

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ВПЛИВ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З МЕТФОРМІНОМ НА СТАТУС ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ*

Архипкіна Т. Л., Бондаренко В. О., Любимова Л. П.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна*

tanya_arhipkina@hotmail.com

На сьогодні синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) вважається найбільш поширеним захворюванням ендокринної системи, що зустрічається у 15–20% жінок репродуктивного віку і розглядається як основна причина ановуляторного безпліддя [1]. Репродуктивні розлади, які притаманні цьому захворюванню, у більшості випадків обумовлені не лише порушеннями гормональної регуляції функції яєчників. У цих жінок часто спостерігаються ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність (ІР) та гіперінсулінемія (ГІ) [2]. Однак, наявні діагностичні критерії СПКЯ, на жаль, не враховують дисметаболический фон пацієнтки. Водночас, дані наукових досліджень вказують на те, що існуючі теорії розвитку СПКЯ можуть

бути об'єднані під прапором первинної ІР та дозволяють по-новому поглянути на деякі питання патогенезу захворювання [3]. Інсулінорезистентність, яка спостерігається у 50–90% жінок зі СПКЯ незалежно від маси тіла, призводить до гіперінсулінемії і, як наслідок, до підвищеної секреції андрогенів в яєчниках та грає важливу роль в метаболізмі андрогенів [4], що супроводжується порушенням фолікулогенезу, менструальної функції та розвитком безпліддя [5]. Отже, висока поширеність СПКЯ і його негативний вплив на фізичне та репродуктивне здоров'я жінок є важливою проблемою галузі охорони здоров'я.

Призначення препаратів, які дозволяють покращити чутливість до інсуліну зайняли центральне місце в терапії СПКЯ.

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Визначення ролі дефіциту та недостатності вітаміну D в розвитку дисфункції статевих залоз, обґрунтування підходів до їх терапії» (державний реєстраційний № 0119U102387).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 06.12.2021.

На сьогодні одним із таких препаратів є метформін, який використовується як стандартна терапія для СПКЯ, оскільки його прийом забезпечує нормалізацію показників жирового обміну, знижує вміст у крові жирних кислот і тригліцеридів (ТГ), сприяє зменшенню продукції глюкози печінкою та підвищенню рівня її поглинання периферичними тканинами, насамперед скелетними м'язами [6]. Деякі автори вважають, що метформін може безпосередньо діяти на яєчник, а саме, впливати на стероїдогенез, фолікулогенез та знижувати андрогени в сироватці крові [7]. Водночас, результати великих рандомізованих досліджень не змогли довести, що метформін є універсальним та достатньо ефективним засобом лікування хворих на СПКЯ [8]. На думку Henriquez M.S. та співав. метформін впливає на функцію шлунково-кишкового тракту, призводить до мальабсорбції вітамінів D та B₁₂ [9]. Отже, спираючись на результати світових досліджень щодо різноспрямованої дії метформіну, необхідно зосередити зусилля на виявленні умов, за яких терапія даним препаратом буде більш виправданою.

Останнім часом активно досліджується роль вітаміну D в регуляції секреції інсуліну та ліпідного обміну у хворих зі СПКЯ. Вітамін D це жиророзчинний вітамін, що належить до сімейства стероїдних гормонів, біологічна дія якого проявляється через розчинний білок та рецептор вітаміну D. У пацієнок зі СПКЯ, частіше ніж серед здорових жінок, спостерігаються низькі рівні вітаміну D, що частково обумовлено метаболічними аспектами цього захворювання, а саме, ожирінням та ІР [10, 11]. Відомо, що вітамін D може стимулювати експресію рецепторів інсуліну і тим самим підвищувати чутливість до нього [12], водночас низька концентрація вітаміну D призводить до зростання рівня паратиреоїдного гормону, який, як передбачається, бере участь у метаболізмі глюкози та знижує чутливість до інсуліну [13]. Недостатність вітаміну D також опосередковано може впливати на вивільнення інсуліну та функцію β-клітин підшлункової залози [14], посилювати хронічне системне

запалення, яке відіграє важливу роль у патогенезі ІР [15].

