



Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром: возможные пути коррекции метаболических нарушений

Долгих Ю. А., Булгакова С. В., Шаронова Л. А., Тренева Е. В., Косарева О. В., Курмаев Д. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Долгих Ю. А., Булгакова С. В., Шаронова Л. А., Тренева Е. В., Косарева О. В., Курмаев Д. П. Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром: возможные пути коррекции метаболических нарушений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 5–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-5-14

✉ Для переписки:

Булгакова

Светлана

Викторовна

osteoporosis63@

gmail.com

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — распространенное эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста. Распространенность этой патологии составляет примерно 15–20%. СПКЯ характеризуется гиперандрогенией, гирсутизмом, нарушениями менструального цикла и поликистозом яичников. Более половины пациенток с СПКЯ имеют метаболический синдром, основным компонентом которого является висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, играющие важную роль в патофизиологии СПКЯ. Резистентность к инсулину является маркером кардиометаболического риска и может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и нарушениям углеводного обмена вплоть до возникновения сахарного диабета 2 типа (СД2). Поэтому при лечении пациенток с СПКЯ важным аспектом является воздействие на чувствительность к инсулину и массу тела. Данный обзор посвящен различным группам препаратов, которые потенциально могут оказывать положительное влияние на метаболические нарушения при СПКЯ. Среди них метформин, препараты с инкретиновым эффектом, а также препараты для снижения веса. Учитывая сходство метаболических и патологических особенностей СПКЯ и СД2, а также разнообразие терапевтических возможностей, существует потенциал для расширения стратегии лечения метаболических нарушений при СПКЯ за счет, в том числе, и противодиабетических препаратов, что, однако, требует дальнейшего изучения. Стоит отметить, что хирургическое лечение ожирения также оказывает благоприятный эффект и способствует нормализации менструального цикла и нормализации гормонально-метаболического профиля у пациенток с СПКЯ и выраженным ожирением.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, орлистат, мио-инозитол, статины, бариатрическая хирургия

EDN: FHKQWQ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-5-14>

Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome: possible ways to correct metabolic disorders

Yu. A. Dolgikh, S. V. Bulgakova, L. A. Sharonova, E. V. Treneva, O. V. Kosareva, D. P. Kurmaev

Samara State Medical University, (89 Chapayevskaya street, Samara, 443099, Russia)

For citation: Yuliya A. Dolgikh, Svetlana V. Bulgakova, Lyudmila A. Sharonova, Ekaterina V. Treneva, Olga V. Kosareva, Dmitry P. Kurmaev. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome: possible ways to correct metabolic disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 5–14. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-5-14

✉ *Corresponding author:*

Yuliya A. Dolgikh
osteoporosis63@gmail.com

Yuliya A. Dolgikh, PhD, Assistant at the Department of Endocrinology and Geriatrics; *ORCID: 0000-0001-6678-6411*

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, the associate professor, Head of department of endocrinology and geriatrics; *ORCID: 0000-0003-0027-1786*

Lyudmila A. Sharonova, PhD (Medicine), assistant of professor of department of endocrinology and geriatrics; *ORCID: 0000-0001-8827-4919*

Ekaterina V. Treneva, MD, PhD (Medicine), assistant of professor of department of endocrinology and geriatrics; *ORCID: 0000-0003-0097-7252*

Olga V. Kosareva, PhD (Medicine), assistant of professor of department of endocrinology and geriatrics; *ORCID: 0000-0002-5754-1057*

Dmitry P. Kurmaev, PhD, assistant of department of endocrinology and geriatrics; *ORCID: 0000-0003-4114-5233*

Summary

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease in women of reproductive age. The prevalence of this pathology is approximately 15–20%. PCOS is characterized by hyperandrogenism, hirsutism, menstrual irregularities, and polycystic ovaries. More than half of patients with PCOS have a metabolic syndrome, the main component of which is visceral obesity and insulin resistance, which play an important role in the pathophysiology of PCOS. Insulin resistance is a marker of cardiometabolic risk and can lead to cardiovascular disease and carbohydrate metabolism disorders up to type 2 diabetes mellitus (DM2). Therefore, in the treatment of patients with PCOS, an important aspect is the impact on insulin sensitivity and body weight. This review focuses on various groups of drugs that can potentially have a positive effect on metabolic disorders in PCOS. Among them are metformin, drugs with an incretin effect, as well as drugs for weight loss. Given the similarity of the metabolic and pathological features of PCOS and DM2, as well as the diversity of therapeutic options, there is a potential for expanding the strategy for the treatment of metabolic disorders in PCOS, including through antidiabetic drugs, which, however, requires further study. It should be noted that surgical treatment of obesity also has a beneficial effect and contributes to the normalization of the menstrual cycle and the normalization of the hormonal and metabolic profile in patients with PCOS and severe obesity.

