

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТФОРМИНОМ

Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, И.И. Дедов

ФГУ Эндокринологический научный центр  
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) МЗ и СР РФ, Москва

## Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – полиморфное заболевание с чрезвычайно вариабельной клинической картиной и различными фенотипами, встречается у 5-10% женщин репродуктивного возраста. В течение жизни у женщин с СПЯ в 10 раз повышается риск развития сахарного диабета типа 2, в 7 раз – артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, в том числе инфаркта миокарда, более чем в 2 раза онкологических заболеваний яичников, эндометрия, молочной железы. Женщины с СПЯ и инсулинорезистентностью, центральным ожирением, дислипидемией обладают наибольшим риском развития диабета и сердечно-сосудистой патологии. Применение метформина представляется потенциально эффективным методом для преодоления инсулинорезистентности, улучшения гормональных, биохимических параметров и возможного снижения кардиоваскулярного риска при СПЯ.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, метформин, инсулинорезистентность, метаболические риски.

# OUTCOMES OF CORRECTION OF METABOLIC RISK AT A POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AFTER THE METFORMIN TREATMENT

E.N. Andreeva, E.V. Sheremeteva, I.I. Dedov

Federal Endocrinological Research Center, Moscow, Russia  
(The director – academician of Russian academy of sciences  
and Russian academy of medical sciences I.I. Dedov)

## Summary

Polycystic ovary syndrome (PCOS) – a polymorphic disease with extremely variable clinical presentation and different phenotypes found in 5-10% of women of reproductive age. During the life of women with PCOS in 10-fold increased risk of developing type 2 diabetes, 7 times – hypertension and coronary heart disease, including myocardial infarction, more than 2-fold increased risk of developing ovarian cancer, endometrial, breast cancer. Women with PCOS and if they have insulin resistance, central obesity, dyslipidemia, have the greatest risk of developing diabetes and cardiovascular disease. The use of metformin is potentially an effective method to overcome insulin resistance, improve hormonal, biochemical parameters and a possible reduction in cardiovascular risk in PCOS.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, metformin, insulin resistance, metabolic risk.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – полиморфное заболевание с чрезвычайно вариабельной клинической картиной и различными фенотипами, затрудняющими диагностику, встречается у 5-10% женщин репродуктивного возраста [1], имеет социальное значение, приводя к бесплодию, снижению качества жизни, частому развитию депрессии.

Большая роль в патогенезе этого синдрома отводится гиперинсулинемической инсулинорезистентности (ИР) [2-6]. В 1980-х годах R. Barbieri [5, 7] впервые связал патогенез синдрома с ИР и компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ). Однако и по настоящий момент, нет полной картины патогенеза этого многокомпонентного синдрома.



Для оценки ИР разработан ряд методов, среди которых «золотым стандартом» является метод эугликемического гиперинсулинемического клэмп. И хотя он позволяет наиболее точно определять уровень ИР, рутинное применение этого метода в клинике проблематично из-за его тяжести и инвазивности требующейся процедуры. Поэтому были разработаны другие методы тестирования, которые используются и по настоящий момент, один из которых – метод HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin resistance) – основан на математическом моделировании гомеостаза глюкозы [1, 4]. D. Matthews (1985 г.) изучил корреляционную зависимость между клэмп-методом и HOMA-IR и выявил высокую степень корреляции ( $r=0,83$  для группы здоровых и  $r=0,92$  для группы больных сахарным диабетом типа 2 – СД 2).

По мнению F. Caro (1991 г.), достаточно достоверным критерием наличия ИР становится снижение отношения концентрации глюкозы крови натощак (ммоль/л) к уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак (в мкЕд/мл) ниже 0,33 [6].

В течение жизни у женщин с СПЯ в 10 раз повышается риск развития СД 2, в 7 раз – артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе инфаркта миокарда, более чем в 2 раза онкологических заболеваний яичников, эндометрия, молочной железы [3, 8].

