

Т.Ф. Татарчук, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор

Як подолати інсулінорезистентність при синдромі полікістозних яєчників?



Т.Ф. Татарчук

Інсулінорезистентність вважається однією з найголовніших патогенетичних ланок синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). У статті описано механізми впливу інсулінорезистентності й компенсаторної гіперінсулінемії на метаболізм та репродуктивну функцію у жінок із СПКЯ, а також представлено сучасні рекомендації щодо зменшення чутливості до інсуліну за допомогою інсуліносенсibiliзуючих засобів, а саме міо-інозитулу та D-хіро-інозитулу.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, інсуліносенсibiliзуючі засоби, інозитолі, міо-інозитол, D-хіро-інозитол.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найпоширенішим ендокринним розладом у жінок репродуктивного віку. У світовій популяції частота цього синдрому коливається від 6 до 20% (Yildiz B.O., 2012), залежно від застосованих діагностичних критеріїв, із більшою поширеністю серед жінок із надмірною вагою або ожирінням (Ding T., 2017). СПКЯ – це складна та неоднорідна ендокринопатія, що характеризується сукупністю симптомів та клінічних особливостей, включаючи гіперандрогенію (клінічну або біохімічну), дисфункцію яєчників (порушення менструального циклу) та полікістоз яєчників. Згідно з Роттердамськими критеріями, які найбільш широко застосовуються у клінічній діагностиці СПКЯ, для встановлення діагнозу необхідна наявність принаймні двох із трьох вищезазначених клінічних ознак.

Роль інсулінорезистентності у патогенезі СПКЯ

Хоча багато аспектів патогенезу СПКЯ залишаються неясними, загально визнаним є те, що гіперандрогенія відіграє фундаментальну роль у розвитку більшості репродуктивних та метаболічних порушень, пов'язаних із СПКЯ. Надлишок андрогенів вкрай негативно впливає на метаболічний гомеостаз у жінок із СПКЯ, діючи на жирову тканину, печінку, м'язи та підшлункову залозу, а також на мозок (Bednarska S., 2017).

Інсулінорезистентність є найбільш поширеним метаболічним розладом у жінок із СПКЯ, що вражає 65–70% усіх пацієнок із цією ендокринопатією (Marshall J.C., 2012). Інсулінорезистентність призводить до компенсаторної гіперінсулінемії через неможливість інсуліну реалізувати свою метаболічну дію (Nestler J.E., 2008). Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є важливими компонентами патогенезу СПКЯ й значною мірою спричиняють ановуляцію, оскільки інсулін посилює стимулюючий вплив лютеїнізуючого гормону на продукцію андрогенів у клітинах теки яєчників (Baillargeon J.P., 2007). До того ж клітини теки у жінок із СПКЯ є більш чутливими до гіперандрогенних ефектів інсуліну, ніж у здорових жінок. Тобто, незважаючи на периферійну інсулінорезистентність, чутливість яєчників у жінок із СПКЯ до інсуліну залишається незмінною або може навіть посилюватися. Це спостереження свідчить про наявність селективної резистентності до інсуліну при СПКЯ (Sanchez-Garrido M.A., 2020).

Іншим механізмом, за допомогою якого надлишок інсуліну може сприяти підвищенню рівня андрогенів, є інгібування вивільнення з печінки глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). ГЗСГ – це циркулюючий білок, відповідальний за транспортування стероїдів у крові, який, зокрема, є основним зв'язуючим білком для транспортування тестостерону. Дослідження *in vivo* та *in vitro* повідомляли, що інсулін зменшує вивільнення ГЗСГ із печінки: зниження рівня ГЗСГ збільшує біодоступність вільного тестостерону у крові, сприяючи таким чином підвищеній андрогенній активності (Sanchez-Garrido M.A., 2020).

Ожиріння та СПКЯ: патологічний взаємозв'язок

СПКЯ тісно пов'язаний із порушеннями обміну речовин, такими як ожиріння та інсулінорезистентність (Gilbert E.W., 2018). Так, 80% жінок із СПКЯ страждають від ожиріння або мають надмірну вагу (Moran C., 2012), а також інсулінорезистентність із асоційованою компенсаторною гіперінсулінемією (Marshall J.C., 2012). Останні відіграють помітну роль у розвитку деяких фенотипових особливостей СПКЯ, а разом із дисфункцією β-клітин збільшують ризик розвитку інших метаболічних відхилень, таких як цукровий діабет 2-го типу, гіпертонія, дисліпідемія та серцево-судинні захворювання (Bednarska S., 2017). Слід зазначити, що інсулінорезистентність та гіперінсулінемія є проявами метаболічної дисфункції, тому часто присутні й у більшості худорлявих жінок із СПКЯ (Legro R.S., 2004).

Дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я показали, що у жінок віком 18 років з індексом маси тіла (ІМТ) >25 кг/м² значно збільшується ризик порушення менструального та овуляторного циклів. Таким чином, жінки із зайвою вагою та ожирінням мають менший шанс на вагітність порівняно з однолітками з нормальною масою тіла (Medard M.L., 2010). Безпліддя у жінок із надмірною масою тіла пов'язане з ендокринними розладами: зниженням секреції фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ), зменшенням секреції прогестерону жовтим тілом, резистентністю до інсуліну та гіперінсулінемією. Схожі метаболічні порушення є причиною безпліддя і при СПКЯ, яке вважається основною причиною ановуляторного безпліддя (Franks S., 2003). Тому при поєднанні ожиріння та СПКЯ не лише посилюються метаболічні ускладнення (Gilbert E.W., 2018), а й ще більше порушується репродуктивна функція: виникають такі порушення менструального циклу, як нерегулярні менструації та ановуляторні цикли (Rojas J., 2014).

Інсуліносенсibiliзуючі засоби в лікуванні СПКЯ

Оскільки більшість жінок із СПКЯ страждають на ожиріння або надмірну вагу, мають резистентність до інсуліну, пов'язану з компенсаторною гіперінсулінемією, найбільш рекомендованим першим терапевтичним варіантом для лікування цих метаболічних порушень є дієта та фізичні навантаження з метою зменшення маси тіла. Крім покращення метаболічного гомеостазу та зменшення гіперандрогенії, зниження ваги на 5–10% значно покращує кількість овуляторних циклів, а отже, і фертильність жінки (Fabian-Danielewska A., 2018). Тим не менше більшість пацієнок із СПКЯ, які страждають від ожиріння, не досягають значної втрати ваги шляхом модифікації способу життя. У цих пацієнок найкращим терапевтичним підходом є використання інсуліносенсibiliзуючих препаратів. Метою такої терапії є покращення чутливості до інсуліну, послаблення опосередкованої інсуліном стимуляції вироблення андрогену в яєчниках,

нормалізація ваги, відновлення овуляторного циклу та фертильності, запобігання пізнім ускладненням СПКЯ та покращення стану шкіри.

Помірні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язані з метформіном, та більш серйозні побічні ефекти, пов'язані з глітазонами, потребують інших медичних можливостей для лікування резистентності до інсуліну у жінок із СПКЯ. **На сьогодні ефективною та безпечною альтернативою з доведеною ефективністю є інозитолі (міо-інозитол та D-хіро-інозитол), основна функція яких – участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу й забезпечення функціонування цілого ряду рецепторів (до інсуліну, статевих гормонів, факторів росту і катехоламінів) (Pundir J., 2017).**

Міо-інозитол бере участь у підтримці фізіологічного балансу жіночих статевих гормонів, сприяє нормалізації рівня андрогенів і пролактину в сироватці крові й усуненню проявів гіперандрогенії (гірсутизм, акне, зайва вага), що виникають при синдромі СПКЯ. Також міо-інозитол бере участь у регуляції менструального циклу, сприяючи його нормалізації. Застосування міо-інозитулу сприяє покращенню якості ооцитів і відіграє роль в дозріванні яйцеклітини в рамках підготовки до успішного запліднення.

D-хіро-інозитол сприяє зниженню рівня тестостерону й нормалізації овуляції, посилюючи дію міо-інозитулу. Він поліпшує метаболічні показники вуглеводного й ліпідного обміну при підвищеній масі тіла. Також D-хіро-інозитол знижує резистентність до інсуліну, опосередковано сприяючи збільшенню частоти овуляції та зменшенню проявів гіперандрогенії.

Метааналіз F. Facchinetti (2019), що включав шість рандомізованих клінічних досліджень (1994–2017 рр., n=355) з оцінки ефективності й безпеки застосування метформіну та міо-інозитулу в лікуванні пацієнок із СПКЯ у прямих порівняльних дослідженнях продемонстрував, що міо-інозитол так само ефективно, як і метформін, впливає на наступні показники:

- рівень інсуліну натще;
- індекс НОМА;
- рівень тестостерону;
- рівень андростендіону;
- рівень ГЗСГ;
- індекс маси тіла.

