

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615. 272.03:616.379-008.64-084

А. В. Древаль, И. В. Мисникова, И. А. Барсуков, Р. С. Тишенина

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ЛИЦ С РАННИМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Оноприенко)

Проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности использования метформина и акарбозы у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО). Больные 1-й группы ($n = 20$) наряду со стандартными рекомендациями по коррекции образа жизни получали метформин в суточной дозе 1700 мг; 2-й группы ($n = 16$) — акарбозу в суточной дозе 150 мг; пациенты 3-й группы ($n = 13$) — контроль — получали только стандартные рекомендации по коррекции образа жизни.

Целью данной работы было оценить влияние терапии метформином и акарбозой в сочетании с модификацией образа жизни на развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2) у лиц с РНУО с применением математического анализа результатов внутривенного теста толерантности к глюкозе (определение скорости элиминации глюкозы из крови (k -индекс) и продукции глюкозы печенью (H -индекс)).

Применение у лиц с РНУО метформина в отличие от акарбозы и контроля снижало инсулинорезистентность (IR-НОМА-2 на 29%) и уменьшало гиперпродукцию глюкозы печенью (H -индекс на 25%). Применение метформина в течение 6 мес привело к нормализации углеводного обмена у 33,3% лиц, имевших исходно РНУО, причем переход в СД2 отмечался в 26,7% случаев. Прием акарбозы способствовал нормализации углеводного обмена у 40% лиц, причем переход в СД2 наблюдался в 20% случаев. В группе контроля случаев нормализации углеводного обмена не отмечено, а переход в СД2 имел место у 40% больных.

Ключевые слова: ранние нарушения углеводного обмена, внутривенный тест толерантности к глюкозе, метформин, акарбоза.

An open comparative randomized study of the efficacy of metformin and acarbose was conducted in patients with glucose metabolic abnormalities (GMA). Group 1 ($n = 20$) received metformin in a daily dose of 1700 mg along with the standard recommendations for lifestyle modification; Group 2 ($n = 16$) took acarbose in a daily dose of 150 mg; Group 3 ($n = 13$) was control and followed only the standard recommendations for lifestyle modification.

The purpose of the study was to estimate the influence of metformin and acarbose therapy in combination with lifestyle modification on the development of type 2 diabetes mellitus (DM2) in persons with early GMA, by applying a mathematical analysis of the results of the intravenous glucose tolerance test (determination of the rates of blood glucose elimination (k -index) and hepatic glucose production (H -index)).

Unlike acarbose-treated and control persons, metformin-treated patients with early GMA showed a reduced insulin resistance (IR-НОМА-2 by 29%) and lower hepatic glucose hyperproduction (H -index by 25%). Six-month use of metformin resulted in normalization of carbohydrate metabolism by 33.3% of the patients having GMA at baseline, GMA transition to DM2 being noted in 26.7%. The administration of acarbose favored normalization of carbohydrate metabolism in 40% of cases, GMA transition to DM2 being seen in 20%. In the controls, there were no cases of normalized carbohydrate metabolism and GMA transition to DM2 occurring in 40%.

Key words: early carbohydrate metabolic disturbances, intravenous glucose tolerance test, metformin, acarbose.

В последнее время постепенно меняются подходы к терапии ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) и предлагаются различные варианты лечебно-профилактических мероприятий, ставящих целью предотвращение перехода РНУО в сахарный диабет 2-го типа (СД2). Помимо модификации образа жизни [13], имеются указания на успешное применение у лиц данной группы метформина [7, 9], ингибиторов альфа-глюкозидаз (акарбоза) [3, 4, 10], тиазолидиндионов (троглитазон, росиглитазон) [8, 12], позволяющее снизить риск развития СД2. Остается спорным вопрос о механизмах предотвращения СД2, а следовательно, и об оптимальном терапевтическом средстве его профилактики. Известно, что уже на стадии предиабета имеются инсулинорезистентность периферических тканей и гиперпродукция глюкозы печенью. Однако неясно, какой из этих патогенетических механизмов является ведущим и определяющим в развитии СД2. Поэтому на сегодняшний день не выработано четко сформулированных показаний к выбо-

ру той или иной группы пероральных сахароснижающих препаратов для лечения больных с РНУО.

