



Тожиева Ирода Мирсоли кизи

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

FETUIN A VA TUXUMDON POLIKISTOZ SINDROMI: METABOLIZM BILAN BOGLIQLIGI

Тожиева Ирода Мирсоли кизи

Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

FETUIN A AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: THE LINK WITH METABOLISM

Tojievna Iroda Mirsolli kizi

Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: i.tojjeva@gmail.com

Резюме. Тухумдон поликистоз синдроми (ТПС) – бу гиперандрогенизм, овулятор дисфункция ва аёлларда метаболит бузилишлар билан тавсифланадиган эндокрин касалликдир. Fetuin A – жигарда синтезланадиган гликопротеин бўлиб, метаболит, яллигланиш жараёнлари ва инсулин сезувчанлигини тартибга солишда муҳим рол ўйнайди. Fetuin A инсулин рецептор тирозин киназаларини инхибе қилади, бу эса инсулин резистентлиги ва метаболит бузилишларнинг ривожланишига олиб келиши мумкин. Шу сабабли, ушбу тадқиқотимизнинг мақсади ТПС билан оғриган аёлларда Fetuin A даражасини баҳолаш ҳисобланади. Кесимий тадқиқотда 53 нафар ТПС таъхис қўйилган аёл ва 14 нафар назорат гуруҳи аъзолари иштирок этди. ТПС таъхис Роттердам мезонларига мувофиқ қўйилди. Тадқиқот доирасида антропометрик параметрлар (бўй, вазн, тана массаси индекси), гормонал ва метаболит профил, жумладан, Fetuin A даражалари баҳоланди. Тадқиқотда 53 нафар ТПС билан оғриган аёл ва 14 нафар назорат гуруҳи иштирок этди. Ўртача ёш гуруҳлар орасида сезиларли фарқ қилмади ($p=0.34$). Fetuin A даражаси ТПС гуруҳи аёлларида ($17.26 \pm 7.63 \mu\text{g/mL}$) назорат гуруҳига ($12.73 \pm 4.83 \mu\text{g/mL}$, $p=0.039$) нисбатан анча юқори эканлиги аниқланди. Шунингдек, ТПС билан оғриган аёлларда инсулин даражаси ($p=0.07$) ва ХОМА-ИР индекси ($p=0.03$) юқорилиги қайд этилди, бу эса инсулин резистентлигининг мавжудлигини тасдиқлайди. Олинган натижалар Fetuin A инсулин резистентлиги ва метаболит бузилишларнинг патогенезида муҳим рол ўйнаши мумкинлигини тасдиқлайди. Унинг юқори даражаси яллигланиш ва кардиометаболик хавфлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Fetuin A нинг ТПС ривожланишидаги ўрни ва уни биомаркер ёки терапевтик нишон сифатида ишлатиш имкониятини янада аниқроқ тушуниш учун клиник тадқиқотлар зарур.

Калим сўзлар: ТПС, Fetuin A, инсулин резистентлиги, метаболитизм, гормонал мувозанат.

Abstract. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder characterized by hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and metabolic abnormalities in women. Fetuin A is a glycoprotein synthesized in the liver that plays a crucial role in metabolism regulation, inflammatory processes, and insulin sensitivity. Fetuin A inhibits insulin receptor tyrosine kinases, which may contribute to the development of insulin resistance and metabolic disturbances in PCOS. Based on this, the aim of our study is to assess the level of Fetuin A in women with PCOS. A cross-sectional study included 53 women with PCOS and 14 women in the control group. PCOS was diagnosed according to the Rotterdam criteria. Anthropometric parameters (height, weight, body mass index), hormonal, and metabolic profiles, including Fetuin A levels, were assessed. The study involved 53 women with PCOS and 14 women in the control group. The mean age did not differ significantly between groups ($p=0.34$). The Fetuin A level was significantly higher in women with PCOS ($17.26 \pm 7.63 \mu\text{g/mL}$) compared to the control group ($12.73 \pm 4.83 \mu\text{g/mL}$, $p=0.039$). Additionally, women with PCOS showed higher insulin levels ($p=0.07$) and HOMA-IR index ($p=0.03$), confirming the presence of insulin resistance. The obtained data confirm that Fetuin A may play a crucial role in the pathogenesis of insulin resistance and metabolic disturbances in women with PCOS. Its elevated level may be associated with inflammation and cardiometabolic risks. Further clinical research is needed for a more precise understanding of the role of Fetuin A in PCOS development and its potential use as a biomarker or therapeutic target.