Ризик розвитку побічних ефектів (переважно шлунково-кишкові порушення) був значно вищий у пацієнок, які отримували метформін (відносний ризик 5,17; 95% ДІ 2,91–9,17; p<0,001).

Вплив інозитолів на овуляцію та менструальний цикл

У дослідженні E. Papaleo (2007) у 88% пацієнок, які приймали міо-інозитол, відновився принаймні один спонтанний менструальний цикл; у 72% цих жінок

Продовження на стор. 4.

Т.Ф. Татарчук, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор

Як подолати інсулінорезистентність при синдромі полікістозних яєчників?

Продовження. Початок на стор. 3.

зберігалась нормальна овуляторна активність протягом періоду спостереження. В іншому дослідженні Z. Xiangqin (2017) прийом добавки міо-інозиту асоціювався зі збільшенням клінічної частоти вагітності на 6,13% і зменшенням кількості абортів на 27,08%.

У дослідженні A. La Marca (2015) прийом D-хіро-інозиту також сприяв збільшенню регулярних менструальних циклів у жінок із СПКЯ у середньому на 24 та 51,6% за 6 та 15 міс лікування відповідно.

S. Gerli та співавт. (2007) показали, що частота овуляції була значно вищою ($p < 0,01$) у групі, яка отримувала міо-інозитол (23%), порівняно із групою плацебо (13%). Концентрація естрадіолу зростала лише у групі міо-інозиту протягом першого тижня лікування, що викликало дозрівання фолікулів. В іншому дослідженні овуляція була відновлена у 69,5% жінок групи міо-інозиту та у 21% групи плацебо ($p = 0,001$). Після лікування піковий рівень прогестерону був вищим у пацієнок, які отримували міо-інозитол порівняно з плацебо (15,1 та 2,2 нг/мл) відповідно (Costantino D., 2009). Подібні результати були показані в іншому дослідженні, яке продемонструвало значно вищу частоту овуляції у групі, яка отримувала міо-інозитол (25%), із меншим часом до першої овуляції порівняно із плацебо (15%) (Le Donne M., 2019).

Ефективність інозитолів при гіперандрогенії

У пацієнок із легким та помірним гірсутизмом введення 2 г міо-інозиту двічі на день протягом 6 міс призводило до значного зменшення тяжкості гірсутизму та зниження рівня андрогенів, ФСГ, ЛГ, холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (Minozzi M., 2008). В іншому дослідженні після 12 тиж лікування міо-інозитолом значно знизилися рівні ЛГ у плазмі крові, пролактину, тестостерону та інсуліну, а чутливість до інсуліну збільшилася (Genazzani A.D., 2008).

Крім сприятливого впливу на чутливість до інсуліну метааналіз V. Unfer та співавт. (2017) також продемонстрував незначну тенденцію до зниження тестостерону відносно контрольних груп, тоді як рівень андростендіону залишався незмінним. Більш свіже дослідження, проведене P.-A. Regidor (2018), продемонструвало зниження рівня тестостерону з 96,6 до 43,3 нг/мл та підвищення рівня прогестерону з 2,1 до 12,3 нг/мл після лікування пацієнок із СПКЯ міо-інозитолом та фоліевою кислотою.

Вплив застосування інозитолів на метаболічну дисфункцію

Найбільш важливий ефект, який чинять міо-інозитол та D-хіро-інозитол під час застосування у пацієнок із СПКЯ, — це збільшення чутливості до інсуліну, що можна об'єктивно оцінити за зниженням індексу НОМА.

J.E. Nestler та співавт. (1999) першими повідомили про ефективність D-хіро-інозиту при лікуванні жінок із СПКЯ з ожирінням, продемонструвавши посилення дії інсуліну, поліпшення овуляторної функції та зниження концентрації андрогенів у сироватці крові, артеріального тиску та концентрації тригліцеридів у плазмі крові. Кілька років потому такі ж ефекти були продемонстровані у худих жінок із СПКЯ (Iuorno M.J., 2001), у яких концентрація тестостерону в сироватці крові зменшилася на 73% порівняно з відсутністю змін у групі плацебо.

