

УДК [618.2:616-008.9]:577.175.722

ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ДРУГИЕ КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

© Кононова О.Н.¹, Пристром А.М.², Чешик И.А.¹, Коротаев А.В.^{1,3}, Савастеева И.Г.³

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь;

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь;

³ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,
Гомель, Республика Беларусь

E-mail: okko15@yandex.ru

Социальная значимость метаболического синдрома (МС) очень велика и обусловлена тем, что основной мишенью, на которую воздействуют все компоненты МС, является сердечно-сосудистая система, и это определяет высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Также МС резко увеличивает вероятность развития сахарного диабета СД 2 типа (СД 2 типа). Чем больше компонентов МС имеется у пациента, тем выше кардиоваскулярные риски и возможность развития СД 2 типа. Экстрагенитальные заболевания у беременных представляют собой особую проблему как для терапевтов, так и для акушеров-гинекологов. Участие терапевта в ведении беременных стало необходимым. С целью изучения углеводного обмена в период беременности обследованы 143 женщины с признаками МС. Распространенность и значимость ожирения и МС пациенток репродуктивного возраста делают необходимым дальнейшее всестороннее и углубленное изучение патогенетических механизмов его развития с целью снижения сердечно-сосудистого риска в будущем.

Ключевые слова: метаболический синдром, гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность.

INDICATORS OF INSULIN RESISTANCE AND OTHER COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY

Kononova O.N.¹, Prystrom A.M.², Cheshyk I.A.¹, Korotaev A.V.^{1,3}, Savasteeva I.G.³

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;

² Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

³ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

The social significance of metabolic syndrome (MS) is very high and is due to the fact that the main target, which is affected by all the MS components, is cardiovascular system and this determines the high risk for cardiovascular diseases. Also, MS sharply increases the development of diabetes mellitus type 2. The more MS components patients have, the higher their cardiovascular and MS risks are. Extragenital diseases in pregnant women present a serious issue both for therapists and gynecologists. The portion of a therapist in treating pregnant women has become essential. To study carbohydrate metabolism during pregnancy, we examined 143 pregnant women with signs of metabolic syndrome (MS). The prevalence and significance of obesity and MS female patients of the reproductive age make it necessary to continue detailed and thorough studies on the pathogenetic mechanisms of its development aimed at the decrease in the cardiovascular risk in future.

Keywords: metabolic syndrome, gestational diabetes mellitus, insulin resistance.

В последние годы резко возрос интерес к метаболическому синдрому (МС) со стороны различных специалистов – эндокринологов, кардиологов, акушеров-гинекологов, терапевтов. Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) определяется как широкой его распространенностью – от 14 до 40%, так и высоким риском развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), артериальной гипертензии (АГ), коронарной болезни сердца и хронической сердечной недостаточности [4, 6]. Частота МС среди беременных колеблется от 5 до 20%.

Ожирение, как ведущий компонент МС, ухудшает прогноз течения беременности и родов, а также повышает риск неблагоприятных перинатальных исходов. В последние десятилетия появились исследования, позволяющие утверждать, что беременные с ожирением относятся к группе

высокого риска развития осложнений беременности и перинатальных потерь. Кроме того, после перенесенной беременности, вне зависимости от характера ее течения и исхода, в послеродовом периоде возможно прогрессирование основных составляющих МС [2, 6, 7]. При наличии отягчающих факторов (ожирение, наследственная предрасположенность к диабету и др.) секреция инсулина становится недостаточной для преодоления ИР, что и приводит к появлению гипергликемии [1, 3, 5]. Таким образом, разработка и внедрение в практическое здравоохранение мероприятий по прогнозированию, выявлению ранних признаков синдрома являются актуальной задачей современной медицины, решение которой, как ожидается, позволит качественным образом изменить неблагоприятные последствия, связанные с МС.

Целью нашего исследования явилось изучение лабораторных показателей инсулинорезистентности и других компонентов МС у беременных женщин с ожирением в разные сроки гестационного периода и через 1 год после родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2011 года по 2014 год на базе ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» было проведено проспективное когортное исследование 143 беременных женщин в возрасте от 19 до 43 лет (медиана – 31 (26; 35) год). Критерием включения женщин в исследование было наличие абдоминального ожирения (АО), МС, подтвержденного лабораторными методами по критериям, принятым в 2009 году по согласованному заявлению по МС, одноплодная беременность в сроке до 10 недель, отсутствие сахарного диабета 1-го типа, хронической болезни почек и системных заболеваний. Все беременные подписывали информированное согласие на проведение исследования. Женщины были разделены на 3 группы. Основную группу составили женщины с установленным МС (n=55), группу риска (n=57) – женщины с 1-2 компонентами МС, контрольная группа (n=31) – практически здоровые женщины с нормальным весом.

