

Избыточный вес и недостаток массы тела: между Сциллой и Харибдой

О.М. Драпкина, О.Н. Дикур

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва, Россия

Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, заведующая отделением кардиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (ММА им. И.М. Сеченова); Дикур О.Н. — врач-ординатор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Контактная информация: Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Резюме

Избыточный вес, как и недостаток массы тела, связан с повышенным риском развития ряда заболеваний. В данной статье обсуждаются наиболее значимые проблемы здоровья, связанные с избыточным весом и недостатком массы тела. Описаны механизмы развития основных метаболических нарушений, лежащих в основе ожирения и сахарного диабета (СД) II типа, — инсулинорезистентности и дислипидемии. Обсуждается связь между генетическими и индивидуальными факторами развития ожирения, объясняются современные теории развития ожирения, такие как теория «сберегающего» фенотипа и теория «мозга-эгоиста». Описаны некоторые случаи развития ожирения в отсутствие инсулинорезистентности. Обсуждается клинический феномен, известный как «парадокс ожирения», при котором пациенты с избыточной массой тела парадоксально имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с нормальным весом и недостатком массы тела.

Ключевые слова: ожирение, избыточный вес, недостаток массы тела, инсулинорезистентность, триглицериды, парадоксы ожирения.

Underweight and overweight: between Scylla and Charybdis

O.M. Drapkina, O.N. Dikur

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, The V.H. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Drapkina Oxana, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov Moscow Medical Academy).

Abstract

It is well known that overweight as well as underweight is strongly associated with increased risk of development of many disorders, particularly cardiovascular pathology. The paper discloses the most appreciable problems of health associated with obesity and underweight. Pathophysiological mechanisms of development of the basic metabolic disturbances underlying obesity and diabetes mellitus, such as insulin resistance and dyslipoproteinemia, are described. The interaction of hereditary and environmental factors leading to adiposity is discussed in the light of the novel theories of development of adiposity, such as the hypothesis of a thrifty phenotype and “the selfish brain theory”. Particular cases of obesity development in the absence of insulin resistance are described. The clinical phenomenon of paradoxical more favorable prognosis in patients with overweight in comparison with patients with normal weight and underweight (the obesity paradox) is discussed.

Key words: obesity, overweight, underweight, insulin resistance, triglycerides, the obesity paradox.

Статья поступила в редакцию: 18.11.09. и принята к печати: 01.12.09.

Введение

Наследуя идеалы и традиции античности, облагороженные христианской духовной философией, европейцы с рождения привыкли к вполне определённым канонам красоты и категориям прекрасного. В отличие от других цивилизаций древности, Древняя Греция вышла далеко за пределы национальных границ, создавая совершенное по форме искусство, понятное не только эллинам, но и всем другим народам. Чёткое представление об эстети-

ческой категории прекрасного сформировалось в эпоху возвышения Афин, как крупной военной, экономической и культурной державы. Начиная с классической эпохи Перикла, увенчанной чередой победоносных для афинян войн с персами, эпохи Фидия, Поликлета и Мирона, идеалом красоты становятся строго пропорциональные, великолепно сложенные тела богов и героев. В центре внимания художника, как классического, так и последующих периодов античности, вплоть до эпохи эллинизма,

всегда находилась идеальная по форме, прежде всего воплощающая в себе внутреннее величие и благородство модели, совершенная красота прекрасного обнажённого тела. Следует отметить, что греческая скульптура не идеализировала абстрактное тело, а скорее искала идеальную Красоту, гармонично сочетающую в себе душу и тело или красоту форм и доброту души [1]. Для прекрасного телосложения греков (как и для фигур работы греческих скульпторов) были характерны целостность строения всего тела, благородство сочленений и полнотелость, а также отсутствие недостатков, присущих современным телам [2].