Результати наукових досліджень свідчать також про існування зв'язку між дефіцитом вітаміну D і розвитком дисліпідемії. Припускається, що експресія багатьох генів, пов'язаних з синтезом і метаболізмом ліпідів, регулюється вітаміном D [16]. Доведено, що вітамін D знижує синтез холестерину, активуючи транскрипцію індукованого інсуліном гена Insig-2, що пригнічує SREBP-2 та інгібує активність HMGCR, яка є лімітуючою стадією синтезу холестерину [17]. Регулюючи експресію генів, що беруть участь у метаболізмі ліпідів, вітамін D збільшує рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), знижує накопичення ТГ у диференційованих адипоцитах ЗТЗ-L1 і сприяє β-окисленню жирних кислот, тим самим захищаючи від надмірного відкладення жирової маси і пов'язаного з цим порушення метаболізму [18]. Вітамін D також модулює рівні ТГ в сироватці за допомогою негеномних механізмів — посилення всмоктування кальцію з кишечника, внаслідок чого знижується утворення і секреція ТГ в печінці [19]. Водночас, результати досліджень, в яких оцінювалась ефективність прийому вітаміну D для відновлення вуглеводного і ліпідного статусів, залишаються суперечливими та не переконливими [20]. Суперечливість отриманих результатів обумовлена різним дизайном досліджень, тобто неоднорідністю хворих в досліджуваних групах та застосуванням різних режимів дозування. Тому, необхідним є подальше вивчення впливу добавок вітаміну D на метаболічні параметри у жінок зі СПКЯ.

Багатофакторність патологічних механізмів розвитку СПКЯ свідчить, що немає жодного методу монотерапії, який міг би впливати на всі ендокринно-метаболічні ланки патогенезу. Тому, враховуючи високу поширеність дефіциту вітаміну D при СПКЯ, застосування його в терапії даного захворювання може бути простим доповненням до різних методів лікування з низьким рівнем ризику. До того ж багатообіцяючим підходом до лікування метаболічних порушень, притаманних СПКЯ,

може бути використання комбінації вітаміну D з метформіном.

Мета. Оцінити вплив терапії холекальциферолом, метформіном та їх комбінацією

на показники вуглеводного й ліпідного обмінів у жінок зі СПКЯ та інсулінорезистентністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В межах цієї роботи обстежено 60 жінок зі СПКЯ (Роттердамський консенсус 2003 р. [21]), які звернулися до клініки ДУ ІПЕП з жовтня по лютий (2019–2021 рр.) з наявністю ГІ та ІР. До контрольної групи увійшли 30 здорових жінок без порушень вуглеводного та ліпідного статусів. Всі жінки, які були залучені до обстеження, не отримували вітамін D та препарати, що мають вплив на метаболізм кальцію, вуглеводний та ліпідний спектр крові. Всім пацієнткам розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Для оцінки розподілу жирової тканини визначали співвідношення обвід талії (ОТ)/обвід стегон (ОС).

Рівень глюкози визначали натще в цільній капілярній крові глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора «Biosens». З метою виявлення порушень толерантності до глюкози, які можуть мати латентний перебіг, досліджували рівень глюкози натще та через 120 хвилин після навантаження 75 г глюкози. Глікемічну відповідь порівнювали з показниками контрольної групи.

Для визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) використовували набори фірми DRG (США) для імуноферментного аналізу. Критеріями зниженої чутливості до інсуліну вважалась ГІ натще — ІРІ вище 12,5 мкОД/мл [22].

Індекс НОМА-ІР розраховували за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{рівень інсуліну сироватки натще (мкОД / мл)} \times \text{глюкоза плазми натще (ммоль/л)} / 22,5,$$

де показник вищий за 2,5 розцінювали як об'єктивний критерій ІР [23].

Вивчення ліпідного обміну включало визначення загального холестерину (ХС) та ТГ. Рівні загального ХС та ТГ у сироватці крові визначали з використанням наборів «СпайнЛаб» (Україна). Вміст в крові ХС-ЛПВЩ вимірювали за допомогою на-

борів фірми «Biosystems» (Коста Браво, Іспанія). Показники ліпідного обміну вивчали колориметричними методами. Холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) обчислювали за загальноновизнаною формулою [22].

Рівень вітаміну D досліджували за допомогою набору (25-ОНVitaminD (total) ELISA, Німеччина).

