

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

Т. А. Зыкова¹, Г. А. Мельниченко², А. В. Стрелкова¹, Б. А. Савенко¹, Е. В. Симонова¹, И. И. Дедов²**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**Северный государственный медицинский университет, Архангельск¹, Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва²

В последнее время убедительно показано, что инсулинорезистентность и аддитивная гиперинсулинемия являются уникальными чертами синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Дополнительные исследования с оценкой влияния препаратов, воздействующих на гиперинсулинемию, безусловно, необходимы перед официальными рекомендациями по их использованию в клинической практике.

В работе представлены данные о 12-недельной терапии метформином у 65 женщин с СПКЯ с анализом результатов на основании исследования инсулинемии и гликемии в процессе орального глюкозотолерантного теста, выполненного до и после терапии. Оценка инсулинорезистентности, чувствительности к инсулину, функции β -клеток и секреторного ответа инсулина на стимуляцию глюкозой осуществлялась при использовании математических моделей с расчетом суррогатных индексов (по данным орального глюкозотолерантного теста), валидизированных с референтным методом клэмп.

Установлено, что метформин оказывает положительное влияние на метаболические нарушения у женщин с СПКЯ путем повышения чувствительности к инсулину и снижения интегрального секреторного ответа инсулина на оральную стимуляцию глюкозой, создавая условия для адекватного ответа на стимул, в виде улучшения опосредованной инсулином утилизации глюкозы при снижении компенсаторной гиперинсулинемии.

Восстановление адекватности секреторного ответа на стимуляцию глюкозой способствует уменьшению степени аддитивной гиперинсулинемии только у женщин с СПКЯ, имеющих дисфункцию β -клеток, обусловленную преобладанием снижения периферической чувствительности к инсулину, но не секреторным дефектом.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метформин, инсулинорезистентность, функция β -клеток, гиперинсулинемия, менструальный цикл, ановуляция, фертильность.

Recently, there is strong evidence that insulin resistance and additive hyperinsulinemia are unique features of the polycystic ovary syndrome (PCOS). Additional studies evaluating the effect of agents affecting hyperinsulinemia are no doubt to be required before making official recommendations on their use in clinical practice.

The paper presents data of 12-week metformin therapy in 65 females with PCOS, by analyzing the results of studies of insulinemia and glycemia during oral glucose tolerance tests (OGTT) performed prior to and following the therapy. Insulin resistance and sensitivity, β -cell functions, and a secretory response of insulin to glucose stimulation were evaluated by using mathematical models and by calculating surrogate OGTT indices validated with the reference clamp test. Metformin was found to exert a positive effect on metabolic disorders in females with PCOS via increased insulin sensitivity and a decreased integral secretory response on insulin to oral glucose stimulation, by creating conditions for an adequate response to the stimulus as better insulin-mediated glucose uptake with decreased compensatory hyperinsulinemia. Recovery of adequacy of a secretory response to glucose stimulation promotes a reduction in additive hyperinsulinemia only in PCOS females with β -cell dysfunction caused by a predominance of decreased peripheral insulin sensitivity, rather than secretory defect.

Key words: polycystic ovarian syndrome, metformin, insulin resistance, β -cell function, hyperinsulinemia, menstrual cycle, anovulation, fertility.

Понимание того, что инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ) являются ключевыми компонентами патогенеза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), дало толчок к развитию новых стратегий лечения женщин с этим заболеванием [9, 14]. В литературе широко представлены данные о роли восстановления чувствительности к инсулину как фактора, благоприятно действующего на репродуктивную систему и восстановление фертильности, однако дополнительные исследования по применению препаратов, воздействующих на ГИ, безусловно, необходимы перед официальными рекомендациями по их использованию в клинической практике [1, 10]. К настоящему времени уже опубликованы итоги нескольких исследований с оценкой применения метформина у женщин с СПКЯ с неоднозначными результатами [1, 5, 7, 8, 10, 14, 18]. Метформин — бигуанид, механизм действия которого заключается в повышении периферической чувствительности к инсулину и в ингибировании печеночной продукции глюкозы [5]. При использовании метформина отмечается небольшое повышение скорости утилизации глюкозы. Метформин не вызывает гипогликемии и в связи с этим может быть назначен паци-

ентам с ИР при нормальной толерантности к глюкозе, в том числе и женщинам с СПКЯ [10].

Целью данной работы было оценить влияние метформина на чувствительность к инсулину и компенсаторную ГИ у женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью в исследование были включены 140 женщин, из них 30 здоровых (1-я группа — с нормальной массой тела, 2-я группа — с избыточной массой тела) и 110 женщин с СПКЯ (3-я группа — 67 женщин с нормальной, 4-я группа — 43 женщины с избыточной массой тела).

