УДК 577.112.37+577.175.624+618.11-008.6-055.23+616.379-008.64
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.43.80.011

НАРУШЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

© Людмила Викторовна Тыртова, Кристина Владимировна Скобелева, Евдокия Дмитриевна Рогожина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация:
Кристина Владимировна Скобелева — к.м.н., врач — детский эндокринолог, заведующая эндокринологическим отделением клиники СПбГПМУ. E-mail: skobeleva_kv@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9790-3633 SPIN: 7308-4406

Для цитирования:
Тыртова Л.В., Скобелева К.В., Рогожина Е.Д. Нарушение менструального цикла у девочек-подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(2):127–133. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.43.80.011

Поступила: 12.03.2025 **Одобрена: 29.04.2025** **Принята к печати: 18.06.2025**

РЕЗЮМЕ. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) при отсутствии компенсации оказывает негативное влияние на функционирование репродуктивной системы девушек. Это связано с отрицательным воздействием эндогенного дефицита инсулина, гипергликемии и экзогенной гиперинсулинемии на ось гипоталамус–гипофиз–яичники. Измененная функция яичников при сахарном диабете 1-го типа может быть частично вызвана снижением уровня гонадотропина вследствие усиления опиоидного торможения продукции гонадолиберина в условиях дефицита инсулина. Кроме того, состояние экзогенной гиперинсулинемии у девушек с сахарным диабетом 1-го типа потенциально может увеличить отрицательное воздействие инсулина на яичники, проявляющееся усилением синтеза андрогенов с риском формирования синдрома поликистозных яичников. Представленная статья посвящена влиянию степени компенсации сахарного диабета 1-го типа на развитие нарушений менструального цикла у девочек-подростков. В статье проанализированы медицинские карты пациенток с сахарным диабетом 1-го типа с нарушениями менструального цикла. Результаты анализа полученных данных говорят о прямой взаимосвязи степени компенсации сахарного диабета с функцией репродуктивной системы, что диктует необходимость дальнейших исследований в этой области с целью сохранения овариального резерва девушек, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *нарушение менструального цикла, сахарный диабет, девушки-подростки, гликозилированный гемоглобин, тестостерон*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.43.80.011

MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS WITH TYPE 1 DIABETES

© Lyudmila V. Tyrtova, Kristina V. Skobeleva, Evdokia D. Rogozhina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:
Kristina V. Skobeleva — Candidate of Medical Sciences, Pediatric endocrinologist, Head of the endocrinology department of the clinic of the SPbSPMU. E-mail: skobeleva_kv@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9790-3633 SPIN: 7308-4406

For citation:
Tyrtova LV, Skobeleva KV, Rogozhina ED. Menstrual cycle disorders in adolescent girls with diabetes mellitus. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(2):127–133. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.43.80.011

Received: 12.03.2025 **Revised: 29.04.2025** **Accepted: 18.06.2026**

ABSRACT. Type 1 diabetes mellitus (T1D) in the absence of compensation has a negative impact on the functioning of the reproductive system of girls. This is due to the negative impact of endogenous insulin deficiency, hyperglycemia and exogenous hyperinsulinemia on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Altered ovarian function in type 1 diabetes mellitus can be partially caused by a decrease in gonadotropin levels due to increased opioid inhibition of gonadotropin-releasing hormone production under conditions of insulin deficiency. In addition, the state of exogenous hyperinsulinemia in girls with type 1 diabetes mellitus can potentially increase the negative effect of insulin on the ovaries, manifested by increased synthesis of androgens with the risk of developing polycystic ovary syndrome. The presented article is devoted to the influence of the degree of compensation of type 1 diabetes mellitus on the development of menstrual irregularities in adolescent girls. The article analyzes medical records of patients with type 1 diabetes mellitus with menstrual irregularities. The results of the analysis of the obtained data indicate a direct relationship between the degree of compensation of diabetes mellitus and the function of the reproductive system, which dictates the need for further research in this area in order to preserve the ovarian reserve of girls suffering from insulin-dependent diabetes mellitus.

