

БОРЬБА С ОЖИРЕНИЕМ: «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» И НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

О.М. Драпкина*, Ю.В. Дуболазова, С.А. Бойцов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр.3

Данные Всемирной организации здравоохранения и многочисленных клинических исследований свидетельствуют о неуклонном росте распространенности ожирения в мире. В последние три десятилетия число лиц с ожирением удвоилось. В России по данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ отмечено увеличение распространенности ожирения с возрастом. Кроме того, отмечен рост ожирения среди мужчин. Учитывая высокий риск возникновения заболеваний, связанных с ожирением, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, необходимо уделять пристальное внимание пациентам, имеющим избыточную массу тела или ожирение в плане первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний. При наличии у пациента заболеваний, ассоциированных с ожирением, целесообразна терапия, направленная на устранение факторов риска неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, хронические неинфекционные заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):450-458

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458>

Fighting with obesity: the "gold standard" and new horizons

O.M. Drapkina*, Yu.V. Dubolazova, S.A. Boytsov

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Data of the World Health Organization and numerous clinical studies have shown a steady increase in the prevalence of obesity in the world. The number of obese people has doubled in the last three decades. The increase in obesity prevalence with age was found in Russia in the large epidemiological study ESSE-RF. Besides, increase in obesity prevalence was observed among men. Special attention is necessary for patients with overweight or obesity in the primary prevention of chronic non-communicable diseases, such as cardiovascular disease and type 2 diabetes. Therapy aimed at addressing the risk factors of adverse outcomes is rational, if the patient has a disease associated with obesity.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, chronic non-communicable diseases, hypertension, diabetes mellitus.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):450-458

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Эпидемия или пандемия?

«Здравствуйте, доктор! Я хочу сбросить лишний вес! Скажите, как мне похудеть?». Рано или поздно каждый врач сталкивается с подобной просьбой пациента, и в последнее время все чаще и чаще. По данным ВОЗ количество людей с ожирением и избыточной массой тела продолжает расти во всем мире [1]. Уже более одной трети населения земли относятся к данной категории. Данные систематического анализа глобального распространения ожирения, полученные в 2013 г., показали, что с 1980 по 2013 гг. доля взрослого населения с индексом массы тела (ИМТ) 25 мг/кг² и более возросла с 28,8% до 36,9% у мужчин и с 29,8% до 38% у женщин [1]. Распространенность ожирения значительно возросла среди детей и подростков в развитых странах: 23,8% мальчиков и 22,6% девочек имели лишний вес или ожирение в 2013 г. [1,2]. Похожая ситуация и в развивающихся странах, где доля мальчиков и девочек с ожирением составила 12,9% и 13,4%, соответственно [1]. Стоит отметить, что на первом месте среди стран с распространением ожирения среди мужчин более 50% стоит тихоокеанское государство в Полинезии –

Тонга, а среди женщин – Кувейт, Кирибати (государство в Микронезии), Ливия, Катар, Тонга, Самоа. Однако с 2006 г. отмечено замедление роста числа взрослых с ожирением в развитых странах [1].

В России ситуация с ожирением вызывает тревогу. По данным исследования World Obesity Federation, проведенного в 2000 г., 30,7% мужчин и 27,4% женщин в возрасте от 19 до 55 лет имели избыточную массу тела, а 10,3% мужчин и 21,6% женщин – ожирение [2,3]. Среди детей в возрасте 7-11 лет выявлено 10,7% мальчиков и 12,8% девочек с избыточной массой тела [2,3]. Ожирением страдали 6,6% мальчиков и 4,2% девочек [2,3].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2013) отмечено увеличение распространенности ожирения с возрастом как по критерию ИМТ, так и по величине окружности талии (ОТ) [4]. В возрасте 35-44 лет ожирением страдают 26,6% мужчин и 24,5% женщин, в возрасте 45-54 года – 31,7% мужчин и 40,9% женщин, в возрасте 55-64 лет – 35,7% и 52,1% мужчин и женщин, соответственно. Признаки абдоминального ожирения были выявлены более чем у двух третей обследованных, что отражает общемировые тенденции последних лет [4].

