

УДК618.1-089.87-06:616.379-008.331.1

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В СОСТОЯНИИ ПОСТОВАРИОЭКТОМИИ

Покуль Л.В.

*Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер,
отделение № 10, Краснодар, Россия*

В статье постовариоэктомический синдром рассматривается как предиктор метаболического синдрома у женщин различных возрастных групп. На результатах анализа разнообразного клинико-диагностического материала показано, что женщин с постовариоэктомическим синдромом в возрасте после 40 лет достоверно чаще наблюдаются метаболические нарушения.

Ключевые слова: постовариоэктомический синдром, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

Одномоментное прекращение секреции стероидных половых гормонов приводит к изменениям в работе центрального звена - гипоталамо-гипофизарной системы, к повышению выработки адреналина, норадреналина, АКТГ, вазопрессина – стимулирует высвобождение жирных кислот из жировой ткани и повышение их концентрации в плазме крови [3,6,7]. Элиминация эстрогенов снижает выработку глобулина связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к росту концентраций свободного тестостерона, относительной гиперандрогении и вносит определенный вклад в формирование висцерального ожирения. Однако имеется еще важный механизм влияния половых гормонов на жировую ткань: прямая регуляция активности липопротеинлипазы - главного фермента в контроле накопления триглицеридов в адипоцитах. В состоянии резкой гипоестрогении активность липопротеинлипазы резко снижается и адипоциты бедренно-ягодичной области уменьшаются в размерах, то есть происходит перераспределение жира. И наконец, в накопленной жировой ткани происходят процессы ароматизации половых гормонов (андрогенов в эстрогены) и их секреция [6,7].

Цель исследования

Изучить особенности липидного и углеводного обмена у женщин репродуктивного возраста в состоянии тотальной овариоэктомии, отягощенных раком тела и шейки матки.

Методика исследования

На базе Клинического онкологического диспансера гор. Краснодара обследовано 140 женщин репродуктивного возраста в состоянии постовариоэктомии. В основную группу I подгруппу «а» (n=31) вошли пациентки с раком тела и шейки матки, после проведенного хирургического лечения; в I группу «в» подгруппу (n=27) – после комбинированных методов лечения (операция + сочетанная лучевая терапия). И в I «с» подгруппу вошли женщины в анамнезе которых проведено только сочетанное лучевое лечение blastom тела и шейки матки. Контрольную группу II (n=53) составили женщины с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий, прооперированные в объеме простой экстирпации матки (n= 53). Критериями включения явились: женщины репродуктивного возраста, пролеченные специальными методами лечения (операция, сочетанная лучевая терапия/СЛТ, полихимиотерапия/ПХТ) с диагнозом рак тела или шейки матки в состоянии тотальной

овариоэктомии от 3 мес до 1 года. Критерии исключения из исследования: применение стероидных половых гормонов, анорексигенных средств, наличие онкопатологии другой локализации, врожденные заболевания печени и обмена веществ.

Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²). Выраженность висцерального ожирения определяли косвенно по величине окружности талии (ОТ) и коэффициент-окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). При величине окружности талии ≥ 90 см устанавливали висцеральное ожирение. Коэффициент $ОТ/ОБ > 0,85$ рассматривали как признак абдоминального ожирения [4]. Показатели углеводного обмена оценивались по показателям концентрации глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови. Нормальными показателями считали 6-24 мкЕ/мл. Для определения наличия и степени выраженности инсулинорезистентности применялись методики: определение коэффициента инсулинорезистентности по F.Caro [5], который является отношением отношения глюкозы (в ммоль/л) натощак к базальной концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ). Количественным критерием при измерении концентрации глюкозы в ммоль/л в крови являлся индекс 0,33 (критерием наличия инсулинорезистентности/ИР при подсчете глюкозы крови в (мг/дл) считается значение индекса 6,0). M.N. Duncan установил, что степень выраженности инсулинорезистентности более четко характеризует другой не менее простой индекс (Индекс НОМА-IR Homeostasis Model Assessment - НОМА

модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности), который вычисляют по следующей формуле: Индекс инсулинорезистентности = гликемия натощак (моль/л) / х базальный уровень ИРИ (мкЕд/мл) / 22,5. Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше ИР [5]. Для оценки состояния липидного обмена в сыворотке крови определяли уровня общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов. Исследование крови проведено на базе биохимической лаборатории ККОД на аппарате «SYNCHRON CX9» Исследование гонадотропных, половых стероидных гормонов и инсулина проведены иммунофлюоресцентным методом на аппарате «Integra», «Ebot» США. Статистическая обработка и архивация полученных результатов выполнены с использованием программы STATISTICA 6,0 и Excel.

