

УДК 618.2/7:612.349:519.24/.27

DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417

Семенюк Л.М., Юзвенко Т.Ю., Ларіна О.В.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Особливості вуглеводного обміну у жінок раннього репродуктивного віку із склерополікістозом яєчників

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(3):236-241. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417

Резюме. Актуальність. Фертильність жінок, особливо з ендокринним гіперандрогенним дисбалансом, заслуговує на особливу увагу, оскільки частота репродуктивних втрат у цій групі сягає майже 67 %. **Мета.** Визначення взаємозв'язку між індексом маси тіла, порушеннями вуглеводного обміну та показником вітаміну D при клінічних симптомах склерополікістозу яєчників (СПКЯ). **Матеріали та методи.** Гормональний аналіз проведено упродовж п'ятого — сьомого днів менструального циклу на підставі визначення у сироватці крові фолікулоstimулюючого, лютеїнізуючого гормонів, тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, дегідроепіандростерону сульфату, дегідротестостерону у 45 жінок із СПКЯ віком 18–25 років. **Результати.** Прослідковано зв'язки вмісту вітаміну D і гормонального забезпечення репродуктивної системи у жінок із СПКЯ, продемонстровано тригерну роль зниження рівня вітаміну D у формуванні гормонального дисбалансу та клінічних гіперандрогенних проявів інсулінорезистентності у жінок із СПКЯ. **Висновки.** Пацієнтки із СПКЯ та недостатнім рівнем вітаміну D, незважаючи на відсутність надмірної маси тіла та ожиріння, мають більш виражені зміни вуглеводного обміну, ніж пацієнтки без СПКЯ.

Ключові слова: склерополікістоз яєчників; інсулінорезистентність; вітамін D

Вступ

Збереження репродуктивного потенціалу нації є стратегічним завданням щодо забезпечення сталого розвитку суспільства [1]. Фертильність жінок, особливо з ендокринним гіперандрогенним дисбалансом, заслуговує на особливу увагу, оскільки частота репродуктивних втрат у цій групі сягає майже 67 % [2].

Гіперандрогенне домінування при склерополікістозі яєчників (СПКЯ) часто супроводжується станом інсулінорезистентності (ІР), порушенням толерантності до глюкози і цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу [3]. Дослідженнями багатьох авторів доведено, що жінки із СПКЯ та підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) мають більш виражену ІР порівняно з жінками з аліментарним ожирінням без СПКЯ [4].

На сьогодні широко дискутується питання впливу дефіциту вітаміну D на формування ожиріння

й ІР у жінок із СПКЯ та гіперандрогенним гормональним дисбалансом [5, 6].

Мета дослідження — визначення взаємозв'язку між ІМТ, порушенням вуглеводного обміну та показником вітаміну D при клінічних симптомах СПКЯ.

Матеріали та методи

Основну клінічну групу сформували 45 жінок із СПКЯ віком 18–25 років. Відбір пацієнок проводили відповідно до критеріїв Роттердамського консенсусу (2003). Група контролю (n = 31) — здорові жінки репродуктивного віку з овуляторним менструальним циклом, без клінічних ознак гіперандрогенного домінування. Обстеження жінок контрольної групи проводилося в плані підготовки до вагітності.

Гормональний аналіз проведено упродовж п'ятого — сьомого днів менструального циклу на підставі визначення в сироватці крові фолікулоstimулюючого, лютеїнізуючого гормонів, тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, дегідроепіандростерону сульфату, дегідротестостерону у 45 жінок із СПКЯ віком 18–25 років.

мулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), дегідротестостерону (ДГТ). Дослідження проведено з використанням імуноферментного методу реагентами фірми «Алкор-Біо». Рівень 17-гидроксипрогестерону (17-ОП) визначали реактивами фірми DRG (Німеччина). Корекцію рівня вітаміну D проводили згідно з міжнародними настановами [7]. Дослідження 25-гидроксивітаміну D (нмоль/л) виконували твердофазним імуноферментним аналізом на приладі Sunrise Тесап (медична лабораторія DILA). Трактуювання результатів: понад 75 нмоль/л — норма, від 75 до 50 нмоль/л — недостатність вітаміну D, нижче 50 нмоль/л — дефіцит. Усім хворим проводили глікозотолерантний тест (ГТТ) з визначенням рівня інсуліну в крові натще та після навантаження глюкозою та вираховували індекси ІР (Саго, НОМА), сонографічне обстеження органів малого таза проводили на п'ятий — сьомий день менструального циклу на апараті Aloka-Hitachi з використанням вагінального датчика із змінною частотою 7 МГц.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм прикладного статистичного аналізу (Statistica for Windows v.6). Проводили оцінку міжгрупових різниць ознак із безперервним розподілом за t-критерієм Стьюдента. Критичний рівень значимості дорівнював 0,05.

Результати

Середній вік жінок основної групи становив $20,3 \pm 1,7$ року, у групі контролю — $20,9 \pm 1,6$ року. За часом настання менархе групи порівняння були репрезентативними: $13,30 \pm 0,34$ року в основній групі та $13,00 \pm 0,23$ року — в контрольній ($p > 0,05$). При оцінюванні анамнезу становлення менструального циклу обстежених жінок із СПКЯ продемонстровано, що порушення менструального циклу з менархе відзначали 40 (88,9 %) респонденток. При

цьому опсоменорея виявилася у 36 (80 %) з них, а менорагії — у 2 (4,4 %); 5 (11,1 %) пацієток мали регулярний менструальний цикл. Кореляційних відмінностей між віком і часом формування порушення менструального циклу не визначалося ($r = 0,14$; $p = 0,051$), що може бути свідченням допубертатного ураження яєчників. Гірсутизм різного ступеня було діагностовано в усіх обстежених жінок основної групи, середній показник гірсутного числа — $9,1 \pm 1,4$ бала.

Маса тіла пацієток із СПКЯ становила $60,20 \pm 2,76$ кг із медіаною $57,3 \pm 3,9$ кг; у групі контролю — $46,51 \pm 1,80$ кг, медіана — $44,6 \pm 2,3$ кг. ІМТ у жінок основної групи дорівнював $21,05 \pm 1,05$ кг/м², у групі контролю — $20,95 \pm 1,48$ кг/м².

Отже, при відмінності за показником ІМТ спостерігалася чітка тенденція до зростання маси тіла жінок із СПКЯ (рис. 1).

Викликав інтерес аналіз показника зросту в обстежених пацієток, при якому відзначено негативний кореляційний зв'язок з індексом НОМА (рис. 2).

Порівняння показника толерантності до глюкози в обстежених пацієток дало можливість встановити у здорових жінок негативний кореляційний зв'язок середньої сили з показником ЛГ ($r = -0,38$) та позитивний — за показником ДГТ рівня естрадіолу. У групі жінок із СПКЯ також встановлено позитивний кореляційний зв'язок між толерантністю до глюкози та індексом НОМА ($r = 0,45$) (рис. 3).

Отже, тільки у пацієток із СПКЯ індекс толерантності до глюкози був вірогідно змінений щодо групи здорових жінок.

Аналіз індексу Саго в обстежених виявився дещо несподіваним, оскільки продемонстрував кореляційні зв'язки: негативний середньої сили між ІМТ та індексом НОМА у хворих із СПКЯ ($r = -0,33$ та $-0,41$ відповідно) та позитивний ($r = 0,33$) — з показником вітаміну D. Щодо групи контролю відзначено один значущий позитивний кореляційний зв'язок між індексом Саго та величиною ДГЕА-С ($r = 0,42$).