Использование внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ) у лиц с РНУО позволяет оценить изменение продукции глюкозы печенью и скорости утилизации глюкозы из крови на фоне назначения различных сахароснижающих препаратов. Для этого применяют математический анализ с определением показателя скорости элиминации глюкозы из крови (k -индекс) и показателя продукции глюкозы печенью (H -индекс) [1, 2, 5, 6].

Целью данной работы было оценить влияние терапии метформином и акарбозой в сочетании с модификацией образа жизни на развитие СД2 у больных с РНУО, используя новый метод оценки параметров кинетики глюкозы в ходе ВТТГ.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное исследование, в которое были включены 49 пациентов

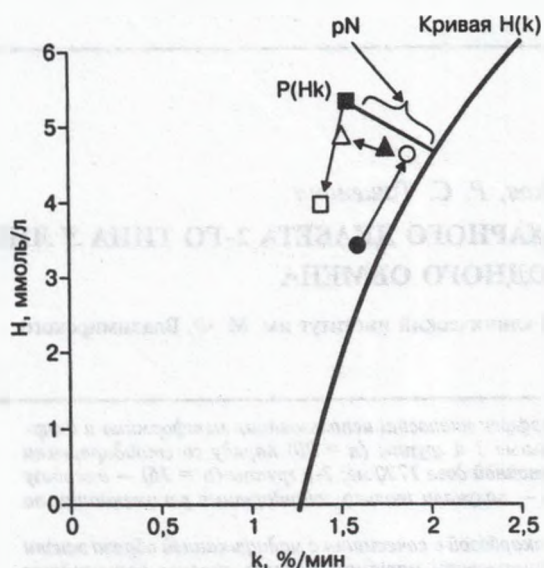


Рис. 1. Динамика продукции глюкозы печенью (H) и скорости элиминации глюкозы из крови (k) у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена на фоне лечения и в контроле.

Кривая H(k) — дискриминантная кривая, разделяющая лиц с нарушениями углеводного обмена и здоровых; pN — расстояние от точки P до кривой H(k); точка P(H, k) — двумерный параметр кинетики глюкозы; ■ группа лечения метформином; ▲ группа лечения акарбозой; ● контроль. Темный значок — до лечения. Светлый — после 6 мес терапии.

(38 женщин и 11 мужчин) с РНУО, в том числе с нарушенной гликемией натощак (НГН) — 11 человек, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) — 22, с сочетанием НГН и НТГ — 16. Критериями включения являлись: возраст 18 лет и старше, наличие диагноза НГН, НТГ или НГН + НТГ, отсутствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, клинически значимых нарушений со стороны печени и почек. Все участники до начала проведения исследования подписывали форму информированного согласия, утвержденную Независимым комитетом по этике МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Исследование длилось 6 мес, и его дизайн включал 6 визитов: на 1-м проводили скрининг и рандомизацию пациентов, физикальный осмотр; на 2-м — оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), исследование уровня инсулина, С-пептида, холестерина; на 3-м — ВТТГ (после этого пациент начинал принимать исследуемый препарат); на 4-м визите (через 3 мес) оценивали физикальные параметры; на 5-м (через 6 мес терапии) проводили ОГТТ, исследование уровня инсулина, С-пептида, холестерина; на 6-м, заключительном, визите — повторный ВТТГ и оценку физикальных параметров.

Все пациенты методом простой рандомизации были распределены по трем группам: 1-й группе (n = 20) наряду со стандартными рекомендациями по коррекции образа жизни был назначен метформин (сиофор) в суточной дозе 1700 мг; 2-й (n = 16) — акарбоза (глюкобай) в суточной дозе 150 мг и стандартные рекомендации по коррекции образа жизни; 3-я группа (n = 13) служила для контроля и получала только стандартные рекомендации по коррекции образа жизни. Разное число больных в группах в начале и в конце исследования обусловлено тем, что ряд больных выбыл из него по при-

чине неявки на визиты сразу после скрининга и рандомизации. Завершили исследование 35 человек (26 женщин и 9 мужчин).

Всем лицам проводился физикальный осмотр исходно и через 6 мес с оценкой массы тела (с вычислением индекса массы тела — ИМТ), окружности талии, измерением артериального давления (АД).