Введение. Fetuin A – это гликопротеин, синтезируемый в печени, который играет важную роль в регуляции метаболизма, воспалительных процессов и чувствительности к инсулину. Он ингибирует инсулиновые рецепторные тирозинкиназы, что приводит к снижению чувствительности к инсулину и развитию инсулинорезистентности. Кроме того, Fetuin A участвует в процессах кальцификации сосудов и ассоциируется с метаболическим синдромом, ожирением и диабетом 2 типа [5].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это эндокринное заболевание, характеризующееся гиперандрогенизмом, нарушением овуляции и метаболическими отклонениями [12]. Инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе СПКЯ, и Fetuin A может быть важным звеном в этих метаболических изменениях [3].

Таким образом, цель нашего исследования – определить уровень Fetuin A у женщин с синдромом поликистозных яичников и в контрольной группе.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 53 женщины с диагнозом СПКЯ и 14 женщин из контрольной группы. Диагноз устанавливался на основании Роттердамских критериев [10], включающих: ановуляцию или олигоовуляцию; клинический или биохимический гиперандрогенизм; ультразвуковые признаки мультифолликулярной структуры яичников.

Для всех участниц было собрано анамнестическое и физикальное обследование, а также проведены

лабораторные тесты. Антропометрические показатели включали измерение роста, веса, индекса массы тела (ИМТ) и артериального давления. Для оценки гирсутизма использовалась модифицированная шкала Ферримана-Голлвея.

Метаболический статус оценивался по следующим параметрам:

- Уровни глюкозы, инсулина, общего тестостерона, ФСГ, ЛГ, ТТГ и глобулина, связывающего половые стероиды.

- Липидный профиль: общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды.

- Показатели инсулинорезистентности: индекс НОМА-IR.

- Уровень Fetuin A – ключевого белка, связанного с инсулинорезистентностью и воспалением.

Результаты. Средний возраст в обеих группах не имел значительных различий ($p=0.34$). Также не было выявлено статистически значимых различий в антропометрических показателях, таких как рост, вес и индекс массы тела (ИМТ).

Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) оказался значительно выше у пациенток с СПКЯ ($13,58 \pm 5,76$ МЕ/л) по сравнению с контрольной группой ($9,35 \pm 5,61$ МЕ/л; $p = 0,035$).

Концентрация тестостерона у женщин с СПКЯ составила $1,45 \pm 0,92$ нмоль/л, что было значительно выше, чем в контрольной группе ($0,61 \pm 0,38$ нмоль/л; $p = 0,004$).

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей между группами СПКЯ и контрольной группой

Показатель (с единицей измерения)	СПКЯ (Среднее \pm Ст. отклонение)	Контроль (Среднее \pm Ст. отклонение)	p-value
Возраст, лет	23.2 \pm 4.7	24.2 \pm 4.2	0.34
Рост, м	1.6 \pm 0.05	1.59 \pm 0.04	0.05
Вес, кг	70.4 \pm 19.1	74.71 \pm 17.6	0.45
ИМТ, кг/м ²	26.3 \pm 7.2	24.02 \pm 5.56	0.43
ЛГ, МЕ/л	13.5 \pm 5.7	9.3 \pm 5.6	0.03*
ФСГ, МЕ/л	5.7 \pm 1.7	6.1 \pm 1.87	0.49
Тестостерон, нмоль/л	1.4 \pm 0.9	0.6 \pm 0.37	0.004*
ГСПГ нмоль/л	41.2 \pm 38.7	54.5 \pm 24.8	0.4
ДГЭАС, мкг/дл	272.8 \pm 106.2	187.3 \pm 57.9	0.19
Пролактин, нг/мл	16.3 \pm 8.9	18.1 \pm 6.9	0.67
ТТГ, мкМЕ/мл	2.1 \pm 1.4	2.8 \pm 1.19	0.15
Св Т4, нг/дл	1.7 \pm 2.3	2.4 \pm 3.7	0.5
Глюкоза, ммоль/л	5.09 \pm 0.6	5.06 \pm 0.3	0.85
Инсулин, мкЕД/мл	15.9 \pm 7.6	12.05 \pm 3.8	0.07
НОМА,	3.5 \pm 2.5	2.5 \pm 1.1	0.03*
Холестерин, ммоль/л	4.6 \pm 0.8	4.9 \pm 1.1	0.49
ЛПНП, ммоль/л	2.6 \pm 0.5	2.2 \pm 0.7	0.09
ЛПВП, ммоль/л	1.1 \pm 0.3	1.5 \pm 1.2	0.1
ЛПОНП, ммоль/л	0.9 \pm 0.4	1.1 \pm 0.4	0.47
Триглицериды, ммоль/л	1.2 \pm 0.6	1.4 \pm 0.6	0.41
Fetuin A, мкг/мл	17.2 \pm 7.6	12.7 \pm 4.8	0.04*

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

СПКЯ – синдром поликистозных яичников, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ДГЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат (надпочечниковый андроген), ТТГ – тиреотропный гормон, ГСПГ – глобулин связывающий половые стероиды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности ("хороший" холестерин), НОМА – индекс инсулинорезистентности, p-value – уровень статистической значимости различий между группами.

Средние уровни глюкозы в обеих группах не различались: $5,09 \pm 0,62$ ммоль/л у пациенток с СПКЯ и $5,06 \pm 0,36$ ммоль/л в контрольной группе ($p = 0,858$).

Пациентки с СПКЯ демонстрировали тенденцию к повышенному уровню инсулина ($15,99 \pm 7,65$ мкЕД/мл) по сравнению с контрольной группой ($12,05 \pm 3,83$ мкЕД/мл; $p = 0,07$).

Кроме того, у женщин с СПКЯ наблюдался значительно более высокий индекс НОМА ($3,58 \pm 2,50$ против $2,54 \pm 1,15$; $p = 0,028$), что подтверждает наличие инсулинорезистентности.

Средний уровень Fetuin A был существенно выше у женщин с СПКЯ ($17,26 \pm 7,63$ мкг/мл) по сравнению с контрольной группой ($12,73 \pm 4,82$ мкг/мл; $p = 0,039$), что подтверждает его возможную связь с нарушением метаболических процессов при СПКЯ.

Обсуждение. Исследования показывают, что Fetuin A играет роль в развитии инсулинорезистентности, ингибируя тирозинкиназу инсулинового рецептора, что снижает чувствительность клеток к инсулину [5]. Наши Результаты подтверждают этот механизм: у женщин с СПКЯ наблюдается повышенный индекс НОМА ($3,58$ против $2,54$; $p=0.028$), что указывает на наличие инсулинорезистентности.

Кроме того, Fetuin A ассоциирован с воспалением и кардиометаболическими нарушениями. Он стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), которые могут усугублять метаболические нарушения у женщин с СПКЯ [6]. Повышенный уровень Fetuin A может рассматриваться как один из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа у пациенток с СПКЯ [1]. Исследования также подтверждают, что Fetuin A способствует накоплению висцерального жира, который в большей степени ассоциируется с инсулинорезистентностью [7].

Снижение уровня Fetuin A с помощью физической активности и диеты может благоприятно повлиять на состояние женщин с СПКЯ, особенно в аспекте улучшения чувствительности к инсулину [9].

Повышенные уровни ЛГ и тестостерона указывают на наличие гиперандрогении и нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что является диагностическим критерием СПКЯ [2,4].

Снижение ЛПВП и повышенный уровень Fetuin A предполагают повышенный риск кардиометаболических нарушений у женщин с СПКЯ, что согласуется с литературными данными [8].

Кроме того, наши результаты подтверждают связь между дефицитом витамина D и СПКЯ. Введение добавок витамина D может оказать положительное влияние на метаболический профиль женщин с этим синдромом [11].

Заключение. Fetuin A играет важную роль в патогенезе СПКЯ, влияя на инсулинорезистентность, воспаление и метаболические процессы. Статистический анализ показал, что уровень Fetuin A значительно выше у женщин с СПКЯ, что подтверждает его участие в развитии метаболических нарушений. Учитывая его влияние на метаболическое здоровье, контроль уровня Fetuin A может быть полезен для диагностики и лечения СПКЯ.

