

Применение бигуанидов при синдроме поликистозных яичников

Е. А. Карпова, А. А. Пищулин, Е. Н. Андреева

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — полиморфное заболевание с чрезвычайно вариабельной клинической картиной, что затрудняет диагностику данного заболевания и порой вызывает сомнения в правомочности выделения его в самостоятельную нозологическую форму. С современных позиций основополагающими клиническими проявлениями СПЯ являются состояние хронической ановуляции и неопухолевая гиперандрогения овариального генеза, а в патогенезе всё большая роль уделяется гиперинсулинемической инсулинорезистентности (ИР).

Исследования последних 2 десятилетий обнаружили закономерную связь ИР с СПЯ и позволили принципиально по-новому объяснить некоторые вопросы патогенеза СПЯ. В начале 80-х годов R.L. Barbieri [7, 8] впервые связал патогенез синдрома с инсулинорезистентностью (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ) и её тяжелыми последствиями. Было выяснено, что СПЯ является составной частью сложного метаболического синдрома, предрасполагающего к формированию таких серьезных поздних осложнений, как сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия и ишемическая болезнь сердца. Риск развития ИМ у таких больных в 7 раз выше, чем у здоровых женщин [2].

Под ИР понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина, однако чаще ИР определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина. Одним из объективных признаков наличия ИР у лиц без СД является выявление гиперинсулинемии при отсутствии явных и скрытых признаков гипогликемии [5].

Для оценки ИР разработан ряд методов, среди которых «золотым стандартом» является метод эугликемического гиперинсулинемического клэмпа. И хотя он позволяет наиболее точно определять уровень ИР, рутинное применение этого метода в клинике проблематично из-за сложности его проведения. Поэтому были разработаны другие методы тестирования, один из которых — метод НОМА-IR (Homeostasis Model Assesment) — основан на математическом моделировании гомеостаза глюкозы [3, 10]. D.R. Matthews (1985)

изучил корреляционную зависимость между клэмпом и НОМА-IR и выявил высокую степень корреляции ($r=0,83$ для группы здоровых и $r=0,92$ для группы больных СД 2 типа).

По мнению F. Caro [9], достаточно достоверным критерием наличия инсулинорезистентности становится снижение отношения концентрации глюкозы крови натощак к уровню ИРИ натощак ниже 0,33.

Известно много индексов, позволяющих оценить чувствительность к инсулину и функцию β -клеток с точностью, почти соответствующей результатам, полученным с помощью техники «клэмпа», однако нет однозначного ответа, насколько они информативны у женщин с СПЯ.

С учётом современной концепции о ведущей роли ИР в патогенезе СПЯ значительный интерес представляло изучение влияния сенситайзеров к инсулину как на основные патогенетические звенья заболевания, так и на его клинические проявления. С этой целью мы применили для лечения больных с СПЯ и инсулинорезистентностью препарат метформин из группы бигуанидов.

Материалы и методы исследования

В работе представлены данные обследования и лечения 30 больных с СПЯ (18–25 лет — 18 больных, 26–30 лет — 9 больных, старше 30 лет — 3 больных).

Группу контроля составили 40 здоровых женщин в возрасте от 22 до 32 лет (средний возраст $24,8 \pm 3,6$ года).

Все женщины прошли полное клиническое обследование в отделении эндокринной гинекологии ЭНЦ РАМН. Диагноз СПЯ ставился на основании критериев, принятых на конференции Национального института здоровья и развития человека (1990) и подтверждённых на симпозиуме в г. Сирано (1995). СПЯ определяется наличием состояния хронической ановуляции и гиперандрогении овариального генеза. Уточнение и верификацию диагноза СПЯ проводили после дополнительного гормонального и ультразвукового исследования.

Для определения степени ожирения у всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по Брею: отношение массы тела (кг) к длине тела (м), возведенной в квадрат, $ИМТ \geq 18,5 \leq 24,9$ — нормальная масса тела, $ИМТ \geq 25 \leq 29,9$ — избыточная масса тела, $ИМТ \geq 30$ — ожирение. Определяли объем талии (ОТ) и бёдер (ОБ). Соотношение ОТ/ОБ $\geq 0,85$ указывало на перераспределение жира по абдоминальному типу.

