

УДК 616-056.52-092:577.175.322

© Коллектив авторов

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ЭНДОКРИННЫЕ ПАРАМЕТРЫ И РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ.

Л.Г. Валуева¹, Г.Е. Чернуха², А.С.Аметов¹.

¹Кафедра эндокринологии и диабетологии, РМАПО, 125315 Москва,
ул. Часовая, 20; телефон/факс (095) 152-35-71/125-19-82;
эл. почта: endocrin@mtu-net.ru

²Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН,
117995 Москва, ул. Опарина, 4.

Изучен терапевтический эффект метформина у 42 больных репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. 6-месячный курс терапии привел к регуляции менструального цикла у 54,3% больных, из них у 28,6% больных цикл стал овуляторным. На фоне лечения у 19,1% пациенток наступила беременность. Улучшение характера менструального цикла сопровождалось достоверным снижением уровней ЛГ (с $16,3 \pm 1,45$ до $8,9 \pm 0,82$ МЕ/л), Т (с $3,3 \pm 0,17$ до $2,0 \pm 0,17$ нмоль/л) и повышением уровней СТГ (с $2,7 \pm 0,98$ до $9,0 \pm 1,91$ нмоль/л) и ТЭСГ (с $36,4 \pm 2,6$ до $58,2 \pm 4,11$ нмоль/л) в сыворотке крови больных. Терапия метформином способствовала значительному уменьшению гиперинсулинемии, что выражалось снижением инсулиновых ответов в ходе проводимого теста толерантности к глюкозе.

Ключевые слова: метформин, синдром поликистозных яичников, гиперинсулинемия, ожирение.

ВВЕДЕНИЕ. Яичниковые формы гиперандрогений, диагностируемые у 5-10% женщин репродуктивного возраста, являются одной из причин хронической ановуляции, нарушений ритма менструаций и эндокринного бесплодия. В последние годы все большее внимание ученых привлекает вопрос о вкладе инсулинорезистентности (ИР) в развитие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), часто сопровождающегося ожирением и изменениями липидного спектра крови, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [1 - 3].

Хотя на сегодняшний день механизмы возникновения гиперинсулинемии (ГИ) и гиперандрогении (ГА) недостаточно изучены, бесспорным является вопрос о взаимосвязи этих двух патогенетических процессов при СПКЯ [4-6]. Экспериментальными исследованиями было доказано, что снижение ГИ приводит к уменьшению содержания яичниковых андрогенов и восстановлению овуляторного менструального цикла, в то время как коррекция ГА не оказывает влияния на метаболизм инсулина [7-10]. В связи с этим большинство исследователей склоняется к мнению, что именно ГИ, возникающая на фоне ИР, лежит в основе гиперпродукции яичниковых андрогенов тека-клетками, а ожирение усугубляет это состояние. Инсулин путем воздействия на собственные рецепторы и рецепторы ИРФ-1 может оказывать стимулирующее влияние на

стероидогенез в яичниках посредством активации ключевого фермента биосинтеза андрогенов - цитохрома P450c17a [5,11,12]. Кроме того, инсулин способствует снижению секреции ИРФ-1-связывающего-белка, повышает активность ИРФ-1, что в условиях ИР приводит к увеличению секреции андрогенов [13]. Известно также о взаимосвязи ГИ и уменьшении синтеза ПССГ в печени, сопровождающееся повышением уровней свободных фракций андрогенов [10,14].

Все это позволило с новых позиций подойти к терапии больных с СПКЯ и применить препараты, такие как метформин, троглитазон и диазоксид, увеличивающие чувствительность периферических тканей к инсулину и снижающие ГИ. По данным одних авторов, метформин не только уменьшает ГА и восстанавливает функцию репродуктивной системы, но также способствует снижению массы тела, которая играет важную роль при ГИ и в патогенезе развития СПКЯ [7,8,10]. Однако результаты других исследователей противоположны и неоднозначны, что обуславливает актуальность проведения клинических исследований в этой области [15,16].

Целью исследования явилась оценка эффективности влияния метформина на гормональные параметры и функцию репродуктивной системы женщин с СПКЯ.

