

Ожирение у молодых женщин – поиск эффективных методов коррекции

О.Н. Ткачева, А.Ю. Галютдинова

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий
(директор центра – академик РАМН, проф. Г.Т. Сухих)

Введение

Ожирение является одной из крупнейших неинфекционных эпидемий. В США более 30% взрослого населения страдают ожирением, в Европе наблюдается стойкая тенденция к увеличению числа страдающих этим недугом.

Эпидемия ожирения достигла таких масштабов, что требует вмешательства на всех уровнях системы здравоохранения во всем мире. В конце 2006 года была принята Европейская хартия ВОЗ по борьбе с ожирением, содержащая четкое описание руководящих принципов и направлений работы в этой области на местном, региональном, национальном и международном уровнях [2]. Основной задачей Хартии является придание проблеме ожирения высокой значимости в политической повестке дня всех европейских государств. Это связано с тем, что за последние два десятилетия распространенность ожирения в Европе выросла почти в три раза. В странах Европейского региона ВОЗ половина взрослого населения и каждый пятый ребенок имеют избыточную массу тела, а треть из них уже страдает ожирением, при этом число таких лиц возрастает быстрыми темпами [2]. Избыточный вес и ожирение играют значительную роль в развитии многих неинфекционных болезней, приводя к сокращению ожидаемой продолжительности жизни и оказывая неблагоприятное воздействие на ее качество. Ожирение причиняет вред здоровью и благополучию огромной доли населения, значительно повышает расходы служб здравоохранения, а также наносит огромный и совершенно недопустимый ущерб здоровью детей. Каждый год заболевания, связанные с избыточной массой тела, становятся причиной более одного миллиона случаев смерти в Европе [17]. В связи с этим Хартия призывает профессиональные организации медицинских работников к активному участию в профилактике ожирения.

Проведено исследование, задачей которого было установление связи между распространенностью ожи-

рения и такими факторами внешней среды как экономическая ситуация, гастрономические предпочтения населения, степень урбанизации страны и стабильность ее политического режима. Согласно полученным данным, Россия входит в число самых неблагоприятных по распространенности ожирения европейских стран. По мнению исследователей, высокий уровень ожирения связан с продолжительным стрессом, который переживает население регионов, проходящих форсированную вестернизацию. Значительное негативное влияние оказывают также распространение западных фастфудов и продуктов быстрого приготовления, доступность автотранспорта и сокращение числа людей, ведущих активный образ жизни.

Особенно быстрыми темпами ожирение в Восточной Европе распространяется среди женщин. «Как выяснилось, женщины в значительно большей степени подвержены негативному влиянию факторов внешней среды, чтобы понять, что именно происходит с ними, необходимы дополнительные гендерные исследования» [5].

Известно, что лечение ожирения у пациентов с большим стажем заболевания часто неэффективно, поэтому необходимо начинать лечение как можно раньше. Среди пациентов с ожирением особую категорию составляют молодые женщины с избыточной массой тела, сформировавшейся после родов. Многочисленные научные изыскания последних лет показывают, что именно период беременности может являться моментом запуска у женщин метаболического синдрома, одним из основных компонентов которого является абдоминальное ожирение [25].

У женщин с послеродовым ожирением терапией первой линии является модификация образа жизни, направленная на снижение инсулинорезистентности [8]. Однако, пациентки этой категории являются особой популяцией, в которой чрезвычайно трудно добиться соблюдения назначений врача, т.к. женщина в первый год после родов отдает все внимание грудно-

му ребенку и не обращает внимание на себя. Именно поэтому зачастую добиться соблюдения женщинами после родов режима питания и интенсивной регулярной физической активности бывает чрезвычайно сложно. В этом случае может потребоваться медикаментозная терапия. Исследование «Программа профилактики диабета» (Diabetes Prevention Program) показало, что у мужчин и небеременных женщин с предиабетом терапия лекарственными средствами, снижающими резистентность к инсулину, в частности метформином, может предотвратить или отсрочить развитие диабета [20]. Метформин оказывает эффективное воздействие на инсулинорезистентность и является потенциально перспективным лекарственным средством для лечения метаболического синдрома, возникшего во время беременности. На сегодняшний день накоплены экспериментальные и клинические данные о благоприятном влиянии метформина на течение ожирения [6, 11, 15, 19, 22].

