

Применение метформина при синдроме поликистозных яичников

Е.А. Карпова, Е.Н. Андреева

Отдел репродукции, отделение эндокринной гинекологии и маммологии
Отделение стационарозамещающих технологий ГУ ЭНЦ РАМН, Москва

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – полиморфное заболевание с чрезвычайно вариабельной клинической картиной, что затрудняет диагностику данного заболевания. С современных позиций основополагающими клиническими проявлениями СПЯ являются состояние хронической олиго- и/или ановуляции (по данным динамического ультразвукового исследования органов малого таза, данным функциональной диагностики), клинические или биохимические признаки гиперандрогении (гормональные исследования) и поликистозные изменения в яичниках (по результатам ультразвукографии органов малого таза), однако все большая роль уделяется гиперинсулинемической инсулинорезистентности (ИР).

Исследования последних двух десятилетий обнаружили закономерную связь ИР с СПЯ и позволили принципиально по-новому объяснить некоторые вопросы патогенеза СПЯ. В начале 1980-х гг. R.L. Barbieri [7, 8] впервые связал патогенез синдрома с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ) и её тяжёлыми последствиями. Было выяснено, что СПЯ является составной частью сложного метаболического синдрома, предрасполагающего к формированию серьезных поздних осложнений. Такие осложнения метаболического синдрома, как сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия и ишемическая болезнь сердца с семикратно повышенным риском развития инфаркта миокарда, существенно чаще встречаются у женщин с СПЯ, по сравнению с популяцией женщин без этого синдрома [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 сахарного диабета является выявление ГИ при отсутствии явных и скрытых признаков гипогликемии [5].

Для оценки ИР разработан ряд методов, среди которых «золотым стандартом» является метод эугликемического гиперинсулинемического клэмп-а. И хотя он позволяет наиболее точно определять уровень ИР, рутинное применение этого метода в клинике проблематично из-за его тяжести и инва-

зивности требующейся процедуры. Поэтому были разработаны другие методы тестирования, один из которых – метод HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) – основан на математическом моделировании гомеостаза глюкозы [3, 10]. D.R. Matthews (1985) изучил корреляционную зависимость между клэмп-методом и HOMA-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 (1991), достаточно достоверным критерием наличия ИР становится снижение отношения концентрации глюкозы крови натощак (ммоль/л) к уровню иммуно-реактивного инсулина (ИРИ) натощак (в мкЕд/мл) ниже 0,33 [9].

В настоящее время известно много индексов, позволяющих оценить чувствительность к инсулину и функцию β -клеток с точностью, почти соответствующей результатам, полученным с помощью техники «клэмп-а», 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 с ИР препарат метформин из группы бигуанидов.

Материалы и методы исследования

В отделении эндокринной гинекологии ГУ ЭНЦ РАМН были обследованы и пролечены 70 больных репродуктивного возраста с СПЯ (табл. 1).

Все женщины прошли полное клиническое обследование в отделении эндокринной гинекологии ЭНЦ РАМН. Диагноз СПЯ ставился на основании критериев Всемирного консенсуса Европейского общества репродукции человека и эмбриологии и Американского общества репродуктивной медицины (Роттердам, Нидерланды, 2003).

Дефиниция СПЯ определяется наличием состояния хронической ановуляции и гиперандрогении овариального генеза. Уточнение и верификация диагноза СПЯ проводилась 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, при этом ИМТ от 18,5 до 24,9 соответствовал нормальной массе тела, ИМТ от 25 до 29,9 – избыточной массе тела, ИМТ от 30 и более – ожирению. Определяли окружность талии (ОТ) и бёдер (ОБ). Соотношение ОТ/ОБ от 0,80 и выше 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, таким как

Таблица 1. Возрастные характеристики и ИМТ в группе обследуемых женщин (n = 70)

Возрастные группы, лет	Процент от общего числа	Средний возраст	ИМТ
18–25	59,6	21,8 ± 2,5	25,2 ± 6,1
26–30	30,9	28,1 ± 1,3	31,2 ± 8,9
старше 30	9,5	33,8 ± 1,8	32,2 ± 6,5
Группу контроля составили 40 здоровых женщин в возрасте от 22 до 32 лет (средний возраст 24,8 ± 3,6 года).			

