

Абдоминальное ожирение: клиничко-социальные аспекты проблемы

Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Ефимов О.И.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Abdominal obesity: clinical and social aspects of the problem

Grinevich V.B., Sas E.I., Kravchuk Yu.A., Efimov O.I.

К метаболическому синдрому (МС), олицетворяющему в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем медицины, приковано пристальное внимание широкого круга специалистов во всем мире: эндокринологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и др. Это обусловлено в первую очередь как высокой распространенностью данного синдрома, которая в некоторых странах, в том числе и России, приобретает характер эпидемии, достигая 25–35% и выше среди взрослого населения, так и большим клиническим значением. С одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой – оно предшествует возникновению сахарного диабета (СД) типа 2 и болезней, в основе которых лежит атеросклероз (ишемическая болезнь сердца – ИБС, инфаркт миокарда, церебральный инсульт), являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности. Таким образом, все заметнее начинает проследиваться сопряженность прогрессии МС и показателей общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В 1998 г. решением рабочей группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) дано определение «МС» как комплексу метаболических и гемодинамических нарушений, основным клиническим проявлением которого является резистентность к инсулину с гиперинсулинемией, снижением толерантности к углеводам и возможным СД типа 2, дислипидемией (гипертриглицеридемией, снижением ЛПВП), нарушением гемостаза (склонность к тромбообразованию), артериальной гипертонией, а также патогенетически объединяющим все висцеральным ожирением.

Утвержденные новые критерии предусматривают более широкое выявление этого синдрома. Показано, что у таких пациентов в плане развития тяжелой сердечно-сосудистой патологии и летального исхода прогноз неблагоприятный. Показатели смертно-

сти у них в 2–3 раза выше, чем в общей популяции. Важно, что в американских критериях первой нозологической формой, развивающейся на фоне изменения лабораторных и клинических показателей, является неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В настоящее время для диагностики МС используются новые критерии, принятые Международной диабетической ассоциацией в апреле 2005 г. Они подразумевают более «жесткие» показатели по ожирению и уровню гипергликемии натощак:

- абдоминальное ожирение (окружность талии – мужчины >94 см, женщины >80 см);
- триглицериды >1,7 ммоль/л (150 мг/дл);
- ХС ЛПВП – мужчины <1,0 ммоль/л, женщины <1,2 ммоль/л;
- АД >130/85 мм рт. ст.;
- гликемия >5,6 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ).

До настоящего времени дискутируется причинность метаболических нарушений в патогенезе синдрома X. Одни авторы считают, что наследственная предрасположенность к инсулинорезистентности и ожирению в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием определяет развитие ожирения и тканевой инсулинорезистентности и как следствие этого – компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность, а затем и блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. Это еще больше усиливает инсулинорезистентность. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Образуется порочный круг. Постоянная гиперинсулинемия истощает секреторный аппарат β-клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе. Существует и другая гипотеза, которая предполагает, что центральный тип ожирения алиментарного генеза является причиной инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и других метаболических нарушений.

Адиipoциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в воротную вену печени. Их высокие концентрации подавляют поглощение инсулина печенью, что приводит к гиперинсулинемии и относительной инсулинорезистентности.

Тем не менее, ожирение как в одном, так и в другом случае является неотъемлемым компонентом метаболического синдрома. В настоящее время ожирение является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о стремительном росте числа больных ожирением во всех странах. Ожирением (ИМТ > 30) страдают от 9 до 30% взрослого населения развитых стран мира. Наряду со столь высокой распространенностью ожирение является одной из основных причин ранней инвалидизации и летальности больных трудоспособного возраста.

Пациенты с ожирением имеют повышенный риск развития сахарного диабета второго типа (СД2), артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от которых является самой высокой в развитых странах.

