасте 42–57 лет ($49,52 \pm 2,08$ года) со средней длительностью менопаузы 4 года (2–8 лет),

которые находились на обследовании в эндокринологическом отделении Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

В исследование включались женщины, у которых при скрининговом обследовании выявлено повышение уровня глюкозы натощак $< 6,1$ ммоль/л в капиллярной крови. Пациентки с ранее диагностированным сахарным диабетом типа 2 в исследование не включались.

Обследование включало: клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ); расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле — вес тела (кг)/рост² (м) и соотношения окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) в см. Степень выраженности абдоминального ожирения оценивали по ОТ: ≤ 80 см — отсутствие абдоминального ожирения (АО), > 80 см ≤ 88 см — средней степени выраженности АО, > 88 см — выраженное АО. С помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) оценивали тяжесть климактерических расстройств [9]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психо-эмоциональных симптомов оценивали по 4-х балльной системе (от 0 до 3 баллов). Число баллов в каждой группе суммировали — получали ММИ. Значения ММИ до 10 баллов

по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие климактерического синдрома (КС), от 11 до 20 баллов — как КС легкой степени, от 21 до 30 баллов — КС средней степени тяжести, от 31 и более — тяжелый КС.

С целью диагностики нарушений углеводного обмена определяли гликемию (глюкозо-оксидазный метод) натощак в цельной капиллярной крови, а при выявлении нормальных или пограничных результатов больной проводили стандартный глюкозо-толерантный тест, интерпретацию результатов проводили по критериям ВОЗ. В сыворотке крови, взятой утром натощак из кубитальной вены, определяли уровни гликемии и инсулинемии. Определение концентрации глюкозы (глюкозо-оксидазный метод) проводилось с использованием анализатора «ABBOTT ARCHITECT C8000», а концентрации инсулина — иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов производства фирмы «DRG International» (США) с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «ВЕРИ Plus» фирмы «Behring» (Германия). Состояние инсулинорезистентности характеризовалось расчетными индексами, имеющими высокую степень корреляции с эугликемическим клэмп-тестом. Для этой цели нами рассчитывались НОМА-IR = $(Г_{л0} \times Инс_0) / 22,5$; Reciprocal of НОМА-IR = $22,5 / (Г_{л0} \times Инс_0)$ [10].

Для выявления характерных нарушений жирового спектра крови проводилось определение в сыворотке уровней общего ХС, ТГ и ХС ЛПВП прямым количественным энзиматическим калориметрическим методом с применением наборов реагентов фирмы «CORMEY»

(Польша) на спектрофотометре «Солар» РМ 2111 (Беларусь). ХС ЛПНП определяли расчетным методом. Для уточнения характера липидных нарушений проводился расчет ИА по формуле. Показатели липидного обмена оценивали как нормативные согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению атеросклероза (2001) [11].

Математическую обработку результатов проводили с помощью статистических пакетов EXCEL, Statgraphics v.5.5. Использованы параметрические и непараметрические статистические критерии в зависимости от цели исследования и параметров распределения данных [12]. Методы параметрической статистики применялись только при условии, что выборка соответствует законам нормального распределения (по t-критерию Стьюдента). Связь между различными показателями анализировали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при величине $p < 0,05$. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 [12].

Результаты и обсуждения

В обследованной группе 57 (47 %) женщин не имели нарушений углеводного обмена, у 35 (29 %) выявлено нарушение гликемии натощак, у 17 (14 %) — НТГ и 13 (11 %) — сахарный диабет типа 2 (рисунок 1).

Из 122 пациенток 81 (66 %) страдала ожирением (ИМТ более 30 кг/м²), 34 (28 %) человека имели избыток массы тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и только у 7 (6 %) женщин ИМТ был ниже 25 кг/м². Среди лиц с ожирением и избыточной массой тела 83 % имели абдоминальную форму и только 17 % — гиноидную (рисунок 2).

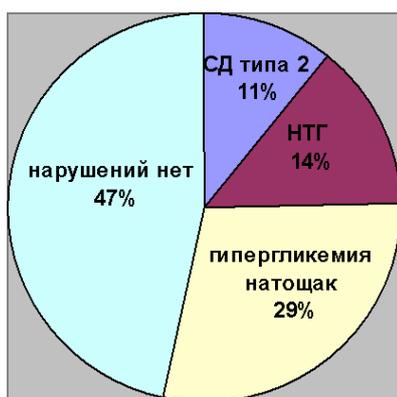


Рисунок 1 — Частота нарушений углеводного обмена

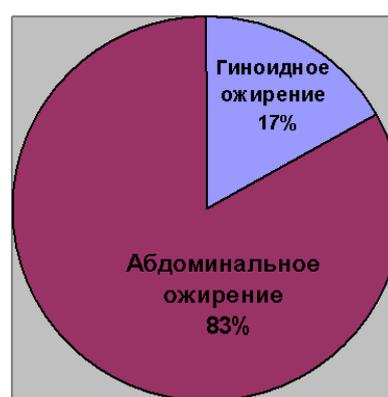


Рисунок 2 — Частота выявления абдоминального ожирения

Артериальной гипертензией (АГ) страдали 102 (84 %) женщины.

