

Влияние терапии метформином на восстановление менструальной функции у девушек-подростков с инсулинорезистентностью

ГБОУ ВПО Владивостокский ГМУ Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии, курс эндокринологии кафедры факультетской терапии

Резюме

В исследовании представлены данные о динамике клинических, гормональных, метаболических, эхоэнографических показателей у 72 девушек-подростков с нарушениями менструальной функции в сочетании с инсулинорезистентностью через 6-ть месяцев терапии метформином, направленной на коррекцию метаболических и репродуктивных нарушений, профилактику бесплодия и ранних репродуктивных потерь. На фоне лечения отмечено улучшение характера менструального цикла у 55,6% пациенток с ожирением и у 42% девушек с нормальной массой тела. Однако значимого влияния на проявления синдрома гиперандрогении не достигнуто. В работе обосновано применение метформина не только с целью коррекции метаболических нарушений, но и с целью терапии нарушений репродуктивной системы.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, гиперандрогения

Введение

Наличие гиперинсулинемии у больных, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПЯ) в исследовании Burghen и соавторов [1980] подтвердило присутствие инсулинорезистентности (ИР) у данной категории пациенток [2,3]. Особый интерес с точки зрения индукции формирования СПЯ вызывает период пубертата, сопровождающийся, как известно, физиологической ИР на уровне периферических тканей, отсутствием ИР на уровне печени и сохранением нормальных показателей обмена аминокислот [3].

Распространенность таких заболеваний как ожирение, нарушения углеводного обмена, дисменорея в подростковом возрасте неуклонно возрастает. Исследования, посвященные изучению репродуктивных и метаболических нарушений в аспекте влияния инсулинорезистентности у подростков немногочисленны. В данной возрастной группе окончательно не определены клинические показания к назначению метформина, терапевтические дозы и длительность терапии.

Очевидно, что своевременное выявление и медикаментозная коррекция патологического снижения чувствительности к инсулину в подростковом возрасте позволит провести раннюю профилактику грозных репродуктивных и метаболических нарушений.

Поиск новых подходов к терапии нарушений менструальной функции у девушек – подростков позволяющих не только воздействовать на отдельные клинические проявления, но и способствовать устранению причин, приводящих к этим нарушениям, представляется принципиально важным.

Цель работы: Провести оценку динамики изменений клинических, гормонально – метаболических и эхоэнографических показателей у пациенток с нарушениями менструального цикла в сочетании с инсулинорезистентностью под влиянием препарата из группы бигуанидов (метформина).

Материалы и методы

В исследование включено 72 девушки-подростка, обратившиеся в Краевой центр диабета и эндокринных заболеваний с жалобами на нарушения менструального цикла. Средний возраст пациенток составил $15,8 \pm 0,2$ г. Половое развитие соответствовало стадиям III – V по Tanner и распределялось следующим образом: Tanner III – 4 (5,6%); Tanner IV 9 – (12,5%); Tanner V – 59 (81,9%). У большинства 42 (58,7%) пациенток нарушения менструального цикла сохранялись с момента менархе, у 9 (12,2%) нарушения менструальной функции дебютировали через 6 месяцев, а у 21 (29,1%) через 12 месяцев от менархе. На этапе отбора пациенток критериями исключения являлись такие эндокринные причины нарушений менструального цикла как гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, гиперпролактинемический, первичный и вторичный гипогонадизм.

В структуре менструальной дисфункции преобладали олигоменорея 41 (57,3%), вторичная аменорея 10 (13,9%), альгоменорея 17 (23,6%). У части подростков 4 (5,6%) в анамнезе регистрировались ювенильные маточные кровотечения. Ожирение I – III степени выявлялось у 35 (48,6%) девушек, индекс массы тела (ИМТ) этих пациенток в среднем составил $30,5 \pm 0,5$. Показатель ИМТ для девушек с нормальной массой тела соответствовал $20,4 \pm 0,4$. Гирсутизм легкой и средней степени тяжести выявлялся в 26 (36,1%) случаях.