В залежності від виду терапії (комбінована або монотерапія) усіх пацієнток було розподілено на 3 групи: першу склали 20 жінок, які впродовж 12 тижнів отримували перорально холекальциферол в дозі 4000 МО на добу; другу — 20 пацієнток, які отримували метформін (Сіофор, «Берлін Хемі АГ») по 850 мг 2 рази на добу; третю — 20 пацієнток, які приймали метформін в дозі 850 мг двічі на добу та холекальциферол по 4000 МО на добу. Для терапії інсулінорезистентності була обрана стандартна доза метформіну. Доза холекальциферолу відповідає рекомендаціям Інституту медицини США та Швейцарської Федеральної комісії з харчування [24]. Оцінку здійснювали до початку та через 12 тижнів терапії. Побічні ефекти на тлі терапії та після її завершення були відсутні.

Залучення жінок до дослідження проводилося після підписання інформованої згоди пацієнта.

Статистична обробка одержаних даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel і Statistica 10.0. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Розбіжності вважалися значущими при $P < 0,05$. Для вивчення зв'язку між показниками застосовували метод кореляції з визначенням коефіцієнтів кореляції Пірсона (r) і встановленням його значущості за t критерієм з 95% рівнем надійності ($P < 0,05$). Дані наведені як $(\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Жінки, які були залучені до дослідження, не відрізнялись за віком та ІМТ, водночас у пацієток зі СПКЯ середні значення коефіцієнту ОТ/ОС достовірно ($P < 0,05$) перевищували відповідні показники обстежених контрольної групи. Рівень вітаміну D в сироватці крові хворих на СПКЯ знаходився в діапазоні від 6,8 нг/мл до 27,4 нг/мл ($16,5 \pm 0,4$ нг/мл), що було вірогідно нижчим ($P < 0,001$) за середні показники групи контролю ($29,6 \pm 0,3$ нг/мл).

Оцінка ліпідного статусу показала, що у пацієток зі СПКЯ існувало збільшення ($P < 0,001$) середніх показників ХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ та зниження ХС-ЛПВЩ ($P < 0,001$) в порівнянні з даними контрольної групи (табл. 1).

Рівні глюкози в сироватці крові в обстежених пацієток були в межах референтних значень норми, однак вірогідно ($P < 0,001$) перевищували показник здорових жінок. До початку терапії у хворих на СПКЯ через 120 хвилин після навантаження глюкозою спостерігались більш високі глікемічні відповіді, ніж у здорових жінок. Ступінь підвищення глюкози не розрізнявся в усіх групах хворих. Середні показники ІРІ натще та індексу НОМА-ІR істотно ($P < 0,001$) перевищували значення здорових жінок.

Результати дослідження показали, що через 12 тижнів від початку терапії холекальциферолом концентрація вітаміну D в сироватці крові збільшилась в середньому на ($158,9 \pm 4,7$)% та спостерігалась тенденція до зниження ІМТ ($t = 1,88$; $P > 0,05$), водночас коефіцієнт ОТ/ОС ($P > 0,05$) залишався незмінним. Відбувалась позитивна динаміка змін ліпідного спектру крові у вигляді зниження рівнів ХС ($P < 0,01$), ХС-ЛПНЩ ($P < 0,05$) та тенденції до зменшення ТГ ($t = 1,79$; $P > 0,05$), однак відсутніми були зміни у показниках ХС-ЛПВЩ ($P > 0,05$), що узгоджується з результатами інших дослідників [24]. Зміни вуглеводного обміну зареєстровані у вигляді зменшення глікемічної відповіді після навантаження глюкозою ($P < 0,001$), рівня ІРІ ($P < 0,001$) та НОМА-ІR ($P < 0,001$), але дані показники залишались вищими ($P < 0,05$) за по-

казники здорових жінок. Отже, терапія холекальциферолом у дозі 4000 МО мала позитивний вплив на метаболізм ліпідів та вуглеводів [25]. При цьому, побічні ефекти, які були б пов'язані зі застосуванням холекальциферолу, не спостерігались в жодній з обстежених.

