

Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Г.Д. ФАДЕЕНКО, д. мед. н., профессор; А.Е. ГРИДНЕВ, к. мед. н.

/ГУ «Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины», Харьков/

Резюме

Ожиріння і ризик серцево-судинних захворювань

Г.Д. Фадєєнко, О.Є. Гріднев

У статті представлені дані про роль надмірної маси тіла, як чинника ризику розвитку серцево-судинних захворювань. На цей час отримані переконливі дані про те, що ожиріння є не тільки незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань, але і однією з ланок – можливо, пусковим механізмом інших чинників ризику, наприклад, артеріальної гіпертензії, гіперліпопротеїдемії, інсулінорезистентності та ЦД 2-го типу.

Показано, що стабілізація і корекція маси тіла підвищує виживаність хворих на серцево-судинну патологію. Сибутрамін – сучасний лікарський засіб з доведеною ефективністю і досить високим рівнем безпеки, який дозволяє знизити ризик серцево-судинних ускладнень і прогресування ЦД 2-го типу у хворих на ожиріння та тих, що мають надлишкову масу тіла, інсулінорезистентність і ЦД 2-го типу.

Ключові слова: ожиріння, серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу

Summary

Obesity and risk of cardiovascular diseases

G.D. Fadeenko, A.E. Gridnev

Findings about the role of overweight as risk factor of cardiovascular diseases development are presented in the article. Convincing data were obtained that obesity is not only an independent risk factor of cardiovascular diseases, but also one of components and probably the starting process of other risk factors, e.g. arterial hypertension, hyperlipoproteinemia, insulinoreistance and diabetes mellitus 2 type.

It was demonstrated that stabilization and correction of body mass increased survival rate of cardiovascular patients. Sibutramine is a modern medicine which has proved efficiency and rather high level of safety which allows to lower risk of cardiovascular complications and progression of diabetes mellitus 2 type in obesity/overweight patients.

Key words: obesity, cardiovascular complications, arterial hypertension, diabetes mellitus, sibutramine

В последние годы множество научных исследований были направлены на углубленное изучение роли метаболических нарушений в патогенезе хронических заболеваний, в первую очередь, – так называемых «болезней цивилизации».

Человеческий организм представляет собой сложную биосистему, в которой все процессы тесно взаимосвязаны. Метаболические нарушения, возникающие в одном органе или системе, обязательно отрицательно влияют на гомеостаз и, соответственно, функционирование всего организма. В связи с вышеизложенным понятно, что такое метаболическое нарушение, как изменение массы тела в сторону его увеличения (даже незначительное), не может в той или иной степени не влиять на гомеостаз организма в целом.

Для контроля изменений массы тела используют такой показатель, как индекс массы тела (ИМТ) $\text{кг}/\text{м}^2 = \text{m}/\text{h}^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м).

Нормальные показатели ИМТ варьируют в пределах 18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$. Повышенный ИМТ в пределах 25–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ свидетельствует об избыточной массе тела, то есть превышающей ту, которая считается нормальной для конкретного человека.

Эпидемиология

Распространенность избыточной массы тела наименьшая в более молодом возрасте и прогрессивно увеличивается с годами. Так, у 20–29-летних она составляет 7,8 %, у 40–49-летних достигает 20,8 %, а у 50–59-летних – 25,7 %.

Когда ИМТ достигает 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ и более, такое состояние уже рассценивается как ожирение, то есть системное нарушение метаболизма. Ожирение – хроническое, гетерогенное и многофакторное заболевание, которое характеризуется сложным нарушением липидного обмена с чрезмерным накоплением жира, в частности, триглицеридов (ТГ) в различных участках тела, что приводит к увеличению массы тела (МТ) и развитию многочисленных заболеваний, ранней инвалидности и преждевременной смерти больных.

Ожирение объявлено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) новой неинфекционной эпидемией XXI века. По данным ВОЗ, распространенность ожирения в мире составляет в среднем 30 %, а в высокоразвитых странах – до 50 %. Лидером по распространенности избыточной МТ и ожирения в мире являются США, а в Европе – Италия. В Украине стандартизированный по возрасту показатель распространенности избыточной МТ составляет 33 % для мужчин и 27 % для женщин. Установлено, что количество людей, страдающих ожирением, увеличивается каждые 10 лет на 10 %. Ожидается, что к 2025 году ожирение будут иметь 40 % мужчин и 50 % женщин, живущих на планете. Самый безрадостный факт – повсеместно фиксируемый рост ожирения среди детей и подростков.

Патогенетические механизмы

Ожирение развивается под влиянием генетических дефектов, внешних факторов и нейроэндокринных нарушений.

Генетические факторы, способные приводить к ожирению, связаны с мутацией генов. На сегодня известны более 50 генов,

ответственных за развитие ожирения у человека: ген *Lep* (*ob*), отвечающий за синтез лептина, ген рецептора к лептину, гены, кодирующие образование β 3- и β 2-адренорецепторов, ген липопротеинлипазы, *fat*-ген (ген карбоксипептидазы E), ген рецептора меланоцитостимулирующего гормона 4-го типа и др.

Выявлено, что мутация генов митохондриальных разобщающих белков 2-го и 3-го типов или снижение их экспрессии может приводить к уменьшению скорости термогенеза в абдоминальной жировой ткани и, следовательно, иметь значение в патогенезе ожирения. При ожирении отмечено снижение чувствительности периферических рецепторов к катехоламинам, что, возможно, связано с мутациями в генах, кодирующих адренорецепторы.

К внешним факторам, приводящим к ожирению, относят пренатальные факторы, переизбыток (доступность недорогой высококалорийной пищи, большие порции пищи и др.), низкую физическую активность.

Генетические и внешние факторы приводят к формированию положительного энергетического баланса, когда потребление калорий с едой превышает их расходование, что вовлекает в развитие ожирения большое количество систем и факторов, регулирующих энергетический обмен и ответственных за изменение МТ.

Так, центральные механизмы регуляции пищевого поведения связаны с центрами насыщения и голода/аппетита в гипоталамусе. Именно эти центры координируют баланс между потреблением и расходом энергии, взаимодействуя как друг с другом, так и с другими отделами центральной нервной системы (ЦНС) – корковыми отделами зрительного, вкусового, обонятельного анализаторов и лимбической системы, а также с гипофизом (через релизинг-факторы) как центром, регулирующим эндокринную систему.

В регуляции аппетита принимают участие и нейропептиды, секретируемые аркуатными ядрами гипоталамуса. Часть из них являются анорексигенными веществами, другие – орексигенными, т. е. стимулирующими аппетит. Например, нейропептид Y стимулирует аппетит посредством взаимодействия с парасимпатическими центрами, а α -меланоцитостимулирующий гормон (меланокортин) реализует свой анорексигенный эффект путем повышения активности симпатической нервной системы, ускорения метаболизма жиров и уменьшения высвобождения инсулина из клеток поджелудочной железы. Однако основную роль в формировании чувства насыщения играет серотонин, и развитие ожирения связывают с пониженным синтезом этого амина в ЦНС. С другой стороны, недостаток серотонина в головном мозге является главной причиной депрессий, в связи с чем у некоторых людей в моменты стрессов, сопровождающихся снижением настроения, может появляться феномен «заедания» депрессии.