Перед включением в исследование для подтверждения диагноза РНУО всем пациентам был проведен стандартный ОГТТ с 75 г глюкозы с контролем через 6 мес. Глюкозу капиллярной плазмы крови во время ОГТТ определяли с помощью автоматического анализатора HemoCue Glucose 201+ (Швеция). Интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, принятыми в 1999 г. [14].

Исходно и через 6 мес был проведен ВТТГ с вычислением k-индекса и H-индекса. ВТТГ проводили следующим образом: внутривенно болюсно вводили раствор 50% глюкозы (из расчета 0,6 г глюкозы на 1 кг массы тела) с последующим забором крови для определения уровней глюкозы. Схема забора крови: -20, -10, 0 (точка введения глюкозы), 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 19, 22, 24, 27, 30, 40, 50, 70, 90, 120, 150, 180-я минута. В каждой точке определялась глюкоза в условиях биохимической лаборатории МОНИКИ. В последующем осуществляли математический анализ результатов с определением k-индекса и H-индекса. Данный математический анализ проводили с помощью специально разработанной компьютерной программы, доступной в сети Интернет [15].

Установлено, что H-индекс и k-индекс, рассматриваемые по отдельности, лишь частично отражают метаболические процессы [1], поэтому целесообразно исследовать двумерный параметр кинетики глюкозы P(H, k). Количественным показателем степени тяжести метаболических нарушений в данном случае может быть критерий pN, т. е. рас-

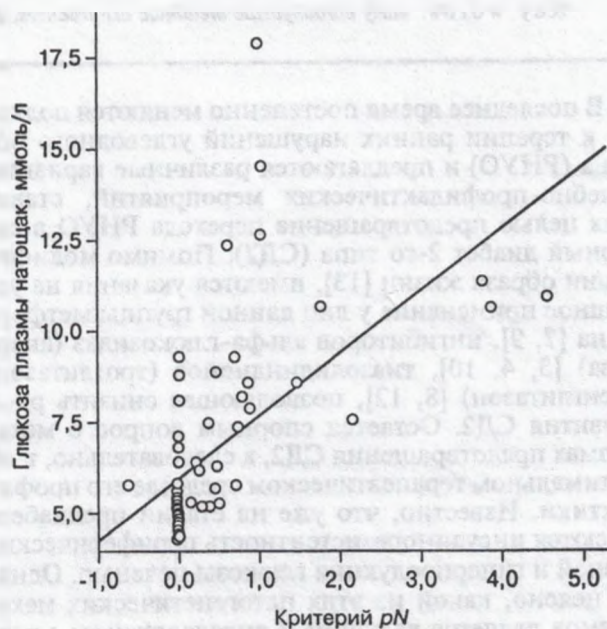


Рис. 2. Корреляция уровня глюкозы плазмы натощак и показателя степени нарушения углеводного обмена (pN-критерия).

стояние от точки Р до кривой Н(к), разделяющей лиц с нарушениями углеводного обмена и здоровых (рис. 1). Доказано, что рN-критерий коррелирует с уровнем глюкозы плазмы натощак (рис. 2). Приближение точки Р (Н, к) к кривой Н(к) свидетельствует об улучшении метаболических процессов, так как нахождение в области под кривой Н(к) характеризует норму.

Уровень инсулина, С-пептида натощак, холестерина и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), АЛТ, АСТ оценивали при включении в исследование и через 6 мес участия в программе. Биохимические показатели (глюкоза, АЛТ, АСТ, холестерин) определяли в биохимической лаборатории МОНИКИ (биохимический анализатор Hitachi 912, Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH, Швейцария—Германия), уровень HbA_{1c} — на автоматическом анализаторе гликированного гемоглобина Диа-стат ("Био-Рад Лабораториз", США).

Уровень инсулина и С-пептида определяли методом радиоиммунологического анализа с помощью тест-систем Immunotech RIA (Чехия).

Инсулинорезистентность оценивали с помощью индекса IR-НОМА-2 [11], который рассчитывали с помощью компьютерной программы НОМА2Calculator, доступной в сети Интернет [16].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы SPSS 11.0. Все результаты представлены в виде средних значений (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Для сравнения числовых данных (после проверки данных на нормальное распределение с помощью критерия Колмогорова—Смирнова) использовали метод дисперсионного анализа ANOVA для нескольких групп. Анализ количественных данных, изменяющихся в динамике, осуществляли с помощью критерия Стьюдента для связанных совокупностей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% уровень значимости).

