

DOI 10.17816/2313-8726-2022-9-2-103-109



Применение комбинации метформина и статинов у женщин с синдромом поликистозных яичников: современный взгляд на проблему

А.Л. Унанян, Л.Г. Пивазян, А.В. Чугунова, А.А. Сиordia, А.И. Ищенко

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В статье рассматривается вопрос эффективности применения комбинации статинов и метформина для лечения гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

Цель работы — провести анализ современных научных данных о влиянии комбинации статинов и метформина на клинические и лабораторные показатели гиперандрогении, объём яичников и регулярность менструального цикла у женщин с СПКЯ, а также оценить возможность их применения для лечения женщин с этим заболеванием.

Проведён контент-анализ результатов ретроспективных и проспективных исследований, метаанализов и систематических обзоров, представленных на ClinicalTrials.gov, PROSPERO, среди публикаций Международного эндокринологического общества, а также в открытых электронных базах научной литературы Google Академия (Google Scholar), PubMed и Cochrane Library. Были отобраны рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ), метаанализы и систематические обзоры, в которых участвовали женщины с СПКЯ, получавшие отдельно или в комбинации метформин и статины для снижения уровня андрогенов и улучшения регулярности менструального цикла.

Приведённые исследования показали определённую эффективность статинов в уменьшении лабораторных проявлений гиперандрогении. Также продемонстрировано положительное влияние их комбинации с метформином на инсулинорезистентность и в целом высокую эффективность такой схемы лечения для уменьшения лабораторных и клинических проявлений гиперандрогении у женщин с СПКЯ, уменьшения объёма яичников и увеличения частоты менструаций.

Ввиду возможного отрицательного влияния статинов на инсулинорезистентность и повышенный риск развития сахарного диабета у женщин с СПКЯ, нельзя рекомендовать их изолированное применение пациенткам с таким заболеванием. При этом, учитывая продемонстрированную эффективность комбинации статинов и метформина, следует провести дальнейшие исследования для определения дозы препаратов и других особенностей их применения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; ановуляция; метформин; статины; гинекология.

Как цитировать:

Унанян А.Л., Пивазян Л.Г., Чугунова А.В., Сиordia А.А., Ищенко А.И. Применение комбинации метформина и статинов у женщин с синдромом поликистозных яичников: современный взгляд на проблему // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 103–109. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-103-109

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-103-109

The use of a combination of metformin and statins in women with polycystic ovary syndrome: a modern view of the problem

Ara L. Unanyan, Laura G. Pivazyan, Arina V. Chugunova, Archil A. Siordiya, Anatoliy I. Ishchenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article discusses the effectiveness of the combination of statins and metformin for hyperandrogenism treatment in polycystic ovary syndrome (PCOS).

This study aimed to analyze the current scientific data on the effect of the combination of statins and metformin on the clinical and laboratory indicators of hyperandrogenism, ovarian volume, and menstrual cycle regularity and assess their use in the treatment of women with PCOS.

Results of retrospective and prospective studies, meta-analyses, and systematic reviews at ClinicalTrials.gov, PROSPERO, among the publications of the International Endocrinological Society, as well as in open electronic databases of scientific literature Google Scholar, PubMed, and Cochrane Library were analyzed. Randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, and systematic reviews that involve women with PCOS who received metformin and statins alone or in combination for androgen level reduction and menstrual cycle regularity improvement were selected.

These studies have shown certain effectiveness of statins in reducing the laboratory manifestations of hyperandrogenism. The positive effect of their combination with metformin on insulin resistance and, generally, the high effectiveness of such treatment regimen to reduce laboratory and clinical manifestations of hyperandrogenism in women with PCOS, reduce ovarian volume, and increase menstruation frequency was also demonstrated.

Their isolated use cannot be recommended for patients with PCOS due to the possible negative effect of statins on insulin resistance and an increased risk of developing diabetes. Further, given the demonstrated effectiveness of the combination of statins and metformin, further studies should be conducted to determine the dose of drugs and other features of their use.

Keywords: polycystic ovary syndrome; anovulation; metformin; statins; gynecology.

