

· 论著 ·

维生素D联合屈螺酮炔雌醇及罗格列酮治疗肥胖PCOS不孕伴胰岛素抵抗的效果观察

林秀玲*

福清市第二医院妇产科 (福建 福州 350315)

【摘要】目的 观察分析在屈螺酮炔雌醇及罗格列酮的基础上联合维生素D治疗肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)伴不孕及胰岛素抵抗的效果。**方法** 选取2020年1月至2022年3月期间我院收治的80例肥胖型PCOS伴不孕及胰岛素抵抗患者, 将患者随机分为常规组40例与实验组40例。常规组患者予以屈螺酮炔雌醇联合罗格列酮治疗, 实验组患者在常规组的基础上联合使用维生素D, 分析两组患者治疗前后体重指数、血糖水平、胰岛素抵抗指数、雄激素水平、排卵率及受孕率、不良反应发生率的差异。**结果** 治疗后, 两组患者的BMI、胰岛素抵抗指数、空腹血糖、餐后2 h血糖水平、血清促黄体生成素、睾酮水平均较治疗前降低, 且实验组患者低于常规组患者($P<0.05$); 随访6个月, 实验组排卵率及受孕率均高于常规组($P<0.05$); 两组不良反应发生率比较无差异($P>0.05$)。**结论** 维生素D联合屈螺酮炔雌醇及罗格列酮用于治疗肥胖型PCOS伴不孕及胰岛素抵抗患者效果确切, 能够降低血糖及胰岛素抵抗, 下调雄激素, 提高排卵率及受孕率。

【关键词】 肥胖PCOS; 胰岛素抵抗; 维生素D; 屈螺酮炔雌醇; 罗格列酮

【中图分类号】 R711.75

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.12.032

Effect of Vitamin D Combined with Drospirosterone Ethinylestradiol and Rosiglitazone in the Treatment of Obesity PCOS Infertility with Insulin Resistance

LIN Xiu-ling*

Department of Obstetrics and Gynecology, Fuqing Second Hospital, Fuzhou 350315, Fujian Province, China

Abstract: Objective Observation and analysis of the effect of vitamin D combined with drospiroestradiol and rosiglitazone on infertility with insulin resistance in obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** 80 patients of obese PCOS with infertility and insulin resistance admitted to our hospital from January 2020 to March 2022, and randomly divided into 40 patients in the conventional group and 40 patients in the experimental group. Patients in the conventional group were treated with drospiroestradiol combined with rosiglitazone, and the experimental group was treated with vitamin D on the basis of the conventional group. Blood glucose, insulin resistance index, androgen level, ovulation rate, pregnancy rate, and incidence of adverse reactions were analyzed and compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the BMI, insulin resistance index, fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose level, serum luteinizing hormone and testosterone levels were lower than before treatment, and the experimental group was lower than those in the conventional group ($P<0.05$); after 6 months of follow-up, the ovulation rate and conception rate were higher than the conventional group ($P<0.05$); there was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Vitamin D combined with drospiroestradiol and rosiglitazone is effective in the treatment of obese PCOS infertility patients with insulin resistance, which can reduce blood sugar and insulin resistance, reduce hyperandrogen, and increase ovulation and pregnancy rate.

Keywords: Obesity PCOS; Insulin Resistance; Vitamin D; Drospiroone Ethinylestradiol; Rosiglitazone

