

Влияние снижения массы тела у женщин в климактерии на метаболические показатели, уровень артериального давления и проявления остеоартроза коленных и тазобедренных суставов

Н.В. Изможерова¹, А.А. Попов¹, Н.В. Тагильцева¹, А.Н. Андреев¹, О.Ю. Стрюкова², Е.И. Гаврилова¹

¹ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №21

²ГУ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

Частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД) и остеоартроза (ОА) коленных суставов возрастает в постменопаузе и сопровождается увеличением массы тела [14, 18]. Небольшое снижение массы тела (МТ) — на 5–10 % от исходной — сопровождается уменьшением общего риска развития ССЗ [4, 11], улучшением чувствительности тканей к инсулину, показателем углеводного обмена, дислипидемии и АГ [1, 2].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния снижения МТ тела на показатели липидного, углеводного обмена, уровень артериального давления и клинические проявления ОА коленных и тазобедренных суставов у женщин в климактерии.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 47 женщин с ИМТ ≥ 27 кг/м², обратившиеся на специализированный приём по менопаузе Городского центра здоровья и планирования семьи г. Екатеринбурга в возрасте от 44 до 66 лет (медиана 54, 25% и 75%: 51–57). В пременопаузе были 8 человек, в постменопаузе — 39. Медиана длительности постменопаузы составила 5 лет (25-й и 75-й процентиля 2–9 лет). В первую группу вошли 28 женщин, которым для снижения МТ в течение 6 месяцев были рекомендованы немедикаментозные методы лечения: соблюдение принципов рационального питания с ведением дневника, расчетом калорийности суточного рациона в зависимости от возраста массы тела и физической активности и индивидуальный подход к увеличению физической активности [20]. Гипокалорийное 4–5 разовое питание, с ограничением жиров до 30% от суточной калорийности, из них животных жиров — до 10% и растительных — до

20%, доля углеводов в суточном рационе — 50% с ограничением легкоусвояемых углеводов, количество белков — 15–20% суточного рациона.

Вторую группу образовали 19 женщин, которым наряду с немедикаментозным лечением был рекомендован прием ингибитора панкреатических липаз орлистата (Ксеникал, «F. Hoffman-La Roche») по 120 мг 3 раза в день с основными приемами пищи. В исследование не включали получавших препараты для коррекции дислипидемии. Коррекция назначенной гипотензивной терапии в процессе лечения не проводилась.

Обследование включало клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела, роста с последующим вычислением индекса МТ (ИМТ). Объем талии (ОТ) измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем реберной дуги. Объем бедер (ОБ) оценивали в положении стоя на уровне лобкового симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку и отношения ОТ/ОБ. Увеличение ОТ ≥ 80 см рассматривали как абдоминальное ожирение (АО) [17]. Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [9].

Диагноз артериальной гипертензии (АГ), стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) верифицировали согласно национальным рекомендациям последних пересмотров [3, 7, 8]. Диагностика нарушений углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет 2 типа (СД)) проводилась согласно классификации ВОЗ 1999 г [24]. ОА диагностировали согласно диагностическим критериям Американской ревматологической ассо-

циации при наличии клинических и рентгенологических признаков достоверного ОА [5]. Интенсивность болей в суставах оценивали с помощью 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Функциональные ограничения — с помощью альгофункционального индекса Лекена [5].

Уровень глюкозы определяли методом глюкозо-диоксидоредуктазной медиаторной реакции на приборе Accu-Chek Active Roche, с использованием тест-полосок Accu-Chek Active. Содержание общего холестерина (ОХС) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche, тест-системой «Roche Chol-2», холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — «Roche HDL-C plus 2 gen», триглицеридов (ТГ) «Roche». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $КА = ОХС/ЛПВП$. Уровень холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и рассчитывали по формуле Фридвальда. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14-ти часового голодания [6].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica for Windows 5.0» с использованием критериев Вилкоксона, Манна-Уитни, дан-

ные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 .

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Центральной городской больницы № 6 г. Екатеринбурга.