Распространенность ожирения у мужчин возросла более чем в два раза в период с 1980 по 2014 гг. [5].

Таким образом, учитывая распространенность ожирения на территории практически всех стран земного

Сведения об авторах

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Дуболазова Юлия Викторовна – к.м.н., с.н.с. ГНИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ

шара, и массовый характер этого заболевания, можно говорить о том, что человечество столкнулось с пандемией ожирения.

Диагностика избыточной массы тела и ожирения

Более 60 лет назад французский врач Jean Vague заметил, что люди с большой талией имели более высокий риск преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, чем те, у кого была узкая талия или отложения жировой ткани преимущественно в области бедер [6]. Десятилетия спустя многочисленные исследования показали, что так называемое «абдоминальное ожирение» связано с повышенным риском развития сахарного диабета (СД) 2 типа и смерти [7]. Абдоминальное ожирение проявляется в форме тела "типа яблока", которое наиболее характерно для мужчин. У женщин чаще встречается грушевидный тип фигуры с распределением жира в области бедер и таза.

Для выявления ожирения наиболее часто используется расчет ИМТ. Величина $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ свидетельствует о наличии избыточной массы тела, $> 30 \text{ кг/м}^2$ – ожирения. Однако измерение ИМТ не дает возможности определить процент жировой ткани и тощую массу тела, поэтому необходимо дополнительное измерение окружности талии (ОТ). Так, люди с избыточной интраабдоминальной жировой тканью имеют более высокий риск для здоровья, а окружность талии или отношение окружности талии к окружности бедер является наилучшим показателем этого риска, нежели ИМТ [8]. Некоторые люди имеют нормальный ИМТ, но высокой процент жировой ткани, которая может откладываться во внутренних органах (например, в сердце, поджелудочной железе, печени).

На основе данных, полученных в популяционных исследованиях, определены пороговые величины ОТ для различных этнических групп (табл. 1) [8-11]. Однако необходимо помнить, что окружность талии теряет

свое прогностическое значение у лиц с $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ [9,10].

Окружность талии может быть измерена в нескольких местах, наиболее часто метками служат вершины тазовой кости. Таким образом, измерительная лента проходит на уровне пупка. Окружность бедер обычно измеряется по самой выступающей части ягодиц.

Ученые долго дискутировали на тему, какой из показателей является лучшим предиктором риска для здоровья: размер талии или отношение размеров талии к размеру бедер. Пороговые показатели для отношения талия-бедро определены ВОЗ: для женщин $> 0,85$, для мужчин $> 0,9$ [5]. Исследования показали, что оба метода одинаково хороши в оценке риска для здоровья [14]. Однако на практике легче измерить и оценить окружность талии, чем измерять окружность талии и бедер.

Что приводит к ожирению? Молекулярные механизмы, регулирующие потребление и расход энергии

Для того чтобы дать пациенту с избыточной массой тела или ожирением подходящие для него рекомендации по снижению веса, мы должны иметь представление о механизмах регуляции потребления пищи.

Поддержание массы тела включает в себя сложную систему гомеостаза. Генетические факторы, несомненно, играют важную роль и определяют различия в аппетите и массе тела [15]. Центральная нервная система (ЦНС), периферическая нервная система (ПНС), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), адипоциты (включая бурую жировую ткань) и множество гормонов [например, лептин, грелин, глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), инсулин] взаимодействуют между собой, регулируя аппетит человека и потребление энергии организмом (рис. 1).

Table 1. Guidelines for the assessment of abdominal obesity

Таблица 1. Рекомендации по оценке абдоминального ожирения [9-12]

Страна/национальность	Окружность талии, см	
Европа. В США применяются критерии АТР III (102 см у мужчин; 88 см у женщин)	Мужчины	≥ 94 см
	Женщины	≥ 80 см
Южная Азия в составе китайской, малайской и азиатско-индийской популяции	Мужчины	≥ 90 см
	Женщины	≥ 80 см
Китай	Мужчины	≥ 90 см
	Женщины	≥ 80 см
Япония	Мужчины	≥ 90 см
	Женщины	≥ 80 см
Этническое население Южной и Центральной Америки	Пользоваться рекомендациями для Южноазиатской популяции	
Тропическая Африка	Пользоваться данными для Европейцев	
Южное средиземноморье и средний восток (Арабы)	Пользоваться данными для Европейцев	