В соответствии с канонами древнегреческой пластики идеальные тела, юные, почти подростковые, или зрелые, в расцвете благородной мужественности, наделялись длинными, стройными конечностями, рельефно выделяющейся мускулатурой, мощными, крупными или, напротив, по-мальчишески изящными телами, в которых «даже мельчайшая тень становится плотью» [2]. Картина довершалась небольшой головой, со знаменитым «греческим» профилем (приём, при котором, линия лба плавно переходит в линию носа) — важнейшим признаком высшей красоты — и спокойно-величественным выражением лица. Женские фигуры непременно ваялись стройными, наделялись тонкой талией, широкими бёдрами, девичьей, умеренно развитой грудью и всегда роскошными плечами. Так, у некоторых статуй Венеры грудь сдавлена и напоминает холмы с заострённой вершиной — именно эта форма груди считалась самой прекрасной [2]. Нужно ли говорить, что любые, даже самые неприметные признаки полноты и рыхлости в античном изобразительном искусстве, как и в повседневной жизни, были неприемлемы, так как являли собой явное и совершенно необоснованное излишество, тем самым, нарушая одну из непреложных древних максим: «Ничего лишнего»¹. Известно, что в Древней Спарте юноши обязаны были каждые десять дней нагими показываться эфорам², назначавшим строжайшую диету тем, кто начинал полнеть. Среди установлений Пифагора было одно, предписывающее прежде всего остерегаться излишней полноты тела [2]. Чем же можно объяснить тот парадоксальный факт, что, имея перед своими глазами столь совершенные образцы идеальной фигуры, какими на протяжении всего периода своего существования служили образцы античного искусства, европейская цивилизация и её наследница — североамериканская цивилизация — неудержимо продолжают набирать излишний вес и тяжелеть, тяжелеть, тяжелеть?

С развитием христианства, на смену идеалам античности, пришли францисканские нищета, целомудрие и послушание, на смену атлетичным телам греческих и римских статуй пришли измождённые в постах и молитвах за спасение человечества образы христианских аскетов и мучеников. Забота о спасении души от адского пламени заставляла полностью отказаться от плоти бременного тела, воспринимаемого лишь как временное и неизменно греховное пристанище.

На протяжении веков идеалы красоты не один раз сменяли друг друга. Фламандцы XVII века воспринимали полнотелых дам Рубенса не просто как идеал, но как символ счастливого существования, хотя современному зрителю они могут показаться малопривлекательными перезрелыми матронами.

Подобно полноте, худоба была востребована человеческим воображением, что также нашло своё отражение в изобразительном искусстве. Достаточно вспомнить знаменитый «Портрет Иды Рубинштейн» кисти В. Серова, ставший переломным в истории изобразительного искусства. Эта работа вызвала беспредельный восторг эстетствующей публики рубежа XIX–XX веков, но в то же время получила массу нелицеприятных отзывов. Репин, например, назвал «Иду» «гальванизированным трупом», а Суриков — «безобразием».

В наше время — время эклектики и безудержного политеизма Красоты [1] — практически любая форма внешнего исполнения может быть востребована. Однако не всё может быть так очевидно, когда речь идёт о проблемах здоровья, связанных с избыточным весом или, напротив, с его недостатком.

Масштабы проблемы

На рубеже XX–XXI веков проблема избыточной массы тела и ожирения среди трудоспособного населения приняла общемировой масштаб. Официальные данные говорят о том, что в настоящее время в мире до 250 млн. человек страдают ожирением, при этом избыточная масса тела наблюдается почти у 1 млрд. человек, то есть почти у 1/6 части населения. Общая картина значительно усугубляется неблагоприятными прогнозами относительно значительного увеличения количества больных с ожирением в недалёком будущем. Так, по данным ВОЗ, к 2025 году количество больных с ожирением удвоится и составит до 45–50 % населения в США, 30–40 % населения Австралии и Великобритании и до 20 % населения Бразилии [3]. Столь стремительное распространение ожирения представляется одной из самых серьёзных проблем здравоохранения. Только в США от последствий ожирения ежегодно умирают до 300 000 человек. Расходы, связанные с медицинским обслуживанием и снижением производительности вследствие ожирения, составляют до 100 миллиардов долларов в год [4].

На другом полюсе нашего обзора находится диаметрально противоположная проблема, которую, в отличие от первой, невозможно разрешить уже на протяжении многих веков. Это проблема недостатка массы тела. Проживая и работая в индустриально развитой стране, трудно себе представить, что в современном мире более 850 млн. человек хронически недоедают [4]. В настоящее время до 12–14 млн. человек в Южной Африке нуждаются в продуктах питания, причём, по прогнозам ВОЗ, уже в следующие 6 месяцев до 300 000 человек погибнут от голода, если не принять соответствующие меры [5]. Как и ожирение, низкая масса тела представляет собой серьёзную проблему здравоохранения, являясь благоприятной почвой для развития многих хронических заболеваний.

¹ Изречение, высеченное на стене Дельфийского храма.

² Эфор — выборная должность исполнительной власти в Древней Спарте.