Результаты

Пациентки 1 группы имели значимо старший возраст по сравнению с женщинами 2 группы и не различались по длительности менопаузы (табл. 1). Исходно значимые различия получены по росту, весу, ИМТ, ОТ, ОБ, наибольшие показатели отмечены во 2-ой группе. Через 6 месяцев эти различия сохранились. Внутри групп произошло значимое снижение веса, ИМТ, ОТ, ОБ. Отношение ОТ/ОБ между группами не различалось. За время наблюдения произошло его значимое снижение в 1-ой группе. Различия тяжести нейровегетативных и обменно-эндокринных проявлений КС исходно и через 6 месяцев между группами не выявлено (табл. 1), но внутри групп произошло значимое уменьшение проявлений нейровегетативных, а в 1-ой группе и обменно-эндокринных проявлений. Исходно груп-

Таблица 1
Антропометрические данные и показатели тяжести климактерического синдрома (Ме, 25 и 75 перцентили)

Показатели		Группа 1 (28 чел.)	Группа 2 (19 чел.)	P
Возраст, г	исходно	56 (52,5÷58,5)	52 (49÷55)	0,005
Длительность менопаузы, г	исходно	5,5 (2÷10)	4 (1÷6)	0,228
Рост, м	исходно	1,59 (1,56÷1,62)	1,62 (1,59÷1,70)	0,020
Вес, кг	исходно	77,8 (74,0÷82,3)	95,2 (83,0÷111,0)	< 0,001
	6 мес.	75,3 (71,4÷79,9)	92,0 (81,5÷103,0)	< 0,001
	p	< 0,001	< 0,001	-
ИМТ, кг/м ²	исходно	30,7 (28,8÷34,8)	37,1 (31,5÷41,2)	0,001
	6 мес.	29,7 (27,8÷32,8)	34,9 (29,0÷37,8)	0,003
	p	< 0,001	< 0,001	-
ОТ, см	исходно	95,5 (93,0÷102,0)	105,0 (100,0÷117,0)	0,002
	6 мес.	92,0 (89,5÷98,5)	101 (94,0÷106,0)	0,006
	p	< 0,001	< 0,001	-
ОБ, см	исходно	110,5 (104,5÷116,0)	121,0 (113,0÷135,0)	0,001
	6 мес.	108,5 (103,0÷114,0)	116,0 (109,0÷130,0)	0,003
	p	< 0,001	0,014	-
ОТ/ОБ	исходно	0,87 (0,82÷0,90)	0,85 (0,82÷0,91)	0,761
	6 мес.	0,86 (0,81÷0,89)	0,84 (0,80÷0,89)	0,853
	p	0,002	0,187	-
Нейровегетативные симптомы, баллы	исходно	17,0 (12,0÷21,0)	15,0 (12,0÷19,0)	0,259
	6 мес.	14,0 (12,0÷16,0)	13,0 (8,0÷15,0)	0,111
	p	0,020	0,032	-
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	исходно	8,0 (7,0÷10,0)	7,0 (4,0÷10,0)	0,086
	6 мес.	6,0 (5,0÷8,0)	8,0 (4,0÷10,0)	0,329
	p	< 0,001	0,571	-
Психэмоциональные симптомы, баллы	исходно	12,0 (8,0÷16,0)	6,0 (4,0÷12,0)	0,003
	6 мес.	8,0 (5,0÷13,0)	7,0 (4,0÷11,0)	0,474
	p	0,020	0,982	-
ММИ, баллы	исходно	38,0 (30,5÷44,5)	31,0 (21,0÷35,0)	0,005
	6 мес.	28,5 (22,5÷38,0)	27,0 (23,0÷34,0)	0,032
	p	< 0,001	0,468	-

Таблица 2

Динамика снижения массы тела и объема талии за 6 месяцев
(Ме, 25-е и 75-е перцентили)

Показатели	Группа 1 (28 чел.)	Группа 2 (19 чел.)	P
Динамика массы тела, кг	2,5 (1,7÷4,3)	4,5 (3,0÷8,0)	0,001
Динамика объема талии, см	4,0 (2,5÷6,0)	6,0 (4,0÷7,0)	0,056
Процент снижения массы тела	3,2 (2,1÷5,3)	5,8 (3,2÷8,7)	0,018

пы различались по психоэмоциональным симптомам, с наиболее выраженными в 1-ой группе. За 6 месяцев произошло значимое снижение психоэмоциональных проявлений в этой группе пациенток, и различия между группами стали не значимыми. Суммарное значение ММИ было значимо больше исходно в 1-ой группе, за время наблюдения произошло значимое снижение этого показателя у этих пациенток, хотя данные различия сохранились.

За время наблюдения во 2-ой группе пациенток произошло значимо большее снижение массы тела и

процент снижения от исходной массы тела (табл. 2), медиана составила 4,5 кг. (5,8%) и 2,5 кг. (3,2%) соответственно. Аналогичная тенденция отмечена по показателю ОТ, хотя и не значимая. Частота снизивших вес более чем на 5 % была значимо больше во 2-ой группе женщин (диагр. 1), составила более 5 % у 7 из 28 в 1-ой группе и 11 из 19 во 2-ой группе.

Исходно группы значимо различались по уровню глюкозы, с наибольшим уровнем у женщин 2-ой группы (табл. 3). Через 6 месяцев отмечено значимое снижение в данной группе, без изменений у пациенток 1-ой группы, в результате чего сохранились различия между группами с увеличением показателя в 1-ой группе. По уровню ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, КА, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП за время наблюдения не отмечено значимых различий между и внутри групп, хотя отмечена положительная тенденцию этих показателей у пациенток 2-ой группы (табл. 3).

Значимые различия получены по частоте СД 2 типа с наибольшей долей больных во 2-ой группе (табл. 4), но частота АГ, ИБС, ИМ, ОНМК, ОА, высокой глике-

Таблица 3

Показатели углеводного и липидного обмена (Ме, 25 и 75 перцентили)

Показатели		Группа 1 (28 чел.)	Группа 2 (19 чел.)	P
Глюкоза, ммоль/л	Исходно	5,3 (4,9÷5,6)	6,1 (5,2÷6,2)	0,012
	6 мес.	5,4 (5,0÷5,7)	4,8 (3,9÷5,3)	0,032
	p	0,909	0,005	-
ОХС, ммоль/л	Исходно	5,97 (5,10÷6,57)	5,80 (5,10÷6,40)	0,879
	6 мес.	5,60 (4,70÷6,80)	5,40 (4,90÷6,70)	0,665
	p	0,665	0,156	-
ХС ЛПВП, ммоль/л	Исходно	1,49 (1,17÷1,69)	1,36 (1,10÷1,59)	0,374
	6 мес.	1,41 (1,07÷2,05)	1,42 (1,10÷1,98)	0,374
	p	0,894	0,306	-
ТГ, ммоль/л	Исходно	1,38 (1,06÷1,99)	2,10 (1,40÷2,60)	0,090
	6 мес.	1,64 (1,07÷2,05)	1,50 (1,29÷2,57)	0,397
	p	0,802	0,711	-
КА	Исходно	3,78 (3,23÷5,51)	4,38 (3,64÷5,22)	0,474
	6 мес.	3,71 (3,10÷5,16)	3,71 (2,57÷4,52)	0,487
	p	0,909	0,111	-
ХС ЛПНП, ммоль/л	Исходно	3,60 (2,98÷4,55)	3,52 (2,75÷4,25)	0,573
	6 мес.	3,44 (2,60÷4,41)	3,54 (2,05÷4,11)	0,340
	p	0,665	0,144	-
АД систолическое (мм.рт.ст.)	Исходно	130,0 (120,0÷140,0)	137,5 (120,0÷150,0)	0,302
	6 мес.	130,0 (120,0÷130,0)	130,0 (120,0÷140,0)	0,292
	p	0,133	0,042	-
АД диастолическое (мм.рт.ст.)	Исходно	80,0 (70,0÷90,0)	82,5 (80,0÷100,0)	0,145
	6 мес.	80,0 (80,0÷80,0)	80,0 (80,0÷90,0)	0,079
	p	0,529	0,177	-
Интенсивность болей в суставах, мм ВАШ	Исходно	50,0 (35,0÷65,0)	50,0 (30,0÷60,0)	0,745
	6 мес.	40,0 (25,0÷60,0)	50,0 (30,0÷60,0)	0,543
	p	0,071	0,844	-
Индекс Лекена для коленных суставов, баллы	Исходно	8,0 (3,5÷11,5)	9,0 (0÷17,0)	0,879
	6 мес.	4,0 (2,0÷7,5)	5,0 (0÷13,0)	0,828
	p	0,003	0,016	-
Индекс Лекена для тазобедренных суставов, баллы	Исходно	5,0 (0÷10,5)	2,5 (0÷10,0)	0,566
	6 мес.	3,0 (1,0÷6,5)	0,5 (0÷8,0)	0,392
	p	0,456	0,059	-

Таблица 4

Частота сопутствующей патологии

Показатели	Группа 1 (28 чел.)	Группа 2 (19 чел.)	χ^2	P
АГ	26 (92,8%)	18 (94,7%)	0,122	0,727
ИБС	8 (28,5%)	3 (15,7%)	0,442	0,506
ИМ, ОНМК	2 (7,1%)	0 (0%)	0,206	0,650
ОА коленных суставов	26 (92,8%)	14 (73,6%)	1,944	0,163
Высокая гликемия натощак	9 (32,1%)	5 (26,3%)	0,011	0,917
НТГ	2 (7,1%)	5 (26,3%)	1,944	0,163
СД 2 типа	2 (7,1%)	7 (36,8%)	4,673	0,031

мии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе между группами не различалась.