С увеличением знаний о метаболических нарушениях при СПЯ возникает множество вопросов относительно кардиоваскулярного риска и других отдаленных последствий для здоровья у женщин с таким диагнозом [9,10]. Ожирение и метаболические расстройства – признанные факторы риска развития ИБС в общей популяции, а также это признанные симптомы СПЯ. Вопрос заключается в том, являются ли женщины с СПЯ группой повышенного риска по развитию ИБС и развивается ли это заболевание у них раньше, чем у здоровых женщин.

С учетом концепции о роли ИР в патогенезе СПЯ как одной из составляющих метаболического синдрома значительный интерес в лечении данного заболевания продолжают представлять сенситайзеры к инсулину. Первый доклад об использовании метформина у больных СПЯ был опубликован в 1994 г. В этом исследовании 26 женщинам, страдающим СПЯ на фоне ожирения, был назначен метформин в дозе 1500 мг в день в течение 8 нед. По окончании срока терапии было выявлено существенное снижение уровней инсулина и тестостерона в крови. В дополнение к этим результатам у 3 из 26 женщин наступила беременность. Однако применение метформина у пациенток с метаболическим синдромом (в том числе при СПЯ) до настоящего времени остается дискуссионным. Стоит отметить, что на конгрессе ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS (март 2008 г.) рабочая группа по клинической практике не рекомендует метформин в качестве первой линии лечения СПЯ [11] за исключением женщин с нарушением толерантности к глюкозе [12].

Целью данной работы стала оценка возможности «рецидива» ИР, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе после лечения метформином у пациенток с СПЯ.

## Материалы и методы

Были проанализированы 150 историй болезни пациенток с СПЯ, проходивших обследование и лечение в отделении эндокринной гинекологии ФГУ ЭНЦ (амбулаторно, стационарно), в период с 2000 по 2008 г. Из них были отобраны 30 историй болезни пациенток, которым проводилось лечение метформином в течение 6 мес. с момента постановки диагноза.

Диагноз СПЯ был установлен на основании критериев Всемирного консенсуса Европейского общества репродукции человека и эмбриологии и Американского общества репродуктивной медицины (Роттердам, Нидерланды, 2003) [12].

Для определения степени ожирения у всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по Брею: отношение массы тела (в кг) к длине тела (в м), возведенной в квадрат, при этом ИМТ от 18,5 до 24,9 соответствовал нормальной массе тела, ИМТ от 25 до 29,9 – избыточной массе тела, ИМТ от 30 и более – ожирению.

Критерием включения в рассматриваемую группу послужила информация из данных историй болезни за период с 2000 по 2008г. о концентрации липидов в сыворотке крови, глюкозы в рамках классического перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ), инсулина натощак.

Для медикаментозного лечения использовали метформин в дозировке от 500 до 1500 мг в сутки в течение 6 мес.

Всем пациенткам в 2010 г. в лаборатории клинической биохимии и лаборатории гормонального анализа ЭНЦ было проведено исследование липидного спектра крови (общий холестерин, липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, триглицериды), стандартный ПГТТ с определением базальных уровней глюкозы и через 2 ч на пробе и ИРИ в плазме венозной крови. Оценку состояния углеводного обмена проводили с помощью расчётных показателей:

– **индекс Caro** – уровень глюкозы в плазме натощак (ммоль/л) / уровень ИРИ плазмы натощак (мкЕд/мл). Показатели до 0,33 включительно указывают на наличие ИР;

– **HOMA-IR в баллах** – уровень ИРИ плазмы натощак (мкЕд/мл) X уровень глюкозы в плазме натощак (ммоль/л) / 22,5.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 6 for Vista. В сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую (M) и стандартную ошибку среднего (m). Статистически значимым для всех показателей считали критерий достоверности  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