Key words: polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, metformin, glucagon-like peptide-1 agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, orlistat, myo-inositol, statins, bariatric surgery

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — сложное эндокринное заболевание, наблюдающееся у женщин репродуктивного возраста. Распространенность этой патологии составляет примерно 15–20% [1]. СПКЯ характеризуется гиперандрогенией, гирсутизмом, нарушениями менструального цикла и поликистозом яичников [2]. Женщины с СПКЯ имеют более высокую распространенность нарушений толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину, которые являются факторами развития сахарного диабета 2 типа (СД2) [3], а также имеют более высокий риск метаболических нарушений и тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с женщинами без СПКЯ [4]. Почти

у 50% женщин с СПКЯ развивается явный метаболический синдром (МС) [5]. МС — это симптомокомплекс, включающий дислипидемию, центральное (висцеральное, или абдоминальное) ожирение, артериальную гипертензию (АГ) и нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или СД2) [6]. Распространенность МС у женщин с СПКЯ значительно выше по сравнению с общей популяцией и составляет около 40–50% [7]. Наличие МС увеличивает риски ССЗ, поэтому всем пациенткам с СПКЯ необходимо проводить обследование с целью выявления компонентов МС: измерение роста и веса с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии, артериального давления,

определение показателей липидного обмена (общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов), глюкозы крови.

В настоящее время для установки диагноза МС необходим 1 основной критерий — висцеральное ожирение (ОТ у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см) и 2 дополнительных [6]:

- уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение антигипертензивными препаратами;
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ЛПНП > 3,0 ммоль/л;
- нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, или нарушение гликемии натощак, или СД 2 типа).

Ключевым звеном нарушений, наблюдающихся при МС, является инсулинорезистентность.

Немедикаментозные методы коррекции метаболических нарушений при СПКЯ.

Изменения образа жизни, включающие диету и физическую активность, являются терапией первой линии

Снижение массы тела может быть достигнуто с помощью изменения образа жизни, включающего диету и физическую активность, которые настоятельно рекомендуются, особенно для лиц с предиабетом, поскольку это может отсрочить начало СД2 [10, 11]. В недавнем международном научно-обоснованном руководстве по оценке и лечению СПКЯ подчеркивается важность физической активности и диеты для лечения симптомов, связанных с СПКЯ, и для предотвращения его метаболических осложнений [12]. Снижение веса приводит к уменьшению концентрации андрогенов, уровня инсулина, улучшению овуляторной функции, повышению фертильности и снижению общего риска ССЗ [2, 10, 13]. Учитывая сильную связь между ожирением, резистентностью к инсулину и проблемами обмена веществ, диета с низким потреблением углеводов может показаться привлекательным вариантом для снижения веса. Тем не менее, ни одна диета не оказалась лучше другой, хотя на сегодняшний день испытания были небольшими, ограниченными по продолжительности и неоднородными по своему дизайну. Небольшое исследование, включающее женщин с СПКЯ, которым была назначена кетогенная низкоуглеводная диета в течение 6 месяцев, показало значительное снижение веса, улучшение гормонального профиля и фертильности [14]. Систематический обзор показал, что диеты с низким содержанием углеводов улучшают гормональный профиль, снижают уровень инсулина и помогают возобновить овуляцию у женщин с СПКЯ [15]. Тем не менее, другие данные показали, что очень умеренное снижение потребления углеводов с 55% до 41% от общей энергии также приводит к благоприятным метаболическим эффектам и снижению жировой массы у женщин с СПКЯ [16, 17]. Обследование 14 женщин с СПКЯ,

Избыточное отложение висцерального жира, сопровождающееся резистентностью к инсулину, связано с более тяжелым течением СПКЯ и играет ключевую роль в высокой продукции андрогенов и снижении уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [8]. Учитывая связь между висцеральным ожирением, резистентностью к инсулину и повышенными кардиометаболическими факторами риска, снижение массы тела является приоритетом у женщин с СПКЯ.

Терапевтический подход, направленный на контроль веса, является краеугольным камнем в лечении СПКЯ, поскольку эффективное снижение веса является положительным предиктором долгосрочной профилактики кардиометаболических нарушений при СПКЯ [9]. Однако, лечение ожирения у женщин с СПКЯ остается сложной задачей. Для этого применяют как немедикаментозные, так и медикаментозные методы.

получавших средиземноморскую диету в течение 12 недель, также показало значительное снижение уровня инсулина в сыворотке, уровня глюкозы в крови и среднюю потерю веса на 9,4 кг [18]. В недавнем метаанализе оценивалось влияние различных диетических рекомендаций на метаболические и репродуктивные исходы у женщин с СПКЯ, которые показали более значительную потерю веса при употреблении мононенасыщенных жиров. При этом на фоне диеты с низким содержанием углеводов отмечалось более существенное снижение резистентности к инсулину, улучшение липидного профиля и более значимое улучшение менструальной функции. Тем не менее, стоит отметить, что снижение веса улучшило проявление СПКЯ в большинстве исследований независимо от состава рациона [19]. В связи с этим авторы делают вывод, что всем женщинам с СПКЯ и ожирением следует стремиться к снижению веса путем снижения потребления калорий при условии адекватного питания и выбора здоровой пищи, независимо от состава рациона [19]. Физическая активность обычно выступает в качестве дополнения к диетическим рекомендациям при лечении СПКЯ. В систематическом обзоре, посвященном оценке влияния физической активности при СПКЯ, показано, что регулярные аэробные упражнения умеренной интенсивности в течение короткого периода времени значительно улучшали регулярность менструального цикла и овуляцию, а также способствовали снижению веса и резистентности к инсулину у молодых женщин и женщин с ожирением с СПКЯ [20].