Традиционно пониженная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) $< 18 \text{ кг/м}^2$) служит фактором риска развития таких заболеваний, как туберкулёз, остеопороз, некоторые формы рака лёгких у курильщиков, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ). Кроме того, пациенты с пониженной массой тела имеют достоверно более высокий риск развития деменции в пожилом возрасте, по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела [6].

Ожирение в ряду других проблем здравоохранения

Ожирение значительно снижает качество жизни пациентов, способствует развитию многих хронических заболеваний, а также повышает риск внезапной смерти. В основу большинства заболеваний, развивающихся на фоне ожирения, принято ставить ряд метаболических нарушений, связанных с избытком жировой ткани, а также с возникающими при этом нейроэндокринными изменениями. Одно из наиболее актуальных среди них — инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Термин «инсулинорезистентность» характеризует снижение чувствительности периферических тканей к действию инсулина. При этом снижается биологический эффект экзогенно вводимого или эндогенно секретируемого инсулина, который проявляется снижением инсулин-зависимого транспорта глюкозы и, как следствие, метаболизма в адипоцитах и скелетных мышцах, а также увеличением синтеза глюкозы печенью [7]. Для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального гомеостаза глюкозы компенсаторно увеличивается синтез и выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы, что проявляется повышенным уровнем инсулина в периферической крови, или гиперинсулинемией. Данный патофизиологический механизм лежит в основе развития, главным образом, метаболического синдрома и сахарного диабета тип 2 (СД 2).

Кроме ожирения, развитию инсулинорезистентности может способствовать пожилой возраст, низкий уровень физической активности, приём некоторых лекарств. Роль генетической предрасположенности неоспорима, что подтверждает тот факт, что потомки первой степени больных СД 2 имеют инсулинорезистентность даже при отсутствии ожирения [7], однако внешние факторы вносят не менее значительный вклад в развитие инсулинорезистентности и СД 2.

Развитие инсулинорезистентности при ожирении связывают с повышением концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в крови, мышцах и печени, поступающих в эти органы при усиленном липолизе висцерального жира. Этот процесс описывает гипотеза Рендла (the Randle hypothesis), в основе которой лежит предположение о способности СЖК препятствовать утилизации глюкозы мышцами [7]. При усилении метаболизма СЖК повышается концентрация митохондриального пула ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) и снижается соотношение восстановленного никотинамида аденина динуклеотида (НАД) к окисленному с последующей инактивацией пируватдегидрогеназы. В результате повышается внутриклеточная концентрация цитрата, который аллостеричес-

ки ингибирует фосфофруктокиназу — ключевой фермент регуляции гликолиза. В последующем накопленный глюкозо-6-фосфат ингибирует активность гексокиназы (или глюкокиназы), при этом внутриклеточная концентрация глюкозы возрастает, а её усвоение снижается.

Более поздние исследования показали, что первичный эффект СЖК при повышенном уровне инсулина заключается в снижении транспорта глюкозы, что проявляется, напротив, снижением внутриклеточной концентрации глюкозы и гликогена. При введении эмульсии триглицеридов (ТГ) с гепарином (для активации липопротеин (ЛП)-липазы) в кровь здоровых людей наблюдается снижение концентрации внутриклеточной глюкозы и глюкозо-6-фосфата, предшествующие уменьшению запаса гликогена. Полученные данные ставят под сомнение гипотезу Рендла, как основы инсулинорезистентности при повышенном уровне СЖК.

Для лучшего понимания роли инсулинорезистентности, как одного из главных патофизиологических механизмов развития многих заболеваний, в особенности СД тип 2, необходимо отметить, что инсулин осуществляет свои эффекты во многих тканях, не только в печени и скелетной мускулатуре, но также в жировой ткани, эндотелии и клетках иммунной системы [8–10]. Таким образом, кроме захвата и метаболизма глюкозы, инсулин регулирует ряд других метаболических процессов:

- подавляет высвобождение СЖК адипоцитами;
- лимитирует синтез ТГ печенью;
- принимает участие в поддержании гомеостаза эндотелия, осуществляя вазодилатирующий эффект;
- участвует в гемостазе;
- может участвовать в регуляции воспалительных процессов (ограничивает выработку цитокинов моноцитами).

Таким образом, снижение активности инсулина приводит к целому спектру метаболических нарушений, которые по отдельности или комплексно могут способствовать прогрессированию атерогенеза.