Обследование включало изучение анамнестических данных. Выявлялись клинические симптомы инсулинорезистентности, гиперандрогении. Всем девушкам определяли индекс массы тела (ИМТ = масса тела/рост² в метрах), степень ожирения (согласно рекомендациям С.В. Вроок), тяжесть гирсутизма (по шкале Ферримэна – Голлвея). Процент содержания жира в организме исследовали с помощью аппарата Omron BF 306. Объем висцеральной жировой ткани (ВЖТ) оценивался с помощью метода Sjostrom [1997] (ВЖТ л. = $0,731 \times$ сагиттальный диаметр туловища (в см.) – 11,5).

Лабораторно всем девушкам проводился пероральный глюкозотолерантный тест. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови определялся до и через 2 часа после нагрузки глюкозой реактивом DSL-10-1600 согласно протоколу исследования, утвержденному фирмой Diagnostic System Laboratoris на аппарате Униплан фирмы PICON (Россия).

Резистентность к инсулину выявляли методом оценки «минимальной модели» гомеостаза HOMA-R (Homeostasis Model Assessment) [инсулин плазмы натощак (мкЕД/мл) \times глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5]; а также с помощью индексов Caro [глюкоза плазмы натощак/инсулин плазмы натощак] (норма > 0,33) и FGIR [Fasting Glucose/Insulin Ratio] (норма >6).

Лабораторные исследования осуществлялись при помощи иммуноферментного анализа на аппаратах Cobas Care и Clum Well (США). Всем девушкам до и через 6 месяцев лечения проводилось УЗИ органов малого таза на аппарате «Алока – 3500» (Япония) с датчиком 3,5 МГц.

Статистическая обработка данных производилась методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M) и среднеквадратического отклонения (σ), относительной величины (P), ошибки средних арифметических и относительных величин (m). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t), показателя вероятности различий (p). Статистическую значимость различий показателей (M) оценивали положительно при $p < 0,05$. Проверка признаков на нормальное распределение осуществлялась по критерию Шапиро – Уилка.

Исследование одобрено независимым междисциплинарным этическим комитетом при ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава; протокол № 3 от 20 ноября 2006 г.

В зависимости от индекса массы тела пациентки с инсулинорезистентностью были распределены на группы для проведения 6-ти месячного курса лечения по одной из схем фармакотерапии:

1. Группа пациенток с нарушениями менструального цикла, ожирением, инсулинорезистентностью, получающая диетотерапию в сочетании с метформином 850 мг, 2 раза в сутки, в течение 6 месяцев, 18 человек (основная);
2. Группа пациенток с нарушениями менструального цикла, ожирением, инсулинорезистентностью, получающая только диетотерапию, 17 человек (контрольная);
3. Группа девушек с нормальной массой тела, нарушениями менструального цикла, инсулинорезистентностью, получающих лечение метформином 850 мг, 2 раза в сутки, в течение 6 месяцев, 19 человек (основная);
4. Группа пациенток с нормальной массой тела, нарушениями менструального цикла, инсулинорезистентностью, получающих в течение 6 месяцев циклическую витаминотерапию (аскорбиновая кислота 1 г в сутки с 1 по 15 день менструального цикла; витамин А 10000 ЕД и витамин Е 0,2 г в сутки с 16 – 31 день менструального цикла, а так же дидрогестерон 10 мг 1 таблетка, 2 раза в сутки во вторую фазу менструального цикла (с 15 – 25 день) в течение первых трех месяцев лечения, 18 человек (контрольная).

Обследованные группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадии полового развития. Клинические, гормонально – метаболические и эхографические показатели не имели достоверных различий до начала терапии в обследуемых группах.

Оценка эффективности терапии проводилась через 6 месяцев. Критериями эффективности являлись: восстановление регулярного менструального цикла, динамика массы тела, процентного содержания жира в организме, объема висцеральной жировой ткани, клинических симптомов гиперандрогении. Оценивались такие лабораторные показатели, как характер секреции иммунореактивного инсулина, по результатам стандартного теста толерантности к глюкозе, индексы инсулинорезистентности НОМА-R, FGIR, Caro. Проводилось изучение динамики эхографических изменений (среднего объема яичников, яичниково - маточного индекса, состояния фолликулярного аппарата, стромы, капсулы яичников).

