Влияние метформина на уровень антимюллерова гормона в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин с ожирением

Д.м.н. О.Р. ГРИГОРЯН, д.м.н., проф. Е.Н. АНДРЕЕВА, акад. РАМН, д.м.н., проф. Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, акад. РАМН и РАН И.И. ДЕДОВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН Минздрава РФ, Москва

Снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ) у женщин с синдромом поликистозных яичников и гиперинсулинемией на фоне терапии метформином указывает на влияние метформина на уровень АМГ и овуляторную дисфункцию через инсулинопосредованные механизмы.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, ожирение, метформина гидрохлорид, антимюллеров гормон.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) ассоциирован с высоким риском репродуктивных и метаболических нарушений, которые в свою очередь могут являться факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин с СПКЯ чаще встречаются ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена. Примерно у 50—70% женщин с СПКЯ имеют место инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия при СПКЯ стимулирует секрецию андрогенов текаклетками яичника и увеличивает фракцию свободного тестостерона (Т), снижая продукцию секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ) печенью. Овуляторная дисфункция при СПКЯ сопровождается увеличением числа фолликулов, которое происходит на ранних стадиях их развития, а также нарушением селекции доминантного фолликула из этого увеличенного пула и обусловлена воздействием как системных, так и интраовариальных факторов, в том числе и инсулина. Показано, что инсулин непосредственно стимулирует ряд ферментов, участвующих в стероидогенезе в яичниках, таких как CYP17, 3β-HSD и StAR протеин. Продемонстрированные в ряде исследований способности антимюллерова гормона (АМГ) нарушать ранний рост фолликулов и увеличение его уровня при СПКЯ позволяют предполагать участие этого фактора в развитии ановуляции при СПКЯ [6]. В ряде исследований [4, 8, 10, 12] продемонстрировано, что в сыворотке крови уровень АМГ положительно коррелирует с уровнем андрогенов. Однако в исследовании S. Carlsen и соавт. [1], несмотря на прямую корреляцию между уровнем АМГ и уровнем андрогенов исходно, супрессия последних посредством назначения дексаметазона в течение 6 мес не сопровождалась снижением уровня АМГ.

Другим кандидатом на роль фактора, определяющего повышение уровня АМГ при СПКЯ, является инсулин. В ряде исследований [7, 9] наблюдалась прямая корреляция между уровнем АМГ и нарушением чувствительности к инсулину. В то же время другие исследования [4, 10] не выявили прямой корреляции между концентрациями инсулина и АМГ.

Ввиду того, что инсулинорезистентность характерна для большинства пациенток с СПКЯ, для его терапии были предложены инсулинсенситайзеры — препараты, увеличивающие чувствительность тканей к инсулину, к которым относятся бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон). Метформин был синтезирован в 1922 г. и применяется в клинической практике с конца 50-х годов прошлого века, являясь на современном этапе единственным представителем группы бигуанидов, используемых для терапии нарушений углеводного обмена. Положительный эффект метформина при СПКЯ проявляется за счет смягчения влияния избытка инсулина в яичнике, а также прямого действия на яичник.

Улучшая чувствительность к инсулину, метформин снижает активность CYP17. Кроме того, метформин подавляет продукцию андростендиона за счет непосредственного действия в текаклетках яичников, также снижает ФСГ-стимулированную активность 3β-HSD, StAR протеина, CYP11A1 в клетках гранулезы крыс и женщин с СПКЯ (что сопровождается снижением как базального, так и ФСГ-стимулированного уровня эстрадиола и прогестерона). Молекулярные механизмы действия метформина непосредственно на яичник остаются невыясненными, однако в последних исследованиях было показано, что метформин увеличивает активность 5-АМФ-активируемой протеинкиназы в клетках гранулезы крыс, приводя тем самым к снижению синтеза стероидов [18].

e-mail: iceberg1995@mail.ru

В последнем систематическом обзоре Cochrane 38 клинических исследований было показано, что прием метформина приводит к снижению уровня андрогенов в сыворотке крови, увеличению частоты менструаций, а также овуляторных менструальных циклов [15]. В систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивавших пиоглитазон и метформин, было показано, что действие данных препаратов на гликемию натощак, уровень Т, количество баллов по шкале Ферримана—Голлвея достоверно значимо не различалось, однако прием метформина сопровождался более выраженным снижением массы тела [3].

В исследовании S. Carlsen и соавт. [1] снижение концентрации инсулина в результате терапии не сопровождалось параллельным снижением концентрации АМГ. В то же время R. Fleming и соавт. [5] показали, что концентрация АМГ незначительно, однако достоверно значимо снижается через 8 мес терапии метформином. В исследовании T. Piltonen и соавт. [11] прием метформина также приводил к небольшому, но достоверно значимому снижению уровня АМГ через 6 мес терапии.

