

УДК 618.11-006.2:577.161.2

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212740

Архипкіна Т.А.<sup>1</sup>, Бондаренко В.О.<sup>1</sup> , Гончарова О.А.<sup>2</sup> , Любимова Л.П.<sup>1</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

## Рівень вітаміну D і показники вуглеводного обміну у жінок із синдромом полікістозних яєчників

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(5):381-386. doi: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212740

**Резюме. Актуальність.** Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) залишається актуальною проблемою гінекологічної ендокринології, а його частота становить приблизно 11–17 % серед жінок репродуктивного віку та досягає 75 % у структурі ендокринної неплідності. Існують докази, що вітамін D впливає на обмін вуглеводів, а його недостатність або дефіцит підвищують ризик розвитку порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу. **Мета:** визначити зв'язок між рівнем вітаміну D та показниками вуглеводного обміну в жінок із синдромом полікістозних яєчників. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 жінок віком від 19 до 26 років: 30 жінок із діагнозом класичного фенотипу СПКЯ; 30 здорових жінок із нормальною менструальною та репродуктивною функцією. Досліджували вміст вітаміну D, сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), імунореактивного інсуліну (ІРІ), індекс НОМА-ІР, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії/окружність стегон (ОТ/ОС). Залежно від концентрації вітаміну D обстежених було розподілено на підгрупи: перша — 22 хворі на СПКЯ з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл (середній рівень —  $12,9 \pm 0,2$  нг/мл); друга — 8 хворих із рівнем вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл ( $31,4 \pm 0,3$  нг/мл); третя — 12 здорових жінок з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл ( $24,2 \pm 0,3$  нг/мл); четверта — 18 здорових обстежених із рівнем вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл ( $35,6 \pm 0,3$  нг/мл). **Результати.** Встановлено, що в загальній групі хворих на СПКЯ середній рівень вітаміну D ( $21,4 \pm 0,4$  нг/мл) був вірогідно нижчим ( $P < 0,001$ ) порівняно з показником групи здорових жінок ( $29,6 \pm 0,3$  нг/мл). У хворих на СПКЯ низькі концентрації вітаміну D супроводжувались більш високими рівнями глюкози ( $P < 0,001$ ), ІРІ ( $P < 0,001$ ), індексу НОМА-ІР ( $P < 0,001$ ) та зниженням ССЗГ ( $P < 0,001$ ). Встановлено негативний асоціативний зв'язок вітаміну D з ІМТ ( $r = -0,399$ ;  $P < 0,05$ ), ОТ/ОС ( $r = -0,612$ ;  $P < 0,001$ ), концентрацією ІРІ ( $r = -0,502$ ;  $P < 0,001$ ), показником індексу НОМА-ІР ( $r = -0,571$ ;  $P < 0,001$ ), рівнем ССЗГ ( $r = -0,694$ ;  $P < 0,001$ ). **Висновки.** Показано роль абдомінального ожиріння у формуванні дефіциту вітаміну D, який посилює порушення вуглеводного обміну, а саме збільшує гіперінсулінемію, інсулінорезистентність та знижує продукцію сексстероїдзв'язуючого глобуліну у хворих на СПКЯ.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників; вітамін D; інсулінорезистентність; сексстероїдзв'язуючий глобулін

### Вступ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) залишається актуальною проблемою гінекологічної ендокринології, а його частота становить приблизно 11–17 % серед жінок репродуктивного віку та досягає 75 % у структурі ендокринної неплідності [1]. Уявлення про патогенез СПКЯ змінюються із накопиченням знань

про механізми розвитку хвороби. У даний час загальноновизнаним є трактування СПКЯ як гетерогенної ендокринопатії із широкою клінічною та біохімічною варіабельністю [2]. З 2002 року, за критеріями American Association of Clinical Endocrinologists, СПКЯ став вважатися фактором ризику розвитку метаболічного синдрому, поширеність якого серед даного контингенту

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Архипкіна Тетяна Леонідівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділення патології статевих залоз, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: tanya\_arhipkina@hotmail.com; контактний тел.: +38 (050) 302-07-13.

For correspondence: Tetiana Arkhupkina, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Gonad Pathology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskiyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: tanya\_arhipkina@hotmail.com; contact. tel.: +38 (050) 302-07-13.