Таким образом, уменьшение калорийности пищи, умеренное снижение потребления углеводов в сочетании с физической нагрузкой способствует улучшению состояния пациенток с СПКЯ: снижению инсулинорезистентности и уменьшению выраженности репродуктивных нарушений.

Медикаментозная терапия

К сожалению, изменение образа жизни не всегда приводит к ожидаемому снижению массы тела и, следовательно, инсулинорезистентности по разным причинам, в том числе из-за низкой приверженности пациенток к рекомендациям по коррекции питания и физической активности.

Тем не менее, улучшение чувствительности к инсулину при СПКЯ является важной задачей, так как гиперинсулинемия и резистентность к инсулину, наблюдаемые при абдоминальном ожирении, способствуют повышению уровня андрогенов у таких пациенток [21]. Инсулин помогает контролировать

функцию яичников, которые чувствительны к высоким уровням инсулина [2]. Тека-клетки продуцируют высокий уровень андрогенов в ответ на избыток инсулина, что, в свою очередь, способствует остановке созревания фолликулов и предрасполагает к формированию поликистозных яичников [22]. Помимо своей ключевой роли в патологии СПКЯ, инсулинорезистентность является предрасполагающим фактором к СД2 и ССЗ. Поэтому при неэффективности немедикаментозных методов лечения необходима медикаментозная коррекция инсулинорезистентности.

Метформин

Метформин уже давно используется для лечения СД2 и является одним из часто используемых при лечении СПКЯ препаратов [23]. Механизм действия метформина заключается в ингибировании образования глюкозы в печени, увеличении поглощения глюкозы и повышении чувствительности к инсулину в периферических тканях.

Кроме уменьшения инсулинорезистентности, данный препарат оказывает влияние и на гиперандрогению. В исследовании, сравнивающем метформин и изменение образа жизни у женщин с СПКЯ, показано, что в обеих группах наблюдалось значительное снижение ИМТ. Однако снижение уровня андрогенов наблюдалось только в группе метформина [24]. Также есть данные о том, что применение метформина у женщин ожирением и СПКЯ приводит к значительному снижению ИМТ независимо от изменения образа жизни [25]. Кроме того, метформин может улучшать показатели липидного обмена либо путем прямого влияния на метаболизм свободных жирных кислот в печени, либо косвенно, уменьшая гиперинсулинемию [26]. Во многих исследованиях сообщалось, что метформин оказывает значительное влияние на дислипидемию [27, 28].

Так как женщины с СПКЯ подвержены повышенному риску развития предиабета или СД2, то профилактика этих состояний имеет важное значение при лечении таких пациенток. Отмечено, что применение метформина приводит к снижению риска развития СД2 у женщин с СПКЯ. Хотя в исследовании W. C. Knowler et al. (2002) было показано, что коррекция образа жизни была более эффективной и снизила заболеваемость СД2 на 58%, в то время как метформин — на 31% по сравнению с плацебо [29].

Женщинам с СПКЯ метформин обычно назначают в начальной дозе 500 мг в сутки, при хорошей переносимости дозу титруют до 1000–1500 мг в сутки [30]. Среди побочных эффектов метформина следует отметить тошноту, рвоту, диарею и вздутие живота [31], имеются также данные о развитии дефицита витамина В12 при длительном применении метформина [32, 33, 34]. Тяжесть побочных эффектов может быть уменьшена путем титрования дозы, а также возможен перевод пациенток на метформин пролонгированного действия, который обычно лучше переносится.

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1).

Инкретины, в том числе глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), являются глюкозозависимыми стимуляторами высвобождения инсулина, особенно после приема пищи [35]. Нарушение действия инкретинов часто встречается при инсулинорезистентности, особенно при СД2. В одном из исследований сообщалось о более низком уровне инкретинов также и у пациенток с СПКЯ [36].

ГПП-1 может косвенно улучшать чувствительность к инсулину за счет снижения веса. В недавнем исследовании Yaribeugi H. et al. (2019) предположили, что инкретины также повышают чувствительность к инсулину, действуя на различные молекулярные пути, включая воспаление, окислительный стресс, метаболизм липидов, экспрессию/трансляцию GLUT-4, функцию β -клеток, эндоплазматический ретикулум и сигнальные пути инсулина [37]. Также препараты этого класса снижают риски ССЗ, что было продемонстрировано для лираглутида в исследовании LEADER [38]. Из группы аГПП-1 для

лечения ожирения наиболее широко используется лираглутид. В одном из исследований изучалось влияние лираглутида на потерю веса у пациенток с ожирением и СПКЯ. В результате были получены многообещающие результаты. В данном исследовании 84 женщины с ожирением и СПКЯ получали ежедневные подкожные инъекции лираглутида (начальная доза 0,6 мг с ежедневным увеличением до 1,2 мг, а затем до 1,8 мг в день при переносимости) в течение 4 недель с последующим наблюдением в течение более 27 недель. Было показано значительное снижение веса и ИМТ у данных пациенток [39]. Недавний систематический обзор и метаанализ, приведенный Y. Han et al. (2019), в которых сравнивалась эффективность агонистов ГПП-1 и метформина у женщин с СПКЯ, показали значительное улучшение чувствительности к инсулину, снижение ИМТ и окружности талии при применении лираглутида а по сравнению с метформином [40]. В других аналогичных исследованиях сообщалось о положительных результатах как в отношении снижения веса,