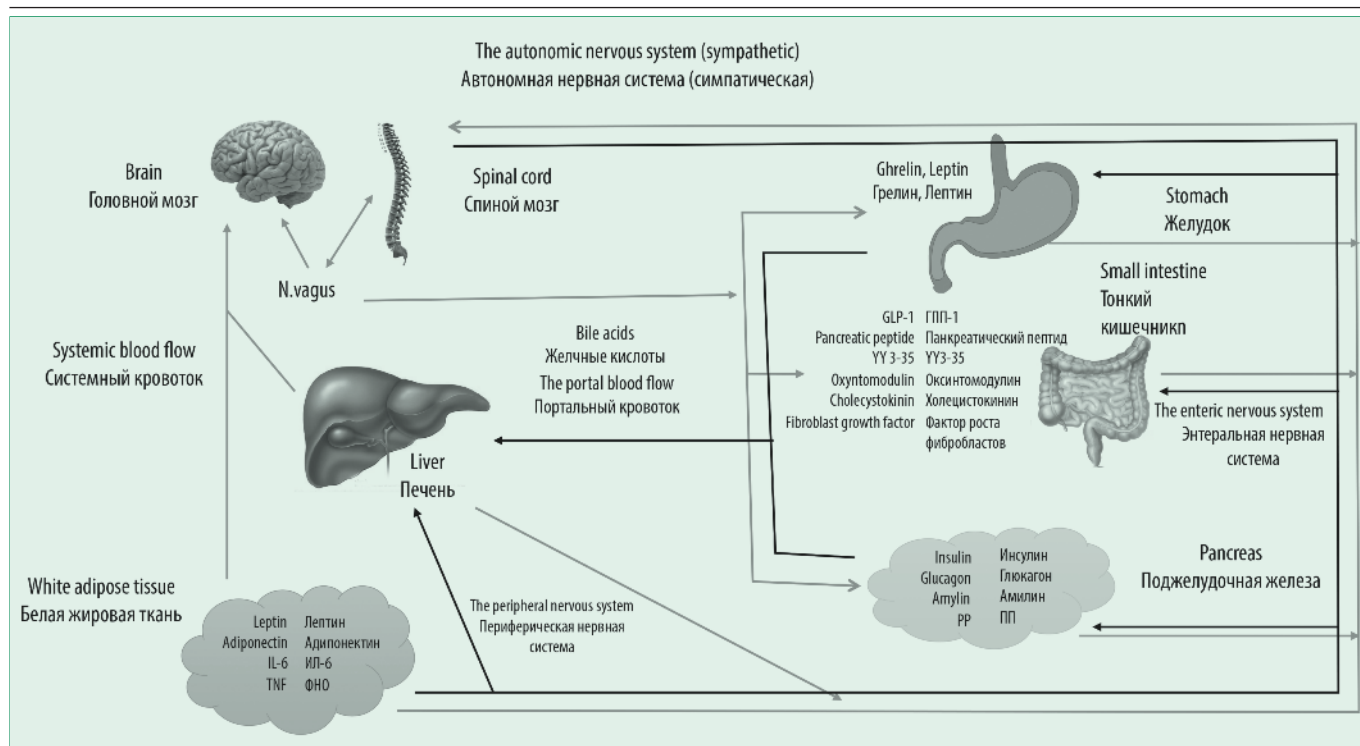


Figure 1. Mechanism of regulation of food intake (modified from [16])

Рисунок 1. Механизм регуляции потребления пищи (модифицировано из [16])

IL - interleukin; TNF - tumor necrosis factor; PP - pancreatic polypeptide; GLP-1 – glucagon like petid 1

ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ПП – панкреатический полипептид; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1

В регуляции потребления и расхода энергии участвует большое количество гормонов и нейротрансмиттеров, которые являются потенциальными молекулярными мишенями для лекарственных препаратов. Наиболее изучены из них: лептин, нейропептид Y, грелин, рецепторы серотонина, глюкагоноподобный пептид-1.

