

Эффективность метформина в коррекции метаболических нарушений при ожирении у детей и подростков

О.В. Васюкова, В.А. Петеркова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Согласно эпидемиологическим данным, детское ожирение приводит к росту ожирения и смертности во взрослом состоянии, а также способствует увеличению частоты сахарного диабета типа 2 (СД2), артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков [7, 15]. Ключевую роль в развитии этих состояний играет инсулинорезистентность (ИР). Распространенность инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением достигает 30–50% [18, 19, 24].

Согласно протоколу международного Консенсуса по детскому ожирению (2004–2006), общая стратегия лечения ожирения у детей и подростков включает раннее начало адекватной терапии для предупреждения развития осложнений [1]. Это положение обосновано результатами клинических исследований [22, 23, 25]:

- выраженное ожирение у детей и подростков часто обуславливает развитие апноэ во сне и ортопедических заболеваний;
- часть детей с ожирением развивают нарушенную толерантность к глюкозе, СД 2, дислипидемию, артериальную гипертензию даже до начала пубертата;
- наличие избыточной массы тела в период от 2 до 10 лет повышает риск развития ожирения и нарушенной толерантности к глюкозе во взрослом состоянии;
- ожирение у детей сопровождается ранним развитием атеросклероза.

Вместе с тем диета и физические нагрузки не всегда достаточны для эффективного лечения, а фармакотерапия детского ожирения является весьма спорной и малоизученной областью.

Метформин – препарат из группы бигуанидов, воздействующий на чувствительность периферических тканей к инсулину и тем самым снижающий уровень циркулирующего инсулина. Известно, что метформин снижает продукцию глюкозы печенью и гликогенолиз, улучшает утилизацию глюкозы в мышцах, печени, жировой ткани, тормозит всасывание глюкозы в кишечнике. Многочисленные экспериментальные и

клинические исследования показали, что метформин оказывает благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови, систему гемостаза, а также обладает слабым анорексигенным эффектом.

Исследование The Diabetes Prevention Trial (2001–2003), включившее 3234 пациента, показало, что длительное применение метформина у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе снижает риск развития СД 2 на 31%. Согласно этому исследованию, большая эффективность метформина отмечалась у молодых лиц [5].

В многоцентровом международном исследовании доказана эффективность и безопасность применения метформина в лечении инсулинорезистентности среди детей и подростков с СД 2 [9].

Опубликованы результаты двух плацебоконтролируемых клинических исследований по применению метформина у детей и подростков с ожирением, ИР, без нарушенной толерантности к глюкозе и с положительным семейным анамнезом по СД 2. В первом (2001) наблюдалось достоверно значимое снижение массы тела (3,6% SDS ИМТ по сравнению с контролем), уровня лептина, инсулина и глюкозы [8]. Во втором исследовании, наряду со снижением веса, уровня лептина и инсулина крови наблюдалось также снижение уровня триглицеридов и холестерина [11]. Во всех работах отмечена хорошая переносимость препарата при длительном приеме. Учитывая роль ИР как предиктора сахарного диабета типа 2 и ее начало в детстве, согласно этим исследованиям, более раннее и своевременное лечение ИР более эффективно.

Однако до настоящего времени отсутствуют четкие критерии назначения данного препарата при ожирении у детей, не разработаны терапевтические дозы и продолжительность лечения. В большинстве опубликованных работ метформин назначался 6-месячным курсом [8, 11, 14]; при этом наблюдалось улучшение клинических и лабораторных показателей. Но даже при хорошей эффективности в большинстве случаев не удавалось достичь нормализации липидного и угле-

водного обмена, что обуславливает необходимость длительной медикаментозной коррекции на фоне постепенного снижения массы тела.

В настоящем исследовании проведено изучение клинической, метаболической и гормональной эффективности метформина при осложненном ожирении у детей.

Материалы и методы

В исследование включено 12 детей и подростков (2 мальчика, 10 девочек 12,7±3,2 (6,5–17,5) лет с простым (конституционально-экзогенным) ожирением.

Антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела – ИМТ) оценивались индивидуально с учетом пола и возраста пациента и были представлены в виде числа стандартных отклонений (SDS – standard deviation score) от среднего. Диагностическим критерием ожирения считался SDS ИМТ >2,0, согласно рекомендациям ВОЗ [17].

Критериями включения в данное исследование являлись: осложненное простое (конституционально-экзогенное) ожирение, неэффективность предшествующей как минимум 6-месячной немедикаментозной коррекции.

Критерии исключения: наличие сахарного диабета; ожирение, связанное с другими эндокринными заболеваниями; тяжелая сопутствующая патология.

Гормональные исследования включали определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) автоматизированной системой «AutoDelfia» фирмы Wallac и лептина иммуноферментным методом с помощью набора фирмы DSL ACTIVE, США.

Определение уровней общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы проводилось ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Spectrum II» (Abbott, США).

Оценка атерогенности сыворотки проводилась по критериям, рекомендованным Европейской ассоциацией по изучению атеросклероза и комитетом экспертов Национальной программы по холестерину – The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (АТРП), адаптированной для подростков [17, 20]. Показатели липидов и липопротеидов считали нормальными при уровне ХС <5,2 ммоль/л; ЛПВП >1,1 ммоль/л; ЛПНП <3,0 ммоль/л; ТГ <1,2 ммоль/л.

Состояние углеводного обмена и секреции инсулина оценивали по результатам стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с глюкозой из расчета 1,75 г/кг, но не более 75 г сухого вещества. Стимулированную секрецию инсулина оценивали по среднему уровню (ИРИ_{сред}) и максимальному выбросу (ИРИ_{max}) инсулина в ходе ОГТТ. Для оценки инсулинорезистентности (ИР) по результатам ОГТТ рассчитывался индекс Matsuda [12]:

$Matsuda = 10000 / \sqrt{(ИРИ_0 \times Гл_0 \times ИРИ_{сред} \times Гл_{сред})}$, где ИРИ – иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл; Гл – глюкоза, мг/%. ИРИ₀, Гл₀ – инсулин и глюкоза плазмы натощак; ИРИ_{сред}, Гл_{сред} – средний уровень инсулина и глюкозы при проведении ОГТТ.

За критерий инсулинорезистентности принимались значения индекса Matsuda ниже 2,6 и максимальный уровень инсулина выше 150 мкЕд/мл по данным стандартного ОГТТ. Состояние углеводного обмена оценивали на основании рекомендаций ВОЗ (1998). Нормальной считалась концентрация глюкозы в венозной плазме натощак <6,1 ммоль/л; глюкоза венозной плазмы на 120-й мин ОГТТ <7,8 ммоль/л.

Все пациенты получали метформин («Сиофор 500» фирмы «Берлин-Хеми») по 1000 мг/сут в течение 12 мес. Всем детям было рекомендовано индивидуальное гипокалорийное питание с содержанием жира не более 30% от калорийности суточного рациона и расширение физической активности. Оценка показателей углеводного и жирового обмена проводилась при постановке диагноза и через 12 мес лечения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью параметрических и непараметрических критериев статистического анализа на IBM-совместимом компьютере с использованием программы MS Excel и SPSS Base 8.0 for Windows. Результаты представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение (95% доверительный интервал среднего в 2 стандартные ошибки – SE). Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, имели ожирение с дислипидемией, 8 пациентов – с инсулинорезистентностью; у остальных четырех пациентов была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе; кроме этого, у всех детей в анамнезе имелся безуспешный опыт лечения ожирения с помощью диеты и физической нагрузки.

Через 12 мес терапии клинически значимого снижения массы тела (≥5% от исходной) достигли 100% пациентов, из них 83,3% снизили вес на 10% и более.

Следует отметить, что критерием эффективного снижения массы тела у детей (с учетом роста) является медленное уменьшение SDS индекса массы тела; конечная цель – удержание SDS ИМТ ниже 2,0.