На этапе скрининга проводился сбор данных анамнеза, методом анкетирования подробно изучались жалобы, объективный осмотр, антропометрия. Особое внимание уделялось давности возникновения различных компонентов МС, отягощенной наследственности по ожирению, СД 2 типа, АГ, сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям.

После формирования выборки в сроки 6-12, 29-34 недель беременности и спустя 12 месяцев после родов проводилось комплексное антропометрическое исследование (вес, рост, индекс массы тела ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) и отношение ОТ/ОБ) и клинико-лабораторное обследование, включавшее оценку показателей углеводного и липидного обмена, а также инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment – HOMA-IR). Все исследования проводились по стандартным методикам. Индекс ИР рассчитывался по формуле HOMA IR (Matthews D., 1985г.): «инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5». Значение индекса > 2,5 принимали за наличие ИР. На основе полученной информации была разработана электронная база данных. Данные сведены в таблицы и обработаны статистически с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica v8.0» и «IBM SPSS Sta-

tistics version 20.0.0». Анализ различий по количественным показателям в двух независимых группах проводился с использованием критерия Манна-Уитни (U, Z). Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Анализ взаимосвязи проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Показатели описательной статистики для количественных параметров представлены в виде медианы и квартилей – Me (Q25%; Q75%), а также Me [+95% доверительный интервал (ДИ); -95% ДИ]. Нулевую гипотезу не принимали при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I триместре беременности все женщины были обследованы в сроке 8-12 недель беременности, в т.ч. в сроке 8 недель – 1,4%, 9 недель – 11,2%, 10 недель – 19,6%, 11 недель – 39,9%, 12 недель – 28,0%. Распределение женщин по числу предшествующих беременностей в группах МС, риска развития МС и группе сравнения было равным ($\chi^2=2,378$ $p=0,305$). Всем женщинам, включенным в исследование в сроке до 10 недель, измерялась ОТ. Ожирение расценивалось как абдоминальное при ОТ более 80 см или отношении ОТ/ОБ $\geq 0,8$. У 72% участниц исследования выявлены визуальные признаки АО, 28% – без визуальных признаков АО. По выборке в целом, компонентов МС в I триместре беременности не выявлено у 27,1% пациенток, 1 компонента выявлен у 18,2%, 2 компонента – у 21,7%, 3 компонента – у 18,9%, 4 компонента – у 16,8%, 5 компонентов – у 2,8%. На основе проведенных исследований, диагноз МС в I триместре беременности был выставлен 38,5% пациенток, в группу риска (наличие 1-2 компонентов МС) были отнесены 39,9% участниц исследования, 21,7% пациенток с полным отсутствием компонентов МС составили группу сравнения. При проведении анализа различий антропометрических показателей между изучаемыми группами пациенток в I триместре беременности были выявлены статистически значимые различия по параметрам веса, ИМТ, отношения ОТ/ОБ. Результаты расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Возраст и антропометрические показатели у беременных в I триместре

Индикаторный показатель МС	Группа МС	Группа риска МС	Группа сравнения	Н	р
Возраст, лет	32 (28;34)	30 (25;34)	28 (26;37)	1,407	0,495
Рост, см	162 (158;166)	164 (160;166)	164 (160;168)	1,779	0,411
Вес, кг	95 (88;109)	86 (80;97)	58 (55;62)	68,221	<0,001
ИМТ, кг/м ²	35,9 (33,5;40)	32,4 (30,5;36,1)	21,6 (20,5;22,2)	69,484	<0,001
ОТ/ОБ	0,92 (0,90;0,95)	0,91 (0,87;0,96)	0,79 (0,78;0,81)	53,916	<0,001

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у женщин в I триместре беременности