Лептин. Существуют редкие генетические нарушения в метаболизме лептина-меланокортина, которые могут приводить к ожирению. Пациенты с такими нарушениями испытывают интенсивное чувство голода и имеют нарушение чувства насыщения. Лечение таких пациентов заключается в инъекциях рекомбинантного человеческого лептина, которые значительно улучшают их состояние.

Однако основной функцией лептина служит передача сигнала о недостаточных запасах энергии. Если уровень лептина падает ниже определенной отметки (например, в результате диеты), это сигнализирует мозгу о недостатке энергетических запасов [15]. Диета часто приводит к обратной реакции системы гомеостаза, а именно – к повышению аппетита и снижению потребления энергии, что в дальнейшем приводит к набору веса. Уровень лептина ниже пороговой величины (а пороговый уровень лептина у пациентов с ожирением выше) вызывает чувство голода, стимулирует организм к запасанию энергии и приводит к набору веса [15]. В этом случае в качестве поддерживающей терапии у лиц,

которые снизили массу тела, могут быть полезны агонисты лептина. Они меняют метаболические, автономные, нейроэндокринные и поведенческие механизмы приспособления, способствующие набору веса.

Нейропептид Y (нейропептид гамма, NPY). NPY – это нейропептид, возбуждающий аппетит. Он играет важную роль во взаимодействии гипоталамуса и жировой ткани и является основным медиатором активации накопления энергии. В дугообразных ядрах гипоталамуса происходит синтез и секреция NPY в ответ на энергетический дефицит и возросшие метаболические потребности. Нейроны, синтезирующие NPY, участвуют в термогенезе в бурой жировой ткани посредством регуляции симпатического выброса. В настоящее время ведется разработка селективных антагонистов рецепторов NPY для лечения ожирения.

Грелин. Грелин – это белок, продуцируемый в основном нейроэндокринными клетками дна желудка и в меньшем количестве – ЖКТ. Действие грелина противоположно действию инсулина и лептина. Центрированно или посредством блуждающего нерва грелин активирует дугообразные нейроны гипоталамуса и потенцирует орексигенные сигналы (чувство голода) [15]. Его уровень повышается натощак и падает после еды. Грелин также усиливает чувство удовлетворения от пищи с большим содержанием жира или сладкой пищи, и это может приводить к перееданию. Учеными

ведется разработка антагонистов рецепторов грелина для лечения ожирения.

Рецепторы серотонина. Серотонин ЦНС обладает множеством эффектов, включая управление настроением, циркадными ритмами и приемом пищи (анорексигенный нейротрансмиттер). У серотонина есть 14 известных рецепторов, которые позволяют разработать селективные препараты для воздействия на них. Так, 5-HT_{2c} рецепторы играют важную роль в контроле над приемом пищи. Лорказерин – высоко специфичный агонист 5-HT_{2c} рецепторов, применяемый для лечения пациентов с ожирением в Европе и США [16].

Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) секретируется L-клетками (совместно с PYY) в ЖКТ после поступления пищи. Белок, связывающийся с рецепторами GLP-1, стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона. Естественными лигандами, стимулирующими секрецию GLP-1, являются продукты, богатые белком, и моноглицериды, образующиеся из триглицеридов в процессе пищеварения. GLP-1 также стимулируется GLP-1 рецепторами, находящимися на блуждающем нерве. Они появляются в результате активации GLP-1 нейронов в ядре солитарного тракта. Данные о том, что GLP-1 действует как гормон насыщения, повлекло за собой серию исследований, которые позволили понять физиологию данного процесса. У людей с ожирением GLP-1 ассоциированное чувство сытости требует более высокой концентрации циркулирующего гормона по сравнению с тем, который необходим людям с нормальным весом [15]. Уровень GLP-1, способного вызывать чувство сытости, также превосходит таковой, требуемый для его инкретинового действия (например, стимуляции секреции инсулина). Стимуляция рецепторов GLP-1 в областях мозга снижает положительное подкрепляющее значение пищи и усиливает чувство сытости, отчасти путем противодействия эффектам грелина. Воздействие GLP-1 на ЦНС в большей степени, чем его периферическое действие (опорожнение желудка, секреция инсулина и подавление глюкагона) отвечает за его участие в формировании чувства насыщения [15].

