

Чувствительность тканей к инсулину, нарушения углеводного и липидного обмена у женщин в климактерическом периоде с впервые выявленной гипергликемией

Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.В. Тагильцева, А.Н. Андреев, О.Ю. Стрюкова¹, М.А. Сведенцова², М.И. Фоминых, А.В. Акимова

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 2

¹ Институт Иммунологии и Физиологии УрО РАН

² ООО «Диагностика 2000», г. Екатеринбург

В связи с широкой распространенностью и обусловленным ими высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранней инвалидизации и преждевременной смертности ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД) признаны ВОЗ неинфекционной эпидемией [19, 23].

При ожирении существенно изменяется не только углеводный, но и липидный обмен, проявляющийся гипертриглицеридемией, низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), являющихся независимыми факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) [11]. Прибавка массы тела отмечается у женщин с началом перименопаузы и особенно выражена в постменопаузе [6, 8, 24]. Постменопауза является инсулинорезистентным состоянием [17], сопровождается базальной гиперинсулинемией, которая также относится к независимым факторам риска ИБС [13].

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

Материал и методы

В кросс-секционное исследование на условиях добровольного информированного согласия было включено 129 жительниц г. Екатеринбурга, обратившихся на специализированный прием по проблемам менопаузы в возрасте от 39 до 70 лет медиана возраст 54,0 года (25-й и 75-й процентиля: 51 ÷ 57 года). Медиана длительности менопаузы составила 4 года (25-й и 75-й процентиля: 2 ÷ 8 лет).

В исследование включались женщины, у которых при скрининговом обследовании выявлено повышение уровня глюкозы натощак < 6,1 ммоль/л в капиллярной крови и < 7,0 ммоль/л в

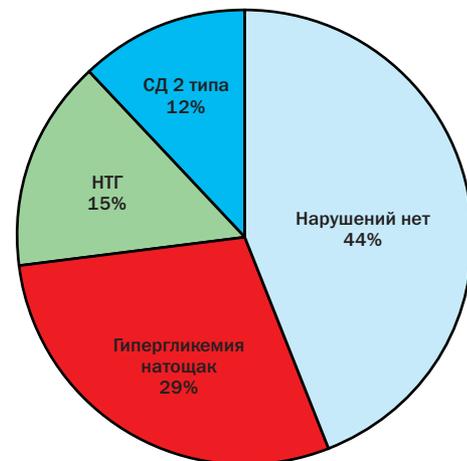


Рис. 1. Частота нарушений углеводного обмена

плазме венозной крови. В исследование не включались пациентки с ранее диагностированным сахарным диабетом 2 типа.

Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста, окружности талии (ОТ), измеренной гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком, окружности бедер (ОБ) с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ) и отношения ОТ/ОБ. 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. Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [7]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психо-эмоциональных симптомов выражали по 4-х

балльной системе (от 0 до 3 баллов). Число баллов в каждой группе суммируют – получают 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 – средней степени тяжести КС, от 31 и более – тяжелой КС. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) [22] в плазме крови определяли иммуноферментным методом на приборе «Anthos 2020», с использованием тест системы «Insulin DSL-10-1600». С целью диагностики нарушений углеводного обмена проводили пероральный двухчасовой глюкозотолерантный тест (ТТГ) с нагрузкой 75 г глюкозы согласно классификации ВОЗ 1999 г. [25].

Для оценки инсулинорезистентности (ИР) использовалась гомеостатическая модель D. Matthews «The Homeostatic Model Assessment-НОМА» индекс НОМА (индекс НОМА = глюкоза x ИРИ / 22,5, ИР при индексе более 2,77) [21]. Также рассчитывали индекс Саго (индекс Саго=глюкоза / ИРИ, ИР диагностируется при значениях индекса менее 0,33) [10]. Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche: ОХС – с помощью тест-системы «Roche Chol-2», ХС ЛПВП – «Roche HDL-C plus 2 gen», ТГ – «Roche». Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле Фридвальда [15]. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14-ти часового голодания.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica for Windows 5.0». После проверки характера распределения для оценки значимости различий использован критерий Манна-Уитни, данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 [3].

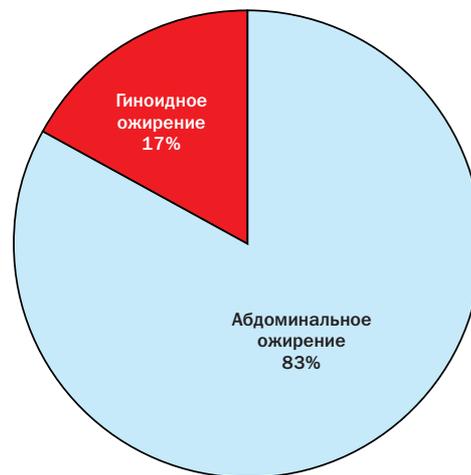


Рис. 2. Частота выявления абдоминального ожирения

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы №6 г. Екатеринбург.