Показатель Ме [+95% ДИ; -95%ДИ]	Группа МС (n=55)	Группа риска МС (n= 57)	Группа сравнения (n= 31)	Значимость различий: Z; p		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,9 [5,0; 5,5]	4,4 [4,4; 4,7]	4,1 [3,9; 4,1]	-4,70; <0,05	-7,38; <0,05	-4,47; <0,05
НbA1c, %	5,4 [5,2; 5,8]	4,9 [4,7; 5,0]	4,4 [4,3; 4,6]	-3,71; <0,05	-6,25; <0,05	-3,84; <0,05
ИРИ, uU/ml	12,9 [13,5; 17,3]	10,1 [9,8; 12,3]	8,2 [7,7; 9,0]	-3,63; <0,05	-5,48; <0,05	-3,20; <0,05
С-пептид, ng/ml	2,13 [2,00; 2,63]	1,96 [1,85; 2,42]	2,87 [2,40; 3,09]	-0,86; =0,387	-2,12; =0,034	-3,05; <0,05
НОМА-IR индекс	2,85 [3,05; 3,95]	2,05 [2,00; 2,54]	1,60 [1,53; 1,78]	-4,54; <0,05	-6,43; <0,05	-3,35; <0,05

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у женщин в III триместре беременности

Показатель Ме [+95% ДИ; -95%ДИ]	Группа МС (n=55)	Группа риска МС (n= 57)	Группа сравне- ния (n= 31)	Значимость различий: Z; p		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,5 [5,3; 5,7]	5,1 [4,9; 5,2]	4,4 [4,3; 4,6]	-2,89; <0,05	-6,69; <0,05	-6,69; <0,05
НbA1c, %	5,8 [5,6; 6,0]	5,5 [5,3; 5,6]	4,8 [4,6; 4,9]	-3,09; <0,05	-6,78; <0,05	-6,78; <0,05
ИРИ, uU/ml	22,0 [20,9; 24,4]	15,0 [15,0; 18,2]	10,0 [9,6; 11,3]	-4,89; <0,05	-7,18; <0,05	-7,18; <0,05
С-пептид, ng/ml	4,48 [3,46; 4,36]	2,44 [2,43; 3,21]	2,25 [2,08; 2,73]	-3,46; <0,05	-4,14; <0,05	-4,14; <0,05
НОМА-IR индекс	5,20 [4,93; 5,98]	3,40 [3,37; 4,18]	2,00 [1,90; 2,24]	-4,78; <0,05	-7,21; <0,05	-7,21; <0,05

Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у женщин через год после окончания срока гестации

Показатель Me [+95% ДИ; -95%ДИ]	Группа МС (n=55)	Группа риска МС (n= 57)	Группа сравне- ния (n= 31)	Значимость различий: Z; p		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,5 [5,2; 5,6]	5,0 [4,9; 5,2]	4,4 [4,3; 4,6]	-2,91; <0,05	-6,19; <0,05	-4,57; <0,05
НbA1c, %	5,2 [5,5; 5,6]	5,1 [4,9; 5,2]	4,2 [4,2; 4,5]	-3,36; <0,05	-6,26; <0,05	-4,88; <0,05
ИРИ, uU/ml	13,4 [13,3; 16,2]	11,6 [11,7; 13,9]	8,9 [8,4; 9,5]	-2,24; <0,05	-5,49; <0,05	-5,09; <0,05
С-пептид, ng/ml	2,98 [2,45; 3,56]	2,02 [1,55; 2,34]	2,04 [1,70; 2,29]	-2,89; <0,05	-6,11; <0,05	-0,26; =0,79 6
НОМА индекс	2,60 [2,84; 3,76]	2,30 [2,19; 2,59]	1,70 [1,60; 1,86]	-3,30; <0,05	-2,37; <0,05	-5,10; <0,05