To cite this article:

Unanyan AL, Pivazyan LG, Chugunova AV, Siordiya AA, Ishchenko AI. The use of a combination of metformin and statins in women with polycystic ovary syndrome: a modern view of the problem. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):103–109. (In Russ).

doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-103-109

Received: 06.12.2021

Accepted: 25.02.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — серьёзная проблема современной гинекологии, заболевание с репродуктивными, метаболическими и психологическими особенностями, одно из наиболее распространённых у женщин репродуктивного возраста. В зависимости от используемых диагностических критериев данное заболевание встречается в этой группе в 6–10% случаев [1].

Роттердамские диагностические критерии СПКЯ у взрослых, поддерживаемые Международным руководством по лечению СПКЯ, определяют данное заболевание следующим образом — два из перечисленных критериев: клинический или биохимический гиперандрогенизм, овulatory дисфункция или поликистоз яичников на УЗИ. Подчёркивается, что при наличии нерегулярных менструальных циклов и гиперандрогении УЗИ-критерий не является обязательным для диагностики [2]. И действительно, именно СПКЯ часто становится причиной нерегулярных менструаций — среди женщин, имеющих нарушения менструального цикла, частота выявления СПКЯ достигает 46,4%. СПКЯ также занимает ведущее место среди причин клинических проявлений гиперандрогении у пациенток, составляя 72,1–82% [3]. Клиническая гиперандрогения, проявляющаяся гирсутизмом, акне и алопецией, наносит особенный ущерб качеству жизни молодых женщин, не планирующих беременность.

Международным руководством по лечению СПКЯ в качестве первой линии фармакологического лечения нарушений менструального цикла и гиперандрогении рекомендована монотерапия комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) [2]. Для определения возможности использования данного метода лечения ВОЗ предложены 4 категории приемлемости применения КГК у женщин. Так, выявление у женщины состояний, относящихся к 3-й категории приемлемости, означает, что риск превышает полезные эффекты от использования и лечение не рекомендовано. Выявление состояний, относящихся к 4-й категории, означает, что применение КГК несёт опасный риск для здоровья и применение КГК недопустимо. Речь идёт о таких состояниях, как артериальная гипертензия, тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе у пациентки или её близких родственников, установленные тромбогенные мутации, антифосфолипидный синдром (АФС), ИБС, инсульт, осложнённые пороки сердца, мигрени с аурой, получаемая противосудорожная терапия, заболевания жёлчного пузыря [4].

Международное руководство гласит, что при плохой переносимости КГК у женщин, не планирующих беременность, возможно применение антиандрогенов, но в настоящее время не рекомендует ни один из них из-за недостаточной изученности их использования при СПКЯ [3].

Цель работы — провести анализ современных научных данных о влиянии статинов и метформина на клинические и лабораторные показатели больных с гиперандрогенией,

объём яичников и регулярность менструального цикла у женщин с СПКЯ, а также оценить возможность их применения для лечения женщин с этими заболеваниями.

С 10.04.2021 по 10.06.2021 г. проведён контент-анализ результатов ретроспективных и проспективных исследований, метаанализов и систематических обзоров, представленных во всемирной базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov, в международном проспективном регистре систематических обзоров PROSPERO, среди публикаций Международного эндокринологического общества, а также в открытых электронных базах научной литературы Google Академия (Google Scholar), PubMed и Cochrane Library.

Для обзора отбирали рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ), метаанализы и систематические обзоры, в которых участвовали женщины с СПКЯ, получавшие отдельно или в комбинации метформин и статины для снижения уровня андрогенов и улучшения регулярности менструального цикла. Мы исключили из поиска работы, рассматривающие другие причины гиперандрогении или влияние других медикаментозных средств.

МЕТФОРМИН В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Согласно Международному руководству по диагностике и лечению СПКЯ от 2018 года, метформин в дополнение к модификации образа жизни может быть рекомендован взрослым женщинам с СПКЯ для коррекции избыточного веса, лечения гормональных и метаболических исходов [2]. Однако в данном клиническом руководстве не рекомендуется применение каких-либо препаратов как антиандрогенных из-за недостатка данных об их эффективности.