Контроль функции печени (ALT; AST) и почек (мочевина, креатинин), клинического анализа крови осуществлялся 1 раз в месяц. Содержание данных показателей в сыворотке крови за весь период лечения (6 месяцев) оставалось в пределах нормативных значений.

Результаты

Анализ полученных результатов лечения выявил значимые различия, особенно в группах больных с избыточной массой тела. Обследование закончили все девушки-подростки, побочных эффектов на фоне приема метформина у пациенток с ожирением не отмечено.

Снижение массы тела в основной группе девушек составило $6,6 \pm 0,4$ кг и сопровождалось уменьшением индекса массы тела (от $30,2 \pm 0,7$ до $24,9 \pm 0,7$; $p < 0,001$); содержания процента жировой ткани в организме (от $38,2 \pm 0,9$ % до $32,8 \pm 0,8$ %; $p < 0,001$); окружности талии (от $92,4 \pm 1,9$ см. до $85,6 \pm 1,8$ см.; $p < 0,02$). Объем висцеральной жировой ткани уменьшился, но различие статистически не достоверно. В два раза увеличилось количество девушек с легкой степенью ожирения, нормализация массы тела достигнута у 3 пациенток.

Анализ показателей инсулинемии до и после лечения метформином обнаружил достоверное снижение как базального, так и стимулированного уровней инсулина, в основной группе обследованных. Динамика индексов инсулинорезистентности соответствовала характеру инсулинемии (табл.1).

В группе контроля через 6 месяцев лечения масса тела в среднем снизилась на $2,3 \pm 0,5$ кг, индекс массы тела составил $28,3 \pm 0,8$ (исходно $29,9 \pm 0,8$). Существенной динамики изменений распределения ожирения по степени тяжести не выявлено. Случаев нормализации массы тела в этой группе не отмечено. Процент содержания жира в организме, объем висцеральной жировой ткани уменьшились, но данные различия статистически не достоверны. Характер секреции инсулина на фоне диетотерапии значимо не изменился.

На фоне снижения массы тела у половины (55,6%) девушек основной группы восстановился регулярный менструальный цикл. У остальных 27,8% девушек отмечено улучшение. Существенной динамики характера нарушений менструального цикла не выявлено у 3 пациенток получавших метформин.

Таблица 1. Динамика метаболических показателей у девушек с нарушениями менструальной функции и ожирением через 6 месяцев терапии метформином

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев после лечения	
Базальный уровень ИРИ, мкЕД/мл	$31,8 \pm 2,5$	$19,2 \pm 1,6$	$p < 0,001$
ИРИ после нагрузки глюкозой, мкЕД/мл	$72,5 \pm 5,9$	$54,5 \pm 4,7$	$p < 0,05$
НОМА-г	$6,7 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,7$	$p < 0,001$
FGIR	$3,9 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,6$	$p < 0,05$
Caro	$0,18 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,04$	$p < 0,01$

Таблица 2. Динамика эхографических показателей в группах девушек с нарушениями менструальной функции и ожирением до и через 6 месяцев лечения

Показатель	Группы обследованных пациенток			
	Основная группа (n = 18)		Контрольная группа (n = 17)	
	До лечения	Через 6 месяцев терапии	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Яичниково-маточный индекс	3,8 ± 0,4	2,2 ± 0,3*	3,7 ± 0,5	3,6 ± 0,5
Средний объем яичников	10,2 ± 1,1	5,9 ± 0,9*	10,4 ± 1,2	9,2 ± 1,2

Примечание (различия между основной и контрольной группами после лечения): * – различие статистически достоверно (p < 0,05).

