

Е. Н. Кириллова, Л. Ф. Можейко

Структура метаболических нарушений у женщин с сочетанной патологией эндо-и миометрия

Белорусский государственный медицинский университет

В работе проведен анализ структуры метаболических нарушений у женщин с сочетанной патологией эндо-и миометрия. Результаты исследования показывают, что сочетанная патология эндо-и миометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста развивается в рамках двух патогенетических вариантов, в основе которых лежит наличие или отсутствие метаболических нарушений. Результаты сравнительной оценки клинического течения патологии эндо-и миометрия выявили ряд особенностей, связанных с наличием метаболических изменений, которые должны быть учтены при назначении медикаментозной терапии.

Ключевые слова: сочетанная патология эндо-и миометрия, метаболические нарушения.

В последнее десятилетие широко обсуждается вопрос о влиянии метаболических нарушений на репродуктивную систему и нарушения её функционирования [1,3,4,5].

Выявление возможных метаболических нарушений представляется важным как с позиций оценки риска развития у пациенток с сочетанной патологией эндо-и миометрия сердечно-сосудистых заболеваний, так и с точки зрения подбора оптимальной терапии, которая не должна углублять уже имеющиеся метаболические расстройства [2].

Целью нашего исследования явилось изучение обменных процессов у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с сочетанной патологией эндо-и миометрия для выяснения роли метаболических нарушений в этиопатогенезе данной патологии.

Материал и методы

Проведено обследование 236 женщин позднего репродуктивного (36 – 45 лет) и пременопаузального возраста (46 – 55 лет). В зависимости от выявленной патологии нами выделены четыре основные группы: в I группу вошли 32 пациентки в возрасте $46,6 \pm 4,3$ лет с гиперпластическими процессами эндометрия; во II группу – 75 пациенток с сочетанной патологией эндо-и миометрия, средний возраст которых составил $44,8 \pm 3,7$ лет; III группу составили 36 пациенток с изолированными гиперпластическими процессами на фоне метаболических нарушений в возрасте $44,5 \pm 4,4$ лет; в IV группе было 55 женщин с сочетанной патологией эндо-и миометрия на фоне метаболических нарушений, средний возраст которых был $45,2 \pm 3,8$ лет. Контрольная (V) группа была сформирована из 38 гинекологически здоровых женщин, средний возраст которых составил $44,5 \pm 4,3$ лет.

У всех пациенток проведено комплексное антропометрическое обследование (масса тела, объём талии, объём бедер, рассчитан индекс массы тела), с целью изучения обменных процессов проведена оценка уровня содержания липопротеинов в плазме крови, уровня глюкозы, иммунореактивного инсулина и

С-пептида в сыворотке крови, рассчитан индекс инсулинерезистентности (ИР-НОМА) [2].

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью компьютерного программного пакета Statistica (версия 6).

Результаты и обсуждение

При анализе антропометрических показателей выявлено, что средняя масса тела у пациенток I и II групп составила $71,3 \pm 4,2$ кг и $69,4 \pm 3,1$ кг соответственно, в группе контроля – $67,1 \pm 4,6$ кг. Масса тела пациенток III и IV групп достоверно отличалась ($p < 0,001$) от средней массы тела в контрольной группе и составила $94,7 \pm 4,7$ кг в III группе и $99,4 \pm 5,6$ кг в IV группе обследованных женщин.

При оценке ИМТ нами выявлено, что пациентки III и IV групп имели достоверные отличия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Так, средние значения ИМТ у пациенток I и II групп составили $23,8 \pm 1,06$ и $22,5 \pm 2,29$ соответственно и не имели отличий от среднего значения ИМТ группы контроля – $23,4 \pm 1,92$, тогда как средние значения ИМТ III и IV групп составили $34,4 \pm 4,38$ и $38,2 \pm 7,12$ соответственно и достоверно превышали указанные показатели у женщин контрольной группы.

Для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, наряду с определением ИМТ, важным является характер распределения жировой ткани, что отражает индекс окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Висцеральная жировая ткань обладает высокой гормонально-метаболической активностью, в связи с чем, при андроидном ожирении чаще возникают изменения обменных процессов, приводящие к возникновению эндокринных расстройств [2].