GLP-1 имеет период полужизни менее 5 мин и разрушается ферментом дипептидил пептидазой-4. Центральное действие GLP-1, вероятно, обусловлено стимуляцией вагальных афферентных волокон. Рецепторы GLP-1 присутствуют в четвертом желудочке мозга, то есть там, где гематоэнцефалический барьер не полностью непроницаем. Таким образом, стабильные аналоги GLP-1 могут активировать эти рецепторы [15]. Длительно действующие агонисты рецепторов GLP-1 используются в лечении СД 2 типа более 10 лет. Для лечения ожирения недавно был одоб-

рен длительно действующий аналог GLP-1 – лираглутид [16].

Избыточный вес и ожирение = метаболический синдром и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний

Первое, что говорит врач своему пациенту с избыточной массой тела и ожирением: «Вам нужно похудеть». Чем же опасно ожирение?

Дело в том, что люди с ИМТ между 20 и 24,9 кг/м² имеют наиболее низкий риск смертности и заболеваемости, в то время как при ИМТ менее 18,5 кг/м² и ожирением 2 и 3 степени (ИМТ более 35 кг/м²) риск смерти значительно выше [4,8].

Результаты национального наблюдательного исследования ЭСCE-РФ свидетельствуют о том, что в течение последнего десятилетия параллельно с ростом выявления ожирения среди мужчин в этой группе населения наблюдается увеличение распространенности артериальной гипертензии (АГ). Так, в 1993 г. АГ выявлялась у 33,7% мужчин, а к 2013 г. – у 41,9% мужчин, в то время как среди женщин наметилась тенденция к снижению распространенности АГ на 7,5% [4].

Данные многочисленных исследований показали, что ожирение связано с возникновением инсулинорезистентности, дислипидемии и системного воспаления, которые играют основную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [17-19].

Адиipoциты и адипозная ткань – ключевые игроки в патогенезе инсулинорезистентности, связанной с ожирением. Висцеральная адипозная ткань секретирует различные провоспалительные цитокины, включая TNF-α и IL-6, что связано со снижением адипонектина – цитокина с противовоспалительными свойствами. В результате возникает состояние хронического воспаления. Недавние исследования свидетельствуют о том, что с того момента, как у висцеральных адипоцитов ограничивается возможность запасать жир, происходит уменьшение запасов липидов в адипозной ткани [15]. Это более выражено при ожирении. Впоследствии возникает эктопическое накопление липидов в неадипозной ткани, а именно – в печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, где из-за липотоксичности нарушается синтез инсулина.

Следствием висцерального ожирения является метаболический синдром (МС) – состояние, характеризующееся совокупностью факторов риска ССЗ и СД 2 типа. Основными диагностическими критериями являются: снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня триглицеридов (ТГ), глюкозы плазмы натощак, артериального давления (АД), абдоминальное ожирение (табл. 2).

По данным исследований Драпкиной О. М, Корневой О. Н. наиболее часто при МС встречаются сле-

Table 2. The main diagnostic criteria for metabolic syndrome (definition International Diabetes Federation) [11]

Таблица 2. Основные диагностические критерии метаболического синдрома (определение Международной федерации диабета) [11]

Критерий	Согласно новому определению IDF метаболический синдром диагностируется при наличии: центрального ожирения (определяется как окружность талии* в соответствии пороговыми величинами, установленными для разных этнических групп) плюс любые два следующих фактора:
	Пороговые значения
Окружность талии	Специфична для различных популяций (табл. 1)
Триглицериды	≥150 мг/дл или 1,7 ммоль/л
ЛПВП	мужчины <40 мг/дл или 1,04 ммоль/л; женщины <50 мг/дл или 1,3 ммоль/л
АД	≥130/≥85 мм рт.ст.
Глюкоза плазмы натощак	≥100 мг/дл или 5,6 ммоль/л
*При ИМТ >30кг/м ² , ожирение может быть установлено без измерения окружности талии	
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; АД – артериальное давление	

дующие ассоциированные заболевания: АГ (88,3%); ИБС в виде стабильной стенокардии (35%); СД 2 типа (10%); атерогенная дислипидемия (51,7%); неалкогольный стеатогепатит (41,7%); желчнокаменная болезнь (20%) [17]. Также выделены несколько клинических вариантов МС: гипертонический, коронарный, диабетический, печеночный, желчнокаменный, дислипидемический и смешанный. В клинической практике преобладает смешанный вариант МС [17].