Критерии включения женщин с СПКЯ в исследование: 1) подтверждение диагноза СПКЯ на основании нижеперечисленных критериев; 2) репродуктивный возраст; 3) проживание в регионе Европейского Севера; 4) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии диагноза СПКЯ. Диагноз СПКЯ ставили в соответствии с дефиницией синдрома, принятой на конференции Национального института

здоровья и развития человека (1990) и подтвержденной на симпозиуме в г. Сирано (1995). Диагноз СПКЯ ставили на основании наличия функциональной гиперандрогении (ФГА) и хронической ановуляции при исключении других возможных причин этих нарушений. Диагноз этих заболеваний исключали на основании характерных клинических проявлений с привлечением дополнительных методов диагностики (КТ, МРТ, определение уровней гормонов) при необходимости. Под признаками ФГА понимали ее клинические и биохимические проявления. Клинические проявления ФГА: гирсутизм, акне, жирная себорея, алопеция. В качестве биохимического маркера гиперандрогении определяли уровень общего тестостерона в венозной плазме с помощью стандартных радиоиммунологических методов. Критериями хронической ановуляции были графики базальной ректальной температуры в виде монофазной кривой; изменения цитологии влагалищных мазков; отсутствие ультразвуковых признаков овуляции и нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи, аменореи, дисфункциональных маточных кровотечений, нерегулярных менструальных циклов. В качестве дополнительного диагностического критерия использовали ультразвуковую картину поликистозных яичников (ПКЯ): наличие более 8 мелких подкапсульных фолликулов или кист (диаметром менее 8—10 мм), расположенных обычно по периферии гиперэхогенной центральной стромы; увеличенный объем гиперэхогенной центральной стромы, которая занимала более 25% объема яичников; увеличенный объем яичников более 9 см³.

Критерии исключения женщин из исследования: 1) несоответствие клинических проявлений критериям СПКЯ; 2) прием оральных контрацептивов; 3) любая медикаментозная терапия по поводу острых или хронических заболеваний; 4) наличие любых проявлений интолерантности к глюкозе до включения в исследование.

Терапевтическое вмешательство. 65 женщин с СПКЯ в течение 12 нед получали метформин в дозе 2 г в сутки. Оральный глюкозотолерантный тест (ОГГТ) с нагрузкой 75 г глюкозы был выполнен с определением уровня глюкозы и инсулина натощак и через 30, 60 и 120 мин после нагрузки глюкозой до и после назначения метформина. Определение уровня глюкозы проводили с помощью реактивов фирмы "Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica MbH" (Германия). Для определения содержания инсулина (РИА) использовали наборы фирмы "Linco Research, Inc., St. Charles, MO" (США).

Оценку степени ИР и чувствительности к инсулину, состояния первой и второй фаз секреции инсулина, а также общего секреторного ответа на стимуляцию глюкозой производили на основании описанных в литературе индексов [2, 4, 7, 12, 13, 16, 17]. Референтным методом определения данных показателей является эугликемический клэмп, а непрямые (суррогатными) методами оценки — индексы, полученные математическим путем при использовании показателей инсулина и глюкозы в процессе ОГГТ. Данные индексы были рекомендованы к применению в клинической практике в тех

случаях, когда прямые методы измерения не могут быть использованы в силу их трудоемкости и высокой стоимости [17]. Мы подразделили все используемые в работе индексы на 4 группы [2].

Индексы ИР в состоянии натощак:

— FIRI = индекс ИР натощак (Duncan M. N. и соавт., 1995) = инсулин базальный · глюкозу базальную/25;

— KARO = индекс ИР натощак (Caro S. F., 1991) = глюкоза базальная · 18,02/инсулин базальный;

— HOMA = индекс ИР натощак (Mathews D. R. и соавт., 1985) = инсулин базальный · глюкозу базальную/22,5.

Индексы инсулинчувствительности:

— Индекс CEDER (Cederholm и соавт., 1990) = $[75\,000 + (\text{глюкоза базальная} - \text{глюкоза 120 мин}) \cdot 1,15 \cdot 180 \cdot 0,19 \cdot \text{массу тела}] / [120 \cdot \log ((\text{инсулин базальный} + \text{инсулин 30 мин} + \text{инсулин 60 мин} + \text{инсулин 120 мин})/4) \cdot ((\text{глюкоза базальная} + \text{глюкоза 30 мин} + \text{глюкоза 60 мин.} + \text{глюкоза 120 мин.})/4)]$;

— ISlcomp. (Matsuda и соавт., 1999) = $10\,000 / \sqrt{(\text{глюкоза базальная} \cdot \text{инсулин базальный} \cdot ((\text{инсулин базальный} + \text{инсулин 30 мин} + \text{инсулин 60 мин} + \text{инсулин 120 мин})/4) \cdot ((\text{инсулин базальный} + \text{инсулин 30 мин} + \text{инсулин 60 мин} + \text{инсулин 120 мин})/4)}$;

— ISlest. (Stumvoll M. и соавт., 2000) = $\text{ISISTUM} = 0,226 - 0,0032 \cdot \text{ИМТ} - 0,0000645 \cdot \text{инсулин 120 мин} - 0,0037 \cdot \text{глюкоза 60 мин}$;

— MCRest. (Stumvoll M. и соавт., 2000) = $\text{MRCSTUM} = \text{metabolic clearance rate} = 18,8 - 0,271 \cdot \text{ИМТ} - 0,0052 \cdot \text{инсулин 120 мин} - 0,27 \cdot \text{глюкоза 60 мин}$.