В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что гипоталамус может оценивать потребность организма в пище не только по уровню гормонов-посредников, но и напрямую – по концентрации в крови так называемых сигнальных веществ, в частности, по уровню малонил-кофермента А, продукта метаболизма жиров, концентрация которого в крови является показателем «уровня сытости».

Кроме центральной регуляции на пищевое поведение влияют периферические факторы насыщения, вырабатываемые в желудочно-кишечном тракте, печени, поджелудочной железе: холецистокинин, эндостатин, бонбезин, нейротензин и гастрингибирующий пептид, пептид YY3-36 (регулируют чувство насыщения), а также грелин, повышение уровня которого в крови вызывает чувство голода, стимулирует аппетит на фоне снижения окисления жиров и активации их депонирования.

Особая роль в развитии ожирения отводится в настоящее время висцеральной жировой ткани, которая является эндокринным органом, продуцирующим целый ряд гормонально активных веществ – адипокинов. Среди них – лептин, адипонектин, резистин. Лептин осуществляет связь жировых депо с гипоталамусом путем активации центра насыщения, что приводит к выработке сигналов, тормозящих центр голода. При этом в дугообразном ядре гипоталамуса уменьшается продукция нейропептида Y, стимулирующего аппетит и пищевое поведение. Кроме того, лептин активирует центры теплопродукции, что сопровождается повышением энергопотери. Наконец, снижение аппетита под влиянием лептина происходит и за счет активации им симпатической нервной системы. Предполагается, что лептин свои эффекты по снижению МТ отчасти реализует через серотонинергическую систему мозга (может увеличивать обратный захват серотонина). При ожирении, несмотря на гиперлептинемия, отмечается утрата чувствительности гипоталамических центров к лептину с развитием лептинорезистентности, что сопровождается снижением секреции другого гормона жировой ткани – адипонектина, обладающего многочисленными протективными свойствами и предотвращающего развитие ассоциированных с висцеральным ожирением заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД) и атеросклероз. Адипонектин снижает продукцию глюкозы и ТГ в печени, повышает чувствительность скелетных мышц к инсулину, тормозит адгезию тромбоцитов к эндотелию, пролиферацию и миграцию миоцитов, захват атеросклеротическими бляшками липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и др. При ожирении все позитивные эффекты адипонектина утрачиваются. Низкий уровень этого адипокина тесно коррелирует с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией.


При ожирении значительно снижается секреция другого гормона жировой ткани – адипонектина, обладающего многочисленными протективными свойствами и предотвращающего развитие ассоциированных с висцеральным ожирением заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД) и атеросклероз. Адипонектин снижает продукцию глюкозы и ТГ в печени, повышает чувствительность скелетных мышц к инсулину, тормозит адгезию тромбоцитов к эндотелию, пролиферацию и миграцию миоцитов, захват атеросклеротическими бляшками липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и др. При ожирении все позитивные эффекты адипонектина утрачиваются. Низкий уровень этого адипокина тесно коррелирует с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией.

Совсем недавно была открыта еще одна система, участвующая в регуляции энергетического обмена – эндоканнабиноидная, в которую входят каннабиноидные рецепторы первого типа, локализованные в головном мозге, жировой ткани, печени, мышцах, ЖКТ. Полагают, что эта система играет важную роль в регуляции веса тела и энергетическом равновесии, а также в обмене глюкозы и жиров.

Что касается нейроэндокринных причин ожирения, то они связаны в основном с гипофизом. Известно, что регуляция гипофизом жирового обмена осуществляется через адренкортикотропный, тиреотропный и соматотропный гормоны. Поражения гипофиза приводят к развитию таких эндокринных заболеваний, как болезнь Иценко-Кушинга, гипотиреоз, нанизм, для которых ожирение является одним из характерных клинических проявлений.

Ожирение как фактор риска заболеваний

Актуальность борьбы с ожирением обусловлена не только его высокой распространенностью, но и негативным влиянием на качество жизни больных и, особенно, высоким риском развития различных заболеваний, приводящих к ранней инвалидности и существенно уменьшению продолжительности жизни лиц, страдающих ожирением. Установлено, что частота развития артериальной гипертензии (АГ) при ожирении составляет 75 %, СД 2-го типа – 57 %, ишемической болезни сердца (ИБС) – 20 %, заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей – 30 %, остеоартроза – 14 %, злокачественных опухолей молочной железы, матки и толстого кишечника – 11 %. Подсчитано, что суммарный экономический вред, связанный с ожирением, превышает таковой от онкологических заболеваний.



Зелікс[®]

(Сибутраміну гідрохлориду моногідрат 10 мг, 15 мг)

Для лікування ожиріння та надмірної ваги



**1
таблетка
на добу**

ПОЛЬСЬКИЙ ВИРОБНИК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

BIOFARM[®]

Київ, вул. Б. Хмельницького, 59-Б, оф. 2
Тел.: +38 044 234 2969
Факс: +38 044 235 5268
www.hudey.ua



Значение ожирения, как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последнее время значительно возросло в связи с увеличением распространенности ожирения в мировой популяции. В странах Западной Европы более половины взрослого населения в возрасте 35–65 лет имеют избыточную массу тела либо ожирение. В США одна треть всего населения имеет избыточную массу тела более чем на 20 %, превышающую идеальный вес. В России около 30 % лиц трудоспособного возраста имеют ожирение, а 25 % – имеют избыточную массу тела. В Украине за последние полтора десятка лет произошел параллельный рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний во всех возрастных группах, числа лиц с избыточным весом и заболеваемости сахарным диабетом.

Важно отметить, что риск развития заболеваний, сопутствующий ожирению, растет прямо пропорционально увеличению веса: чем больше ИМТ, тем выше риск заболеваний.

В таблице 1 представлена классификация ожирения по ИМТ и риск сопутствующих заболеваний.

По этиологическому принципу ожирение разделяют на первичное и вторичное. Первичное ожирение обусловлено нарушением взаимодействий адипоцитов и гипоталамуса, вследствие чего изменяются пищевое поведение больного, его психология и выбор определенного способа жизни. Раньше первичное ожирение характеризовали как алиментарно-конституционально-гиподинамическое. Главная отличительная черта первичного ожирения – это относительная (80 %) или абсолютная (20 %) лептино-резистентность с гиперлептинемией и часто гиперинсулинемией.

Вторичное (симптоматическое) ожирение – синдром, который является проявлением различной эндокринологической патологии (синдром Иценко-Кушинга, при поликистозе яичников, дефиците СТГ др.). При вторичном ожирении сигнальные взаимоотношения адипоцитов и гипоталамуса сохранены.

По типу (характеру) распределения жира различают андройдное ожирение, гиноидное (нижнее) и смешанное. Андройдное ожирение (центральное, абдоминальное, висцеральное, верхнее) характеризуется чрезмерным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса, фигура при этом напоминает яблоко. Именно такой тип ожирения характерен для мужчин и ассоциируется с высоким риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, СД 2-го типа, подагры, метаболического синдрома. При гиноидном ожирении жир откладывается в области ягодиц и бедер (фигура напоминает грушу), встречается у женщин, часто сопровождается заболеваниями позвоночника, суставов и вен нижних конечностей.