Full list of author information is available at the end of the article.

жінок репродуктивного віку становить 35–40 % [3], а встановлення зв'язку СПКЯ з ожирінням, інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та дисліпидемією дозволило по-новому поглянути на деякі питання його патогенезу [4].

Останнім часом з'являються повідомлення про вагомий роль вітаміну D в патогенезі СПКЯ [5, 6]. Термін «вітамін D» об'єднує групу подібних за хімічною будовою форм вітаміну D, які належать до класу секостероїдів. Однак лише вітамін D<sub>3</sub> розглядається як «істинний» вітамін D, який надає різноманітні біологічні ефекти, чим і відрізняється від традиційних вітамінів. Наявність у клітинах різних органів і тканин ядерних рецепторів до вітаміну D дозволяє вважати його активним D-гормоном, який працює в межах ендокринної системи, а його функції полягають у здатності генерувати та модулювати біологічні реакції більш ніж у сорока тканинах-мішенях шляхом регуляції транскрипції генів, включаючи гени, які важливі для метаболізму глюкози та ліпідів, а також функції статевих залоз [7]. Вважається, що за допомогою транскрипції більше 300 генів вітаміну D має вплив і на розвиток СПКЯ [8].

Існують докази, що вітамін D впливає на обмін вуглеводів, а його недостатність або дефіцит підвищують ризик розвитку порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу [9]. Хоча механізми, за допомогою яких вітамін D може формувати ризик порушення вуглеводного обміну, ще не встановлені, існує кілька досліджень, які засвідчують, що, по-перше, вітамін D може стимулювати експресію рецепторів інсуліну і тим самим підвищувати чутливість до нього [10]; по-друге, низька концентрація вітаміну D призводить до зростання рівня паратиреоїдного гормону, який, як передбачається, бере участь у метаболізмі глюкози та знижує чутливість до інсуліну [11]. Крім того, дефіцит вітаміну D також може посилювати системне запалення, яке відіграє важливу роль у патогенезі інсулінорезистентності [12]. Нарешті, секреція інсуліну і резистентність до нього є кальційзалежними процесами, а рівень вітаміну D впливає на концентрацію кальцію та його потік через клітинні мембрани підшлункової залози та інсулінчутливих тканин [13]. Крім того, припускається, що інсулін є основним регулятором синтезу секреції секостероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), зниження якого в крові супроводжується гіперандрогенемією, ановуляцією та формуванням полікістозних яєчників, що стає підґрунтям для розвитку неплідності [14]. Тобто вітамін D може відігравати важливу роль у розвитку СПКЯ [15].

Останнім часом потенційні причини метаболічної дисрегуляції при СПКЯ стали приводом для інтенсивних наукових дискусій. На сьогодні пропонується розглядати вітамін D як одну із важливих ланок, якої бракувало для розуміння метаболічних порушень при СПКЯ. Однак результати проведених досліджень щодо вивчення взаємозв'язку статусу вітаміну D із виникненням інсулінорезистентності та метаболічних розладів у жінок зі СПКЯ залишаються суперечливими.

**Мета:** визначити зв'язок між рівнем вітаміну D та показниками вуглеводного обміну у жінок зі СПКЯ.

## Матеріали та методи

У клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» обстежено 60 жінок віком від 19 до 26 років. Тридцять жінок, яким на підставі критеріїв світового консенсусу Європейського товариства репродукції людини й ембріології та Американського товариства репродуктивної медицини (Роттердам, 2003) встановлений діагноз класичного фенотипу СПКЯ, увійшли до основної групи [16]. Контрольну групу становили 30 здорових жінок з нормальною менструальною та репродуктивною функцією.

В усіх обстежених визначали вміст вітаміну D у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору 25-OH Vitamin D (total) ELISA, Німеччина. Дослідження проводили в період з жовтня по лютий. До обстеження не було включено жінок, які отримували добавки вітаміну D та препарати, що мають вплив на метаболізм кальцію, фосфору, ліпідний спектр крові. Статус вітаміну D оцінювали залежно від вмісту 25(OH)D в крові: адекватними вважались рівні вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл, недостатність — 20–30 нг/мл, дефіцит —  $< 20$  нг/мл, виражений дефіцит —  $< 10$  нг/мл [17].