Индексы функции β-клеток:

— 1st- Ph est. = "1-st Phase" = индекс первой фазы секреции инсулина (Stumvoll M. и соавт., 2000) = $1283 + 1,829 \cdot \text{инсулин 30 мин} - 138,7 \cdot \text{глюкоза 30 мин} + 3,772 \cdot \text{инсулин базальный}$;

— 2-nd Ph est. = "2-nd Phase" = индекс второй фазы секреции инсулина (Stumvoll M. и соавт., 2000) = $287 + 0,4164 \cdot \text{инсулин 30 мин} - 26,07 \cdot \text{глюкоза 30 мин} + 0,9226 \cdot \text{инсулин базальный}$.

Индексы инсулинового ответа:

— SECHOMA (Mathews D. R. и соавт., 1985) = $\text{инсулин базальный} \cdot 7,175 \cdot 3,33 / (\text{глюкоза базальная} - 3,5)$;

— D30I-G = инсулиногенный 30-минутный индекс (Seltzer H. S. и соавт., 1967) = $(\text{инсулин 30 мин} - \text{инсулин базальный}) / (\text{глюкоза 30 мин} - \text{глюкоза базальная})$;

DAUCIG = интегральный инсулиногенный 120-минутный индекс = площадь под кривой инсулина/площадь под кривой глюкозы (Drivsholm T., 1999).

Поскольку отношение чувствительности к инсулину к секреторным возможностям β-клеток индивидуально у каждого человека и существенно зависит от влияния внешних факторов, то нормативных показателей для количественного выражения данных величин (ИР, ИЧ, функция β-клеток) в опубликованных статьях нет. В нашем исследовании предварительно были определены количественные выражения анализируемых показателей у

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика женщин, получавших терапию метформином в течение 3 мес (средние, стандартные отклонения)

Показатель	Все женщины	Женщины с ИМТ < 25 кг/м ²	Женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м ²
Число обследованных	43	25	18
Возраст, годы	22,8 ± 7,1	21,2 ± 4,9	25,0 ± 8,9
Масса тела, кг	66,21 ± 14,3	56,5 ± 7,0	79,7 ± 10,2
Рост, см	164,8 ± 6,0	166,0 ± 6,4	163,2 ± 5,1
ИМТ, кг/м ²	24,4 ± 5,5	20,5 ± 2,3	29,9 ± 3,5
ОТ, см	75,7 ± 12,0	67,9 ± 6,4	87,1 ± 8,7
ОТ/ОБ	0,74 ± 0,06	0,72 ± 0,04	0,78 ± 0,05
Гирсутое число, баллы:			
общее	13,84 ± 8,3	15,40 ± 7,4	11,67 ± 9,1
индифферентное	4,58 ± 2,6	4,69 ± 2,4	4,06 ± 2,7
андрогензависимое	9,26 ± 6,6	10,44 ± 6,0	7,67 ± 7,3

Примечание. ОТ — объем талии; ОБ — объем бедер.

здоровых женщин такой же этнической популяции, соответствующего возраста и массы тела, но с овуляторными менструальными циклами без клинических проявлений гиперандрогении. В последующем числовые значения индексов оценки резистентности к инсулину (чувствительности к инсулину) и функциональные возможности секреторного ответа β-клеток на стимуляцию глюкозой (функция β-клеток) в группах применения метформина (как до, так и после лечения) сравнивали с аналогичными показателями здоровых женщин, которые лечение метформином не получали, но числовые значения этих индексов у них рассматривались в данной работе как норма. Чувствительность к инсулину была снижена у женщин с СПКЯ как с избыточной, так и с нормальной массой тела. Метформин БМС назначали по следующей схеме: в течение 1-й недели 500 мг перед сном, в течение 2-й недели 500 мг вместе с первым глотком пищи во время завтрака и перед сном; в течение 3-й недели добавляли 500 мг препарата во время обеда, на 4-й неделе — 500 мг во время ужина. Последующие 2 мес лечения женщины получали 2000 мг метформина до проведения повторного ОГГГ, который проводили утром натощак через 12–14 ч после последнего приема метформина. Оценку результатов использования метформина производили на основании следующих данных: сравнение динамики инсулинемии в ходе ОГГГ до и после лечения; сравнение динамики гликемии в ходе ОГГГ до и после лечения. Оценку динамики степени резистентности к инсулину, чувствительности к инсулину периферических тканей и первой и второй фаз секреции инсулина β-клетками осуществляли с помощью математических моделей определения описанных индексов. Обработку данных выполняли в статистическом пакете "SPSS 10.0.2". Для сравнения анализируемых показателей "до и после" применяли тест Уилкоксона. Анализ показателей между группами проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. Клиническая характеристика женщин,

Таблица 2

Динамика инсулинемии в ходе ОИТТ до и после лечения метформином у женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела (средние, стандартные отклонения)

