

Акушерство і гінекологія

УДК: 618:616.379-008.64+616-008.6

ВИВЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ
У ЖІНОК З ОБТЯЖЕНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ АНАМНЕЗОМ**Мельник А.А.***Вінницький медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна*

ІнсуліноРезистентність (ІР) – стан недостатньої біологічної відповіді клітин організму на дію інсуліну, що призводить до подальшого порушення вуглеводного обміну та підвищення вмісту глюкози в крові. Раннє виявлення факторів ризику ІР покращує прогнозування та профілактику важкого метаболічного синдрому, збереження та відновлення репродуктивного потенціалу жінки, стає фундаментом здоров'я майбутнього покоління. Метою дослідження було вивчення впливу потенційних факторів ризику на розвиток ІР. Було обстежено та опитано за власною анкетой 82 жінки раннього репродуктивного віку, які підписали інформовану згоду на дослідження. Визначені антропометричні показники та лабораторні дані (у тому числі вмісту у плазмі інсуліну, проведення глюкозотолерантного тесту), розраховані індекси гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну (НОМА-ІР) та Матсуда. За результатами дослідження, відповідно до показників Relative Risk (RR, пов'язаних ризиків) та Odds Ratio (OR, співвідношення шансів), ми вважаємо потенційними факторами розвитку: шкідливі звички (тютюнопаління та зловживання алкоголем) (RR=1,299; p=0,00321), обтяжений спадковий анамнез щодо есенціальної артеріальної гіпертензії, перенесених інфарктів та інсультів (RR=1,313; p=0,0041), цукрового діабету (RR=1,340; p=0,0038), ожиріння (RR=1,641; p=0,0043), захворювань щитовидної залози з її гіпо- та гіперфункцією (RR=1,565; p=0,00284), наднирників (синдром Іценка-Кушинга, недостатність кори надниркових залоз) (RR=1,348; p=0,0025). Проявами ІР слід вважати висипи на шкірі (OR=3,542; p=0,0033) та ріст небажаного волосся (OR=3,670; p=0,0029).

Ключові слова: надлишкова маса тіла, ожиріння, метаболічний синдром, мікробіом піхви, овуляція, безпліддя.



Цитуйте українською: Мельник АА. Вивчення факторів ризику інсулінорезистентності у жінок з обтяженим метаболічним анамнезом. Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(3):6с. In press.
<https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.mel>

Cite in English: Melnyk AA. Study of risk factors for insulin resistance in women with a burdened metabolic history. Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(3):6p. In press.
<https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.mel> [in Ukrainian].

Вступ

ІнсуліноРезистентність (ІР) – патологічний стан, при якому клітини не відповідають на певну концентрацію інсуліну, що призводить до порушення захоплення та утилізації глюкози. ІР спричиняє Цукровий Діабет (ЦД) II типу, синдром полікістозних яєчників [1], знижує фертильність (є причиною безпліддя), дисбактеріозу статевих шляхів [2; 3]. Патогенез цих процесів недостатньо вивчений.

Метою дослідження було вивчення впливу потенційних факторів ризику на розвиток інсулінорезистентності.

Матеріали та методи

Обстежено та опитано за власною анкетною 82 жінки раннього репродуктивного віку (20–24 роки). Визначені антропометричні дані (зріст, вага, окружність талії, підрахований індекс маси тіла) та лабораторні показники (у тому числі вміст у плазмі інсуліну, глюкозотолерантного тесту за стандартними методиками). Також обраховані індекси: НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну) та Матсуда. Індекс НОМА-ІР обраховується за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{ІН} \times \text{ГН}) / 22,5 \quad (1),$$

де ІН – інсулін натще (мкОд/мл),
ГН – глюкоза натще (ммоль/л).

Обидва показники (інсулін натще та глюкоза натще) оцінюють після 8–12 годин голодування. У нашому дослідженні ми розцінювали показники НОМА-ІР до 1,4 як норму, що свідчить про синтез інсуліну в достатній кількості та про збереження чутливості тканин до інсуліну; 1,4–2,9 як ранню ІР; показник більше 2,9 – як ІР, за рекомендаціями [4].