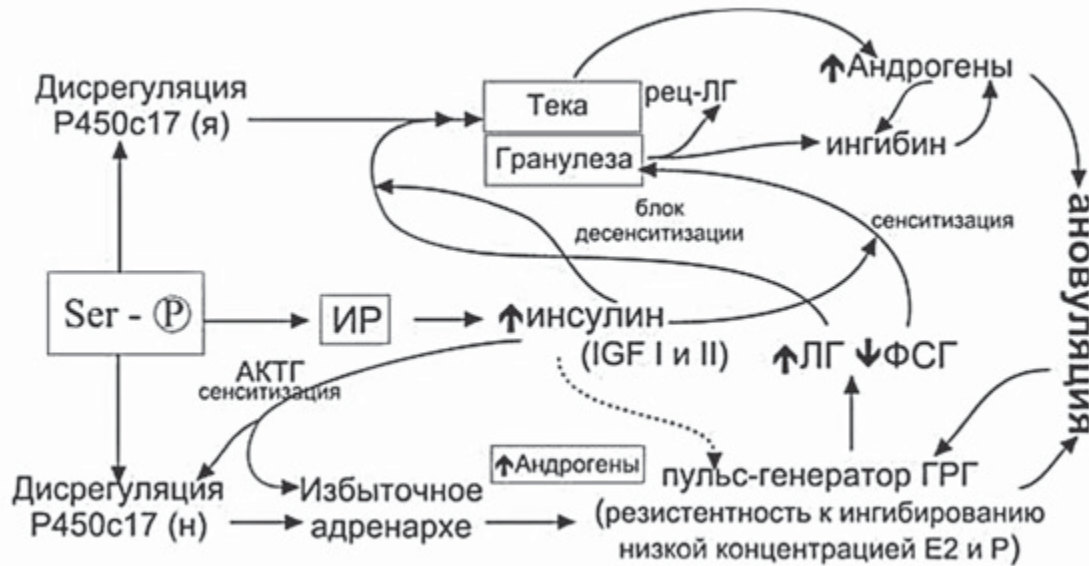
Тридцать больных с СПЯ и ИР в возрасте  $24,3 \pm 4,9$  года получали метформин (Сиофор) в дозе 1500 мг в сутки в течение 6 мес. Препарат принимали по нарастающей схеме: 1-я неделя – 500 мг, 2-я неделя – 1000 мг, с 3-й недели – 1500 мг в сутки в течение 6 мес.

На фоне лечения метформином с рекомендацией соблюдать рациональное сбалансированное питание через 6 мес ИМТ снижился с  $27,7 \pm 1,3$  до  $24,2 \pm 0,9$ , но это снижение оказалось статистически незначимым.

Выявление роли ИР и компенсаторной ГИ в формировании синдрома и его прогрессировании предопределило новую стратегию в лечении данного заболевания –

снижение или устранение ИР. Некоторые звенья патогенеза отражены на рис. 1.

Рис. 1. Гипотетическая схема патогенеза СПЯ. Ser-P – фосфорилирование серинового основания



Под влиянием метформина повышается сродство рецепторов к инсулину и изменяется их конформация, стимулируются рецепторные и пострецепторные стадии передачи сигнала инсулина. Метформин усиливает киназную активность и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов, в том числе β-субъединицы. Параллельно с этим усиливаются эффекты инсулина на транскрипцию, трансляцию и синтез фосфатидилинозитол-3-киназы, ответственной за транслокацию переносчиков глюкозы к плазматической мембране, что приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками [1].

Уменьшение ИР можно достигнуть и уменьшением массы тела у женщин с ожирением, но это не решает проблему ИР у женщин с нормальным ИМТ с этим синдромом. Кроме того, снижение только ИМТ не приводит

у большинства больных к восстановлению функции репродуктивной системы.

Результатом применения метформина у 30 больных с СПЯ и ИР стало значимое через 6 мес снижение уровня ИРИ натошак (с  $21,3 \pm 2,7$  до  $6,7 \pm 0,9$  мкЕд/мл;  $p=0,001$ ), в то время как значимого изменения уровня гликемии натошак не наблюдалось. Соответственно показатель НОМА снизился с  $4,37 \pm 1,28$  баллов до  $1,13 \pm 0,14$  ( $p=0,001$ ), а индекс Саго повысился с  $0,22 \pm 0,05$  до  $0,57 \pm 0,11$  ( $p=0,01$ ).

Были оценены показатели липидного обмена.