Установлено, что андройдный тип ожирения – главный фактор риска развития артериальной гипертензии, атеросклероза и СД

2-го типа. Жировая ткань передней брюшной стенки обладает более высокой (в сравнении с расположенной в нижележащих отделах) метаболической активностью. При избыточном поступлении жирных кислот печень не успевает регулировать липидный обмен, следствием чего является дислипидемия за счет гиперпродукции печеню липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) и ТГ, что обуславливает развитие атеросклероза. Также, отложение жира по абдоминальному типу сопровождается действием многочисленных патогенетических факторов, нарушающих нормальный гомеостаз глюкозы (большие концентрации свободных жирных кислот в плазме, увеличение продукции глюкозы печеню, периферическая инсулинорезистентность).

Для выявления типа ожирения производят измерение окружности талии (ОТ) и вычисляют отношение ОТ к окружности бедер (ОБ). Андройдное ожирение диагностируют при ОТ у женщин > 80 см, у мужчин > 94 см и соотношении у мужчин ОТ/ОБ > 0,9, у женщин – > 0,8.

Кроме того, различают гипертрофическое и гиперпластическое ожирение. Гипертрофическое ожирение характеризуется увеличением размеров жировых клеток при нормальном их количестве и коррелирует с андройдным типом распределения жира. Гиперпластическое ожирение – это увеличение количества адипоцитов.

Наконец, выделяют очаговые формы скопления жира – это одиночные липомы, множественные липомы (синдром Реклингхаузена, синдром Марфана, деформация Мейдланга), липосаркомы, а также болезнь Вебера и болезнь Деркума.

Считается, что наиболее неблагоприятными типами ожирения являются гиперпластическое и андройдное (висцеральное).

В эпидемиологическом отношении ожирение и другие сердечно-сосудистые факторы риска, включая АГ, гиперлипидемию и СБ 2-го типа, явно взаимосвязаны. Эта связь, вместе с независимым влиянием ожирения как такового, играет роль в резком увеличении степени сердечно-сосудистого риска у лиц, страдающих ожирением. В настоящее время получены убедительные данные о том, что ожирение является не только независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и одним из звеньев – возможно, пусковым механизмом – других факторов риска, например АГ, гиперлипидемии, ИР и СД 2-го типа.

Высокие показатели смертности и частоты развития сердечных осложнений являются, в основном, следствием поражения сосудов, поскольку ожирение – важный фактор, предрасполагающий к атеросклерозу, АГ и внезапной смерти. Кроме того, независимый эффект ожирения на сердечно-сосудистую систему может объясняться его влиянием на функцию и строение миокарда, повышение сердечного выброса, развитие эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), дистрофических нарушений, появление застойной сердечной недостаточности. Также, у больных ИБС сочетание очагов поражения, обусловленных нарушением жирового обмена, с очагами кардиосклероза после перенесенного инфаркта миокарда, существенно снижает функциональные возможности сердца.

Четкая связь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений была установлена во Фремингемском исследовании. При наблюдении в течение 26 лет 5209 мужчин и женщин без ССЗ при включении было показано, что ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у женщин. Так, у женщин, ИМТ которых не выходил за пределы общепринятых нормальных значений и составлял 23–25 кг/м², риск возникновения ИБС на 50 % выше, чем у пациенток с ИМТ ниже 21 кг/м². При увеличении ИМТ до 25,0–29 кг/м² относительный риск ИБС возрастал в 2 раза, а при ИМТ выше 29 кг/м² – в 3 раза. Множественный логистический анализ

Таблица 1. Классификация ожирения по индексу массы тела (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	Индекс массы тела (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышает риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (преожирение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	>40,0	Чрезвычайно высокий

показал, что относительная масса тела (действительная масса/идеальная масса) в начале исследования играла прогностическую роль в развитии стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной смертности, сердечной недостаточности у мужчин. Влияние ожирения на прогноз не зависело от возраста, уровня систолического АД, холестерина, количества выкуренных в день сигарет, степени ГЛЖ и наличия нарушений толерантности к глюкозе. У женщин значение относительной массы тела имело статистически достоверную связь с развитием инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности, уровнем сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, ожирение имело долгосрочное прогностическое значение для ССЗ, в особенности у больных не старше 50 лет. Дальнейшее увеличение массы тела с возрастом повышало степень риска возникновения ССЗ как у мужчин, так и у женщин, независимо от исходной или наличия других факторов риска, связанных с увеличением массы тела.

Важно подчеркнуть, что повышенный риск ССЗ характерен не только для ожирения как такового, но и для самого процесса прибавки массы тела. Этот факт был убедительно продемонстрирован в том же Фремингемском исследовании, показавшем высокую степень корреляции величины прибавки массы тела после 25 лет с риском ССЗ, а похудения, напротив, – с уменьшением степени риска. Именно эта взаимосвязь, наряду с независимым влиянием ожирения как такового, играет главную роль в увеличении степени риска ССЗ у лиц, страдающих избыточной массой тела.

В The Nurses Health Study при изучении взаимосвязи между ожирением и смертностью у 115195 женщин в возрасте от 30 до 55 лет (без ССЗ при включении) в течение 16 лет была выявлена тенденция к более высокой смертности от ИБС и других ССЗ у женщин со средней массой тела и небольшим ее избытком. Наименьшая смертность наблюдалась среди женщин, имевших массу тела хотя бы на 15 % меньше, чем средняя масса тела женщины аналогичного возраста в США, а относительный риск между ИМТ и смертностью имел вид J-образной кривой.

Проспективное исследование, проведенное на протяжении 14 лет среди взрослых американцев (4576785 мужчин и 588369 женщин) показало, что высокий ИМТ был надежным предиктором смертности от ССЗ, особенно у мужчин (относительный риск 2,9; с доверительным интервалом от 2,37 до 3,56). Также, повышенный риск смертности был выявлен у тучных мужчин и женщин всех основных групп. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что риск смертности от любых причин, включая сердечно-сосудистые и рак, повышался во всем диапазоне от умеренной до значительной степени ожирения у мужчин и женщин всех возрастных групп. Результаты этого исследования подтверждают установленную ранее взаимосвязь между риском смертности и выраженным ожирением, а также увеличение риска смертности при даже умеренном избытке массы тела.

В последние годы много внимания уделяется изучению клинической картины и патогенеза так называемого «метаболического синдрома», который очень часто сочетается с ожирением. В основе этого синдрома лежит, как известно, наличие АГ, дислипидемии и ИР. Доказано, что у лиц с метаболическим синдромом существенно повышен риск возникновения ИМ, внезапной смерти и сахарного диабета.

Ожирение и артериальная гипертензия

Ожирение является, наверное, самым важным модифицируемым фактором риска, участвующим в развитии АГ (помимо злоупотребления алкоголем, поваренной солью и гиподинамии).

Самое большое исследование взаимосвязи между ожирением и АГ – клиническое исследование по оценке гипертензии среди населения (Community Hypertension Evaluation Clinic Study), в котором скрининг прошли более миллиона человек. При анализе результатов было показано, что вероятность АГ у лиц в возрасте 40–64 года с избыточной массой тела была на 50 % выше, чем у лиц с нормальной массой тела, и вдвое выше, чем у лиц того же возраста, но с дефицитом массы тела.