Індекс Матсуда (ІМ) – індекс чутливості всього тіла до інсуліну, який відображає зведену оцінку п'яти вимірювань

через 0, 30, 60, 90 та 120 хвилин, та обраховується за формулою:

$$\text{ІМ} = 1000 / \sqrt{G_0 \times I_0 \times G_m \times I_m} \quad (2),$$

де G_0 – глюкоза натще (ммоль/л);
 I_0 – інсулін плазми натще (мкОд/мл);
 G_m – середній показник глюкози при Оральному Глюкозо-Толерантному Тесті (ОГТТ);
 I_m – середній показник інсуліну при ОГТТ.

Оцінка результатів проведена за методикою авторів індексу Matthews D.R. & Turner R.C. (1985) [5].

Додатково вивчені звички та спосіб життя обстежених шляхом анкетування. Відповідно до проведеного аналізу літературних джерел ми визначили можливі фактори ризику прихованої ІР: шкідливі звички (куріння звичайних та електронних цигарок, незалежно від кількості, регулярне зловживання алкоголем, тобто вживання 30 г абсолютного алкоголю на день або 80 г на тиждень). Також ми оцінювали ризики обтяженого спадкового анамнезу щодо есенціальної артеріальної гіпертензії, перенесених інфарктів та інсультів, цукрового діабету, ожиріння, захворювань щитовидної залози з її гіпо- та гіперфункцією, наднирників (синдром Іценка-Кушинга, недостатність кори надниркових залоз), дитячих інфекцій (кір, краснуха, вітряна віспа, кашлюк), сильних алергійних реакцій (набряк Квінке, анафілактичний шок), проблем зі сном (безсоння, нічні пробудження 2 та більше разів), харчової звички надмірного споживання (більше 5 г на день) солі, обтяженого перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, болючим менструальним циклом. Був вивчений можливий зв'язок проблеми із шкірою (поодинокі висипи, відмінні від акне) та надмірного оволосіння. Останнє було оцінено за шкалою

Ферімана-Галвея, за якою оволодіння вивчають у 9 найбільш андрогенчутливих ділянках тіла (верхня губа, підборіддя, грудна клітка, живіт, спина, сідниці, внутрішні поверхні стегон) за шкалою від 0 балів (оволодіння відсутнє) до 4 балів (найбільш виражений ріст волосся). Сума балів (гірсутнє число) в нормі має складати 14 балів та менше.

Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Отримано дозвіл на проведення дослідження комісією з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 9 від 25.10.2021).

Робота здійснена в межах науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Встановлення сучасних аспектів збереження та відновлення здоров'я жінок різних вікових груп» (державний реєстраційний номер 0121U109714).

Статистичні обрахунки здійснені в open source calculator (безкоштовному калькуляторі) TwobyTwo, version 3 (OpenEpi). Був обрахований критерій узгодження Пірсона (χ^2) [6] та ризику ІР: співвідношення шансів (OR, співвідношення шансів), експонований ризик (RE, Risk in Exposed) та відносний ризик (RR, Relative Risk). Останній є відношенням ризику в експонованій групі до ризику в неекспонованій групі. Також був визначений 95 % довірчий інтервал (ДІ, далі – CI, Confidence Interval).

Результати

Загальна схильність до ризику прихованої ІР була визначена на рівні RE=71,43 % (p=0,0033), 95 % CI 56,32–82,94 (p=0,0029). Зв'язок обтяженого перебігу вагітності та ризику прихованою ІР розраховували як $\chi^2=0,5182$ (p=0,01603); RE=50 %, 95 % CI 25,38–74,62 (p=0,0349); RR=0,7609 (p=0,0071). Ускладнення під час пологів у матерів обстежених жінок та ризик розвитку прихованої ІР склали

$\chi^2=0,3476$ (p=0,00186); RE=50 %, 95 % CI 23,66–76,34 (p=0,0279); RR=0,766 (p=0,0264).

Поправка Єйтса на безперервність щодо ускладнень післяпологового періоду склала 0,005069 (p=0,00348). RE=58,33 %; 95 % CI 31,89–80,74 (p=0,0254); RR=0,9074 (p=0,0412).