Как следует из приведенных в таблице 1 данных, соотношение ОТ/ОБ в контрольной группе составило – $0,76 \pm 0,03$ и соответствовало таковому у пациенток I и II основных групп наблюдения – $0,77 \pm 0,05$ в I группе, $0,76 \pm 0,06$ во II группе. У обследованных женщин III и IV групп индекс ОТ/ОБ составил $0,86 \pm 0,03$ и $0,88 \pm 0,05$ соответственно и достоверно отличался от значений группы контроля ($p < 0,05$). Проведенное исследование показало, что избыточная масса тела и ожирение в 77,8% наблюдений у пациенток III группы и у 80% IV группы сочетались с андроидным типом распределения жировой ткани. Наличие висцерального ожирения косвенно подтверждало объём талии, средние значения которого составили в III группе – $101,06 \pm 7,12$ см, в IV – $110,86 \pm 8,21$ см и достоверно отличались ($p < 0,05$) по сравнению с данными женщин контрольной группы. Достоверных различий в значениях среднего объёма талии у пациенток I и II групп ($81,34 \pm 9,14$ см и $79,55 \pm 5,74$ см соответственно) по сравнению с группой контроля не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 1

Антропометрические показатели обследованных женщин

Обследованные женщины	Показатель		
	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ
I группа (n=32)	$81,34 \pm 9,14$	$106,85 \pm 9,07$	$0,77 \pm 0,05$
II группа (n=75)	$79,55 \pm 5,74$	$104,92 \pm 8,32$	$0,76 \pm 0,06$
III группа (n=36)	$101,06 \pm 7,12^*$	$116,78 \pm 7,84$	$0,86 \pm 0,03^*$
IV группа (n=55)	$110,86 \pm 8,21^*$	$121,53 \pm 7,17^*$	$0,88 \pm 0,05^*$
Контроль (n=38)	$78,12 \pm 6,88$	$102,34 \pm 5,62$	$0,76 \pm 0,03$

Примечание – *Достоверность различий по сравнению с группой контроля (* $p < 0,05$).

Современными исследованиями показано, что наиболее важными факторами риска развития ССЗ являются нарушения метаболизма липопротеинов, приводящие к повышению атерогенного потенциала крови. Известно, что в менопаузальном периоде основной причиной нарушений обмена липидов является возрастной дефицит эстрогенов, тогда как в репродуктивном периоде дислипопротеинемия чаще обусловлена гиперанддрогенией.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что у обследованных женщин имелось повышение атерогенных классов липопротеинов и снижение антиатерогенных липопротеинов, причем все показатели липидного обмена в группах, имеющих метаболические нарушения (III и IV) достоверно отличались от значений контрольной группы ($p<0,05$), а у пациенток без метаболических нарушений (I и II группы) отмечалось некоторое снижение содержания липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови. Содержание липопротеинов низкой плотности имело выраженную тенденцию к повышению у пациенток I группы и было достоверно увеличено ($p<0,05$) по сравнению с группой контроля у пациенток II группы, что свидетельствует о наличии нарушений в липидном спектре крови у женщин с патологией эндо-и миометрия даже при отсутствии выраженных метаболических нарушений.

Таблица 2

Показатели липидного обмена у обследованных женщин

Группы женщин	Показатели				
	ОХС (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ХС ЛПВП (ммоль/л)	ХС ЛПНП (ммоль/л)	ХС ЛПОНП (ммоль/л)
I (n=24)	4,92±0,37	1,39±0,19	1,47±0,05	2,78±0,14	0,64±0,06
II (n=36)	5,01±0,34	1,51±0,21	1,42±0,07	2,91±0,17*	0,66±0,07
III (n=25)	5,73±0,25*	2,09±0,23*	1,13±0,04*	3,64±0,12*	0,93±0,06*
IV (n=32)	5,81±0,37*	1,98±0,27*	1,23±0,09*	3,66±0,13*	0,91±0,05*
Контроль (n=21)	4,53±0,28	1,12±0,14	1,54±0,06	2,46±0,09	0,52±0,04

Примечание – *Достоверность различий по сравнению с группой контроля (* $p<0,05$).