так и в отношении снижения уровня тестостерона, хотя при этом не наблюдалось значительного влияния на уровень инсулина и инсулинорезистентность у женщин с СПКЯ, получавших аГПП-1 [41, 42]. Другое исследование, в котором изучалось влияние лираглутида (1,8 мг) на качество жизни и депрессию у пациентов с ожирением, страдающих СПКЯ,

показало значительное снижение веса, что значительно улучшило их качество жизни [43]. Однако, при всех преимуществах данной группы препаратов есть несколько факторов, препятствующих их использованию. Это высокая цена, необходимость делать инъекции и низкая доступность препаратов.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)

иДПП-4, также известные как глиптины, относятся к пероральным сахароснижающим препаратам для лечения СД2. Их обычно используют в качестве терапии второй или третьей линии после метформина. Они действуют путем ингибирования ДПП-4 – фермента, который разрушает инкретины [44], благодаря этому пролонгируется их эффект и происходит глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. В настоящий момент проводятся исследования эффектов иДПП-4 при других патологиях. Так, в пилотном рандомизированном исследовании, в котором изучали препарат ситаглиптин как потенциальный

вариант лечения пациенток с СПКЯ и непереносимостью метформина, было показано, что ситаглиптин улучшал функцию β -клеток и чувствительность к инсулину [45]. Также в исследовании на животных ситаглиптин снижал уровень глюкозы в крови натощак, снижал уровень андрогенов и уменьшал фиброз яичников у крыс с СПКЯ [46]. Однако, требуются дополнительные исследования в этом направлении для формирования четких рекомендаций. Таким образом, в перспективе иДПП-4 могут быть эффективны в лечении СПКЯ, особенно пациенткам в сочетании СД2.

Мио-инозитол

Инозитол (инозит, витамин В8) был открыт в 1848 г. немецким химиком Юстусом фон Либих, выделившего инозитол из проростков пшеницы. Инозитол содержится во многих продуктах питания в форме фитиновой кислоты или ее солей (фитатов). Однако фитиновая кислота плохо усваивается в желудочно-кишечном тракте [47]. Существует 9 изомеров инозитола. Максимальную метаболическую активность имеют 2 из них — мио-инозитол и D-хироинозитол. Они образуются после эпимеризации гидроксильных групп инозитола [48]. Наиболее изученным на данный момент является мио-инозитол. Мио-инозитол участвует во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования рецепторов инсулина, репродуктивных гормонов, факторов роста, катехоламинов и других. Он является важным синергистом фолатов, других витаминов (В5, РР) и минералов (кальций, магний), а также участвует в экспрессии переносчиков глюкозы и поглощении глюкозы клетками [48]. Есть данные о нарушении синтеза и метаболизма инозитола при диабете как 1-го, так и 2-го типов [49]. Поэтому мио-инозитол все чаще используется в качестве пищевой добавки при лечении различных заболеваний, включая СД2, гестационный диабет и СПКЯ [50].

Прием мио-инозитола показал положительное влияние на овуляцию и исход вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с бесплодием и СПКЯ. Мио-инозитол способен улучшать фолликулогенез и качество эмбрионов, а также увеличивать выход зрелых ооцитов после стимуляции яичников для ВРТ у женщин с СПКЯ [51]. Систематический обзор, в котором оценивалось влияние данного вещества на женщин с СПКЯ, также продемонстрировал, что добавки мио-инозитола приводят к улучшению гормональных и репродуктивных нарушений у таких пациенток. Кроме того, он усиливал развитие фолликулов и созревание ооцитов [52]. В одном из обзоров было оценено влияние мио-инозитола на метаболический и гормональный

профиль пациенток с СПКЯ. Был проведен анализ 21 исследования, где суточная доза данного препарата варьировала от 500 до 1500 мг [53]. В результате было показано, что у всех пациенток с СПКЯ назначение мио-инозитола сопровождалось нормализацией гормонального профиля: соотношений лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ/ФСГ) и соотношения глюкозы/инсулина, уровня тестостерона, андростендиона и инсулина, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). Также отмечено положительное влияние на липидный профиль: отмечено снижение концентрации общего холестерина и повышение содержания ЛПВП. Наблюдалось также уменьшение ИМТ, регуляция менструального цикла, повышение частоты наступления беременности [53].

Еще одной проблемой пациенток с СПКЯ является риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Ретроспективное исследование сообщило о значительно более низком риске ГСД у женщин с СПКЯ, получавших мио-инозитол, по сравнению с контрольной группой, не получавшей данные добавки [54]. Позже, в обзоре данных семи рандомизированных клинических исследований было показано, что антенатальное добавление мио-инозитола в пищу во время беременности может снизить не только частоту ГСД, но и риск повышения артериального давления во время беременности, а также частоту преждевременных родов. Хотя при этом не было снижения риска рождения крупного ребенка [55].