В 2020 году J. Sun и соавт. опубликовали метаанализ, включавший 13 исследований, сравнивающих применение метформина с модификацией образа жизни (МОЖ) или с комбинацией приёма препарата и МОЖ. Показано, что применение чистого метформина более эффективно в отношении снижения уровня тестостерона в крови, а комбинация применения метформина и модификации образа жизни значительно увеличивает частоту менструаций. Однако авторы признали такую терапию спорной: в 7 из 13 исследований сообщалось о побочных эффектах метформина, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — диарее, отёке живота и метеоризме, а также о головных болях, головокружении и выпадении волос [5].

СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Учитывая высокую частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ у женщин, применяющих метформин, а также

его спорную эффективность в сравнении с изменением образа жизни, что представляется более безопасным, нашей группе исследователей особенно интересно потенциальное применение статинов как в отдельности, так и совместно с метформином. К тому же всё чаще в различных работах демонстрируется эффективность статинов, превосходящая результаты применения метформина, в снижении гиперандрогении, уменьшении объёма яичников и увеличении частоты менструаций.

Так, в 2011 году В. Banaszewska и соавт. в медицинском университете г. Познань включили 139 женщин с СПКЯ в РКИ и разделили их на три группы вмешательства: 1-я и 2-я группа получали симвастатин и метформин соответственно, 3-я группа — комбинацию препаратов. По истечении 3 месяцев общее количество тестостерона значительно снизилось во всех группах: на 25,6% в первых двух группах и на 20,1% в группе с комбинацией препаратов. И симвастатин, и метформин уменьшили проявления гирсутизма и сделали менструальный цикл более регулярным. При этом симвастатин значительно увеличил количество менструаций, а в отдалённом периоде (через 6 мес) был более эффективен в снижении всех проявлений гиперандрогении (уровня общего и свободного тестостерона, а также гирсутизма и акне) и уменьшении объёма яичников [6].

Т. Kazerooni и соавт. провели сравнение эффектов комбинации метформина плюс симвастатин с комбинацией метформина плюс плацебо. В исследование включили 84 женщины с СПКЯ, случайным образом разделив их на две группы вмешательства. В группе с комбинацией симвастатина и метформина через 12 нед. наблюдалось более значительное снижение уровня общего тестостерона в крови (на 25,5% в 1-й группе против 16,8% во 2-й группе). Учёные также отметили, что у пациенток этой группы наблюдалось улучшение инсулинорезистентности (IP) [7].

Однако при проведении систематических обзоров и метаанализов данные об эффективности препаратов разнятся. M.I. Shawish и соавт. оценили результаты шести РКИ и достоверно показали, что аторвастатин снижает уровень общего тестостерона, а также уровень дегидроэпиандростерона сульфата, андростендиона и индекса свободных андрогенов. При этом не получено доказательств относительно регуляции менструального цикла, влияния на гирсутизм или акне. Учёными отмечено также, что не было зарегистрировано никаких значимых побочных эффектов терапии [8]. В исследовании совместно рассматривались симвастатин и аторвастатин. В противовес подобным работам, демонстрирующим положительное влияние статинов на гиперандрогению у женщин с СПКЯ, в 2015 году J. Sun и соавт. опубликовали метаанализ, включавший 9 исследований влияния статинов, метформина и их комбинации на течение СПКЯ. Сделан вывод об отсутствии снижения уровня общего тестостерона в итоге лечения во всех группах [9].

На наш взгляд, главной причиной гетерогенности результатов в данном случае является совместная оценка в метаанализе J. Sun и соавт. эффективности различных статинов в различных дозах: аторвастатина, симвастатина и даже розувастатина, относящегося к другой фармакологической подгруппе статинов.