Как видно из данных, представленных в таблице 3, гиперхолестеринемия (общий холестерин $>5,0$ ммоль/л) отмечена у каждой второй пациентки III и IV групп (56% и 53,1% соответственно), что подтверждает мнение некоторых авторов (Зимин Ю.В., 1998) о преобладании гиперхолестеринемии в структуре нарушений жирового обмена. Однонаправленные изменения у пациенток без метаболических нарушений (I и II групп наблюдения) встречались значительно реже. Наибольшие изменения у обследованных женщин этих групп выявлены также в уровне ОХС, содержание которого хоть и находилось в пределах нормативных значений, чаще наблюдалось увеличение средних уровней его значений по сравнению с контрольной группой. При индивидуальной оценке у каждой пятой пациентки этих групп (20,8% обследованных I группы и 16,7% – II группы) имела место гиперхолестеринемия.

Наряду с увеличением уровня ОХС, у пациенток основных групп часто отмечалась гипертриглицеридемия ($TG>1,77$ ммоль/л). Так, у обследованных женщин имеющих метаболические нарушения, было отмечено достоверное повышение содержания ТГ в сыворотке крови по сравнению с аналогичными данными у здоровых женщин ($p<0,05$). Гипертриглицеридемия выявлена у 24% женщин III группы и 21,9% IV группы соответственно. В тоже время, индивидуальный анализ показал, что у женщин с патологией эндо-и миометрия

без метаболических нарушений, гипертриглицеридемия была выявлена только в каждом 6-м – 7-м случае (16,7% и 13,9% соответственно у пациенток I и II группы), что существенно не отличалось от группы контроля – 14,3% ($p>0,05$). Исследование содержания липопротеинов сыворотки крови показало, что наибольшие изменения в уровне ХС ЛПНП (повышение почти у каждой 2-й пациентки), установлено у женщин с метаболическими нарушениями – в 48% случаев у пациенток III группы и в 43,7% случаев у пациенток IV группы, что имело достоверные отличия по сравнению с данными здоровых женщин – 14,3% случаев ($p<0,05$). В тоже время, повышение уровня ХС ЛПНП у пациенток без метаболических нарушений отмечено в каждом 7-м – 8-м случае (12,5% – в I группе и 13,9% – во II группе), что достоверно не отличалось от группы контроля ($p>0,05$).

Помимо повышения уровня ХС ЛПНП, у каждой 3-й пациентки (32% – в III группе и 31,2% – в IV группе) с метаболическими нарушениями отмечена гипоальфалипопротеинемия (ХС ЛПВП $<1,2$ ммоль/л). Частота гипоальфалипопротеинемии в этих группах была достоверно более высокой ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми женщинами. Снижение содержания ХС ЛПВП наблюдалось как в виде самостоятельной формы, так и в сочетании с другими формами дислипидемий. Однонаправленные изменения у пациенток без метаболических нарушений выявлены примерно в каждом 10-м – 11-м случае (12,5,5% в I группе и 8,3% во II группе), что существенно не отличалось от данных группы контроля ($p>0,05$).

Таблица 3

Частота нарушений спектра липопротеинов в сыворотке крови обследованных женщин

Группы женщин	Показатели			
	ОХС	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП
I (n=24)	5 (20,8%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)
II (n=36)	6 (16,7%)	5 (13,9%)	3 (8,3%)	5 (13,9%)
III (n=25)	14 (56%)*	6 (24%)*	8 (32%)*	12 (48%)*
IV (n=32)	17 (53,1%)*	7 (21,9%)*	10 (31,2%)*	14 (43,7%)*
Контроль (n=21)	3 (14,3%)	2 (9,5%)	2 (9,5%)	3 (14,3%)

Примечание – *Достоверность различий по сравнению с группой контроля (* $p<0,05$).