Мио-инозитол может применяться в комбинации с фолиевой кислотой. В работе E. Papaleo et al. (2007) суточной прием 4000 мг мио-инозитола в сочетании с фолиевой кислотой в течение 6 месяцев приводил к восстановлению овуляции у 72% женщин с СПКЯ, а беременность наступила у 40% пациенток [56]. В настоящее время имеются добавки, содержащие одновременно мио-инозитол в дозе 1000 мг и фолиевую кислоту в дозе 100 мг. Рекомендуемая

доза мио-инозитола составляет от 1 г до 4 г в сутки. Как правило, такие добавки хорошо переносятся. Поэтому мио-инозитол при лечении СПКЯ может

применяться как в качестве дополнительной терапии, так и как альтернатива метформину при его непереносимости.

Статины

Дислипидемия, выражающаяся в повышении уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижении уровня ЛПВП, распространена у женщин с СПКЯ и является важным предиктором сердечно-сосудистого риска [57]. В связи с этим таким пациентам может необходима коррекция нарушений липидного профиля.

Появляется все больше доказательств того, что статины также могут быть полезны при лечении СПКЯ [58]. Помимо нормализации липидного обмена, прием статинов оказывает положительное влияние и на другие метаболические и гормональные показатели у женщин с СПКЯ. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании аторвастатин значительно снижал резистентность

к инсулину, маркеры воспаления и гиперандрогению у пациенток с СПКЯ по сравнению с плацебо [59]. Когда обе группы аторвастатина и плацебо получали метформин еще в течение 12 недель, предварительное лечение аторвастатином до назначения метформина у женщин с СПКЯ продемонстрировало значительные улучшения таких показателей, как индекс НОМА-IR, индекс свободных андрогенов, общий тестостерон и ГСПГ. Это позволяет предположить, что аторвастатин усиливает эффект метформина у пациенток с СПКЯ [60]. Кроме того, аторвастатин значительно снижал уровни андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-S) в этой когорте женщин с СПКЯ [61], что также является положительным эффектом.

Препараты для снижения массы тела

Так как снижение массы тела способствует улучшению гормонально-метаболических показателей при

СПКЯ, то применение препаратов для снижения веса является актуальным и оправданным.

Орлистат

Данный препарат является одним из часто применяемых для снижения массы тела. Орлистат одновременно ингибирует желудочную и панкреатическую липазу. При этом снижается всасывание пищевых жиров, поступающих в пищу, за счет сведения к минимуму гидролиза триглицеридов [62]. В исследовании V. Jayagopal et al. (2005) сравнивалось влияние лечения орлистатом и метформином на биохимические и гормональные показатели у женщин с СПКЯ. При этом лечение орлистатом показало более значительное снижение веса и уровня андрогенов по сравнению с метформином [63]. В другом рандомизированном открытом параллельном исследовании сравнивали изменение инсулинорезистентности и ее биологическую вариабельность после лечения орлистатом, метформином и пиоглитазоном у лиц с ожирением с СПКЯ. По данным авторов орлистат более выраженно снижал как резистентность к инсулину, так и ее биологическую вариабельность по сравнению с метформином и пиоглитазоном [64]. В ходе исследования R.Kumar et al. (2014) женщин с СПКЯ, получавших орлистат, сравнивали с пациентками, принимавшими метформин и группой женщин с изменением образа жизни. Было отмечено

более выраженное улучшение липидного профиля, массы тела, ИМТ и окружности талии как у пациенток, получавших орлистат, так и пациенток на метформине по сравнению с группой изменения образа жизни. При этом авторы отмечают лучшую переносимость орлистата по сравнению с метформином [65]. Благодаря своему влиянию на снижение массы тела данный препарат также умеренно снижает артериальное давление и способствует профилактике СД2 у этой группы пациенток [66]. Однако орлистат в рекомендуемой дозе 120 мг до 3 раз в день во время еды, имеет побочные эффекты: жирный стул, диарею, боль в животе и метеоризм, что в ряде случаев требует отмены препарата. Для снижения риска возникновения побочных явлений пациентам необходимо придерживаться диеты с уменьшением количества жиров в питании. Кроме того, применение орлистата может вызвать дефицит жирорастворимых витаминов [67].

Таким образом, орлистат может быть рекомендован в качестве средства для лечения ожирения у пациенток с СПКЯ для более эффективного снижения массы тела, что будет способствовать у них улучшению гормонально-метаболических показателей.

Сибутрамин

Сибутрамин — это ингибитор обратного захвата моноаминов, который снижает поглощение нейротрансмиттеров, таких как серотонин, норадреналин и дофамин [68]. Следовательно, это увеличивает их доступность в синаптических щелях, что помогает снизить аппетит, повысить чувство сытости и привести к уменьшению количества потребляемой пищи [69]. В одном из исследований показано

более выраженное снижение веса после 6 месяцев лечения сибутрамином в суточной дозе 15 мг ($7,8 \pm 5,1$ кг) по сравнению с плацебо ($2,8 \pm 6,2$ кг) у женщин с СПКЯ [70]. Тем не менее, сибутрамин имеет ряд противопоказаний и серьезных побочных эффектов со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы (бессонница, головная боль, повышение артериального давления, тахикардия и другие),

что затрудняет частое его использование. Данный препарат должен применяться под тщательным

наблюдением врача и отменяться при появлении побочных эффектов.