Распределение лиц с различными РНУО в исследуемые группы показано в табл. 1.

Также была проведена оценка возможного статистического различия исследуемых групп по каким-либо параметрам с помощью метода дисперсионного анализа ANOVA для нескольких групп. Статистически достоверных ($p \leq 0,05$) различий между группами не получено.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследуемых составил $56,43 \pm 10,94$ года, средний ИМТ $30,45 \pm 5,47$ кг/м², талия

Таблица 1

Распределение лиц с различными ранними нарушениями углеводного обмена по группам исследования

Группа	НГН	НТГ	НГН + НТГ	Всего...
1-я (метформин)	4 (20,0)	9 (45,0)	7 (35,0)	20 (40,82)
2-я (акарбоза)	4 (25,0)	9 (56,25)	3 (18,75)	16 (32,65)
Контроль	3 (23,08)	4 (30,77)	6 (46,15)	13 (26,53)

Примечание. В скобках указаны проценты.

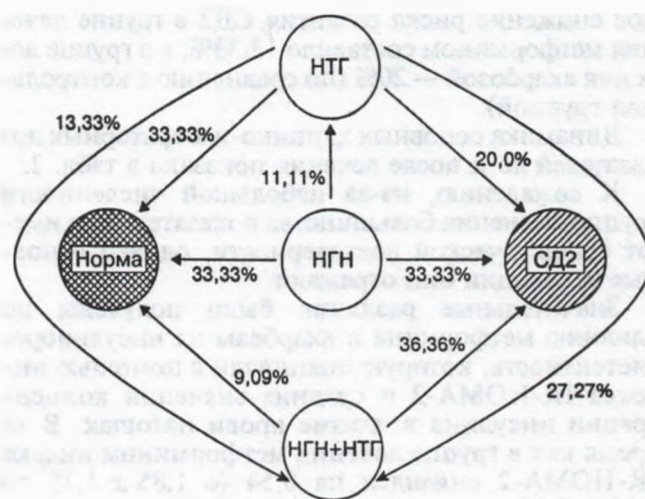


Рис. 3. Изменения состояния углеводного обмена у лиц с различными ранними нарушениями углеводного обмена через 6 мес наблюдения.

$100,73 \pm 12,87$ см. Через 6 мес проведена оценка состояния углеводного обмена у 35 человек (26 женщин и 9 мужчин), в том числе: 15 пациентов из 1-й группы (метформин), 10 больных из 2-й (акарбоза) и 10 из группы контроля. В результате выявлено, что у 10 (28,57%) из 35 лиц с РНУО через 6 мес после включения в исследование развился СД2, у 9 (25,71%) по результатам ОГТТ выявлена нормогликемия, у 16 (45,72%) сохранились различные РНУО.

По частоте перехода различных РНУО в СД2 и в нормогликемию были получены следующие данные (рис. 3): у 3 (33,33%) из 9 лиц с НГН развился СД2, у 3 (33,33%) была нормогликемия, у 1 (11,11%) отмечен переход НГН в НТГ и у 2 (22,22%) диагноз НГН не изменился. У 3 (2%) из 15 больных с НТГ развился СД2, у 5 (33,33%) — нормогликемия, сочетание НГН и НТГ наблюдалось у 2 (13,33%) пациентов и у 5 (33,33%) диагноз НТГ не изменился (т. е. ухудшение показателей имело место в 5 (33,33%) случаях: у 3 больных развился СД2 и у 2 отмечено сочетание НГН и НТГ). У 4 (36,36%) из 11 лиц с сочетанием НГН и НТГ развился СД2, у 1 (9,09%) больного — нормогликемия, у 3 (27,27%) наблюдался переход в НТГ и у 2 (18,18%) диагноз НГН + НТГ не изменился (т. е. улучшение показателей имело место в 4 (36,36%) случаях: у 1 пациента развилась нормогликемия и у 3 отмечена НТГ).