KEYWORDS: *menstrual irregularities, diabetes mellitus, adolescent girls, glycosylated hemoglobin, testosterone*

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) оказывает негативное воздействие на становление и функционирование репродуктивной системы молодых девушек. Длительность заболевания, отсутствие достаточной компенсации углеводного обмена, высокие дозы инсулина являются причиной задержки пубертата, отрицательно влияют на возраст наступления менархе, а также увеличивают частоту нарушений менструального цикла (НМЦ), преимущественно по типу олигоменореи и аменореи.

В настоящее время, несмотря на большое количество исследований на данную тему, основную причину репродуктивной дисфункции при СД1 выявить не удается, однако достоверно известно отрицательное влияние СД1 на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

Нарушения менструального цикла присутствуют более чем у 30% женщин с СД1. Эти отклонения, вероятно, приведут к снижению фертильности и более ранней менопаузе.

Независимо от возраста на протяжении всей репродуктивной жизни у женщин с СД1 сообщалось о более позднем наступлении менархе, более ранней естественной менопаузе, о которой они сами сообщали, меньшем количестве беременностей и большем количестве мертворождений, чем у женщин без диабета.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить зависимость между нарушениями менструального цикла и степенью компенсации сахарного диабета 1-го типа у девочек-подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены медицинские карты 68 девушек в возрасте от 15 до 17 лет с нарушениями менструального цикла и СД1 за период с 2016 по 2023 год. Пациентки были разделены на группы с учетом степени компенсации СД: 1-я группа – компенсированный СД с гликозилированным гемоглобином (HbA1c) ниже 7%; 2-я группа – субкомпенсированный СД (HbA1c, 7–8%); 3-я группа – некомпенсированный СД (HbA1c выше 8%). Контрольную группу составили 30 девушек того же возраста без нарушений углеводного обмена. Проведен анализ анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов. Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (применение Т-критерия Стьюдента, медианы, U-критерия Манна–Уитни). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам полученных данных степень компенсации СД1 была хуже у пациенток, получающих инсулинотерапию методом помпы, что связано с рядом факторов (периодические загибы и окклюзии инфузионной канюли, меньший контроль за уровнем гликемии со стороны родителей, более частое питание и нарушение диеты в связи с легкостью введения инсулина и т.д.) (рис. 1).

Опсоменорея и олигоменорея были более частыми у подростков с СД1 с более высокими уровнями HbA1c (7,6–8,9%) по сравнению с контрольной группой без диабета. В частности, при каждом точечном повышении уровня HbA1c продолжительность менструального цикла увеличивалась примерно на 5 дней. У этой группы подростков наблюдались более длительные и нерегулярные циклы, и 70% из них сообщили, что по крайней мере один цикл превышал 45 дней.

Однако нарушения менструального цикла наблюдались даже у пациенток с СД1 с оптимальным контролем гликемии, у которых олигоменорея

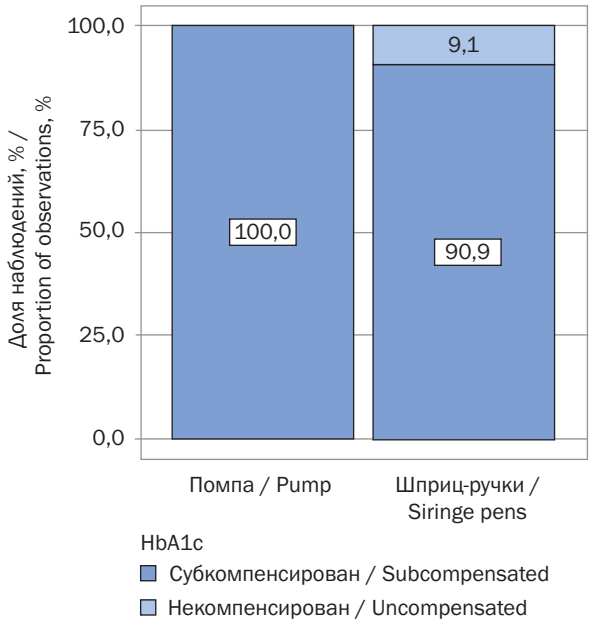

Рис. 1. Степень компенсации сахарного диабета 1-го типа в зависимости от вида инсулинотерапии

Fig. 1. Degree of compensation of type 1 diabetes mellitus depending on the type of insulin therapy

встречалась в два раза чаще, чем у девочек-подростков без диабета. По крайней мере один эпизод олигоменореи в течение 6-месячного периода был у 60% девочек с СД1 и лишь у 20% девочек из контрольной группы.