По результатам определения инсулина и расчета индекса НОМА ИР (инсулин ≥ 25 мЕД/мл, индекс НОМА $> 2,77$) ИР выявлена у 48 (39 %) пациенток, 74 (61 %) женщины — без ИР (таблица 1).

Группы были сравнимы по возрасту, длительности менопаузы, тяжести клинических проявлений климактерического синдрома (КС), оцененного с помощью ММИ, и достоверно не различались. Достоверные различия отмечались по весу, ИМТ, ОТ и ОБ. В группе ИР

ИМТ ≥ 25 кг/м² выявлен у 13 пациенток, ИМТ ≥ 30 кг/м² — у 35, ИМТ < 25 кг/м² в этой группе не выявлено. У женщин без ИР ИМТ < 25 кг/м² — у 10 человек, ИМТ ≥ 25 кг/м² — у 20 пациен-

ток, ИМТ ≥ 30 кг/м² — у 44 женщин. Частота и степень выраженности абдоминального ожирения у пациенток с ИР была значимо выше, чем в группе без ИР (таблица 2).

Таблица 1 — Антропометрические данные и показатели климактерического синдрома (Me, 25 и 75 процентиля)

Показатели	ИР (n = 51)	Без ИР (n = 78)	p
Возраст, лет	50 (48÷54)	50 (49÷57)	0,10
Длительность менопаузы, лет	4 (2÷6,5)	4 (2÷8)	0,23
Вес, кг	82,5 (76÷96,5)	78,0 (71,0÷85,0)	0,001
ИМТ, кг/м ²	32,4 (29,8÷36,4)	31,2 (27,4÷33,8)	0,01
ОТ, см	100,0 (95,0÷107,0)	95,0 (88,0÷101,0)	< 0,001
ОБ, см	116,0 (109,0÷124,0)	111,0 (106,0÷117,0)	0,008
ОТ/ОБ	0,85 (0,82÷0,89)	0,84 (0,78÷0,88)	0,13
Нейровегетативные симптомы, баллы	16,0 (12,0÷19,0)	15,0 (12,0÷20,0)	0,93
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7,0 (5,0÷9,0)	7,0 (13,0÷5,0)	0,59
Психо-эмоциональные симптомы, баллы	9,0 (5,0÷12,0)	9,0 (23,0÷7,0)	0,19
ММИ, баллы	32,0 (25,0÷40,0)	32,0 (26,0÷40,0)	0,71

Таблица 2 — Частота и степень выраженности абдоминального ожирения

Степень выраженности АО	ИР (n = 48)	Без ИР (n = 74)
Отсутствие АО	3	8
Средняя степень выраженности АО	4	12
Выраженное АО	41	54
$\chi^2 = 6,324$; $df = 2$; $p = 0,042$		

Показатели углеводного и липидного обмена представлены в таблице 3. При сравнении показателей углеводного обмена группы значимо различались по уровню глюкозы натощак, инсулину и индексу НОМА. Несмотря на отсутствие достоверных различий уровней глюкозы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы, имеется четкая тенденция к увеличению показателей в группе с ИР. При сравнении показателей липидного обмена не получено достоверных различий, но медианы ОХС, ХС

ЛПНП, ХС ЛПОНП и коэффициент атерогенности в двух исследуемых группах выше нормативных показателей, а ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА имеют тенденцию к увеличению, ХС ЛПВП — к уменьшению в группе с ИР.

В соответствии с классификацией АТР III [3] в группе лиц с инсулинорезистентностью метаболический синдром (МС) выявлен у 33 женщин и у 15 пациенток без инсулинорезистентности, что достоверно больше ($\chi^2 = 11,82$; $df = 1$; $p = 0,000$).

Таблица 3 — Показатели углеводного и липидного обмена (Me, 25 и 75 процентиля)

Показатели	ИР (n=48)	Без ИР (n=74)	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9 (5,3÷6,32)	5,1 (4,66÷5,88)	< 0,001
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	6,95 (5,7÷8,7)	6,3 (5,0÷7,6)	0,19
Инсулин, мкЕД/мл	15,0 (12,0÷24,38)	5,0 (3,0÷7,57)	< 0,001
Индекс НОМА	4,27 (3,18÷6,47)	1,16 (2,68÷0,68)	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 (5,02÷6,56)	6,1 (5,5÷6,92)	0,096
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 (1,12÷1,7)	1,56 (1,3÷2,0)	0,067
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,11÷2,3)	1,29 (0,96÷2,12)	0,075
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,25 (4,07÷6,11)	5,12 (4,2÷5,89)	0,82
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,77 (0,5÷1,05)	0,59 (0,44÷0,97)	0,075
Коэффициент атерогенности	4,14 (3,34÷5,22)	3,89 (2,96÷4,76)	0,3