Во втором национальном обзоре состояния здоровья и питания (NHANES II), проведенном в США, было установлено, что риск АГ среди лиц в возрасте 20–45 лет с избыточной массой тела почти в 6 раз превышал таковой у лиц с нормальной массой тела.

Во Фремингемском исследовании как систолическое, так и диастолическое артериальное давление достоверно и прогрессивно возрастало с повышением ИМТ. На каждые лишние 4,5 кг массы тела систолическое артериальное давление увеличивалось на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. – у женщин.

Кроме того, развитие гипертензии при ожирении связывают с возрастанием нагрузки на сердце и увеличением объема крови, гиперкортизолиемией, повышением активности ренин-ангиотензиновой системы. Так, снижение веса у больных АГ в настоящее время рассматривается как один из самых мощных факторов, способствующих нормализации АД.

Во многих исследованиях был доказан антигипертензивный эффект снижения веса в параллельных группах. Системный обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с продолжительностью > 6 месяцев показал, что снижение веса у больных АГ сопровождается уменьшением САД как минимум на 5,2 мм рт. ст. Мета-анализ 1988 г. выявил, что уменьшение МТ на 1 кг приводит к снижению САД и ДАД в среднем на 2,4 и 1,5 мм рт. ст., соответственно. Более поздний анализ, основанный на результатах только РКИ, показал, что 4–8 % снижение веса сопровождается уменьшением САД и ДАД в среднем на 3,0 и 2,9 мм рт. ст., соответственно. Уменьшение веса более чем на 5 % сопровождается снижением уровня ангиотензиногена на 27 %, ренина – на 43 %, альдостерона – на 31 %, активности ангиотензинпревращающего фермента – на 12 % и экспрессии ангиотензиногена в жировой ткани – на 20 %; снижение веса приводит к улучшению функции эндотелия, уменьшению гиперактивации СНС и восстановлению нормальной барорефлекторной регуляции кровообращения. Отдельно необходимо отметить тот факт, что снижение МТ не только способствует уменьшению протеинурии, но и восстанавливает нормальную морфологическую структуру почек.

В другом международном исследовании INTERSALT (International cooperative investigation of electrolytes and blood pressure), в котором участвовало > 10 тыс. мужчин и женщин, было показано, что прибавка в весе на каждые 10 кг приводит к повышению САД и ДАД на 3,0 и 2,3 мм рт. ст., соответственно, что ассоциируется с повышением риска ИБС на 12 % и инсульта на 24 %.

В Tecumseh study были проанализированы результаты обследования 946 лиц в возрасте 18–38 лет, у которых имелись данные об уровне АД во время предшествующих визитов к врачу. У 123 пациентов при среднем возрасте 31 год имела место пограничная АГ, причем впервые у них повышение АД было обнаружено в 6 лет, но их вес оставался нормальным. Однако в возрасте 20–24 лет толщина кожной жировой складки у них была достоверно выше, чем у сверстников с нормальным уровнем АД. К 31 году у большинства пациентов с повышением АД и избыточной МТ отмечены стабильное повышение АД, ИР, нарушения липидного обмена и увеличение индекса ОТ/ОБ. Авторы исследования акцентируют внимание на том, что АГ предшествовала развитию ожирения.

Ожирение и дислипидемии

При ожирении также отмечается снижение активности различных как тканевых, так и плазменных липопротеиновых липаз, повышается уровень фибриногена.

Ожирению сопутствует ряд дислипидемией, предрасполагающих к развитию ИБС, включая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию натощак и после еды, снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение уровня апопротеина В и мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности. Во Фремингемском исследовании увеличение относительной массы тела на каждые 10 % сопровождалось повышением концентрации холестерина в плазме на 0,3 ммоль/л. В исследовании NHANES II было обнаружено, что относительный риск гиперхолестеринемии у лиц в возрасте 20–75 лет с избыточной массой тела был в 1,5 раза выше, чем у лиц того же возраста с нормальной массой тела.

Ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность

Сахарный диабет 1 и 2-го типов – главнейший фактор риска ИБС. Во Фремингемском исследовании риск ИБС при наличии диабета повышался вдвое.

В свою очередь, важным прогностическим фактором развития диабета является ожирение. В исследовании Nurses Health Study было установлено, что ИМТ был основным фактором риска сахарного диабета. Риск увеличивался с повышением ИМТ и был повышен даже у женщин с ИМТ 24 кг/м². Риск сахарного диабета у женщин, прибавивших в весе после 18 лет 5–7,9 кг, был вдвое выше, чем у женщин со стабильной массой тела, а у женщин, прибавивших 8 кг и более – втрое выше. Однако у тех женщин, которые во взрослом возрасте похудели более чем на 5 кг, риск диабета уменьшался наполовину. Причем эти результаты не зависели от отягощенности семейного анамнеза по диабету.

Ожирение сопровождается нарушением действия инсулина на уровне периферических тканей – ИР, которая, в свою очередь, является одной из причин формирования АГ (за счет увеличения реабсорбции натрия). Также, сама жировая ткань выполняет и эндокринную функцию, секретируя вещества, уменьшающие чувствительность тканей к инсулину.

Чувствительность к инсулину снижается более чем на 40 % при превышении человеком своего идеального веса на 35–40 %, что приводит к повышенному уровню инсулина в плазме крови по сравнению с необходимым для имеющегося уровня глюкозы.

Следует также иметь в виду, что ожирение закономерно сопровождается увеличением активности адипоцитов брюшной полости, которые секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в систему воротной вены, что подавляет поглощение инсулина печенью. В результате повышается концентрация инсулина в периферическом кровотоке и снижается чувствительность тканей к инсулину, т. е. развивается ИР. Кроме того, высокие концентрации свободных жирных кислот способствуют повышению содержания ТГ в крови.

Инсулин может оказывать прямое влияние на атерогенез, вызванное его способностью стимулировать синтез липидов в стенке артерий и пролиферацию гладкомышечных элементов артериальной стенки. С другой стороны, атеросклероз может быть следствием сопутствующих метаболических нарушений, таких как гипертензия, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), дислипидемия.

Эпидемиологические исследования указывают на тесную связь между НТГ и ожирением. Например, во Фремингемском исследовании было обнаружено, что средний ИМТ у лиц, у которых впоследствии развилось НТГ, был достоверно выше, чем у лиц с нормальным ИМТ.

ИР является, вероятно, самым главным звеном, связывающим ожирение и диабет. В эпидемиологическом отношении гиперинсулинемия и ИР связаны с ожирением – и именно с абдоминальным типом отложения жира, а гиперинсулинемия коррелирует с увеличением ИМТ и с центральным типом ожирения. Одно из исследований выявило достоверную корреляцию между чувствительностью к инсулину и ИМТ, начиная с 26,8 кг/м².

Одним из наиболее важных факторов, «запускающих» и поддерживающих прогрессирование ожирения в диабет, является, по-видимому, увеличение доступности и окисления свободных жирных кислот (СЖК). Через цикл «глюкоза – жирные кислоты» это ведет к нарушению окислительного и неокислительного путей метаболизма глюкозы и нарушению ее утилизации.