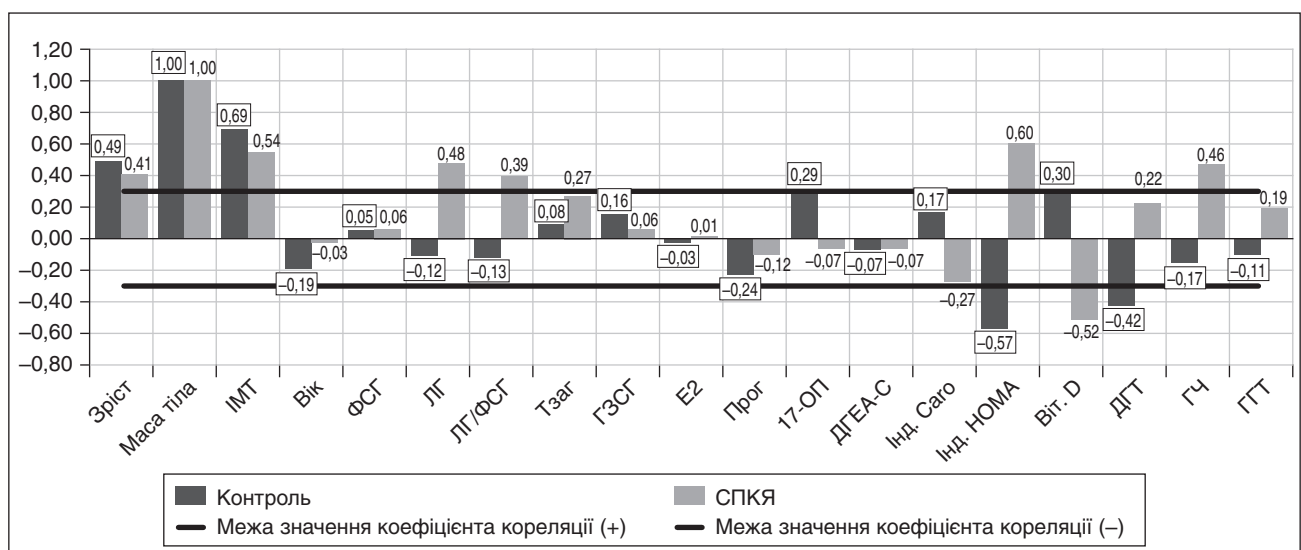


Рисунок 1. Порівняння коефіцієнта кореляції в обстежених жінок за показником маси тіла