Клинические проявления андрогенизации оценивали по совокупности андрогензависимых симптомов: акне, гирсутизм, алопеция, барифония, клиторомегалия. Степень гирсутизма определялась по шкале Ферримана-Голвея, при этом сумма баллов, превышающая 12, указывала на наличие гирсутизма.

Овуляторную функцию яичников оценивали по тестам функциональной диагностики: измерение ректальной температуры, симптом «зрачка» в динамике, симптом натяжения и кристаллизации цервикальной слизи и по данным УЗИ органов малого таза (перед овуляцией: уменьшение размеров матки, наличие предовуляторного фолликула диаметром 2,4 мм; после овуляции: исчезновение определявшегося ранее фолликула, появление уровня жидкости в позадииматочном пространстве в виде эхонегативной полоски).

Уровень гипоталамических и стероидных гормонов в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартизированных ВОЗ систем в лаборатории гормонального анализа ЭНЦ РАМН. Для определения иммунореактивного инсулина (ИРИ), 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-Р), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) радиоиммунологическим методом использовали коммерческие наборы фирмы «Cisbio international» (Франция). Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов «DSL» (США). Расчётный показатель свободного тестостерона (Т) определяли по формуле: свободный Т нмоль/л $\times 100$: ГСПГ нмоль/л.

Забор крови для гормонального анализа проводили натощак до 9 ч утра, на 5–7-й день менструального цикла или на фоне опсоменореи/аменореи.

В лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН проведена оценка липидного спектра крови: общего холестерина (ХОЛ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) ферментативным методом на аппарате фирмы ABBOTT Spektrum CCX (США). Контроль за функцией печени производили по уровню печеночных ферментов – аланин-трансаминазы (АЛТ) и аспартат-трансаминазы (АСТ).

Всем пациенткам был проведен стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ГТТ) с определением базальных уровней глюкозы (Глк) и ИРИ в плазме венозной крови натощак и через 30, 60 и 120 мин. после нагрузки 75 г сухой глюкозы, предварительно разведенной в 250–300 мл воды. Состояние углеводного обмена оценивали с помощью расчётных показателей:

индекса Caro – уровень Глк плазмы натощак (ммоль/л) / уровень ИРИ плазмы натощак (мкЕд/мл). Показатели $\leq 0,33$ указывают на наличие инсулинорезистентности;

НОМА-R в баллах, *модели гомеостаза* – (Homeostasis Model Assessment). Уровень ИРИ плазмы натощак (мкЕд/мл) $\times$ уровень Глк плазмы натощак (ммоль/л)/22,5;

Функцию β -клеток оценивали по формуле: $20 \cdot \text{ИРИ (базальный уровень инсулина) (мкЕд/мл)} / \text{глюкоза плазмы (ммоль/л)} - 3,5$.

Ультразвуковое исследование органов малого таза и области надпочечников проводили по общепринятой методике в отделении ультразвуковой диагностики ЭНЦ РАМН с помощью ультразвуковых приборов Hewlett Packard Image Point (США), Agilent Sonos 4500 (США) с использованием линейного трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц и трансвагинального датчика с частотой 5,0–7,0 МГц. Определяли размеры яичников и объем, который вычисляли по формуле: $V = \pi/6 \times \lambda_1 \times \lambda_2 \times \lambda_3$ (мл).

Для медикаментозного лечения больных с СПЯ использовали Сиофор 500 фирмы «Берлин-Хеми».

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica for Windows 5,0 и программы «Biostat». В сравнива-

емых группах определяли среднюю арифметическую (М) и стандартную ошибку среднего (m). Показатель достоверности был рассчитан с использованием парного критерия Стьюдента. Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности « $p < 0,05$ ».

Результаты и обсуждение

30 больных с СПЯ и инсулинорезистентностью в возрасте $24,3 \pm 4,9$ лет получали метформин в дозе 1500 мг/сут в течение 6 мес. Препарат принимали по схеме: 1-я неделя – 500 мг, 2-я неделя – 1000 мг, с 3-й недели – 1500 мг в сутки в течение 6 мес. Через 6 мес. проводилось повторное обследование.