Как известно, метформин оказывает гиполипидемическое действие как у больных СД 2, так и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, с ожирением или без него, имеющих дислипидемию и артериальную гипертензию (рис. 2) [13-16].

Рис. 2. Антиатерогенный эффект метформина

Действие	Потенциальный эффект
↓ Оксидативного стресса	↓ Апоптоза, оксидативного повреждения
↓ Образование конечных продуктов гликирования	↓ Воспаления, оксидативного стресса, апоптоза
↓ Экстрессии молекул адгезии	
↓ Моноциты → макрофаги	↓ Атерогенеза
↓ Захвата липидов макрофагами	
↑ Улучшение микроциркуляции	↑ Скорости кровотока и питания



Предполагается прямое действие метформина на липидный обмен, не связанное с влиянием на углеводный обмен. Возможно, под действием метформина уменьшается активность ключевых ферментов синтеза холестерина – гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы и гидроксиметил-глутарил-КоА-синтазы.

Результаты обследования через 6 мес после начала лечения метформином подтвердили значимое снижение уровня холестерина с  $5,3 \pm 0,3$  до  $3,4 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p=0,001$ ) и уровня триглицеридов с  $1,8 \pm 0,3$  до  $0,9 \pm 0,25$  ммоль/л ( $p=0,04$ ). Отмечена тенденция к нормализации уровня ЛПНП и ЛПВП.

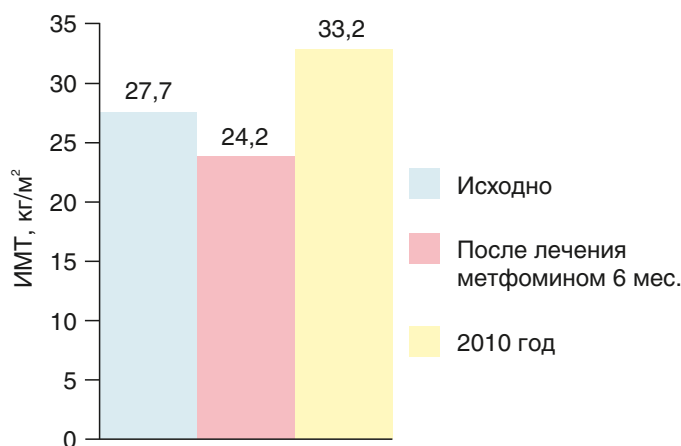
Таким образом, применение метформина у больных с СПЯ и ИР приводит к нормализации чувствительности к инсулину (по-видимому, как за счёт уменьшения массы тела, так и за счёт прямого действия метформина на углеводный обмен), а также к нормализации липидного обмена.

Следует отметить, что состоявшийся Первый Всемирный конгресс по инсулинорезистентности (21-22 ноября 2003 г.; Лос-Анджелес, США) рассмотрел рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов [17, 18], согласно которым при СПЯ независимо от других факторов клинко-анамнестического риска и без проведения гормонального анализа крови ИР может быть установлена по наличию хотя бы 2 из 4 суррогатных признаков – по повышению уровня триглицеридов, снижению уровня холестерина ЛПВП артериальной гипертензии, гипергликемии натощак или через 2 ч после углеводной нагрузки [2-4, 15, 19].

В 2010 г. все 30 пациенток были приглашены для динамического контроля состояния ИР, липидного спектра, данных углеводного обмена.

Обследование в 2010 г. показало (рис. 3), что произошел статистически значимый рецидив прибавки массы тела у пациенток этой группы не только по сравнению с точкой через 6 мес, но и с начальной.