МЕТОДИКА. Шестимесячный курс терапии метформином проведен 42 женщинам в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст $29,3 \pm 0,81$ лет) с СПКЯ. Средняя масса тела больных составила $78,4 \pm 2,13$ кг, средний показатель ИМТ - $28,6 \pm 0,81$ кг/м². Среди обследованных больных нормальную массу тела (ИМТ < 25 кг/м²) имели 12 (28,6%) пациенток, остальные 30 (68,4%) - ожирение различной степени выраженности. Ожирение 1 степени ($25 < \text{ИМТ} < 30$ кг/м²) было выявлено у 12 (28,6 %) пациенток, ожирение 2 степени ($30 < \text{ИМТ} < 35$ кг/м²) - у 9 (21,4%), ожирение 3 степени ($35 < \text{ИМТ} < 40$ кг/м²) - у 7 (16,7%) и ожирение 4 степени ($\text{ИМТ} > 40$ кг/м²) - у 2 (4,7%).

Нарушения функции яичников у 34 (81,0%) пациенток характеризовались олигоменореей, у 5 (11,9%) - аменореей (первичной или вторичной), лишь у 3 (7,1%) пациенток отмечалась ановуляция при регулярном менструальном цикле. У 38 (90,47%) больных имело место первичное или вторичное бесплодие. Клинические признаки андрогенизации выявлены у 37 (88,1%) больных, среднее значение гирсутного числа по шкале Ферримана - Голлвея было равно $19,44 \pm 1,76$. У 34 (81,0%) больных были диагностированы эзографические признаки СПКЯ. Наличие яичниковой гиперандрогении подтверждало повышение уровней тестостерона, ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ. У больных, включенных в исследование, не было диагностировано сахарного диабета, однако у 12 (28,6%) из них было выявлено нарушение толерантности к углеводам. Все пациентки, включенные в исследование, имели высокие уровни ИРИ.

Для лечения яичниковой ГА всем больным был назначен метформин (Сиофор - 500, "Berlin-Chemie AG" Германия), суточная доза которого составила 1500 мг (500 мг 3 раза в день) в течении 6 месяцев.

Исходно, через 3 месяца и после проведенного курса лечения радиоиммунными методами с использованием тест систем "Immunotech" (Чехия) или ИБОХ (Беларусь), согласно приложенным к ним инструкциям, проводили исследование содержания в сыворотке крови больных тестостерона (Т), ЛГ, ФСГ, соотношения ЛГ/ФСГ, СТГ и полового стероид - связывающего глобулина (ПССГ). Свободный андрогенный индекс (САИ) рассчитывали по формуле: $T \text{ (нмоль/л)} \times 100 / \text{ПССГ (нмоль/л)}$.

С целью диагностики ГИ и нарушений углеводного обмена пациенткам проводился пероральный 2-х часовой ГТТ с 75 г глюкозной нагрузкой. Уровни глюкозы определяли в цельной капиллярной крови натощак, а также каждые 30 минут после нагрузки в течение 2 часов. Концентрацию глюкозы определяли с использованием тест-полосок на глюкометре фирмы "Джонсон-Джонсон" (США). Диагностика нарушений толерантности к глюкозе (ГТТ) проводилась согласно классификации, принятой ВОЗ. На фоне ГТТ оценивался также характер секреции

МЕТФОРМИН И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

иммунореактивного инсулина (ИРИ). Концентрацию ИРИ определяли натощак и каждые 30 минут в течение последующих 2-х часов исследования, используя тест-системы ИБОХ (Беларусь), в соответствии с прилагаемым к ним инструкциям. Исследования проводили до начала терапии, через 3 месяца и после ее окончания. Количественная оценка гликемических и инсулиновых ответов на глюкозную нагрузку проводилась расчетным путем по величинам молярных площадей (S) под соответствующими секреторными кривыми, рассчитанными по трапецевидному правилу

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Как видно из данных таблицы 1, терапия метформином оказывала положительное влияние на характер менструального цикла.

На фоне метформина, отмечена тенденция к снижению массы тела. Так, если средний показатель исходной массы тела составил $78,4 \pm 2,13$ кг, то через 3 месяца - $76,0 \pm 2,07$ кг, а через 6 месяцев - $75,4 \pm 2,06$ кг ($p > 0,05$). Побочные эффекты в виде тошноты, диареи и метеоризма отмечались у 7 (16,7%) больных в первые недели терапии, однако это не потребовало отмены лечения.