Вплив шкідливих звичок (паління та зловживання алкоголем) на ризик розвитку ІР був оцінений як $\chi^2=1,728$ (p=0,0066); RR=1,299 (p=0,00321); 95 % CI 0,925–1,823 (p=0,0239).

Вплив таких захворювань дитячого віку, як кір, краснуха, вітряна віспа, кашлюк на ризик прихованої ІР склав $\chi^2=0,0000361$ (p=0,00405). RE=64,29 %; 95 % CI 51,16–75,58 (p=0,00239), RR=1,045 (p=0,00346).

Зв'язок між алергічними реакціями та прихованою ІР був оцінений як $\chi^2=0,1822$ (p=0,025769), RE=58,62 %; 95 % CI 40,71–74,51 (p=0,0391), RR=0,8877 (p=0,0274).

Зв'язок між болючим менструальним циклом та прихованою ІР був оцінений як $\chi^2=0,2832$ (p=0,00275); RE=60,38 %; 95 % CI 46,92–72,43 (p=0,0248); RR=0,8755 (p=0,0328).

Для зв'язку між проблеми зі сном та прихованою ІР була обрахована поправка Єйтса на безперервність, яка склала 2,576 (p=0,03651). Ризик у експонованих одиниць спостереження 53,66%, 95 % CI 38,74–67,95 (p=0,01427), RR=0,7333 (p=0,02155).

Для нездорового харчування χ^2 склав 0,01132 (p=0,03716). RE=65,12 %; 95 % CI 50,12–77,63 (p=0,01755); RR=1,058 (p=0,0231).

Для серцево-судинних захворювань в анамнезі χ^2 склав 1,737 (p=0,00388). RE=76 %; 95 % ДІ 56,25–88,83 (p=0,0038); RR=1,313 (p=0,0043).

Для цукрового діабету в анамнезі χ^2 склав 1,39 (p=0,037552). RE=80 %; 95 % CI 54,05–93,72 (p=0,0388), RR=1,34 (p=0,0038).

Для зв'язку ожиріння та скритої ІР χ^2 склав 6,614 ($p=0,001884$). RE=90 %, 95 % CI 68,68–98,43 ($p=0,00278$); RR=1,641 ($p=0,0043$).

Для захворювань щитовидної залози χ^2 склав 3,515 ($p=0,001343$). RE=91,67 %; 95 % CI 62,47–100,00 ($p=0,00278$); RR=1,565 ($p=0,00284$).

Для зв'язку захворювань наднирників та скритої ІР χ^2 склав 0,3745 ($p=0,001695$). RE=83,33 %; 95 % CI 41,78–98,86 ($p=0,0239$); RR=1,348 ($p=0,0025$).

Зв'язок зайвого оволосіння з ризиком скритої ІР був оцінений як $\chi^2=0,6219$ ($p=0,0153$). RE=73,68 %; 95 % CI 50,86–88,55 ($p=0,00257$); OR=3,542 ($p=0,0029$).

Зв'язок проблем зі шкірою з ризиком скритої ІР був оцінений як $\chi^2=0,4163$ ($p=0,01930$). RE=70,83 %; 95 % CI 50,63–85,29 ($p=0,00317$); OR=3,670 ($p=0,0033$).

Обговорення

У нашому дослідженні ми визначили потенційні фактори ризику та прояви, які можуть мати зв'язки з ІР, а від так бути ранніми предикторами метаболічних порушень. Чимало клінічних досліджень доводять вплив паління як звичайних, так і електронних цигарок, на ризик розвитку ІР. Jeong S.H. et al. [7] повідомили, що одно- або дворазове паління на день пов'язане з ризиком ІР, а поєднання паління звичайних сигарет та електронних його збільшує. Зв'язок хімічних залежностей з ІР пояснюється погіршенням гомеостазу глюкози, порушенням регуляції дії інсуліну та впливом на масу тіла [8].