Инсулин, мкЕД/мл	Все женщины	Женщины с ИМТ < 25 кг/м ²	p	Женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м ²
Базальный:				
до	9,61 ± 5,35	7,98 ± 4,26	0,009	12,00 ± 5,99
после	8,56 ± 4,21	7,84 ± 3,19	0,650	9,61 ± 5,31
30 мин:				
до	61,16 ± 39,90	57,54 ± 39,66	0,484	66,48 ± 40,87
после	49,97 ± 30,68	42,46 ± 28,35*	0,026	61,02 ± 31,44
60 мин:				
до	56,58 ± 36,93	40,79 ± 23,63	0,002	79,80 ± 41,17
после	45,58 ± 25,81	42,94 ± 28,65	0,170	49,45 ± 21,17*
120 мин:				
до	40,23 ± 30,30	31,46 ± 19,92	0,070	53,12 ± 38,21
после	29,28 ± 20,11*	29,28 ± 20,27	0,604	29,28 ± 20,49*
Площадь под кривой:				
до	95,53 ± 55,21	77,09 ± 43,34	0,017	122,65 ± 59,58
после	75,95 ± 37,94*	70,04 ± 39,66	0,103	84,64 ± 34,55

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия "до—после" по критерию Уилкоксона: * — $p < 0,05$.

которые начали и закончили 3-месячное лечение метформином, представлена в табл. 1.

Результаты

Полученные нами результаты продемонстрировали, что компенсаторная ГИ до лечения имела у женщин с пониженной и с избыточной массой тела с СПКЯ, так же как и у тех, и у других имелись снижение периферической чувствительности к инсулину и дисфункция β-клеток по данным соответствующих индексов (табл. 2–4). Степень снижения чувствительности к инсулину и степень повышения ИР были различны у худых и полных женщин с СПКЯ до назначения метформина (см. табл. 4). Назначение метформина сопровождалось умень-

Таблица 3

Динамика гликемии в ходе ОГГТ в процессе терапии метформином у женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела (средние, стандартные отклонения)

Глюкоза, ммоль/л	Все женщины	Женщины с ИМТ < 25 кг/м ²	p	Женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м ²
Базальная:				
до	4,94 ± 0,65	4,81 ± 0,52	0,083	5,13 ± 0,78
после	4,98 ± 0,78	5,05 ± 0,89	0,619	4,87 ± 0,58
30 мин:				
до	7,44 ± 1,78	7,20 ± 1,83	0,161	7,77 ± 1,75
после	8,10 ± 2,11	7,86 ± 2,31	0,307	8,47 ± 1,78
60 мин:				
до	6,78 ± 2,35	5,93 ± 1,73	0,026	7,98 ± 2,63
после	7,44 ± 2,97	7,31 ± 3,31	0,423	7,64 ± 2,46
120 мин:				
до	5,75 ± 1,56	5,41 ± 1,24	0,224	6,23 ± 1,86
после	6,23 ± 2,10	6,25 ± 2,27	0,956	6,20 ± 1,89
Площадь под кривой:				
до	12,64 ± 3,47	11,53 ± 3,14	0,024	14,27 ± 3,35
после	13,99 ± 3,83	13,80 ± 4,09*	0,619	14,28 ± 3,51

Таблица 4

Индексы (по данным ОГТТ) на фоне терапии метформином у женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела (средние, стандартные отклонения)

Индекс	Все женщины	Женщины с ИМТ < 25 кг/м ²	p	Женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м ²
<i>Индексы ИР</i>				
FIRI:				
до	1,97 ± 1,22	1,59 ± 0,95	0,005	2,49 ± 1,39
после	1,66 ± 0,89	1,58 ± 0,78	0,777	1,77 ± 1,6*
KARO:				
до	12,01 ± 6,40	13,83 ± 7,00	0,033	9,46 ± 4,47
после	12,65 ± 4,60	13,14 ± 4,60	0,483	11,90 ± 4,65*
HOMA:				
до	2,18 ± 1,36	1,77 ± 1,06	0,005	2,77 ± 1,55
после	1,84 ± 0,99	1,76 ± 0,87	0,777	1,96 ± 1,17*
<i>Индексы инсулинчувствительности</i>				
CEDER:				
до	74998,77 ± 4,10	74991,11 ± 3,20	0,224	74998,28 ± 5,19
после	74999,69 ± 0,47**	74999,67 ± 0,55*	0,940	74999,71 ± 0,32
ISIcomp:				
до	126,49 ± 83,91	155,70 ± 93,74	0,001	85,27 ± 43,43
после	130,46 ± 57,13	137,93 ± 55,73	0,226	119,00 ± 59,27*
MRCSTUM:				
до	10,23 ± 1,84	11,55 ± 0,82	0,000	8,39 ± 1,12
после	15,18 ± 0,96***	15,27 ± 0,89***	0,581	15,04 ± 1,06***
ISISTUM:				
до	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,000	0,10 ± 0,01
после	0,18 ± 0,01***	0,18 ± 0,01***	0,508	0,18 ± 0,01***
<i>Индексы, отражающие функцию β-клеток</i>				
PHASE 1:				
до	398,48 ± 236,73	417,63 ± 253,79	0,273	371,44 ± 242,59
после	302,69 ± 290,83	320,68 ± 321,14	0,483	275,12 ± 245,21
PHASE 2:				
до	127,23 ± 44,74	130,19 ± 44,37	0,273	123,06 ± 46,32
после	108,11 ± 55,29	110,75 ± 61,17	0,581	104,06 ± 46,57
<i>Индексы, отражающие секреторный ответ инсулина на глюкозу</i>				
SECHOMA:				
до	181,93 ± 117,89	160,06 ± 95,36	0,407	212,81 ± 141,21
после	166,55 ± 101,67	161,71 ± 107,37	0,540	174,0 ± 95,44
DAUCIG:				
до	7,44 ± 3,84	6,44 ± 3,44	0,115	8,87 ± 4,03
после	5,69 ± 2,93**	5,31 ± 3,18*	0,148	6,27 ± 2,48*
D30I_G				
до	61,83 ± 311,59	110,35 ± 392,88	0,040	-6,67 ± 111,05
после	13,84 ± 32,07	8,19 ± 34,85**	0,139	22,52 ± 26,01