Для справедливости следует отметить, что инсулинорезистентность не всегда однозначно сопутствует ожирению. R.K. Bains et al. (2004) описали линию трансгенных крыс с редким аутосомно-доминантным фенотипом позднего развития ожирения, при котором с возрастом накапливается значительное количество висцерального, но не периферического жира, несмотря на диету с низким содержанием жиров. При тяжёлом висцеральном ожирении представители этой линии крыс имеют нормальный уровень тощаковой и постпрандиальной глюкозы, инсулина, кортизола, демонстрируют нормальную чувствительность тканей к инсулину при проведении глюкозотолерантного теста [11].

В другой работе, посвящённой ожирению, в качестве биологической модели были использованы линии трансгенных мышей, у которых патологически активированные ферменты глицеронеогенеза обеспечивают связывание СЖК и их депонирование в адипоцитах, что приводит к накоплению жировой ткани и значительному ожирению. Однако у таких мышей наблюдается пониженная концентрация СЖК в крови и нормальный

уровень лептина. Более того, толерантность к глюкозе и инсулиночувствительность периферических тканей остаётся в пределах нормальных значений, при этом базальный и инсулин-зависимый захват глюкозы скелетными мышцами, а также уровень гликогена не нарушаются [12].

Некоторые исследователи высказывают предположение о том, что чувствительность адипоцитов к инсулину при ожирении поддерживается на нормальном уровне даже после того, как другие ткани приобрели инсулинорезистентность. Необходимо отметить, что результаты большинства этих работ были получены при исследовании периферической, подкожной жировой ткани, что подтверждает известный факт того, что висцеральный жир намного более опасен [13].

Даже не принимая во внимание чувствительность адипоцитов к инсулину, обычное увеличение их размера при ожирении приводит к повышенному высвобождению СЖК в кровоток, что является ключевым механизмом в развитии метаболического синдрома и СД 2. Повышенное высвобождение СЖК в систему воротной вены влечёт за собой усиленное накопление и синтез ТГ печенью в форме липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и повышение в системном кровотоке концентрации ТГ. Этот процесс предшествует развитию СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), причём повышение концентрации ТГ в плазме служит более сильным предиктором развития СД 2, чем уровень глюкозы [14].

Повышение ТГ в форме ЛОНП, в свою очередь, запускает ряд атерогенных изменений в других липидных фракциях. Повышение атерогенных липопротеинов особенно сильно возрастает в постприандиальный период, таким образом, непереносимость ТГ (нарушение клиренса постприандиальных липидов) служит независимым предиктором развития ССЗ [15] (табл.).

Результаты некоторых популяционных исследований демонстрируют, что в прогнозировании ССЗ большей

чувствительностью обладает высокое значение отношения аполипопротеинов В (АпоВ) к АпоАI, по сравнению с традиционно используемым в клинической практике значением отношения общего холестерина к холестеролу липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [16–17]. АпоВ — ключевой апо-белок липопротеинов низкой плотности (ЛНП), его уровень возрастает при повышении их концентрации, в то время как АпоАI — ключевой протеин ЛВП, обуславливающий его антиатерогенные свойства. Повышенный уровень АпоВ сильнее коррелирует со степенью инсулинорезистентности, чем холестерол ЛНП, что объясняет его повышенный уровень у пациентов с сахарным диабетом и тот факт, что АпоВ может служить более точным предиктором развития сосудистых катастроф.

Почему мы едим?

Форма и размер тела человека зависят от комплексного взаимодействия генетического фона и факторов внешней среды. У людей генетическая предрасположенность объясняет предположительно около 40 % различий в массе тела. Именно поэтому значительный вклад в развитие ожирения вносят экзогенные факторы, такие как повышенное потребление питательных веществ и низкая физическая активность, формирующие энергетический дисбаланс.

Взаимодействия между генетическими и индивидуальными факторами развития ожирения можно объяснить теорией экономного или «сберегающего» фенотипа [18]. Суть этой теории заключается в том, что недостаток питания в ранние периоды развития способствует формированию метаболизма, запрограммированного на возможно скудное питание, то есть не приспособленного к избыточному поступлению пищи. Формирование фенотипа может постоянно меняться за счёт индивидуальных особенностей, главным образом в зависимости от условий антенатального и раннего постнатального

Таблица

СВЯЗЬ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ С РАЗВИТИЕМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ (АДАПТИРОВАНО ПО [13])