Лица с преимущественным отложением жира по центральному типу характеризуются печеночной ИР и повышением обмена СЖК, главным образом, в виде окисления. Циркулирующие СЖК, конкурируя за субстрат, могут увеличить продукцию глюкозы печенью и нарушить поглощение глюкозы периферическими тканями, что приведет к ИР. Последовательность событий может быть такова: параллельно усилению обмена/окисления СЖК увеличивается скорость окисления липидов и снижается окисление глюкозы, а также нарушается опосредованное инсулином подавление продукции глюкозы печенью. По мере ухудшения толерантности к глюкозе липидов окисляется все больше, а глюкозы окисляется и накапливается в виде гликогена все меньше. Одновременно ухудшается чувствительность печени к инсулину. Поскольку активность липопротеинлипазы снижается, клиренс ТГ также замедляется. При этом возникает характерный тип дислипидемии, связанный с висцеральным ожирением: повышение концентрации липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), ТГ, уменьшение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП).

Хотя ожирение, по-видимому, является самым важным из модифицируемых факторов риска СД 2-го типа, определенную роль играет и наследственная предрасположенность. При СД семейный анамнез часто бывает отягощен. Например, проведенные в США исследования показывают, что при наличии диабета у одного из кровных родственников риск его развития удваивается, а если диабетом страдают два члена семьи – увеличивается в 4 раза. Малый вес при рождении и плохая прибавка МТ в первый год жизни сопровождаются повышенной частотой развития СД 2-го типа, АГ и гиперлипидемии во взрослой жизни.

Малый вес при рождении, кроме того, является прогностическим фактором развития абдоминального ожирения. Выдвинута гипотеза, что недостаточное питание во внутриутробной жизни и в раннем детстве может приводить к недостаточному развитию островковых клеток поджелудочной железы, предрасполагая к их истощению и диабету. Кроме того, предполагают, что неадекватное питание во взрослом возрасте увеличивает вероятность запасаания избытка калорий в висцеральных адипоцитах, которые гипертрофируются значительно легче, чем адипоциты других отделов организма.

Даже умеренное похудание может снизить риск развития СД или замедлить его развитие у пациентов с ожирением. И хотя нельзя ожидать, что снижение массы тела устранит нарушение функции поджелудочной железы при уже развившемся диабете, оно все же помогает существенно улучшить его компенсацию.

В Nurses Health Study у жінок, похудевших за 10 лет более чем на 5 кг, риск диабета снижался на 50 %, а при более выраженном похудании риск диабета уменьшался еще больше.

В исследовании Malmö лица с НТГ включались в программу уменьшения массы тела в сочетании с усиленной физической активностью. Через 5 лет их вес был на 2,0–3,3 кг меньше исходного, в то время как пациенты контрольной группы прибавили за это время 0,2–2,0 кг. Через 5 лет диабет развился у 29 % пациентов контрольной группы и лишь у 11 % пациентов основной группы.

Эти данные подтверждаются недавно полученными результатами исследования лиц с ожирением (Swedish Obese Subjects Study). У лиц, похудевших на 28+15 кг, уменьшилась частота сердечно-сосудистых факторов риска: гипергликемии – в 23 раза, гиперинсулинемии – в 6 раз.

В исследовании UKPDS (Британском проспективном исследовании диабета) было показано, что чем больше худеет больной, тем более выражено улучшение компенсации диабета. Для нормализации гликемии было необходимо уменьшить массу тела на 18 кг.

Однако для достижения клинически значимого улучшения компенсации совсем не обязательно худеть сильно. Положительный эффект отмечается при похудении уже на 5 кг.

По мере похудения улучшаются периферическая чувствительность к инсулину и печеночная (способность инсулина подавлять продукцию глюкозы печенью). После уменьшения массы тела секреция инсулина в ответ на нагрузку глюкозой имеет тенденцию к нормализации независимо от того, повышена она вначале (как у больных с НТГ, но еще без диабета), или понижена (как у больных с явным диабетом). Похудание сопровождается также снижением концентрации свободных жирных кислот в плазме и торможением окисления липидов, что улучшает процессы накопления и поглощения глюкозы тканями. Кроме того, при похудении увеличивается активность тирозинкиназы в адипоцитах, что приводит к активации внутриклеточных эффектов инсулина.

Снижение массы тела способствует и уменьшению выраженности дислипидемий. Чем более выражено снижение массы тела, тем более выражено улучшение липидного спектра. Американская диабетическая ассоциация рекомендует похудение как метод выбора для лечения нарушений липидного обмена и предотвращения вызванных ими ССЗ при сахарном диабете. Например, у больных, похудевших на 2,4 кг и более за год, было выявлено достоверное снижение концентрации ТГ, а у тех, кто похудел на 6,9 кг и более, – достоверное увеличение уровня холестерина ЛВП.

Ряд исследований показал, что больные диабетом 2-го типа, снижающие массу тела, живут дольше. При похудении на каждый килограмм продолжительность жизни увеличивалась на 3–4 месяца. По мнению авторов, похудание на 10 кг (которого можно достичь у большинства больных) полностью устранило бы повышенную смертность, характерную для диабета 2-го типа. (исследования Мальмо и др).

Преимущества (польза) при снижении избыточного веса

Показано, что у лиц с ожирением снижение массы тела уменьшает смертность от ССЗ. Есть все основания полагать, что это относится и к больным диабетом. Взаимосвязь между диабетом и повышенным риском ССЗ хорошо известна, причем у больных СД 2-го типа риск смертности от заболеваний этой группы выше в 2–4 раза. Снижение веса у таких больных, помимо положительного влияния на

гликемический контроль, сопровождается улучшением и других факторов риска: улучшение показателей ТГ, холестерина ЛВП, соотношения общий холестерин/холестерин ЛВП, снижением показателей систолического и диастолического артериального давления. То есть похудание может улучшить толерантность к углеводам, повысить чувствительность к инсулину, улучшить липидный спектр и снизить потребность в сахароснижающих препаратах. Более всего обнадуживает то, что для получения существенных преимуществ в плане состояния здоровья необязательно худеть сильно. Похудание всего на 2–4 кг может быть достаточным для снижения уровня глюкозы в крови, а такого умеренного похудения добиться реальнее, чем «идеальной» массы тела. Так, в продолжительном исследовании больных диабетом, потерявших как минимум 5 % от исходной массы тела с помощью поведенческой программы контроля веса, было достигнуто достоверное улучшение показателей HbA_{1c}, уровней глюкозы и инсулина натощак, которое сохранялось на протяжении 12 месяцев наблюдения. Кроме того, похудание позволило уменьшить потребность в противодиабетических препаратах.

Коррекция ожирения

Основной целью лечения ожирения является уменьшение риска развития ассоциированных с ожирением заболеваний, а при их наличии – достижение контроля за их течением, поддержание достигнутой МТ в течение как можно более длительного времени, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных.

В настоящее время принята методика постепенного (0,5–1,0 кг в неделю) похудения в течение 4–6 месяцев и удержание результата в течение длительного времени.