Використання метформіну, впродовж 12 тижнів призводило до вірогідного зниження ІМТ ($P < 0,01$) та до тенденції зниження коефіцієнта ОТ/ОС ($t = 1,86$; $P > 0,05$). Метформін не мав істотного впливу на рівень глюкози натще, водночас, глікемічні відповіді через 120 хвилин після навантаження глюкозою вірогідно знижувались ($P < 0,001$) та не відрізнялись від показників здорових жінок ($P < 0,001$). На тлі терапії відбувалось зниження ($P < 0,001$) базального рівня ІРІ понад ($24,6 \pm 0,4$)%, НОМА-ІR ($27,9 \pm 0,4$)%, та по її завершенню зазначені показники були нижчі ($P < 0,02$), ніж показники жінок першої групи. Відмічено, що чим більшим був базальний рівень ІРІ, тим більш суттєвим було його зниження. Виявлено існування прямої кореляційної залежності між рівнем базального ІРІ та ступенем його зниження ($r = 0,49$; $P < 0,05$) на тлі лікування метформіном. В процесі лікування відбувалось зниження ТГ ($P < 0,02$), підвищення рівня ХС-ЛПВЩ ($P < 0,05$), та зовсім не змінювались рівні ХС та ХС-ЛПНЩ ($P > 0,05$). Згідно отриманих нами результатів (всупереч даним деяких авторів [9]), застосування метформіну впродовж 12 тижнів не мало пригнічуючого ефекту на вітамін D, тобто його рівень у сироватці крові залишався незмінним, що узгоджується з результатами інших дослідників [26].

Застосування комбінації холекальциферолу з метформіном призводило до зростання концентрації вітаміну D в сироватці крові. Через 12 тижнів лікування даний показник вірогідно не відрізнявся від показника жінок, які отримали лише холекальциферол. На тлі терапії спостерігалось вірогідне зниження як ІМТ ($P < 0,01$), так і співвідношення ОТ/ОС ($P < 0,05$); відбувались позитивні зміни у показниках ліпідного спектру крові у вигляді зниження рів-

Динаміка антропометричних та метаболічних показників на тлі різних схем терапії у жінок зі СПКЯ, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Хворі на СПКЯ	До лікування	Після лікування	Контроль, n = 30	Стат. показник		
					P ₁	P ₂	P ₃
Вітамін D, нг/мл	1.n = 20	16,3 ± 0,4	42,2 ± 0,5	29,6 ± 0,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	2.n = 20	16,5 ± 0,5	17,8 ± 0,4		< 0,001	> 0,05	< 0,001
	3.n = 20	16,8 ± 0,4	44,9 ± 0,6		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ІМТ, кг/м ²	1.n = 20	26,2 ± 0,5	25,0 ± 0,4	25,8 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	2.n = 20	26,4 ± 0,4	24,6 ± 0,5		> 0,05	< 0,01	> 0,05
	3.n = 20	26,3 ± 0,5	24,6 ± 0,5		> 0,05	< 0,01	> 0,05
ОТ/ОС	1.n = 20	0,82 ± 0,01	0,82 ± 0,01	0,79 ± 0,01	< 0,05	> 0,05	< 0,05
	2.n = 20	0,82 ± 0,01	0,78 ± 0,02		< 0,05	> 0,05	> 0,05
	3.n = 20	0,82 ± 0,01	0,77 ± 0,01		< 0,05	< 0,05	> 0,05
ХС, ммоль/л	1.n = 20	5,2 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,2 ± 0,1	< 0,001	< 0,01	< 0,001
	2.n = 20	5,2 ± 0,1	5,0 ± 0,1		< 0,001	> 0,05	< 0,001
	3.n = 20	5,3 ± 0,1	4,6 ± 0,1		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1.n = 20	1,72 ± 0,02	1,68 ± 0,01	1,01 ± 0,01	< 0,001	> 0,05	< 0,001
	2.n = 20	1,73 ± 0,02	1,66 ± 0,02		< 0,001	< 0,02	< 0,001
	3.n = 20	1,71 ± 0,02	1,34 ± 0,02		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	1.n = 20	3,41 ± 0,04	3,31 ± 0,03	2,21 ± 0,02	< 0,001	< 0,05	< 0,001
	2.n = 20	3,35 ± 0,03	3,29 ± 0,03		< 0,001	> 0,05	< 0,001
	3.n = 20	3,41 ± 0,02	3,29 ± 0,02		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1.n = 20	1,16 ± 0,02	1,20 ± 0,01	1,56 ± 0,01	< 0,001	> 0,05	< 0,001
	2.n = 20	1,17 ± 0,02	1,22 ± 0,02		< 0,001	< 0,05	< 0,001
	3.n = 20	1,18 ± 0,02	1,26 ± 0,02		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	1.n = 20	5,0 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,5 ± 0,1	< 0,001	> 0,05	< 0,05
	2.n = 20	5,2 ± 0,1	5,0 ± 0,2		< 0,001	> 0,05	< 0,05
	3.n = 20	5,1 ± 0,1	4,6 ± 0,1		< 0,001	< 0,001	> 0,05
ІРІ, мкОД/мл	1.n = 20	18,8 ± 0,8	16,4 ± 0,6	11,2 ± 0,6	< 0,001	< 0,02	< 0,001
	2.n = 20	18,7 ± 0,8	14,1 ± 0,6		< 0,001	< 0,001	< 0,001
	3.n = 20	18,6 ± 0,8	11,2 ± 0,6		< 0,001	< 0,001	> 0,05
НОМА-ІР, ум.од.	1.n = 20	4,2 ± 0,1	3,4 ± 0,1	2,2 ± 0,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	2.n = 20	4,3 ± 0,1	3,1 ± 0,1		< 0,001	< 0,001	< 0,001
	3.n = 20	4,2 ± 0,1	2,4 ± 0,1		< 0,001	< 0,001	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л ч/з 120 хв	1.n = 20	5,2 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,3 ± 0,1	< 0,001	< 0,001	< 0,05
	2.n = 20	5,3 ± 0,1	4,4 ± 0,1		< 0,001	< 0,001	> 0,05
	3.n = 20	5,3 ± 0,1	4,4 ± 0,1		< 0,001	< 0,001	> 0,05