Безусловно, ожирение — это гетерогенное заболевание. Избыточное накопление жировой ткани в организме не всегда приводит в дебюте к развитию тяжелых сопутствующих осложнений, что определяется, прежде всего, генетической неоднородностью пациентов. Тем не менее, существует много больных с избыточной массой тела или незначительно выраженным ожирением с дислипидемией и другими метаболическими нарушениями. Это, как правило, больные с избыточным отложением жира преимущественно в абдоминальной области

Именно характер распределения жировой ткани в организме определяет риск развития сопутствующих ожирению метаболических осложнений, что необходимо принимать во внимание при обследовании пациентов с ожирением. Результаты изучения взаимосвязи топографии жировой ткани и метаболических нарушений позволили рассматривать абдоминальное ожирение как самостоятельный фактор риска развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

В клинической практике для диагностики абдоминального ожирения используется простой антропометрический показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Коэффициент ОТ/ОБ у мужчин > 1,0, у женщин > 0,85 свидетельствует о накоплении жировой ткани в абдоминальной области.

В последние годы было обнаружено, что сама жировая ткань, обладая эндокринной и паракринной функциями, секретирует вещества, влияющие на чувствительность тканей к инсулину.

Увеличенные адипоциты секретируют большое количество цитокинов, особенно TNF-а, и лептина. TNF-а нарушает взаимодействие инсулина с рецептором, а также влияет на внутриклеточные переносчики глюкозы (GLUT-4) как в адипоцитах, так и в мышечной ткани. Лептин, являясь продуктом об-гена, секретируется исключительно адипоцитами. У большинства больных ожирением имеется гиперлептинемия. Предполагается, что лептин в печени может тормозить действие инсулина, влияя на активность PEPCK-фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза, а также оказывает в жировых клетках аутокринное действие и тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы.

Жировая ткань висцеральной области обладает высокой метаболической активностью, в ней происходят как процессы липогенеза, так и липолиза. Среди гормонов, участвующих в регуляции липолиза в жировой ткани, ведущую роль играют катехоламины и инсулин: катехоламины через взаимодействие с α - и β -адренорецепторами, инсулин через специфические рецепторы. Адипоциты висцеральной жировой ткани имеют высокую плотность β -адренорецепторов, особенно β_3 -типа, и относительно низкую плотность α -адренорецепторов и рецепторов к инсулину.

Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот (СЖК) в портальную систему и печень, где под влиянием СЖК нарушается связывание инсулина гепатоцитами. Нарушается метаболический клиренс инсулина в печени, что способствует развитию системной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия, в свою очередь, через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов в мышцах усиливает инсулинорезистентность. Избыток СЖК стимулирует глюконеогенез, увеличивая продукцию глюкозы печенью. СЖК являются также субстратом для синтеза триглицеридов, тем самым приводя к развитию гипертриглицеридемии. Возможно, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза-жирные кислоты, тормозят поглощение и утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии. Гормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению (нарушение секреции кортизола и половых стероидов), в свою очередь также усугубляют инсулинорезистентность.

Лечение абдоминально-висцерального ожирения целесообразно направить не только на оптимальную компенсацию имеющихся нарушений метаболизма, но и в первую очередь на уменьшение инсулинорезистентности.

В связи с тем, что избыточное накопление висцеральной жировой ткани является одним из основных патогенетических факторов формирования

синдрома инсулинорезистентности, ведущее место в комплексном лечении больных должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира: гипокалорийное питание в сочетании с регулярными физическими нагрузками. Рацион составляется с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий больного. Ограничивается потребление жира до 25% суточной калорийности, животных жиров не более 10% общего количества жира, холестерина до 300 мг в сутки. Рекомендуются также ограничение потребления быстроусвояемых углеводов и введение в рацион питания большого количества пищевых волокон. Полезны ежедневные аэробные нагрузки средней интенсивности, с длительностью не менее 40 минут. Снижение массы висцеральной жировой ткани, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обмена и снижению артериального давления. Однако за счет применения исключительно немедикаментозных методов лечения у больных с синдромом инсулинорезистентности и абдоминальным ожирением, даже на фоне снижения массы тела не всегда удается компенсировать нарушения липидного и углеводного обмена и уменьшить инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Однако они не всегда столь успешны для поддержания длительного эффекта, поэтому приходится использовать также фармакологические препараты.