Быстрая потеря веса, особенно у больных с ССЗ, может привести к ряду серьезных осложнений и развитию аритмий и внезапной смерти (недостаточное потребление белка с пищей, атрофия миокарда могут приводить к удлинению интервала QT на ЭКГ и развитию тяжелых аритмий). Резкие перепады массы тела значительно увеличивают риск летальных исходов, поэтому в процессе похудения необходим регулярный электрокардиографический контроль и измерение АД. При лечении ожирения у больных с хронической ИБС необходимо иметь в виду опасность как медикаментозных, так и немедикаментозных средств для быстрого похудения; проявлять осторожность при даче рекомендаций по ограничению потребления как белка, так и основных электролитов; рекомендовать увеличение физических нагрузок только при стабильном состоянии больного и тщательном кардиологическом обследовании (тесты с физической нагрузкой, измерение АД, холтеровское мониторирование ЭКГ); избегать форсированного похудения при нестабильном состоянии, частых приступах стенокардии напряжения, при малых и умеренных нагрузках, наличии частых безболевых эпизодов ишемии миокарда или нестабильной стенокардии либо перенесенном инфаркте миокарда в течение предшествующих 6 месяцев; считать противопоказанным быстрое похудание при наличии сопутствующего сахарного диабета или признаков сердечной недостаточности; проявлять осторожность при назначении новых фармакологических препаратов, учитывая возможный высокий риск для больных их побочных влияний на сердечно-сосудистую систему.

Основными методами лечения ожирения являются диетотерапия, повышение физической активности, фармакотерапия и хирургическое лечение.

Голодание для лечения ожирения в настоящее время не применяется в связи с высоким риском различных осложнений (психические расстройства; гиповитаминозы с развитием перифери-

ческих невритов, поражением кожи, волос, ногтей; аритмии и др.). Как правило, при возобновлении питания больные набирают вес более интенсивно, чем это отмечалось до голодания.

Однако следует отметить, что в повседневной практике достижение клинически значимого снижения веса, особенно у пациентов с метаболическим синдромом, с помощью исключительно диеты представляет достаточно трудную задачу.

Для стабильного уменьшения МТ рекомендуются диеты с дефицитом в 600 ккал/сут. либо с ограничением употребления жиров («обезжиренные» диеты). Жиры – основной фактор питания, ответственный за лишний вес, поэтому именно их следует уменьшить в первую очередь, корректируя массу тела. Эти диеты позволяют терять больным до 10 % МТ за 6 месяцев (500 г за неделю). Однако поддержать массу тела на таком сниженном уровне удается редко. Диетотерапия должна проводиться пожизненно и непрерывно.

Сегодня отсутствуют четкие данные в отношении предпочтительного вида физических нагрузок для больных ожирением. Тем не менее, более физиологичными и эффективными в плане снижения МТ являются динамические виды физической активности: ходьба, бег в умеренном темпе, плавание, лыжи, езда на велосипеде. Следует рекомендовать занятия физическими упражнениями умеренной интенсивности как минимум в течение 30 минут в день 5 раз в неделю. Больному ожирением также показаны утренняя гимнастика и лечебная физкультура. При назначении любой физической нагрузки необходимо учитывать физические возможности больного и увеличивать нагрузку постепенно, устанавливая реальные промежуточные цели.

Рассматривать вопрос о медикаментозной терапии можно только в сочетании с соответствующей диетой и повышением физической активности. Препараты для лечения ожирения показаны пациентам с ИМТ более 30 кг/м², а также больным с ИМТ более 27 кг/м² и абдоминальным ожирением, либо с другими факторами риска (диабет, гипертензия, дислипидемия) или с сопутствующими заболеваниями.

Одним из подходов к лечению ожирения является прием лекарственных препаратов, подавляющих всасывание питательных веществ, в первую очередь жиров. В настоящее время для лечения ожирения применяются следующие фармакологические средства: препараты центрального (фентермин, сибутрамин, флуоксетин, римонабант – антагонист каннабиноидных рецепторов), периферического (метформин, орлистат, троглитазон) и смешанного (центрального и периферического) действия (термогенные симпатоматики, гормон роста, андрогены). Однако достаточная доказательная база существует только для орлистата и сибутрамина.

Одним из современных вариантов терапии ожирения является применение препарата сибутрамин, обладающего анорексигенным действием и считающегося одним из препаратов выбора для лечения больных ожирением в амбулаторно-поликлинических условиях.

В контролируемых исследованиях терапия сибутрамином в комбинации с диетой в течение 12 месяцев приводила к более выраженному снижению МТ, чем плацебо (в среднем на 5,3 кг). На фоне лечения сибутрамином отмечалось снижение уровня ТГ, повышение уровня ХС ЛПВП и снижение уровня глюкозы в крови натощак у больных с ожирением и СД 2-го типа.

Сибутрамин и его активные метаболиты (первичные и вторичные амины) ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели, чем потенцирует синергические взаимодействия центральных норадреналин- и серотонинергической систем, что приводит к уменьшению аппетита (вследствие его воздействия на регуляцию деятельности центра голод/насы-

щение наступает быстрое насыщение), соответственно снижается количество потребляемой пищи. Кроме того, при применении сибутрамина усиливается чувство насыщения, увеличивается термогенез (вследствие опосредованной активации β_3 -адренорецепторов), усиливается усвоение глюкозы тканями, мобилизуются жиры из депо и интенсифицируется их распад. При этом ни сибутрамин, ни его активные метаболиты не влияют на высвобождение моноаминов и активность МАО, не взаимодействуют с нейротрансмиттерными рецепторами, включая серотонинергические, адренергические, дофаминергические, бензодиазепиновые и глутаматные (NMDA), не оказывают антихолинергического и антигистаминного действия.

После приема внутрь сибутрамин быстро всасывается из ЖКТ не менее чем на 77 %. Связывание с белками составляет 97 % (сибутрамин) и 94 % (моно- и дидесметилсибутрамин). При «первом прохождении» через печень подвергается биотрансформации под влиянием изофермента CYP3A4 цитохрома P450 с образованием двух активных метаболитов (моно- и дидесметилсибутрамин). C_{max} достигается через 1,2 ч. (сибутрамин), 3–4 ч. (активные метаболиты). Одновременный прием пищи понижает C_{max} метаболитов на 30 % и увеличивает время ее достижения на 3 ч. Активные метаболиты подвергаются гидроксированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, которые экскретируются преимущественно почками.

Противопоказаниями к назначению сибутрамина служат гиперчувствительность, наличие органических причин ожирения, нервная булимия, психические заболевания, синдром Жилье де ла Туретта, декомпенсированная сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзионные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения, гипертиреоз, тяжелые нарушения функции печени или почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сопровождающаяся наличием остаточной мочи, феохромоцитомы, закрытоугольная глаукома, установленная фармакологическая, наркотическая и алкогольная зависимость,

Сибутрамин не приводит к развитию лекарственной зависимости, но он не лишен побочных эффектов, и при его применении необходим строгий врачебный контроль. Побочные эффекты препарата хотя достаточно многочисленны, но встречаются достаточно редко и, как правило, не выражены. Так в плацебо-контролируемых исследованиях число пациентов получивших сибутрамин (n=2068) и плацебо (n=884) и прекративших лечение вследствие побочного действия (сухость во рту, анорексия, бессонница, запор, головная боль) было примерно одинаковым – 9 и 7 % соответственно. Также при назначении сибутрамина может наблюдаться незначительный подъем АД в покое (на 1–3 мм рт. ст.) и умеренное учащение пульса (на 3–7 уд./мин.).