Примечание. Различия "до—после" по критерию Уилкоксона: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

шением компенсаторной ГИ, которая была выявлена у женщин с СПКЯ на фоне снижения чувствительности к инсулину до назначения терапии в целом по группе (см. табл. 2). В результате терапии метформином достоверно снизился уровень стимулированного глюкозой инсулина и уменьшился показатель площади под кривой (ППК) инсулина, что привело к исчезновению различий по уровню базального инсулина (имевшихся до лечения) в группах женщин с нормальной и избыточной массой тела, а также к снижению уровня базального инсулина в группе женщин с избыточной массой тела (см. табл. 2).

У худых женщин снизился изначально повышенный уровень инсулина на 30-й минуте теста за счет снижения скорости его прироста в течение первых 30 мин теста (см. табл. 2). У полных жен-

щин снизились изначально повышенные уровни инсулина на 60-й и 120-й минутах ОГТТ (см. табл. 2), причем нормализовался ранний секреторный ответ со смещением максимальной инсулинемии на 30-ю минуту теста. С помощью метформина удалось достигнуть снижения степени компенсаторной ГИ и у худых, и у полных женщин с СПКЯ. Однако у худых женщин с СПКЯ снижение ГИ привело к повышению гликемии после лечения, что свидетельствовало об ухудшении инсулинопосредованной утилизации глюкозы в этой группе. Эти данные позволили предположить, что у худых женщин с СПКЯ имелись проявления дисфункции β-клеток, обусловленные не только сниженной чувствительностью к инсулину, но и недостаточными секреторными возможностями β-клеток (см. табл. 3). Вероятно, секреторный дефект был обусловлен ге-

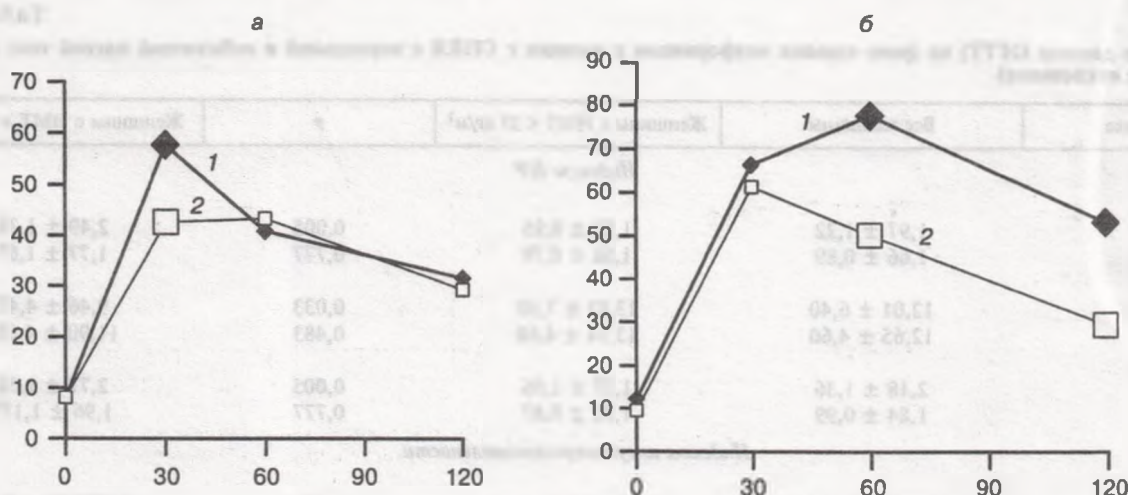


Рис. 1. Динамика инсулинемии в процессе ОГТТ до и после лечения метформином у женщин с СПКЯ и ИМТ < 25 кг/м² (а) и ИМТ ≥ 25 кг/м² (б).