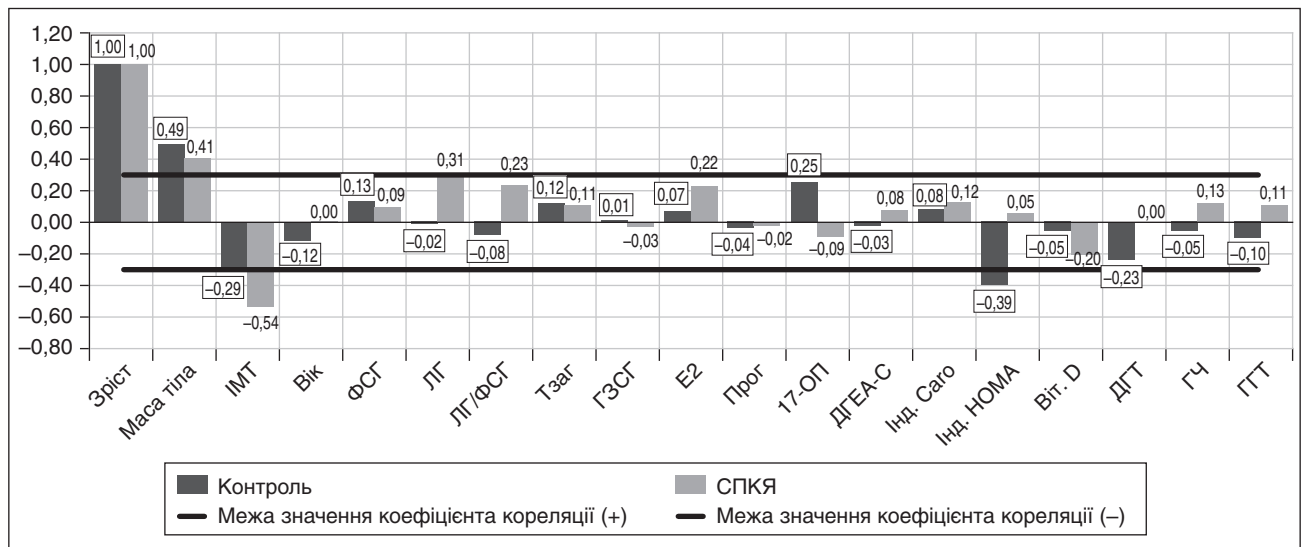


Рисунок 2. Порівняння коефіцієнта кореляції в обстежених жінок за показником зросту

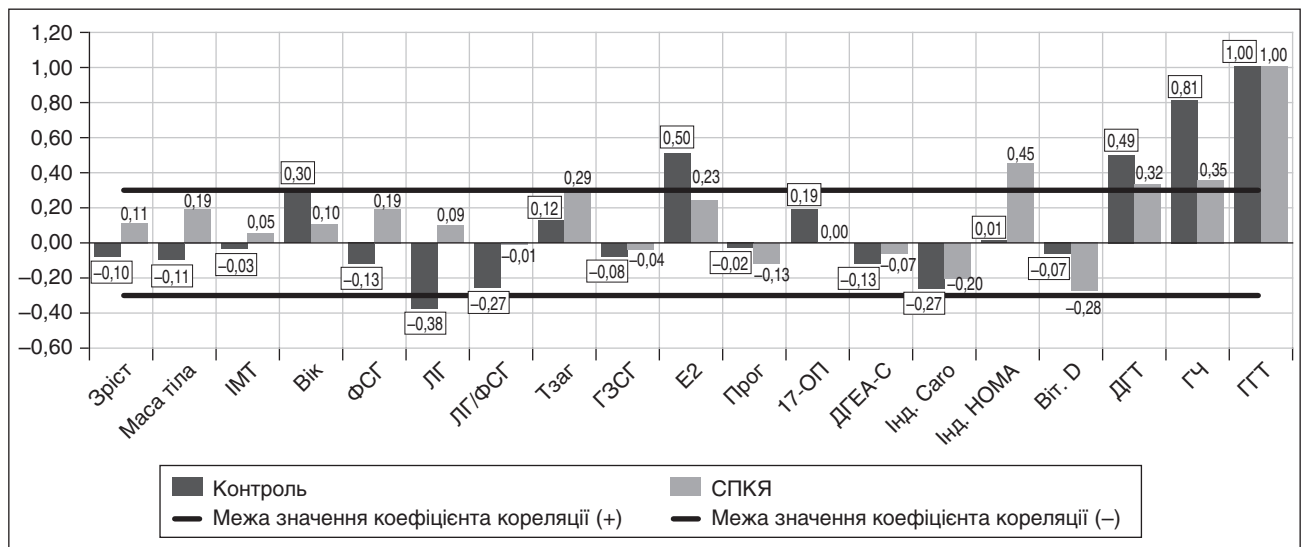


Рисунок 3. Порівняння коефіцієнта кореляції в обстежених жінок за показником глюкозотолерантного тесту