Примітки:

P₁ — значущість відмінностей між показниками хворих зі СПКЯ та контрольної групи до лікування;

P₂ — значущість відмінностей між показниками хворих зі СПКЯ до та після лікування;

P₃ — значущість відмінностей між показниками хворих зі СПКЯ та контрольної групи після лікування.

нів ХС ($P < 0,001$), ТГ ($P < 0,001$), ХС-ЛПНЩ ($P < 0,001$) і зростання концентрації ХС-ЛПВЩ ($P < 0,001$); мало місце більш істотне (порівняно з групами, які отримували монотерапію) зменшення базальних рівнів глюкози ($P < 0,05$), ІРІ ($P < 0,001$) і, як наслідок, НОМА-ІР ($P < 0,001$); глікемічні відповіді через 120 хвилин після навантаження глюкозою вірогідно не відрізнялись від показників контрольної групи.

Таким чином, отримані дані свідчать, що застосування холекальциферолу в дозі

4000 МО на добу у пацієнок зі СПКЯ є ефективним та має позитивну дію на ліпідний і вуглеводний обміни, при цьому не робить негативного впливу.

Водночас, для корекції розладів вуглеводного обміну та дисліпідемії у хворих на СПКЯ доцільним є застосування холекальциферолу в поєднанні з метформіном, оскільки дана комбінація має більш виразний позитивний вплив на метаболічний стан.

ВИСНОВКИ

1. У жінок зі СПКЯ та D-гіповітамінозом додавання холекальциферолу в дозі 4000 МО на добу впродовж 12 тижнів призводить до збільшення концентрації вітаміну D в сироватці крові, зниження рівнів ІРІ, індексу НОМА-ІР, зменшення глікемічної відповіді на навантаження глюкозою, ХС та ХС-ЛПНЩ, але не має значного впливу на антропометричні параметри, рівень глюкози натще, секрецію ТГ і ХС-ЛПВЩ.
2. Застосування метформіну у пацієнок зі СПКЯ супроводжувалось зниженням базального рівня ІРІ, індексу НОМА-ІР, ТГ та підвищенням рівня ХС-ЛПВЩ. Незмінними залишались рівні ХС та ХС-ЛПНЩ. Спостерігалось зменшення ІМТ

та тенденція до зменшення співвідношення ОТ/ОС. Не зареєстровано негативного впливу метформіну на рівень вітаміну D.