Здесь и на рис. 2, 3: 1 — до лечения; 2 — после лечения метформином. По осям ординат здесь и на рис. 2: содержание инсулина (в мкЕД/мл); по осям абсцисс здесь и на рис. 2, 3: время (в мин).

нетическими факторами (например, в случаях с семейным анамнезом сахарного диабета типа 2). Известно, что при СПКЯ наследуются специфические для синдрома пострецепторные дефекты действия инсулина [8, 9].

В пользу наличия пострецепторного дефекта действия инсулина свидетельствовал и факт сдвига кривой инсулинемии вправо (максимальная инсулинемия регистрировалась не на 30-й, а на 60–120-й минуте ОГТТ) у тех женщин с СПКЯ, у которых после применения метформина не было снижения инсулинемии (рис. 1, а). Данные аномалии не позволили β-клеткам развить такую же существенную степень компенсаторной ГИ, которая регистрировалась у женщин с ожирением, имеющих дисфункцию β-клеток преимущественно за счет снижения чувствительности к инсулину при более высоких секреторных возможностях β-клеток. Выраженность степени компенсаторной ГИ способствовала появлению в большей или меньшей степени избыточной массы тела у женщин с СПКЯ. У женщин с избыточной массой тела, у которых ИР (или сниженная чувствительность к инсулину периферических тканей) преобладает над дисфункцией β-клеток, имелась возможность для развития значительной компенсаторной ГИ, необходимой для преодоления сниженной чувствительности к инсулину (о чем свидетельствовало повышение показателя ППК инсулина у женщин с ожирением в ходе ОГТТ). Это и предопределяло большие, чем у худых женщин, возможности для развития избыточной массы тела. В нашей работе ППК глюкозы в процессе ОГТТ после лечения метформином существенно увеличилась только у худых женщин с СПКЯ (см. табл. 3), что было расценено нами как ухудшение процессов утилизации глюкозы, опосредованной инсулином, на фоне имевшегося у них секреторного дефекта β-клеток, поскольку повышение значений индексов чувствительности к инсулину в результате терапии было зарегистрировано у женщин обеих групп (см. табл. 4). Увеличение ППК глюкозы произошло за счет

повышения уровня глюкозы на 60-й минуте теста, достоверные различия по которому между сравниваемыми группами исчезли после терапии метформином (см. табл. 3). Таким образом, у худых женщин имелась недостаточная продукция инсулина, которая не соответствовала имеющейся у них степени снижения чувствительности к инсулину, что и привело к повышению уровня глюкозы (см. табл. 3). Избирательное увеличение ППК глюкозы только у худых женщин с СПКЯ произошло за счет повышения ее уровня на 60-й минуте теста, по показателям которой нивелировались различия с полными женщинами, имевшиеся до лечения метформином (см. табл. 3). Индексы, характеризующие ИР преимущественно натошак, значительно снизились после терапии метформином только в группе женщин с избыточной массой тела и не изменились у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела, т. е. терапия метформином способствовала снижению ИР натошак только в тех случаях, где она была повышена изначально (см. табл. 4). Степень повышения чувствительности к инсулину была более существенной у полных женщин. Наиболее информативными показателями, отражающими чувствительность к инсулину, оказались индексы ISIS-TUM и MRCSTUM, причем последний индекс отражал также скорость метаболического клиренса глюкозы, которая увеличилась как у худых, так и у полных женщин с СПКЯ (см. табл. 4). Индекс "ISI comp." показал повышение чувствительности к инсулину после лечения только у полных женщин с СПКЯ, поскольку в его формулу не входил ИМТ. Индекс CEDER, напротив, был информативен только у худых, и показал повышение степени ИЧ только у худых женщин с СПКЯ. В целом по группе терапевтического вмешательства чувствительность к инсулину повысилась во всех случаях (см. табл. 4).

Различий по индексам, характеризующим функцию β-клеток, выявлено не было, так как до лечения метформином у женщин с СПКЯ не имелось проявлений интолерантности к глюкозе (см.

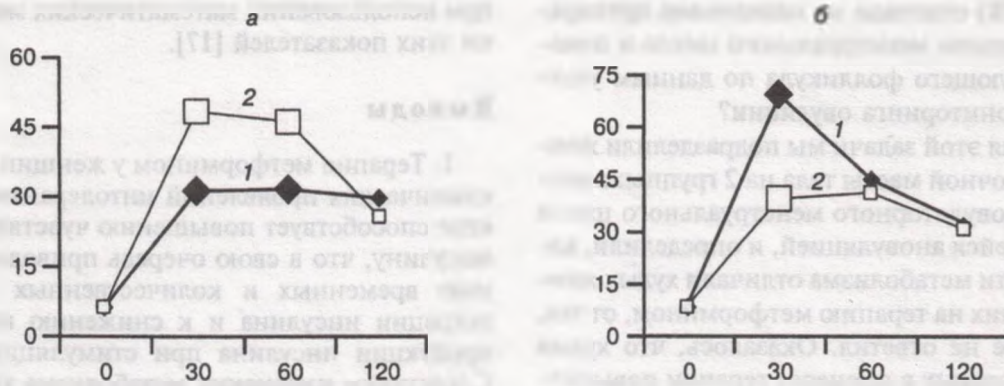


Рис. 2. Динамика инсулинемии у худых женщин с СПКЯ, ответивших увеличением индекса "D30I-G" (а) ($n = 7$) и уменьшением индекса "D30I-G" (б) ($n = 9$) на терапию метформином.