Результаты исследования

Возраст больных соответствовал репродуктивному. Выявлено, что средний возраст пациенток основной группы достоверно ниже среднего возраста женщин, составивших контрольную группу (при $t=12,04$ $p<0,001$). Средний возраст пациенток основной группы I (I «а», I «в», I «с» подгрупп) составил $35,87 \pm 0,867$ при $n=87$ чел.

Не установлены достоверные различия между группами по параметру индекса массы тела, гонадотропных и половых стероидных гормонов. В среднем ИМТ находился в обеих выборках в диапазоне $27,43 \pm 0,945$ ($\sigma=9,29$) (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели гонадотропных, половых гормонов и ИМТ у женщин с постовариоэктомическим синдромом

Группы	ФСГ, мМЕ/мл,	ЛГ мМЕ/мл,	Эстрадиол, пмоль/л,	Прогестерон, нмоль/л,
I группа	(M±m)	(M±m)	(M±m)	(M±m)
«а» н/группа	77,3±5,53*	41,6±2,93*	38,77±7,45*	1,15±,15**
«в» н/группа	74,8±5,81	38,07±2,78	45,59±8,2*	2,10±,54
«с» н/группа	72,53±6,33*	34,71±2,7*	33,83±6,6**	2,78±,63
II группа	75,7±4,51	37,72±2,04	40,38±5,34	2,14±,35

Примечание: (t критерий Стьюдента):* в сравнении показателей по группе II и группам Ia, Ib, Ic $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Высокая дисперсионность показателя эстрадиола в подгруппах I«а», I«б», I«с» и группы II обусловлена наличием значительных долей пациентов с высокими значениями эстрадиола: в подгруппе I «а» таких пациентов выявлено 6 чел (19,3%) в подгруппе I «в» - 5 чел (18,5%), подгруппе I «с» - 3 чел (10,3%), в группе II - 11 чел 20,8%. У остальной части женщин «а» подгруппы (n=26 чел) среднее значение показателя эстрадиола находилось в пределах 24,6 пмоль/л ($\sigma=12,57$), «в» подгруппы в интервале 26,64 пмоль/л ($\sigma=11,83$) «с» подгруппы – 22,77 пмоль/л ($\sigma=10,40$) и II группы - 22,83 пмоль/л ($\sigma=11,07$). Корреляционный анализ во всех исследованных группах выявил достоверную отрицательную корреляционную связь между высокими показателями ЛГ и ФСГ и низкими показателями стероидных половых гормонов (уровень достоверности в пределах 95-99%). Корреляционный анализ показателей индекса массы тела и окружности талии у женщин всех исследуемых групп демонстрирует высокую достоверную положительную корреляцию: подгруппа I «а» $r=0,761$, ($p<0,001$); подгруппа I «в» $r=0,908$, ($p<0,001$); подгруппа I «с» $r=0,848$, ($p<0,001$); группа II $r=0,789$, ($p<0,001$); что согласуется с данными литературы [1, 3, 4, 5, 8]. Полученные результаты показателей липидного спектра крови, глюкозы крови и ИМТ позволили также провести корреляционный анализ с использованием t критерия Стьюдента между объемом талии\триглицеридами; триглицеридами\ХС-ЛПНП; ХС-ЛПНП\холестерином. Обнаружено наличие достоверно высокой прямой корреляционной зависимости во всех группах и подгруппах (при $t=4,36$ $r=0,822$; при $t=4,02$ $r=0,759$; при $t=4,96$ $r=0,935$ $0,05 < p < 0,01$) соответственно во всех группах и подгруппах. Отрицательная корреляционная связь обнаружена между ИМТ\ХС-ЛПВП ($t=2,04$, $r=-0,385$, $p<0,05$).