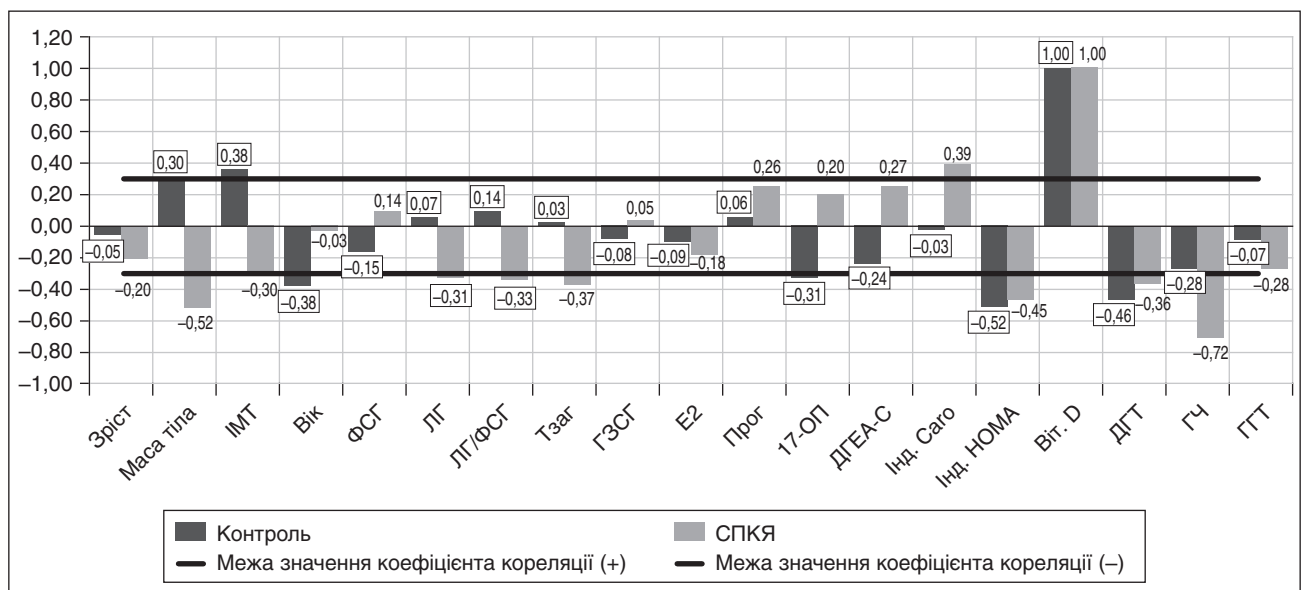


Рисунок 4. Порівняння коефіцієнта кореляції в обстежених жінок за показником вмісту вітаміну D