Таблица 3. Динамика метаболических показателей у девушек с нарушениями менструальной функции и нормальной массой тела через 6 месяцев терапии метформинном

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев	
Базальный уровень ИРИ, мкЕД/мл	22,1 ± 2,8	14,8 ± 1,5	p<0,05
ИРИ после нагрузки глюкозой, мкЕД/мл	61,2 ± 4,7	44,5 ± 4,2	p<0,02
НОМА-г	5,3 ± 0,7	3,1 ± 0,4	p<0,02
FGIR	4,1 ± 0,3	6,2 ± 0,5	p<0,01
Саго	0,21 ± 0,02	0,34 ± 0,02	p<0,01

Таблица 4. Динамика эхографических показателей в группах девушек с нарушениями менструальной функции и нормальной массой тела до и через 6 месяцев лечения

Показатель	Группы обследованных пациенток			
	Девушки, получающие метформин (n = 19)		Девушки, получающие стандартную терапию (n = 18)	
	До лечения	Через 6 месяцев терапии	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Яичниково-маточный индекс	4,3 ± 0,4	3,1 ± 0,3*	3,9 ± 0,5	3,8 ± 0,2
Средний объем яичников	11,9 ± 1,1	6,8 ± 0,9*	10,8 ± 1,0	10,2 ± 1,2

Примечание: * – различие статистически достоверно (p < 0,05).

Изменение состояния репродуктивной системы в основной группе обследованных заключалось в уменьшении среднего объема яичников и яичниково-маточного индекса по сравнению с результатами эхографического исследования до начала лечения. Подобной динамики у пациенток, получающих стандартную терапию, не отмечено, восстановление нарушений менструального цикла на фоне редукции массы тела достигнуто только у двух девушек группы контроля (табл.2).

В группе пациенток с нормальной массой тела через 6 месяцев лечения метформинном так же выявлена положительная динамика, которая заключалась в достоверном снижении базального и стимулированного уровней инсулинемии, показателей индекса НОМА-R и повышении индексов Саго и FGIR (табл.3). В группе девушек, получавших циклическую витаминотерапию в сочетании с дидрогестероном, уровень инсулина существенно не изменился.

Побочные эффекты на фоне приема метформина отмечались у двух пациенток с нормальной массой тела, которых беспокоила тошнота в утренние часы в течение первой недели приема препарата, купировавшаяся самостоятельно и не потребовавшая прекращения лечения.

При исследовании показателей антропометрии статистически значимого изменения индекса массы тела в основной группе девушек нами не выявлено (исходно 20,4 ± 0,5; после лечения 19,9 ± 0,8), в то же время отмечалось достоверное уменьшение содержания процента жира в организме (от 33,1 ± 0,8% до 29,9 ± 0,8%; p<0,02). Объем висцеральной жировой ткани в данной группе существенно не изменился (исходно 2,1 ± 0,3л; после лечения 2,0 ± 0,4л).

Проведение через 6 месяцев терапии контрольного эхографического исследования выявило уменьшение среднего объема яичников, яичниково-маточного индекса в группе пациенток получавших лечение метформинном. Уменьшилось до 5 (26,3%) количество девушек, у которых отмечалось наличие в одном эхо – срезе более 8 мелких (до 9 мм) фолликулов, но более грубые изменения (утолщение стромы яичников, утолщение капсулы яичников) на фоне лечения остались без изменений. В группе пациенток, получавших стандартную терапию, контрольное ультразвуковое исследование существенной положительной динамики среднего объема яичников и яичниково-маточного индекса не выявило (табл.4).

На фоне лечения метформинном у 42% девушек основной группы восстановился регулярный менструальный цикл. Однако у 58% обследованных менструальная дисфункция сохранялась. Существенная динамика симптомов гиперандрогении на фоне лечения в основной группе девушек так же отсутствовала.

В группе контроля на фоне приема дидрогестерона во вторую фазу менструального цикла у всех девушек менструации приходили своевременно после отмены препарата, однако через три месяца лечения самостоятельный регулярный менструальный цикл восстановился только у трех пациенток. При контрольном обследовании достоверных различий антропометрических показателей в этой группе выявлено не было.

Обсуждение

Учитывая значимую роль инсулинорезистентности в формировании метаболического синдрома и синдрома поликистозных яичников, можно сказать, что комплексное консервативное лечение данных состояний должно включать терапию, направленную на восстановление чувствительности к эндогенному инсулину. Более того, в ряде исследований показано ухудшение чувствительности к инсулину, показателей липидограммы, прогрессирование ожирения у пациенток с нарушениями менструального цикла на фоне лечения различными препаратами половых стероидов [4].