Таблица 2. Динамика показателей углеводного обмена при лечении метформином женщин с СПЯ и выявленной ИР (n = 70)

Исследуемые показатели	До лечения	После 6 месяцев лечения	p
Средний возраст	24,3 ± 4,9	—	—
ИМТ	27,7 ± 1,3	24,2 ± 0,9	0,04
ОТ/ОБ	0,82 ± 0,12	0,72 ± 0,13	н/д
ГЛК – 0' (ммоль/л)	4,7 ± 0,6	3,8 ± 0,5	н/д
ГЛК – 120' (ммоль/л)	6,7 ± 0,8	5,6 ± 0,6	н/д
ИРИ – 0' (мкЕд/мл)	21,3 ± 2,7	6,7 ± 0,9	0,001
ИРИ – 120' (мкЕд/мл)	89,8 ± 8,1	26,5 ± 3,5	0,001
НОМА	4,37 ± 1,28	1,13 ± 0,14	0,001
Caro	0,22 ± 0,05	0,57 ± 0,11	0,01

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 преовуляторного фолликула диаметром 2,4 мм; после овуляции: исчезновение определявшегося ранее фолликула, появление уровня жидкости в позадиматочном пространстве в виде эхонегативной полоски).

Уровень гипотизарных и стероидных гормонов в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартизированных ВОЗ систем в лаборатории гормонального анализа ЭНЦ РАМН. В лаборатории клинической биохимии ЭНЦ РАМН проведена оценка липидного спектра крови.

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

Всем пациенткам был проведен стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ГТТ) с определением базальных уровней глюкозы (Глк) и ИРИ в плазме венозной крови. Кроме того, оценка состояния углеводного обмена проводилась с помощью расчётных показателей:

- индекса Caro – уровень Глк плазмы натощак (ммоль/л) / уровень ИРИ плазмы натощак (мкЕд/мл). Показатели до 0,33 включительно указывают на наличие ИР;
- НОМА-R в баллах, модели гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) – уровень ИРИ плазмы натощак (мкЕд/мл) × уровень Глк плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5.

Для медикаментозного лечения больных с СПЯ использовали метформин 500 мг.

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

определяли среднюю арифметическую (M) и стандартную ошибку среднего (m). Показатель достоверности был рассчитан с использованием парного критерия Стьюдента. Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности p менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Семьдесят больных с СПЯ и ИР в возрасте $24,3 \pm 4,9$ лет получали метформин в дозе 1500 мг в сутки в течение 6 месяцев. Препарат принимали по нарастающей схеме: 1-я неделя – 500 мг, 2-я неделя – 1000 мг, с 3-й недели – 1500 мг в сутки в течение 6 месяцев, по истечении которых проводилось повторное обследование.

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

Согласно современной концепции патогенеза СПЯ, хотя бы у определенной 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. Уменьшение 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.

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 т. ч. β -субъединицы [9]. Параллельно с этим 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 [16]. Выявлено увеличение мобилизации GLUT-4 к плазматической мембране из внутриклеточного депо в плазматическую мембрану. Усиле-

Информация о препарате

СИОФОР® («Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп», Германия)

Метформина гидрохлорид

Таблетки 500 мг; таблетки 850 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Сахароснижающее средство из группы бигуанидов.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый), особенно в сочетании с ожирением при неэффективности диетотерапии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Метформин – это бигуанид, обладающий сахароснижающим действием и обеспечивающий снижение как базальной, так и постприандиальной (после приема пищи) концентрации сахара в крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не приводит к гипогликемии.

Действие метформина основывается на следующих механизмах: снижение выработки глюкозы в печени из-за угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза; повышение чувствительности мышц к инсулину и, следовательно, улучшение поглощения глюкозы на периферии и

ее утилизации; угнетение всасывания глюкозы в кишечнике.

У человека метформин обладает, независимо от его влияния на уровень сахара в крови, благоприятным действием на жировой обмен, приводит к снижению общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Начиная с суточной дозы 1–2 таблетки Сиофор® 500 или 1 таблетки Сиофор® 850 (что соответствует 0,5–1 г или 0,85 г метформина гидрохлорида), затем ее увеличивают с интервалами в несколько дней (Сиофор® 500) или от нескольких дней до двух недель (Сиофор® 850) до обычной или более высокой суточной дозы – 3–6 таблеток Сиофор® 500 или 2–3 таблетки Сиофор® 850.

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 3. Результаты лечения метформином женщин с СПЯ и инсулинорезистентностью (n = 70)

Исследуемые показатели	До лечения	После 6 месяцев лечения	p
ХОЛ, ммоль/л	5,3 ± 0,3	3,4 ± 0,4	0,001
ТГ, ммоль/л	1,8 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,04
ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 0,2	2,8 ± 0,4	н/д
ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,2	н/д
ЛГ, Ед/л	9,3 ± 0,55	7,6 ± 0,3	0,04
ФСГ, Ед/л	3,4 ± 0,3	3,6 ± 0,3	н/д
ЛГ/ФСГ	2,8 ± 0,15	2,2 ± 0,2	0,04
Т, нмоль/л	2,6 ± 0,16	2,2 ± 0,13	0,054
Т свободный	12,9±1,25	6,4±0,8	0,001
ГСПГ, нмоль/л	20,1 ± 2,6	34,4 ± 2,7	0,001
ДЭГА-С, нмоль/л	3800,8 ± 163,0	3682,0 ± 152,5	н/д
17-ОН-Р, нмоль/л	4,8 ± 0,6	3,2 ± 0,7	н/д
Пролактин, мЕд/л	293,1 ± 39,5	321,0 ± 24,3	н/д
Э2, пмоль/л	336,4 ± 21,5	269,8 ± 20,7	0,045