Проведенный анализ свидетельствует о высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с метаболическими нарушениями, так как повышение атерогенных классов ХС ЛПНП и снижение антиатерогенных ХС ЛПВП увеличивает вероятность возникновения атеросклероза и связанных с ним осложнений.

Увеличение содержания атерогенных классов ХС ЛПНП и снижение антиатерогенных ХС ЛПВП ярко отражает коэффициент атерогенности. Так, у больных с метаболическими нарушениями средние значения КА составили $4,08\pm0,23$ отн. ед. в III группе и $3,74\pm0,17$ отн. ед. в IV группе обследованных женщин и были достоверно более высокими, чем у здоровых женщин – $1,94\pm0,19$ ($p<0,05$). Как следует из данных наших исследований, наибольший атерогенный потенциал крови выявлен у пациенток III группы наблюдения. Хотя уровень КА у обследованных I и II групп (соответственно $2,37\pm0,16$ и $2,52\pm0,24$ отн. ед.) не имел

достоверных различий по сравнению с контрольной группой, выявлена некоторая тенденция к увеличению атерогенного потенциала крови у этих пациенток.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что различные нарушения липидного спектра крови были диагностированы у 7 (29,1 %) пациенток I группы, у 10 (27,8 %) – II группы, у 20 (80%) обследованных III группы и у 26 (81,2 %) – IV группы, что способствовало повышению атерогенного потенциала крови. Так, повышение коэффициента атерогенности отмечено у 4 (16,7 %) больных в I группе, у 6 (16,7%) % во II группе, у 20 (80%) обследованных III группы и у 24 (75%) женщин IV группы. Повышение КА происходило в основном за счет повышения ХС ЛПНП.

При изучении нарушений липидного спектра крови у женщин основных групп наблюдения, нами выявлены изменения, которые по классификации, разработанной D.Fredrickson и соавт. и одобренной экспертами ВОЗ (1970) соответствовали Ia и IIb типам нарушений. Так, Ia тип, который характеризовался высоким содержанием ХС, ХС ЛПНП при нормальном уровне ТГ и ХС ЛПОНП, выявлен у 1 (4,2%) пациентки I группы и у 2 (5,6%) – II группы. Среди обследованных с метаболическими нарушениями этот тип дислипидемии отмечен у 6 (24%) женщин III группы и у 7 (21,9%) пациенток IV группы. Кроме того, IIb тип, которому свойственно повышение уровня ХС, ХС ЛПНП, ТГ и ХС ЛПОНП, также чаще отмечен у пациенток с метаболическими нарушениями и выявлен у 5 (20%) и у 6 (18,7%) женщин соответственно III и IV групп наблюдений, и только в 2 (8,3%) и 3 (8,3%) случаях у обследованных женщин I и II групп соответственно.

Представленные данные свидетельствуют о том, что у женщин с патологией эндомиометрия часто имеются нарушения липидного спектра крови, но наиболее глубокие изменения отмечались у больных с метаболическими расстройствами. При проведении корреляционного анализа по Спирмену между клиническими показателями (ИМТ, индексом ОТ/ОБ) и содержанием липопротеинов сыворотки крови (ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) нами не установлено достоверных корреляционных связей ($p>0,05$) у пациенток I, II и контрольной групп. Однако, при изучении корреляционных зависимостей у пациенток III и IV групп наблюдения выявлены тесные взаимосвязи между ИМТ и липидными показателями. Так, у пациенток обеих групп (III и IV) отмечена положительная коррелиция для ОХС $r_3=0,4$ ($p<0,05$) и $r_4=0,44$ ($p<0,05$), ТГ $r_3=0,39$ ($p<0,05$) и $r_4=0,46$ ($p<0,05$), ХС ЛПНП $r_3=0,52$ ($p<0,05$) и $r_4=0,58$ ($p<0,05$), для ХС ЛПВП установлено наличие умеренной степени отрицательной корреляционной связи $r=-0,48$ ($p<0,05$) и $r=-0,59$ ($p<0,05$) для пациенток III и IV групп соответственно.