Бариатрическая хирургия.

Бариатрическая хирургия существует уже несколько десятилетий. Наиболее часто используемыми вариантами являются рукавная гастрэктомия, шунтирование желудка по Ру и регулируемое бандажирование желудка [71]. Однако данные D. Hofsø et al. (2019) и N. T. Nguyen, J. E. Varela (2017) показали, что шунтирование по Ру имеет преимущество перед рукавной гастрэктомией в лечении ожирения и СД2 [72, 73]. Рекомендуются применять бариатрическую хирургию для лечения пациентов с ожирением с ИМТ 40 кг/м² и более или ИМТ от 35 кг/м² до 40 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, СД2) [74]. Влияние бариатрической хирургии на пациенток с СПКЯ изучалось лишь в нескольких исследованиях. В проспективном исследовании Escobar-Morreale H. F. et al. (2005) приняли участие 17 женщин с СПКЯ (средний возраст — 30 лет), которые наблюдались в течение 26 месяцев после билиопанкреатического шунтирования или лапароскопического шунтирования по Ру. Менструальная функция нормализовалась

у большинства пациенток. Снижение веса при этом составило в среднем 41 кг. Кроме того, отмечено значительное улучшение показателей инсулинорезистентности (снижение НОМА-IP на 50%) и андрогенного профиля, уменьшение гирсутизма [75]. В другом ретроспективном исследовании участвовало 24 женщины с морбидным ожирением и СПКЯ (средний ИМТ 50 кг/м², средний возраст 34±7 лет), которым было проведено шунтирование желудка по Ру, наблюдающиеся более двух лет подряд. У всех женщин возобновился менструальный цикл в течение 3,5 месяцев, через 12 месяцев наблюдалась потеря веса примерно на 56,7%, а уровень гликированного гемоглобина снизился с 8,1% до 5,1% через 3 месяца [76].

Таким образом, применение бариатрической хирургии при СПКЯ у пациенток с выраженным ожирением приводит к значительному снижению массы тела, улучшению чувствительности к инсулину и нормализации менструальной функции. Данный вид лечения оправдан и может применяться у пациенток с выраженным ожирением и СПКЯ.

Заключение

СПКЯ является заболеванием, при котором инсулинорезистентность является основным фактором патогенеза и приводит к гормонально-метаболическим нарушениям, которые и определяют клиническую картину данного заболевания. Нормализация чувствительности к инсулину является важным этапом лечения таких пациенток. Метформин является наиболее частым препаратом для коррекции метаболических нарушений при СПКЯ, однако в ряде случаев могут быть противопоказания к его применению или препарат может плохо переноситься

пациентками. На сегодняшний день существует широкий спектр терапевтических возможностей с потенциальными эффектами для лечения метаболических нарушений при СПКЯ. Перспективными препаратами являются агПП-1, мио-инозитол, орлистат, которые могут применяться как в сочетании с метформином, так и вместо него. Интерес представляют препараты группы иДПП-4, которые в настоящее время применяются для лечения СД2, однако еще требуются дополнительные исследования в этом направлении.

Литература | References

- Barnard L., Ferriday D., Guenther N. et al. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2279–2286. doi: 10.1093/humrep/dem108
- Ndefo U. A., Eaton A., Green M. R. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P T.* 2013;38(6):336–355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23946629/>
- Salley K. E. S., Wickham E. P., Cheang K. I. et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the androgen excess society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4546–4556. doi: 10.1210/jc.2007-1549.
- Yildirim B., Sabir N., Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1358–1364. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00265-6.
- Garruti G., Depalo R., Vita M. G. et al. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(4):552–563. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.05.010.
- Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
Оганов Р. Г., Симаненкова В. И., Бакулин И. Г. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Apridonidze T., Essah P. A., Iuorno M. J. et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):1929–1935. doi: 10.1210/jc.2004-1045.
- Kiddy D. S., Sharp P. S., White D. M. et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32(2):213–220. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb00857.x.