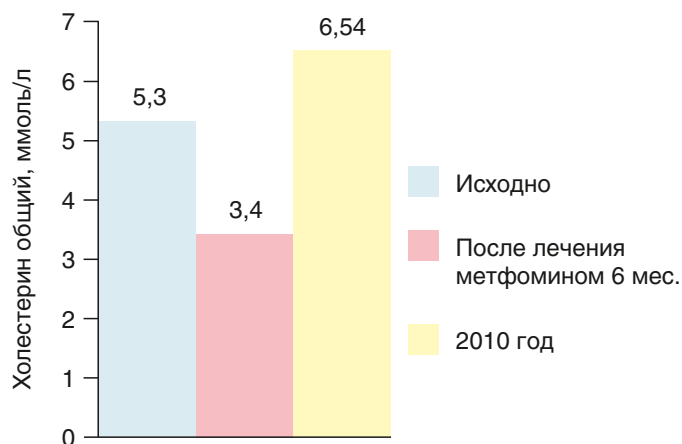
Рис. 3. Динамика ИМТ у пациенток с СПЯ за период с 2000 по 2010 гг



При обследовании этих 30 пациенток в ФГУ ЭНЦ в динамике в 2010 г. были отмечены следующие изменения показателей липидного и углеводного обмена по сравнению с исходной точкой и точкой через 6 мес. на фоне лечения метформином (Сиофор). На основании

суммированных данных (3 точки наблюдения) отмечен рецидив дислипидемии у пациенток с СПЯ по сравнению с промежуточной точкой обследования данной группы женщин. (рис. 4-7).

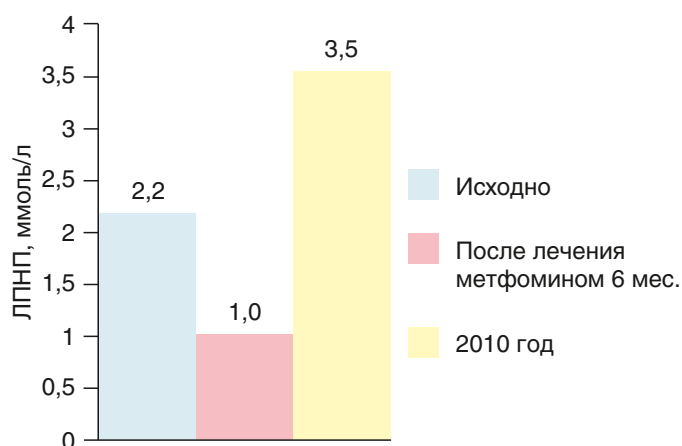
Рис. 4. Динамика уровня общего холестерина у пациенток с СПЯ за период наблюдения с 2000 по 2010 гг



Как видно из данных, представленных на рис. 4, результаты обследования подтвердили значимое снижение уровня холестерина с  $5,3 \pm 0,3$  до  $3,4 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p=0,001$ ) через 6 мес. применения метформина и значимое повышение при обследовании в 2010 г. до  $6,54 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p=0,001$ ).

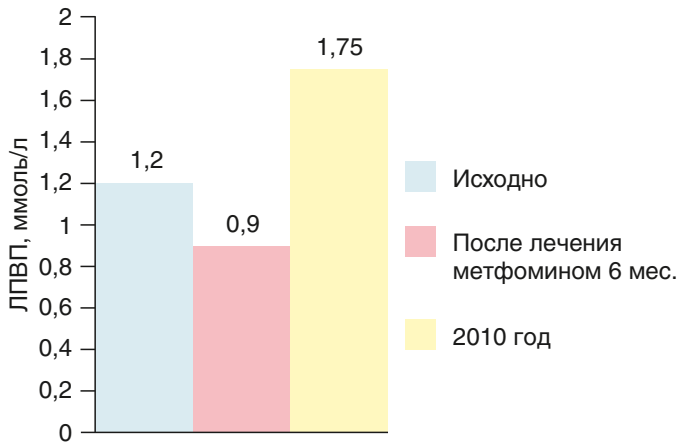
При этом (см. рис. 5) отмечено значимое снижение уровня ЛПНП с  $2,2 \pm 0,3$  до  $1,0 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p=0,001$ ) через 6 мес. применения метформина и относительное повышение при обследовании в 2010 г. до  $3,3 \pm 0,3$  ммоль/л (статистически незначимо).