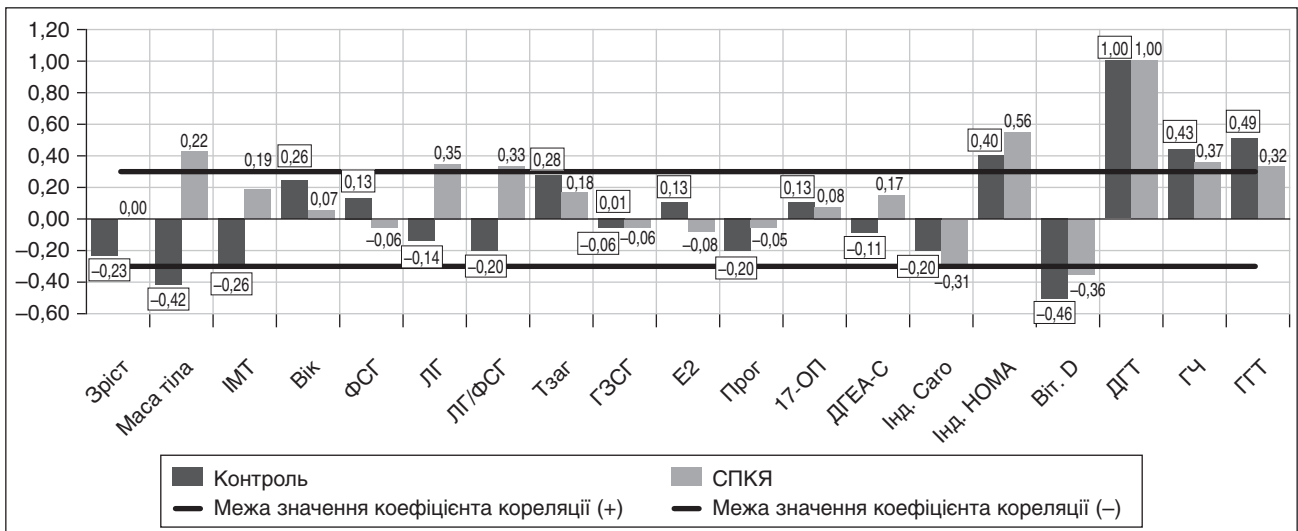


Рисунок 5. Порівняння коефіцієнта кореляції в обстежених жінок за показником ДГТ

Оскільки сьогодні існують протилежні точки зору про зв'язок вмісту вітаміну D із гормональним забезпеченням функціонування репродуктивної системи у жінок, хворих на СПКЯ, ми прослідкували рівень вітаміну D залежно від гормонального забезпечення. Нами встановлено тільки один позитивний середньої сили зв'язок між вмістом вітаміну D та індексом Саго ($r = 0,39$) у жінок із СПКЯ та декілька негативних — із показником маси тіла ($r = -0,52$), індексом НОМА ($r = -0,45$), показником загального тестостерону ($r = -0,37$), ДГТ ($r = -0,36$) і чітко вираженим негативним зв'язком із показником гірсутного числа ($r = -0,72$) (рис. 4).

Кореляційні зв'язки у групі контролю мали такий характер: позитивний зв'язок вмісту вітаміну D та ІМТ ($r = 0,38$), негативний — з віком ($r = -0,38$), індексом НОМА ($r = -0,45$), ДГТ ($r = -0,46$).

Обговорення

На сьогодні опубліковано все більше даних про роль дефіциту вітаміну D у патогенезі не лише патології кісткової системи, а й ожиріння, ЦД, дисліпемії, артеріальної гіпертензії, запалення, аутоімунної та онкологічної патології, порушень репродуктивного здоров'я [8–11]. Традиційна характеристика вітаміну D як гормону, що регулює мінеральний обмін, поповнилася новими даними, які суттєво розширили уяву про його фізіологічну роль. Активні метаболіти вітаміну D регулюють проліферацію та диференціацію клітин, синтез ліпідів, білків, ензимів, гормонів, роботу органів і систем, забезпечують захисту та репродуктивну функції [12].

Традиційно вітамін D зараховують до жиророзчинних вітамінів, але свою дію в організмі він чинить як гормон. Кальцитріол (D-гормон) функціонує двома шляхами: клітинним — через зв'язування з нуклеарними рецепторами вітаміну D і подальшою експресією 229 генів та мембранним — через зв'язування з мембранними рецепторами.

Участь вітаміну D у регуляції репродуктивної функції підтверджується наявністю рецепторів до вітаміну D і вітамін D-гідроксилазних ензимів в яеч-

никах (особливо у гранульозних клітинах), гіпофізі, молочній залозі, а також в ендометрії та плаценті, що підтверджує локальний синтез гормональних метаболітів вітаміну [13–15].

Отримані нами результати порівнянні з даними літератури. Так, підтверджено, що у жінок із СПКЯ, в яких є ознаки метаболічного синдрому та надмірна маса тіла, є дефіцит 25(OH)D [16]. Механізми, що лежать в основі взаємозв'язку низьких рівнів 25(OH)D і ожиріння, не до кінця вивчені. Існує думка, що ожиріння може сприяти зменшенню циркулюючого в крові вітаміну D шляхом затримки його в жировій тканині [17]. У дослідженнях показано, що підвищення рівня 25(OH)D через 24 години після ультрафіолетового опромінення тіла на 57 % нижче в осіб з ожирінням, ніж без такого [18]. Існують докази того, що низькі рівні вітаміну D пов'язані з ожирінням, і навпаки, недостатнє споживання цього вітаміну може бути предиктором ожиріння [19]. У систематичному огляді підтверджено зворотний зв'язок між рівнем вітаміну D у плазмі крові та інсулінорезистентністю у жінок із СПКЯ [14]. Описані механізми геномної стимуляції мРНК-рецептора інсуліну за допомогою сигналізації рецептора до вітаміну D можуть частково пояснити зв'язок карбогідратного обміну з метаболізмом вітаміну D [20].