Материалы и методы

Для изучения эффективности и безопасности метформина у женщин с послеродовым ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе было проведено клиническое исследование. В исследование были включены 44 женщины в возрасте от 21 до 42 лет (ср. возраст $33,7 \pm 2,07$ лет), имеющие ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), развившееся после родов (не > 5 лет после родов) и нарушение толерантности к глюкозе (повышение концентрации глюкозы в плазме крови $> 7,8 \text{ ммоль/л}$, но $< 11,1 \text{ ммоль/л}$ через 2 часа после нагрузки глюкозой). В исследование не включались пациентки с нарушением функции почек, надпочечников, печени или щитовидной железы, пациентки, продолжающие грудное вскармливание, пациентки с признаками синдрома поликистозных яичников (гирсутизм, акне, нарушение менструаций в анамнезе). У всех пациенток, включенных в исследование, уровни глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина, а так же исходный уровень лактата плазмы были в пределах нормы. Ни у одной из пациенток не было глюкозурии или кетонурии.

До начала лечения и через 6 месяцев от начала терапии измерялись следующие параметры: масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), высчитывались индекс массы тела (ИМТ), отношение ОТ/ОБ. На соответствующих визитах забиралось 5 мл венозной крови. Образец крови обрабатывался и исследовался в соответствии со стандартными методиками. При исследовании на автоматическом анализаторе для общего и биохимического анализов крови «Cobas Mira» были определены показатели липидного спектра, уровень глюкозы. При исследовании на иммунохимическом анализаторе Imx (Abbott, США) были определены показатели инсулина и лептина сыворотки крови. Референсные значения для оцениваемых показателей были следующими: глюкоза натощак — $4,1\text{--}5,9 \text{ ммоль/л}$, инсулин — $6\text{--}24 \text{ мкМЕ/мл}$, лептин — $1,1\text{--}27,6 \text{ нг/мл}$, общий холестерин (ОХС) — $2,50\text{--}5,18 \text{ ммоль/л}$, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) — $1,00\text{--}3,37 \text{ ммоль/л}$,

холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) — $0,88\text{--}2,36 \text{ ммоль/л}$, триглицериды (ТГ) — $0,15\text{--}2,83 \text{ ммоль/л}$.

Сформированные при рандомизации группы не имели достоверных различий по возрасту и времени, прошедшему после родов, а так же по антропометрическим показателям. Пациенткам первой группы назначался метформин в дозе 500 мг в сутки, через 2 недели доза увеличивалась до 1000 мг, еще через 2 недели до 1500 мг. Комплаентность определялась путем анкетирования пациенток и подсчета на каждом визите оставшихся таблеток. Пациентки второй группы не получали медикаментозной терапии и служили контролем. Пациенткам обеих групп были даны рекомендации по режиму питания и физическим нагрузкам.

Для описания исследуемой популяции по всем регистрируемым в ходе исследования параметрам использовались методы описательной статистики. При сравнении значений параметров до начала терапии и после ее окончания использовался параметрический критерий Стьюдента и непараметрический критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались такие изменения и различия, при которых $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние исследуемого препарата на массу тела пациенток оценивалось по динамике индекса массы тела, используя который можно высчитывать средние значения и сравнивать пациенток, сильно различающихся по росту. ИМТ в опытной группе до начала исследования не отличался от контрольной. При приеме метформина выявлено статистически значимое уменьшение ИМТ (ИМТ составил $36,2 \pm 2,3$ до начала исследования и $32,5 \pm 1,9$ после его окончания, $p < 0,05$), в то время как в контрольной группе через 6 месяцев наблюдения показатели не отличались от исходных (ИМТ составил $36,3 \pm 3,2$ до начала исследования и $34,6 \pm 2,2$ после его окончания).

При анализе динамики веса при приеме метформина в зависимости от времени, прошедшего после родов, выявлено, что у пациенток со сроком после родов менее 1 года уменьшение массы тела было наиболее выраженным, в среднем $8,1 \pm 2,8 \text{ кг}$, у тех, у кого после родов прошло 1–5 лет уменьшение массы тела составило $4,3 \pm 2,5 \text{ кг}$.

Так же в группе пациенток, принимавших метформин, выявлено значимое уменьшение окружности талии. До начала исследования окружность талии составила в среднем $105,1 \pm 3,1 \text{ см}$ в основной группе и $106,1 \pm 4,2$ в контрольной, после 6 месяцев приема метформина окружность талии уменьшилась до $98,2 \pm 2,3 \text{ см}$, значимо отличаясь от показателя контрольной группы ($102,7 \pm 1,7 \text{ см}$) и от исходного уровня.