Надмірне оволосіння та проблеми зі шкірою, які ми виявили, можуть бути пояснені ефектом інсуліну підтримувати певний баланс проліферації та диференціації кератиноцитів. Також в результаті ІР може збільшуватися продукування вільних жирних кислот у шкірі та збільшення кількості андрогенів у крові [9–11]. Особливе значення в дослідженні надавалося збору спадкового анамнезу,

оскільки жінки, які мають обтяжений сімейний анамнез у близьких родичів першої та другої лінії спорідненості, більш схильні до метаболічних розладів.

В літературних джерелах все частіше зустрічаються дані про вплив ожиріння у близьких родичів на подальший метаболічний статус нащадків. Вагітні жінки з ожирінням мають не лише більше ускладнення вагітності, але й спричиняють більше хвороб майбутнього покоління [12; 13].

Також є роботи про зв'язок надмірної секреції гормонів щитовидної залози та дисбалансу глюкози в крові [14], про зв'язок серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та хвороб наднирників в анамнезі з розвитком прихованої ІР [15; 16].

Вивчення процесів спадкового впливу та поліморфізму генів може привести до кращого розуміння патогенезу, що дозволить задіяти всі відомі методи профілактики та лікування [17–19].

Висновки

В результаті дослідження встановлені зв'язки ризику прихованої інсуліно-резистентності з наступними факторами: шкідливі звички (тютюнопаління та зловживання алкоголем) (RR=1,299; $p=0,00321$), обтяжений спадковий анамнез щодо есенціальної артеріальної гіпертензії, перенесених інфарктів та інсультів (RR=1,313; $p=0,0041$), цукрового діабету (RR=1,340; $p=0,0038$), ожиріння (RR=1,641; $p=0,0043$), захворювань щитовидної залози з її гіпо- та гіперфункцією (RR=1,565; $p=0,00284$), наднирників (синдром Іценка-Кушинга, недостатність кори надниркових залоз) (RR=1,348; $p=0,0025$). Проявами ІР слід вважати висипи на шкірі (OR=3,542; $p=0,0033$) та ріст небажаного волосся (OR=3,670; $p=0,0029$).

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Zeber-Lubecka N, Ciebiera M, Hennig EE. Polycystic Ovary Syndrome and Oxidative Stress-From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14126. PMID: 37762427. DOI: 10.3390/ijms241814126.
2. Gu Y, Zhou G, Zhou F, Li Y, Wu Q, He H, et al. Gut and Vaginal Microbiomes in PCOS: Implications for Women's Health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:808508. DOI: 10.3389/fendo.2022.808508.
3. Mukherjee A, Wanjari U, Kannampuzha S, Murali R, Namachivayam A, Ganesan R, et al. The Implication of Mechanistic Approaches and the Role of the Microbiome in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Review. *Metabolites.* 2023;13(1):129. PMID: 36677054. DOI: 10.3390/metabo13010129.
4. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-70. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462. PMID: 10480510.
5. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9. PMID: 3899825. DOI: 10.1007/BF00280883.
6. Motsnyi FV. Analysis of Nonparametric and Parametric Criteria for Statistical Hypotheses Testing. Chapter 1. Agreement Criteria of Pearson and Kolmogorov. *Stat. Ukr.* 2018;83(4): 14-24. DOI: 10.31767/su.4(83)2018.04.02.
7. Jeong SH, Joo HJ, Kwon J, Park EC. Association Between Smoking Behavior and Insulin Resistance Using Triglyceride-Glucose Index Among South Korean Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):e4531-41. DOI: 10.1210/clinem/dgab399. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):e2219. DOI: 10.1210/clinem/dgab886. PMID: 34160623.
8. Mukharjee S, Bank S, Maiti S. Chronic Tobacco Exposure by Smoking Develops Insulin Resistance. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(6):869-77. DOI: 10.2174/1871530320666200217123901. PMID: 32065107.
9. Liu X, Tang H, Luo Z. [Insulin Resistance and Skin Diseases]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae.* 2020;42(2):247-50. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.11609. PMID: 32385033. [In Chinese].
10. Rehman K, Haider K, Akash MSH. Cigarette smoking and nicotine exposure contributes for aberrant insulin signaling and cardiometabolic disorders. *Eur J Pharmacol.* 2021;909: 174410. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174410. PMID: 34375672.
11. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World J Diabetes.* 2021;12(5):616-29. DOI: 10.4239/wjd.v12.i5.616. PMID: 33995849.
12. Jeje SO, Adenawoola M, Abosede C. Gestational Nutrition as a Predisposing Factor to Obesity Onset in Offspring: Role for Involvement of Epigenetic Mechanism. *Niger J Physiol Sci.* 2022;37(1):1-7. DOI: 10.54548/njps.v37i1.1. PMID: 35947841.
13. Nijs H, Benhalima K. Gestational Diabetes Mellitus and the Long-Term Risk for Glucose Intolerance and Overweight in the Offspring: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2020;9(2):599. DOI: 10.3390/jcm9020599. PMID: 32098435.
14. Lecoutre S, Maqdasy S, Breton C. Maternal obesity as a risk factor for developing diabetes in offspring: An epigenetic point of view. *World J Diabetes.* 2021;12(4):366-82. DOI: 10.4239/wjd.v12.i4.366. PMID: 33889285.