Липопротеиды	Влияние на эндотелий
Богатые триглицеридами липопротеиды и остатки хиломикронов	Повышение уровня оксидативного стресса
	Эндотелиотоксичность
	Способность преодолевать барьер эндотелия
	Стимулирует выработку эндотелиоцитами PAI-I
	Активация VII фактора свёртывания
	Стимуляция экспрессии эндотелиоцитами адгезивных молекул
Малые, плотные ЛНП	Повышение восприимчивости к оксидативному повреждению
	Повышенное содержание лизофосфатидил-холина при окислении
	Повышение жесткости артериальной стенки
	Повышенная аффинность к протеогликанам эндотелия
СЖК	Усиление оксидативного стресса
	Способствует проникновению ЛНП и богатых холестерином остатков хиломикронов сквозь эндотелий
	Снижают способность эндотелия синтезировать простациклины и NO
	Нарушает способность эндотелиоцитов ингибировать адгезию тромбоцитов
ЛВП	Антиоксидантная роль
	Выводит реактивные гидроксиды из эндотелия в печень для последующей экскреции
	Ограничивает эндотелиотоксичность ЛОНП

Примечание: ЛНП — липопротеины низкой плотности; СЖК — свободные жирные кислоты; ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛВП — липопротеины высокой плотности; PAI-I — активатор ингибитора плазминогена 1.

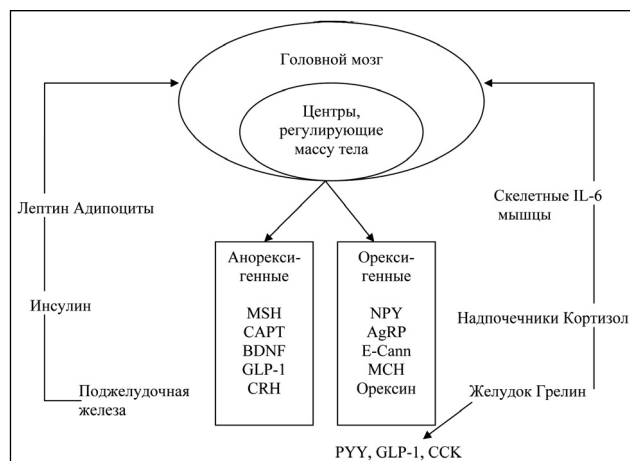
периода развития. Примером, иллюстрирующим данную теорию, могут служить аборигены Северной Австралии, по природе своей очень худые ($\text{ИМТ} < 20,0 \text{ кг/м}^2$), и их потомки, живущие в городах, среди которых широко распространён СД 2 и гипертриглицеридемия. Традиционно образ жизни аборигенов включает низкокалорийную диету, с малым содержанием жиров, с повышенным употреблением рыбы и растительной пищи, и высокий уровень физической активности. При этом их «урбанизированные» потомки, ведя современный образ жизни, страдают от различных метаболических нарушений, в том числе ожирения [19].

Главенствующая роль в регуляции пищевого поведения принадлежит головному мозгу, в этой связи интересной с точки зрения развития ожирения представляется так называемая теория «мозга-эгоиста» (the selfish brain theory). Теория «мозга-эгоиста» связывает отделы центральной нервной системы (ЦНС), регулирующие некоторые высшие психические функции и важные звенья метаболизма, отводя неокортексу и лимбической системе главную роль в патогенезе ожирения [20].

Хотя головной мозг составляет всего около 2 % от массы тела, для поддержания нормального уровня метаболизма мозг утилизирует до 50 % от общего содержания глюкозы в организме [21]. Не имея собственных запасов энергетических субстратов, мозг вынужден постоянно поддерживать высокий уровень внутриорганного аденозин-трифосфата (АТФ), конкурируя с мышцами и жировой тканью за энергетический субстрат — глюкозу. Для осуществления данной программы формируется специфическое поведение, направленное на потребление питательных веществ и распределение энергии между центром и периферией. При дефиците энергетических субстратов в нейронах неокортекса происходит активация лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вследствие чего повышается активность специфических транспортёров глюкозы GLUT-4, снижается утилизация глюкозы периферическими тканями, усиливается периферическая инсулинорезистентность, повышается синтез глюкозы печенью, происходит перераспределение энергии с приоритетом мозга. При недостатке питательных веществ, повышается синтез орексигенных пептидов, стимулирующих приём пищи. Обратная регуляция этой системы осуществляется инсулином и лептином, выделяющихся при увеличении массы жировой ткани.

Данная регуляторная система позволяет поддерживать адекватный уровень метаболизма в головном мозге при стрессовых ситуациях. При хроническом стрессе, голодании, значительных физических нагрузках, инфекционных и эндокринных заболеваниях, а также при приёме некоторых лекарственных средств происходят изменения в лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, нарушается распределение энергии в организме, вследствие чего развиваются патологические изменения массы тела. Таким образом, по теории «мозга-эгоиста» неокортексу и лимбической системе отводится основная роль в патогенезе таких заболеваний, как нервная анорексия, ожирение и СД 2 (рис.).