Регуляция менструального цикла отмечена на фоне положительного влияния метформина на гормональные параметры. Данные, приведенные в таблице 1, свидетельствуют о достоверном уменьшении среднего уровня ЛГ при неизменных показателях ФСГ, что сказалось на достоверном снижении индекса ЛГ/ФСГ. Наиболее выраженные изменения касались содержания СТГ в сыворотке крови пролеченных больных. Средний уровень данного показателя к концу 3-го месяца лечения увеличился почти в 2 раза и к концу 6-го месяца в 3 раза (табл. 1). Исходно низкие значения СТГ были выявлены у 20 (47,6%) больных, после 3-х месяцев лечения у 8 (19,0%) пациенток, и к концу лечения ни в одном случае не было отмечено снижения СТГ ниже нормативных значений.

Таблица 1 Частота нарушений менструального цикла и гормональные показатели до терапии метформином, после 3 и 6 месяцев лечения

Показатель	До лечения n=42 больных	Через 3 месяца n=42 больных	Через 6 месяцев n=35 больных
Регуляр. цикл	3 (7,1%)	18 (42,8%)	19 (54,3%)
-двухфазный	---	9 (21,4%)	10 (28,6%)
-НЛФ	---	5 (11,9%)	---
-ановуляция	3 (7,1%)	4 (9,5%)	9 (25,7%)
Олигоменорея	34 (81%)	23 (54,8%)	16 (45,7%)
-до 1 месяца	14 (33,4%)	15 (35,8%)	10 (28,6%)
-1-3 месяца	9 (21,4%)	8 (19,0%)	5 (14,2%)
-3-6 месяцев	11 (26,2%)	---	---
Аменорея	5 (11,9%)	1 (2,4%)	1 (2,9%)
ЛГ МЕ/л	$16,3 \pm 1,45$	$11,2 \pm 0,78 *$	$8,9 \pm 0,82 * **$
ФСГ МЕ/л	$6,8 \pm 0,49$	$6,9 \pm 0,48$	$7,5 \pm 0,66$
ЛГ/ФСГ	$2,5 \pm 0,23$	$1,7 \pm 0,12 *$	$1,2 \pm 0,1 * **$
Т нмоль/л	$3,3 \pm 0,17$	$2,4 \pm 0,14 *$	$2,0 \pm 0,17 * **$
СТГ нмоль/л	$2,7 \pm 0,98$	$5,2 \pm 1,44 *$	$9,0 \pm 1,91 * **$
ПССГ нмоль/л	$36,4 \pm 2,6$	$49,8 \pm 4,09 *$	$58,2 \pm 4,11 * **$
САИ	$9,13 \pm 1,01$	$5,7 \pm 0,54 *$	$4,4 \pm 0,59 * **$

Примечание *- достоверность различий по сравнению с исходными значениями ($p < 0,01$),
**- достоверность различий по сравнению со значениями после 3-х месяцев терапии ($p < 0,01$)

Терапия метформином приводила к достоверному снижению содержания Т в сыворотке крови больных. Исходно повышенные уровни гормона были выявлены у 35 (83,3%) больных, после 3-х месяцев лечения у 18 (42,9%) и к концу терапии лишь у 8 (22,9%). Определение среднего уровня ПССГ в сыворотке крови

больных, показало его значительное повышение после терапии метформином (табл. 1). Таким образом, достоверное снижение среднего уровня Т и повышение ПССГ нашло своё отражение и в снижении величины САИ, которая после 3-х месяцев терапии уменьшилась в 1,5 раза, а к концу курса терапии почти в 2 раза, ($p < 0,01$). Изучение корреляционных взаимосвязей позволило обнаружить зависимость между содержанием ПССГ, СТГ и ИМТ ($r=0,255$ для ПССГ и $r=0,366$ для СТГ, $p < 0,05$).

Терапия метформином способствовала улучшению показателей углеводного обмена. Хотя достоверных различий по средним показателям уровней глюкозы натощак и на фоне ГТТ выявить не удалось (табл. 2), отмечалась четкая тенденция к уменьшению суммарных гликемических ответов на глюкозную нагрузку после 3-х месяцев терапии и к концу лечения.

Наиболее выраженные изменения касались содержания ИРИ в сыворотке крови пролеченных больных, что выражалось значительным снижением данного показателя после 3-х и 6-и месяцев лечения (табл. 2). Так, если до лечения натощак гиперинсулинемия (ИРИ > 25 мкЕД/мл) была выявлена у 9 (21,4%) больных, то после 3-х месяцев терапии у 5 (11,9%) и к концу курса терапии лишь у 2 (5,7%) пациенток.