Рис. 5. Динамика уровня ЛПНП у пациенток с СПЯ за период наблюдения с 2000 по 2010 гг



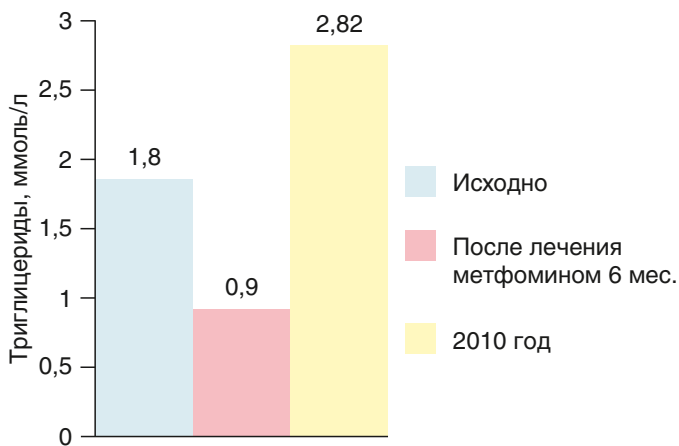
Результаты обследования в динамике подтвердили также относительное снижение уровня ЛПВП (статистически незначимо) через 6 мес. применения метформина и относительное повышение при обследовании в 2010 году (статистически незначимо) (см. рис. 6).

Рис. 6. Динамика уровня ЛПВП у пациенток с СПЯ за период наблюдения с 2000 по 2010 гг



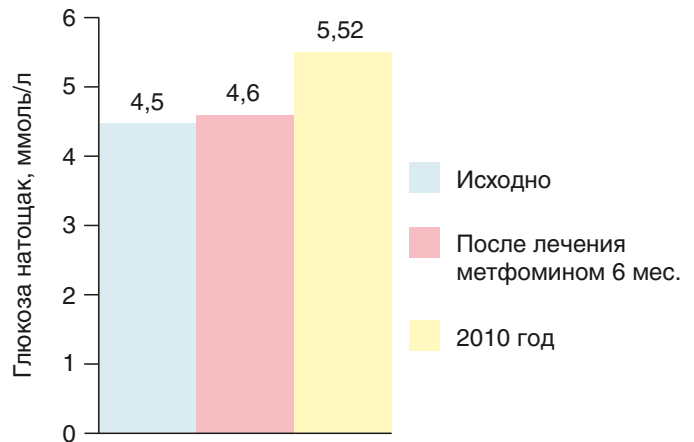
Однако при динамическом наблюдении (см. рис. 7) было подтверждено значимое снижение уровня триглицеридов с  $1,8 \pm 0,35$  ммоль/л до  $0,9 \pm 0,3$  ( $p=0,005$ ) через 6 мес. применения метформина и относительное повышение при обследовании в 2010 году до  $2,82 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p=0,001$ )

Рис. 7. Динамика уровня триглицеридов у пациенток с СПЯ за период наблюдения с 2000 по 2010 гг



Статистически значимых данных о нарушении углеводного обмена у данной категории пациенток не выявлено, о чем свидетельствуют результаты обследования (рис. 8).

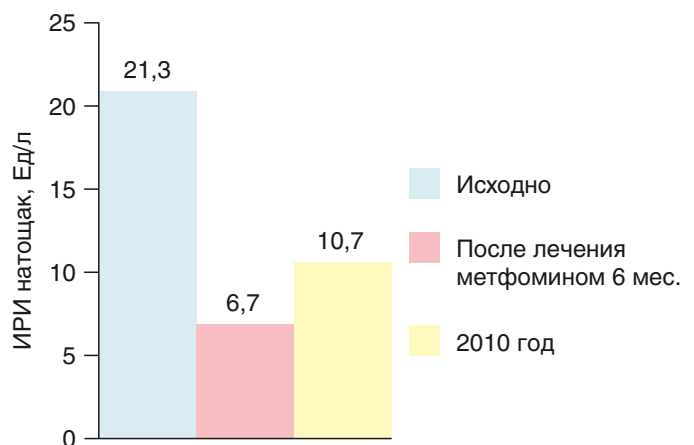
Рис. 8. Динамика уровня глюкозы натощак у пациенток с СПЯ за период наблюдения с 2000 по 2011 гг ( $p=0,056$ )



Как видно на рис. 8, применение метформина (6 мес.), не оказало статистически значимого влияния на уровни гликемии натощак у пациенток при обследовании в 2010 г. в сравнении с исходной точкой ( $p=0,056$ ).

