

Метформин снижает ригидность артерий и улучшает функцию эндотелия сосудов у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников: рандомизированное, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование

Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial

Neera Agarwal, Sam P.L. Rice, Hemanth Bolusani, Stephen D. Luzio,

Gareth Dunseath, Marian Ludgate, and D. Aled Rees

J. Clin. Endocrin. Metab., February 2010, 95(2): 1–9

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией среди женщин репродуктивного возраста и наблюдается примерно у 7% женщин в пременопаузе. Наряду с его влиянием на репродуктивное здоровье, в настоящее время стало известно, что СПЯ — это еще и метаболическое заболевание, характеризующееся повышением инсулинорезистентности, приводящее к повышенному риску развития в течение жизни сахарного диабета 2 типа (СД2). У пациентов с СПЯ выявляются практически все составляющие метаболического синдрома, включая ожирение, дислипидемию, нарушение фибринолиза, артериальную гипертензию, которые часто проявляются уже в молодом возрасте.

Несмотря на то что эпидемиологические исследования до настоящего времени не смогли продемонстрировать повышение сердечно-сосудистой (СС) смертности у женщин с СПЯ, эти нарушения, наиболее вероятно, вносят вклад в повышенный риск СС заболеваний, принимая во внимание данные исследований суррогатных маркеров СС риска, таких как толщина комплекса интимамедиа сонных артерий. Разработка терапевтических стратегий для минимизации сосудистых поражений таким образом крайне необходима. Инсулинорезистентность напрямую связана с состоянием кровеносных сосудов, эндотелиальной функцией и может приводить к сосудистым нарушениям, обнаруживаемым у пациенток с СПЯ. К примеру, несостоятельность инсулина снизить неэластичность аорты, измеряемую по индексу ускорения (augmentation index (AIx)), у индивидуумов с ожирением и инсулинорезистентностью четко коррелирует с инсулинорезистентностью всего тела, говоря о том, что дефекты нормального метаболического действия инсулина сопровождаются изменениями функции сосудов.

Эндотелиальная дисфункция — это ранний маркер повреждения сосудов, также обнаруживается у пациенток с СПЯ и связана с инсулинозависимой вазодилатацией. Артериальная неэластичность, обнаруживаемая при оценке скорости пульсовой волны (pulse wave velocity (PWV)), является сильным независимым предиктором СС смертности у пациентов с СД2 и другими заболеваниями, также повышена у пациенток с СПЯ и ассоциирована с инсулинорезистентностью.

Понятно, что из этих исследований инсулинорезистентность сама по себе может быть важной сосудистой терапевтической мишенью у женщин

с СПЯ, и лечение, направленное на улучшение чувствительности к инсулину, может также улучшить функцию сосудов.

Было показано, что метформин, препарат группы бигуанидов, улучшает чувствительность к инсулину у женщин с СПЯ и снижает концентрацию в крови эндотелина-1, являющегося маркером эндотелиальной дисфункции. Недавно в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что метформин может улучшать функцию эндотелия у женщин с СПЯ, тогда как в других исследованиях был отмечен или нейтральный эффект на сосудистую функцию, или различные улучшения или ухудшения ее в зависимости от статуса курения. В свете отсутствия ясности в данном вопросе авторы предприняли 12-недельное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, перекрестное исследование, целью которого было изучить, улучшает ли кратковременная терапия метформином эластичность артерий и эндотелиальную функцию у пациенток с СПЯ.

В исследовании приняли участие 30 пациенток, рандомизированных для терапии метформином в дозе 500 мг три раза в сутки или приема аналогичного по виду и схеме назначения плацебо в течение 12 недель. После чего следовал интервал отмывания в течение восьми недель, который разделял одну фазу лечения и фазу лечения после смены терапии.

У пациенток оценивались параметры ригидности артериальной стенки [время ускорения (ИУ), центральное артериальное давление (цАД), плечевая и аортальная скорости пульсовой волны (СПВ)] и эндотелиальная функция. Также исследовались параметры антропометрии, уровни тестостерона, липидов крови, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), адипонектина, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА.

Метформин улучшал ИУ [–6,1%; 95% доверительный интервал (ДИ) для различий от –8,5 до –3,5%; $p < 0,001$], аортальную СПВ (–0,76 м/сек; 95% ДИ от –1,12 до –0,4 м/сек; $p < 0,001$), плечевую СПВ (–0,73 м/сек; 95% ДИ от –1,09 до –0,38; $p < 0,001$), цАД ($p < 0,001$) и эндотелий-зависимые (ИУ после альбутерола; $p = 0,003$) и эндотелий-независимые (ИУ после нитроглицерина; $p < 0,001$) сосудистые ответы. Прием метформина также вызывал снижение массы тела ($p < 0,001$), обхвата талии ($p < 0,001$), уровня триглицеридов ($p = 0,004$), а также увеличивал уровни адипонектина ($p = 0,001$), но уровень тестостерона и другие метаболические показатели не менялись.

Авторы заключают, что метформин улучшает функцию сосудов у молодых женщин с избыточной массой тела и СПЯ. Механизмом, посредством которого метформин оказывает этот эффект, по мнению авторов работы, является ключевой энергетический сенсор — АМР-киназа (АМРК), которую

активирует метформин в печени и мышцах (повышение захвата глюкозы и снижение продукции глюкозы печенью), а также в эндотелии и мышечной стенке сосудов, где опосредуется расслабление мышечных волокон сосудистой стенки, в том числе в эндотелий-независимой манере.

Перевод Е.А. Пигаровой