Таблица 2. Гликемические и инсулиновые ответы на фоне ГТТ до терапии метформином, после 3-х и 6-и месяцев лечения.

Показатели через	Глюкоза (мг/дл)			Инсулин (мкЕД/л)		
	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
0 мин.	85,7 \pm 1,5	82,5 \pm 1,29	79,8 \pm 1,49	20,8 \pm 1,53	17,0* \pm 1,18	12,2** \pm 1,33**
30 мин.	137,5 \pm 2,47	133,2 \pm 2,6	137,1 \pm 3,43	106,2 \pm 11,42	81,3* \pm 8,48	69,4** \pm 5,8**
60 мин.	148,5 \pm 5,4	144,5 \pm 4,98	140,6 \pm 4,38	129,7 \pm 8,02	86,4* \pm 5,49	57,4** \pm 4,59**
90 мин.	130,8 \pm 4,86	138,3 \pm 5,66	124,8 \pm 5,83	136,8 \pm 12,87	90,0* \pm 7,4	58,1** \pm 7,19**
120 мин.	124,0 \pm 4,78	116,3 \pm 5,17	109,7 \pm 4,7	112,6 \pm 12,21	65,3* \pm 6,45	32,6** \pm 3,2**
S	16082,1 \pm 398,78	152728,25 \pm 451,13	14915,3 \pm 359,37	13114,4 \pm 844,02	9896,3* \pm 521,88	6728,7* \pm 394,9**

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$)

** - достоверность различий по сравнению со значениями после 3-х месяцев терапии ($p < 0,05$)

Исходно у всех больных с СПКЯ, включенных в исследование, отмечалось повышение секреции ИРИ на фоне ГТТ, после 3-х месяцев лечения частота ГИ сократилась почти в 2 раза и составила 52,4%, а к концу терапии лишь 36,1% (рис).

Сравнительный анализ инсулиновых ответов на глюкозную нагрузку показал, что терапия метформином, приводила к существенному снижению секреторных ответов ИРИ, о чем свидетельствуют уменьшение молярных площадей S под соответствующими кривыми после 3-х и 6-и месяцев лечения (табл. 2). Наиболее наглядно выявленные закономерности отражены на рисунке. Величина S ИРИ положительно коррелировала с ИМТ ($r=0,460$, $p < 0,05$), с содержанием Т ($r=0,321$, $p < 0,05$), и обратно с ПССГ ($r = - 0,364$, $p < 0,05$) и с СТГ ($r = - 0,492$, $p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия метформином приводит не только к коррекции метаболических нарушений, но и к восстановлению функции репродуктивной системы.

Терапия метформином способствовала не только снижению ГИ и нормализации гормональных показателей, но и регуляции ритма менструаций. Так, если до лечения регулярный менструальный цикл имели 7,1% больных, то после 3-х месяцев лечения - 42,8% больных и к концу терапии - 54,3%. Причем примерно у 1/5 пациенток цикл стал овуляторным после 3 месяцев терапии и соответственно у 1/3 к концу терапии. У 16,7% больных, имеющих исходно невысокие значениями ЛГ (не превышающие 10,0 МЕ/л) наступила беременность

МЕТФОРМИН И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

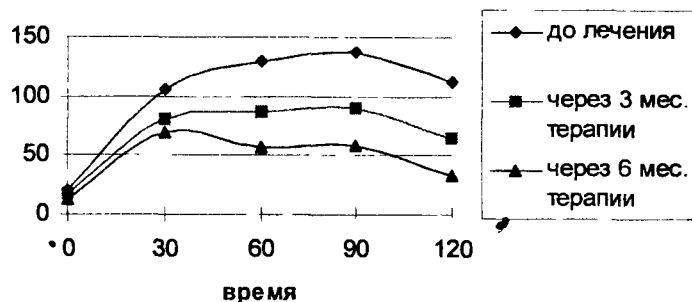


Рисунок.

Динамика уровней ИРИ на фоне терапии метформином в ходе ГТТ.