Отмечено повышение степени выраженности ИР (согласно индексам Caro, HOMA) у пациенток исследуемой группы в 2010 г. по сравнению с исходной точкой и точкой 2 (через 6 мес. после применения метформина). Однако по сравнению с исходной точкой степень ИР менее выражена (рис. 9, 10)

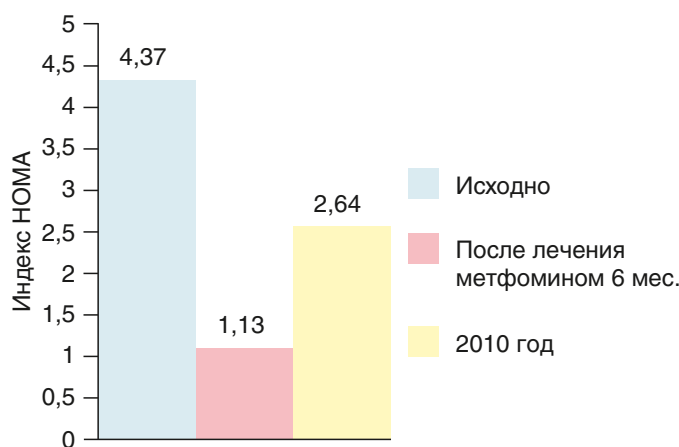
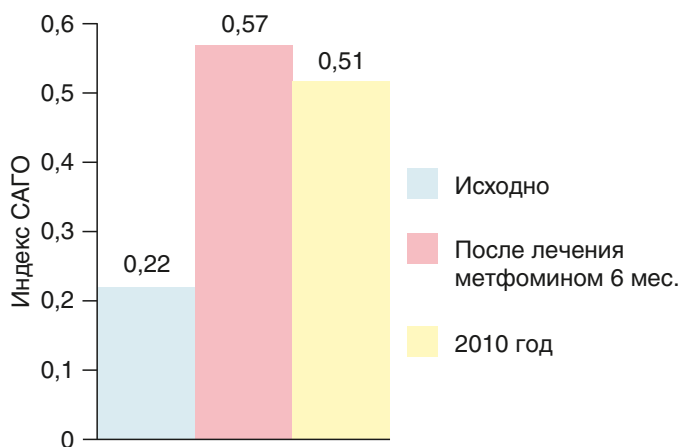
Рис. 9. Динамика уровня ИРИ натощак у пациенток с СПЯ за период наблюдения с 2000 по 2010 гг



Как видно на рис. 9, выявлено значимое снижение уровня ИРИ натощак (с  $21,3 \pm 2,7$  до  $6,7 \pm 0,9$  мкЕд/мл;  $p=0,001$ ) на фоне лечения метформином. При обследовании данной группы пациенток в 2010 г. отмечено повышение ИРИ натощак до  $10,7 \pm 2,3$  мкЕд/мл ( $p=0,002$ ).



Рис. 10. Динамика изменения индексов Саго и НОМА у пациенток с СПЯ за период наблюдения с 2000 по 2010 гг



При этом показатель НОМА снизился с  $4,37 \pm 1,28$  до  $1,13 \pm 0,14$  баллов ( $p=0,001$ ), а индекс Саго повысился с  $0,22 \pm 0,05$  до  $0,57 \pm 0,11$  ( $p=0,01$ ), что свидетельствует об «устранении» ИР через 6 мес. на фоне метформина. В 2010 г индекс Саго статистически значимо снизился и НОМА повысился.

Таким образом, женщины с СПЯ и ИР, центральным ожирением, дислипидемией обладают наибольшим риском развития диабета и сердечно-сосудистой патологии. Это справедливо и для части женщин с нормальным ИМТ. Поддержание массы тела на нужном уровне остается базовой терапией у этих женщин.