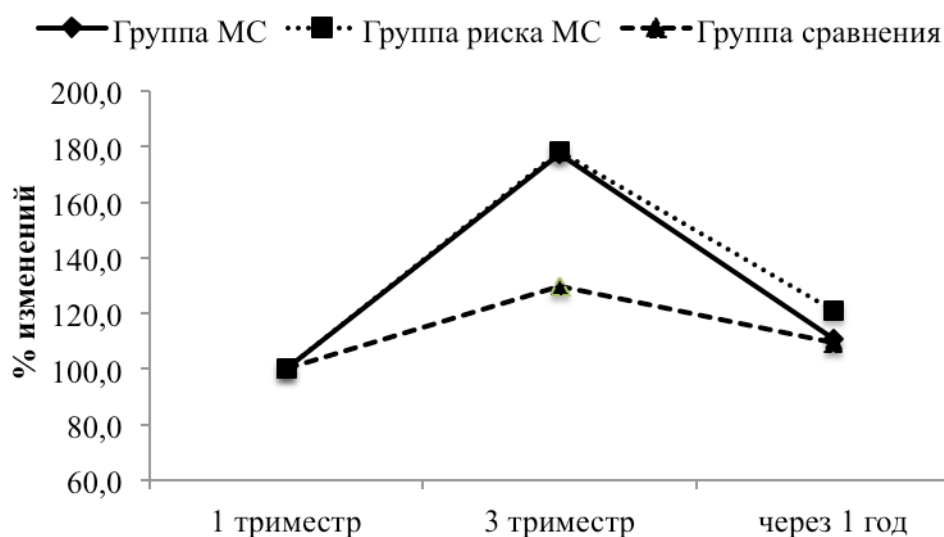


Рис. 1. Динамика значения НОМА индекса (%) в группах сравнения.

Одним из ключевых моментов формирования ИР в аспекте МС является изучение особенностей углеводного обмена. В рамках настоящего исследования в качестве целевых параметров были изучены как абсолютные лабораторные значения в виде глюкозы сыворотки крови натощак, С-пептида, инсулина и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), так и интегративный расчетный показатель НОМА-IR. Определение этих данных были выполнены в трех интервальных промежутках времени: при включении в исследование в первом триместре беременности, в третьем триместре беременности и через год после благополучной или неблагоприятной терминации беременности. При оценке варибельности рядов указанных данных установлено, что все лабораторные показатели имеют распределение, отличное от нормального. Ввиду этого дальнейший сравнитель-

ный анализ проводился с использованием непараметрических методов статистической обработки данных. Важным моментом в изучении особенностей углеводного обмена является изучение возможных различий между показателями в группах. Сравнения проведены по каждому из показателей в I, III триместрах беременности и через 1 год (таблицы 2, 3 и 4).

Согласно полученным результатам, уже на этапе скрингового отбора в I триместре беременности получены статистически значимые различия по всем параметрам, за исключением уровня С-пептида в группе МС и группе риска МС. Особенно следует подчеркнуть, что выявлено повышение тощачковой гликемии и гликированного гемоглобина, что приводит к необоснованно значимой гиперинсулинемии не только в группе МС, но и в группе, где еще нет достаточных основа-

ний для постановки диагноза «метаболический синдром». Возможно, именно эта группа требует к себе максимального внимания в плане организации и проведения профилактических мероприятий. В III триместре беременности продолжается рост показателей тощаковой гликемии и гликированного гемоглобина, а вслед за этим и уровней инсулина и С-пептида, что в итоге приводит в группе МС к стойкому двукратному увеличению основного показателя инсулинорезистентности НОМА-IR. В дальнейшем, после окончания срока гестации, не наступает выравнивание показателей углеводного обмена, за исключением значения уровня С-пептида в группе риска МС. Для более достоверной оценки динамики изменений НОМА-IR и возврата к скрининговому уровню проведена нормализация показателей с отправной точкой исследований I триместра, взятых за 100%. Динамический ряд представлен на рисунке 1.

При графическом представлении данных очевидно наибольшее увеличение НОМА-IR индекса в сравнении с первоначальным уровнем в группе МС и группе риска. Максимальное среднее превышение значений отмечено в III триместре беременности и составило $177,1 \pm 80,8\%$ для группы МС и $178,2 \pm 85,1\%$ для группы риска МС. Однако впоследствии не удалось показать статистическую значимость различий ($p > 0,05$) ввиду значительной дисперсии показателей. Эти результаты подвинули на дальнейший поиск возможных взаимосвязей не только внутри лабораторных показателей, но и с другими данными исследований и измерений. В практическом здравоохранении, особенно при постановке беременных на диспансерный учет, важно быстро и без применения сложных методик выявить группы пациентов, угрожаемых по развитию патологии беременности и родов. Наиболее простым способом являются антропометрические измерения, включающие оценку роста, веса и окружностей талии и бедер. В рамках настоящего исследования были выполнены перечисленные измерения и рассчитаны показатели ИМТ и отношения окружности талии к окружности бедер. Далее был проведен корреляционный анализ взаимосвязи лабораторных показателей с антропометрическими данными. В результате проведенного анализа в группе сравнения не было выявлено каких-либо значимых взаимосвязей, за исключением отрицательной зависимости уровня С-пептида с ИМТ ($r_s = -0,40$; $p = 0,027$). В группе МС зафиксированы значимые положительные корреляции между ИРИ и окружностью талии ($r_s = 0,31$; $p = 0,020$), а также между НОМА-IR и окружностью талии ($r_s = 0,27$; $p = 0,049$). Наиболее выраженные по силе взаимосвязи отмечены в группе риска МС: между пока-