Полученные нами данные о динамике ИМТ под влиянием комбинированной терапии (изменение образа жизни + метформин) согласуются с результатами ранее проведенных исследований с участием как пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и без сахарного диабета. Многие исследования свидетельствуют, что метформин, назначаемый пациентам с

ожирением, способствует поддержанию массы тела на одном уровне или снижению его [4, 9, 18, 23, 24].

В группе пациенток, принимавших метформин, выявлено статистически значимое уменьшение уровня базального инсулина с $27,5 \pm 2,1$ мкМе/мл при включении в исследование до $18,6 \pm 1,9$ мкМе/мл после 6 месяцев терапии ($p < 0,01$). У пациенток контрольной группы значения этого параметра значимо не изменились ($28,1 \pm 3$ мкМе/мл до начала терапии и $25,2 \pm 2,2$ мкМе/мл после 6 месяцев наблюдения ($p = 0,043$)).

В исследовании использовался один из общепринятых расчетных индексов для оценки инсулинорезистентности — индекс HOMA-IR: инсулин сыворотки натощак (мкМе/мл) глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5 [3].

При оценке инсулинорезистентности в динамике было выявлено значимое снижение индекса HOMA-IR под влиянием метформина. В большинстве публикаций значение индекса HOMA-IR $> 2,27$ считается признаком инсулинорезистентности. В нашем исследовании исходный уровень индекса HOMA-IR был высоким и не различался в двух группах: (в опытной группе — $6,3 \pm 1,8$, в контрольной — $6,2 \pm 2,2$). После 6 месяцев лечения метформином отмечено значимое снижение индекса HOMA-IR (показатель составил $3,4 \pm 1,5$), в то время как в контрольной группе статистически значимых различий с исходным показателем не выявлено (показатель составил $5,9 \pm 1,9$).

Изменение толерантности к глюкозе оценивалось путем проведения теста толерантности к глюкозе, выявлено уменьшение толерантности к глюкозе в обеих группах через 6 месяцев по сравнению с исходным. Достоверных различий между группами выявлено не было.

При оценке влияния лечения метформином на липидный спектр выявлено снижение уровня общего холестерина, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, уменьшение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, снижение уровня триглицеридов через шесть месяцев по сравнению с исходным. Однако данные отличия не были статистически значимы, что, вероятно, связано с небольшим количеством пациенток, включенных в исследование.

Уровень лептина до начала лечения был высоким у всех пациенток. Лептин — гормон, вырабатываемый жировой тканью, играет важную роль в патогенезе ожирения. Физиологической функцией лептина является предупреждение развития ожирения в условиях избыточного поступления пищи в организм. Ряд исследований указывает на развитие при ожирении лептинорезистентности, сопровождающейся повышением концентрации лептина [1]. В группе пациенток, принимавших метформин, уровень лептина статистически значимо уменьшился с $40 \pm 5,2$ нг/мл при включении в исследование до $24 \pm 6,3$ нг/мл после 6 месяцев терапии ($p = 0,001$). У пациенток контрольной группы значения этого параметра статистически значимо не изменились ($38 \pm 2,8$ нг/мл до начала терапии и $35 \pm 3,4$ нг/мл после 6 месяцев наблюдения ($P = 0,43$)).

Полученные данные о динамике уровня лептина под влиянием метформина согласуются с результата-

ми ранее проведенных исследований с участием как пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и без сахарного диабета. В двух исследованиях выявлено снижение уровня лептина под влиянием метформина у пациентов с ожирением без сахарного диабета [16, 18]. Существует мнение, что снижение уровня лептина может быть отчасти связано с уменьшением объема потребляемой пищи [18]. В пилотном исследовании, проведенном в США, выявлено, что применение метформина у подростков с ожирением и высоким риском сахарного диабета, приводит к значимому снижению ИМТ и уровня лептина у девочек, в то время как у мальчиков эти изменения недостоверны [10], это можно объяснить тем, что у женщин всех возрастов при ожирении лептинорезистентность более выражена, чем у мужчин [13].