## Выводы

1. У 60% женщин с СПЯ в сочетании с избыточной массой тела или ожирением выявляется базальная ГИ.
2. На фоне приема метформина (Сиофор) у данной категории больных к 6-му месяцу терапии снижается уровень инсулина, НОМА-IR, что свидетельствует об уменьшении ИР.

## Литература

1. Карпова Е.А., Андреева Е.Н. Применение метформина при синдроме поликистозных яичников. Трудный пациент. 2006; 9.
2. ACE Guidelines for Glycemic Control. AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. Endocrin Practice 2003; 9(suppl. 1):7-19.
3. Balkau B, Charles MA. For the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Comment on the provisional report from the WHO consultation. Diabet Med 1999; 16:442-43.
4. Bloomgarden ZT. Conference Report «Highlights From The First World Congress on the Insulin Resistance Syndrome (November 21-22, 2003; Los Angeles, California)». Medscape Diabetes & Endocrinology. 2004; 6:1 <http://www.medscape.com/viewarticle/467200>.
5. Barbieri RL, Hornstein MD. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism: cause and effect. Endocrinol Metab Clin North. Am. 1988; 17: 685-97.
6. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man. Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 691-5.

3. Терапия метформином (Сиофор) у женщин с СПЯ и избыточной массой тела или ожирением в течение 6 мес. снижает уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, что уменьшает кардиоваскулярный риск у этих пациенток.

4. С течением времени у всех пациенток в данном исследовании с СПЯ и ИР было повторно выявлено повышение индекса НОМА и снижение индекса Саго, что свидетельствует о так называемом рецидиве ИР, повышение общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Таким образом, применение метформина представляется потенциально эффективным методом для преодоления ИР, улучшения гормональных, биохимических параметров и возможного снижения кардиоваскулярного риска при СПЯ.

Необходимы дальнейшие исследования с использованием определенных диагностических критериев для изучения этиологии СПЯ, причем следует учитывать весь спектр нарушений и их влияние на здоровье женщины.

7. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of human ovarian stroma and theca. Obstet Gyn 1984; 64: 73-80.
8. Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдром. РМЖ. 2002; 27 (171): 1255-7.
9. Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. BMJ 1998; 317: 329-32.
10. McKeigue P. Cardiovascular disease and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Balliere's Clin Endocrinol Metab 1996; 10:311-18.
11. Balen A. Metformin therapy for the management of infertility in women with polycystic ovary syndrome (PDF). Scientific Advisory Committee Opinion Paper 13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (December 2008).
12. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. «Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome». Hum Reprod 2008; 23 (3): 462-77.

13. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 3: 32-8.
14. Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Чернова Н.А., Карпов Ю.А. Метаболический синдром: возможности применения метформина. РМЖ. 2001; 9(2): 77-81.
15. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. Diabetes Prevention Program Research Group. Diabetes Care. 2003; 26 (4): 977-80.
16. Kendall D, Riddle M, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28(5): 1083-91.
17. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003. Issue 4. (ISSN 1464-780X). Cochrane Database Syst Rev 2003; 3:CD003053.
18. Nardo LG, Buckett WM, Khullar V. Determination of the best fitting ultrasound formulaic method for ovarian volume measurement in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003; 79:632-33.
19. Genuth S, Brownlee MA, Kuller LH et al. Американская Диабетологическая Ассоциация. Консенсус конференции по инсулинорезистентности 5-6 ноября 1997 г. Междун мед журн. 2001; 1. <http://medi.ru/doc/77.htm>.

Поступила 10.06.2011г.

#### Сведения об авторах:

1. Шереметьева Е.В. – эндокринолог консультативно-диагностического отделения ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ и СР РФ.  
E-mail: s1981k@yandex.ru
2. Андреева Е.Н. – д.м.н., профессор, зав. отделением эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ и СР РФ.  
E-mail: endogin@mail.ru
3. Дедов И.И. – д.м.н., профессор, академик РАН и РАМН, директор ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ и СР РФ.  
E-mail: lib@endocrincentr.ru