Другие побочные эффекты отмечались с небольшой частотой (≥ 1 %): боль в спине, гриппоподобный синдром, астения, абдоминальная боль, боль в груди, аллергические реакции, тахикардия, гиперемия кожи с ощущением тепла, мигрень, головокружение, тревога, сонливость или возбуждение, эмоциональная лабильность и др. Чаще всего побочные эффекты проявляются в начале терапии (в первые 4 недели), их выраженность и частота возникновения с течением времени ослабевают.

Назначают сибутрамин внутрь, 1 раз в сутки (утром), начальная доза – 10 мг (при плохой переносимости возможен прием 5 мг); в случае недостаточной эффективности через 4 недели дозу увеличивают до 15 мг/сут., однако период приема в дозе 15 мг

должен быть ограничен во времени. При отсутствии эффекта при применении в дозе 15 мг/сут. (снижение массы тела менее 2 кг за 4 недели) сибутрамин следует отменить.

Курс лечения составляет не более 1 года, т. к. нет данных об эффективности и безопасности более продолжительного применения.

Следует помнить, что во время лечения необходимо контролировать уровень АД и частоту пульса каждые 2 недели в первые 2 месяца лечения и затем – 1 раз в месяц. У пациентов с АГ при уровне АД >145/90 мм рт. ст. контроль должен осуществляться тщательнее и чаще, а в случае дважды зарегистрированного подъема АД >145/90 мм рт. ст. лечение следует прекратить. Пациента следует предупредить, что появление во время терапии боли в грудной клетке, прогрессирующего диспноэ и отеков нижних конечностей требует срочного обращения к врачу.

В отличие от своих предшественников (фенфлурамина, дексфенфлурамина) сибутрамин в значительно меньшей степени вызывает развитие депрессий и появление суицидальных мыслей.

Особо следует отметить, что лечение сибутрамином должно осуществляться под контролем врача, имеющего опыт коррекции ожирения в рамках комплексной терапии (диета, изменение привычек питания и образа жизни, повышение физической активности).

При условии выполнения больным лечебных и профилактических рекомендаций прогноз при алиментарно-конституциональном ожирении благоприятный. При гипоталамическом и эндокринном ожирении прогноз зависит от основного заболевания.

Проведенные исследования показали, что у тех пациентов, которые добились стабильного снижения веса на протяжении одного года приема препарата, повышение АД и увеличение ЧСС отсутствовали.

Значительный вклад в подтверждение того, что сибутрамин не только можно, но и нужно использовать у многих больных АГ с ожирением, внесло исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial). Это исследование впервые поставило своей целью оценить влияние медикаментозного снижения веса на жесткие конечные точки у пациентов с высоким риском ССЗ. В исследование были включены 9000 пациентов в возрасте 55 лет и более с ИМТ 27–45 кг/м² с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе или сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с 1 фактором риска. В течение 6 недель вводного периода пациенты принимали сибутрамин по 10 мг на фоне диеты (-600 ккал/день) + ≥150 мин./неделю умеренной физической нагрузки. После этого пациентов распределяли в 2 группы: 1-я группа получала плацебо на фоне диеты (-600 ккал/день) + ≥150 мин./неделю умеренной физической нагрузки, а 2-я – сибутрамин по 10–15 мг на фоне диеты (-600 ккал/день) + ≥150 мин./неделю умеренной физической нагрузки. Период наблюдения составил 3 года. Первичные конечные точки – инфаркт миокарда, инсульт, реанимация, сердечно-сосудистая смертность.

Анализ результатов 6-недельного вводного периода убедительно показал, что на терапии сибутрамином происходит снижение не только веса, но АД (табл. 2, 3).

Интересен тот факт, что чем выше исходный уровень АД, тем более выраженным антигипертензивным эффектом обладал сибутрамин (табл. 4).

В целом, анализ публикаций последних лет демонстрирует, что сибутрамин все чаще рассматривается как один из препаратов, играю-

щих важную роль в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистого континуума. Препарат благоприятно влияет на компоненты МС, показатели углеводного обмена у больных СД 2-го типа, массу миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) у пациентов с АГ и функцию эндотелия при ИБС (табл. 5, 6).

Еще одним доказательством положительного влияния сибутрамина у пациентов с МС и СД 2-го типа стали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием сибутрамина при лечении ожирения у 195 больных СД 2-го типа, получавших метформин в течение 1 года: монотерапия метформином (n=64), комбинацией метформин + сибутрамин 15 мг (n=68). Установлено, что 88 % больных в группе метформина прибавили вес или снизили его < 5 %. В группе метформин + сибутрамин снижение веса на 5 % отмечено у 48 % пациентов (на метформине – 12 %) и более чем на 10 % – у 14 % пациентов (на метформине такие пациенты отсутствовали).

Обнадеживающие результаты были получены при мета-анализе 30 РКИ по дифференцированному применению препаратов для снижения веса длительностью 1–4 года (16 – по орлистату, n=10631, 10 – по сибутрамину, n=2623 и 4 – по римонабанту, n=6365). Мета-анализ включал 14 «новых» и 16 «старых» исследований.

Таблица 2. Влияние сибутрамина на вес и окружность талии по результатам 6-недельного вводного периода в исследовании SCOUT

Изменения в сравнении с исходными	Сибутрамин	Плацебо	p
Масса тела (кг)	-6,1	-2,3	<0,001
Окружность талии (см)	-6,5	-3,1	<0,001

Таблица 3. Влияние сибутрамина на массу тела и уровень артериального давления по результатам 6-недельного вводного периода в исследовании SCOUT

Снижение веса	Сибутрамин			Плацебо		
	< 5 %	5–10 %	>10 %	< 5 %	5–10 %	>10 %
Пациенты (%)	553 (45,7)	335 (27,7)	323 (26,7)	694 (75,8)	150 (16,4)	71 (7,8)
Масса тела (%)	-1,1	-7,1	-15,1	-0,1	-7,3	-14,1
САД (мм рт. ст.)	2,9	0,8	-0,5	1,7	-3,1	-2,4
ДАД (мм рт. ст.)	1,5	1,7	-0,4	0,4	-1,7	-3,5

Таблица 4. Влияние сибутрамина на артериальное давление в зависимости от его исходного уровня по результатам 6-недельного вводного периода в исследовании SCOUT

САД в покое	Сибутрамин			Плацебо		
	≤115 мм рт. ст.	>115–140 мм рт. ст.	>140 мм рт. ст.	≤115 мм рт. ст.	>115–140 мм рт. ст.	> 140 мм рт. ст.
Пациенты (%)	322 (26,6)	681 (56,2)	209 (17,2)	216 (23,6)	510 (55,7)	189 (20,7)
САД (мм рт. ст.)	8,3	0,5	-6,2	7,6	-0,5	-6,9
ДАД (мм рт. ст.)	3,6	0,5	-1,0	2,3	-0,5	-2,3

Было показано, что различные препараты снижали вес в сравнении с плацебо следующим образом (доверительный интервал 95 %):

- орлистат – на 2,9 кг (2,5–3,2 кг);
- сибутрамин – на 4,2 кг (3,6–4,7 кг);
- римонабант – на 4,7 кг (4,1–5,3 кг).