По данным мета-анализа Mottillo S. и соавт. метаболический синдром ассоциирован с повышенным риском ССЗ [отношение рисков (ОР) 2,35], смертности от ССЗ (ОР 2,40), всеми причинами смерти (ОР 1,58), инфарктом миокарда (ОР 1,99) и инсульта (ОР 2,27) [18].

Учитывая, что наиболее частой патологией у пациентов с МС является АГ, врачу следует уделять особое внимание контролю АД и подбору антигипертензивной терапии. По данным крупных клинических исследований как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), так и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин [19]. Так в крупном клиническом исследовании ONTARGET (участвовало более 25600 чел. из 40 стран, включая Россию) доказана эффективность телмисартана в дозе 80 мг в сутки, которая была сопоставима с рамиприлом в дозе 10 мг. продемонстрировано снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин на фоне его приема у пациентов с высоким риском ССЗ, в т.ч. с СД 2 типа в анамнезе [19]. Кроме того, по данным исследования ONTARGET и PROFESS/TRANSCEND телмисартан снижает риск развития новых случаев СД 2 типа [20]. У пациентов с уже имеющимся СД 2 типа телмисартан оказывает выраженное нефропротективное действие и замедляет снижение скорости клубочковой фильтрации [19].

Важным отличием телмисартана от других препаратов этого класса является его способность влиять на

инсулинорезистентность. Благодаря тому, что телмисартан – это стимулятор PPAR-γ рецепторов, он активирует пролиферацию пероксисом и регулирует метаболизм липидов и глюкозы в клетке, оказывает антиоксидантное, антипролиферативное действие, уменьшает воспаление [21]. На фоне приема телмисартана пациентами с МС отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, гиперинсулинемии [21, 22]. У пациентов с ожирением терапия телмисартаном способствовала снижению массы тела на 5% за год и уменьшению объема жировой ткани [23].

Несмотря на десятилетия усилий, направленных на контроль АД, целевого уровня удается достичь лишь у трети пациентов. В настоящее время большинству пациентов с сопутствующей патологией (ожирение, МС, СД 2 типа и др.) предпочтительно назначение комбинации антигипертензивных препаратов. В ходе многочисленных исследований было показано, что комбинация БРА и блокаторов кальциевых каналов (БКК) является высокоэффективным способом контроля АД у большинства пациентов. Так, в исследовании TEAMSTA Severe комбинация телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг 1 раз в сутки обеспечивала значительно более выраженный гипотензивный эффект чем монотерапия. При этом 80% гипотензивного эффекта достигалось уже через 2 недели от начала терапии. Данная комбинация была изучена у различных групп пациентов, в т.ч. при тяжелой, неконтролируемой АГ, сопутствующем СД 2 типа, ожирении, МС. Применение комбинации телмисартана и амлодипина позволяет добиться снижения уровня АД и поддержания его целевых значений у больных высокого риска, включая пациентов с тяжелой АГ, СД 2 типа и ожирением [24].

Ожирение оказывает негативное воздействие практически на все системы организма человека. Оно снижает сосудистую реактивность и связано с возникновением атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция

коррелирует с повышением ИМТ, и может быть выявлена уже при первой степени ожирения (ИМТ 30–35 кг/м²) [18]. У пациентов с СД 2 типа, не леченных инсулином, при возрастании ИМТ усугубляются кардиоваскулярные факторы риска [18]. Повышенное систолическое и диастолическое АД и уровень ТГ коррелируют с повышенным ИМТ у пациентов с СД 2 типа [18, 25]. Уровень ЛПВП имеет обратную корреляцию с ИМТ [18]. Таким образом, наряду с назначением лекарственных препаратов, снижающих уровень глюкозы крови, АД и липидов, оптимальное лечение СД 2 типа должно быть направлено на снижение веса пациента и изменение уровня его физической нагрузки.