При подборе для метаанализа исследований, более однородных по виду вмешательства, в целом ряде работ получены совершенно однозначные результаты. Так, в 2020 году Н.Н. Almalki и соавт. опубликовали метаанализ, в который вошли 9 РКИ и 613 пациенток с СПКЯ. В нём отдельно оценили эффекты различных статинов и их комбинации с метформином. Авторы отметили, что первоначально они объединили аторвастатин и симвастатин в одну группу (статины), однако это привело к существенной несогласованности ($p < 0,05$), после чего группу со статинами разделили на две группы. Аторвастатин был более эффективен в снижении уровня тестостерона по сравнению с симвастатином (MD $-2,88$; 95%CrI $-3,85$; $-1,92$), комбинацией симвастатина с метформином (MD $-2,93$; 95%CrI $-3,79$; $-2,06$), метформином (MD $-2,97$; 95%CrI $-3,69$; $-2,25$), модификацией образа жизни (MD $-3,02$; 95%CrI $-3,87$; $-2,18$) и плацебо (MD $-3,04$; 95%CrI $-3,56$; $-2,53$) [10]. К основным недостаткам данного сетевого метаанализа относится значительная неоднородность включённых исследований. В девяти РКИ использовались различные исходные характеристики участниц исследований, а также различные диагностические критерии поликистоза. Всё это могло повлиять на результат, тем не менее это одна из немногих подобных работ за последнее время, оценивающая одновременно такое количество вмешательств.

Подтверждает данное предположение опубликованный в 2021 году метаанализ J. Meng и соавт., показавший, что применение комбинации симвастатина с метформином в пяти РКИ было эффективно в снижении уровня общего тестостерона в крови. И более того, оно оказалось эффективнее, чем использование чистого метформина. И оба вида лечения дали положительные результаты в виде достоверного уменьшения объёма яичников и увеличения частоты менструаций [11].

Доступные авторам метаанализы и систематические обзоры включали исследования с применением метформина и статинов до 3 и до 6 месяцев [10, 11], и в них не было включено ни одного исследования с более длительным приёмом препаратов и оценкой их эффекта.

В 2018 году опубликованы результаты более длительного исследования, проведённого Е. Seyam и соавт. и включавшего 200 женщин с СПКЯ, которых случайным образом разделили на три группы вмешательства: группу метформина, группу симвастатина и группу комбинации препаратов. Показатели тестостерона, гирсутизма, объём яичников и спонтанная овуляция значительно улучшились в группе с комбинацией препаратов. Именно в группе комбинированной терапии также значительно вырос

уровень чувствительности к инсулину у тех женщин, у которых выявлена ИР на старте исследования, даже выше, чем в группе метформина. Исследователи оценили исход лечения через 12 мес как кумулятивный и достигший максимума результатов именно к этому времени [12].

Говоря о пользе статинов для женщин с СПКЯ, необходимо отметить и их побочные эффекты. Они были оценены N. Sattar и соавт. в метаанализе, включившем 13 РКИ и 91 140 пациенток. Терапия статинами связана со слегка повышенным риском развития сахарного диабета в общей популяции [13]. Учитывая, что этот риск низок как в абсолютном выражении, так и по сравнению со снижением риска коронарных событий, что является их основным эффектом, не рекомендуется изменять схему лечения у пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском. Однако наличие СПКЯ у женщин уже само по себе фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа. Это в очередной раз доказано в крупном длительном когортном исследовании K.J. Ryu и соавт. (2021), включившем 6811 женщин и показавшем, что в группе с СПКЯ риск развития СД 2-го типа был в 2,6 раза выше, чем в контрольной группе [14]. Это связано с высокой распространённостью среди таких пациенток ИР, которая по данным систематического обзора A. Sampath Kumar и соавт. является определяющим фактором в патофизиологии сахарного диабета 2-го типа [15]. Непосредственно распространённость ИР у взрослых женщин с СПКЯ по данным S.F. de Medeiros и соавт. может достигать 18,2% [16].

В одном из уже приведённых метаанализов показано, что изолированное применение статинов отрицательно влияет на метаболизм глюкозы у пациенток с СПКЯ. Этот вывод может быть обусловлен следующими причинами. Во-первых, статины могут повреждать функцию эндотелия через потерю защитного ангиогенного и антипролиферативного эффекта адипонектина, что приводит к нарушению чувствительности к инсулину. Во-вторых, статины снижают уровень холестерина, опосредованного фарнезоеидным X-рецептором, дефицит которого связан с ИР. В-третьих, липофильные статины, возможно, поглощаются внепечёночными клетками; эти статины могут дерегулировать метаболизм холестерина, тем самым ослабляя функцию β -клеток и ухудшая ИР [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные механизмы отрицательного влияния статинов на течение инсулинорезистентности и приведённая статистика, указывающая на повышенный риск развития СД у женщин с СПКЯ, не позволяют рекомендовать их изолированное применение таким пациенткам. Однако в приведённых РКИ [7, 12] показано положительное влияние их комбинации с метформином на ИР.