зателями ИРИ и ОТ ($r_s = 0,52$; $p < 0,001$), НОМА-IR и ОТ ($r_s = 0,52$; $p < 0,001$), а также ИРИ и ИМТ ($r_s = 0,54$; $p < 0,001$) и НОМА-IR и ИМТ ($r_s = 0,50$; $p < 0,001$).

После окончания периода гестации всем участникам данного исследования были проведены измерения гликемии натощак и проведен пероральный тест толерантности к глюкозе. На основании полученных данных у 22 женщин были впервые диагностированы и документированы нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета. В результате проведенного сравнительного анализа уже на этапе скрининга в I триместре при постановке на учет, в группе женщин, у которых в дальнейшем будет верифицирована патология углеводного обмена, медиана значений гликированного гемоглобина (5,6 [5,4; 6,7]) и НОМА-IR (4,0 [3,3; 5,0]) была значимо выше, чем в группе женщин без патологии через год наблюдения (2,0 [2,1-2,5] и 2,0 [2,1-2,5] соответственно).

Далее было проведено определение зависимости развития нарушений углеводного обмена после родоразрешения с помощью метода логистической регрессии, где в качестве независимой переменной выбран факт выявления патологии. Наиболее значимым показателем в I триместре, позволяющим прогнозировать развитие патологии углеводного обмена в дальнейшем, является гликированный гемоглобин (коэф. В=1,66; ОШ=5,3 [1,4; 19,4]; $p = 0,012$). Однако при проведении проверки полученной модели оказалось, что общий процент предсказанных правильных значений составил 88,7% ($r^2 = 0,29$) при хорошей чувствительности в 96,6%, но недостаточной специфичности 45,5%. При попытке прогнозирования в III триместре значимые данные были получены на основании результатов гликированного гемоглобина (коэф. В=2,50; ОШ=12,2 [1,3; 111,7]; $p = 0,027$) и С-пептида (коэф. В=1,70; ОШ=5,5 [2,1; 14,3]; $p = 0,001$). При кросс-проверке результат предсказанных оказался выше и составил 91,6% (чувствительность 96,7%; специфичность 63,6%; $r^2 = 0,36$).

С целью повышения работоспособности модели и определения пороговых значений количественных предикторов и редукции интервальных переменных в категориальные был проведен ROC-анализ, в результате которого были получены статистически значимые результаты оценки теста исследуемых количественных переменных. Для переменной "HbA1c" оптимальной точкой отсечения было значение 5,7% (чувствительность 82%, специфичность 64%) и для переменной "С-пептид" – 4,5 ng/ml (чувствительность 86%, специфичность 87%) (рисунок 2).