Препарат орлистат (Ксеникал) – средство периферического действия, направленное на ключевой фактор ожирения – жиры пищи. Ксеникал является мощным, специфичным и длительно действующим ингибитором желудочной и панкреатической липаз, препятствующим расщеплению и последующему всасыванию жиров пищи. Происходит уменьшение количества свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, приводящее к снижению растворимости холестерина и его последующего всасывания, что позволяет снизить уровень холестерина. Препарат оказывает терапевтический эффект в пределах желудочно-кишечного тракта и не оказывает системного действия. Применяется в дозе 120 мг 3 раза в сутки с основными приемами пищи. Если прием пищи пропущен или она не содержит жира, то прием Ксеникала пропускается. В настоящее время накоплен 2-летний опыт постоянного приема препарата. Как показали рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, снижение массы тела более чем на 5% от исходной наблюдалось у 75% больных. При использовании препарата в рекомендуемых терапевтических дозах не всасывается примерно треть жиров, получаемых с пищей, что приводит к заметному снижению массы

висцерально-абдоминального жира и уменьшению уровня инсулина натощак. Среди нежелательных эффектов отмечены: жирный стул, учащение дефекации, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, позывы на дефекацию, маслянистые выделения из заднего прохода. Длительное применение орлистата приводит к значимым изменениям в составе микробиоты кишечника, а впоследствии и к нарушению работы всего микробно-тканевого комплекса. В некоторых случаях применение орлистата может приводить к обострению хронического панкреатита. Обычно побочные действия возникают через 2–3 недели лечения, связаны с механизмом действия препарата и при соответствующей коррекции питания (потреблении жира менее 30% от суточной калорийности) проходят самостоятельно. Следует также отметить неэффективность данного препарата в случае, если пациент злоупотребляет углеводными продуктами.

Сибутрамина гидрохлорид ингибирует обратный захват норэпинефрина, серотонина и допамина в ЦНС. Причем ингибирование захвата норэпинефрина (норадреналина) и серотонина происходит в три раза сильнее, чем допамина. Два активных метаболита сибутрамина также ингибируют обратный захват норэпинефрина и серотонина. Повышение уровней норэпинефрина и серотонина в ЦНС приводит к повышению чувства насыщения, что в свою очередь способствует меньшему потреблению калорий. Результаты одного исследования позволили предположить, что сибутрамин может также повышать уровень основного обмена, тем не менее данное предположение не подтвердилось в последующих исследованиях [13]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что прием сибутрамина позволяет достигнуть более значительной потери веса по сравнению с плацебо [21]. Потеря веса отмечалась даже у тех пациентов, которые принимали сибутрамин, не соблюдая гипокалорийной диеты, и не стремились к модификации образа жизни. Тем не менее потеря веса 5–10% от исходной с большим успехом достигалась теми пациентами, у которых прием сибутрамина сочетался с гипокалорийной диетой и модификацией образа жизни [21].

Исследования показали, что наибольшая потеря веса достигается приблизительно через 6 месяцев приема препарата и остается неизменной практически в течение года [21]. Поскольку эффекты сибутрамина сохраняются, как минимум, в течение 12 месяцев, он может быть рекомендован для длительного лечения ожирения. В одном из исследований потеря веса через год составляла 5% и более у 40 процентов пациентов, получающих сибутрамин, по сравнению с 8–10% пациентов, получающих плацебо. А снижение веса на 10% и более отмечалось у 13% в группе пациентов, получающих сибутрамин,

против 5%, получающих плацебо [22]. В другом небольшом исследовании было продемонстрировано, что 86% пациентов, сочетающих прием сибутрамина с очень низкокалорийной диетой, добились потери веса 5% и более по сравнению с 55% пациентов, принимающих плацебо. При этом у 75% пациентов, получающих сибутрамин, сохранялся полученный результат в течение года по сравнению с 42% пациентов, получающих плацебо [23]. Исследования также показали, что на фоне потери веса, достигнутой приемом сибутрамина, отмечается улучшение показателей гликемии, липидного профиля, уровня мочевой кислоты и уменьшается абдоминальное ожирение [21]. Тем не менее, пациентам с неадекватной компенсацией гипертонической болезни, ишемической болезнью сердца, другой кардиальной патологией, аритмиями, а также перенесшим инсульт, следует проконсультироваться у специалиста. Перед назначением, а также в процессе приема сибутрамина необходимо контролировать уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений. Повышение артериального давления и/или увеличение частоты сердечных сокращений во время терапии сибутрамином требует адекватной коррекции, что предопределяет постоянный самостоятельный контроль со стороны пациента, и тесное взаимодействие с врачом, проводящим лечение.