на фоне первых 3-месяцев терапии. Следует отметить, что только лишь у 1 (2,9%) пациентки с исходно высоким уровнем ЛГ беременность наступила к концу лечения, что может быть обусловлено снижением его уровня на фоне терапии метформином. Поскольку по данным литературы, уровень ЛГ превышающий 10МЕ/л является одним из основных факторов, но не единственным, снижающим фертильность и способствующим прерыванию беременности [17]. В целом, терапия метформином оказала положительное влияние на характер менструального цикла у 71,4% пролеченных больных, что согласуется с данными большинства исследователей [4,7,9,10].

Таким образом, терапия метформином оказывает положительное влияние не только на показатели углеводного обмена, приводя к уменьшению частоты НТГ и снижению степени выраженности ГИ, но и к коррекции яичниковой ГА. В связи с этим для лечения больных с СПКЯ и ГИ в качестве альтернативной терапии стероидным антиандрогенам можно рекомендовать метформин, как препарат, способствующий не только эффективному снижению ГИ и ГА, но и как средство, нормализующее функции репродуктивной системы, приводя к регуляции менструального цикла и восстановлению фертильности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yarali H., Yidirir A. et al. (2001) Fertility and sterility, **76**, 511-516.
2. Mather K., Kwan F., Corenblum B. (2000) Fertility and sterility, **73**, 150-156.
3. Taylor A. (1998) Am. J. of Obstetrics and Gynecology, **179**, 94-100.
4. La Marca A., Morgante G., Paglia T., et al. (1999) Fertility and sterility, **72**, 985-989.
5. Dunaif A. (1997) Endocr. Rev., **18**, 774-800.
6. Van Hoff M., Voorhorst F., Margriet P., Kaptein B., et al. (2000) Fertility and sterility, **74**, 49-58.
7. Kolodziejczyk B., Duleba A., Spaczynski R., et al. (2000) Fertility and sterility, **73**, 1149-1154.
8. Morin-Papunen L., Koivunen R., Ruokonen A., et al. (1998) Fertility and sterility, **69**, 691-696.
9. Loverro G., Lorusso F., De Pergola G., et al. (2002) Gynecol. Endocrinol., **16**, 217-224.
10. Pasqually R., Gambineri A., Biscotti D., et al. (2000) J. of Clinical Endocr. and Metabolism, **85**, 2767-2774.
11. Nestler J., Jakubowicz D. (1996) N. Engl. J. Med., **335**, 617-623.
12. Nestler J. (1999) N. Engl. J. Med., **340**, 1314-1320.
13. Carmina E., Stanczyk F., Morris R.A. et al. (1995) J. of the Society for Gynecological Investigation., **2**, 743-747.

14. Nestler J., Jakubowicz D., Reamer P., et al. (1999) N. Engl. J. Med., **340**, 1314-1320.
15. Acbey O., Gundogdu S. (1996) Fertility and sterility, **65**, 946-949.
16. Ehrmann D., Cavaghan M., Imperial J., et al. (1997) J. of Clinical Endocr. and Metabolism, **82**, 2767-2774.

Поступила 06.03.2003.

EFFECTS OF METFORMIN ON ENDOCRINE PARAMETERS AND REPRODUCTIVE SYSTEM IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME.

L.G. Valueva¹, G.E. Chernukha², A.S. Ametov¹.

¹Department Endocrinology and Diabetology of the RMAPE, Chasovaya str. 20, 125315 Moscow; tel/fax (095) 152-35-71/125-19-82; e-mail: endocrin@mtu-net.ru

²Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the RAMS Oparina str. 4, 117995 Moscow; tel/fax (095) 438-85-40

The effect of metformin has been studied among 42 patients of reproductive age with polycystic ovary syndrome. Therapy for 6-months was associated with regular menstrual cycle in 54,3% women, (ovulation was observed in 28,6%). After therapy 19,1% patients became pregnant. Serum levels LH fell from 16.3 ± 1.45 to 8.9 ± 0.82 IU/l, T from 3.3 ± 0.17 to 2.0 ± 0.17 nmol/l, ($p < 0.01$). We noted increase of GH from 2.7 ± 0.98 to 9.0 ± 1.91 nmol/l and SHBG from 36.4 ± 2.6 to 58.2 ± 4.11 nmol/l, ($p < 0.01$). After therapy we observed decrease of insulin responses during oral glucose tolerance test, ($p < 0.05$).

Key words: metformin, polycystic ovary syndrome, hyperinsulinemia, obesity.