До начала исследования у четырех пациенток в контрольной группе и у трех пациенток в группе, получавшей метформин, была выявлена АГ 1 ст. После лечения метформином зарегистрирована нормализация АД, у пациенток контрольной группы повышение АД сохранилось через 6 месяцев наблюдения.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности метформина в коррекции избыточной массы тела у женщин с послеродовым ожирением. Это согласуется с результатами исследования Diabet Prevention Program (DPP), в которое были включены 3234 пациента с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе. В данном исследовании сравнивалась эффективность интенсивной модификации образа жизни и терапии метформином. Контрольную группу составили пациенты, принимавшие плацебо. В результате исследования DPP выявлено, что метформин более эффективен у молодых пациентов, а модификация образа жизни и физические нагрузки — у более пожилых [14].

Данные о влиянии метформина на АД и липидный обмен, полученные в нашем исследовании, не противоречат сведениям, приведенным в литературе. Опубликованные данные о влиянии метформина на систолическое и диастолическое артериальное давление у пациентов без сахарного диабета противоречивы, однако в ряде исследований при выделении женщин в отдельную подгруппу у них выявлено небольшое, но значимое снижение АД при приеме метформина [7, 12]. В ряде исследований изучалось влияние метформина на липидный обмен. Выявлено, что при наличии дислипидемии метформин оказывает нормализующее влияние на липидный профиль [10, 12, 21].

Тщательный мониторинг нежелательных лекарственных реакций проводился на всем протяжении исследования. За это время выявлены только незначительные нежелательные лекарственные реакции (дискомфорт в животе и диарея), которые наблюдались у 6 пациенток. Частота нежелательных явлений в нашем исследовании соответствует данным, опубликованным ранее [10]. Побочные эффекты не привели к отказу от лечения.

Уровень лактата плазмы оставался в пределах нормы в течении всего исследования (уровень лактата до исследования составил $2,22 \pm 0,2$ ммоль/л, после его окончания — $2,15 \pm 0,21$ ммоль/л).

Выводы

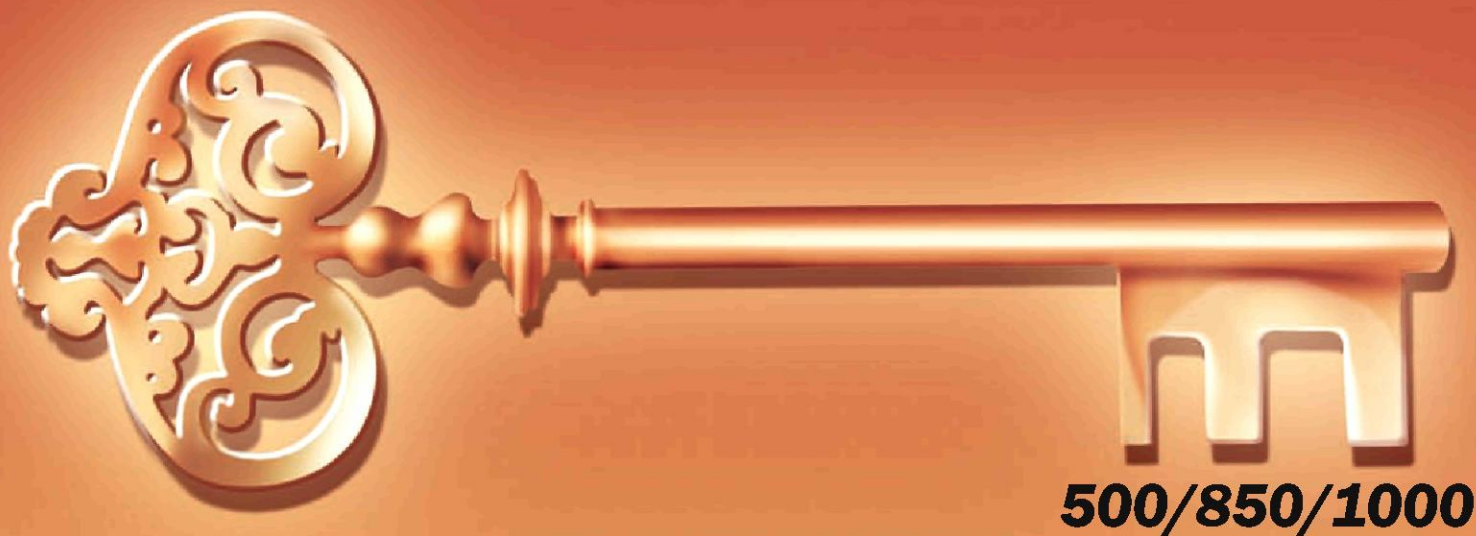
1. Использование метформина у молодых женщин при послеродовом ожирении может рассматриваться как средство патогенетической базисной терапии и должно начинаться как можно раньше (после завершения лактации).