По группам лечения данные распределились следующим образом: в группе лечения метформином СД2 развился у 4 (26,67%) лиц, нормогликемия — у 5 (33,33%); в группе лечения акарбозой СД2 развился у 2 (20%) больных, нормогликемия — у 4 (10%); в группе контроля СД2 развился у 4 (40%) лиц, случаев нормогликемии не было. По частоте перехода в СД2 статистического различия между группами не получено ($p > 0,05$), по частоте нормализации углеводного обмена между группами лечения метформином и акарбозой статистически достоверного различия не было, а по сравнению с группой контроля различие статистически достоверно ($p < 0,05$). Таким образом, относитель-

ное снижение риска развития СД2 в группе лечения метформином составило 13,33%, а в группе лечения акарбозой — 20% (по сравнению с контрольной группой).

Динамика основных клинико-лабораторных показателей до и после лечения показана в табл. 2.

К сожалению, из-за небольшой численности групп изменения большинства показателей не имеют статистической достоверности, однако основные тенденции они отражают.

Значительные различия были получены по влиянию метформина и акарбозы на инсулинорезистентность, которую оценивали с помощью индекса IR-НОМА-2 и средних значений концентрации инсулина в плазме крови натощак. В то время как в группе лечения метформином индекс IR-НОМА-2 снизился на 0,54 (с $1,85 \pm 1,75$ до $1,31 \pm 0,87$), в группе лечения акарбозой и группе контроля данный показатель повысился (на 0,74 и 0,83 соответственно). Схожая ситуация и с уровнем инсулина натощак: в группе лечения метформином инсулин снизился в среднем на 18,4 пмоль/л, в группе лечения акарбозой и группе контроля наоборот повысился (на 4,6 и 33,4 пмоль/л соответственно).

По результатам ВТТГ была проведена оценка влияния различных вариантов терапии на продукцию глюкозы печенью (Н-индекс), изменение скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и на степень нарушения углеводного обмена (pN-критерий), который коррелирует с уровнем глюкозы плазмы натощак (см. рис. 2) [2, 5]. Как видно на рис. 1, на фоне лечения метформином продукция глюкозы печенью (среднее значение параметра Н) снизилась на 25% — с $5,33 \pm 2,71$ до $3,97 \pm 2,40$ ммоль/л, что отражает известное влияние метформина на углеводный обмен. При этом скорость элиминации глюкозы из крови (параметр к) также снизилась (с $1,54 \pm 0,41$ до $1,40 \pm 0,73$ %/мин, т. е. на 9%), что, вероятно, отражает адаптационный механизм уменьшения элиминации глюкозы тканями на фоне снижения поступления глюкозы

из печени в кровь, предотвращающий гипогликемию. При этом уровень глюкозы плазмы натощак и коррелирующий с ним (см. рис. 2) показатель степени тяжести метаболических нарушений (pN-критерий) заметно изменились (см. табл. 2). Таким образом с помощью ВТТГ удается обнаружить уменьшение потока глюкозы из печени в кровь и соответственно из крови в инсулинзависимые ткани на фоне неизменного уровня гликемии.

На фоне лечения акарбозой динамика показателей углеводного обмена оказалась другой: продукция глюкозы печенью (среднее значение параметра Н) незначительно увеличилась (с $4,73 \pm 0,50$ до $4,90 \pm 0,42$ ммоль/л, т. е. на 3,5%), при этом скорость элиминации глюкозы из крови снизилась (с $1,75 \pm 0,50$ до $1,51 \pm 0,41$ %/мин, т. е. на 14%). Вероятно, данный феномен можно объяснить тем, что индуцированное акарбозой снижение поступления глюкозы из желудочно-кишечного тракта вызывает компенсаторное повышение продукции глюкозы печенью и снижение ее элиминации для предотвращения гипогликемии. При этом снижение элиминации глюкозы на фоне лечения акарбозой было на 5% выше, чем на фоне лечения метформином.

В группе контроля увеличилась как продукция глюкозы печенью (с $3,40 \pm 0,26$ до $4,63 \pm 0,74$ ммоль/л, т. е. на 36%), так и скорость элиминации глюкозы из крови (с $1,60 \pm 0,46$ до $1,88 \pm 0,50$ %/мин, т. е. на 17%), что свидетельствует об ухудшении метаболических процессов, так как увеличивающаяся продукция глюкозы печенью требует все более высокой скорости элиминации глюкозы из крови для поддержания гомеостаза углеводного обмена.