M.M. Zaccà та співавт. (2009) продемонстрували зниження індексу НОМА з 2,9 до 1,4 ($p < 0,01$) у пацієнок із СПКЯ після 3 міс лікування міо-інозитолом, а A. Genazzani та співавт. (2008) продемонстрували той самий вплив у жінок із СПКЯ із зайвою вагою — зниження рівня НОМА з 2,8 до 1,4 ($p < 0,01$).

Сприятливий вплив міо-інозиту на чутливість до інсуліну було підтверджено в інших дослідженнях (Artini P.G., 2013), у яких рівень інсуліну у плазмі крові,

співвідношення глюкози до інсуліну та індекс НОМА значно покращилися після 12 тиж лікування. Поліпшення інсулінорезистентності та овуляторної функції спостерігалось також після комбінованого лікування міо-інозитолом та D-хіро-інозитолом (Benelli E., 2016).

Кокранівський систематичний огляд (Tang T., 2012) також показав, що D-хіро-інозитол порівняно із плацебо покращує овуляцію і значно впливає на синтез ГЗСГ, який відіграє важливу роль у регуляції рівня андрогенів.

На основі досліджень, які доказують ефективність використання інозитолів для зменшення метаболічних порушень та покращення репродуктивної функції у жінок із СПКЯ, у Міжнародному доказовому керівництві з оцінки та лікування синдрому полікістозних яєчників 2018 року містяться рекомендації щодо призначення інозитолів.

Переваги комбінації двох форм інозитолів

Комбіноване використання міо-інозиту та D-хіро-інозиту продемонструвало більш високу ефективність порівняно з монотерапією (Benelli E., 2016). Ці дві сполуки доповнюють та підсилюють ефект одна одної, створюючи ідеальну комбінацію для боротьби з метаболічними розладами та покращення репродуктивної функції у жінок із СПКЯ.

Незважаючи на хімічну схожість міо-інозиту та D-хіро-інозиту, а також їхній синергічний вплив на чутливість до інсуліну, вони реалізують різні ефекти на рівні яєчників. Міо-інозитол може впливати на активність ароматази протилежно по відношенню до D-хіро-інозиту: вищі співвідношення міо-інозиту до D-хіро-інозиту сприяють збільшенню активності ароматази у гранульозі, завдяки чому підвищується рівень естрогенів, тоді як менші коефіцієнти «міо-інозитол/ D-хіро-інозитол» стимулюють вироблення андрогенів у клітинах теки. Це пояснює той факт, чому добавки D-хіро-інозиту викликають підвищення рівня тестостерону та супутнє зниження рівня естрогенів, що призводить до гіперандрогенії та пригнічення сигналізації ФСГ. Цей механізм бере участь у так званому «парадоксі яєчників», визначеному у 2011 р. Carlomagno та співавт., які припускають, що у яєчниках хворих на СПКЯ посилена активність епімерази призводить до місцевого дефіциту міо-інозиту, що, у свою чергу, зумовлює погану якість ооцитів.

У нормальному яєчнику баланс між цими двома ізомерами підтримує нормальну гормональну секрецію та роботу яєчників. За фізіологічних умов співвідношення «міо-інозитол/D-хіро-інозитол» становить від 100:1 у фолікулярній рідині до 40:1 у плазмі. У пацієнок із СПКЯ та резистентністю до інсуліну гіперінсулінемія індукує більш високе співвідношення «міо-інозитол/ D-хіро-інозитол» через стимульовану активність епімерази, яка трансформує міо-інозитол у D-хіро-інозитол.

Хоча деякі нещодавні дослідження пацієнок із СПКЯ показали, що співвідношення «міо-інозитол/ D-хіро-інозитол» 40:1 було найбільш ефективним у відновленні овуляції, інші дані підтверджують, що комбінація 550 мг міо-інозиту та 150 мг D-хіро-інозиту двічі на день (співвідношення 3:1) продемонструвала вищі показники вагітності й народжуваності та менший ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників порівняно з контрольною групою, у якій пацієнтки приймали 550 мг міо-інозиту та 13,8 мг D-хіро-інозиту двічі на день (співвідношення 40:1) (Kamenov Z., 2020).

Комплекс Фемозитол ДУО містить міо-інозитол та D-хіро-інозитол у співвідношенні 4:1 (1000 мг міо-інозиту та 250 мг D-хіро-інозиту) у комбінації із коросолевою кислотою, яку отримують з листя рослини банаби. Зростаюча кількість доказів вказує на те, що екстракт листя банаби має протидіабетичну дію та сприяє зниженню ваги. Існують вагомі докази того, що саме коросолева кислота відповідає за ці ефекти, вона зумовлює посилене клітинне засвоєння глюкози, збільшення

чутливості до інсуліну, зниження глюконеогенезу та пригнічення гідролізу сахарози у кишечнику, тим самим знижуючи рівень глюкози у крові. Крім того, при прийомі коросолевої кислоти спостерігається зниження рівня холестерину та тригліцеридів у сироватці крові.