табл. 4). Логично предположить, что в случаях периферической резистентности к инсулину β -клетки вынуждены компенсаторно увеличивать секрецию инсулина, адаптируясь к состоянию сниженной чувствительности тканей, что проявляется аддитивной ГИ до истощения их функциональных резервов. Если секреторные возможности β -клеток недостаточны, как и в наших случаях у женщин с СПКЯ, то функция β -клеток истощается и со временем развивается либо интолерантность к глюкозе, либо сахарный диабет типа 2. Нарушения как секреции инсулина, так и чувствительности к нему рассматриваются как факторы риска развития СД типа 2. Индексы, характеризующие секреторный ответ инсулина на стимуляцию глюкозой, свидетельствовали об уменьшении общего количества инсулина, выделяемого в процессе ОГГТ после терапии (см. табл. 4). Было отмечено снижение индекса DAUCIG, характеризующего интегральный секреторный ответ инсулина в процессе ОГГТ (по данным разницы ППК для инсулина и глюкозы до и после лечения), и у худых, и у полных женщин с СПКЯ, но изменений индекса SECHOMA, отражающего преимущественно базальную секрецию инсулина, не произошло (см. табл. 4). Таким образом, у женщин с СПКЯ снизилась ГИ в ответ на стимуляцию глюкозой за счет восстановления аде-

кватной секреции инсулина при уменьшении его общего количества в ходе ОГГТ. Инсулиногенный 30-минутный индекс "D30I-G", который отражает быстрый инсулиновый ответ, снизился только у худых женщин с СПКЯ, причем очень существенно, почти в 15 раз. У полных женщин восстановилась адекватность секреторного ответа инсулина на стимуляцию глюкозой. Это проявилось в сдвиге временных показателей максимальной секреции инсулина на 30-ю минуту теста вместо 60-й, т. е. под влиянием метформина восстановилась ранняя фаза секреции инсулина (рис. 2).

Таким образом, после терапии метформином не было выявлено различий между группами женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела по индексам, характеризующим интегральный секреторный ответ инсулина, но ранний секреторный ответ снизился только у худых женщин (см. рис. 2, а). Вышеописанные изменения произошли в результате повышения чувствительности к инсулину у всех женщин, получавших терапию. Эти данные при первичном рассмотрении материала дали нам основание полагать, что женщинам с СПКЯ без избыточной массы тела нельзя применять метформин в лечении овариальной дисфункции, но было непонятно, почему же тогда большая часть этих женщин с имевшейся до применения метформина

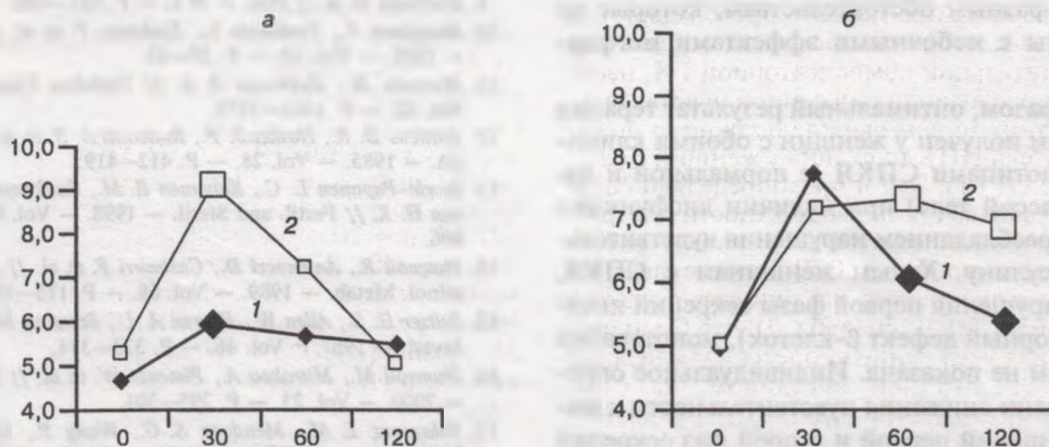


Рис. 3. Динамика гликемии у худых женщин с СПКЯ, ответивших увеличением индекса "D30I-G" (а) и уменьшением индекса "D30I-G" (б) на терапию метформином.

По осям ординат — уровень глюкозы (в ммоль/л).

аменореей (67%) ответили на назначение препарата восстановлением менструального цикла и появлением лидирующего фолликула по данным ультразвукового мониторинга овуляции?