Согласно полученным нами данным, в группе девушек-подростков с ожирением на фоне лечения метформинотом отмечено значительное снижение массы тела, которое сопровождалось достоверным уменьшением содержания процента жировой ткани в организме, окружности талии. Через 6 месяцев терапии нормализация менструальной функции наблюдалась у половины девушек-подростков данной группы. У трети пациенток прослеживалось улучшение, о чем свидетельствовало уменьшение частоты и длительности задержек менструаций. Ультразвуковое исследование выявило нормализацию объема яичников и яичниково-маточного индекса. Улучшение клинических показателей сопровождалось достоверным снижением базальной и стимулированной инсулинемии, соответствующим изменением индексов инсулинорезистентности, что свидетельствовало об улучшении чувствительности к инсулину на фоне лечения бигуанидами.

Проведение антропометрического исследования до начала терапии у пациенток с ожирением выявило увеличение объема висцеральной жировой ткани, а так же окружности талии, соответствующее абдоминальному типу ожирения. Менструальная дисфункция в данном случае, возможно, обусловлена компенсаторной гиперинсулинемией на фоне висцерального ожирения. Эти пациентки входят в группу риска по раннему развитию сахарного диабета 2 типа и формированию репродуктивных нарушений, в частности СПЯ. Эффективность использования метформина при этом объясняется патогенетическим действием препарата [2,3].

Динамика клинических, гормонально-метаболических и эхографических показателей в основной группе девушек с нормальной массой тела несколько отличалась от пациенток с ожирением. Достоверное снижение показателей инсулинемии на фоне приема метформина в данной группе также свидетельствует о восстановлении чувствительности к эндогенному инсулину на фоне приема бигуанидов. Восстановление менструальной функции наблюдалось у 42% обследованных девушек-подростков основной группы. Однако у 58% пациенток значимого улучшения менструального цикла не достигнуто. Ведущими симптомами до начала лечения в данной группе обследованных являлись проявления синдрома гиперандрогении. Положительной динамики гиперандрогенных проявлений, эхографических показателей через 6 месяцев лечения нами не достигнуто.

Отсутствие значимой положительной динамики гиперандрогенных нарушений у пациенток с нормальной массой тела через 6 месяцев лечения возможно объясняется с одной стороны необходимостью более длительной терапии метформинотом. В то же время, можно предположить, что в патогенезе гиперандрогении у данной категории пациенток лежат нарушения стероидогенеза, способствующие сохранению гиперандрогенных проявлений на фоне лечения бигуанидами. Тем не менее, учитывая наличие непосредственного стимулирующего влияния гиперинсулинемии на стероидогенез, секрецию гонадотропинов, образование и рост фолликула, синтез глобулина связывающего половые стероиды, серьезного риска формирования метаболического синдрома, данные пациентки, несомненно, нуждаются в наиболее раннем выявлении и коррекции инсулинорезистентности [1]. Вместе с тем, понимание различных патогенетических механизмов репродуктивных нарушений объясняет необходимость гетерогенного подхода к терапии менструальной дисфункции, что позволит существенно снизить риск развития серьезных метаболических и репродуктивных нарушений, а так же значимо улучшить репродуктивный прогноз.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о том, что редукция массы тела у пациенток с ожирением является необходимым условием эффективной терапии репродуктивных нарушений. Назначение метформина в данном случае способствует профилактике формирования, как метаболического синдрома, так и формирования СПЯ.
2. Использование метформина в группе пациенток с нормальной массой тела и инсулинорезистентностью приводит к восстановлению менструальной функции у 42% обследованных, однако при этом симптомы гиперандрогении сохраняются.
3. Проведение терапии направленной на коррекцию инсулинорезистентности у пациенток с менструальной дисфункцией позволит значительно улучшить их репродуктивный прогноз.

Литература

1. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.О. и др. Влияние инсулина на функцию яичников // Проблемы репродукции. – 2005. – №4. – С. 27-34.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. – М: МИА, 2007. – 361 с.
3. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н. Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. – М: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 416 с.
4. Mastorakos G., Koliopoulos C., Deligeorgiou E. et al. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome // J. Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 85. – Iss. 2. – P. 420-427.