Сопоставление результатов ВТТГ и лечения позволяет высказать следующее предположение. Основным фактором, ведущим к обратному развитию нарушений углеводного обмена, является снижение нагрузки на механизмы элиминации глюкозы инсулинзависимыми тканями: у лиц, получающих акарбозу, элиминация глюкозы снизилась в наи-

Таблица 2

Динамика основных клинико-лабораторных показателей до лечения и после, $M \pm SD$

Показатель	1-я группа (метформин)		2-я группа (акарбоза)		Контроль	
	изменение (разница)	p	изменение (разница)	p	изменение (разница)	p
Масса тела, кг	$-4,07 \pm 4,49$	0,003	$-4,93 \pm 7,02$	0,068	$-3,03 \pm 4,35$	0,07
ИМТ, кг/м ²	$-1,43 \pm 1,57$	0,003	$-1,86 \pm 2,66$	0,07	$-1,19 \pm 1,79$	0,082
Объем талии, см	$-2,47 \pm 2,99$	0,007	$-1,00 \pm 4,47$	0,547	$-3,25 \pm 6,86$	0,222
АД _{систолическое} , мм рт. ст.	$-8,67 \pm 11,87$	0,13	$-7,22 \pm 6,67$	0,012	$-6,11 \pm 7,40$	0,038
АД _{диастолическое} , мм рт. ст.	$-5,33 \pm 5,81$	0,03	$-6,67 \pm 8,29$	0,042	$-5,56 \pm 10,14$	0,139
Инсулин, пмоль/л	$-18,36 \pm 33,06$	0,058	$+4,55 \pm 59,38$	0,824	$+33,37 \pm 84,73$	0,302
С-пептид, пмоль/л	$-0,22 \pm 0,86$	0,348	$+0,35 \pm 0,76$	0,205	$-0,31 \pm 1,35$	0,532
НbA _{1c} , %	$-0,13 \pm 0,36$	0,386	$-0,16 \pm 0,18$	0,120	$+0,38 \pm 0,91$	0,471
Холестерин общий, ммоль/л	$+1,0 \pm 1,73$	0,423	$-0,32 \pm 1,14$	0,526	$-0,40 \pm 1,27$	0,734
НОМА-2	$-0,54 \pm 1,09$	0,101	$+0,74 \pm 2,11$	0,355	$+0,83 \pm 1,62$	0,224
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$-0,18 \pm 0,85$	0,639	$-0,3 \pm 0,85$	0,46	$+0,88 \pm 1,55$	0,34
Глюкоза плазмы через 2 ч в ОГТГ, ммоль/л	$+0,14 \pm 2,08$	0,872	$-1,3 \pm 1,54$	0,19	$-0,35 \pm 1,77$	0,72
Н-индекс, ммоль/л	$-1,37 \pm 2,91$	0,198	$+0,18 \pm 0,73$	0,665	$+1,23 \pm 0,90$	0,141
к-индекс, %/мин	$-0,13 \pm 0,90$	0,679	$-0,24 \pm 0,49$	0,401	$+0,28 \pm 0,18$	0,116
pN-критерий	$-0,02 \pm 0,76$	0,923	$+0,02 \pm 0,04$	0,30	$-0,05 \pm 0,11$	0,54

большой степени, и в этой группе наблюдалась самая высокая частота нормализации гликемии в ОГТТ. В группе контроля элиминация глюкозы из крови заметно увеличилась и не только не наблюдалось нормализации углеводного обмена, но и частота развития СД2 была самой высокой. При этом первичным звеном в механизме уменьшения интенсивности элиминации глюкозы является снижение поступления глюкозы в системный кровоток, при этом в случае приема метформина — за счет подавления продукции глюкозы печенью (в ответ на повышение ее чувствительности к инсулину), а в случае приема акарбозы — за счет снижения поступления глюкозы из желудочно-кишечного тракта. Исходя из этого, данные препараты могут взаимно потенцировать положительное действие на углеводный обмен, но, вероятно, ведущим препятствием к назначению такой комбинации могут оказаться побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт.