9. Wadden T. A., Berkowitz R. I., Womble L. G. et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2111–2120. doi: 10.1056/NEJMoa050156.
10. Kiddy D. S., Hamilton-Fairley D., Bush A. et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(1):105–111. doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02909.x.
11. Lee S., Kuk J. L., Davidson L. E. et al. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without type 2 diabetes. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99(3):1220–1225. doi: 10.1152/japplphysiol.00053.2005.
12. Teede H. J., Misso M. L., Costello M. F. et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618. doi: 10.1093/humrep/dey256.
13. Moran L. J., Pasquali R., Teede H. J. et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1966–1982. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.018.
14. Mavropoulos J. C., Yancy W. S., Hepburn J. et al. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2:35. doi: 10.1186/1743-7075-2-35.
15. McGrice M., Porter J. The effect of low carbohydrate diets on fertility hormones and outcomes in overweight and obese women: a systematic review. *Nutrients.* 2017;9(3):204. doi: 10.3390/nu9030204.
16. Gower B. A., Chandler-Laney P. C., Ovalle F. et al. Favourable metabolic effects of a eucaloric lower-carbohydrate diet in women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(4):550–557. doi: 10.1111/cen.12175.
17. Goss A. M., Chandler-Laney P. C., Ovalle F. et al. Effects of a eucaloric reduced-carbohydrate diet on body composition and fat distribution in women with PCOS. *Metabolism.* 2014;63(10):1257–1264. doi: 10.1016/j.metabol.2014.07.007.
18. Paoli A., Mancin L., Giacona M. C. et al. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020;18(1):104. doi: 10.1186/s12967-020-02277-0.
19. Moran L. J., Ko H., Misso M. et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(4):520–545. doi: 10.1016/j.jand.2012.11.018.
20. Harrison C. L., Lombard C. B., Moran L. J. et al. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):171–183. doi: 10.1093/humupd/dmq045.
21. Guzick D. Polycystic ovary syndrome: symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(6 Pt 2): S89–S93. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70238-8.
22. Yildiz B. O. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004;13(10):1295–1305. doi: 10.1517/13543784.13.10.1295.
23. Jensterle M., Kravos N. A., Ferjan S. et al. Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr Connect.* 2020;9(1):44–54. doi: 10.1530/EC-19-0449.
24. Curi D. D. G., Fonseca A. M., Marcondes J. A. M. et al. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(3):182–185. doi: 10.3109/09513590.2011.583957.
25. Harborne L. R., Sattar N., Norman J. E. et al. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4593–4598. doi: 10.1210/jc.2004-2283.
26. Sin H. Y., Kim J. Y., Jung K. H. Total cholesterol, high density lipoprotein and triglyceride for cardiovascular disease in elderly patients treated with metformin. *Arch Pharm Res.* 2011;34(1):99–107. doi: 10.1007/s12272-011-0112-5.
27. Fleming R., Hopkinson Z. E., Wallace A. M. et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):569–574. doi: 10.1210/jcem.87.2.8261.
28. Ng E. H., Wat N. M., Ho P. C. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2001;16(8):1625–1631. doi: 10.1093/humrep/16.8.1625.
29. Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E. et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
30. Duleba A. J. Medical management of metabolic dysfunction in PCOS. *Steroids.* 2012;77(4):306–311. doi: 10.1016/j.steroids.2011.11.014.
31. Pasquali R. Metformin in women with PCOS, pros. *Endocrine.* 2015;48(2):422–426. doi: 10.1007/s12020-014-0311-1.
32. Longo S. L., Ryan J. M., Sheehan K. B. et al. Evaluation of vitamin B12 monitoring in patients on metformin in urban ambulatory care settings. *Pharm Pract (Granada).* 2019;17(3):1499. doi: 10.18549/PharmPract.2019.3.1499.
33. Alvarez M., Sierra O. R., Saavedra G. et al. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocr Connect.* 2019;8(10):1324–1329. doi: 10.1530/EC-19-0382.
34. Alshammari A. N., Iqbal R., Baksh I. P. Vitamin B12 deficiency and the knowledge and practice of physicians regarding screening for vitamin B12 deficiency among type 2 diabetic patients on metformin in selected hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(7):2306–2311. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_416_19.
35. Cefalu W. T. The physiologic role of incretin hormones: clinical applications. *J Am Osteopath Assoc.* 2010 Mar;110(3 Suppl 2): S8–S14. PMID: 20382839.
36. Pontikis C., Yavropoulou M. P., Toulis K. A. et al. The incretin effect and secretion in obese and lean women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(6):971–976. doi: 10.1089/jwh.2010.2272.
37. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Sahebkar A. Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity. *Life Sci.* 2019;234:116776. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116776.
38. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al.; LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
39. Rasmussen C. B., Lindenberg S. The effect of liraglutide on weight loss in women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:140. doi: 10.3389/fendo.2014.00140.
40. Han Y., Li Y., He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis.