Также в одном из четырёх приведённых метаанализов, оценивающих эффективность метформина, статинов и их

комбинации, проанализировано уменьшение объёма яичников и увеличение частоты менструаций [8–11]. Данный метаанализ, в который включены 247 участниц, показал, что метформин и его комбинация со статинами одинаково эффективны в улучшении этих показателей [11].

В трёх метаанализах сравнивали эффективность изолированного применения метформина и комбинации метформина со статинами для снижения гиперандрогении [9–11], при этом два из трёх метаанализов, включившие 613 и 247 пациенток, показали, что оба варианта лечения эффективны для снижения гиперандрогении, однако комбинация со статинами дала лучшие результаты [10, 11]. В одном из них, где оценивалось 245 участниц, ни один из вариантов лечения не был эффективен [9].

В обоих метаанализах, оценивающих эффективность изолированного применения статинов в снижении гиперандрогении, была продемонстрирована их эффективность [8, 10]. В них рассмотрено лечение 265 и 613 женщин соответственно. В одном из этих двух метаанализов показано, что применение статинов более эффективно, чем комбинация с метформином или только метформин [10].

Таким образом, учитывая приведённые данные об эффективности комбинации метформина и статинов в уменьшении гиперандрогении, объёма яичников и увеличения частоты менструаций у женщин с СПКЯ, а также все недостатки представленных систематических обзоров и метаанализов, рано рекомендовать эту комбинацию к назначению пациенткам с поликистозом. Необходимо проведение более крупных РКИ, а также наблюдательных проспективных исследований, а затем систематических обзоров и метаанализов с узкими критериями включения и исключения во избежание неоднородности входящих в них исследований, с последующей оценкой дозы препаратов и других особенностей их применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod.* 2016. Vol. 31, N 12. P. 2841–2855. doi: 10.1093/humrep/dew218
2. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 2018. Vol. 89, N 3. P. 251–268. doi: 10.1111/cen.13795
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2015. 22 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26714379>. Дата обращения: 25.02.2022.
4. Всемирная организация здравоохранения. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е издание. 2015. Режим доступа: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/ru/. Дата обращения: 25.02.2022.
5. Kim C.H., Chon S.J., Lee S.H. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 7802. doi: 10.1038/s41598-020-64776-w
6. Banaszewska B., Pawelczyk L., Spaczynski R.Z., Duleba A.J. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, N 11. P. 3493–3501. doi: 10.1210/jc.2011-0501
7. Kazerooni T., Shojaei-Baghini A., Dehbashi S., et al. Effects of metformin plus simvastatin on polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Fertil Steril.* 2010. Vol. 94, N 6. P. 2208–2213. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.045
8. Shawish M.I., Bagheri B., Musini V.M., Adams S.P., Wright J.M. Effect of atorvastatin on testosterone levels // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 1, N 1. P. CD013211. doi: 10.1002/14651858.CD013211.pub2
9. Sun J., Yuan Y., Cai R., et al. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2015. Vol. 5, N 3. P. e007280. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007280
10. Almalki H.H., Alshibani T.M., Alhifany A.A., Almohammed O.A. Comparative efficacy of statins, metformin, spironolactone and combined oral contraceptives in reducing testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis of randomized clinical trials // *BMC Womens Health.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 68. doi: 10.1186/s12905-020-00919-5
11. Meng J., Zhu Y. Efficacy of simvastatin plus metformin for polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021. Vol. 257. P. 19–24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.070
12. Seyam E., Hefzy E. Long-term effects of combined simvastatin and metformin treatment on the clinical abnormalities and ovulation dysfunction in single young women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol Endocrinol.* 2018. Vol. 34, N 12. P. 1073–1080. doi: 10.1080/09513590.2018.1490405
13. Sattar N., Preiss D., Murray H.M., et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet.* 2010. Vol. 375, N 9716. P. 735–742. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6
14. Ryu K.J., Kim M.S., Kim H.K., et al. Risk of type 2 diabetes is increased in nonobese women with polycystic ovary syndrome: the National Health Insurance Service-National Sample Cohort Study // *Fertil Steril.* 2021. Vol. 115, N 6. P. 1569–1575. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.018
15. Sampath Kumar A., Maiya A.G., Shastry B.A., et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *Ann Phys Rehabil Med.* 2019. Vol. 62, N 2. P. 98–103. doi: 10.1016/j.rehab.2018.11.001
16. De Medeiros S.F., de Medeiros M.A.S., Barbosa B.B., Yamamoto M.M.W., Maciel G.A.R. Comparison of metabolic and obesity biomarkers between adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome // *Arch Gynecol Obstet.* 2021. Vol. 303, N 3. P. 739–749. doi: 10.1007/s00404-020-05867-x