Приведенные данные свидетельствуют о значительной распространенности ИР у женщин в климактерическом периоде. Роль абдо-

минального ожирения и его выраженность в развитии ИР, нарушений углеводного и липидного обмена была продемонстрирована ра-

нее [2, 3, 8, 13]. Увеличение ИМТ и ОТ за счет висцеральной жировой ткани признаны клиническими маркерами ИР [2, 3, 5]. Наличие абдоминального ожирения взаимосвязано с сердечно-сосудистой смертностью и развитием инсулинорезистентности [2, 13, 14]. Выявление этого фактора риска на практике крайне просто и не требует высоких затрат. В свою очередь, нарушение чувствительности тканей к инсулину ассоциируется с развитием сахарного диабета типа 2, артериальной гипертензией, поскольку имеется прямая зависимость между уровнем инсулина и величиной артериального давления при ожирении [14].

Нарушение углеводного обмена при ожирении длительное время может протекать скрыто [1, 2, 6]. В подобных ситуациях в поле зрения эндокринолога пациенты попадают лишь при появлении клинически выраженных осложнений сахарного диабета. Для своевременной диагностики нарушений обмена углеводов в программу обследования женщин в КП, имеющих факторы риска их развития, особенно в тех случаях, когда пациентка еще не предъявляет жалоб и показатели теста толерантности к глюкозе остаются нормальными, необходимо включать определение уровня инсулина [2]. Применение наиболее достоверного метода определения инсулина (эугликемического инсулинового клэмп-теста) в широкой клинической практике ограничивается высокой стоимостью и трудоемкостью [2, 10].

Менопауза сопровождается нарушением толерантности к глюкозе (НТГ): с каждым годом после прекращения функции яичников такая вероятность увеличивается на 6 % [15]. Повышение базального уровня инсулина выявляли у 89 % женщин в постменопаузе, а у трети из них находили клинические симптомы ИР или «acantosis nigricans» [7].

При исследовании липидного обмена у женщин в климактерическом периоде выявлена тенденция к снижению ХС ЛПВП в группе с ИР (таблица 2), что является фактором риска развития ИБС, увеличивающегося в 3–5 раз даже у пациенток без нарушений углеводного обмена. Если у женщин без нарушений углеводного обмена возможно использование немедикаментозных методов коррекции липидного обмена, то в группах с нарушением углеводного обмена, исходя из результатов исследований HPS [5] и CARDS, необходимо назначение гиполипидемических средств [8]. Раннее назначение гиполипидемической терапии позволит улучшить прогноз основного заболевания и снизить риск смерти [5]. В программе

реабилитации таких женщин параллельно с гипотензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапией необходимо проводить коррекцию массы тела.

Выводы

1. Инсулинорезистентность и ассоциированные с ней нарушения углеводного и липидного обмена широко распространены у женщин в климактерическом периоде.

2. Для ранней диагностики нарушений углеводного обмена у пациенток в климактерическом периоде с абдоминальным ожирением рационально определение уровня инсулина.

3. Своевременная диагностика нарушений углеводного обмена в климактерическом периоде позволит проводить профилактические мероприятия на раннем этапе заболевания и снизить риск развития осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аметов, А. С. Ожирение — эпидемия XXI века / А. С. Аметов // Тер. архив. — 2002. — № 10. — С. 5–7.
2. Alberti, K. G. The metabolic syndrome / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1415–1428.
3. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. — Geneva: WHO, 2003.
4. Агеева, В. В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных с ожирением / В. В. Агеева, Е. И. Красильникова, И. М. Зубина // Тер. архив. — 2002. — № 10. — С. 12–15.
5. Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey / S. M. Haffner [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006 — Vol. 47, № 4. — P. 358.
6. Балаболкин, М. И. Ожирение, или синдром избыточной массы тела / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнская // Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. — М.: Медицина, 2002. — С. 558–592.
7. Репина, М. А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение / М. А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — № 3. — С. 75–84.
8. Бутрова, С. А. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 10–16.
9. Сметник, В. П. Руководство по климактерию / В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 685 с.
10. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews [et al.] // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412–419.
11. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in (Adult Panel Treatment III) // JAMA. — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.
12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2003. — 321 с.
13. Гинзбург, М. М. Ожирение. Влияние развития метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М. М. Гинзбург, И. М. Крюков. — М.: Медпрактика, 2002. — 127 с.
14. Влияние висцеральной жировой ткани на гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении артериальной гипертензии / И. И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 26–29.
15. Wu, S. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance / S. Wu, P. Chou, S. Tsai // J. Clinical Epidemiol. — 2001. — Vol. 54. — P. 117–120.