Рисунок. Элементы энергетического гомеостаза (адаптировано по [21])



Примечание: MSH — меланоцит-стимулирующий гормон; CART — кокаин-амфетамин-подобный транскрипт; BDNF — мозговой нейротрофный фактор; GLP — глюкагоноподобный пептид; CRH — кортикотропный гормон; NPY — нейропептид Y; AgRP — агути-связанный пептид; E-Cann — эндогенные каннабиониды; PYY — пептид YY; CCK — холецистокинин; IL-6 — интерлейкин 6.

Парадоксы ожирения

В общей популяции ожирение ассоциировано с повышенным риском развития тяжёлых осложнений и повышенной смертности. Однако значительное количество исследований последних лет указывает на то, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением, страдающие хроническими заболеваниями, могут парадоксально иметь более благоприятный прогноз, чем пациенты с нормальной или пониженной массой тела. В современной научной литературе данный феномен получил название «парадокс ожирения».

Один из парадоксов ожирения связан со значительным ухудшением прогноза пациентов с недостатком массы тела при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В исследовании, опубликованном J.P. Curtis et al. (2005), 7767 стабильных пациентов с ХСН были распределены на 4 группы в зависимости от ИМТ. После 37-месячного периода наблюдения оказалось, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением имеют меньший риск смерти при сравнении их с пациентами с нормальной массой тела, а пониженная масса тела была достоверно ассоциирована с повышенным риском смертности [22].

D.K. Moser et al. (2008) в течение 2 лет наблюдали пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) ($n = 3345$, 32 % женщин, возраст 67 ± 11 лет). В зависимости от ИМТ все пациенты были распределены на 4 группы. Независимо от социодемографических факторов, анамнеза заболевания и наличия других факторов сердечно-сосудистого риска ИМТ служил значительным предиктором смертности ($p = 0,001$). При этом у пациентов, страдающих ИБС, с пониженной и нормальной массой тела риск смертности был соответственно в 3,6 и 2,1 раза выше, чем у пациентов с избыточной массой тела или ожирением [23].

Пациенты с пониженной массой тела также имеют худший прогноз при проведении процедур по реваску-

ляризации миокарда. Несмотря на то, что у пациентов с ожирением достоверно чаще встречаются другие факторы сердечно-сосудистого риска, включая артериальную гипертензию (АГ), СД 2, повышение общего холестерина и курение, пациенты с нормальной и пониженной массой тела имеют более высокий риск развития ранних осложнений, внезапной смерти и смертности в течение первого года после чрескожной коронарной ангиопластики [24]. Сходные результаты наблюдаются у пациентов с тяжёлым течением ИБС после операции коронарного шунтирования [23].

Механизмы, лежащие в основе парадоксов ожирения, остаются не выясненными. Объяснение этого феномена может скрываться в процессах, связанных с метаболизмом периферической жировой ткани. В одном из недавно опубликованных исследований показано, что женщины с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) и значительным количеством периферической жировой массы получают некоторые преимущества в отношении сердечно-сосудистых событий за счёт того, что у таких пациентов значительно повышена секреция адипонектина подкожными адипоцитами [25]. Адипонектин — тканеспецифичный коллагеноподобный полипептид, усиливающий чувствительность периферических тканей к инсулину, обладающий антиатерогенным и антидиабетическим действием. Адипонектин подавляет глюконеогенез в печени и стимулирует β-окисление СЖК в скелетных мышцах.

Ещё один возможный механизм объяснения парадоксов ожирения связан с тем, что пациенты с повышенной массой тела и ожирением обычно требуют более агрессивной тактики лечения, чем пациенты с нормальной массой тела. Возможно, схемы медикаментозной терапии, включающие большее количество препаратов, в некоторых случаях могут объяснить более благоприятный прогноз пациентов с избыточной массой тела и ожирением при сравнении их с пациентами с нормальным и пониженным весом.

Лекарственные препараты для снижения веса

Лечение ожирения преследует ряд целей: уменьшение риска развития сопутствующих ожирению заболеваний, стабилизация массы тела, контроль сопутствующих ожирению нарушений обмена веществ, улучшение качества и продолжительности жизни пациентов. Уменьшение массы тела на 5–10 % от исходной достоверно ведёт к снижению смертности, связанной с СД тип 2, на 44 %, с сердечно-сосудистыми заболеваниями — на 9 %, с онкологическими заболеваниями, связанными с ожирением, — на 40 %.