У дослідженні T. Miura (2012) серед учасників, які отримували 100 мг екстракту листя банаби протягом 1 року, спостерігалось істотне (на 16,6%) зниження рівня глюкози у крові натще. Як після 6 міс прийому, так і після 1 року спостерігалися значне зменшення інсулінорезистентності та зниження рівня глікованого гемоглобіну. Крім того, під час інших клінічних досліджень відзначалися зменшення маси тіла в середньому на 1,36 кг після 2 тиж прийому екстракту листя банаби та зниження рівня глюкози у крові натщесерце на 12%.

Таким чином, кожен із трьох компонентів комплексу Фемозитол ДУО сприяє зменшенню інсулінорезистентності — головної патогенетичної причини СПКЯ, а також покращенню репродуктивної функції у жінок із цією ендокринопатією. Міо-інозитол сприяє нормалізації рівня андрогенів та пролактину у крові, нормалізує менструальний цикл та покращує якість ооцитів. D-хіро-інозитол знижує рівень тестостерону, покращує овуляцію та метаболічні показники вуглеводного й ліпідного обміну при надмірній масі тіла, знижує резистентність до інсуліну. Коросолева кислота нормалізує обмін інсуліну та рівень цукру у крові, що сприяє зменшенню ваги.

Підсилюючи та доповнюючи дію одне одного, міо-інозитол, D-хіро-інозитол та коросолева кислота забезпечують найкращі клінічні результати: допомагають покращити стан ооцитів, знижуючи оксидативний та запальний стрес, а також загальний рівень тестостерону. Це сприяє поліпшенню функціонального стану жіночої репродуктивної системи внаслідок покращення процесу овуляції. Застосування похідних інозиту у прегравідарній підготовці позитивно впливає на якісне дозрівання яйцеклітини та правильний розвиток ембріона.

Складові комплексу Фемозитол ДУО сприяють поліпшенню стану шкіри й волосся, зменшенню маси тіла, нормалізації дисбалансу статевих гормонів, знижуючи рівень андрогенів у сироватці крові. Коросолева кислота сприяє зниженню рівня глюкози у крові та інсулінорезистентності, також пригнічує підвищений глюконеогенез, тобто синтез глюкози з неуглеводних продуктів.

Таким чином, поєднання двох активних форм інозиту — міо-інозиту та D-хіро-інозиту — є найбільш фізіологічним, оскільки обидва ці ізомери в нормі присутні в організмі й регулюють різні біологічні процеси. Комбінація інозитолів, доповнена коросолевою кислотою, підсилює вплив Фемозитолу ДУО на інсулінорезистентність — найчастішу патогенетичну причину розвитку СПКЯ. Фемозитол ДУО забезпечує посилену дію проти інсулінорезистентності й є особливо ефективним у пацієнок із зайвою вагою або ожирінням.

Публікацію підготовлено за підтримки компанії Dr. Reddys Laboratories Ltd. для надання професійної інформації спеціалістам з охорони здоров'я. Погляди, наведені в матеріалі, відображають думку автора-експерта й можуть не співпадати з іншими даними доказової медицини

Література

- Sanchez-Garrido M.A., Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab.* 2020 May; 35: 100937. Published online 2020 Feb 5. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001.
- Fabian-Danielewska A. et al. Overweight and obesity among young women in Poland — the problem of infertility and prenatal complications. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018;8(9):353-358. eISSN2391-8306. DOI http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.6990449.
- Miura T., Takagi S., Ishida T. Management of Diabetes and Its Complications with Banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and Corosolic Acid Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Volume 2012, Article ID871495, 8 pages doi:10.1155/2012/871495.
- Facchinetti F. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecological Endocrinology.* January 2019 DOI: 10.1080/09513590.2018.1540578.
- International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.
- Morley L.C., Tang T., Yasmin E., Norman R.J., Balen A.H. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
- Kamenov Z., Gateva A. The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jul; 34(7):545-550. doi: 10.1080/09513590.2017.1421632.
- Facchinetti F. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances March 2020. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 31(6). DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.002.