На фоне лечения метформином с рекомендацией соблюдать рациональное питание ИМТ достоверно снижался с $27,7 \pm 1,3$ до $24,2 \pm 0,9$, показатель ОТ/ОБ уменьшался с $0,82 \pm 0,12$ до $0,72 \pm 0,13$, но это снижение оказалось статистически незначимым (табл. 1).

Согласно современной концепции, патогенез СПЯ, хотя бы у определённой когорты больных, связан с ИР, которая приводит к развитию овариальной гиперандрогении и является причиной развития метаболических нарушений. Выявление роли ИР и компенсаторной ГИ в формировании синдрома и его прогрессировании предопределило новую стратегию в лечении данного заболевания – снижение или устранение ИР. Уменьшения ИР можно достигнуть и снижением веса у женщин с ожирением, но это не решает проблему специфической, СПЯ обусловленной ИР у худых женщин с этим синдромом. Кроме того, снижение только ИМТ не приводит у большинства больных к восстановлению функции репродуктивной системы.

В последнее время обсуждается и другой подход к лечению ИР у женщин с СПЯ, который подразумевает использование сенситайзеров инсулина, то есть препаратов, повышающих чувствительность к инсулину. К этому классу веществ относятся бигуаниды. Первые бигуаниды были синтезированы в 20-х годах прошлого века. В 50-х годах был синтезирован целый ряд бигуанидов, из которых в настоящее время применяется только метформин, который в нашей стране представлен в основном препаратом Сиофор 500 и 850 мг, выпускаемым фирмой «Берлин-Хеми» (Германия).

Таблица 1

Динамика показателей углеводного обмена при лечении метформином женщин с СПЯ и инсулинорезистентностью

Показатель	До лечения	Через 6 мес. лечения	p
Возраст, лет	$24,3 \pm 4,9$	-	-
ИМТ	$27,7 \pm 1,3$	$24,2 \pm 0,9$	0,04
ОТ/ОБ	$0,82 \pm 0,12$	$0,72 \pm 0,13$	н/д
ГЛК – 0', ммоль/л	$4,7 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,5$	н/д
ГЛК – 120', ммоль/л	$6,7 \pm 0,8$	$5,6 \pm 0,6$	н/д
ИРИ – 0', мкЕд/мл	$21,3 \pm 2,7$	$6,7 \pm 0,9$	0,001
ИРИ – 120', мкЕд/мл	$89,8 \pm 8,1$	$26,5 \pm 3,5$	0,001
НОМА	$4,37 \pm 1,28$	$1,13 \pm 0,14$	0,001
Caro	$0,22 \pm 0,05$	$0,57 \pm 0,11$	0,01

По последним данным, под влиянием метформина повышается сродство рецепторов к инсулину и изменяется их конформация, стимулируются рецепторные и пострецепторные стадии передачи сигнала инсулина. Метформин усиливает киназную активность и процессы фосфорилирования инсулиновых рецепторов, в том числе β -субъединицы [9]. Параллельно усиливаются эффекты инсулина на транскрипцию, трансляцию и синтез фосфатидилинозитол-3-киназы, ответственной за транслокацию переносчиков глюкозы к плазматической мембране, что приводит к увеличению поглощения глюкозы печёночными, мышечными и жировыми клетками [15]. Выявлено увеличение мобилизации GLUT-4 к плазматической мембране из внутриклеточного депо в плазматическую мембрану. Усиление транслокации GLUT-1 и GLUT-4 тесно коррелировало с поступлением глюкозы в клетку. Было показано влияние метформина на восстановление нарушенных пострецепторных механизмов действия инсулина. При изучении влияния метформина на активность тирозинкиназы инсулинового рецептора показано, что после лечения крыс со стрептозотоциновым диабетом метформин возвращал активность тирозинкиназы к исходной. Нормализуя тирозинкиназную активность рецепторов, метформин увеличивает скорость передачи инсулинового сигнала внутрь клетки, потенцируя таким образом действие инсулина [6]. Впервые метформин был назначен женщинам с СПКЯ в трёх независимых исследованиях. Результаты первого исследования были доложены Velasquez и соавт. (1994). Неконтролируемое исследование было проведено у 26 женщин с СПКЯ, которые получали метформины в течение 8 недель. Лечение не только привело к снижению уровня циркулирующего инсулина, но было также ассоциировано со снижением уровня сыровоточного ЛГ. Кроме того, у 7 женщин в процессе исследования возобновились регулярные менструации, а у 3 наступила беременность. В целом

улучшения репродуктивной функции удалось достичь у 38% женщин.