Результаты

В обследованной группе 57 женщин (44%) не имели нарушений углеводного обмена, 37 (29%) выявлено нарушение гликемии натощак, у 19 (15%) – НТГ и 15 (12%) – сахарный диабет 2 типа (Рис. 1).

Из 129 пациенток 84 (65%) страдали ожирением (ИМТ более 30 кг/м²), 36 человек (28%) имели избыток массы тела (ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м²), и только у 9 женщин (7%) ИМТ был ниже 25,0 кг/м². Среди лиц с ожирением и избыточной массой тела 83% имели абдоминальную форму и только 17% – гиноидную (Рис. 2).

Артериальной гипертензией (АГ) страдали 111 женщин (86%).

По результатам определения ИРИ и расчета индекса НОМА (ИРИ \geq 12 мкЕД/мл, индекс НОМА $>$ 2,77) ИР выявлена у 51 пациентки (40%), 78 женщин (60%) без ИР (Табл. 1).

Таблица 1

Антропометрические данные и показатели тяжести климактерического синдрома (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели	ИР (n = 51)	Без ИР (n = 78)	p
Возраст, лет	54 (50÷56)	54 (51÷59)	0,10
Длительность менопаузы, лет	4 (2÷6,5)	4 (2÷8)	0,23
Вес (кг)	82,5 (76,0÷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 = 51)	Без ИР (n = 78)
Отсутствие АО	2	8
Средней степени выраженности АО	3	14
Выраженное АО	46	56

($\chi^2 = 6,324$; df = 2; p = 0,042)

При сравнении двух групп не выявлено значимых различий по возрасту, длительности менопаузы, тяжести клинических проявлений климактерического синдрома (КС), оцененного с помощью ММИ. Группы достоверно различались по весу, ИМТ, ОТ и ОБ. В группе ИР ИМТ ≥ 25 кг/м² выявлен у 14 пациенток, ИМТ ≥ 30 кг/м² у 37, ИМТ < 25 кг/м² в этой группе не выявлено. У женщин без ИР ИМТ < 25 кг/м² у 9 человек, ИМТ ≥ 25 кг/м² у 22 пациенток, ИМТ ≥ 30 кг/м² у 47 женщин. Частота и степень выраженности абдоминального типа ожирения у пациенток с ИР была значимо выше, чем в группе без ИР (Табл. 2).

Показатели углеводного и липидного обмена представлены в таблице 3. При сравнении показателей углеводного обмена группы значимо различались по уровню глюкозы натощак, ИРИ, индексу НОМА и Саго. Хотя по глюкозе через 2 часа после нагрузки 75 г. глюкозы достоверных различий не получено, но имеется четкая тенденция к увеличению показателя в группе с ИР. Группы достоверно различались по частоте нарушений углеводного обмена.

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 [14] 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).

Обсуждение

Приведенные данные свидетельствуют о значительной распространенности ИР у женщин в климактерическом периоде. Роль абдоминального ожирения и его выраженность в развитии ИР, нарушений углеводного и липидного обмена была продемонстрирована ранее [11, 18, 20]. Увеличение ИМТ и ОТ за счет висцеральной жировой ткани признаны клиническими маркерами ИР [1, 20]. Наличие абдоминального ожирения взаимосвязано с сердечно-сосудистой смертностью и развитием инсулинорезистентности [18]. 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 2 типа, артериальной гипертензии, поскольку имеется прямая зависимость между уровнем инсулина и величиной артериального давления при ожирении [2].

Нарушение углеводного обмена при ожирении длительное время может протекать скрыто [4]. 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 ИРИ [9]. Применение наиболее достоверного метода определения ИР (эугликемического инсулинового клэмп-теста) в широкой клинической практике ограничивается высокой стоимостью и трудоемкостью [12].