Фармакотерапию следует рассматривать в качестве одного из компонентов комплексной терапии ожирения, наряду с повышением физической активности, изменением стереотипов питания, поведенческой терапией и при необходимости хирургическим лечением ожирения. Несмотря на то, что фармакотерапия играет одну из ведущих ролей среди других способов коррекции веса, позволяя надеяться на первоначальное его снижение до 10 %, без других составляющих рассчитывать на длительный и

стабильный эффект поддержания оптимальной массы тела, как правило, не приходится. Но в комбинации с программой по питанию и адекватной физической активностью шансы на успех значительно повышаются.

Один из главных вопросов при лечении ожирения — каким пациентам лекарственные препараты для снижения веса действительно необходимы? В соответствии с рекомендациями Национального института Сердца, Лёгких и Крови (US National Heart, Lung, and Blood Institute), фармакотерапия показана пациентам, ИМТ которых превышает 27 кг/м², при наличии двух или более ассоциированных с ожирением состояний: ИБС, СД тип 2, АГ, дислипидемия, цереброваскулярные заболевания, тяжёлый остеоартроз, синдром ночного апноэ — или при ИМТ > 30 кг/м² [26].

Современный арсенал средств для коррекции ожирения включает три группы препаратов: препараты патогенетического действия, нормализующие скорость реакции насыщения и таким образом препятствующие чрезмерному потреблению пищи (сибутрамин); препараты симптоматического лечения, снижающие адсорбцию жиров (орлистат) и новые препараты различного механизма действия (агонисты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-агонисты), блокаторы каннабиоидных рецепторов и другие). Патогенетическое лечение препаратами первой группы основано на их способности повышать концентрацию эндогенных нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина, дофамина) в межсинаптическом пространстве ЦНС. В частности, так действуют ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина — сибутрамин (Меридиа®).

На сегодняшний день сибутрамин — один из лучших препаратов для снижения веса. Механизм его действия основан на уменьшении обратного захвата нейромедиаторов серотонина и норадреналина пресинаптическими нейронами ЦНС, регулирующими пищевое поведение. Следствием этого служит повышение концентрации эндогенных нейромедиаторов в синаптической щели и пролонгирование их действия на постсинаптические рецепторы. Сибутрамин применяется внутрь и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Обычно курс лечения составляет 3–6 месяцев, но по показаниям может быть увеличен до двух лет непрерывного приема. Сибутрамин при первичном метаболизме в печени подвергается биотрансформации с образованием двух активных метаболитов, которые инактивируются печенью и экскретируются преимущественно почками. Основной эффект такой терапии — уменьшение количества потребляемой пищи и, как следствие, снижение массы тела и снижение влияния связанных с ожирением факторов риска. Также в процессе лечения у пациентов вырабатывается новый стереотип питания, что является залогом поддержания сниженного веса в течение длительного времени после отмены препарата.

Одним из важных эффектов сибутрамина служит его способность ограничивать компенсаторное снижение метаболизма и увеличивать термогенез во время снижения массы тела. В итоге влияние на патогенез заболевания оказывается комплексным.

Кроме того, сибутрамин не подавляет аппетит и желание принимать пищу, а ускоряет развитие и продлевает чувство насыщения, возникающее при приёме пищи. С этим же связано положительное влияние сибутрамина на метаболизм глюкозы и уровень гиперинсулинемии.

В одном из самых крупных клинических исследований эффективности снижения и поддержания массы тела при использовании сибутрамина (Меридиа®) — STORM ($n = 499$) — было показано достоверное снижение массы тела в группе пациентов, принимающих сибутрамин в комбинации с диетой и физическими упражнениями, при сравнении их с контрольной группой (только диета и физические упражнения). В исследование были включены пациенты с ИМТ от 30 до 45 кг/м², срок лечения составил 6 месяцев. Влияние сибутрамина на снижение веса оказалось достоверным, сильным и длилось в течение всего периода приёма препарата (2 года). Дополнительным положительным эффектом сибутрамина, выявленным в ходе исследования STORM, оказалось его влияние на липидный профиль. В группе пациентов, принимавших сибутрамин отмечалось достоверное снижение плазменной концентрации холестерина ЛОНП и повышение концентрации холестерина ЛВП при сравнении с контрольной группой [27].