Выбор способа снижения веса

«Как похудеть, доктор?» – «Соблюдать диету и заниматься спортом!»

Какую же диету порекомендовать пациенту? И насколько она эффективна?

Любая диета, основанная на снижении потребления калорий, особенно в сочетании с повышенным расходом энергии (например, увеличение физической нагрузки), дает возможность пациенту снизить вес [15]. Наиболее спорным является вопрос, можно ли с помощью низкокалорийной диеты (например, 1000 ккал/день) постараться уменьшить вклад определенного источника калорий – например, жиров или углеводов. Низкоуглеводную диету рекомендуют пациентам с СД 2 типа, поскольку снижение потребления углеводов как часть низкокалорийной диеты влияет не только на снижение веса, но и имеет положительное воздействие на уровень глюкозы крови [15, 26]. К тому же, низкоуглеводная диета может предотвратить повторный набор веса.

Соблюдать диету сложно. Пациент должен быть мотивирован, вдохновлен на снижение веса. Должна быть разработана индивидуальная программа снижения веса, куда могут входить не только диета и физическая нагрузка, но и лекарственные препараты. В краткосрочной перспективе снижение веса часто успешно, но в долгосрочной перспективе многие люди, соблюдавшие диету, впоследствии набирают вес. Причин тому много. Так, снижение веса ведет к повышению чувства голода и аппетита и снижению чувства насыщения. Метаболические изменения могут провоцировать поведение, направленное на поиск пищи, и способствовать общему истощению организма, что также приводит к набору веса.

В исследовании LOOK AHEAD была проанализирована эффективность интенсивной смены образа жизни (диета и упражнения) и общепринятой диабетической поддержки и обучения пациентов с СД 2 типа [26]. Через 1 год пациенты из группы интенсивного вмешательства (коррекция образа жизни) потеряли 8,6% мас-

сы тела по сравнению с 0,7% в группе сравнения. Через 4 года процент потери массы тела в первой группе составил 6,15% и 0,88 во второй. Хотя к 8 году наблюдалась некоторое ослабление поддержания массы тела, среднее снижение массы тела в первой группе (4,7%) оставалось достоверно выше, чем во второй группе (2,1%) [26].

Каковы же преимущества такой программы по снижению веса? Через 1 год степень снижения веса коррелировала со значимым успехом в гликемическом контроле, контроле над систолическим и диастолическим АД и повышением уровня ЛПВП [26]. Достоверные улучшения наблюдались у тех, кто потерял больший процент массы тела (10–15%). К концу исследования в группе интенсивной смены образа жизни улучшились показатели гликемии, липидов и контроля АД [26]. Более того, у пациентов из этой группы отмечено улучшение сна, меньшее количество эпизодов недержания мочи, уменьшение депрессии, нефропатии, ретинопатии, симптомов артрита, улучшение мобильности, сексуальной функции и качества жизни в целом [26]. Использование лекарств и стоимость их для поддержания здоровья была ниже в первой группе [26]. Кардиоваскулярные события были низкими в обеих группах (7% и 3,13%) с недостоверным различием между группами [26].

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что даже умеренное снижение массы тела может приводить к устойчивому улучшению здоровья. Однако зачастую даже незначительное снижение веса может быть труднодостижимым только с помощью диеты и упражнений. Зачастую необходимо комбинировать диету и физические упражнения с лекарствами, снижающими вес [27]. Это необходимо для того, чтобы помочь пациентам похудеть и предотвратить или задержать развитие и усугубление патологии, связанной с ожирением.

Ожирение, метаболический синдром, а что дальше?