Индекс CARO в подгруппе I «а» выражен средним показателем 0,383 ($\sigma=0,24$), при этом у женщин с выраженным ожирением ($31<\text{ИМТ}<123$; $n=16$ чел.) этот показатель достоверно ниже средне группового (при $t=2,57$ $p<0,02$): $0,27\pm0,01$. Аналогично выглядит индекс НОМО: при среднем по-

казателе 11,57 ($\sigma=6,14$), в этой части подгруппы он составил $16,81\pm1,54$, что также статистически различно (при $t=2,5$ $p<0,02$). Индекс НОМО в подгруппе I «а» в среднем составил 11,57 ($\sigma=7,57$), но у женщин у тех же женщин с ИМТ, значительно превышающим норму, индекс НОМО находился пределах 16,81 ($\sigma=6,14$). Приведенные результаты свидетельствовали (при сочетании не менее двух признаков) о наличии в когорте пациентов ($n=16$) подгруппы I «а» инсулинорезистентности и риска развития сахарного диабета 2 типа (табл. 2). Интересным, на наш взгляд, являются полученные результаты индексов CARO и НОМО у пациенток подгрупп I«в» и I«с» исследовательской группы I. В данных подгруппах изменения липидного спектра крови и следовательно наличие метаболического синдрома зарегистрировано только у 11 человек («в» $n=6$; «с» $n=5$). Индекс CARO в подгруппе I «в» находился на уровне 0,473 ($\sigma=0,26$) и НОМО в пределах 7,07 ($\sigma=7,37$). Аналогичные показатели в подвыборке у женщин с ожирением 3 ст ($n=6$) обнаруживали следующие: индекс CARO соответствовал 0,252 ($\sigma=0,028$), индекс НОМО в пределах 19,83 ($\sigma=4,03$). Показатели подгруппы «с» продемонстрировали также отсутствие тяжелых метаболических сдвигов. Индекс CARO в целом в подгруппе имел значения 0,44 ($\sigma=0,45$) при $n=29$, тогда как у 5 женщин зарегистрирован показатель ИМТ превышающий 24, но не выходящий за пределы 26. Индекс CARO у этих женщин определялся в границах 0,34 ($\sigma=0,37$). Индекс НОМО имел значения 9,83 ($\sigma=3,30$). Приведенные по данным подгруппам основной группы I показатели инсулинорезистентности наглядно продемонстрировали отсутствие в подгруппах большого числа пациенток склонных к развитию метаболического синдрома. Однако, в подвыборках каждой из подгрупп индексы CARO, НОМО, концентрация ТГ, ХС-ЛПВП, холестерина находились в пределах соответствующих развитию метаболического синдрома. Значения индексов CARO и НОМО контрольной группы II ($n=53$), так же как и ИМТ достоверно отличались от аналогичных показателей подгрупп I «в» и I «с» основной группы I (см. табл. 2-3). В

данной группе зарегистрировано значительно большее количество женщин с ожирением II - IVст (n=27). Следовательно, индексы инсулинорезистентности находились на уровнях превышающих референсные. Индекс CARO в группе опреде-

лялся на уровне 0,292 ($\sigma=0,170$). Индекс НОМО имел значения 8,320($\sigma=0,747$). Полученные результаты дают основание говорить о наличии у 51% пациентов (n=27) метаболического синдрома с возможным исходом в сахарный диабет 2 типа.

Таблица 2.

Показатели инсулинорезистентности во всех исследуемых группах

Группы	Индекс CARO, (M $\pm$ m)	Индекс НОМО, (M $\pm$ m)	Инсулин натощак, мкЕД/мл (M $\pm$ m)
I «а» подгруппа	0,383 $\pm$ 0,043*	11,57 $\pm$ 1,36*	27,55 $\pm$ 2,39*
I «в» подгруппа	0,473 $\pm$ 0,05*	7,07 $\pm$ 1,42*	19,61 $\pm$ 2,6*
I «с» подгруппа	0,441 $\pm$ 0,05*	4,66 $\pm$ 0,59*	18,2 $\pm$ 1,65*
Группа II	0,279 $\pm$ 0,05*	12,23 $\pm$ 1,53*	26,82 $\pm$ 1,52*

* Примечание: Статистически достоверные различия при $p<0,05$, t критерий Стьюдента между показателями подгрупп «в» и «с» с группой II; подгрупп I между собой