В 2003 году были опубликованы результаты метаанализа трёх плацебоконтролируемых исследований с длительными периодами наблюдения, изучавших сибутрамин [28]. По результатам метаанализа, достоверное снижение массы тела составило 4,6 % спустя год приёма сибутрамина, эффект был длительным, дозозависимым. Значительное количество пациентов (15 %), принимавших сибутрамин, отметило снижение массы тела более чем на 10 % от исходной.

Литература

1. История красоты / Под ред. Эко У. — Перевод с итал. — М.: СЛОВО/SLOVO, 2005. — 440 с.
2. Винкельман И.И. История искусства древности. Малые сочинения. — СПб.: Алетейя, Государственный Эрмитаж, 2000. — 800 с.
3. World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic, Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organization, 1998.
4. Haile M. Weather patterns, food security and humanitarian response in sub-Saharan Africa // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. — 2005. — Vol. 360, № 1463. — P. 2169–2182.
5. Vass A. Famine relief must also tackle health care // Br. Med J. — 2002. — Vol. 325, № 7360. — P. 355.
6. Fitzpatrick A.L., Kuller L.H., Lopez O.L. et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia // Arch. Neurol. — 2009. — Vol. 66, № 3. — P. 336–342.
7. Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. Williams textbook of endocrinology. — 11th ed. — USA, PA, Philadelphia.: Saunders Elsevier, 2008. — 1914 p.
8. Ritchie S.A., Ewart M.A., Perry C.G. et al. The role of insulin and adipocytokines in regulation of vascular endothelial function // Clin. Sci. — 2004. — Vol. 107, № 6. — P. 519–532.
9. Bloomgarden Z.T. Inflammation, atherosclerosis, and aspect of insulin action // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, № 9. — P. 2312–2319.
10. Reaven G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease // Panminerva Medica. — 2005. — Vol. 47. — P. 201–210.
11. Bains R.K., Wells S.E., Flavell D.M. Visceral obesity without insulin resistance in late-onset obesity rats. Endocrinology. — 2004. — Vol. 145, № 6. — P. 2666–2679.
12. Franckhauser S., Muñoz S., Pujol A. et al. Increased fatty acid re-esterification by PEPCK overexpression in adipose tissue leads to obesity without insulin resistance // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, № 3. — P. 624–630.
13. Fisher M., McMurray J.J. Diabetic cardiology. — England, West Sussex, Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, 2007. — 295 p.
14. Freeman D.R., Norrie J., Caslake M.J. et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, № 5. — P. 1596–1600.
15. Ederly L.E., Stamler J., Neaton J.D. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163, № 9. — P. 1077–1083.
16. Walldius G., Jungner I., Holme I., Aastveit A.H. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the predictor of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study // Lancet. — 2001. — Vol. 358, № 9298. — P. 2026–33.
17. Sniderman A.D. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm // Curr. Opin. Lipidol. — 2004. — Vol. 15, № 4. — P. 433–438.
18. Haler C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, № 7. — P. 595–601.
19. Pratley R.E. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians // Proc. Nutr. Soc. — 1998. — Vol. 57, № 2. — P. 175–181.
20. Peters A., Schweiger U., Pellerin L. et al. The selfish brain: competition for energy resources // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2004. — Vol. 28, Issue 2. — P. 143–180.
21. Kalsbeek A., Fliers E., Hofman M.A. et al. Hypothalamic integration of energy metabolism: proceedings of the 24th International Summer School of Brain Research. — The Netherlands, Amsterdam: Elsevier, 2006. — 413 p.
22. Curtis J.P., Selter J.G., Wang Y., Rathore S.S. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165, № 1. — P. 55–61.
23. Moser D.K., Lennie T.A., Riegel B., McKinley Sh. Abstract 4604: Prediction of mortality by body mass index: evidence that the obesity paradox extends to patients with stable coronary heart disease: Am Heart Assoc. Abstracts book // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. S919–S920.
24. Gruberg L., Weissman N.J., Waksman R. et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39, № 4. — P. 578–584.
25. Tankó L.B., Christiansen C. Can the obesity paradox be explained by the protective effects of peripheral adiposity? // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165, № 15. — P. 1796–1797.
26. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. — 2000. — Issues 0–4084 of NIH publication. — P. 895.
27. Hansen D., Astrup A., Toubro S. et al. for The STORM study group M. Predictors of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity. Results from the European multi-centre STORM trial. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2001. — Vol. 25, № 4. — P. 496–501.
28. Padwal R.S., Majumdar S.R. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant // Lancet. — 2007. — Vol. 369, № 9555. — P. 71–77.