Во всех трех группах (см. табл. 2) произошло существенное снижение массы тела (на 4,07 и 4,93 кг в группах лечения метформином и акарбозой и 3,03 кг в группе контроля) и уменьшение окружности талии (на 2,47, 1 и 3,25 см соответственно). Также во всех группах отмечено снижение как систолического, так и диастолического АД. Максимальное снижение систолического АД (на 8,67 мм рт. ст.) произошло в группе лечения метформином, а диастолического (на 6,67 мм рт. ст.) — в группе лечения акарбозой.

Следует заметить, что средний показатель HbA_{1c} снизился в группах лечения (на 0,13 и 0,16% при использовании метформина и акарбозы соответственно) и увеличился (на 0,38%) в группе контроля.

Выводы

1. Определение в ВТГГ скорости элиминации глюкозы из крови (к-индекс) и продукции глюкозы печенью (Н-индекс) позволяет раскрыть патофизиологический механизм обратного развития РНУО. В частности, показано, что ведущим механизмом положительного влияния метформина и акарбозы у лиц с НТГ и НГН было снижение метаболической нагрузки на механизмы элиминации глюкозы инсулинзависимыми тканями.

2. Применение у лиц с РНУО метформина (сиофора) в отличие от акарбозы и контроля снижает инсулинорезистентность (IR-НОМА-2 на 29%) и уменьшает гиперпродукцию глюкозы печенью (Н-индекс на 25%).

3. Применение метформина в суточной дозе 1700 мг в течение 6 мес приводит к нормализации углеводного обмена у 33,3% лиц, имевших исходно РНУО, причем переход в СД2 отмечается в 26,7% случаев. Прием акарбозы в суточной дозе 150 мг приводит к нормализации углеводного обмена у 40% пациентов, причем переход в СД2 наблюдается в 20% случаев. В группе контроля случаев нормализации гликемии не отмечено, а переход в СД2 имел место у 40% лиц с РНУО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 3—8.
2. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 4. — С. 47—54.
3. Чазова И. Е., Мычка В. Б., Беленков Ю. Н. и др. // Кардиоваскул. тер. и профилактика. — 2004. — № 3 (6). — С. 66—73.
4. Chiasson J. L., Josse R. G., Gomis R. et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 359, N 9323. — P. 2072—2077.
5. Dreval A. V. // Diabetes and Metabolism: 18th International Diabetes Federation Congress, Paris, 24—29 August, 2003. — Paris, 2003. — Abstr. 1934.
6. Dreval A. V. // European Congress of Endocrinology, 3—7 Sept. 2005, Göteborg, Sweden: Abstract Book. — Göteborg, 2005. — P. 74, Abstr. P1—14.
7. Giugliano D., De Rosa N., Di Maro G. // Diabet. Care. — 1993. — Vol. 16. — P. 1387—1393.
8. Kelly I. E., Han T. S., Walsh K. et al. // Diabet. Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 288—293.
9. Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, N 6. — P. 393—403.
10. Lehmann T., Bobbioni-Harsch E. et al. // Diabetes Metab. — 2002. — Vol. 28. — P. 195—200.
11. Levy J. C., Mattheus D. R., Hermans M. P. // Diabet. Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 2191—2192.
12. Nakamura T., Funahashi T., Yamashita S. et al. // Diabetes. Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 54. — P. 181—190.
13. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1343—1350.
14. World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. — Geneva, 1999.
15. Адрес в сети Интернет: www.diabet.ru/ivgtt/ingtt_en.htm
16. Адрес в сети Интернет: www.OCDEM.ox.ac.uk

Поступила 27.03.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 618.175-06:616.154:577.175.722]-053.6-07

Е. Ю. Бондарева, Л. А. Шапкина, А. Г. Мухомина, А. М. Морозова

НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В СОЧЕТАНИИ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

Курс эндокринологии и диабетологии (зав. — доц. А. М. Морозова) Владивостокского государственного медицинского университета Росздрава

Синдром поликистозных яичников является одной из наиболее частых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста. В последние годы установлена существенная роль инсулинорезистентности в патогенезе данного патологического состояния. В представленном исследовании на основании комплексного диагностического подхода выявлены особенности клинических, гормональных и метаболических нарушений у девушек-подростков на фоне менструальной дисфункции в сочетании с инсулинорезистентностью, что позволило выделить различные патогенетические механизмы указанных нару-