Ряд публікацій свідчить про зв'язок між дефіцитом вітаміну D і рівнями тестостерону, дегідроепіандростерону сульфатом і глобуліном, що зв'язує статеві гормони. Описана позитивна кореляція між рівнем останнього та 25(OH)D у плазмі крові, а також негативна — між вітаміном D і гірсутним числом, причому показники залишалися статистично значущими після поправки на ІМТ [15]. Зважаючи на овуляторну дисфункцію при СПКЯ, фахівці продовжують вивчення гомеостазу кальцію в патогенезі ановуляції при цій патології. У клінічних дослідженнях за участю жінок із безпліддям на тлі СПКЯ показано, що лікування метформіном у поєднанні з кальцієм і вітаміном D сприяє збільшенню кількості домінуючих фолікулів порівняно із застосуванням метформіну та плацебо [14].

Оскільки показник ДГТ впливає на показник гірсутного числа та його зростання є зрозумілим для групи пацієнок із СПКЯ, то негативний зв'язок із вітаміном D у групі контролю викликав надзвичайний інтерес. Ми прослідкували його зв'язок з іншими показниками в обстежених жінок. Для групи контролю відзначені позитивні кореляційні зв'язки між індексом НОМА, показниками ГТТ і гірсутним числом ($r = 0,40$, $r = 0,49$, $r = 0,43$) та негативний між вітаміном D і масою тіла ($r = -0,46$, $r = -0,42$).

У пацієнок із СПКЯ встановлено позитивний кореляційний зв'язок між ЛГ, ЛГ/ФСГ, індексом НОМА, гірсутним числом, показниками ГТТ ($r = 0,35$, $r = 0,33$, $r = 0,56$, $r = 0,37$, $r = 0,32$ відповідно) та негативний — з показником вмісту вітаміну D.

Висновки

Пацієнтки із СПКЯ та недостатнім рівнем вітаміну D, незважаючи на відсутність надмірної маси тіла та ожиріння, мають більш виражені зміни вуглеводного обміну, ніж пацієнтки без СПКЯ.

Показник маси тіла є досить вагомим для формування порушень вуглеводного обміну у подальшому, тому підлягає контролю при плануванні вагітності в усіх жінок.

Зниження рівня вітаміну D можна розглядати як тригер у формуванні гормональних дисбалансів із гіперандрогенним домінуванням у жінок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

- Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013 Jul 16;11:66. doi: 10.1186/1477-7827-11-66.
- Semenyuk LM, Yarotsky ME, Likhachov VK, Dobrovolska LM. Changes in hormonal and immunological regulation as a predictor of miscarriage in women with hyperandrogenism. *Visnyk problem biologii i medytsyny.* 2015;4(1):135-138. (in Ukrainian).
- Celik C, Tasdemir N, Abali R, Bastu E, Yilmaz M. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil Steril.* 2014 Apr;101(4):1123-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.050.
- Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 29;11:CD003053. doi: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
- He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015 Jun 8;7(6):4555-77. doi: 10.3390/nu7064555.
- Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Sep;77(3):343-50. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04434.x.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Wild RA1, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):1073-9.e1-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.027.
- Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Sep;77(3):343-50. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04434.x.
- de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011 Jul-Aug;17(4):495-500. doi: 10.1093/humupd/dmr001.
- Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc.* 2013 Feb;72(1):89-97. doi: 10.1017/S0029665112002765.
- Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1422-8. doi: 10.2337/dc12-0962.
- Verdoia M, Schaffer A, Sartori C, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2014 Jul;44(7):634-42. doi: 10.1111/eci.12281.
- Krull-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 23;169(6):853-65. doi: 10.1530/EJE-13-0617.
- Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009 Oct;161(4):575-82. doi: 10.1530/EJE-09-0432.
- Hassan NE, El-Orabi HA, Eid YM, Mohammed NR. Effect of 25-hydroxyvitamin D on metabolic parameters and insulin resistance in patients with polycystic ovarian syndrome. *Middle East Fertil Soc J.* 2012;17(3):176-180. doi: 10.1016/j.mefs.2012.04.005.
- Nestler JE, Reilly ER, Cheang KI, Bachmann LM, Downs RW Jr. A pilot study: Effects of decreasing serum insulin with diazoxide on vitamin D levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2012;123:209-19; discussion 219-20.
- Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2011 Oct;60(10):1475-81. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.002.
- Tsakova AD, Gateva AT, Kamenov ZA. 25(OH) vitamin D levels in premenopausal women with polycystic ovary syndrome and/or obesity. *Int J Vitam Nutr Res.* 2012 Dec;82(6):399-404. doi: 10.1024/0300-9831/a000137.
- Güdücü N, Görmüş U, Kutay SS, Kavak ZN, Dündar I. 25-hydroxyvitamin D levels are related to hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Aug;30(8):557-60. doi: 10.3109/09513590.2014.910189.