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种较为常见的内分泌疾病, 尤其是育龄期女性中发病率较高。PCOS临床常表现为多毛、肥胖、月经失调、不孕等, 若治疗干预不及时, 则易诱发子宫内膜癌、糖尿病、心血管疾病等, 从而影响患者生活质量, 对患者生命构成威胁^[1]。研究显示, 50%以上的肥胖型PCOS不孕患者伴有胰岛素抵抗。对于肥胖PCOS不孕伴胰岛素抵抗患者, 通过生活干预措施如: 减轻患者体重、改善其胰岛素抵抗、调节内分泌, 使其月经周期恢复正常, 从而提高排卵率和生育能力, 是治疗该疾病的主要方案^[2]。屈螺酮炔雌醇作为一种复发短效避孕药, 可调节性激素以及改善胰岛素敏感性; 罗格列酮可降低患者胰岛素抵抗程度, 下调患者血糖水平; 但二者对于部分肥胖PCOS不孕伴胰岛素抵抗患者疗效并不理想, 需要加大用药, 亟需改进治疗方法。研究表明, 维生素D可通过调节内分泌改善雄激素和促黄体生成素水平, 从而减轻PCOS患者月经不调、不孕、肥胖等临床症状, 是治疗肥胖型PCOS患者的常用药物^[3-4]。基于此, 本研究旨在对维生素D联合屈螺酮炔雌醇及罗格列酮用于治疗肥胖型PCOS伴不孕及胰岛素抵抗的临床效果进行观察, 探讨其临床应用价值, 具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年6月在我院诊断为PCOS不孕伴胰岛素抵抗的肥胖患者80例作为研究对象, 随机分为常规

组40例, 实验组40例。常规组年龄26~35岁, 平均(28.47±1.37)岁; 体重指数28.23~31.22 kg/m², 平均(29.18±0.48)kg/m²; 病程3~11个月, 平均(6.54±1.08)个月。实验组年龄26~36岁, 平均(28.47±1.37)岁; 体重指数28.23~31.22 kg/m², 平均(29.24±0.45)kg/m²; 病程3~11个月, 平均(6.57±1.05)个月。

患者纳入标准: 根据《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[5]诊断为肥胖型PCOS伴不孕及胰岛素抵抗患者; 其中肥胖标准为体重指数(body mass index, BMI)≥28.0 kg/m²^[7]; 胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment insulin resistance, HOMA-IR)≥2.69^[6]患者为胰岛素抵抗; 经血液检查及阴道彩超检查或者MR确诊者; 患者配偶性功能正常者。患者排除标准: 长期酗酒和药物治疗史者; 糖尿病患者; 近期有维生素D、屈螺酮炔雌醇、罗格列酮使用史者; 其他因素引起的不孕者。

1.2 方法 常规组患者予以屈螺酮炔雌醇+罗格列酮治疗: 屈螺酮炔雌醇(拜耳医药保健有限公司, 国药准字J20171071)于月经开始第5d服用, 每天1次, 1次1片; 罗格列酮(成都恒瑞制药有限公司, 国药准字H20030569)每日1次, 每次1片。下次月经周期重复上述两种药物的治疗。实验组联合使用维生素D治疗, 维生素D(惠氏制药有限公司, 食健备G202132102175), 2片/次, 每天一次。两组均持续治疗3个月。

1.3 观察指标 ①血糖及胰岛素抵抗指数水平。比较两组治疗前

【第一作者】林秀玲, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 妇产科。E-mail: 584086940@qq.com

【通讯作者】林秀玲

后的空腹血糖、餐后2h血糖水平、HOMA-1R。使用HF-240全自动生化分析仪检测两组患者空腹血糖、餐后2h血糖情况。通过稳态模型计算 HOMA-1R (HOMA-1R=FINs×FPG/22.5)。
 ②内分泌水平。治疗前后,采集空腹患者3mL静脉血,4000 r/min离心10min后,放置在-20℃的冰箱中备用。使用电化学发光法测定促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)水平。③排卵率及受孕率。治疗后随访6个月,统计分析两组排卵率以及受孕率。④不良反应发生情况。
1.4 统计学方法 使用SPSS 21.0软件分析数据, P<0.05为差异有统计学意义,其中不良反应发生情况、排卵率及受孕率使用[例(%)]表示,采用 χ^2 检验,符合正态分布计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验。

表1 两组血糖及胰岛素抵抗指数水平比较

组别	BMI(kg/m ²)		空腹血糖(mmol/L)		餐后2 h血糖(mmol/L)		HOMA-1R	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组(n=40)	29.18±0.48	27.68±0.37*	7.48±1.09	5.96±0.78*	9.41±1.35	7.56±1.03*	4.32±0.67	3.66±0.58*
实验组(n=40)	29.24±0.45	25.62±0.34*	7.46±1.08	4.96±0.57*	9.39±1.32	6.44±0.82*	4.35±0.69	2.53±0.49*
t值	0.577	25.928	0.082	6.547	0.067	5.380	0.197	9.413
P值	0.566	0.000	0.935	0.000	0.947	0.000	0.844	0.000