На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение SDS ИМТ: на 0,97±0,3, что составило

Таблица 1
Динамика антропометрических показателей у детей с ожирением на фоне терапии метформинотом

Показатель	До лечения	Через 12 мес. лечения	p
Вес, кг	87,3±23,5	74,3±19,7	>0,05
ИМТ, кг/м ²	34,2±5,8	28,1±4,8	<0,01
SDS ИМТ	3,4±0,65	2,4±0,7	<0,01
ОТ, см	106,2±16,1	88,7±13,5	<0,01
Рост, см	158,5±14,0	161,5±13,1	>0,05
SDS роста	1,54±1,38	1,45±1,27	>0,05

Таблица 2

Липиды сыворотки крови на фоне терапии метформином у детей с ожирением

Показатель	До лечения	Через 12 мес лечения	p
ХС, ммоль/л	4,7 ± 1,2	4,45 ± 0,68	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 1,0	2,7 ± 0,8	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,65	0,9 ± 0,3	<0,05

12,9±8,8 кг или 6,1±2,1 кг/м² ИМТ в среднем по группе. Целевого уровня SDS ИМТ ниже 2,0 через год лечения достигли 33,3% детей, при этом 16,7% из них имели нормальную массу тела (SDS ИМТ <1,5). Снижение массы тела сопровождалось уменьшением окружности талии (ОТ) в среднем на 18,3±6,1 см (табл. 1).

Улучшение антропометрических показателей сопровождалось изменениями липидного и углеводного обмена. Согласно данным литературы, при ожирении наиболее часто встречается дислипидемия, характеризующаяся повышением уровней ТГ, ЛПНП и снижением содержания ЛПВП [13]. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы (табл. 2). При этом следует отметить, что у 33,3% пациентов наряду с гипертриглицеридемией, высоким уровнем ЛПНП и низким уровнем ЛПВП выявлена гиперхолестеринемия, что в целом характерно для дислипидемии типа 2b. Исследования на взрослых подтверждают связь данной дислипидемии с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [4, 7].

На фоне терапии нормализовались показатели липидов сыворотки крови – за счет снижения уровня триглицеридов

в среднем на 0,5±0,2 ммоль/л (p<0,05), а также снижения уровня ЛПНП, ХС с одновременным повышением уровня ЛПВП (p>0,05) (табл. 2).

На фоне применения метформина наблюдалось достоверное выраженное снижение гиперинсулинемии – как базального уровня инсулина (в среднем на 9,7±3,4 мкЕд/мл, т.е. на 47% от исходного), так и стимулированного при нагрузке глюкозой: ИРИ среднее уменьшился на 72,7± 18,9 мкЕд/мл, а ИРИмакс – на 104,1±23,7 мкЕд/мл, т.е. более чем в 2,3 раза от исходного (рис. 1, табл. 3). Эти изменения сопровождались статистически значимым снижением инсулинорезистентности и увеличением значения индекса Matsuda на 2,6±0,7 т.е. в 2 раза (p<0,001).

Следует отметить, что на фоне выраженной динамики уровня инсулина значимого изменения уровня глюкозы по группе не наблюдалось (см. рис. 1, табл. 3).

Вместе с тем, 4 пациента, включенные в исследование с диагнозом нарушенной толерантности к глюкозе, через год терапии метформином характеризовались нормогликемией по результатам ОГТТ (глюкоза 120 мин исходно – 8,25 ммоль/л, через 12 мес – 6,25 ммоль/л).