Цель настоящего исследования — оценить влияние метформина гидрохлорида (Сиофор, «Берлин Хеми АГ») на уровень АМГ у пациенток с СПКЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 40 женщин с СПКЯ в возрасте от 22 до 35 лет (средний возраст 28,7±5,2 года) с индексом массы тела (ИМТ) 32,5±4,3 кг/м^2. Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев консенсуса ESHRE/ASRM, 2003 г. [14]. С целью исключения врожденной дисфункции коры надпочечников при наличии уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) ⩾5 нмоль/л проводили анализ наиболее частых мутаций гена CYP21 методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Наличие овуляции устанавливали на основании фолликулометрии и уровня прогестерона >16 нмоль/л в лютеиновой фазе менструального цикла [2]. Все пациентки получали метформина гидрохлорид (Сиофор, «Берлин Хеми АГ»), назначаемый перорально по 1 таблетке (850 мг) 2 раза в день в течение 6 мес. Через 3 и 6 мес после начала терапии вновь оценивались антропометрические показатели, концентрация гормонов в сыворотке крови.

Критериями исключения из исследования являлись: беременность, лактация, индивидуальная непереносимость метформина, гиперпролактинемия; гипотиреоз; другие эндокринные или системные заболевания, потенциально оказывающие влияние на физиологию репродукции человека, прием лекарственных препаратов, способных нарушать нормальную функцию оси гипоталамус—гипофиз—яичники, а также метформин в течение 6 мес, предшествующих исследованию, заболевания печени и почек.

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование, включавшее оценку антропометрических данных (ИМТ вычислялся по формуле: ИМТ=масса тела (кг)/рост (м^2); рассчитывалось отношение объема талии к объему бедра (ОТ/ОБ), определение гирсутизма по шкале Ферримана—Голлвея, алопеции по шкале Людвига, УЗИ органов малого таза (определялся объем яичника как среднее объема обоих яичников), а также исследование концентрации гормонов в сыворотке крови. Определяли уровень 17-ОНП, общего тестостерона (Т), СССГ, дегидроэпиандростерона сульфата, пролактина и ТТГ в сыворотке крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа на аппарате Immulite 2000 с использованием диагностических наборов Siemens Medical Solutions Diagnostics. Забор крови для гормонального анализа проводился в 8.00 на 3—7-й день менструального цикла, уровень прогестерона определяли в лютеиновую фазу цикла или же при отсутствии УЗИ-признаков овуляции в любой день. Индекс свободных андрогенов (ИСА) рассчитывали по формуле: ИСА=общий Т/СССГ·100. Уровень АМГ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «BECKMAN COULTER», США. Лабораторно-инструментальные исследования выполнялись в лабораториях ФГБУ ЭНЦ.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc.). Количественные показатели представлялись в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Изменения количественных показателей на фоне лечения оценивались при помощи критерия Вилкоксона. Сравнение количественных показателей в группах осуществлялось при помощи U-теста Манна—Уитни. Для изучения взаимосвязи количественных показателей применялся метод ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концентрация АМГ достоверно значимо коррелировала с длительностью менструального цикла (r=4,5; p <0,001), объемом яичника (r=3,7; p <0,001).

Все пациентки завершили исследование. На фоне приема препарата Сиофор наблюдалось снижение ИМТ, ОТ/ОБ (p<0,05), концентрации Т, а также ИСА (p<0,01). Кроме того, отмечалось уменьшение объема яичников на 12%. Концентрация АМГ на фоне лечения достоверно значимо не изменялась.

Во второй фазе исследования пациентки были разделены на две подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли 18 пациенток, у которых базальный уровень инсулина в сыворотке крови превышал 15 ЕД/мл; 2-ю подгруппу составили 22 пациентки с базальным уровнем ин-

сулина ⩽15 ЕД/мл. Подгруппы оказались сопоставимы по возрасту и ИМТ. У пациенток 1-й подгруппы отмечались более высокие значения ИСА (p<0,01) и более низкая концентрация СССГ (p<0,01).

На фоне терапии Сиофором в 1-й подгруппе произошло достоверно значимое снижение ИМТ, а также уровня Т и значения ИСА (p<0,01). Кроме того, в данной подгруппе отмечалось снижение концентрации АМГ от 8,1±1,8 нг/мл исходно до 6,9±1,6 нг/мл через 6 мес терапии Сиофором (p<0,01). Эти изменения сопровождались уменьшением объема яичника, который исходно составил 13,9±2,7 мл, а после окончания лечения — 11,7±2,7 мл (p<0,05).