Фентермин и мазиндол относятся к группе адренергических препаратов. Их действие основано на усилении секреции (фентермин) или частичной блокаде обратного захвата (мазиндол) норадреналина в латеральном отделе гипоталамуса, что приводит к увеличению концентрации норадреналина в синаптической щели и сопровождается стимуляцией адренорецепторов и торможением потребления пищи. Определенный вклад в усиление подавления чувства голода вносит частичная блокада фентермином обратного захвата дофамина в тех же отделах центральной нервной системы, однако это может приводить к развитию зависимости. Мазиндол не обладает подобным действием и благодаря этому практически не вызывает зависимости. Среди побочных эффектов отмечается бессонница, нервное возбуждение, головокружение, сухость во рту, тошнота, запоры и депрессии. Препараты не разрешены для длительного применения [7].

Фенилпропаноламин по механизму действия близок к фентермину, однако он не влияет на обратный захват дофамина и поэтому не вызывает зависимости. В настоящее время во многих странах (Россия не входит в их число) его используют как средство для лечения ожирения. Длительных исследований его эффективности не проводилось. В краткосрочных плацебо-контролируемых испытаниях отмечались слабые и преходящие побочные эффекты, а при применении препарата в дозе более 75 мг/сут, осо-

бенно в сочетании с кофеином, наблюдалось значимое повышение артериального давления [6, 7].

Большие надежды возлагаются на блокаторы специфических рецепторов эндоканнабиноидной системы (ЭКС). Это нейрорегуляторная система, влияющая на выработку гормонов и нейромедиаторов и ответственная за баланс между аппетитом и чувством насыщения. ЭКС контролирует энергетический гомеостаз путем регуляции количества потребленных, сохраненных и потраченных жиров. Этот процесс включает гипоталамический контроль аппетита и метаболизм липидов. В случае его нарушения развивается ожирение. Эндоканнабиноиды – вещества, которые при приеме пищи продуцируются в желудочно-кишечном тракте и влияют на рецепторы ЭКС.

Если пища вкусная, высококалорийная и богатая жирами, происходит гиперактивация ЭКС в гипоталамусе, что приводит к увеличению аппетита и усилению липогенеза, а насыщение и трата энергии соответственно уменьшаются. Жирная пища увеличивает доступность полиненасыщенных жирных кислот для биосинтеза эндоканнабиноидов, что также приводит к гиперактивности ЭКС. Рецепторы ЭКС были открыты в 1990 (первый тип – СВ1) и в 1993-м гг. (второй тип – СВ2). Высокая концентрация рецепторов отмечена в коре головного мозга, мозжечке, гиппокампе, подкорковых ядрах, гипоталамусе и желудочно-кишечном тракте. Недавно были обнаружены селективные блокаторы рецепторов СВ1, СВ2, поэтому ЭКС стала новой целью для терапевтического воздействия. Наиболее изученным блокатором рецепторов СВ1 является римоабант. Данные исследований RIO-North America, RIO-Europe, RIO-Diabetes и RIO-Lipids показали, что данный препарат (в сочетании с низкокалорийной диетой) значительно снижает вес и улучшает состояние больных СД2. Кроме того, он существенно повышает уровень адипонектина в плазме независимо от потери веса и положительно влияет на никотиновую зависимость. Применение блокаторов рецепторов эндоканнабиноидной системы является многообещающим методом лечения абдоминального ожирения.

Хирургические методы лечения проводят пациентам только с выраженным ожирением (ИМТ \geq 40) при условии, что другие методы лечения не привели к клинически значимому снижению массы тела или имеются тяжелые сопутствующие заболевания. В настоящее время широко применяются рестриктивные операции на желудке (вертикальная и горизонтальная гастропластика) и комбинированные вмешательства (гастроэюнальное, билиопанкреатическое шунтирование). Как правило, после хирургического вмешательства масса тела уменьшается в течение первого года на 50–70%, причем наиболее интенсивно – в первые 6 месяцев [5,10].