Известно, что у здоровых детей уровень лептина повышается параллельно увеличению массы тела, достигая своего максимума с началом полового созревания: до 10 нг/мл у девочек и до 6,0 нг/мл у мальчиков, строго коррелируя с изменениями индекса массы тела и количеством жировой ткани в организме. При ожирении у детей, так же как и у взрослых, уровень лептина повышен и значительно превосходит значения сопоставимых по возрасту и полу сверстников с нормальной массой тела, достигая 27–50 нг/мл. Некоторые работы указывают, что при ожирении уро-

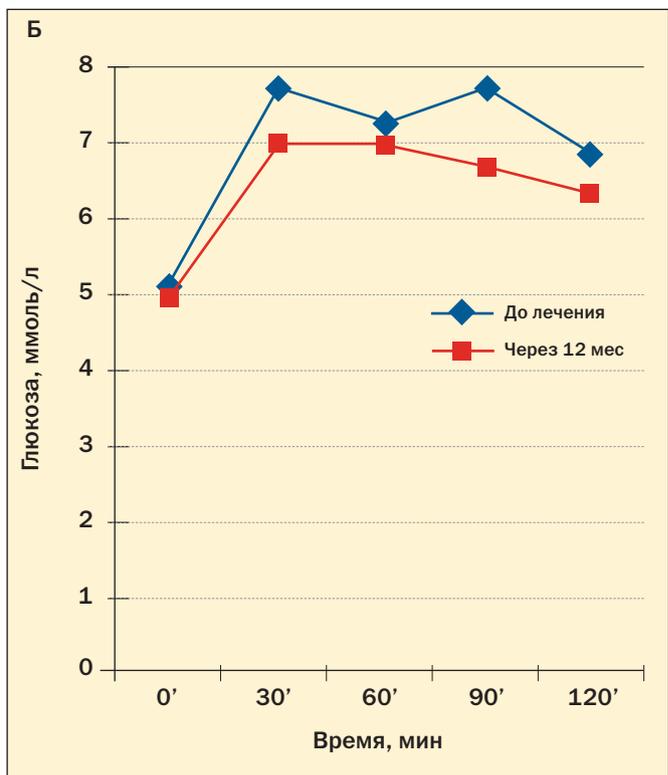
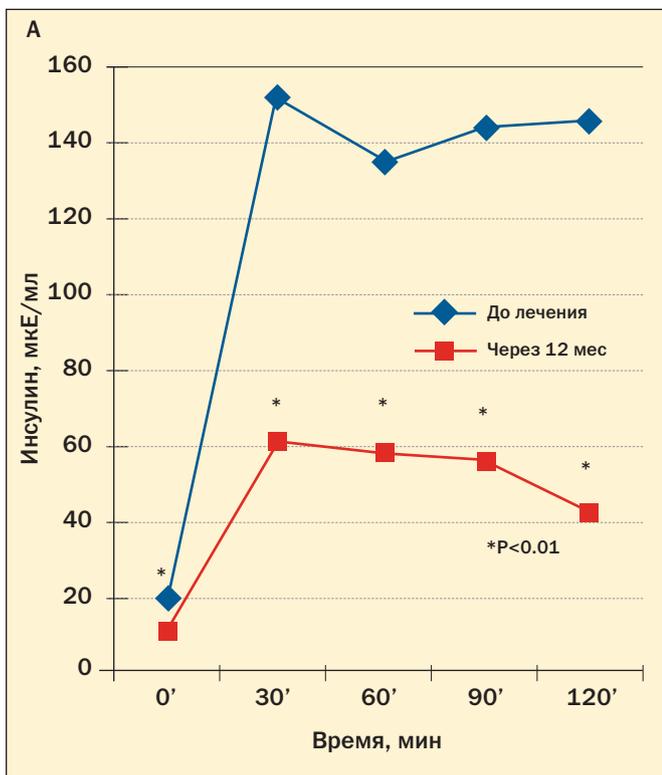


Рис. 1. Динамика уровня инсулина (А) и глюкозы (Б) у детей с простым ожирением на фоне терапии метформином.

Таблица 3

Показатели углеводного обмена и секреции инсулина по данным ОГТТ на фоне терапии метформинном

Показатель	До лечения	Через 12 мес лечения	p
ИРИ Омин, мкЕд/мл	20,8±11,3	11,1±3,5	<0,05
ИРИ среднее, мкЕд/мл	119,0±64,2	46,2±13,0	<0,001
ИРИ макс, мкЕд/мл	183,2±79,5	79,1±20,2	<0,001
Гл среднее, ммоль/л	6,9±0,6	6,4±0,7	>0,05
Индекс Matsuda	2,4±1,2	5,0±2,2	<0,001

вень лептина не зависит от пола, возраста и стадии полового развития ребенка и уменьшается при снижении массы тела [2, 6].