Осіб, залучених у дослідження, залежно від отриманих результатів було розподілено на підгрупи: до першої підгрупи увійшли 22 хворі на СПКЯ з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл (середній рівень —  $12,9 \pm 0,2$  нг/мл); друга підгрупа — 8 хворих із рівнем вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл ( $31,4 \pm 0,3$  нг/мл); третя підгрупа — 12 здорових жінок з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл ( $24,2 \pm 0,3$  нг/мл); четверту підгрупу становили 18 здорових обстежених із рівнем вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл ( $35,6 \pm 0,3$  нг/мл).

Усім жінкам розраховували індекс маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг)/довжина тіла (м<sup>2</sup>), оцінювали розподіл жирової тканини за співвідношенням окружність талії/окружність стегон (ОТ/ОС).

Для дослідження вуглеводного обміну в периферичній крові глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора Biosens визначали рівень глюкози натще. Визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) проводили імуноферментним методом із використанням наборів фірми DRG (США) на аналізаторі StatFax 2100 виробництва США. Верифікацію інсулінорезистентності, незалежно від маси тіла, проводили шляхом визначення індексу НОМА-ІР, який обчислювали за формулою:  $\text{НОМА-ІР} = (\text{глюкоза натще} \times \text{ІРІ натще})/22,5$ , де показник НОМА-ІР вище 2,5 розцінювався як об'єктивний критерій ІР [18].

Визначення концентрації ССЗГ проводили імуноферментним методом з використанням тест-система фірми DSL, США.

Перед початком обстеження всі пацієнтки були проінформовані про характер клінічного дослідження та підписували інформовану згоду на участь. Клінічне дослідження проводилось із дотриманням передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Єв-

ропи про права людини і біомедицини, відповідних законів України; дозволу комісії із біоетики (протокол № 4 засідання комісії з питань етики при Харківській медичній академії післядипломної освіти від 7 травня 2019 року).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм StatSoft Statistica 6.1. фірми Statsoft Inc. та Microsoft Office Excel. Для порівняння середніх значень величин застосовували параметричний t-критерій Стьюдента. Кореляції кількісних змінних оцінювали з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при рівні  $P < 0,05$ .

### Результати

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що в загальній групі хворих на СПКЯ середній рівень вітаміну D ( $21,4 \pm 0,4$  нг/мл) був вірогідно нижчим ( $P < 0,001$ ) порівняно з показником групи здорових жінок ( $29,6 \pm 0,3$  нг/мл).

Відповідно до оцінки антропометричних параметрів, у пацієток зі СПКЯ та рівнем вітаміну D  $\leq 30$  нг/мл середні значення ІМТ і коефіцієнту ОТ/ОС вірогідно ( $P < 0,001$ ) перевищували відповідні показники хворих із рівнем вітаміну D  $\geq 30$  нг/мл та жінок контрольної групи (табл. 1). Встановлено негативний асоціативний зв'язок вітаміну D з ІМТ ( $r = -0,399$ ;  $P < 0,05$ ) та коефіцієнтом ОТ/ОС ( $r = -0,612$ ;  $P < 0,001$ ). Подібні дані отримані й при аналізі результатів обсте-

ження здорових жінок, а саме недостатність вітаміну D супроводжувалась вірогідно ( $P < 0,05$ ) вищим значенням ІМТ та існувала негативна кореляція ( $r = -0,562$ ;  $P < 0,001$ ) між даними показниками. Водночас у здорових жінок не доведено існування зв'язку ( $r = -0,174$ ;  $P > 0,05$ ) між вітаміном D та співвідношенням ОТ/ОС (табл. 2).

Дослідження вуглеводного обміну показало, що в жодній з обстежених глікемія не виходила за межі діапазону її фізіологічних коливань (не перевищувала показник  $5,6$  ммоль/л). Однак у хворих на СПКЯ за наявності недостатності вітаміну D спостерігалось вірогідне підвищення рівнів глюкози натще щодо пацієток із нормальним рівнем вітаміну D ( $P < 0,001$ ) та жінок контрольної групи ( $P < 0,001$ ). Не встановлено кореляційної залежності між показниками глюкози та вітаміну D (табл. 2).