3. Застосування холекальциферолу в комбінації з метформіном призводило до збільшення концентрації вітаміну D в сироватці крові, істотного зниження ІМТ, коефіцієнту ОТ/ОС, рівня ІРІ та індексу НОМА-ІР. Відбувалось більш значуще ($P < 0,001$) зниження ХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ та підвищення ХС-ЛПВЩ. Отримані дані обґрунтовують доцільність використання зазначеної комбінації препаратів у комплексі лікувальних заходів, які спрямовані на корекцію метаболічних порушень у жінок зі СПКЯ.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Aversa A, La Vignera S, Rago R, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11: 516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>.
2. Kalugina LV., Tatarchuk TF. *Reproductive Endocrinolog* 2020;(52):54-60/ <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.54-60>.
3. Caserta D, Adducchio G, Picchia S, et al. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(6): 347-402. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.887673>.
4. Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89(5): 628-633. <https://doi.org/10.1111/cen.13808>.
5. Christ JP, Vanden Brink H, Brooks ED, et al. *Fertil Steril* 2015;103(3): 787-794. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.094>
6. Ito-Yamaguchi A, Suganuma R, Kumagami A, et al. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(1): 44-47. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.951321>.
7. Palomba S, Falbo A, Russo T, et al. *Hum Reprod* 2010;25(4): 1005-1013. doi.org/10.1093/humrep/dep466.
8. Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11(11): CD003053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6>.
9. Henríquez MS, De Tejada Romero MJG. *Nutrients* 2020;12(6): 1617. <https://doi.org/10.3390/nu12061617>.
10. Wang L, Shulan L, Fen L, et al. *Front Endocrinol* 2020;11: 171. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00171>.
11. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, et al. *Int J Obes Supp* 2019;9: 20-31. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0010-8>.
12. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. *Nutrients* 2012;4(1): 52-67. <https://doi.org/10.3390/nu4010052>.
13. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84(2-3): 223-230. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00032-3](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00032-3).

14. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E. *J Endocrinol Invest* 2007;30(2): 126-32. <https://doi.org/10.1007/BF03347410>.
15. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. *Int J Mol Sci* 2020; 21(18): 6644. <https://doi.org/10.3390/ijms21186644>.
16. Han YY, Hsu SHJ, Su TC. *Biomedicines* 2021;9(5): 464. doi.org/10.3390/biomedicines9050464
17. Li S, He Y, Lin S, et al. *Mol Nutr Food Res* 2016;60(4): 798-809. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500425>.
18. Larrick BM, Kim KH, Donkin SS, Teegarden D. *Nutr Res* 2018;58: 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.07.004>.
19. Cho HJ, Kang HC, Choi SA, et al. *Biol Pharm Bull* 2005;28(8): 1418-23. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.1418>.
20. Orten-Luiten ACB, Janse A, Dhonukshe-Rutten RAM, Witkamp RF. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72: 605-614. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2016-2>.
21. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod* 2004;19(1): 41-47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>.
22. Manuhin IB, Gevorkyan MA, Chagay NB. *Moscow*, 2006. 416 p.
23. Rothen JP, Rutishauser J, Walter PN, et al. *Sci Rep* 2021;11: 18746. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97417-x>.
24. Jin B, Qian L, Fu X, et al. *J Int Med Res* 2020;48(8): 300060520935313. <https://doi.org/10.1177/0300060520935313>
25. Safi A, Orazov M, Kalinchenko S. *Womens Health (Lond)* 2020;16: 1-6. <https://doi.org/10.1177/1745506520969606>.
26. Out M, Top WMC, Lehert P, et al. *Diab Obes Metab* 2018;20(8): 1951-1956. <https://doi.org/10.1111/dom.13327>.

ВПЛИВ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З МЕТФОРМІНОМ НА СТАТУС ЛІПІДНОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Архипкіна Т. Л., Бондаренко В. О., Любимова Л. П.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
tanya_arhipkina@hotmail.com*

Мета. Оцінити вплив терапії холекальциферолом, метформіном та їх комбінацією на показники вуглеводного й ліпідного обмінів у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та інсулінорезистентністю (ІР).

Матеріали та методи. Обстежено 90 жінок, які були співставні за віком та масою тіла: основна група — 60 хворих зі СПКЯ та ІР, контрольна — 30 здорових жінок. Хворі на СПКЯ розподілені на 3 групи: 20 жінок, які отримували холекальциферол в дозі 4000 МО на добу; 20 жінок, які отримували метформін по 850 мг 2 рази на добу; 20 хворих, що приймали метформін 850 мг двічі на добу та холекальциферол по 4000 МО на добу. Досліджували: рівні вітаміну D, глюкози, імунореактивного інсуліну (ІРІ), індексу НОМА-ІР, загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ). Проводили пероральний тест толерантності до глюкози. Оцінку здійснювали до початку та через 12 тижнів призначеної терапії.