Проанализировав результаты, авторы заключили, что сибутрамин и римонабант обеспечивают в 1,5–2 раза большее снижение веса, чем орлистат.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что сибутрамин может считаться в настоящее время препаратом выбора для снижения веса при ожирении.

Таким образом, по последним оценкам ВОЗ, более миллиарда человек на планете имеют избыточный вес. В последние годы отмечается постоянное увеличение числа лиц с избыточной массой тела, особенно среди трудоспособного населения, поэтому проблема ожирения является одной из актуальных проблем медицины. Избыточная масса тела в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска, т. к. часто ведет к увеличению риска ССЗ. Причем ожирение по значимости не уступает таким факторам риска, как повышение АД или курение. Ожирение способствует ранней инвалидизации и снижению как общей продолжительности жизни, так и качества жизни вследствие развития сопутствующих заболеваний. Эпидемиологические исследования показали, что сочетание нескольких факторов риска ИБС у одного больного многократно увеличивает суммарный риск ИБС и ее фатальных осложнений в ближайшие годы. Влияние ожирения на развитие ССЗ является комплексным, т. к. при избыточной массе тела повышается не только частота развития ИБС, но и сердечной, венозной недостаточности и других заболеваний.

Стабилизация и коррекция массы тела повышает выживаемость больных ИБС. Однако уменьшение избыточной массы тела

Таблица 5. Влияние сибутрамина на факторы риска метаболического синдрома. Изменения в сравнении с исходными значениями через 1 год

	Только Сибутрамин	Только изменение образа жизни	Комбинация
ОХс (mg/dL)	↓3,4	↓2,7	↓7,9
ЛНП(mg/dL)	↓2,2	↑1,0	↓4,6
ЛВП (mg/dL)	↑0,9	↑0,8	↑2,7
ТГ (mg/dL)	↓12,0	↓31,6	↓33,9
Глюкоза (mg/dL)	↓0,6	↓4,2	↓3,0
Инсулин(mU/mL)	↓0,5	↓4,3	↓6,2
НОМА-ИР	↓0,3	↓1,1	↓1,5

Таблица 6. Эффекты сибутрамина на показатели углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Изменения в сравнении с исходными значениями через 6 месяцев

	Сибутрамин	Плацебо
Масса тела (кг)	-9,61*	+0,91
НЬА _{1с} (%)	-2,73*	-0,53
Глюкоза натощак (мг/дл)	-124,88*	-15,78
Постприандиальная глюкоза (мг/дл)	-102,24*	-32,88
Инсулин (микро ЕД/мл)	-5,66*	-0,68

Примечание: *p < 0,0001; НЬА_{1с} – гликированный гемоглобин.

и ее поддержание на нормальном уровне – задача довольно трудная. Немедикаментозные методы лечения ожирения, основанные на диетотерапии и физических нагрузках, как правило, не обеспечивают снижения массы тела в течение длительного времени. Медикаментозное лечение следует применять в качестве составного элемента комплексной программы по снижению и поддержанию массы тела, включающей диету, физическую активность, изменение образа жизни. Использование сибутрамина – препарата с доказанной эффективностью и довольно высоким уровнем безопасности позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования СД 2-го типа у лиц с ожирением и избыточным весом.

Литература

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // Терапевт. арх. – 2001. – №8. – С. 69–72.
2. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века / А.С. Аметов // Терапевт. арх. – 2002. – №10. – С. 5–7.
3. Современные возможности лечения ожирения у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.П. Ройтман, А.В. Селиванова // Рус. мед. журн. – 2005. – №6. – С. 361.
4. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Пешко А.О. Ожиріння (лекція) / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, А.О. Пешко // Сімейна медицина. – 2008. – №1. – С. 82–85.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – М.: Геотар-Медиа, 2007. – 432 с.
6. Современные методы лечения ожирения / И. Дедов, Г. Мельниченко, Т. Романцова и др. // Врач. – 2008. – №8. – С. 5–9.
7. Єрмакович І.І., Чернишов В.А., Белозорова С.В. Ожиріння в практиці терапевта: сучасний погляд на проблему лікування (лекція) / І.І. Єрмакович, В.А. Чернишов, С.В. Белозорова // Ліки України. – 2007. – №110. – С. 22–30.
8. Избыточная масса тела и ожирение. Лекция // Therapia. – 2008. – №4 (25). – С. 19–28.
9. Медикаментозная терапия ожирения / А. Каминский, А. Коваленко, О. Гирина, И. Киселева // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – №1 (06). – С. 53–63.
10. Ожирение и артериальная гипертензия. Ч.1: снижение веса и нормализация артериального давления / С.В. Недогада, И.Н. Барыкина, У.А. Брель и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7 (5).
11. Ожирение. Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Белокова, В.И. Мазурова. – СПб.: СПб МАПО, 2003. – 312 с.
12. Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М., Пасієшвілі Т.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №6 (44). – С. 6–9.
13. Потемкин В.В., Троицкая С.Ю. Лечение ожирения / В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая // Росс. мед. журн. – 2008. – №3. – С. 52–56.
14. Рапопорт С.И., Лобода А.Ю. Проблема ожирения в клинике внутренних болезней / С.И. Рапопорт, А.Ю. Лобода // Клинич. медицина. – 2008. – №11. – С. 15–22.
15. Эндокринология / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.И. Комисаренко, А.М. Приступок; под ред. П.Н. Боднара. – Винница: Нова книга, 2007. – 344 с.
16. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin // Diabetes Care. – 2003. – V. 26. – P. 125–131.
17. Body-mass index and mortality in prospective cohort of US adults / E.E. Calle, M.J. Thun, J.M. Petrelli et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – V. 341. – P. 1097–1110.
18. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial / M.L. Dansinger, J.A. Gleason, J.L. Griffith et al. // JAMA. – 2005. – V. 293. – P. 43–53.
19. Epidemiology of metabolic syndrome in Europe / Jaakko Tuomilehto // ESC Congress Press Releases, 2005.
20. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study / H.B. Hubert, M. Feinleib, P.T. McNamara, W.P. Castell // Circ. – 1983. – V. 67. – P. 968–977.
21. Body weight and mortality among women / J.E. Manson, W.C. Willett, M.J. Stampfer et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – V. 333. – P. 677–685.
22. Obesity as a risk factor in coronary artery disease / S.V. Rao, M. Donahue, F.X. PiSunyer, V. Fuster // Am. Heart J. – 2001. – V. 142. – P. 1002–1007.
23. The effect of age on the association between body-mass index and mortality / J. Stevens, J. Cai, E.R. Pamuk et al. // New. Engl. J. Med. – 1998. – V. 338. – P. 1–7.
24. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity // Report of the WHO consultation on obesity. – Geneva, 1997.
25. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40–64 years / D.F. Williamson, E. Pamuk, M. Thun et al. // Am. J. Epidemiol. – 1995. – V. 141. – P. 1128–1141.