注:与治疗前比,*P<0.05。

表2 两组内分泌水平比较

组别	LH(U/L)		T(pmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组(n=40)	15.36±1.74	11.72±1.39*	3.31±0.45	2.24±0.34*
实验组(n=40)	15.41±1.72	8.26±1.03*	3.34±0.43	1.35±0.26*
t值	0.129	12.649	0.305	13.151
P值	0.897	0.000	0.761	0.000

注:与治疗前比,*P<0.05。

表3 两组受孕率及排卵率比较[例(%)]

组别	排卵率	受孕率
常规组(n=40)	21(52.50)	19(47.50)
实验组(n=40)	35(85.00)	32(80.00)
χ^2 值	11.667	9.141
P值	0.000	0.002

表4 两组不良反应发生率比较[例(%)]

组别	低血糖	胃肠道不适	撤退性出血	卵巢过度刺激综合征
常规组(n=40)	10(25.00)	6(15.00)	39(97.50)	4(10.00)
实验组(n=40)	11(27.50)	8(20.00)	40(100.00)	5(12.50)
χ^2 值	0.065	0.346	0.000	0.000
P值	0.799	0.556	1.000	1.000

3 讨论

PCOS是一种内分泌紊乱疾病,多数患者合并肥胖,这与遗传、环境因素存在密切联系^[8]。研究显示,PCOS患者的典型临床症状为高雄激素血症及无排卵性月经失调,患者往往伴有不孕,其发生子宫内腺癌风险较高。其中,不孕与胰岛素抵抗有关^[9]。尽管没有直接证据表明胰岛素抵抗与PCOS存在关联,但肥胖与PCOS的发生发展存有关,可使增加胰岛素抵抗风险极大增加,肥胖PCOS不孕患者通常伴有不同程度的胰岛素抵抗情况,而胰岛素抵抗严重程度与PCOS发生率呈正相关^[10]。肥胖PCOS不孕伴胰岛素抵抗的治疗关键在与调节内分泌异常,降低雄激素,降低胰岛素抵抗,改善不孕症状。

PCOS的常规药物一般为复方短效避孕药如屈螺酮炔雌醇,其可在多种因素作用下通过与双氢睾酮竞争特异性受体,阻碍下丘脑促性腺激素释放激素及LH的合成。屈螺酮炔雌醇可发挥抗雄激素特性,减少游离雄激素,改善月经周期,恢复受孕力,减少子宫内膜恶性肿瘤风险^[11]。石丽云等研究表明^[12],屈螺酮炔雌醇片联合营养干预可明显改善肥胖PCOS患者相关内分泌指标,其效果优于单纯健康教育。胰岛素参与糖代谢过程,胰岛素抵抗可影响PCOS进程及治疗成效,是导致患者不孕的主要原因之一。因此,对于肥胖PCOS不孕伴胰岛素抵抗患者应针对胰岛素抵抗问题加以调节。罗格列酮属于大环内酯类化合物,多用于治疗临

2 结果

2.1 两组血糖及胰岛素抵抗指数水平比较 两组患者BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖水平、HOMA-1R在治疗前比较均无明显差异(P>0.05);而在治疗后两组患者均降低,且实验组患者低于常规组患者(P<0.05)。见表1。

2.2 两组内分泌水平比较 两组患者血清LH、T水平在治疗前比较均无明显差异(P>0.05)。而在治疗后均降低,且实验组患者低于常规组患者(P<0.05)。见表2。