Отримано 30.03.2018 ■

Семенюк Л.Н., Юзвенко Т.Ю., Ларина О.В.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

Особенности углеводного обмена у женщин раннего репродуктивного возраста со склерополикистозом яичников

Резюме. Актуальность. Фертильность женщин, особенно с эндокринным гиперандрогенным дисбалансом, заслуживает особого внимания, поскольку частота репродуктивных потерь в этой группе достигает почти 67%. **Цель.** Определение взаимосвязи между индексом массы тела, нарушениями углеводного обмена и показателем витамина D при клинических симптомах склерополикистоза яичников (СПКЯ). **Материалы и методы.** Гормональный анализ проведен на протяжении пятого — седьмого дней менструального цикла на основании определения в сыворотке крови фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, дегидроэпиандростерона сульфата, де-

гидротестостерона у 45 женщин с СПКЯ в возрасте 18–25 лет. **Результаты.** Установлена взаимосвязь содержания витамина D и гормонального обеспечения репродуктивной системы у женщин с СПКЯ, продемонстрирована триггерная роль снижения уровня витамина D в формировании гормонального дисбаланса и клинических гиперандрогенных проявлений инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ. **Выводы.** Пациентки с СПКЯ и недостаточным уровнем витамина D, несмотря на отсутствие избыточной массы тела и ожирения, имеют более выраженные изменения углеводного обмена, чем пациентки без СПКЯ. **Ключевые слова:** склерополикистоз яичников; инсулинорезистентность; витамин D

L.M. Semeniuk, T.Yu. Yuzvenko, O.V. Larina

Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Features of carbohydrate metabolism in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome

Abstract. Background. Fertility of women, especially with an endocrine hyperandrogenic imbalance, requires special attention, as incidence of reproductive losses in this group reaches almost 67%. The objective is to determine the correlation between body mass index, violations of carbohydrate metabolism and vitamin D level in clinical symptoms of polycystic ovary syndrome (PCOS). **Materials and methods.** Hormonal analysis is conducted during days 5–7 of menstrual cycle by evaluating serum levels of follicle-stimulating and luteinizing hormones, testosterone, sex hormone-binding globulin, dehydroepiandrosterone sulfate, dehydrotestosterone in 45 women with PCOS aged 18–25

years. **Results.** The relationship between vitamin D content and hormonal maintenance of the reproductive system in women with PCOS has been traced; a trigger role of reducing the level of vitamin D has been shown in the formation of hormonal imbalance and clinical hyperandrogenic manifestations of insulin resistance in women with PCOS. **Conclusions.** Patients with PCOS and insufficient level of vitamin D, despite the absence of excessive body weight and obesity, have more significant changes in carbohydrate metabolism than patients without PCOS. **Keywords:** polycystic ovary syndrome; insulin resistance; vitamin D