При этом и уровень тестостерона (нмоль/л), и объем яичника (см^3) в группе пациенток, получающих инсулинотерапию методом помпы, был выше, чем в группе девушек с инсулинотерапией с помощью шприц-ручек (рис. 2, 3).

Уровень тестостерона достоверно повышался при субкомпенсированном СД, но снижался при неудовлетворительной компенсации, т.е. при длительной хронической гипергликемии (p+0,035), что может говорить о развитии адаптивной реакции организма на оксидативный стресс (рис. 3).

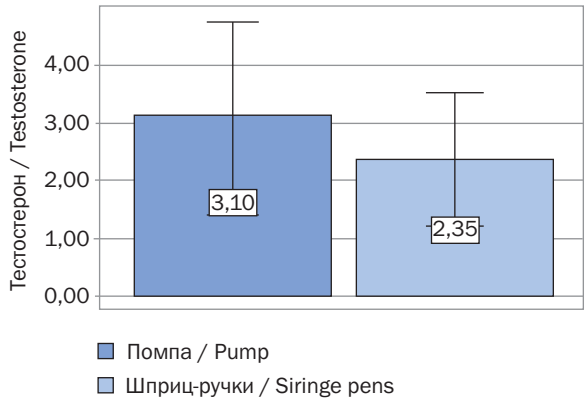

Рис. 2. Зависимость уровня тестостерона от вида инсулинотерапии

Fig. 2. Dependence of testosterone levels on the type of insulin therapy

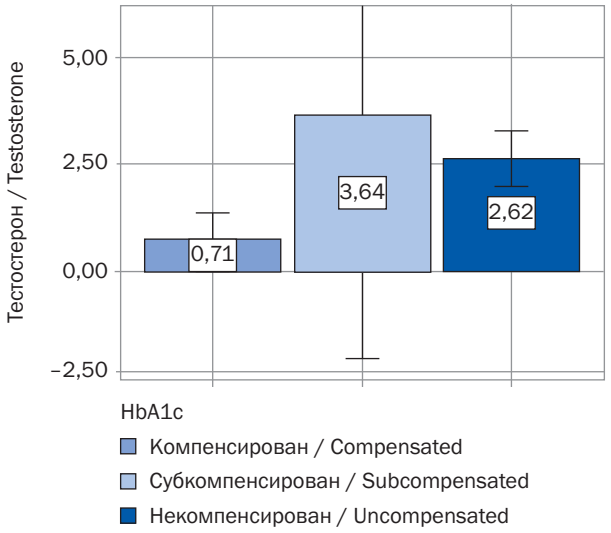

Рис. 3. Зависимость уровня тестостерона от степени компенсации сахарного диабета 1-го типа

Fig. 3. Dependence of testosterone level on the degree of compensation of type 1 diabetes mellitus