К настоящему времени уже были опубликованы итоги нескольких исследований с использованием метформина с неоднозначными результатами. Самым тщательным было исследование D. A. Ehrmann и соавт. [13], которые не обнаружили снижения гиперинсулинемии и гиперандрогении после 3 мес. терапии метформином. Nestler и соавт. (1996) опубликовали данные о том, что лечение метформином привело к снижению уровня инсулина натощак и стимулированного глюкозой, а также уровня ЛГ и тестостерона. В группе, получавшей плацебо, этих изменений не зарегистрировано.

Наши собственные результаты лечения 30 больных с СПЯ и ИР показали, что в результате проведенной терапии метформином по 1500 мг/сут в течение 6 мес. происходит статистически значимое снижение ИМТ с $27,7 \pm 1,3$ до $24,2 \pm 0,9$. Одновременно уменьшался и показатель ОТ/ОБ — с $0,82 \pm 0,12$ до $0,72 \pm 0,13$, но это снижение оказалось статистически незначимым.

На этом фоне выявлено значимое снижение уровня ИРИ натощак (с $21,3 \pm 2,7$ мкЕд/мл до $6,7 \pm 0,9$ [$p=0,001$]) и стимулированного на 120-й минуте ГТТ (с $89,8 \pm 8,1$ мкЕд/мл до $26,5 \pm 3,5$ [$p=0,001$]). На фоне лечения метформином значимого изменения уровня гликемии натощак и на 120-й мин. ГТТ не наблюдалось.

Соответственно показатель НОМА снизился с $4,37 \pm 1,28$ до $1,13 \pm 0,14$ баллов ($p=0,001$), а индекс Саго повысился с $0,22 \pm 0,05$ до $0,57 \pm 0,11$ ($p=0,01$), что свидетельствует об устранении инсулинорезистентности.

На этом фоне можно было ожидать и нормализации липидного обмена. Как известно, метформин оказывает гиполипидемическое действие как у больных СД2, так и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, имеющих ожирение или без него, дислипидемию и артериальную гипертензию [18]. Предполагается прямое действие метформина на липидный обмен, не связанное с влиянием на углеводный обмен. Возможно под действием метформина уменьшается активность ключевых ферментов синтеза холестерина — гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы и гидроксиметил-глутарил-КоА-синтазы. Дальнейшие результаты обследования и лечения представлены в табл. 2.

Собственные результаты подтвердили значимое снижение уровня холестерина с $5,3 \pm 0,3$ до $3,4 \pm 0,4$ ммоль/л ($p=0,001$) и уровня ТГ с $1,8 \pm 0,3$ до $0,9 \pm 0,25$ ммоль/л ($p=0,04$). Отмечена тенденция к нормализации уровня ЛПНП и ЛПВП.

Таким образом, применение метформина у больных с СПЯ и ИР приводит к нормализации чувствительности к инсулину (по-видимому, как за счёт снижения веса, так и за счёт прямого действия метформина на углеводный обмен), а также к нормализации липидного обмена.