15. Venditti P, Reed TT, Victor VM, Di Meo S. Insulin resistance and diabetes in hyperthyroidism: a possible role for oxygen and nitrogen reactive species. *Free Radic Res.* 2019;53(3):248-68. DOI: 10.1080/10715762.2019.1590567. PMID: 30843740.
16. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 2023;51(3):3000605231164548. DOI: 10.1177/03000605231164548. PMID: 36994866.
17. Helle E, Priest JR. Maternal Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Offspring. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(8):e011541. DOI: 10.1161/JAHA.119.011541. PMID: 32308111.
18. Angelidi A, Filippaios A, Mantzoros C. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest.* 2021;131(4):e142245. DOI: 10.1172/JCI142245. PMID: 33586681.
19. Tatarchuk T, Pedachenko N, Kosei N, Malysheva I, Snizhko T, Kozub T, et al. Distribution and anthropometric characteristics of Rotterdam criteria-based phenotypic forms of Polycystic ovaries syndrome in Ukraine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;295:104-10. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.02.011. PMID: 38354601.

Melnyk A.A.

STUDY OF RISK FACTORS FOR INSULIN RESISTANCE IN WOMEN WITH A BURDENED METABOLIC HISTORY

Insulin Resistance (IR) is a state of insufficient biological response of the body's cells to insulin, which leads to further disruption of carbohydrate metabolism and increased blood glucose levels. Early detection of IR risk factors improves the prognosis and prevention of severe metabolic syndrome, preservation and restoration of women's reproductive potential, and becomes the foundation for the health of the future generation. Aim of the study was the influence of potential risk factors on the development of latent IR manifestations 82 women of early reproductive age who signed an informed consent for the study were examined. A specially designed questionnaire was used for the study, and anthropometric parameters and laboratory data (including insulin, glucose tolerance test), and calculation of indices (HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) and Matsuda). According to the results of the study, in accordance with the indicators of Relative Risk (RR) and Odds Ratio (OR), we consider the following potential factors to be developmental bad habits (tobacco smoking regardless of the amount, regular alcohol abuse) (RR=1.299; p=0.00321), burdened hereditary history of cardiovascular diseases (essential hypertension, heart attacks and strokes) (RR=1.313; p=0.0041), type I and type II diabetes mellitus (RR=1.340; p=0.0038), obesity (RR=1.641; p=0.0043), thyroid diseases (hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperparathyroidism) (RR=1.565; RR=1.565; p=0.00284) and adrenal (Itzen-Cushing's syndrome, adrenal cortex insufficiency) (RR=1.348; p=0.0025). The manifestations of IR should be skin rashes (OR=3.542; p=0.0033) and unwanted hair growth (OR=3.670; p=0.0029).

Keywords: *overweight, obesity, metabolic syndrome, vaginal microbiome, ovulation, infertility.*

Надійшла до редакції 17.06.2024

Відомості про авторів

Мельник Аліна Андріївна – аспірант кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Поштова адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

E-mail: angelina_melnyk24@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2677-0321.