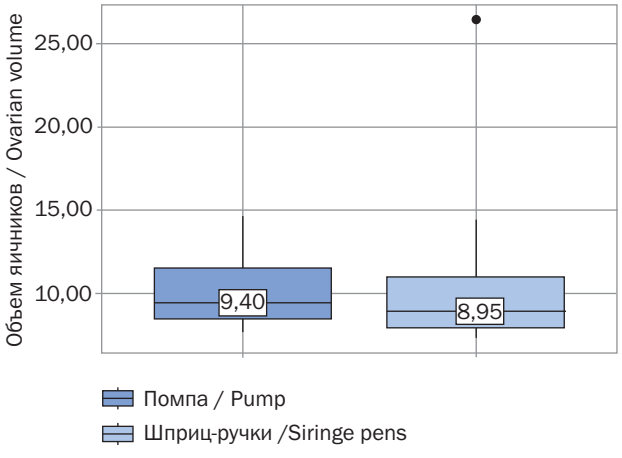

Рис. 4. Зависимость объема яичника от вида инсулинотерапии

Fig. 4. Dependence of ovarian volume on the type of insulin therapy

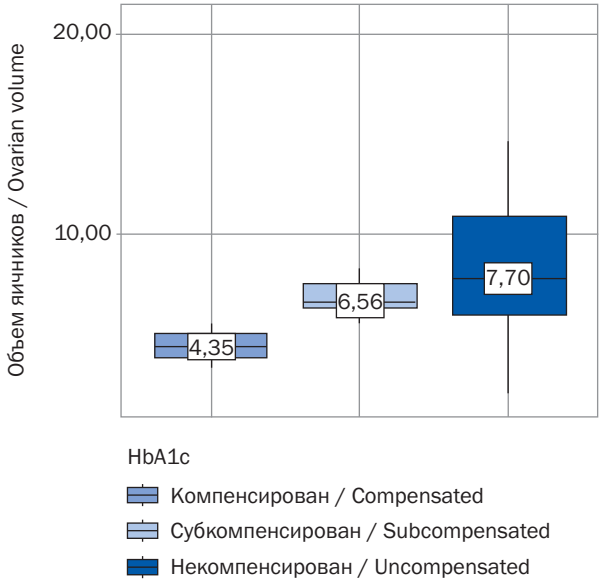

Рис. 5. Зависимость объема яичника от степени компенсации сахарного диабета 1-го типа

Fig. 5. Dependence of ovarian volume on the degree of compensation of type 1 diabetes mellitus

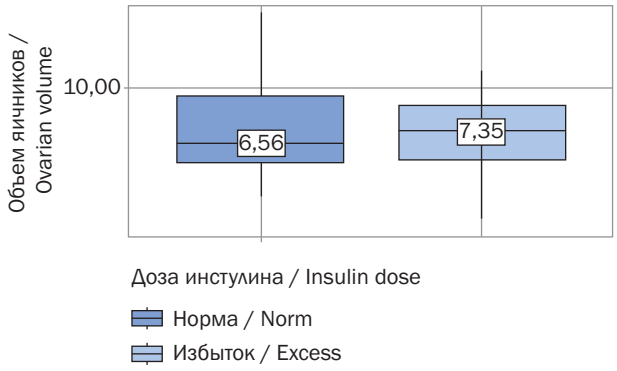

Рис. 6. Зависимость объема яичника от суточной дозы инсулина (ед/кг)

Fig. 6. Dependence of ovarian volume on the daily dose of insulin (U/kg)

Девушки, использовавшие инсулинотерапию методом помповой непрерывной подкожной инфузии, имели достоверно более высокие уровни тестостерона, HbA1c и объем яичников по сравнению с девушками на инсулинотерапии в базис-болюсном режиме шприц-ручками (рис. 2, 4).

Выявлена положительная корреляция между уровнем HbA1c и объемом яичника. Чем хуже компенсация СД1 у девушки-подростка, тем больше объем яичника. При некомпенсированном СД1 размер яичника может превышать нормативное значение (рис. 5).

Помимо степени компенсации СД1 на объем яичника также влияет и доза инсулина (ед/кг). Чем она выше, тем больше объем яичника, что, вероятно, связано с воздействием инсулина на тека-клетки яичника (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нарушение оси гипоталамус–гипофиз–яичники и измененная функция яичников, вызванные эндогенным дефицитом инсулина, гипергликемией и экзогенной гиперинсулинемией, могут частично объяснить некоторые из основных причин нарушений менструального цикла у женщин с СД1. Инсулин играет важную роль в поддержании нормальной функции оси гипоталамус–гипофиз–яичники. Измененная функция яичников при СД1 может быть частично вызвана снижением уровня гонадотропина вследствие усиления опиоидного торможения продукции гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ) в условиях дефицита инсулина [1].

Вместе с тем экзогенная гиперинсулинемия потенциально способна увеличить воздействие инсулина на яичники. Это воздействие может способствовать синтезу андрогенов, что увеличивает риск гиперандрогении и формирования синдрома поликистозных яичников у женщин с СД1. Более высокие дозы инсулина влияют и на фолликулогенез, приводя к нерегулярным циклам. Инсулин и рецепторы инсулиноподобного фактора роста I присутствуют во всех отделах яичника, включая теку, гранулезу и стромальные клетки. Исследования тека-клеток, полученных от здоровых женщин, *in vitro* показали, что инсулин стимулирует стероидогенез и фолликулогенез. Эти данные свидетельствуют о том, что нерегулярные менструальные циклы могут зависеть от прямого воздействия инсулина на яичники [2–4].