У всех пациентов перед началом лечения отмечалась выраженная гиперлептинемия – в среднем 80,3±25,2 нг/мл, с индивидуальными колебаниями от 33,1 до 106,6 нг/мл. Снижение веса сопровождалось достоверным снижением уровня лептина на 33,6±9,8 нг/мл, что составило 42% (p<0,01) (рис. 2).

Корреляционный анализ по Пирсону выявил статистически значимую взаимосвязь между изменениями уровня лептина и

- окружности талии: $r=0,70$ ($p<0,001$);
- уровнем инсулина: ИРИ0 $r=0,59$, ($p<0,05$), ИРИ макс (ОГТТ) $r=0,65$, ($p=0,001$), ИРИ среднее (ОГТТ): $r=0,60$, ($p=0,002$) и
- индексом Matsuda: $r=-0,51$ ($p=0,011$).

И в то же время нами не было получено корреляционной зависимости между уровнем лептина и изменением массы тела, что согласуется с данными J. Argente. Изучая особенности динамики лептина у детей с ожирением и нервной анорексией, J. Argente с соавт. показали, что уровень лептина не всегда отражает изменения массы тела: при снижении веса на 25% от исходного через 6 мес у детей с ожирением сохранялась гиперлептинемия; уровень лептина уменьшался

медленно, достигнув нормальных значений при удержании «идеального» ИМТ в течение 6 месяцев; при этом изменения веса и лептина не коррелировали друг с другом. У пациентов же с нервной анорексией исходно очень низкий уровень лептина не увеличился при нормализации веса. Авторы предположили, что изменения уровня лептина отражают его взаимосвязь с другими метаболическими маркерами [1].

Так, в экспериментальных работах показана ассоциация лептина с уровнем липидов крови. В популяционном исследовании E. Kavazarakis с соавт. (2001) показали, что у здоровых детей уровень триглицеридов положительно коррелирует с уровнем лептина и отрицательно – с ЛПВП [10]. Известно, что ЛПВП отрицательно связаны с ИМТ, который, в свою очередь, положительно коррелирует с лептином. Эти исследования показывают, что механизмы повышения уровня триглицеридов при ожирении могут быть связаны с увеличением лептина, а сочетание гипертриглицеридемии с гиперлептинемией указывает на развитие лептинорезистентности. Экспериментальные данные подтверждают это предположение. Так, введение лептина лабораторным животным с нормальной массой тела приводило к снижению уровня триглицеридов в клетках поджелудочной железы; и в то же время у крыс с ожирением, гипертриглицеридемией и гиперлептинемией данного эффекта не отмечалось [16]. И вместе с тем есть работы, в которых какие-либо взаимосвязи лептина и сывороточными липидами при ожирении не установлены, или найдены ассоциации только ЛПНП и лептина.

Наибольший интерес представляет взаимосвязь инсулина и лептина при ожирении. Единой точки зрения на сегодняшний день нет. Предполагается, что нарушение действия лептина при ожирении может быть ведущим фактором в развитии инсулинорезистентности, поскольку утрачивается его важная функция – предотвращение отложения жира в периферических органах и тканях: печени, мышцах, миокарде, поджелудочной железе [21].