REFERENCES

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841–2855. doi: 10.1093/humrep/dew218
2. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 2018;89(3):251–268. doi: 10.1111/cen.13795
3. Adamyan LV, Andreeva EN, Gasparian SA, et al. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Moscow; 2015. 22 p. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26714379>. (In Russ).
4. World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use.* 5th ed. 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158> (In Russ).
5. Kim CH, Chon SJ, Lee SH. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):7802. doi: 10.1038/s41598-020-64776-w
6. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Duleba AJ. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3493–3501. doi: 10.1210/jc.2011-0501
7. Kazerooni T, Shojaei-Baghini A, Dehbashi S, et al. Effects of metformin plus simvastatin on polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2208–2213. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.045
8. Shawish MI, Bagheri B, Musini VM, Adams SP, Wright JM. Effect of atorvastatin on testosterone levels. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1(1):CD013211. doi: 10.1002/14651858.CD013211.pub2
9. Sun J, Yuan Y, Cai R, et al. An investigation into the therapeutic effects of statins with metformin on polycystic ovary syndrome:

a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2015;5(3):e007280. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007280

10. Almaliki HH, Alshibani TM, Alhifany AA, Almohammed OA. Comparative efficacy of statins, metformin, spironolactone and combined oral contraceptives in reducing testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):68. doi: 10.1186/s12905-020-00919-5

11. Meng J, Zhu Y. Efficacy of simvastatin plus metformin for polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;257:19–24. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.070

12. Seyam E, Hefzy E. Long-term effects of combined simvastatin and metformin treatment on the clinical abnormalities and ovulation dysfunction in single young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(12):1073–1080. doi: 10.1080/09513590.2018.1490405

13. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735–742.

doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6

14. Ryu KJ, Kim MS, Kim HK, et al. Risk of type 2 diabetes is increased in nonobese women with polycystic ovary syndrome: the National Health Insurance Service-National Sample Cohort Study. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1569–1575. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.018

15. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62(2):98–103. doi: 10.1016/j.rehab.2018.11.001

16. De Medeiros SF, de Medeiros MAS, Barbosa BB, Yamamoto MMW, Maciel GAR. Comparison of metabolic and obesity biomarkers between adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(3):739–749. doi: 10.1007/s00404-020-05867-x

ОБ АВТОРАХ

***Унаниян Ара Леонидович**, д.м.н., профессор;
адрес: 119991, г. Москва, Россия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>;
e-mail: 9603526@mail.ru

Пивазян Лаура Горовна, студентка V курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>;
e-mail: laurapivazyan98@gmail.com

Чугунова Арина Владимировна, студентка VI курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6300-6704>;
e-mail: chugunova.av@yandex.ru

Сиordia Арчил Александрович, к.м.н., доцент;
e-mail: 9603526@mail.ru

Ищенко Анатолий Иванович, д.м.н., профессор,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии, директор
Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

AUTHORS INFO

***Ara L. Unanyan**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 119991, Moscow, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>;
e-mail: 9603526@mail.ru

Laura G. Pivazyan, V-year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>;
e-mail: laurapivazyan98@gmail.com

Arina V. Chugunova, VI-year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6300-6704>;
e-mail: chugunova.av@yandex.ru

Archil A. Siordiya, MD, Cand. Sci. (Med.),
assistant professor; e-mail: 9603526@mail.ru

Anatoliy I. Ishchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Obstetrics and Gynecology,
Director of the Clinic of Obstetrics and Gynecology
named after V.F. Snegirev;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author