2. У женщин с послеродовым ожирением метформин способствует снижению уровня гликемии натощак, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, гиперлептинемии, АД, массы тела, ОТ, отношения ОТ/ОБ, причем, наиболее выраженная динамика отмечена в первый год после родов.

Литература

1. Балаболкин М.И. с соавт. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002 год.
2. Европейская хартия по борьбе с ожирением. Европейская министерская конференция ВОЗ по борьбе с ожирением. Стамбул, ноябрь, 2006 <http://www.euro.who.int/mediacentre/PR/2006/20061116>
3. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению САХАРНЫЙ ДИАБЕТ Том 04/10/2002
4. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P Effects of metformin in patients with poorly controlled insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1989; 131:182-188
5. Borsika A, Rabin, Tegan K, Boehmer and Ross C. Brownson Cross-national comparison of environmental and policy correlates of obesity in Europe *The European Journal of Public Health* 2007 17(1):53-61
6. Campbell IW, Howlett CS: Worldwide experience of metformin as a glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev* 11 (Suppl. 1):S57-S62, 1995
7. Charles M.A., Eschwege E., Grandmottet P. et al. Treatment with metformin of non non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridemia, and central fat distribution: the BIGPRO 1,2 trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16: 2-7.
8. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; 2 (suppl 6): 51S–209S. Erratum in: *Obes Res.* 1998; 6: 464.
9. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *BIGPRO Study Group. Diabetes Care* 1996; 19:920-926
10. Freemark M., Bursey D. The Effects of Metformin on Body Mass Index and Glucose Tolerance in Obese Adolescents With Fasting Hyperinsulinemia and a Family History of Type 2 Diabetes *Pediatrics*, Apr 2001; 107: e55.
11. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertorer E., Tanaci N., BascilTutuncu N., Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity//*Diabetes, Obesity and Metabolism*; 2002; Vol. 4; Issue 1.
12. Guingliano D., De Rosa N., Di Maro G. Et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care* 1993; 16: 1387-90
13. Kiess W, Siebler T, Englaro P, Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:483-496
14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403, 2002
15. Lee A, Morley J: Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res* 6:47-53, 1998
16. Morin-Papunen LC, Koivunene RM, Tomas C, Ruokonen A, Martikainen HK Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2566-2568
17. Obesity and overweight What are overweight and obesity? WHO Fact sheet N°311 September 2006 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
18. Paolisso G, Amatao L, Eccellente R, Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:441-446
19. Paolisso G, Amato L, Eccellente R, Gambardella A, Tagliamonte MR, Varricchio G, Carella C, Giugliano D, D'Onofrio F: Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin Invest* 28:441-446, 1998
20. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004; 109: 551-556
21. Riccio A, Del Prato S, de Kreutzenberg SV, Tiengo A Glucose and lipid metabolism in non-insulin dependent diabetes: effect of metformin. *Diabetes Metab* 1991; 17:180-184
22. Rouru J, Hupponen R, Pesonen U, Koulu M: Subchronic treatment with metformin produces anorectic effect and reduces hyperinsulinemia in genetically obese Zucker rats. *Life Sci* 50:1813-1820, 1992
23. UK Prospective Diabetes Study 24 A six-year, randomized controlled trial comparing sulfonylurea, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 1998; 128:165-175
24. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metab Clin Exp* 1994; 43:647-654
25. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2003; 15(6): 465-71.

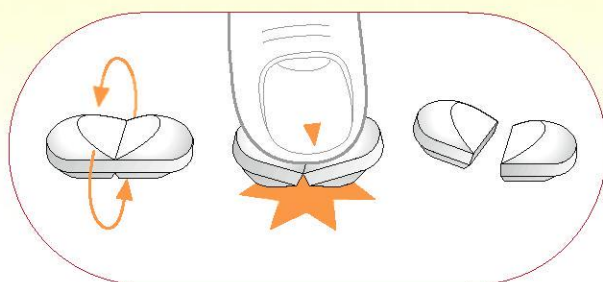
метформин
Сиофор®



**ключ к решению проблемы
инсулинорезистентности**

- **повышает чувствительность тканей к инсулину**
- **снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
- **снижает продукцию глюкозы печенью**

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**