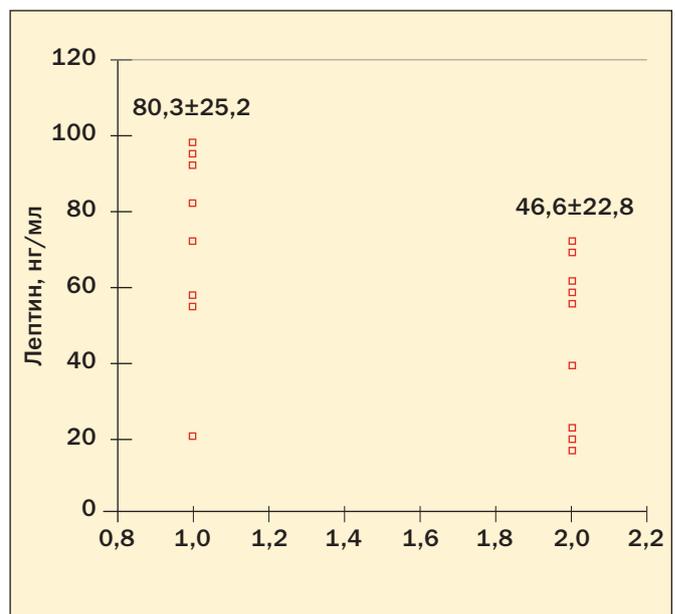
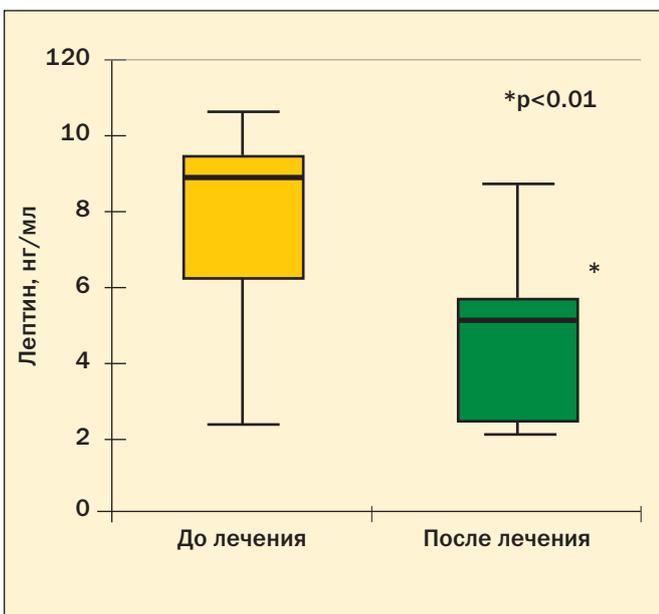


Рис. 2. Динамика уровня лептина у детей с ожирением на фоне терапии метформинном.

В нашем исследовании получена статистически значимая корреляционная зависимость между уровнем лептина и ИРИ — как базального, так и стимулированного, а также и ИР, оцененной по индексу Matsuda, что согласуется с данными J. Steinberger. Исследование J. Steinberger с соавт. (2003) показало достоверную корреляцию лептина с уровнем инсулина, ИР (оцененной по данным клэмп-теста), триглицеридов, АД у детей с ожирением и только с базальным уровнем инсулина — у подростков с нормальной массой тела. После коррекции данных без учета жировой массы лептин сохранял достоверную корреляцию с инсулином и показателями ИР у детей с ожирением и только с тощаковым инсулином — у детей без ожирения [18]. Авторы считают, что сосуществование гиперлептинемии и гиперинсулинемии можно объяснить наличием лептинорезистентности, и наличие этой ассоциации с возрастом может служить основой развития «хронического» ожирения.

В настоящее время точные механизмы лептинорезистентности при ожирении не известны, но — предположительно — они могут быть результатом либо нарушения передачи сигнала лептина (например, мутации генов лептино-меланокортинового пути), либо его прохождения через гематоэнцефалический барьер [3].

Поскольку и лептинорезистентность, и ИР строго связаны с ожирением, а ожирение само по себе является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, своевременная и эффективная коррекция метаболических нарушений метформином в данной воз-

растной группе показана для предупреждения развития осложнений и прогрессирования данных нарушений во взрослом состоянии.