Обсуждение

Остро наступающий дефицит половых гормонов вызывает состояние дезадаптации во всей нейроэндокринной системе женщины, что проявляется многогранной симптоматикой, свидетельствующей о вовлечении в патологический процесс практически всех систем, сопряженных с репродуктивной. Пациентки предъявляли жалобы на стремительное увеличение массы тела в течение 6ти месяцев после выключения функции яичников. Изменение структуры тела (накопление жира преимущественно в области передней брюшной стенки) встречалось в 1,9 раза чаще у женщин контрольной группы, в 1,2 раза чаще в подгруппе I « а » основной группы, по сравнению с подгруппами I «в» и I «с». Тесная связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью, гормональными и метаболическими нарушениями, являющимися факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа, подтверждена многими авторами [1,1,4]. При анализе липидного спектра сыворотки крови женщин с постовариоэктомическим синдромом было установлено увеличение числа атерогенных фракций (триглицериды, ХС-ЛПНП). Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах запускает каскад метаболических реакций, приводящих к повышению содержания триглицеридов и ХС-ЛПНП, а также снижению ХС-ЛПВП

[8]. У пациенток с тотальной овариоэктомией и медикаментозной супрессией яичников при нормальной массе тела сохраняется повышение уровня атерогенных фракций ТГ,ХС-ЛПНП,ХС и низкое содержание ЛПВП. Нами было установлено, что у оперированных и пролеченных комбинированными методами (СЛГ, ПХТ) женщин репродуктивного возраста развитие дислипидемий наблюдалось реже, чем в контрольной группе пациенток у которых возраст приближался к перименопаузальному. В основной группе подгруппах I «в» и I «с» таких пациенток было 11 чел (19%), в контрольной группе число женщин с ожирением различной степени выраженности достигло 27 чел (50,9%) $p<0,01$. Однако, стоит отметить, что в подгруппе I «а» нами также выявлены пациенты с метаболическими нарушениями (n=16). По нашему мнению данные различия частоты МС между группами связаны с одной стороны с возрастом женщин ($35,87\pm0,867$ ($\sigma=5,10$)) в основной группе, с другой стороны – с агрессивным отрицательным влиянием на процессы метаболизма липидов сочетанных лучевых и полихимиотерапевтических методов, при проведении которых у пациентов превалирует катаболизм всех липидных фракций, что в свою очередь становится причиной снижения массы тела у части пациентов. Рак женской половой сферы – наиболее частая причина

смерти женщин в современном обществе [2]. Стратегией врачей гинекологов и онкологов являются: продление жизни женщины и сохранения ее на высоком уровне качества. Развивающийся вследствие хирургической или медикаментозной менопаузы постовариоэктоимический синдром занимает особое место среди гипоестрогенных состояний женщины, патогенетически отличающаяся от возрастной менопаузы [6].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. -Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника).- СПб., 2005.-440с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Ленинград, 1989.- 464 с.

3. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение - ключевое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм.- 2004.- № 1. - С.3-9.

4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение: Этиология, патогенез, клинические аспекты.- М., 2004.- С. 216–232.

5. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН. - М.: МЕД - пресс-информ, 2007.- 224с.

6. Сметник В.П. Медицина Климактерия.- М., 2006.- 848с.

7. Юренева С. В. Синдром постовариэктомии // *Materia Medica*.- 1999. -№ 2 (22). - С. 3-10.

8. Ryan A. S., Nicklas B. J., Berman D. M. Hormone replacement therapy, insulin sensitivity, and abdominal obesity in postmenopausal women // *Diabetes. Care*.- 2002. -Vol. 25., № 1.- P. 127-133.

CLINICAL DIAGNOSTICS INSULIN RESISTANCE AND COMPONENTS OF A METABOLIC SYNDROME AT ONCOLOGIC PATIENTS IN A POSTOVARIECTOMY STATE

Pokul L.V.

The doctor of gynecologist-oncologist, Hospital of Clinical Oncology by Krasnodar, department №10, Krasnodar, Russia

In this article the postovarioectomic syndrome is regarded as prediction of metabolic syndrome in women of different age groups. With various clinicodiagnostic analyses it has been estimated that in women with postovarioectomic syndrome over 40 metabolic disturbances are observed more frequently.

Keywords: postovarioectomic syndrome, metabolic syndrome, insulinorestants.