Определяющим обстоятельством в выборе тактики лечения пациента является степень ожирения, его тип и наличие факторов риска или развившихся ассоциированных заболеваний. Характер распределения жира или тип ожирения оценивается по показателям окружности талии и соотношения окружности талии к окружности бедер и позволяет выделить больных с абдоминальным типом ожирения, имеющих высокий риск развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Имеющиеся у пациентов метаболические нарушения во многом определяют категорию риска и особенности терапии: выбор тактики лечения, индивидуального

рациона питания, характера физических нагрузок и медикаментозной терапии. Известно, что по мере снижения массы тела в организме происходят процессы, противодействующие снижению массы тела и способствующие развитию рецидивов заболевания.

Поэтому несмотря на определенные успехи в лечении ожирения, приоритетной является разработка новых комплексных подходов, воздействующих на многообразные нарушения в системе регуляции энергетического обмена и позволяющих не только снизить массу тела, но и противодействующих развитию рецидивов заболевания.

Литература

1. Адашева Т.В. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии. Леч. врач 2003;10:5–7.
2. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Красильникова Е.И. Использование эссенциальных фосфолипидов в лечении больных ишемической болезнью сердца и инсулиннезависимым сахарным диабетом. Кардиология 1996;1:30–3.
3. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. Рига: Звайгзне, 1984.
4. Винницкая Е.В., Шепелева С.Д., Шулятьев И.С. Неалкогольный стеатогепатит в клинике хронических заболеваний печени. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2003;1:123.
5. Ивашкин В.Т. Настоящее и будущее клинической гепатологии. В.Т.Ивашкин, А.О.Буеверов. Рус. мед. журн. 2002;4(1):13–5.
6. Ивашкин В.Т., Шувалькова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит. Рус. мед. журн. 2000;2(2):41–3.
7. Клинико-морфологическая диагностика хронических заболеваний печени в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы. Методические рекомендации по теме НИР 4.99.241.п. 12. СПб., 2000.
8. Лазебник Л.Б. и др. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. Тер. арх. 2003;75(8):51–4.
9. Морозов И.А. Метаболические аспекты морфогенеза липидных включений в печени. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2003;1:60–4.
10. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний. Кардиоваск. тер. и проф. 2004;1:56–9.
11. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1993.
12. Angulo P, Reach JC, Baits KP. Independent predictors of liver fibrosis with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999;30:1356–62.
13. Bacon BR, Farahvash MJ. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994;107(7):1103–9.
14. Baker AL, Jaspan JB, Haines NW. A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis: progress report in 50 patients. Gastroenterology 1989;90(9):1410–14.
15. Leuschner U, James OFW, Dancygier H. Steatohepatitis (NASH and ASH): Springer, 2004.
16. Ludwig J et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980;55:434–8.
17. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCl4 liver damage. J Appl Toxicol 1990;10:275–9.
18. Reaven GM. Diabetes 1988;37:1595–607.
19. Schrefler J, ed. Mosby GenRx: a comprehensive reference for generic and brand prescription drugs. 11th ed. St. Louis: Mosby; 2001.
20. McEvoy GK, ed. AHFS drug information. Bethesda, MD: American Society of HealthSystem Pharmacists; 2000.
21. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB et al. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity. Arch Intern Med 2001;161:21827.
22. McMahon FG, Fujioka K, Shingh BN et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1 year, doubleblind, placebocontrolled, multicenter trial. Arch Intern Med 2000;160:218591.
23. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O et al. Longterm maintenance of weight loss after a verylowcalorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. Am J Med 1999;106:17984.
24. Hanotin C, Thomas F, Jones SP et al. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a doseranging study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998; 22:328.
25. McNeely W, Goa KL. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. Drugs 1998;56:1093124.
26. European Multicentre Orlistat Study Group. Randomised placebocontrolled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet. 1998.

Гриневиц В.Б.	Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург
Сас Е.И.	Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург
Кравчук Ю.А.	Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург
Ефимов О.И.	Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург