

育龄妇女食饵性肥胖治疗对卵巢瘦素水平及激素功能的影响

EFFECT OF OBESITY THERAPY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE ON LEPTIN LEVEL AND HORMONAL OVARIAN FUNCTION

© E.M. Ryazantseva¹, M.A. Tarasova², N.N. Tkachenko², A.M. Gzgzyan²

¹ Clinical Diagnostic Medical Center of the Office of the President of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ryazantseva EM, Tarasova MA, Tkachenko NN, Gzgzyan AM. Effect of obesity therapy in women of reproductive age on leptin level and hormonal ovarian function. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(3):17-26. https://doi.org/10.17816/JOWD69317-26

Received: March 20, 2020

Revised: May 13, 2020

Accepted: June 8, 2020

■ **研究现实性:** 30%以上体重超标和肥胖的育龄妇女存在卵巢功能不全。关于瘦素对生殖系统、卵巢激素生成和卵巢激素不全食饵性肥胖女性的显著影响的数据被提出。肥胖治疗对纠正高瘦素血症和恢复激素和排卵功能的育龄妇女食饵性肥胖的效果是值得关注的。

目的是研究肥胖治疗对育龄妇女瘦素水平和卵巢激素功能的影响。

材料与研究方法。所有的妇女都进行了临床和实验室检查,包括病史信息、人体测量学(测量身高和体重,腰围和臀围,计算身体质量指数),血压测量、妇科检查、测定促性腺激素、性激素、胰岛素、血瘦素、血生化参数、空腹血糖和糖耐量试验,盆腔超声、全身骨密度测量仪。调查数据和客观调查数据被录入专门设计的问卷,其中包括以下指标:患者的年龄、初潮的年龄、月经周期的性质、怀孕、分娩和生殖计划的数据、妇科和躯体疾病。

研究成果。研究了体重减轻后瘦素、雌二醇、卵巢卵泡数与排卵功能恢复的关系。建立了一个数学模型来估计体重减轻后排卵恢复的概率。分析了二甲双胍、西布曲明治疗对减肥后排卵恢复的影响。

结论。获得的结果使我们能够确定体重减轻后因超重和食饵性肥胖导致无排卵的患者血液中瘦素和雌二醇指标、窦卵泡数量和胰岛素抵抗与实现排卵相关的预后价值。对比服用药物治疗食饵性肥胖的妇女与服用二甲双胍和西布曲明的妇女,排卵恢复的频率没有显著差异。

■ **关键词:** 肥胖治疗; 二甲双胍; 西布曲明; 卵巢机能不全; 瘦素; 胰岛素抵抗; 雌二醇; 排卵

■ Hypothesis/aims of study. Ovarian insufficiency is present in more than 30% of reproductive-age obese women. The role of leptin in the pathogenesis of ovarian insufficiency is not yet established and has to be clarified. It is of interest to study the effect of obesity therapy on hyperleptinemia, hormonal and ovulatory function in reproductive-age women with alimentary obesity. The aim of this study was to assess the effect of obesity therapy on leptin level and hormonal ovarian function in women of reproductive age.

Study design, materials and methods. All studied women underwent a clinical and laboratory examination, including: medical history, anthropometry (height and weight measurement, waist and hip circumferences, body mass index calculation), blood pressure measurement, gynecological examination, ultrasound examination of the pelvic organs, osteodensitometry, determination of serum gonadotropins, sex hormones, insulin, leptin, and blood biochemical parameters, morning fasting blood glucose, and glucose after the glucose tolerance test. The survey and objective examination data were recorded in a specially developed application form, including the following parameters: the patient's age, menarche age, the type of the menstrual cycle, data on pregnancies, childbirth and reproductive plans, gynecological and somatic diseases.

Results. The relationship between the initial levels of leptin, estradiol, HOMA-IR, the number of follicles in the ovaries and the restoration of ovulatory function after the weight loss was revealed. The analysis produced a mathematical model to estimate the predictive value of these indicators in relation to the recovery of ovulation after the weight loss. An analysis was made of the effectiveness of drugs used to treat excess body weight (metformin and sibutramine).

Conclusion. The predictive value of the baseline levels of leptin and estradiol, the number of antral follicles and insulin resistance in relation to the achievement of ovulation after the reduction of body weight in patients with anovulation caused by excess body weight and obesity has been established. Ovulation recovery did not depend on the choice of

a drug used to treat excess body weight. When comparing the groups of women who received medication for alimentary obesity using metformin and sibutramine, no significant differences in the frequency of ovulation recovery were found.

■ **Keywords:** obesity therapy; metformin; sibutramine; ovarian failure; leptin; insulin resistance; estradiol; ovulation.

根据世界卫生组织（2016），超过19亿（39%）18岁及以上的成年人超重，其中超过6亿人肥胖（38%的男性和40%的女性）。自1980年以来，全世界的肥胖人数已经翻了一倍多。根据俄罗斯卫生部，在五年内（从2011年到2016年），诊断出患有肥胖的人数增加了一倍半——从2011年856500的人增加到2016年1245600的人，其中工作年龄的女性占30—40% [1]。2017年，俄罗斯被诊断患有肥胖症的人数达到了200万，占俄罗斯总人口的1.3% [2]。内脏脂肪组织过多与代谢和生殖障碍有关，包括无排卵和生育障碍，这些障碍在30%以上的超重或肥胖女性中可见 [3-6]。肥胖显著降低了卵巢功能障碍引起的不孕症的治疗方法的有效性，因此进一步研究肥胖对生殖功能影响的机制具有重要意义 [7]。

目前，肥胖和卵巢功能不全的治疗是基于胰岛素抵抗在肥胖女性卵巢功能不全形成中的致病作用。有证据表明，瘦素通过抑制雌二醇的产生直接影响卵巢 [8]，通过刺激下丘脑的促性腺激素释放激素和垂体的促黄体激素的冲动分泌间接影响卵巢 [9]。

治疗策略是减轻体重、雄激素水平和减少胰岛素抵抗，这在相当数量的患者导致自发恢复排卵和妊娠 [10]。相当一部分患者体重下降5-0%，排卵功能得以恢复 [3-6, 11]。每天有规律的锻炼（30分钟，每周至少3次）和饮食（低卡路里，每天1000—1200千卡）的第一级治疗这些病人，如果维持至少6个月，就足以降低胰岛素抵抗水平，并增加与性类固醇结合的蛋白质水平 [10-13]。困难在于选择患者能够长期坚持的饮食和体育活动，因为如果不遵守饮食，停止体育活动，体重恢复和内分泌失调返回 [14]。在大约6个月的饮食治疗和运动后，特别是高体重指数（BMI）（27 kg/m²或更高）的女性，建议开始额外的药物治疗，包括减食欲药物（西布曲明） [11]。在肥胖和卵巢功能障碍的药物治疗中，增加胰岛素敏感性的药物—双胍

类药（二甲双胍）占据了一个单独的位置。它们可引起肝脏葡萄糖生产减少，增加外周对胰岛素的敏感性，对降低高胰岛素血症、高雄激素血症和恢复排卵功能有显著作用 [15-17]。Upadhyaya等人在2011年显示了 [18]，在多囊卵巢综合征（PCOS）患者中使用二甲双胍可显著降低瘦素水平。那些血液中瘦素水平明显降低的患者更容易排卵。根据作者的说法，二甲双胍可以降低多囊卵巢综合征患者的瘦素抵抗。

这项研究的目的是研究肥胖治疗对育龄妇女瘦素水平和卵巢激素功能的影响。

材料与研究方法

主要组包括38例育龄妇女，BMI大于25.6 kg/m²。对照组为20例育龄健康妇女。除了在月经周期的第2-5天进行人体测量检查之外，在月经周期的第20-22天测定卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇和催乳素的含量，以及催乳素和孕酮的含量。出现闭经时，进行一次激素检查。为此，在IMMULITE 2000, DPC（美国）装置上使用固相竞争免疫化学发光方法。采用美国DRG试剂盒的酶免疫法测定瘦素水平。为了评估碳水化合物代谢，研究了空腹胰岛素和葡萄糖水平，并进行了糖耐量试验。骨盆器官的超声检查采用日本Simens设备，腹部传感器频率为3.5 MHz，阴道传感器频率为7.5 MHz。在6个月的时间里，女性遵循低热量饮食（每天1200千卡）并增加体育活动。除饮食治疗外，19名妇女服用500毫克二甲双胍，每日2次，19名妇女服用西布曲明，每日10毫克。6个月后进行第二次检查，包括人体测量、血中瘦素、促性腺激素、胰岛素和性类固醇激素水平测定、空腹血糖、脂质代谢评估和盆腔超声检查。

使用R和Statistica 7.0软件包进行统计处理。计算如下参数：算术平均值（M）、平均值的误差（m）、Pearson和Spearman相关系数。使用判别分析。

分类特征的独立性用精确菲舍尔标准来检验。采用Kruskal-Wallis检验检查几个独立样本的同质性。将概率(p值)的置信水平与显著性水平0.05进行比较,在 $p < 0.05$ 时拒绝原假设。两组差异的显著性使用Wilcoxon检验,当样本内的分布规律符合正态分布规律时使用t检验,根据Shapiro-Wilk检验。为了研究各因素联合影响的显著性(属于排卵期、无排卵期或治疗前后观察时刻组),使用重复观测方差分析的ANOVA Repeated Measures来检验固定效应的显著性:群体、时间以及群体和时间因素的相互作用。

纳入主要组别的标准:

- 女性年龄为18-40岁;
- 研究期间没有怀孕;
- $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$;
- 食饵性肥胖;
- 女人同意和希望治疗肥胖和遵循医生的建议。主组排除的标准:
- 1型或2型糖尿病;
- 垂体泌乳素瘤;
- 肾上腺皮质的先天性增生;
- 甲状腺功能减退,弥漫性毒性甲状腺肿;
- 多囊卵巢综合征;
- 妇科病理,伴卵巢激素不全;
- 症状性肥胖;
- 严重的躯体病理学。

研究结果与讨论

治疗前主要组($n = 38$)中, BMI 小于 30 kg/m^2 的有15例,27例为 30.1 至 35 kg/m^2 ,8例的大于 35 kg/m^2 。在肥胖治疗背景下, BMI 从 31.2 ± 0.6 显著

下降到 $28.7 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ 。平均体重指数从 $87.2 \pm 2.2 \text{ kg}$ 降至 $80.1 \pm 2.45 \text{ kg}$ ($p < 0.05$),腰围/臀围比值(WC/HC)从 $0.82 \pm 0.009 \text{ cm}$ 降至 $0.80 \pm 0.009 \text{ cm}$ ($p < 0.05$)。经治疗达到排卵的主控组BMI ($p < 0.05$)由 30.8 ± 0.6 显著降低至 $28.0 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ ($r = 0.86$, $p = 0.00013$),而无排卵周期组BMI显著降低($30.5 \pm 1.0 \text{ kg/m}^2$, $p < 0.05$)。

治疗后主组女性血中瘦素平均水平由 $35.9 \pm 3.0 \text{ ng/ml}$ 明显下降至 $28.5 \pm 3.0 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.05$),且与BMI下降动态相关($r = 0.2$, $p < 0.05$)。

主组患者中,72%的患者发现卵巢功能不全,54%的患者表现为无排卵,18%的患者表现为黄体期功能不全。治疗后,24%的患者持续无排卵,76%的患者确认排卵。

比较两组得到的数据进行分析:在第一个亚组中,患者接受西布曲明的治疗,在第二个亚组中一二甲双胍。

通过对生活史的分析,各组间无显著差异。两个亚组的妇女发生躯体病理的频率没有显著差异。西布曲明组平均年龄为 33.6 ± 1.2 岁,二甲双胍组平均年龄为 31.7 ± 1.3 岁。两组的妇科病史数据无显著差异,估计月经初潮平均年龄、有无月经周期紊乱和不孕症。分析两组治疗前后促性腺激素、催乳素和性类固醇激素水平。治疗前后激素指标无显著差异,除雌二醇水平外,二甲双胍治疗后雌二醇水平由 593.7 ± 78.8 显著下降至 $407.0 \pm 55.5 \text{ pmol/L}$,差异有统计学意义($p < 0.05$)。经二甲双胍治疗后,血液中雌二醇水平平均下降 $186.6 \pm 59.6 \text{ pmol/L}$,在接受西布曲明治

表1 / Table 1

治疗后6个月身体成分的变化

Changes in body composition 6 months after treatment

测量周期	脂肪组织含量, %	脂肪组织重量, 公斤	无脂组织重量, 公斤	腹部脂肪百分比, %	臀部脂肪百分比, %
用西布曲明治疗前	$40,1 \pm 1,0$	$36,9 \pm 1,1$	$52,4 \pm 0,9$	$35,8 \pm 1,1$	$42,6 \pm 0,5$
用西布曲明治疗后	$33,5 \pm 0,6^*$	$29,5 \pm 1,1^*$	$50,5 \pm 0,9$	$31,8 \pm 0,8^*$	$41,6 \pm 0,6$
用二甲双胍治疗前	$38,3 \pm 0,9$	$31,7 \pm 1,7$	$50,5 \pm 1,3$	$37,6 \pm 0,9$	$41,8 \pm 0,6$
用二甲双胍治疗后	$32,3 \pm 0,5^*$	$26,1 \pm 1,0^*$	$49,7 \pm 0,8$	$27,8 \pm 0,9^*$	$40,5 \pm 0,7$

注: *与治疗前指标差异 $p < 0.05$ 。

表 2 / Table 2

患者接受西布曲明（第一亚组）和二甲双胍（第二亚组）治疗6个月后人体测量指标和身体成分的变化，作为初始值的百分比

Changes in anthropometric indicators and body composition in patients after 6 months of treatment with sibutramine (1st subgroup) and metformin (2nd subgroup), as a percentage of the initial values

指标	第一组 (n = 19)	第二组 (n = 19)
BMI, кг/м ²	-7,2 %	-7,5 %
体重, 公斤	-10,9 %	-8,2 %
腰围/臀围	-1 %	-3,4 %
腹部脂肪百分比, %	-4 %	-9,8 %
脂肪组织重量, 公斤	-20 %	-18 %
无脂织物重量, 公斤	-3,6 %	-1,6 %

注: *比较指标间差异为 $p < 0.05$ 。

疗的女性亚组中，显著 ($p < 0.05$) 超过了这个指标，为 93.9 ± 58.9 pmol /L。

研究治疗前后人体测量指标和身体成分的变化。两个亚组中，腹部脂肪组织含量占比、脂肪组织质量和脂肪百分比均显著下降，而臀部非脂肪组织质量和脂肪百分比无变化（表1）。

服用西布曲明亚组患者治疗6个月后，体重减轻 9.6 ± 0.2 公斤（初始体重的10.9%）。治疗期间BMI由 31.8 ± 0.6 明显下降至 29.5 ± 0.9 kg/m²。在体重下降的背景下，腰围/臀围也有所下降。6个月的治疗后，腰围从 95.2 ± 2.5 降至 90.1 ± 2.7 厘米，平均下降为 5.1 ± 0.4 厘米，臀围从 116.7 ± 1.7 降至 110.6 ± 2.1 厘米，平均下降为 6.1 ± 1.1 厘米（5.2%），而腰围/臀围指数显著降低了从 0.815 ± 0.009 到 0.81 ± 0.009 。人体测量指标的改善伴随着身体成分的改变。接受二甲双胍治疗的亚组患者体重减轻为 7.0 ± 0.4 公斤

（初始体重的8.2%）。治疗期间BMI由 30.7 ± 0.6 明显下降至 28.4 ± 0.9 kg/m²。6个月的治疗后，腰围从 93.7 ± 2.3 降至 88.2 ± 2.0 厘米，平均下降为 5.5 ± 0.3 厘米，臀围平均下降为 3.7 ± 1.1 厘米（3.2%），腰围/臀围指数由 0.818 ± 0.009 下降至 0.79 ± 0.009 。

因此，在所有接受西布曲明和二甲双胍治疗的患者中，治疗在减轻体重方面是有效的。体重的下降伴随着所有人体测量指标的改善。采用精确的菲舍尔标准分析机体成分，结果显示第一亚组和第二亚组患者的脂肪组织明显减少，分别为20和18%（表2）。

二甲双胍治疗可显著降低腹部脂肪组织比例以及腰围/臀围的比例。

分析两亚组患者治疗前后血中瘦素水平。数据显示，西布曲明治疗后瘦素水平显著下降 ($p < 0.05$)，而二甲双胍治疗前后瘦素水平变化较少（图1）。

表 3 / Table 3

治疗前后两组患者的血糖、胰岛素水平和胰岛素抵抗情况

Glucose and insulin levels and insulin resistance in women in the two study groups before and after treatment

测量周期	空腹血糖, mmol/L	60分钟后血糖, mmol/L	胰岛素, mEd/L	HOMA-IR
用西布曲明治疗前	$5,3 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,4$	$9,5 \pm 1,6$	$2,2 \pm 0,2$
用西布曲明治疗后	$5,2 \pm 0,1$	$7,0 \pm 0,2$	$9,01 \pm 1,4$	$2,08 \pm 0,2$
用二甲双胍治疗前	$5,6 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,3$	$11,08 \pm 0,9$	$2,7 \pm 0,2$
用二甲双胍治疗后	$5,2 \pm 0,1^*$	$7,2 \pm 0,2$	$8,7 \pm 1,0^*$	$1,9 \pm 0,2^*$

注: *与治疗前指标差异为 $p < 0.05$ 。

第一亚组19例接受西布曲明治疗的患者中，10例患者在治疗前月经周期正常（53%），8例患者因月经过稀出现月经周期异常（42%），1例患者出现闭经（5%）。观察了7名妇女（37%）排卵周期，12名（63%）出现无排卵。西布曲明治疗6个月后，有13名（68%）妇女出现排卵周期。第二亚组19例接受二甲双胍治疗的患者中，11例（58%）在治疗前月经周期正常，8例（42.1%）因闭经、月经过稀出现月经紊乱。经过6个月的二甲双胍治疗，有16名（84%）妇女出现排卵周期。

因此，在接受西布曲明治疗的亚组患者中，经过6个月的治疗后，具有排卵期的女性数量从37%增加到68%。经过一个疗程的二甲双胍治疗，排卵周期从58%增加到84%。两组的结果无显著差异（图2）。

在一组接受二甲双胍治疗的妇女中，与接受西布曲明治疗的妇女相比，空腹血糖、胰岛素和HOMA-IR指数显著下降，治疗前和治疗后的指标没有显著差异。两组治疗前的指标也无显著差异（表3）。

用精确的菲舍尔标准比较两种药物的疗效及其对超重妇女减肥后恢复排卵功能的影响，服用西布曲明的排卵概率为0.789（79%），服用二甲双胍为0.63（63%），差异不显著（ $p = 0.476$ ）。因此，与服用二甲双胍和西布曲明治疗食饵性肥胖的亚组患者相比，在减轻体重后实现排卵方面没有显著差异。

对普通组的各项指标进行分析，以评估体重减轻后排卵恢复的预后及体征。

经治疗达到排卵的主组女性，BMI由 30.8 ± 0.6 显著变化为 $28.0 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ ，差异有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。在 $p = 0.000013$ 时， r -Spearman为0.86， r -Pearson为0.86（图3）。

经治疗达到排卵的女性，其初始瘦素水平（ $32.3 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$ ）明显低于经治疗无排卵的女性（ $52.07 \pm 6.8 \text{ ng/ml}$ ）（ $p < 0.02$ ）（图4）。

研究发现，治疗后体重超标的女性排卵期与血液中瘦素水平的动态变化之间存在相关性（ r -Spearman为0.75， $p < 0.02$ ）。

研究发现，治疗期间实现的排卵与血液中雌二醇水平下降的动态相

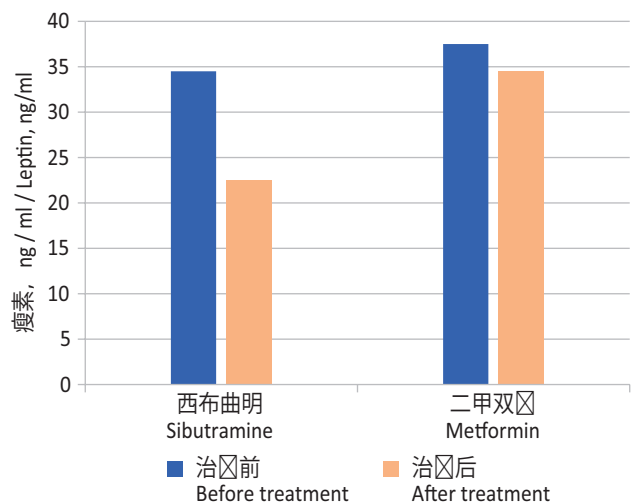


图 1. 两个亚组治疗前后瘦素水平

Fig. 1. Leptin levels in two subgroups before and after treatment

关（ r -Pearson为0.61， $p < 0.02$ ）。 R -Spearman为0.89（ $p < 0.02$ ）与获得的排卵数据和卵巢中腔卵泡数呈正相关，而肥胖妇女的胰岛素抵抗指数与体重减轻后排卵恢复的预测之间呈负相关（ $r = -0.59$ ， $p < 0.005$ ）。

为了确定超重肥胖患者恢复排卵周期最重要的预后指标，进行了判别分析（DF），将4个对实现排卵影响最大的指标纳入相关分析。

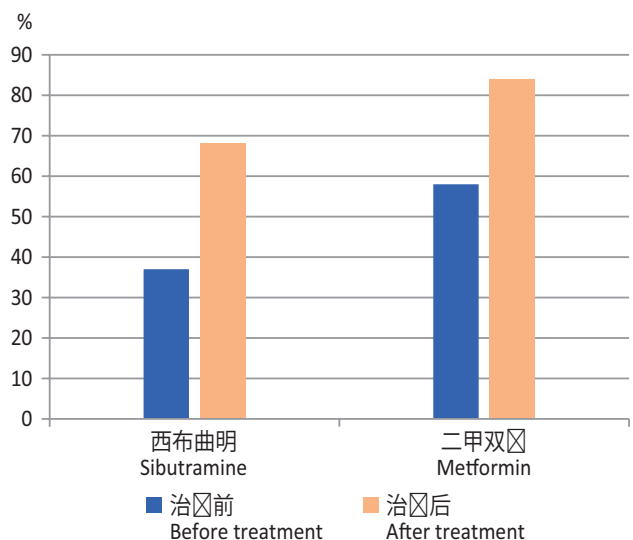


图 2. 两组治疗前后的排卵周期比

Fig. 2. Ratio of ovulatory cycles in two subgroups before and after treatment

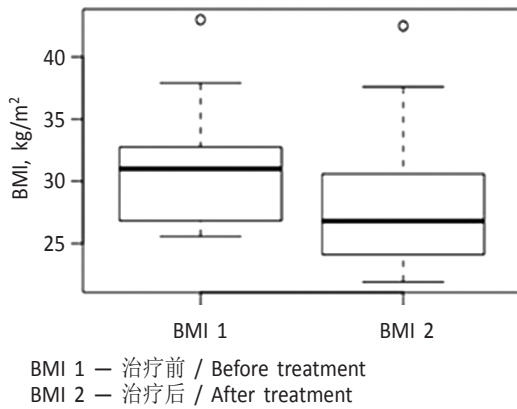


图 3. 超重和肥胖患者的体重指数 (BMI) 随治疗后排卵情况的变化 (n = 29)

Fig. 3. Body mass index (BMI) decrease dynamics in patients with excess body weight and obesity depending on the achievement of ovulation as a result of treatment (n = 29)

分析得出了一个方程形式的数学模型

$$Z = -0.02 \cdot X_1 - 0.535 \cdot X_2 - 0.64 \cdot X_3 + 0.001 \cdot X_4 - 5.684,$$

其中Z为判别函数 (DF), 根据判别函数可以预测治疗的结果—减肥后恢复排卵; X1—瘦素的初始水平; X2—胰岛素抵抗初始指标 (HOMA-IR); X3—卵巢中卵泡的数目; X4—雌二醇初始水平。

如果 $Z > -1.406$, 可以期待治疗的阳性结果, 体重减轻后排卵恢复的概率为 0.97; 如果 Z 值 < -1.406 , 治疗的结果将是阴性的, 即在减肥过程中无排卵 (图 5)。

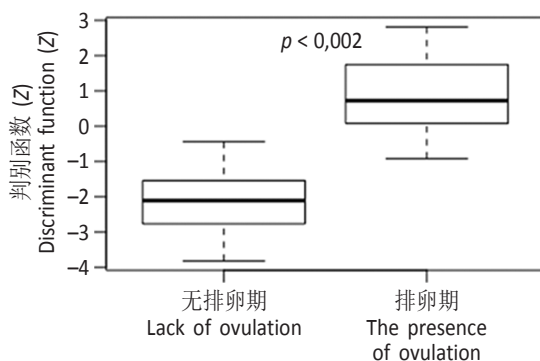


图 5. 判别函数Z的系数的值取决于治疗结果排卵的实现

Fig. 5. Discriminant function coefficient values depending on the achievement of ovulation as a result of treatment

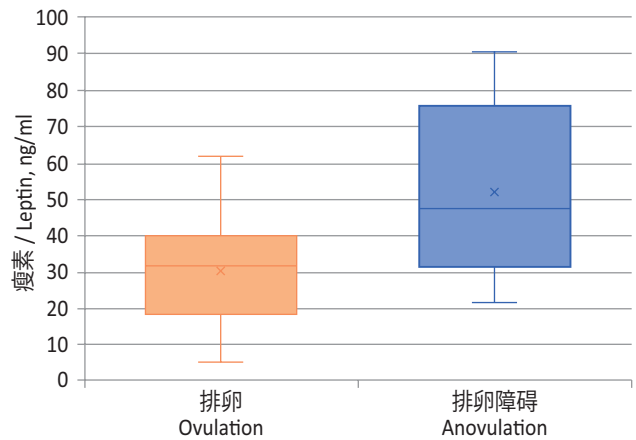


图 4. 超重和肥胖患者血液中瘦素基线水平取决于治疗后排卵情况

Fig. 4. Initial levels of leptin in the blood of patients with excess body weight and obesity, depending on the achievement of ovulation as a result of treatment

该模型的预测准确率为97%, 灵敏度为100%, 特异性为91%。

一般认为, 伴食饵性肥胖和卵巢激素不全的育龄妇女体重下降或正常, 往往通过消除继发性多囊病而导致排卵功能恢复和卵巢结构正常化[1, 3-6, 10, 11]。在我们的研究中也得到了类似的结果。主要组中46%的患者观察到治疗前的排卵周期, 治疗6个月后, 该指标明显升高 ($p < 0.05$), 达76%。到目前为止, 影响育龄并发食饵性肥胖患者卵巢激素不全形成的机制尚未明确。在肥胖背景下, 决定卵巢激素不全发展的发病因素是胰岛素抵抗和高雄激素血症。高胰岛素血症会增加卵巢对促黄体激素的敏感性, 导致小卵泡黄体化。这导致了窦卵泡生长的停止和闭锁。胰岛素还能抑制结合性激素的球蛋白的产生, 从而导致血液中游离雄激素水平的升高, 导致卵巢多囊性变[4, 19, 20]。在被检查的女性中, HOMA-IR基线水平与卵巢排卵功能呈负相关 ($r = -0.59$, $p < 0.005$)。

近年来, 有证据表明, 高瘦素血症导致下丘脑大量分泌促性腺激素释放激素, 垂体大量分泌促性腺激素[9], 并伴有卵泡发育和甾体发育的改变。本研究结果显示, 排卵期女性治疗后血清瘦素初始水平明显低于治疗后无排卵期女性血清瘦素初始水平 ($p < 0.005$)。治疗后卵巢腔卵泡的初始数量与排卵情况呈负相关 ($r = -0.89$, $p < 0.02$), 在减肥

过程中，雌二醇减少的动态与排卵的实现也呈正相关 ($r = 0.61$, $p < 0.02$)。治疗合并卵巢激素不全的肥胖的主要环节是低热量饮食 (1000–1200千卡)，规律的体育活动和食欲抑制剂控制作用的服用 (西布曲明) 和胰岛素敏感药物，双胍衍生物 (二甲双胍)。关于肥胖患者药物治疗后开始排卵的数据是矛盾的。根据一些作者的说法，多囊卵巢综合征患者在使用二甲双胍后瘦素水平显著下降的患者更容易排卵 [10]。其他作者基于俄罗斯和国外的临床研究来评估厌食症药物西布曲明用于减肥的有效性和安全性的报告认为，6个月的药物疗程和低热量饮食后，体重下降，脂质代谢明显改善，卵巢排卵功能恢复 [11, 21]。

关于肥胖治疗对瘦素血症的影响以及瘦素对肥胖女性卵巢功能的影响，目前还没有足够的证据。结果表明，卵巢排卵功能的恢复取决于体重指数的降低程度。经治疗后，排卵组BMI ($p < 0.05$) 由 30.8 ± 0.6 显著下降至 $28.0 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ ($r = 0.86$, $p = 0.000013$)，其下降动态较无排卵组更明显。治疗后排卵的恢复与血液中瘦素水平的下降有很强的正相关 ($r = 0.75$, $p < 0.02$)。在服用西布曲明的那组患者中，瘦素水平明显下降。在本组中，68%的妇女观察到治疗后的排卵功能。当使用二甲双胍时，瘦素水平也有下降的趋势，84%的患者有排卵功能。

结论

1. 食饵性肥胖女性治疗后平均瘦素水平由 $35.9 \pm 3.0 \text{ ng/ml}$ 显著降低至 $28.5 \pm 3.0 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.05$)，与BMI降低动态呈正相关 ($r = 0.2$, $p < 0.05$)。

2. 以下指标对有食饵性肥胖和卵巢激素不全的育龄妇女减肥后能否实现排卵具有预后价值：瘦素水平，血液中的雌二醇含量，窦卵泡的数量和胰岛素抵抗。

3. 在六个月的治療过程中，与接受二甲双胍治疗的患者相比，在西布曲明治疗的患者中观察到瘦素水平 (基线水平的34.9%) 和排卵 (68%的女性) 的存在更显著的降低 (瘦素水平的下降为6.5%，84%的患者记录了排卵功能)。