Нами отмечено наличие высокой положительной корреляционной связи между ИМТ и КА в этих же группах: $r_3=0,77$ ($p<0,05$) и $r_4=0,68$ ($p<0,05$). Следует отметить, что корреляционные зависимости, выявленные между индексом ОТ/ОБ и содержанием липопротеинов сыворотки крови у женщин этих групп носили односторонний характер. Однако, между индексом ОТ/ОБ и ХС ЛПНП нами отмечена более выраженная степень положительной корреляционной связи – $r_3=0,64$ ($p<0,05$) и $r_4=0,66$ ($p<0,05$), а также более значимая степень отрицательной корреляционной связи между индексом ОТ/ОБ и ХС ЛПВП – $r_3=-0,51$ ($p<0,05$) и $r_4=-0,65$ ($p<0,05$). Полученные нами данные свидетельствуют, что абдоминальный характер распределения жировой клетчатки вследствие более высокой

метаболической активности жировой ткани передней брюшной стенки в сравнении с общим избыtkом массы тела обеспечивает более высокий атерогенный потенциал крови. Причем, увеличение атерогенного потенциала крови происходит как за счет повышения атерогенных классов ЛПНП, так и за счет снижения антиатерогенных ЛПВП.

Известно, что уровень глюкозы в плазме крови является одним из индикаторов течения обменных процессов в организме. Для выявления имевшихся нарушений углеводного обмена нами определялся уровень глюкозы в сыворотке крови натощак.

Как следует из собственных данных, содержание глюкозы в крови натощак у пациенток I и II групп, не имеющих метаболических нарушений, составил $4,44 \pm 0,13$ и $4,38 \pm 0,22$ ммоль/л соответственно и существенно не отличался от уровня гликемии здоровых женщин ($4,31 \pm 0,17$ ммоль/л). В тоже время, уровень гликемии натощак у женщин с метаболическими нарушениями, в III и IV группах наблюдения, был достоверно выше, $46 \pm 0,21$ ($p < 0,001$) и $5,61 \pm 0,32$ ($p < 0,001$) соответственно, по сравнению с контрольной группой женщин.

Учитывая тот факт, что патология эндо-и миометрия часто развивается на фоне метаболических нарушений, нами изучен характер секреции инсулина для оценки функционального состояния b-клеток поджелудочной железы с помощью определения уровней иммунореактивного инсулина и С-пептида (табл. 4).

Таблица 4

Уровни содержания инсулина и С-пептида у обследованных женщин

Гормоны	Группы женщин				
	I (n=13)	II (n=14)	III (n=12)	IV (n=14)	Контроль (n=11)
Инсулин пмоль/л	112,5±7,64	103,8±9,42	140,2±8,79**	132,1±9,37*	94,15±4,53
С пептид пмоль/л	653,8±42,8	614,6±37,9	978,3±41,5**	1107,8±53,6**	545,13±34,7

Примечание – *Достоверность различий по сравнению с группой контроля (* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$).

Сравнительный анализ функционального состояния инсулярного аппарата позволил установить более высокое содержание инсулина и С-пептида у пациенток с метаболическими нарушениями. У обследованных женщин III группы наблюдения средний уровень инсулина составил $140,2 \pm 8,79$ пмоль/л, а у пациенток IV группы – $132,1 \pm 9,37$ пмоль/л, что достоверно отличалось от уровня инсулина здоровых женщин ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). У обследованных женщин I и II групп в результате нашего исследования также отмечено некоторое увеличение уровня инсулина в сыворотке крови – $112,5 \pm 7,64$ и $103,8 \pm 9,42$ пмоль/л соответственно, однако, эти изменения не были достоверными.

В настоящее время для оценки уровня секреции инсулина поджелудочной железой используется определение количества С-пептида. В результате нашего исследования установлено достоверное увеличение содержания С-пептида у пациенток с метаболическими нарушениями ($978,3 \pm 41,5$ пмоль/л в III группе, $p < 0,001$ и $1107,8 \pm 53,6$ пмоль/л в IV группе, $p < 0,001$) в сравнении с данными контрольной группы ($545,13 \pm 34,7$ пмоль/л). Достоверного увеличения указанного показателя в группах женщин без метаболических нарушений ($653,8 \pm 42,8$ пмоль/л и $614,6 \pm 37,9$ пмоль/л соответственно в I и II группах) по сравнению с группой контроля нами не отмечено.