Теоретически резерв яичников фиксируется при рождении, и, таким образом, истощение фолликулов на ранних этапах жизни приведет к снижению количества фолликулов на более поздних этапах репродуктивной жизни. Поскольку применение экзогенного инсулина может стимулировать созревание фолликула яичника или фолликулогенез, женщины с СД1 могут быть предрасположены к развитию избыточного количества фолликулов в раннем возрасте. Такая стимуляция может привести к истощению эндогенного фолликулярного пула и более ранней недостаточности яичников по сравнению с женщинами без диабета.

Гипогонадотропный гипогонадизм был показан у женщин с СД1 с неконтролируемым течением. Впоследствии гипогонадотропный гипогонадизм был подтвержден при исследовании у мышей с отключенным рецептором инсулина в мозге [5]. Авторы продемонстрировали, что у мышей с дефицитом инсулина со стрептозоцин-индуцированным диабетом наблюдается гипогонадизм из-за снижения экспрессии кисспептина в гипоталамусе и что введение кисспептина восстанавливает уровни гонадотропина и стероидов у этих животных [6, 7].

У женщин без диабета исследование показало, что уровень инсулина и индексы инсулинорезистентности изменялись в течение менструального цикла, причем оба показателя достигали максимума во время лютеиновой фазы. Отмечена положительная корреляция этих колебаний с концентрациями эстрадиола и прогестерона в крови, в то время как с концентрацией в крови фолликулостимулирующего гормона и глобулина, связывающего половые гормоны, корреляция была отрицательная. Это позволяет предположить, что изменения гормонального профиля на протяжении менструального

цикла могут отражаться на чувствительности к инсулину у женщин [8, 9].

Известно, что в условиях гипергликемии происходит избыточная продукция митохондриального супероксида, что приводит к развитию окислительного стресса с последующим каскадом повреждения сосудистых стенок, нарушению мембранной регуляции клеток и увеличению объема яичников. При плохо компенсированном СД1 в условиях длительной гипергликемии нарушаются процессы стероидогенеза в яичниках с повышением уровня тестостерона, приводящие к хронической ановуляции. Постепенно развивается адаптивная реакция со снижением стероидов и объема яичника, при этом сохраняется НМЦ [10–12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа показывают влияние степени компенсации СД1 на развитие нарушений менструального цикла у девушек-подростков. При улучшении гликемических показателей за счет регулярного контроля гликемии, в том числе с использованием систем непрерывного мониторинга глюкозы, рационального анализа хлебных и белково-жировых единиц в пище, коррекции доз инсулина, с учетом фазы менструального цикла, возможна нормализация как структурных, так и гормональных нарушений с последующим становлением физиологического менструального цикла. Процесс восстановления менструального цикла происходит поэтапно: от опсоменореи к регулярному циклу, от ановуляции через лютеиновую недостаточность к полноценному овуляторному циклу [1]. При снижении активности оксидативного стресса на фоне улучшения течения СД1 возможно сохранение фертильности молодых девушек, а в дальнейшем — благополучное течение беременности и рождение здорового потомства. Таким образом, результаты анализа полученных данных диктуют необходимость дальнейших исследований в этой области с целью сохранения овариального резерва девушек, страдающих инсулинозависимым сахарным диабетом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В., Абашова Е.И., Тарасова М.А., Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей. СПб.; 2008;7–14.
2. Иванов И.А., Табеева Г.И., Сметник А.А. Вторичные мессенджеры инсулина при синдроме поликистозных яичников и методы его патогенетической коррекции. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):135–143. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-8.
3. Unluhizarci K., Karaca Z., Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. World J Diabetes. 2021;12(5):616–629. DOI: 10.4239/wjd.v12.i5.616.
4. Moghetti P., Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? J Endocrinol Invest. 2021;44(2):233–244. DOI: 10.1007/s40618-020-01351-0.