Не получено значимых различий между группами исходно и через 6 месяцев наблюдения по уровню систолического и диастолического АД (табл. 3). Значимое снижение систолического АД за время наблюдения наблюдалось у получавших орлистат.

Группы значимо не различались исходно и через 6 месяцев по интенсивности болей в суставах и значениям индекса Лекена. Значимое снижение выраженности функциональных ограничений в коленных суставах наблюдалось в обеих группах (табл. 3).

Обсуждение

Согласно рекомендациям ВОЗ недостаточно эффективным считают снижение МТ до 5% от исходной, удовлетворительным — на 5–10%, хорошим — более чем на 10% [20]. Полученные нами результаты подтверждают необходимость параллельного назначения медикаментозного лечения ожирения у пациентов с ИМТ > 27 кг/м², имеющих два и более ассоциированных с ожирением заболевания [2]. Дефицит эстрогенов в климактерии способствует увеличению МТ, преимущественно в абдоминальной области [23]. АО является основой формирования инсулинорезис-

тентности, компенсаторной гиперинсулинемии, нарушений углеводного обмена, дислипидемии, АГ [19]. В группах произошло значимое снижение ОТ. Хотя между группами различия не достигли статистической значимости, у женщин, получавших орлистат, имелась тенденция к уменьшению массы абдоминальной жировой ткани.

Снижение массы тела способствовало уменьшению проявлений тяжести КС за счет нейровегетативных симптомов, т.к. к ним относится повышение АД, сердцебиение, приливы жара, которые наиболее выражены у женщин с ожирением. Аналогичная тенденция наблюдалась с обменно-эндокринными проявлениями, связанная с уменьшением выраженности болей в суставах и значимого изменения ИМТ, нарушения углеводного обмена входящих в их состав. Психосоциальные симптомы значимо больше были выражены в 1-й группе женщин, которые были старше пациенток второй группы. К этим проявлениям относятся уменьшение работоспособности, утомляемость, снижение памяти и другие, закономерно увеличивающиеся с возрастом.

Не получено значимого улучшения показателей липидного обмена при снижении МТ, т.к. у женщин в климактерии на эти показатели влияют несколько

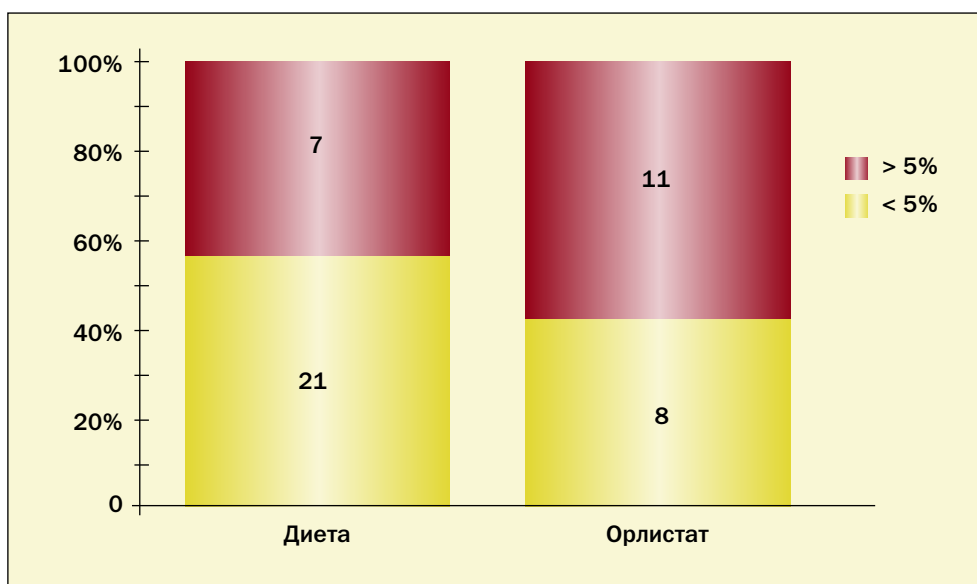


Диаграмма 1. Частота снижения массы тела на 5% и более

$$\chi^2 = 3,885; df = 1; p = 0,049$$

факторов, в первую очередь дефицит эстрогенов [9]. Абдоминальное распределение жировой ткани в наибольшей степени связано с гипертриглицеридемией и снижением ХС ЛПВП [23].