References

1. Мишарина Е.В., Абашова Е.И., Потин В.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 5. – С. 64–74. [Misharina EV, Abashova EI, Potin VV. Obesity and ovarian insufficiency. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(5):64-74 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD65564-74>.
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 123–130. [Balanova YuA, Shal'nova SA, Deyev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(6):123-130. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
3. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16(2):111-117. <https://doi.org/10.5152/jtgg.2015.15232>.
4. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Подзолков А.В. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18. – № 3. – С. 37–41. [Podzolkova NM, Koloda YuA, Podzolkov AV. INFertility therapy in obese patients: modern trends. *Problemy reproduksii*. 2012;18(3):37-41. (In Russ.)]
5. Синдром поликистозных яичников / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2006. – С. 242–272. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2006. P. 242-272. (In Russ.)]
6. Khaskheli MN, Baloch S, Baloch AS. Infertility and weight reduction: influence and outcome. *J College Physicians Surgeons Pakistan*. 2013;23(10):798-801. <https://doi.org/11.2013/JCPSP.798801>.
7. Pandey S, Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(2):62-67. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.69332>.
8. Comninos AN, Jayasena CN, Dhillo WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):153-174. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt033>.
9. Catteau A, Caillon H, Barrière P, et al. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. *Human Reproduction Update*. 2016;22(3):320-341. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv057>.
10. Мишарина Е.В., Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Лечение недостаточности яичников у больных с ожирением // Signatura. – 2007. – № 2. – С. 46–51. [Misharina EV, Potin VV, Borovik NV, Tisel'ko AV. Lechenie nedostatochnosti yaichnikov u bol'nyh s ozhireniem. *Signatura*. 2007;(2):46-51. (In Russ.)]

11. Калинкина О.Б. Влияние снижения массы тела на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и репродуктивную функцию у пациенток с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12. – № 2. – С. 14–18. [Kalinkina OB. Impact of body mass decrease of patients with metabolic syndrome on cardiovascular risk factors and reproductive function. *Obesity and Metabolism*. 2015;12(2):14-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/OMET2015214-18>.
12. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1995;80(9):2586-2593. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.9.7673399>.
13. Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am*. 2000;84(2):441-461. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70230-3](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70230-3).
14. Bray GA. Uses and misuses of the new pharmacotherapy of obesity. *Ann Med*. 1999;31(1):1-3. <https://doi.org/10.3109/07853899909019257>.
15. Galazis N, Galazi M, Atiomo W. D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(4):256-262. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.538099>.
16. Froment P, Touraine P. Thiazolidinediones and fertility in polycystic ovary syndrome (PCOS). *PPAR Res*. 2006;2006:73986. <https://doi.org/10.1155/PPAR/2006/73986>.
17. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):57-68. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn043>.
18. Upadhyaya P, Rehan HS, Seth V. Serum leptin changes with metformin treatment in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovulation, insulin and testosterone levels. *EXCLI J*. 2011;10:9-15.
19. Мишарина Е.В., Бородина В.Л., Главнова О.Б., и др. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 1. – С. 75–86. [Misharina EV, Borodina VL, Glavnova OB, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(1):75-86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD65175-86>.
20. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Ed. by L. Speroff, R.H. Glass, N.G. Kase. 6th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
21. Тарасова М.А., Барабанова Л.В., Лекарева Т.М., и др. Применение анорексигенного препарата центрального действия в сочетании с эстроген-гестагенным контрацептивом для лечения ожирения у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59. – № 3. – С. 76–82. [Tarasova MA, Varabanova LV, Lekareva TM, et al. Combined use of anorectic drug of central action and estrogen-gestagenic contraceptive preparation for the treatment of obesity in women. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2010;59(3):76-82. (In Russ.)]

Information about the authors

Ekaterina M. Ryazantseva — MD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. Clinical Diagnostic Medical Center of the Office of the President of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. RSCI Author ID: 859980. SPIN-code: 3500-9510. **E-mail:** emr4@yandex.ru.

Marina A. Tarasova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Educational Department, the Department of Endocrinology of Reproduction, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. RSCI Author ID: 507261. SPIN-code: 8166-3356. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Natalia N. Tkachenko — PhD, Head of the Laboratory of Endocrinology. The Department of Endocrinology of Reproduction, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6189-3488>. ResearcherID: K-1734-2018. RSCI Author ID: 678294. SPIN-code: 9633-6701. **E-mail:** liberin@mail.ru.

Alexander M. Gzgzyan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Head of Reproduction Department. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. RSCI Author ID: 231438. SPIN-code: 6412-4801. **E-mail:** aggzgzyan@gmail.com.