

**ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

ПРОЕКТ

**Метаболические нарушения при синдроме поликистозных
яичников и пути их коррекции**

Валикова Ольга Владимировна

Владивосток - 2014

Соответствие проекта тематике заявленной научной платформы

В исследовании рассматривается одна из важнейших проблем репродуктивного здоровья женщин – синдром поликистозных яичников. Исследователи предпринимают попытку решения данной проблемы с использованием обоснованных фармакологических подходов.

Актуальность исследования

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)- является частой и распространенной формой эндокринопатий, встречается у 5-10% женщин репродуктивного возраста и составляет 56,2 % среди всех форм эндокринного бесплодия [15].

В 1935 г. Штейн и Левенталь описали СПКЯ, как синдром аменореи и увеличенных яичников, сочетающийся в 2/3 случаев с гирсутизмом и в каждом втором случае с ожирением.

В начале 80-х годов R.L. Barbieri впервые связал патогенез синдрома с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией.

В заключительном документе Роттердамского консенсуса (2003) было закреплено положение, что СПКЯ остается диагнозом, требующим исключения других известных нарушений, которые проявляются универсальными клиническими признаками гиперандрогении, а поэтому могут имитировать и протекать «под маской» СПКЯ. Сам СПКЯ представляет собой синдром овариальной дисфункции (нерегулярные менструации, ановуляция, бесплодие), к специфическим проявлением которой относятся не только гиперандрогения, но и «поликистозная» морфология яичников [14]. В настоящее время СПКЯ рассматривается, как компонент метаболического синдрома, предрасполагающему к повышенному риску развития гестационного диабета, ранних потерь беременности, возникновению сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний [7, 10,12]. Риск развития инфаркта миокарда у таких женщин, в 7 раз выше, чем у здоровых [8]. Также прослеживается связь в развитии гиперплазии эндометрия, рака эндометрия [2,5,13].

В последнее время большое внимание уделяется роли инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют возникновению яичниковой гиперандрогении через стимуляцию стероидогенеза и снижения синтеза глобулина, связывающие

половые стероиды, что приводит к повышению свободных андрогенов [5,9,11]. Яичниковая гиперандрогения содействует развитию дислипидемии за счет повышения синтеза липопротеидов очень низкой плотности, уменьшения катаболизма липопротеидов низкой плотности, увеличивается уровень триглицеридов, снижается содержание липопротеидов высокой плотности, нарушаются процессы фибринолиза, возникает эндотелиальная дисфункция [4,12,13].

Ожирения, которое довольно часто сочетается с СПКЯ, усугубляет выраженность гормональных и метаболических нарушений. Имеются данные, что использование комбинированных оральных контрацептивов с целью регуляции цикла или лечения гирсутизма может способствовать прогрессированию ожирения, ухудшению липидного спектра крови [3,6,12].

В связи с этим, в терапии СПЯ для восстановления чувствительности к инсулину и снижению его уровня используются инсулиносенситайзеры: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон).

Частое сочетание СПЯ с ожирением и развитием таких метаболических нарушений, как гипертриглицеридемия, нарушенная толерантность к глюкозе, артериальная гипертензия позволяет с успехом использовать метформин, который улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, снижает продукцию глюкозы печенью, влияя на глюконеогенез, снижает гликогенолиз. Уменьшает всасывание углеводов и жиров из кишечника, улучшает утилизацию глюкозы в мышцах, печени, жировой ткани. Способствует повышению уровня глюкагон-подобного пептида-1 (ГПП-1), стимулирующего секрецию инсулина, за счет улучшения абсорции глюкозы в более дистальных отделах тонкого кишечника. Благоприятно воздействует на вес и липидный обмен. Все эти моменты позволяют использовать метформин у женщин с ожирением и СПЯ.

Тиазолидиндионы- синтетические лиганды γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ). Рецепторы располагаются в основном в жировой и мышечной ткани. Тиазолидиндионы взаимодействуя с PPAR γ ускоряют дифференцировку адипоцитов в жировой ткани, изменяют соотношение мелких и крупных адипоцитов в сторону преобладания мелких, которые имеют более высокую чувствительность к инсулину, чем крупные адипоциты. Противостоя эффектам фактора некроза опухолей, увеличивая дифференцировку адипоцитов, инсулинзависимый транспорт глюкозы, экспрессию GLUT-4 и снижая высвобождение свободных жирных кислот.

Тиазолидиндионы также снижают уровень триглицеридов и ЛПНП, но могут способствовать прибавки массы тела, за счет задержки жидкости.

Таким образом, и метформин и тиазолидиндионы улучшают чувствительность к инсулину и корректируют гормональные и метаболические нарушения, что приводит к нормализации менструального цикла и фертильности у женщин с СПЯ. А учитывая, что у женщин с ожирением основная цель это снижение массы тела, тиазолидиндионы могут способствовать прибавки массы тела, то комбинация метформина и тиазолидиндионы не дает существенной прибавки массы тела, но нормализует метаболические показатели, особенно в тех ситуациях, когда комбинированному лечению предшествовала монотерапия метформином, эффектом которой было снижение массы тела, а метаболические показатели оказались далеки от нормы, то подключение к лечению тиазолидиндионы значительно улучшало метаболические показатели.

Научный коллектив

Валикова Ольга Владимировна – заочный аспирант, кафедра факультетской терапии

Морозова Алла Моисеевна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии

Сильванович Кристина Игоревна – студентка 4 курса педиатрического факультета

Финансовая модель

Исследование проведено за счёт средств исследователей.

Конкурентные преимущества проекта

Учитывая высокую распространённость синдрома поликистозных яичников, данный проект – важный шаг в решении репродуктивных проблем современности.

Инновационность

Содержание исследования

Было обследовано 108 женщин с избыточной массой тела, с нарушением менструального цикла, бесплодием, поликистозными яичниками в возрасте от 18 до 35 лет, средний возраст составил $26,3 \pm 2,3$ лет. В анамнезе у 60-ти женщин был прием оральных контрацептивов, после чего появилась прибавка массы тела и нарушение менструального цикла.

Всем женщинам оценивался ИМТ, ОТ, определялся уровень трансаминаз, триглицеридов, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона; глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Расчетным путем вычислялся индекс свободных андрогенов (ИСА) = тестостерон (нмоль/л) * 100 / ГСПС (нмоль/л). Уровень ЛГ, ФСГ определялся на 3-5 день менструального цикла. Проводился стандартный глюкозотолерантный тест. Определялся уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) базальный, при необходимости проводилась стимуляция 75 гр. глюкозы и оценивался стимулированный уровень ИРИ. Для оценки инсулинорезистентности использовалась модель гомеостаза-НОМА-IR = ИРИ (мкЕД/мл) * глюкоза крови (ммоль/л) / 22,5.

Лабораторные исследования проводились при помощи иммуноферментного анализа на аппаратах Cobas Care (США) и Clum Well (США), и Пикон (Россия). Проводились и инструментальные исследования: УЗИ щитовидной железы, органов малого таза.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ STATISTICA 6.1 и MedCals 11.5.0.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего, Me – медиана. В случае зависимых совокупностей пользовались Т-критерием Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения ранговой корреляции R Спирмана, который считали достоверным при $p < 0,05$.

У обследованных женщин ИМТ составил от 28 до 35 в среднем $31,69 \pm 2,45$. ОТ от 85 до 115 см в среднем $100,72 \pm 9,4$.

У всех женщин была выявлена гипертриглицеридемия: $3,58 \pm 0,48$ ммоль/л. Уровни трансаминаз не отличались от нормы.

Уровень ИРИ был в пределах от 16,2 до 58,3 мМЕ/мл в среднем $36,87 \pm 12,68$ мМЕ/мл, модель гомеостаза-НОМА-IR оказался в пределах от 3,0 до 10,8 в среднем $8,15 \pm 2,84$. Показатель тестостерона был в пределах от 3,0 до 6,3 нмоль/л в среднем составил $4,88 \pm 1,2$ нмоль/л, уровень ГСПС был в пределах от 17,3 до

32,1 нмоль/л в среднем $27,08 \pm 5,04$ нмоль/л, соответственно ИСА был в пределах от 9,3 до 36,4%, в среднем $19,22 \pm 8,19$ %.

Уровни ЛГ и ФСГ не отличались от нормы. ЛГ 4,2 до 8,5 мМЕ/л в среднем составил $6,68 \pm 1,61$ мМЕ/л, уровень ФСГ был в пределах от 5,7 до 9,1 мМЕ/л, в среднем составил $7,76 \pm 1,37$ мМЕ/л.

При УЗИ-диагностике выявлено характерное увеличение объема яичников более 9 см, в среднем объем составил 13,5 см, наличие 10 и более фолликулов, диаметром до 10 мм, расположенных по периферии яичников.

Всем женщинам был назначен метформин с постепенной титрацией дозы до 2000 мг в сутки (по 1000 мг 2 раза в день после еды). Уровень трансаминаз контролировался ежемесячно. Ежемесячно оценивались ИМТ, ОТ. Через 6 месяцев проведено повторное обследование пациенток и сравнительный анализ эффективности проводимой терапии. Первые недели приема у пациенток возникали диспептические явления, которые самостоятельно купировались через 1,5-2 недели.

На фоне проводимой терапии метформином у всех 108-ми женщин наблюдалось статистически значимое снижение антропометрических показателей ОТ, ИМТ. ОТ в среднем составил $93,2 \pm 6,45$, ИМТ $28,38 \pm 1,13$, медиана снижения ИМТ 4,0 (12,5%), а ОТ- 2,0 см (2%). Динамика снижения ИМТ и ОТ у пациенток в группе была различной.

При лабораторном контроле также произошли статистически достоверные изменения. Наиболее значимые изменения выявлены со стороны показателей ИРИ и модели гомеостаза-НОМА- IR, медиана снижения ИРИ 15,3 мМЕ/мл (46,6%), модель гомеостаза-НОМА- IR- 3,6 (48,6%), также изменения произошли и липидном спектре медиана триглицеридов снизилась на 1,6 ммоль/л (41%). Уровень трансаминаз не изменился во время терапии. Также при проведении УЗИ-диагностики у 60 женщин произошла нормализация менструального цикла, при эхографическом исследовании яичников установлен овуляторный цикл. В контроле у женщин с овуляторным циклом модель гомеостаза-НОМА- IR оказалась в среднем $3,38 \pm 0,41$, уровень триглицеридов $2,03 \pm 0,25$.

У 33-х женщин возникли беременности, закончившиеся родами. 15-ти женщинам во время беременности был диагностирован гестационный диабет, не требующий подключения инсулинотерапии, после родов гликемия в пределах нормы.

Характеристика пациенток представлена в таб. № 1.

Клинико-лабораторная характеристика пациенток до терапии и через 6 месяцев терапии метформином.

Показатели	До терапии (n=108) M±m	Me	Терапия Метформином 6 мес. (n=108)	Me	T	p
Триглицериды, ммоль/л	3,58±0,48	3,9	2,55±0,65	2,3	5,2316	0,00001
ИРИ, мМЕ/мл	36,87±12,68	32,8	19,33±5,65	17,5	5,2316	0,00001
Модель НОМА-IR	8,15±2,84	7,4	4,27±1,25	3,8	5,2316	0,00001
ОТ, см	100,72 ±9,4	97,0	93,22±6,45	95,0	3,3423	0,0008
ИМТ кг/м ²	31,69±2,45	32,0	28,38±1,13	28,0	5,0119	0,00001
ЛГ, мМЕ/л	6,68±1,61	7,4	8,04±0,46	8,0	3,6500	0,0002
ФСГ, мМЕ/л	7,76±1,37	8,6	7,86±0,26	7,9	0,2670	0,7894
Тестостерон, нмоль/л	4,88±1,2	5,4	2,81±0,83	2,5	5,2316	0,00001
ГСПС, нмоль/л	27,08±5,04	28,0	25,03±6,48	29,0	1,46108	0,14399
ИСА, %	12,22±8,19	18,6	12,98±7,34	7,8	3,81767	0,00013

Назначенная терапия полностью удовлетворила пациенток, но у 48-ми женщин из 108-ми обследованных, биохимические и эхографические показатели были выше, чем у тех 60-ти женщин, у которых нормализовался цикл, уровень триглицеридов – 3,21±0,29 ммоль/л, модель гомеостаза-НОМА- IR 5,39±1,01, оставались на высоких цифрах, менструальный цикл не восстановился, при эхографическом исследовании яичников сохранялся ановуляторный менструальный цикл. Этой группе женщин был назначен дополнительно пиоглитазон в дозе 15 мг в сутки, в течение 6-ти месяцев, доза метформина осталась прежней 2000 мг в сутки.

Уровень трансаминаз контролировался ежемесячно, все остальные гормональные и метаболические показатели контролировались через 6 месяцев терапии. Ежемесячно оценивались ИМТ, ОТ.

На фоне комбинированной терапии метформином и тиазолидиндионами в среднем ИМТ составил 28,25±1,08, медиана изменилась на 1,0 (3,5%), p=0,72, те. недостоверное изменение показателя. ОТ в среднем составил 91,75±3,57, медиана изменилась на 1,0 см (1,08%), p=0,46, те. недостоверное изменение показателя.

Несмотря, на отсутствие динамики в антропометрических показателях, у женщин произошла нормализация менструального

цикла, в результате эхографических исследований восстановился овуляторный цикл.

У 21 женщины возникли беременности, которые завершились родами, у трех пациенток был диагностирован гестационный диабет, не требующий подключения инсулинотерапии, после родов показатели гликемии в пределах нормы.

В биохимических показателях улучшились цифры триглицеридов, средний показатель составил $1,5 \pm 0,1$ ммоль/л, медиана снижения $1,6$ ммоль/л (51,6%).

Уровень ИРИ и модель НОМА-IR также улучшились $10,0 \pm 1,03$ мМЕ/мл, медиана снижения $13,0$ мМЕ/мл (56,5%) и $2,2 \pm 0,21$, медиана снижения $3,0$ (57,6%) соответственно.

Характеристика пациенток представлена в таб. № 2.

Гормональные и метаболические показатели на фоне комбинированной терапии метформином и тиазолидиндионами у женщин с ожирением.

Показатели	Терапия Метформином (n=48) M±m	Me	Терапия Метформином и пиоглитазоном 6 мес. (n=48)	Me	T	p
Триглицериды, ммоль/л	$3,21 \pm 0,29$	3,1	$1,50 \pm 0,1$	1,5	3,51619	0,0004
ИРИ, мМЕ/мл	$24,31 \pm 4,72$	23,0	$10,0 \pm 1,03$	10,0	3,51619	0,0004
Модель НОМА-IR	$5,39 \pm 1,01$	5,2	$2,2 \pm 0,21$	2,2	3,51619	0,0004
ОТ, см	$92,0 \pm 3,11$	92,0	$91,75 \pm 3,57$	93,0	0,73379	0,4630
ИМТ кг/м ²	$28,5 \pm 1,55$	28,5	$28,25 \pm 1,08$	29,5	0,35675	0,7212
ЛГ, мМЕ/л	$7,85 \pm 0,457$	7,8	$7,35 \pm 0,57$	7,3	3,51619	0,0004
ФСГ, мМЕ/л	$8,0 \pm 0,21$	8,0	$7,95 \pm 0,57$	7,9	1,65468	0,0979
Тестостерон, нмоль/л	$3,64 \pm 0,35$	3,9	$2,25 \pm 0,2$	2,4	3,51619	0,0004
ГСПС, нмоль/л	$18,19 \pm 2,25$	16,5	$17,25 \pm 9,0$	24,0	0,6722	0,5014
ИСА, %	$20,45 \pm 4,2$	236	$8,72 \pm 1,72$	10,0	3,51619	0,0004

Таким образом, у женщин с избыточной массой тела, нарушением менструального цикла, бесплодием, комбинированная

терапия метформином и тиазолидиндионом, не дает существенной прибавки массы тела, но нормализует метаболические показатели, особенно в тех ситуациях, когда комбинированному лечению предшествовала монотерапия метформином, эффектом которой было снижение массы тела, а метаболические показатели оказались далеки от нормы, то подключение к лечению тиазолидиндионов значительно улучшает метаболические показатели. Развитие гестационного диабета у пациенток с СПКЯ, требует дальнейших профилактических мероприятий, т.к. эти пациентки входят в группу риска по развитию сахарного диабета 2-го типа. Обращает внимание, что более длительный прием препаратов значительно уменьшает частоту возникновения гестационного диабета. Также обращает внимание хорошая переносимость препаратов в комбинации, положительное влияние на липидный спектр, не требующий дополнительной липолипидемической терапии, улучшение показателей ИРИ и модели НОМА-IR, что соответственно является профилактикой развития гестационного диабета, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Аметов А.С., Сокарева Е.В. // РМЖ Том 18 №23 – Москва 2010. –С. 1423-1428
2. Дедов И.И. Андреева Е.Н. // Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника, лечение. Москва, 2001. 32с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. // Ожирение. Москва. Медицинское информационное агентство. 2004. с. 448.
4. Недосугова Л.В. // Справочник поликлинического врача №6 – Москва. 2009. С. 31-35.
5. Синдром гиперандрогении у женщин: патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. // Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А. и др.
6. Чернуха Г.Е. Шевцова В.Л. Ибрагимова Г.В. //Проблемы репродукции №1- Москва. 2005. С. 38-42.
7. Чернуха Г.Е. Шевцова В.Л., Олферьева А.М., Перова Н.В. // Проблемы репродукции №3- Москва. 2005. С. 54-59.
8. Шостак Н.А., Аничков Д.А.// Том 10 №27 –Москва 2002. –С. 1255-1257.

9. C. Ortega-González, S. Luna. Et al. // J Clinical Endocrinolgy, Metabolism March 90 (3). Mexico. 2005. pp. 1360-1365.
10. Cibula D. et al. //. Human Reproduction 15.- 2000; pp: 785-789.
11. Dena L. Stout., Susan E. Fugate. //Pharmacotherapy Volum 25, Number 2. Oklahoma. 2005. pp. 244-252.
12. Glueck C. J., Moreira A., Goldenberg N., Wang P. // Human reproduction 18. Cincinnati, USA. 2003. pp. 1618-1625
13. Glueck C. J., Streicher P., Wang P. // Expert Opin Pharmacother. Aug; 3 (8). Oxford, England. 2002, pp. 1177–1189.
14. Michael T. Sheehan. // Clin Med Res. February; 2 (1):2004. pp. 13–27.
15. Sovino H., Sir-Petermann T., Devoto L. // Reprod Biomed Online. May-Jun; 4 (3). 2002. pp. 303–310.