Рівні ІРІ в сироватці крові натще в хворих на СПКЯ перебували в діапазоні від  $8,3$  до  $32,8$  мкМО/мл і в середньому істотно перевищували значення здорових жінок ( $P < 0,001$ ). Звертало увагу, що в пацієток із вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл середня концентрація ІРІ була також вірогідно вищою ( $P < 0,001$ ) й при порівнянні з пацієтками, які мали нормальний рівень вітаміну D ( $P < 0,001$ ). Крім того, у жінок зі СПКЯ та вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл середній показник індексу НОМА-ІР вірогідно перевищував ( $P < 0,001$ ) як показник хворих із вітаміном D  $\geq 30$  нг/мл ( $P < 0,001$ ), так і середнє значення обстежених контрольної групи ( $P < 0,001$ ). Проведений кореляцій-

**Таблиця 1. Антропометричні й метаболічні показники обстежених жінок залежно від рівня вітаміну D ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )**

Показник	Хворі на СПКЯ		Контрольна група	
	Вітамін D $\leq 30$ нг/мл	Вітамін D $\geq 30$ нг/мл	Вітамін D $\leq 30$ нг/мл	Вітамін D $\geq 30$ нг/мл
	N = 22	N = 8	N = 12	N = 18
Вік, роки	$24,3 \pm 0,5$	$24,4 \pm 0,4$	$23,2 \pm 0,6$	$22,9 \pm 0,9$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$27,8 \pm 0,5^{1,3}$	$24,5 \pm 0,6$	$23,9 \pm 0,5^2$	$21,9 \pm 0,6$
ОТ/ОС	$0,83 \pm 0,01^{1,3}$	$0,78 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$
Глюкоза, ммоль/л	$5,06 \pm 0,03^{1,3}$	$4,61 \pm 0,04$	$4,43 \pm 0,04$	$4,25 \pm 0,03$
ІРІ, мкОД/мл	$17,4 \pm 0,4^{1,3}$	$15,7 \pm 0,4$	$14,9 \pm 0,2^2$	$10,2 \pm 0,2$
НОМА-ІР, ум.од.	$3,9 \pm 0,2^{1,3}$	$3,2 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2^2$	$1,9 \pm 0,2$
ССЗГ, нмоль/л	$35,70 \pm 0,94^{1,3}$	$44,8 \pm 0,9$	$59,60 \pm 1,14^2$	$65,3 \pm 1,2$

**Примітки:** <sup>1</sup> — значущість відмінностей між хворими на СПКЯ з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл та D  $\geq 30$  нг/мл; <sup>2</sup> — значущість відмінностей між здоровими жінками з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл та  $\geq 30$  нг/мл; <sup>3</sup> — значущість відмінностей між хворими на СПКЯ та здоровими жінками з вітаміном D  $\leq 30$  нг/мл.

**Таблиця 2. Кореляція вітаміну D з різними показниками в обстежених жінок**

Показник	Хворі на СПКЯ, n = 30		Контрольна група, n = 30	
	r	P	r	P
ІМТ	-0,399	< 0,05	0,569	< 0,001
ОТ/ОС	-0,612	< 0,001	-0,174	> 0,05
Глюкоза	0,295	> 0,05	0,201	> 0,05
ІРІ	-0,502	< 0,01	0,313	> 0,05
НОМА-ІР	-0,571	< 0,001	0,299	> 0,05
ССЗГ	-0,694	< 0,001	0,184	> 0,05

**Примітки:** r — коефіцієнт кореляції; P — вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

ний аналіз підтвердив наявність у жінок зі СПКЯ прямої асоціації ІМТ із концентрацією ІРІ натще ( $r = 0,385$ ;  $P < 0,05$ ) й індексом НОМА-ІР ( $r = 0,394$ ;  $P < 0,05$ ) та довів існування негативного асоціативного зв'язку між вітаміном D та концентрацією ІРІ ( $P < 0,001$ ), показником індексу НОМА-ІР ( $P < 0,001$ ) (табл. 2). Отримані дані вказують на тісний зв'язок між станом вітаміну D та вуглеводного обміну за наявності СПКЯ. Тим часом не встановлено існування кореляційної залежності між рівнем вітаміну D та показниками вуглеводного обміну у жінок контрольної групи.