ние 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 СПЯ в трёх независимых исследованиях. Результаты первого исследования были доложены Velasquez с соавт. (1994). Неконтролируемое исследование было проведено на 26 женщинах с СПЯ, которые получали метформин в течение 8 недель. Было показано, что проведенное лечение не только привело к снижению уровня циркулирующего инсулина, но было также ассоциировано со снижением уровня сывороточного ЛГ. Кроме того, у 7 женщин в процессе исследования возобновились регулярные менструации, а у 3 наступила беременность. В целом улучшение репродуктивной функции удалось достичь у 38 % женщин.

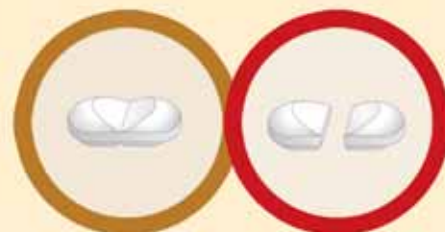
К настоящему времени уже были опубликованы итоги нескольких исследований с использованием метформина с неоднозначными результатами. Самым тщательным было исследование D.A. Ehrmann и соавт. [13], который не обнаружил снижения гиперинсулинемии и гиперандрогении после трёх месяцев терапии метформином. Другие исследователи, Nestler с соавт. (1996), опубликовали данные о том, что лечение метформином привело к снижению уровня инсулина натощак и стимулированного глюкозой, а также уровня ЛГ и тестостерона. Никакие из этих изменений не были зарегистрированы в группе, получавшей плацебо.

Наши собственные результаты лечения 70 больных с СПЯ и ИР показали, что в результате проведенной терапии метформином по 1500 мг в сутки в течение 6 месяцев 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 Сиофором значимого изменения уровня гликемии натощак и на 120-й минуте ГТТ не наблюдалось. Соответственно показатель НОМА снизился с $4,37 \pm 1,28$ баллов до $1,13 \pm 0,14$ ($p = 0,001$), а индекс Caro повысился с

МЕТФОРМИН
Сиофор® 1000

**ПРОСТОЕ ДЕЛЕНИЕ
ТАБЛЕТКИ!**



**Снижение кардиоваскулярного
риска у пациентов с нарушениями
углеводного обмена**



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

0,22 ± 0,05 до 0,57 ± 0,11 ($p = 0,01$), что свидетельствует об устранении ИР.

На этом фоне можно было ожидать и нормализации липидного обмена. Как известно, метформин оказывает гиполипидемическое действие как у больных СД 2, так и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, с ожирением или без него, имеющих дислипидемию и артериальную гипертензию [19]. 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. 3.

Собственные результаты подтвердили значимое снижение уровня холестерина с $5,3 \pm 0,3$ ммоль/л до $3,4 \pm 0,4$ ($p = 0,001$) и уровня ТГ с $1,8 \pm 0,3$ ммоль/л до $0,9 \pm 0,25$ ($p = 0,04$). 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. Собственные данные действительно подтвердили статистически значимое снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) (при этом уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) повысился недостоверно), 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 действительно снизился, но это снижение было только близким к значимому ($p = 0,054$), так же 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 × 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 следует отметить, что развитие гиперандрогении у женщин с СПЯ некоторые авторы [17, 18] связывают 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 обнаруживают 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, полностью не раскрыта 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 в сравнении с контрольной группой не выявило её повышения [20].

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.

Литература

1. Курмачева Н.А., Саяпин С.В., Киреев Р.Ф., Крутцова О.В. и др. Опыт применения Сиофора (метформина) у женщин с абдоминальным ожирением и бесплодием // Проблемы 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 // ПМЖ. 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. № 1. P. 9–19.
11. Diamanti-Kandaraki 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. β -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. 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.
16. 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.
17. Gdansk E., Diamant Y.Z., Silbergeld A., Kaplan B., Eshet R. // Clin. Endocrinol. 1997. V. 47. № 2. P. 185–190.
18. 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.
19. Landin K., Tengborn L., Smith U. Metformin and metoprolol CR treatment in nonobese men // J. Intern. Med. 1994. Apr. V. 235. P. 335–341.
20. 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. № 11. P. 4338–4352.