5. Dong Q., Lazarus R.M., Wong L.S., Vellios M., Handelsman D.J. Pulsatile LH secretion in streptozotocin-induced diabetes in the rat. The Journal of endocrinology, 1991;131(1):49–55. DOI: 10.1677/joe.0.1310049.
6. Castellano J.M., Navarro V.M., Fernández-Fernández R. et al. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. Diabetes. 2006;55:2602–10. DOI: 10.2337/db05-1584.
7. Lopez-Rodriguez D., Franssen D., Bakker J., Lomniczi A., Parent A.S. Cellular and Molecular Features of EDC Exposure: Consequences for the GnRH Network. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(2):83–96. DOI: 10.1038/s41574-020-00436-3.
8. MacGregor K.A., Gallagher I.J., Moran C.N. J. Clin, Relationship Between Insulin Sensitivity and Menstrual Cycle Is Modified by BMI, Fitness, and Physical Activity in NHANES. Endocrinol Metab. 2021;106:2979–2990. DOI: 10.1210/clinem/dgab415.
9. MacGregor K.A. Insulin sensitivity across the menstrual cycle: Supplementary Tables 1-3. Figshare 2021. 2021. DOI: 10.6084/m9.figshare.14185673.
10. Zaimi M., Michalopoulou O., Stefanaki K. Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus. Endocrine. 2024;85:461–472. DOI: 10.1007/s12020-024-03729-z.
11. Paschou S.A., Vryonidou A., Melissourgou M., Kosteria I., Goulis D., Chrousos G.P. et al. Menstrual disorders and androgen-related traits in young women with Type 1 diabetes mellitus: a clinical study. Endocr Pract. 2020;26(11):1269–1276.
12. Franik S., Le Q.K., Kremer J.A., Kiesel L., Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev.2022;9(9):CD010287.

REFERENCES

1. Potin V.V., Borovik N.V., Tiselko A.V., Abashova E.I., Tarasova M.A., Diabetes mellitus and the female reproductive system. Manual for doctors. Saint Petersburg; 2008;7–14. (In Russian).
2. Ivanov I.A., Tabeeva G.I., Smetnik A.A. Secondary messengers of insulin in polycystic ovary syndrome and methods of its pathogenetic correction. RMZH. Mat' i ditya. 2024;7(2):135–143. (In Russian). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-8.
3. Unluhizarci K., Karaca Z., Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. World J Diabetes. 2021;12(5):616–629. DOI: 10.4239/wjd.v12.i5.616.
4. Moghetti P., Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? J Endocrinol Invest. 2021;44(2):233–244. DOI: 10.1007/s40618-020-01351-0.
5. Dong Q., Lazarus R.M., Wong L.S., Vellios M. & Handelsman D.J. Pulsatile LH secretion in streptozotocin-induced diabetes in the rat. The Journal of endocrinology, 1991;131(1):49–55. DOI: 10.1677/joe.0.1310049.
6. Castellano J.M., Navarro V.M., Fernández-Fernández R. et al. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. Diabetes. 2006;55:2602–10. DOI: 10.2337/db05-1584.
7. Lopez-Rodriguez D., Franssen D., Bakker J., Lomniczi A., Parent A.S. Cellular and Molecular Features of EDC Exposure: Consequences for the GnRH Network. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(2):83–96. DOI: 10.1038/s41574-020-00436-3.
8. MacGregor K.A., Gallagher I.J., Moran C.N. J. Clin, Relationship Between Insulin Sensitivity and Menstrual Cycle Is Modified by BMI, Fitness, and Physical Activity in NHANES. Endocrinol Metab. 2021;106:2979–2990. DOI: 10.1210/clinem/dgab415.
9. MacGregor, Kirstin. Insulin sensitivity across the menstrual cycle: Supplementary Tables 1-3. Figshare 2021. 2021. DOI: 10.6084/m9.figshare.14185673.
10. Zaimi M., Michalopoulou O., Stefanaki K. Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus. Endocrine. 2024;85:461–472. DOI: 10.1007/s12020-024-03729-z.
11. Paschou S.A., Vryonidou A., Melissourgou M., Kosteria I., Goulis D., Chrousos G.P. et al. Menstrual disorders and androgen-related traits in young women with Type 1 diabetes mellitus: a clinical study. Endocr. Pract. 2020;26(11):1269–1276.
12. Franik S., Le Q.K., Kremer J.A., Kiesel L., Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst. Rev.2022;9(9):CD010287.