У розвитку метаболічних і гормональних порушень у жінок зі СПКЯ велике значення має вміст у крові ССЗГ. Проведене обстеження показало, що середні рівні ССЗГ у хворих на СПКЯ, незалежно від концентрації вітаміну D, були вірогідно ( $P < 0,001$ ) нижчими за показники здорових жінок. Статистично значуще зменшення ССЗГ спостерігалось також незалежно від наявності або відсутності інсулінорезистентності, однак необхідно зазначити, що більш низькі рівні ССЗГ ( $P < 0,05$ ) реєструвались при поєднанні надлишкової маси тіла та інсулінорезистентності. Встановлено існування негативної кореляційної залежності між ССЗГ та ІМТ ( $r = -0,783$ ;  $P < 0,001$ ), ІРІ ( $r = -0,595$ ;  $P < 0,001$ ), індексом НОМА-ІР ( $r = -0,638$ ;  $P < 0,001$ ) та рівнем вітаміну D ( $r = -0,694$ ;  $P < 0,001$ ), (рис. 1, 2).

## Обговорення

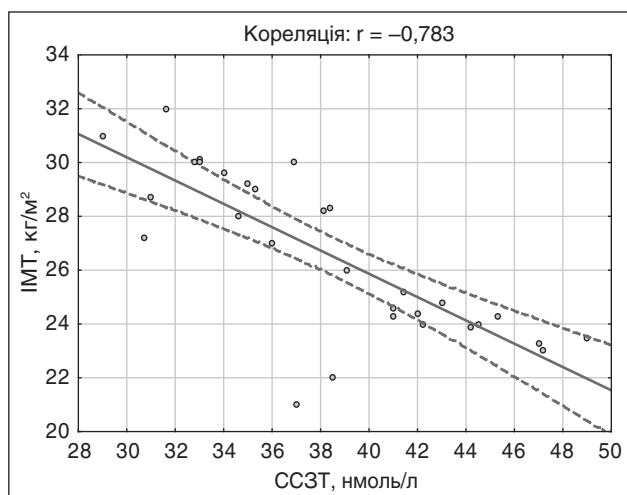
Незважаючи на зростаюче число досліджень, де оцінюється статус вітаміну D у хворих на СПКЯ, досі відсутні переконливі докази, які б демонстрували причинно-наслідковий зв'язок між ними. Отримані нами дані показують, що недостатність вітаміну D існує як у хворих на СПКЯ, так і в здорових жінок, проте за умов СПКЯ дефіцит більш виражений. Згідно з літературними джерелами, цей дефіцит може бути пов'язаний із декількома аспектами СПКЯ, одним з яких є надлишкова маса тіла [19], що й було підтверджено у нашому дослідженні встановленою негативною кореляційною залежністю між рівнем вітаміну D у сироватці крові та ІМТ як у хворих на СПКЯ ( $P < 0,05$ ), так і у здоро-

вих жінок ( $P < 0,001$ ). Однак необхідно зазначити, що значну роль в патогенетичному ланцюгу формування СПКЯ відіграє не лише надлишкова маса тіла, але й абдомінальний тип розподілу жирової тканини, який супроводжується підвищеним ризиком метаболічної дисфункції. Водночас вже доведено, що за нормальної маси тіла також існує тенденція до абдомінальної кумуляції жиру, тобто до наявності «прихованого ожиріння» [20]. Встановлений зв'язок між коефіцієнтом ОТ/ОС та вітаміном D у хворих на СПКЯ підтверджує значення надлишкової маси тіла та «прихованого ожиріння» у формуванні дефіциту вітаміну D за умов СПКЯ.