Для решения этой задачи мы подразделили женщин без избыточной массы тела на 2 группы: с восстановлением овуляторного менструального цикла и с сохранившейся ановуляцией, и определили, какие особенности метаболизма отличали худых женщин, ответивших на терапию метформином, от тех, кто на лечение не ответил. Оказалось, что худые женщины, у которых в процессе терапии повысился уровень инсулина на 30-й минуте теста и индекс "D30I-G", характеризовались более выраженной дисфункцией β -клеток, чем женщины, которые ответили на терапию снижением индекса "D30I-G" (рис. 2, а). Кроме того, в группе женщин, у которых повысился в процессе терапии индекс "D30I-G", наблюдалось смещение максимальной инсулинемии вправо (см. рис. 2, а), что свидетельствовало о возможном пострецепторном дефекте действия инсулина [18]. Более высокие показатели гликемии в этой группе, несмотря на повышение инсулинемии, подтверждали факт ухудшения инсулиноопосредованной утилизации глюкозы (рис. 3, а). Наши данные созвучны с результатами исследований, показавших, что ИР и компенсаторная ГИ способствует появлению ФГА и ановуляции [8, 9, 14].

Сниженные показатели индексов, характеризующих первую фазу секреции инсулина, свидетельствуют о дисфункции β -клеток и являются клиническими маркерами, определяющими противопоказания к монотерапии метформином у женщин с СПКЯ и нормальной или сниженной массой тела.

Из 65 женщин полностью программу лечения закончили 43 (67%). Выбыла из исследования 21 (33%) женщина, из них 5 (8%) в результате наступившей в процессе терапии беременности, а 16 (25%) — по разным обстоятельствам, которые не были связаны с побочными эффектами метформина.

Таким образом, оптимальный результат терапии метформином получен у женщин с обоими клиническими фенотипами СПКЯ (с нормальной и избыточной массой тела) при наличии дисфункции β -клеток с преобладанием нарушения чувствительности к инсулину. Худым женщинам с СПКЯ, имеющим нарушения первой фазы секреции инсулина (секреторный дефект β -клеток), монотерапия метформином не показана. Индивидуальное определение степени снижения чувствительности к инсулину, нарушений первой и второй фаз секреции инсулина и количественных показателей секреции инсулина при стимуляции глюкозой возможно в клинической практике и может быть выполнено

при использовании математических моделей оценки этих показателей [17].

Выводы

1. Терапия метформином у женщин с СПКЯ без клинических проявлений интолерантности к глюкозе способствует повышению чувствительности к инсулину, что в свою очередь приводит к улучшению временных и количественных показателей секреции инсулина и к снижению интегральной продукции инсулина при стимуляции глюкозой. Следствием изменения метаболизма углеводов является уменьшение степени компенсаторной ГИ, имевшейся на фоне характерной для СПКЯ ИР.

2. Терапия метформином рекомендована женщинам с СПКЯ с нормальной или избыточной массой тела, имеющим ИР или снижение чувствительности к инсулину, которые могут быть определены при использовании математических моделей оценки этих показателей в процессе ОГТТ.

3. Женщинам с СПКЯ без избыточной массы тела, имеющим дисфункцию β -клеток с преобладанием секреторного или пострецепторного дефектов, терапия метформином не показана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acbay O., Gundorgdu S. // Fertil. and Steril. — 1996. — Vol. 65. — P. 946–949.
2. Albareda M., Rodrigues-Espinosa J., Murugo M. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — P. 1507–1511.
3. Bergman R. N., Phillips S. P., Cobelli C. // J. Clin. Invest. — 1981. — Vol. 38. — P. 1512–1527.
4. Cederholm J., Wibell L. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1990. — Vol. 10. — P. 167–175.
5. DeFronzo R., Barzilai N., Simonson D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 1294–1301.
6. Diamanti-Kandaraki E., Kouli C., Tsianateli T., Bergiele A. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 3269–3274.
7. Drivsholm T., Hansen T., Urhammer S. A. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. A185.
8. Dunaif A. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 28. — P. 341–359.
9. Ehrmann D. A. // Ibid. — N 2. — P. 423–438.
10. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P. et al. // Circulation. — 1992. — Vol. 85. — P. 37–45.
11. Matsuda M., DeFronzo R. A. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1462–1470.
12. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
13. Morin-Papunen L. C., Koivunen R. M., Ruokonen A., Martikainen H. K. // Fertil. and Steril. — 1998. — Vol. 69. — P. 691–696.
14. Pasquali R., Antenucci D., Casimirri F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 173–180.
15. Seltzer H. S., Allen W., Herron A. L., Brennan M. T. // J. Clin. Invest. — 1967. — Vol. 46. — P. 323–334.
16. Stumvoll M., Mitrakou A., Pimenta W. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 295–301.
17. Velazquez E. M., Mendoza S. G., Wang P., Glueck C. J. // Metabolism. — 1997. — Vol. 46. — P. 454–457.
18. Van Haefen T. W., Pienta W., Mitrakou M. et al. // Metabolism. — 2000. — Vol. 49. — P. 1318–1325.

Поступила 02.04.03