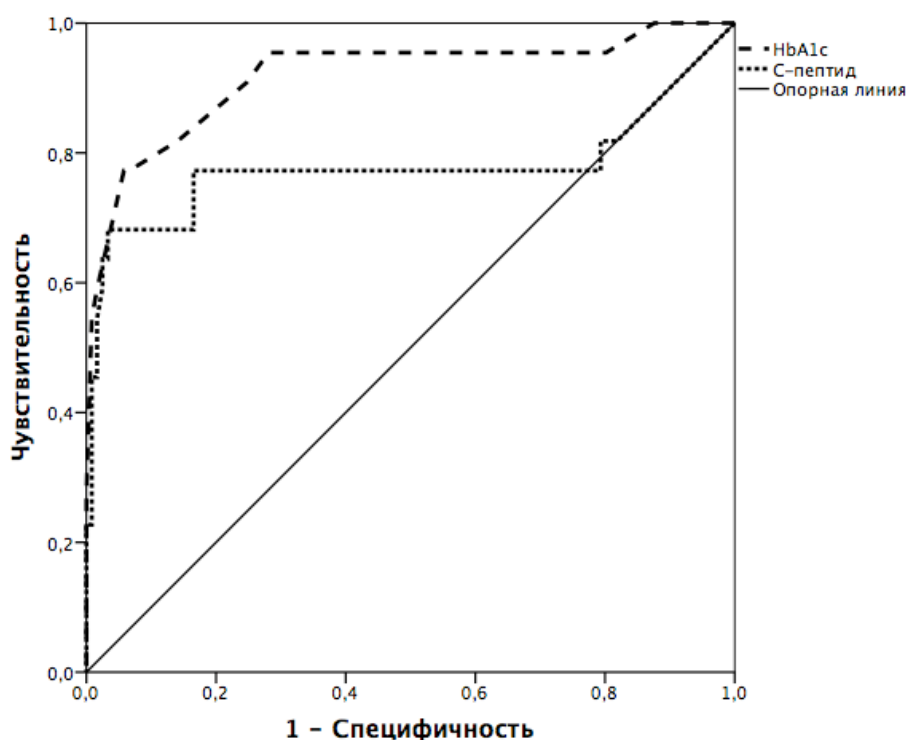


Рис. 2. ROC-кривая модели прогнозирования развития нарушений углеводного обмена после окончания гестации.

Таблица 5

Кросс-проверка адекватности модели на обучающей выборке

Показатели в 3 триместре	Группа нарушения углеводного обмена после беременности (n=22)	Группа без нарушений углеводного обмена после беременности (n=121)	ОШ* [+95% ДИ; -95%ДИ]; p
HbA1c > 5,7%	18 (81,8%)	37 (30,6%)	10,2 [3,2; 32,3]; p<0,001
C-пептид >4,5 ng/ml	19 (86,4%)	16 (13,2%)	41,6 [11,0; 156,6]; p<0,001
HbA1c > 5,7% и C-пептид >4,5 ng/ml	17 (77,3%)	11 (9,1%)	34,0 [10,5; 110,0]; p<0,001

Примечание: * – точный критерий Фишера.

С полученными новыми пороговыми значениями гликированного гемоглобина и С-пептида проведена проверка на сплошной выборке правильности предсказанных нарушений углеводного обмена по одному показателю или по двум одновременно (таблица 5).

Наилучшее соотношение правильно предсказанных значений и ложноположительных отмечено при одновременном применении двух показателей с целью прогноза нарушений углеводного обмена после окончания срока гестации.

У женщин с метаболическим синдромом, а также находящихся в группе риска по развитию метаболического синдрома выявлены статистически значимые ($p<0,05$) повышения тощачковой гликемии и гликированного гемоглобина уже на этапе постановки на учет в I триместре беремен-

ности, что приводит к необоснованной гиперинсулинемии в организме.

Через год после окончания срока гестации у 22 (15,4%) женщин диагностированы клинико-лабораторные признаки нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе у 14 (9,8%) женщин и сахарного диабета у 8 (5,6%) женщин. При выявлении уровня гликированного гемоглобина выше 5,7% и С-пептида >4,5 ng/ml в III триместре беременности вероятность развития патологии углеводного обмена в ближайший год после родоразрешения составляет 34,0 [95% ДИ 10,5; 110,0].

Полученные данные указывают на важность ранней диагностики компонентов метаболического синдрома у беременных и формирование групп риска по развитию данного синдрома в будущем. Учитывая вышеизложенное, необходима даль-

нейшая разработка специальных мероприятий, направленных на своевременную и адекватную диагностику метаболического синдрома, выявление его клинических признаков на начальном этапе, перинатальную профилактику и выделение критериев диспансерного наблюдения беременных с метаболическим синдромом [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арбатская Н.Ю.* Сахарный диабет и беременность // Медицинский вестник. – 2011. – № 25. – С. 566.
2. *Кононова О.Н.* Выявление и оценка компонентов метаболического синдрома у беременных с абдоминальным ожирением // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4(42). – С. 54-58.
3. *Костенко И.В., Рогожина И.Е., Суханкина Г.В., Рыжжина С.А.* Структура развития факторов риска, распространенность, диагностика и методы лечения гестационного сахарного диабета (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 534-541.
4. *Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Глазкова О.Л.* Метаболический синдром у женщин: две грани одной проблемы // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 28-33.
5. *Себко Т.В.* Ведение беременности и родов при сахарном диабете, методические рекомендации. – М.: Правительство Москвы, Департамент здравоохранения, 2006.
6. *Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада-Х, 1999. – 815 с.
7. *Björntorp P.* Metabolic difference between visceral fat and subcutaneous abdominal fat // Diabetes Metab. – 2000. – Vol. 26, N 3. – P. 10-12.