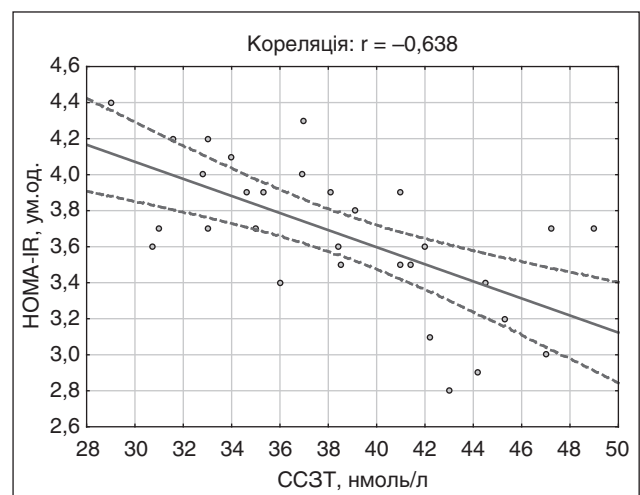
Як ключові компоненти в патофізіології СПКЯ як у жінок з надлишковою, так і з нормальною масою тіла розглядаються також резистентність до інсуліну з компенсаторною гіперінсулінемією [21]. Припускається, що ризик майбутньої гіперглікемії і резистентності до інсуліну може бути пов'язаний із гіповітамінозом D [22, 23]. Наші дані демонструють, що в хворих на СПКЯ низькі концентрації вітаміну D супроводжуються більш високими рівнями глюкози, ІРІ та індексу НОМА-ІР, а також існує негативна асоціація між зазначеними показниками.

Дані літератури вказують на високу прогностичну значущість зниження рівня ССЗГ у розвитку СПКЯ [24]. Вважається, що низька концентрація ССЗГ є сурогатним маркером інсулінорезистентності та надлишку андрогенів і дозволяє прогнозувати підвищену схильність до розвитку метаболічного синдрому [25]. Підтвердженням цього є доведене у роботі значне зниження рівнів ССЗГ у хворих на СПКЯ та встановлена кореляція між ССЗГ й ІМТ, ІРІ й індексом НОМА-ІР. Крім того, ми виявили значний негативний зв'язок рівня ССЗГ із вмістом вітаміну D, що вказує на роль останнього у формуванні СПКЯ та притаманних йому метаболічних порушень.

Отже, виходячи з вищевикладеного, порушення регуляції метаболізму вітаміну D може бути як наслідком СПКЯ, так і одним із численних факторів, що сприяють його формуванню, а дефіцит вітаміну D є поширеним супутнім проявом СПКЯ.



**Рисунок 1. Зв'язок концентрації ССЗГ з ІМТ у жінок зі СПКЯ**



**Рисунок 2. Зв'язок концентрації ССЗГ з НОМА-ІР у жінок зі СПКЯ**

## Висновки

1. У пацієнок зі СПКЯ підвищені індекс маси тіла та показник співвідношення окружність талії/окружність стегон поєднуються зі зниженою концентрацією вітаміну D, що свідчить про роль абдомінального розподілу жирової тканини як фактора ризику розвитку дефіциту вітаміну D.

2. Дефіцит вітаміну D посилює порушення вуглеводного обміну, які існують у жінок зі СПКЯ, а саме збільшує гіперінсулінемію, інсулінорезистентність та знижує продукцію секстероїдів зв'язуючого глобуліну.