Отслеживались описанные в аннотации препарата побочные эффекты терапии: диспепсия, анорексия, лактацидоз. Данные побочные эффекты не были выявлены ни у одного из пациентов после начала терапии. На фоне приема препарата все пациенты отмечали уменьшение аппетита. Биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин, лактат) оставались в норме.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с результатами плацебоконтролируемых исследований и свидетельствуют об эффективности и безопасности длительной, 12-месячной терапии метформином осложненного ожирения у детей. Многофакторность фармакологического действия метформина в сочетании с хорошей переносимостью позволяют рекомендовать включение данного препарата в комплексную терапию осложненного ожирения у детей и подростков.

Выводы

1. Комбинированная терапия диетой и метформином приводит к снижению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, массы тела и улучшению показателей липидограммы крови.

2. Метформин в дозе 1000 мг/сут является эффективной и безопасной терапией нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности при ожирении у детей.

Литература

- Argente J., Barrios V., Choveen J. et al. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents anorexia nervosa and bulimia nervosa. // *J Pediatr* 1997, V.131, P. 833–838.
- Blum W., Englaro P., Hanitisch S. Plasma Leptin Levels in Healthy Children and Adolescents: Dependence on Body Mass Index, Body Fat Mass, Gender, Pubertal Stage, and Testosterone J. // *Clin Endocrinol Metab* 1997, V.82 P.2904–2910.
- Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R. et al. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. // *Lancet*. 1996, V.348, P.159–161.
- Davis P.H., Dawson J.D., Riley W.A. et al. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. // *Circulation* 2001, V.104, P.2815–2819.
- DPP Research Group Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. // *N Engl J Med* 2002, V. 346, P.393–403.
- Ellis K.J., Nicolson M.: Leptin levels and body fatness in children: Effects of gender, ethnicity, and sexual development. // *Pediatr Res* 1997, V.42, P.484–488.
- Engeland A., Borge T., Tverdal A. et al. Obesity in adolescence and adulthood and the risk of adult mortality. // *Epidemiology* 2004, V.15(1), P.79–85.
- Freemark M., Bursley 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* 2001, V.107, P.55–58.
- Jones KL, Arslanian S, Peterkova VA. et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. // *Diabetes Care* 2002, V.25, P.89–94.
- Kavazarakis E., Moustaki M., Gourgoutis D. et al. Relation of Serum Leptin Levels to Lipid Profile in Healthy Children. // *Metabolism* 2001, V.50(9), P.1091–1094.
- Kay J.P., Alemzadeh R., Langley G. et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. // *Metabolism* 2001, V.50, P.1457–1461.
- Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing // *Diabetes Care* 1999, V.22. P.1462–1470.
- Miller J., Rosenbloom A., Silverstein J. Childhood Obesity // *J Clin Endocrinol Metab* 2004, V.89(9), P. 4211–4218.
- Morrison J.A., Cottingham E.M., Barton B.A. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. // *Am J Psychiatry* 2002, V.159, P.655–657.
- Raitakari O.T., Juonala M., Kahonen M. et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. // *JAMA* 2003, V.290, P.2277–2283.
- Shimabukuro M., Koyama K., Chen G. et al: Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. // *roc Natl Acad Sci USA* 1997, V.94, P.4637–4641.
- Speiser Ph.W., Rudolf M.C., Anhalt H. et al. Consensus statement: Childhood Obesity // *J Clin Endocrinol Metab* 2005. V.90 (3), P.1871–1887.
- Steinberger J., Steffen L., Jacobs D.R. et al. Relation of Leptin to Insulin Resistance Syndrome in Children. // *Obes Res*. 2003, V.11, P.1124–1130.
- Ten S., Maclaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children // *J Clin Endocrinol Metab* 2004, V.89 (6), P.2526–2539.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. // *Circulation*, 2002. V.106. P.3143–3145.
- Unger R.H. Lipotoxic diseases. // *Annu Rev Met* 2002, V.53, P.319–336.
- Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. // *N Engl J Med* 2004, V.350. P.2362–2374.
- Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. // *N Engl J Med* 1997, V.337, P.869–873.
- Yeckel C.W., Weiss R., Dziura J. et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. // *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. V.89(3), P.1096–1101.
- Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. // *Am J Respir Crit Care Med* 2002, V.165, P.1217–1239.