Менопауза сопровождается нарушением толерантности к глюкозе (НТГ): с каждым годом после

Таблица 3

Показатели углеводного и липидного обмена (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели	ИР (n = 51)	Без ИР (n = 78)	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9 (5,3÷6,32)	5,1 (4,66 ÷5,88)	<0,001
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	6,95 (5,7÷8,7)	6,3 (5,0÷7,6)	0,19
ИРИ (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
Индекс Саго	0,36 (0,21÷0,51)	0,99 (0,67÷0,87)	<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

Таблица 4

Частота нарушений углеводного обмена

Нарушение углеводного обмена	ИР (n = 51)	Без ИР (n = 78)
Без нарушений углеводного обмена	13	44
Нарушение гликемии натощак	15	22
Нарушение толерантности к глюкозе	14	5
Сахарный диабет 2 типа	9	6

$(\chi^2 = 18,53; df = 3, p = 0,000)$

прекращения функции яичников такая вероятность увеличивается на 6% [26]. Повышение базального уровня инсулина выявляли у 89% женщин в постменопаузе, а у трети из них находили клинические симптомы инсулинорезистентности (ИР) или «acantosis nigricans» [8].

При исследовании липидного обмена женщин в климактерическом периоде выявлена тенденция к снижению ХС ЛПВП в группе с ИР (Табл. 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 использова-

ние немедикаментозных методов коррекции липидного обмена, то в группах с нарушением углеводного обмена, исходя из результатов исследований HPS [16] и CARDS, необходимо назначение гиполипидемических средств [5, 6]. Раннее назначение гиполипидемической терапии позволит улучшить прогноз основного заболевания и снизить риск смерти [16]. 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 ИРИ.

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

Литература

- Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности// Тер. арх., 1999.– Т. 71, № 10.– С. 18 – 22.
- Бутрова С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация)// В кн.: «Ожирение» Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа/ Под ред. Акад. РАМН И.И. Дедова. – М., 2000. – 111 с.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ.–М.: Практика, 1998. – 459 с.
- Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диabetологию/ М.: Изд-во "Берг" 1998; 15-8.
- Мельниченко Г.А., Глинкина И.В. Статины в лечении дислипидемии при сахарном диабете 2 типа// Ожирение и метаболизм.- 2005.- Т. 3, № 1.- С. 21-26.
- Репина М.А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение// Журнал акушерства и женских болезней. - 2003. - № 3. - С. 75-84.
- Руководство по климактерию/ Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 685с.
- Шестакова И.Г. Клинические особенности менопаузального метаболического синдрома// Тез. докл. 1-го Российского конгресса по менопаузе. Климактерий. - 2001. - № 3. - С. 18.
- Alberti K.G., Zimmet P.Z. For the WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. Diabet. Med.- 1998.- Vol. 15.- P. 539–553.
- Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man// J. Clin. Endocrinol. Met.- 1991.- Vol. 73.- P. 691-695.
- Dawber T. The Framingham Study. Cambridge: Harvard Univ Press; 1980.
- DeFronzo R.A., Tobin J., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance// Am. J. Physiol., 1979.– Vol. 237. P. 214–223.
- Despres J.P. Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk// Clin. Opin. Lipidol., 1994.- № 5.- P. 274-289.
- 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 Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA.- 2001.- Vol. 285, № 19.- P. 2486–2497.
- Friedwald W.T. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // W.T. Friedwald, R.J. Levy, D.S. Fredrickson // Clin. Chem.- 1972.- Vol. 18.- P. 499-502.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BNF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin 5963 people with diabetes: randomized placebo-controlled trial// Lancet.- 2003.- Vol. 361.- P. 2005-2016.
- Goodland I.E. Crook D., Stevenson F. et al. Insulin resistance syndrome in postmenopausal women with cardiometabolic syndrome// Br. Heart. J.- 1995.- Vol. 74.- P. 47-52.
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome// Diabetes Care.- 2001.- № 24.- P. 683–689.
- Kuczmarski R.J. Flegal K.M., Campbell S.M., Johnson C.L. Increasing prevalence of overweight among US adults// JAMA.- 1994.- Vol. 272.- P. 205-211.
- Lee Z.S., Critchley J.A., Chan J.C. et al. Obesity is the key determinant of cardiovascular risk factors in the Hong Kong Chinese population: cross-sectional clinic-based study// Hong Kong Med. J.- 2000.- Vol. 6, № 1. P. 13–23.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man// Diabetologia.- 1985.- Vol. 28. P. 412–419.
- Olefsky J., Farquhar J.W., Reaven G.M. Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects// Diabetes.- 1973.- № 22.- P. 507–513.
- Seidell J., Flegal K. Assessing obesity: classification and epidemiology// Br. Med. Bull.- 1997.– Vol. 53.– P. 238-252.
- Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome?// Gynecol. Endocrinol. – 1997. – Vol. 11, № 5. P. 341-355.
- WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diab. Care.- 1999.- Vol. 23, № 1. P. S4-S16.
- Wu S., Chou P., Tsai S. et al. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance// J. Clin. Epidemiol.- 2001.- Vol. 54. P. 117-120.