Исходя из современной концепции патогенеза гонадотропных нарушений и овариальной гиперандрогении при СПЯ, устранение ИР должно привести к нормализации гонадотропной функции и снижению гиперандрогении. Наши данные подтвердили статистически

Таблица 2

Результаты лечения метформином женщин с СПЯ и инсулинорезистентностью (n = 30)

Исследуемые показатели	До лечения	Через 6 мес. лечения	p
ХОЛ, ммоль/л	$5,3 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,4$	0,001
ТГ, ммоль/л	$1,8 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,25$	0,04
ЛПНП, ммоль/л	$3,2 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,4$	н/д
ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,2$	н/д
ЛГ, Ед/л	$9,3 \pm 0,55$	$7,6 \pm 0,3$	0,04
ФСГ, Ед/л	$3,4 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,3$	н/д
ЛГ/ФСГ	$2,8 \pm 0,15$	$2,2 \pm 0,2$	0,04
Т, нмоль/л	$2,6 \pm 0,16$	$2,2 \pm 0,13$	0,054
Свободный Т	$12,9 \pm 1,25$	$6,4 \pm 0,8$	0,001
ГСПГ, нмоль/л	$20,1 \pm 2,6$	$34,4 \pm 2,7$	0,001
ДЭГА-С, нмоль/л	$3800,8 \pm 163,0$	$3682,0 \pm 152,5$	н/д
17-ОН-Р, нмоль/л	$4,8 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,7$	н/д
Пролактин, мЕд/л	$293,1 \pm 39,5$	$321,0 \pm 24,3$	н/д
Э ₂ , пмоль/л	$336,4 \pm 21,5$	$269,8 \pm 20,7$	0,045

значимое снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) (при этом уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) повысился недостоверно) и значимое снижение соотношения ЛГ/ФСГ — с $2,8 \pm 0,15$ до $2,2 \pm 0,2$ ($p=0,04$), что свидетельствует о нормализации гонадотропной функции в результате снижения ИР и ГИ (с одновременным снижением ИМТ).

Аналогичных изменений можно было ожидать и в отношении активных андрогенов — Т. Уровень Т в результате лечения метформином снизился, но это снижение было только близким к значимому ($p=0,054$), как и снижение уровня 17-ОН-Р ($p>0,06$).

Вместе с тем, терапия метформином привела к значимому снижению уровня ГСПГ ($p<0,001$). При этом расчётный показатель свободного Т, рассчитанный по формуле: уровень Т $\times$ 100/уровень ГСПГ, статистически значимо снизился с $12,9 \pm 1,25$ до $6,4 \pm 0,8$ ($p<0,001$). Следовательно, общим итогом терапии метформином является умеренное снижение уровня Т и значимое снижение показателя свободного Т. В то же время некоторые авторы [16, 17] связывают развитие гиперандрогении у женщин с СПЯ с инсулиноподобным фактором роста -1 (ИФР-1), так как обнаруживают корреляцию числа рецепторов к ИФР-1 с уровнем андростендиона, а не с уровнем инсулина.

Одновременно отмечено достоверное снижение исходно повышенного уровня Э₂.

Полученные нами данные совпадают с данными многих исследований [1, 11], хотя немалая часть авторов не обнаруживает значимой нормализации как показателей ИР, так и гонадотропной функции, а также нормализации уровня Т [4]. Неоднозначность получаемых данных может отражать полиморфизм собственно СПЯ, а также неоднородность его составляющих, в частности ИР, которая определяется множеством различных факторов. В добавление к яичниковой гиперандрогении около 40-60% женщин с СПЯ имеют признаки избытка надпочечниковых андрогенов, который определяется по высоким уровням (ДГЭА-S) [14].

К тому же механизм действия метформина пока раскрыт не полностью, не определена конкретно продолжительность его применения и связь ГИ с ГА. Во многих исследованиях [12] показано влияние ИР с ГИ на активность цитохрома P450c17, на ключевые ферменты андрогенного стероидогенеза — 17 α -гидроксилазу и 17,20-лиазу, по соотношению предшественник/конечный гормон. В то же время определение непосредственно активности P450c17 в первичных культурах фибробластов больных с СПЯ не выявило её повышения в сравнении с контрольной группой [19].

Итак, мы прошли определённый этап в изучении патогенеза СПЯ и влияния сенситайзеров действия инсулина на основные патогенетические звенья, однако остаются нерешённые вопросы, и работа должна быть продолжена.