Ранее было показано влияние орлистата на МТ, состояние углеводного обмена у больных СД 2 типа [17]. На фоне терапии снижался уровень тощаковой гликемии и гликированного гемоглобина [16].

Уменьшение массы тела при лечении орлистатом в течение 1 года более чем на 5% сопровождается снижением систолического и диастолического АД на 7,1 и 5,4 мм.рт. ст. соответственно [22].

Также ожирение является одним из модифицируемых факторов риска ОА коленных суставов [13]. Во Фрамингемском исследовании показано, что снижением МТ на 5 кг сопровождалось снижением риска появления болей в коленных суставах. Для коксартроза такой зависимости не выявлено [12].

Таким образом, прием орлистата в климактерии сопровождается снижением МТ, систолического АД, улучшением параметров углеводного и липидного обмена. Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний происходит на фоне уменьшения клинических проявлений ОА коленных суставов.

Выводы

1. Немедикаментозное лечение в комбинации с приёмом орлистата сопровождалось снижением массы тела, объема талии, гликемии натощак, болей в коленных суставах, систолического артериального давления и уменьшением нейровегетативных проявлений климактерического синдрома.

2. Присоединение орлистата к немедикаментозной программе снижения массы тела сопровождалось увеличением доли женщин, которые снизили вес на 5% и более.

Литература

- Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 10-16.
- Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Селиванова А.В., Ройтман А.П. Современные возможности лечения ожирения у больных сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. 2005; 13(6): 361-366.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность 2003; 4(6): 276-297.
- Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей/ Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МИА, 2004. 456
- Остеоартроз (остеоартрит). В: Клинические рекомендации. Ревматология/ Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2005. – С. 99 – 111.
- Российские рекомендации ВНОК «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» М. 2005. 20.
- Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика М. 2004. 28.
- Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика М. 2004. 19.
- Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климактерический синдром. М.: Медицина; 1988. 288.: ил.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей (издание 3-е, переработанное и дополненное). М.: МИА, 2005. 632
- Brochu M., Tchernof A., Turner A.N. Is there a threshold of visceral fat loss that improves the metabolic profile in obese postmenopausal women? Metabolism. 2003; 52(5): 599-604.
- Felson D.T., Zhang Y., Anthony J.M., Naimark A., Anderson J.J. Weightloss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. Ann. Intern. Med. 1992; 116: 535-539.
- Felson D.T. Osteoarthritis new insights. Part 1: the disease and its risk Factors. Ann. Intern. Med. 2000; 133: 637-639.
- Felson D.T. Relation of obesity and of vocational and avocational risk factors to osteoarthritis. J Rheumatol. 2005; 32(6):1133-5.
- Heymsfield S., Segal K., Hauptman J. Et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. Arch. Intern. Med. 2000; 160(9): 1321-1326.
- Hollander P., Elbein S., Hirsch I. Et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 1998; 21: 1288-1294.
- IDF. Barclay L. Medscape Medical News. New definition of the metabolic syndrome: a newsmaker interview with Sir George Alberti, MA, DPhil, BMBC. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/504382> Accessed July 8, 2005.
- Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramaswami R. et al. M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. J. Clin. Epidemiology 1991; 44 (2): 183-190.
- Miller A.M., Wilbur J., Chandler P.J. et al. Cardiovascular disease risk factors and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union. Women Healthy 2003; 38: 19-36.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva, World Health Organization. 1997.
- Pataki Z., Golay A. Effect of treatment with orlistat for one-year on blood pressure in obese patients. Int. J. Obes. 1999; 23(suppl. 5): S175 (abstract).
- Rendell M., Hulthen U.L., Tornquist C. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 744-749.
- Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K. et al. Menopausal-related changes in body fat distribution. Ann. J. Acad. Sci 2000; 904: 502-506.
- WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diab. Care 1999; 23(1): S4-S16