2.3 两组排卵率及受孕率比较 随访6个月后,实验组受孕率及排卵率均高于常规组(P<0.05)。见表3。

2.4 不良反应发生率 两组不良反应发生率相比,无明显差异(P>0.05)。见表4。

床上血糖控制较差的2型糖尿病患者。罗格列酮可通过刺激特异性过氧化物酶发生作用,促使骨骼肌、肝脏、脂肪组织增加,从而提高胰岛素敏感性,促进机体利用和吸收葡萄糖,调节胰岛素水平,减轻PCOS引起的症状,并改善伴随的胰岛素抵抗状态;此外,罗格列酮还能阻止制睾酮的合成和释放,降低血中雄激素含量,从而缓解PCOS相关的不良症状,如月经紊乱、多毛症等^[13]。代谢综合征的发生与机体内的维生素D有着紧密联系,维生素D能够通过提高血液中钙离子的浓度调节代谢反应。维生素D可补充患者体内25(OH)VD₃水平,刺激胰岛素受体,调节胰岛素分泌过程,降低胰岛素分泌。因此,对于PCOS不孕伴胰岛素抵抗患者辅助维生素D治疗是一种潜在的治疗方案。本研究结果显示两组BMI、空腹血糖、餐后2 h血糖水平、HOMA-1R在接受治疗后均降低,且实验组较常规组低;治疗后,两组血清LH、T水平均降低,且实验组较常规组低;随访6个月后,实验组排卵率及受孕率均高于常规组;更为重要的是两组不良反应发生率相比,无明显差异(P>0.05)。

综上所述,在屈螺酮炔雌醇及罗格列酮的基础上联合使用维生素D来治疗肥胖PCOS不孕伴胰岛素抵抗,可使患者的血糖水平明显降低,胰岛素抵抗明显减弱,改善PCOS症状,提高患者排卵率及受孕率,具有较好的临床应用价值,值得推广。

参考文献

- [1] 卞国超,李敏,姜敏.黄连素联合克罗米芬治疗PCOS所致不孕症的疗效及对患者胰岛素抵抗和性激素的影响[J].海南医学,2021,32(20):2637-2640.
- [2] 李红然,张育婧,李春美,等.多囊卵巢综合征不孕患者血清抗苗勒管激素水平与药物诱导排卵反应的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(3):308-311.
- [3] 任益平,王秀娟.屈螺酮炔雌醇片治疗PCOS效果研究及其对性激素、排卵水平的影响[J].贵州医药,2022,46(12):1970-1972.
- [4] 郑燕红.维生素D联合罗格列酮治疗多囊卵巢综合征的疗效及维生素D3的作用机制研究[J].中国妇幼保健,2019,34(23):5491-5495.
- [5] 宋颖,李蓉.多囊卵巢综合征中国诊疗指南解读[J].实用妇产科杂志,2018,34(10):737-741.
- [6] 刘辉,王海宁.2021年ADA/EASD《糖尿病缓解专家共识》与《2022年ADA糖尿病指南:2型糖尿病的预防和治疗中肥胖与体重管理》解读——糖尿病缓解的定义与治疗策略[J].临床内科杂志,2022,39(5):299-302.
- [7] 中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(11):1-55.
- [8] 张敏,范丽娜,杨晓静.炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍治疗肥胖多囊卵巢综合征不孕伴胰岛素抵抗的效果[J].儿科健康导刊,2023,2(2):114-116.
- [9] 王永玲,贾秀改,张迎旭,等.医学营养疗法结合罗格列酮治疗肥胖PCOS伴胰岛素抵抗对患者炎症状态影响[J].中国计划生育学杂志,2020,28(2):193-197.
- [10] 杜亮,张弦,张冰斐,等.PCOS患者血清瘦素与性激素、胰岛素抵抗相关性研究[J].河北医药,2021,43(19):2941-2943,2947.
- [11] 周京晶,董玉琼,余婧,等.屈螺酮炔雌醇片(II)联合罗格列酮治疗青春期多囊卵巢综合征疗效观察[J].海南医学,2022,33(13):1698-1701.
- [12] 石丽云,叶喜阳,程彦君,等.屈螺酮炔雌醇片(II)联合营养干预对肥胖型PCOS内分泌及代谢的影响[J].罕少疾病杂志,2022,29(04):102-104.
- [13] 谭婧,周国君,王秋敏,等.两种胰岛素增敏剂罗格列酮与罗格列酮治疗胰岛素抵抗的非肥胖PCOS患者效果比较[J].中华妇产科杂志,2021,56(7):467-473.

(收稿日期:2023-06-25)
(校对编辑:韩敏求)