Во 2-й подгруппе также отмечалось уменьшение концентрации Т и значений ИСА (p<0,01). Однако уровень АМГ, а также объем яичника в данной подгруппе достоверно значимо не изменялись.

Результаты нашего исследования согласуются с данными D. Romualdi и соавт. [13], которые также отметили снижение уровня АМГ у женщин с гиперинсулинемией на фоне терапии метформином. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что метформин влияет на уровень АМГ и овуляторную дисфункцию через инсулинопосредованные механизмы. Гипотеза о том, что снижение уровня АМГ является следствием снижения ИМТ, которое было достоверно значимым в подгруппе женщин с гиперинсулинемией, не кажется убедительной ввиду того, что у пациенток с нормоинсулинемией также отмечалась тенденция к снижению ИМТ, что, однако, не сопровождалось уменьшением концентрации АМГ. Кроме того, ранее было показано, что снижение ИМТ не приводит к уменьшению уровня АМГ [16]. В исследовании A. Tomova и соавт. [17] в подгруппе женщин, ответивших на терапию метформином в виде восстановления регулярных менструальных циклов, отмечалось достоверно значимое снижение концентрации АМГ в результате лечения в отличие от женщин, у которых менструальный цикл остался нерегулярным. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят прояснить, является снижение концентрации АМГ в процессе терапии метформином маркером эффективности препарата в отношении овариальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Carlsen S.M., Vanky E., Fleming R.* Anti-Mullerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome. Human Reprod 2009; 24: 1732—1738.
2. *Coutts J.R., Adam A.H., Fleming R.* The deficient luteal phase may represent an anovulatory cycle. Clin Endocrinol (Oxford) 1982; 17: 4: 389—394.
3. *Du Q., Wang Y.J., Yang S., Wu B., Han P., Zhao Y.Y.* A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. Curr Med Res Opin 2012; 28: 5: 723—730.
4. *Eldar-Geva T., Margalioth E.J., Gai M., Ben-Chetrit A., Algur N., Zylber-Haran E., Brooks B., Huerta M., Spitz I.M.* Serum anti-Mullerianhormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women inpolycystic ovaries with and without hyperandrogenism. Human Reprod 2005; 20: 1814—1819.
5. *Fleming R., Harborne L., MacLaughlin D.T., Ling D., Norman J., Sattar N., Seifer D.B.* Metformin reduces serum mullerian-inhibiting substance levels in women with polycystic ovary syndrome after protracted treatment. Fertil Steril 2005; 83: 130—136.
6. *Jonard S., DeWailly D.* The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. Hum Reprod Update 2004; 10: 107—117.
7. *La Marca A., Orvieto R., Giulini S., Jasonni V.M., Volpe A., De Leo V.* Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. Fertil Steril 2004; 82: 970—972.
8. *Laven J.S.E., Mulders A.M., Visser J., Themmen A.P., de Jong F.H., Fauser B.C.J.M.* Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89: 318—323.
9. *Nardo L.G., Yates A.P., Roberts S.A., Pemberton P., Laing I.* The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2009; 24: 2917—2923.
10. *Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Decanter C., Jonard S., Dewailley D.* Elevated serum level of anti-Müllerian hormone inpatients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicle arrest. J Clin Endocrinol Metabol 2003; 88: 5957—5962.
11. *Piltonen T., Morin-Papunen L., Koivunen R., Perheentupa A., Ruokonen A., Tapanainen J.S.* Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. Human Reprod 2005; 20: 1820—1826.
12. *Piouka A., Farmakiotis D., Katsikis I., Macut D., Gerou S., Panidis D.* Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. Am J Phys Endocrinol Metabol 2009; 296: E238—E243.
13. *Romualdi D., De Cicco S., Tagliaferri V., Proto C., Lanzone A., Guido M.* The metabolic status modulates the effect of metformin on the antimullerian hormone-androgens-insulin interplay in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 5: E821—E824.
14. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41—47.
15. *Tang T., Lord J.M., Norman R.J., Yasmin E., Balen A.H.* Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2012; 16: 5: CD003053.
16. *Thomson R.L., Buckley J.D., Moran L.J., Noakes M., Clifton P.M., Norman R.J., Brinkworth G.D.* The effect of weight loss on anti-Müllerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. Hum Reprod 2009; 24: 1976—1981.
17. *Tomova A., Deepinder F., Robeva R., Kirilov G., Mechandjiev Z., Kumanov P.* Anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovary syndrome before and after therapy withmetformin. Horm Metab Res 2011; 43: 10: 723—727.
18. *Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F.* Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond) 2012; 122: 6: 253—270.