Выводы

1. Инсулинорезистентность — ключевой патогенетический фактор больных как с избыточным, так и с нормальным весом.
2. Наличие избыточной массы тела у больных с синдромом поликистозных яичников потенцирует имеющуюся инсулинорезистентность.
3. Дислипидемия может быть использована как диагностический маркер с СПЯ.
4. Компенсаторная гиперинсулинемия при инсулинорезистентности у больных с СПЯ способствует повышению уровня общего тестостерона и снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны, что в свою очередь ведёт к повышению показателя свободного тестостерона.
5. Применение метформина у больных с СПЯ привело к нормализации уровня инсулина, расчётных показателей инсулинорезистентности, гиперандрогении, что клинически сопровождалось восстановлением овариального цикла у 80% пациенток, к восстановлению овуляции у 53% больных (из них с признаками гиполутеинизма у 30%).

Л и т е р а т у р а

1. Курмачева Н.А., Саяпин С.В., Киреев П.Ф., Крутцова О.В. и др. Опыт применения сиофора (метформина) у женщин с абдоминальным ожирением и бесплодием. // Пробл. репродукции — 2003. — Т. 9. — № 2. — С. 51-54.
2. Мамедов М.Н., Метельская В.В., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала. // Кардиология. — 2000. — № 2. — С. 83-89.
3. Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома. // РМЖ. — 2002. — Т. 10. — № 27 (171). — С. 1255-1257
4. Acbay O., Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? // Fertil. and Steril. — 1996. — v. 65. — p. 946-949.
5. Andersen P. et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. // Metabolism. — 1995. — v. 44. — p. 611-617.
6. Argaud D., Roth H., Wiemsperger N. et al. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. // Eur. J. Biochem. — 1993. — v. 213. — p. 1341-1348.
7. Barbieri R.L., Hornstein M.D. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism: cause and effect. // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 1988. — v. 17. — p. 685-697
8. Barbieri R.L., Makris A., Ryan K.J. Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of human ovarian stroma and theca. // Obstet. Gynecol. — 1984. — v. 64. — p.73-80.
9. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — v. 73. — p. 691 — 695.
10. Col V. New insights into insulin resistance pathophysiology: how it affects glucose and lipid metabolism. // Rev. Assoc. Belge technol. lab. — 2002. — v. 29. — No 1. — p. 9-19.
11. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C., Tsianateli T., Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. // European J. of Endocrinol. — 1998. — v. 138. — p. 269-274.
12. Dunaif A., Finegood D.T. —Cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in polycystic ovary syndrome. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — v.81. — p. 942-947.
13. Ehrmann D. A., Cavaghan M. K., Imperial J. et al. Effects of metformin on insulin secretion in polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. — 1995. — v. 72. — p. 489-512.
14. Ehrmann D.A., Barnes R.B., Rosenfield R.L. Polycystic ovary syndrome as form functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. // Endocrine Reviews. — 1995. — v. 16. — p. 322-353.
15. Fischer-Y., Thomas-J., Rosen-P., Kammermeier-H. Action of Metformin on Glucose-Transport and Glucose-Transporter Glut 1 Glut 4 in Heart-Muscle Cells from Healthy and Diabetic Rats. // Endocrinology. — 1995. — v. 136. — Iss 2. — p. 412-420.
16. Gdansk E., Diamant Y.Z., Silbergeld A., Kaplan B., Eshet R. //Clin. Endocrinol. — 1997. — v. 47, № 2. — p. 185-190.
17. Klinger B., Anin S., Silbergeld A., Eshet R., Laron Z. Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in female patients with Laron syndrome. // Clin. Endocrinol.-1998. — v. 48. — №1. — p.81-87.
18. Landin K, Tengborn L, Smith U. Metformin and metoprolol CR treatment in nonobese men. // J. Intern. Med. — 1994 Apr. — v. 235. — p. 335-341.
19. Martens J.W.M., Geller D.H., Arlt W., Auchus R.J., Ossowska V.S., Rodrigues H., Dunaif F., Miller W.L.. Enzymatic Activities of P450c17 Stably Expressed in Fibroblasts from Patients with the Polycystic Ovary Syndrome. // J. Clin. Endocrinol. and Metab. — 2000 November — v. 85 — No 11 — p. 4338-4352.