**Конфлікт інтересів.** Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

## References

- Damdinova LV, Leshchenko OYa. Polycystic ovary syndrome – 80 years of research and new directions in the study (literature review). *Biulleten' VSNTs SO RAMN*. 2016;15(111):181-185. doi:10.12737/23421. (in Russian).
- Mohort TV, Velevich EI, Yurenya EV, Shyshko VM, Tsinkevich AI. Polycystic ovary syndrome: what's new? (Based on an Endocrine Society Clinical Practice Guideline). *Meditsinskie novosti*. 2014;(12):16-21. (in Russian).
- Marshall JC, Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? *Fertil Steril*. 2012;97(1):18-22. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.11.036.
- Safi AT, Orazov MR, Kalinchenko SYu. Polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Obstetrics and Gynaecology of St Petersburg*. 2018;(2):55-61. (in Russian).
- Lumme J, Sebert S, Pesonen P, et al. Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Study. *Nutrients*. 2019;11(11):2831. doi:10.3390/nu11112831.
- Pankiv IV, Korytko OO. Vitamin D level, frequency of its insufficiency and deficiency in patients with polycystic ovary syndrome. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2018;14(6):585-589. doi:10.22141/2224-0721.14.6.2018.146069. (in Ukrainian).
- Niu YM, Wang YD, Jiang GB, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis. *Front Physiol*. 2019;9:1902. doi:10.3389/fphys.2018.01902.
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*. 2009;139(2):329-334. doi:10.3945/jn.108.093831.
- Larsson S, Jones HA, Göransson O, Degerman E, Holm C. Parathyroid hormone induces adipocyte lipolysis via PKA-mediated phosphorylation of hormone-sensitive lipase. *Cell Signal*. 2016;28(3):204-213. doi:10.1016/j.cellsig.2015.12.012.
- Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2012;4(1):52-67. doi:10.3390/nu4010052.
- Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;84(2-3):223-230. doi:10.1016/s0960-0760(03)00032-3.
- Shojaeian Z, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R. Calcium and vitamin D supplementation effects on metabolic factors, menstrual cycles and follicular responses in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2019;10(4):359-369. doi:10.22088/cjim.10.4.359.
- Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):460-464. doi:10.1210/jcem-67-3-460.
- He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7(6):4555-4577. doi:10.3390/nu7064555.
- Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018;25(4):377-381.
- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-P29. doi:10.1530/EJE-14-0253.
- 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;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
- 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):412-419. doi:10.1007/BF00280883.
- Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2018;23:442-451. doi:10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
- Goncharova OA, Partskhaladze VI, Il'ina IM. Metabolic obesity with normal body weight. Unresolved diagnostic issues. *Endocrinologia*. 2013;18(4):50-54. (in Russian).
- Caserta D, Adducchio G, Picchia S, Ralli E, Matteucci E, Moscarini M. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):397-402. doi:10.3109/09513590.2014.887673.
- Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008;57(10):2619-2625. doi:10.2337/db08-0593.
- Nikolova MG, Boyanov MA, Tsakova AD. Correlations of serum vitamin D with metabolic parameters in adult outpatients with different degrees of overweight/obesity coming from an urban community. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018;14(3):375-383. doi:10.4183/aeb.2018.375.
- Moran LJ, Teede HJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Wittert GA. Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(11):1004-1010. doi:10.3275/9023.
- Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(1):12-24. doi:10.1080/19396368.2017.1410591.

Отримано/Received 04.03.2020

Рецензовано/Revised 27.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.04.2020 ■

## Information about authors

Tetiana Arkhyupkina, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Gonad Pathology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Volodymyr Bondarenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Gonad Pathology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9254-3875>

Olga Goncharova, MD, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>

Lidiya Lyubimova, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Архипкина Т.А.<sup>1</sup>, Бондаренко В.А.<sup>1</sup>, Гончарова О.А.<sup>2</sup>, Любимова Л.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина

<sup>2</sup> Харьковская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

### Уровень витамина D и показатели углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников

**Резюме. Актуальность.** Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) остается актуальной проблемой гинекологической эндокринологии, а его частота составляет примерно 11–17 % среди женщин репродуктивного возраста и достигает 75 % в структуре эндокринного бесплодия. Существуют доказательства, что витамин D влияет на обмен углеводов, а его недостаточность или дефицит повышают риск развития нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. **Цель:** определить связь между уровнем витамина D и показателями углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников. **Материалы и методы.** Обследовано 60 женщин в возрасте от 19 до 26 лет: 30 женщин с диагнозом классического фенотипа СПКЯ; 30 здоровых женщин с нормальной менструальной и репродуктивной функцией. Исследовали содержание витамина D, сексостероидсвязывающего глобулина (СССГ), иммунореактивного инсулина (ИРИ), индекс НОМА-IR, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). В зависимости от концентрации витамина D обследованные были разделены на подгруппы: первая — 22 больные СПКЯ с витамином D  $\leq 30$  нг/мл (средний уровень —  $12,9 \pm 0,2$  нг/мл); вторая — 8 больных с уровнем витамина D  $\geq 30$  нг/мл ( $31,4 \pm 0,3$  нг/мл);