- Reprod Biomed Online*. 2019;39(2):332–342. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.017.
41. Niafar M., Pourafkari L., Porhomayon J. et al. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):509–515. doi: 10.1007/s00404-015-3976-7.
 42. Tzotzas T., Karras S. N., Katsiki N. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in the treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(3):218–229. doi: 10.2174/157016114666161221115324.
 43. Kahal H., Kilpatrick E., Rigby A. et al. The effects of treatment with liraglutide on quality of life and depression in young obese women with PCOS and controls. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(2):142–145. doi: 10.1080/09513590.2018.1505848.
 44. Thornberry N. A., Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(4):479–486. doi: 10.1016/j.beem.2009.03.004.
 45. Ferjan S., Janez A., Jensterle M. DPP4 inhibitor sitagliptin as a potential treatment option in metformin-intolerant obese women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized study. *Endocr Pract*. 2018;24(1):69–77. doi: 10.4158/EP-2017-0027.
 46. Wang F., Zhang Z. F., He Y. R. et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on transforming growth factor- β 1 signal transduction pathways in the ovarian fibrosis of polycystic ovary syndrome rats. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(3):600–608. doi: 10.1111/jog.13847.
 47. Chernukha G. E., Udovichenko M. A., Naydukova A. A. Mechanisms of Insulin Resistance Formation in Polycystic Ovarian Disease and Therapeutic Effects from Myo Inositol. *Doctor.Ru*. 2019; 11(166): 55–60. (in Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60.
Чернуха Г. Е., Удовиченко М. А., Найдукова А. А. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола. *Доктор.Ру*. 2019;11(166):55–60. doi: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60.
 48. Dobrokhotova Yu. E., Gromova O. A., Dukhanin A. S. et al. Inositols: pharmacology and findings of clinical trials. Current evidence and prospects. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):309–319 (in Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319.
Доброхотова Ю. Э., Громова О. А., Духанин А. С. и соавт. Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):309–319. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319.
 49. Hong J. H., Jang H. W., Kang Y. E. et al. Urinary chiro- and myo-inositol levels as a biological marker for type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers*. 2012;33(4):193–199. doi: 10.3233/DMA-2012-0925.
 50. Genazzani A. D., Lanzoni C., Ricchieri F. et al. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(3):139–144. doi: 10.1080/09513590801893232.
 51. Garg D., Tal R. Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1979654. doi: 10.1155/2016/1979654.
 52. Unfer V., Nestler J. E., Kamenov Z. A. et al. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1849162. doi: 10.1155/2016/1849162.
 53. Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(7):509–15. doi: 10.3109/09513590.2011.650660.
 54. D'Anna R., Di Benedetto V., Rizzo P. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(6):440–442. doi: 10.3109/09513590.2011.633665.
 55. Motuhifonua S. K., Lin L., Alsweller J. et al. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2): CD011507. doi: 10.1002/14651858.CD011507.pub3.
 56. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J. P. et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23(12): 700–3. doi: 10.1080/09513590701672405.
 57. Kodaman P. H., Duleba A. J. HMG-CoA reductase inhibitors: do they have potential in the treatment of polycystic ovary syndrome? *Drugs*. 2008;68(13):1771–1785. doi: 10.2165/00003495-200868130-00001.
 58. Sathyapalan T., Atkin S. L. Evidence for statin therapy in polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(1):15–22. doi: 10.1177/2042018810367984.
 59. Sathyapalan T., Kilpatrick E. S., Coady A. M. et al. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):103–8. doi: 10.1210/jc.2008-1750.
 60. Sathyapalan T., Kilpatrick E. S., Coady A. M. et al. Atorvastatin pretreatment augments the effect of metformin in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4):566–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03678.x.
 61. Sathyapalan T., Smith K. A., Coady A. M. et al. Atorvastatin therapy decreases androstenedione and dehydroepiandrosterone sulphate concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: randomized controlled study. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 1):80–85. doi: 10.1258/acb.2011.011071.
 62. Johnson S., Schwartz S. M. Pharmacologic and pharmacodynamic equivalence of 2 formulations of orlistat. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7(7):773–780. doi: 10.1002/cpdd.457.
 63. Jayagopal V., Kilpatrick E. S., Holding S. et al. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):729–33. doi: 10.1210/jc.2004-0176.
 64. Cho L. W., Kilpatrick E. S., Keevil B. G. et al. Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):233–237. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03309.x.
 65. Kumar P., Arora S. Orlistat in polycystic ovarian syndrome reduces weight with improvement in lipid profile and pregnancy rates. *J Hum Reprod Sci*. 2014;7(4):255–261. doi: 10.4103/0974-1208.147492.
 66. Gillies C. L., Abrams K. R., Lambert P. C. et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7588):299. doi: 10.1136/bmj.39063.689375.55.
 67. McDuffie J. R., Calis K. A., Booth S. L. et al. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):814–22. doi: 10.1592/phco.22.11.814.33627.

68. Elfhag K., Rössner S., Carlsson A. M. et al. Sibutramine treatment in obesity: predictors of weight loss including roschach personality data. *Obes Res.* 2003; 11(11):1391–1399. doi: 10.1038/oby.2003.188.
69. Rolls B. J., Shide D. J., Thorwart M. L. et al. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Res.* 1998;6(1):1–11. doi: 10.1002/j.1550-8528.1998.tb00308.x.
70. Lindholm Å., Bixo M., Björn I. et al. Effect of sibutramine on weight reduction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1221–1228. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.002.
71. Malik S. M., Traub M. L. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. *World J Diabetes.* 2012;3(4):71–79. doi: 10.4239/wjd.v3.i4.71.
72. Hofso D., Fatima F., Borgeraas H. et al. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(12):912–924. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30344-4.
73. Nguyen N. T., Varela J. E. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(3):160–169. doi: 10.1038/nrgastro.2016.170.
74. Stegenga H., Haines A., Jones K. et al.; Guideline Development Group. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2014;349: g6608. doi: 10.1136/bmj.g6608.
75. Escobar-Morreale H. F., Botella-Carretero J. I., Alvarez-Blasco F. et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6364–6369. doi: 10.1210/jc.2005-1490.
76. Eid G. M., Cottam D. R., Velcu L. M. et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(2):77–80. doi: 10.1016/j.soard.2005.02.008.