Литература:

1. Abali R, Celik C, Tasdemir N, Guzel S, Alpsoy S, Yuksel A, Celik E. The serum protein $\alpha 2$ -Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-a concentration and carotid intima-media thickness in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jul;169(1):45-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.01.023. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23433744.
2. Abdelazim IA, Alanwar A, AbuFaza M, Amer OO, Bekmukhambetov Y, Zhurabekova G, Shikanova S, Karimova B. Elevated and diagnostic androgens of polycystic ovary syndrome. *Prz Menopauzalny.* 2020 Mar;19(1):1-5. doi: 10.5114/pm.2020.95293. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32508549; PMCID: PMC7258370..
3. Ali, Ashraf & Zaki, Hanan & Herzalla, Mohamed & Zaki, H. & Hussein, Jihan & Aly, Omnia & Hafez, Mohamed. Assessment of serum fetuin-A and its gene polymorphism as a marker of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Journal of The Arab Society for Medical Research.* 2023;18: 60-67.
4. Barth JH, Field HP, Yasmin E, Balen AH. Defining hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. *Eur J Endocrinol.* 2010 Mar;162(3):611-5. doi: 10.1530/EJE-09-0741. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20008514.
5. Bourebaba L, Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *J Clin Med.* 2019 Nov 21;8(12):2033. doi: 10.3390/jcm8122033. PMID: 31766373; PMCID: PMC6947209.
6. Ishibashi A, Ikeda Y, Ohguro T, Kumon Y, Yamanaka S, Takata H, Inoue M, Suehiro T, Terada Y. Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Sep 30;17(9):925-33. doi: 10.5551/jat.3830. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20543523
7. Ix JH, Wassel CL, Chertow GM, Koster A, Johnson KC, Tyllavsky FA, Cauley JA, Cummings SR, Harris TB, Shlipak MG; Health Aging and Body Composition Study. Fetuin-A and change in body composition in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4492-8. doi: 10.1210/jc.2009-0916. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19820014; PMCID: PMC2775641.
8. Khadir, A., Kavalakatt, S., Madhu, D. *et al.* Fetuin-A levels are increased in the adipose tissue of diabetic obese humans but not in circulation. *Lipids Health Dis* 17, 291 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0919-x>
9. Kulik-Kupka K, Jabczyk M, Nowak J, Jagielski P, Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Fetuin-A and Its Association with Anthropometric, Atherogenic, and Biochemical Parameters and Indices among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients.* 2022 Sep 28;14(19):4034. doi: 10.3390/nu14194034. PMID: 36235688; PMCID: PMC9571247.
10. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018 Aug;110(3):364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30033227; PMCID: PMC6939856.

11. Williams A, Babu JR, Wadsworth DD, Burnett D, Geetha T. The Effects of Vitamin D on Metabolic Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. *Horm Metab Res.* 2020 Jul;52(7):485-491. doi: 10.1055/a-1160-9902. Epub 2020 May 18. PMID: 32422661.

12. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar;502:214-221. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.003. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733195.

FETUIN A И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЗМОМ

Тожиева И.М.

Резюме. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это эндокринное расстройство, характеризующееся гиперандрогенией, нарушением овуляции и метаболическими отклонениями у женщин. Fetuin A – это гликопротеин, синтезируемый в печени, который играет важную роль в регуляции метаболизма, воспалительных процессов и чувствительности к инсулину. Fetuin A ингибирует инсулиновые рецепторные тирозинкиназы, что может способствовать развитию инсулинорезистентности и метаболических нарушений при СПКЯ. Исходя из этого, целью нашего исследова-

ния является оценка уровня Fetuin A у женщин с СПКЯ. В кросс-секционное исследование были включены 53 женщины с СПКЯ и 14 женщин в контрольной группе. Диагноз СПКЯ устанавливался на основании Роттердамских критериев. Оценивались антропометрические параметры (рост, вес, индекс массы тела), гормональный и метаболический профиль, включая уровень Fetuin A. В исследовании участвовали 53 женщины с СПКЯ и 14 женщин в контрольной группе. Средний возраст в обеих группах не имел значительных различий ($p=0.34$). Уровень Fetuin A был значительно выше у женщин с СПКЯ (17.26 ± 7.63 мкг/мл) по сравнению с контрольной группой (12.73 ± 4.83 мкг/мл, $p=0.039$). Также у женщин с СПКЯ отмечены более высокие показатели инсулина ($p=0.07$) и индекса НОМА-IR ($p=0.03$), что подтверждает наличие инсулинорезистентности. Полученные результаты подтверждают, что Fetuin A может играть важную роль в патогенезе инсулинорезистентности и метаболических нарушений у женщин с СПКЯ. Его повышенный уровень может быть связан с воспалением и кардиометаболическими рисками. Дальнейшие клинические исследования необходимы для более точного понимания механизма влияния Fetuin A на развитие СПКЯ и его возможного использования в качестве биомаркера или терапевтической мишени.

Ключевые слова: СПКЯ, Fetuin A, инсулинорезистентность, метаболизм, гормональный баланс