Полученные данные являются отражением напряженного функционирования в-клеток поджелудочной железы у пациенток с метаболическими нарушениями и могут указывать на недостаточное биологическое действие инсулина, что, вероятно, может быть расценено как относительная инсулиновая недостаточность. Важным расчетным показателем, отражающим уровень общей чувствительности тканей к инсулину и характеризующий степень инсулинерезистентности, является гомеостатический индекс инсулинерезистентности (ИР-НОМА). Этот показатель является достаточно простым методом определения чувствительности тканей к инсулину и имеет высокий коэффициент корреляции с показателями, полученными при исследованиях на основании использования методики инсулинового клэмпа.

При определении уровня инсулинерезистентности нами выявлено достоверное повышение ИР-НОМА у обследованных женщин III и IV по сравнению данными в контрольной группе – $4,63 \pm 0,48$, $p < 0,01$ и $4,52 \pm 0,39$, $p < 0,001$ против $2,59 \pm 0,28$ соответственно. У пациенток I и II группы наблюдения нами также было отмечено повышение индекса ИР-НОМА, который составил $3,05 \pm 0,27$ и $2,92 \pm 0,41$ соответственно, хотя он достоверно не отличался от значений группы контроля ($p > 0,05$).

В последние годы интерес многих исследователей направлен на изучение влияния увеличенной массы тела на течение метаболических процессов в организме. В настоящее время активно обсуждается вопрос о взаимосвязи развития атеросклероза и эндокринно-метаболических нарушений, связанных с ожирением и снижением чувствительности тканей к инсулину. В связи с этим нами проведен анализ корреляционных связей по Спирмену между значениями ИМТ и содержанием глюкозы и инсулина крови у обследованных пациенток. По нашим данным, при анализе корреляционных связей ИМТ и содержания глюкозы сыворотки крови у пациенток без метаболических нарушений и женщин контрольной группы достоверных корреляций не установлено. Однако, положительные корреляционные взаимосвязи были выявлены у пациенток III и IV групп ($r = 0,41$, $p < 0,05$ и $r = 0,44$, $p < 0,05$ соответственно). Достоверная положительная взаимосвязь разной степени выраженности была установлена также у пациенток этих групп между ИМТ и секрецией инсулина, составив $r = 0,53$, $p < 0,05$ у женщин III группы и $r = 0,49$, $p < 0,05$ у обследованных IV группы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тесной патогенетической взаимосвязи абдоминального ожирения с нарушениями углеводного обмена.

Выводы

1. Сочетанная патология эндо- и миометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста развивается в рамках двух патогенетических вариантов, в основе которых лежит наличие или отсутствие метаболических нарушений.

2. У больных с метаболическими нарушениями состояние липидного обмена характеризуется повышением атерогенных классов липопroteинов (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, гипоальфаолестеринемией и дислипидемией, что приводит к увеличению атерогенного потенциала крови.

3. Высокое содержание инсулина, С-пептида и глюкозы крови свидетельствуют о значительных изменениях в углеводном обмене при метаболических расстройствах.
4. У больных с сочетанной патологией эндо-и миометрия и нормальной массой тела указанные изменения не отмечены, что подтверждает необходимость дифференцированной терапии патологии эндо-и миометрия с учетом влияния лекарственных препаратов на течение метаболических процессов.

Литература

1. Значение метаболического синдрома в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки / Т. А. Макаренко [и др.] // Жур. практ. врача акуш.-гинек. 2002. № 3. С. 18-25.
2. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н. А. Беляков [и др.]; СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. 440 с.
3. Патогенетические аспекты нарушений менструальной функции у пациенток с ожирением / Н. А. Крапивина [и др.] // Рос. вестн. акуш.-гинек. 2005. № 1. С. 16 – 20.
4. Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients / Mioni R. [et al] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 8. P. 4089 – 4096.
5. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women / Moghetti P. [et al] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 952 – 960.