Результати. Терапія холекальциферолом призводила до збільшення ($P < 0,001$) концентрації вітаміну D на $(158,9 \pm 4,7)\%$, зменшення рівнів ІРІ ($P < 0,02$), індексу НОМА-ІР ($P < 0,001$), ХС ($P < 0,01$) та ХС-ЛПНЩ ($P < 0,05$), але не мала значного впливу на антропометричні параметри, рівень глюкози натще, ТГ і ХС-ЛПВЩ. Застосування метформіну супроводжувалось зниженням індексу маси тіла (ІМТ) ($P < 0,01$), базального рівня ІРІ $(24,6 \pm 0,4)\%$ ($P < 0,001$), індексу НОМА-ІР $(27,9 \pm 0,4)\%$ ($P < 0,001$), глікемічної відповіді на навантаження глюкозою ($P < 0,001$), ТГ ($P < 0,02$) та підвищенням рівня ХС-ЛПВЩ ($P < 0,05$). Негативної динаміки рівня вітаміну D не спостерігалось. Комбінована терапія призводила до збільшення концентрації вітаміну D ($P < 0,001$), істотного зниження ІМТ ($P < 0,001$), коефіцієнта окружність талії/окружність стегон ($P < 0,05$), глікемічної відповіді на навантаження глюкозою ($P < 0,001$), рівня ІРІ ($P < 0,001$) та індексу НОМА-ІР ($P < 0,001$), більш значущого зниження ХС ($P < 0,001$), ТГ ($P < 0,001$), ХС-ЛПНЩ ($P < 0,001$) та підвищення ХС-ЛПВЩ ($P < 0,001$).

Висновки. У комплексі лікувальних заходів, які спрямовані на корекцію метаболічних порушень у жінок зі СПКЯ, доцільним є використання комбінації холекальциферолу з метформіном.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, вітамін D, дисліпідемія, інсулінорезистентність.

**EFFECT OF CHOLECALCIFEROL AND ITS COMBINATION
WITH METFORMIN ON THE LIPID AND CARBOHYDRATE STATUS
IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME**

T. L. Arkhyapkina, V. A. Bondarenko, L. P. Lyubimova

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine*

tanya_arhipkina@hotmail.com

Objective. To investigate the effect of therapy with cholecalciferol, metformin and their combination to indicator of carbohydrate and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and insulin resistance (IR).

Materials and methods. 60 women with PCOS and IR, 30 healthy women similar in age and body weight were examined. Patients were divided into 3 groups: 20 women receiving cholecalciferol at 4000 IU daily; 20 women receiving metformin at 850 mg twice a day; 20 patients taking metformin at 850 mg twice a day and cholecalciferol at 4000 IU daily. Vitamin D, glucose, immunoreactive insulin (IRI), HOMA-IR index, total cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), oral glucose tolerance test before and after 12 weeks of therapy were determined.

Results. Therapy with cholecalciferol was accompanied by increasing ($P < 0.001$) in concentrations of vitamin D (158.9 ± 4.7 %), reducing the levels of IRI ($P < 0.02$), the HOMA-IR indexes ($P < 0.001$), total cholesterol ($P < 0.01$) and LDL ($P < 0.05$), but did not had a significant effect on anthropometric parameters, glucose, TG, and HDL levels. Therapy with metformin was accompanied by decreasing body mass index (BMI) ($P < 0.01$), basal levels of IRI (24.6 ± 0.4 %) ($P < 0.001$), HOMA-IR index (27.9 ± 0.4 %) ($P < 0.001$), glycemic responses to an oral glucose load ($P < 0.001$), TG ($P < 0.02$) and increasing levels of HDL ($P < 0.05$). No negative dynamics of vitamin D levels was observed. Combination therapy was accompanied by increasing in concentration of vitamin D ($P < 0.001$), significant decreasing of BMI ($P < 0.001$), waist-to-hip ratio ($P < 0.05$), glycemic responses to an oral glucose load ($P < 0.001$), levels of IRI ($P < 0.001$) and HOMA-IR indexes ($P < 0.001$), more significant decreasing in total cholesterol ($P < 0.001$), TG ($P < 0.001$), LDL ($P < 0.001$) and increasing in HDL ($P < 0.001$).

Conclusion. It is expedient to use a combination of cholecalciferol with metformin in the complex of therapeutic measures aimed at the correction of metabolic disorders in women with PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, vitamin D, dyslipidemia, insulin resistance.