третья — 12 здоровых женщин с витамином D  $\leq 30$  нг/мл ( $24,2 \pm 0,3$  нг/мл); четвертая — 18 здоровых обследованных с уровнем витамина D  $\geq 30$  нг/мл ( $35,6 \pm 0,3$  нг/мл). **Результаты.** Установлено, что в общей группе пациенток с СПКЯ средний уровень витамина D ( $21,4 \pm 0,4$  нг/мл) был достоверно ниже ( $P < 0,001$ ) по сравнению с показателем группы здоровых женщин ( $29,6 \pm 0,3$  нг/мл). У больных с СПКЯ низкие концентрации витамина D сопровождалась более высокими уровнями глюкозы ( $P < 0,001$ ), ИРИ ( $P < 0,001$ ), индекса НОМА-IR ( $P < 0,001$ ) и снижением СССР ( $P < 0,001$ ). Установлена негативная ассоциативная связь витамина D с ИМТ ( $r = -0,399$ ;  $P < 0,05$ ), ОТ/ОБ ( $r = -0,612$ ;  $P < 0,001$ ), концентрацией ИРИ ( $r = -0,502$ ;  $p < 0,001$ ), показателем индекса НОМА-IR ( $r = -0,571$ ;  $P < 0,001$ ), уровнем СССР ( $r = -0,694$ ;  $P < 0,001$ ). **Выводы.** Показана роль абдоминального ожирения в формировании дефицита витамина D, который усиливает нарушения углеводного обмена, а именно увеличивает гиперинсулинемию, инсулинорезистентность и снижает продукцию сексостероидсвязывающего глобулина у женщин с СПКЯ. **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; витамин D; инсулинорезистентность; сексостероидсвязывающий глобулин

T.L. Arkhyupkina<sup>1</sup>, V.A. Bondarenko<sup>1</sup>, O.A. Goncharova<sup>2</sup>, L.P. Lyubimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### Vitamin D level and indicators of carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome

**Abstract. Background.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) remains an urgent problem of gynecological endocrinology, and its frequency is approximately 11–17 % among women of reproductive age and reaches 75 % in the structure of endocrine infertility. There is evidence that vitamin D impacts carbohydrate metabolism, and its insufficiency or deficiency increases the risk of impaired glucose tolerance, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (DM). The purpose of this study is to determine the relationship between vitamin D levels and indicators of carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome. **Materials and methods.** Sixty women aged from 19 to 26 years were examined: 30 women with a diagnosis of the classical phenotype of PCOS; 30 healthy women with normal menstrual and reproductive function. We studied the content of vitamin D, sex steroid-binding globulin (SSBG), immunoreactive insulin (IRI), HOMA-IR index, body mass index (BMI), waist-hip ratio. Depending on the concentration of vitamin D, women were divided into subgroups: the first enrolled 22 patients with PCOS with vitamin D  $\leq 30$  ng/ml (average level  $12.9 \pm 0.2$  ng/ml); the second included 8 patients with a level of vitamin D  $\geq 30$  ng/ml ( $31.4 \pm 0.3$  ng/ml); the third group consisted of

12 healthy women with vitamin D  $\leq 30$  ng/ml ( $24.2 \pm 0.3$  ng/ml); fourth group consisted of 18 healthy women with a level of vitamin D  $\geq 30$  ng/ml ( $35.6 \pm 0.3$  ng/ml). **Results.** It was found that in the basic group of PCOS patients, the average level of vitamin D ( $21.4 \pm 0.4$  ng/ml) was significantly lower ( $P < 0.001$ ) compared to the group of healthy women ( $29.6 \pm 0.3$  ng/ml). In patients with PCOS, low concentrations of vitamin D were accompanied by higher levels of glucose ( $P < 0.001$ ), IRI ( $P < 0.001$ ), HOMA-IR index ( $P < 0.001$ ), and a decreased level of SSBG ( $P < 0.001$ ). A negative association of vitamin D with BMI ( $r = -0.399$ ;  $P < 0.05$ ), waist-hip ratio ( $r = -0.612$ ;  $P < 0.001$ ), IRI concentration ( $r = -0.502$ ;  $P < 0.001$ ), HOMA-IR index ( $r = -0.571$ ;  $P < 0.001$ ), the level of SSBG ( $r = -0.694$ ;  $P < 0.001$ ) was established. **Conclusions.** The results of the study demonstrate the role of abdominal obesity in the formation of vitamin D deficiency, which intensifies the carbohydrate metabolism disorders, increases hyperinsulinemia, insulin resistance and reduces the production of sex steroid-binding globulin in women with PCOS.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome; vitamin D; insulin resistance; sex steroid-binding globulin