Последние несколько десятилетий доказано наличие причинно-следственной связи между ожирением и СД 2 типа [7, 8, 14, 25]. По данным прогнозов число людей с диабетом и преддиабетом будет неуклонно расти [5]. Лица, страдающие диабетом и ожирением, находятся в группе высокого риска относительно развития осложнений диабета и сопутствующей патологии [5, 8, 12]. Согласно рекомендациям, изданным в США по ведению пациентов с избыточной массой тела и диабетом, целесообразно проводить стратификацию риска развития заболеваний, ассоциированных с ожирением (СД 2 типа, АГ, ССЗ) (табл. 3) [13].

Это объясняет необходимость индивидуализированного подхода к лечению пациентов с ожирением и

Table 3. Classification of overweight and obesity by BMI, waist size and risk associated diseases (those specified in accordance with the ATRIII guidelines)

Таблица 3. Классификация избыточной массы тела и ожирения по ИМТ, ОТ и риску ассоциированных заболеваний (ОТ указана согласно рекомендациям АТРИИ)

	Риск заболевания СД 2 типа, АГ и ССЗ относительно нормального веса и окружности талии			
	ИМТ (кг/м ²)	Степень ожирения	Мужчины ≤102 см Женщины ≤88 см	Мужчины >102 см Женщины >88 см
Недостаток массы тела	<18,5		-----	-----
Нормальная ^a	18,5–24,9		-----	-----
Избыточная масса тела	25,0–29,9		Повышен	Высокий
Ожирение	30,0–34,9	I	Высокий	Очень высокий
	35,0–39,9	II	Очень высокий	Очень высокий
Выраженное ожирение	≥40	III	Значительный	Значительный

^a Окружность талии больше пороговых величин также может являться маркером повышенного риска даже у лиц с нормальным весом

СД 2 типа. В настоящее время известно 11 классов лекарственных препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови, 2 новых препарата для снижения массы тела, множество хирургических процедур. Врач и пациент имеют широкие возможности в выборе терапии. Для достижения успеха в лечении и подбора оптимальной терапии заболевания клиницист должен работать с пациентами, чтобы подобрать подходящую комбинацию препаратов, которая позволит пациенту успешно бороться не только с диабетом, но и с ожирением. Современные клинические рекомендации делают акцент на необходимость учета эффекта снижения веса у различных противодиабетических препаратов, применяемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [27,28]. Однако необходимо с осторожностью комбинировать препараты для снижения веса и противодиабетические препараты [28].

Так, в последние несколько лет в распоряжении клинициста появился новый класс противодиабетических препаратов – ингибиторы Na⁺-глюкозного транспортера 2 типа (SGLT2) – класс глюкозоснижающих препаратов с оригинальным инсулин-независимым способом действия, разработанный для лечения СД 2 типа. Они избирательно воздействуют на почки путем блокирования реабсорбции отфильтрованной глюкозы. Это приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой и обеспечивает поддержание функции почек. Данный механизм обеспечивает хороший гликемический контроль, низкий риск гипогликемии, а также снижение массы тела благодаря осмотическому и диуретическому эффектам. По данным мета-анализа Scheen и соавт. канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин показали примерно схожую или даже лучшую эффективность в снижении глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина по сравнению с другими препаратами (метформином, сульфонилмочевинной, ситаглиптином) [28].

Благодаря потере калорий, связанной с повышенной экскрецией глюкозы с мочой, лечение ингибиторами SGLT2 позволяет снизить вес больным с избыточной массой тела или ожирением. По данным мета-анализа 10 исследований канаглифлозин приводил к большему снижению массы тела по сравнению с плацебо (–2,8 кг) [28]. Канаглифлозин в дозе 300 мг/д обеспечивал более выраженное снижение массы тела, чем канаглифлозин в дозе 100 мг/д во всех исследованиях, где сравнивались обе дозировки. В обеих дозировках канаглифлозин приводил к достоверному снижению массы тела по сравнению с плацебо. Независимый и связанный со снижением веса механизмы способствовали снижению гликированного гемоглобина и систолического АД с помощью канаглифлозина: всего около 15% снижения гликированного гемоглобина и около 40% снижения САД зависели от потери веса [28]. Немного большая потеря веса наблюдалась на фоне приема канаглифлозина в дозе 100 и 300 мг по сравнению с метформином у пациентов с СД 2 типа, леченных диетой и физической нагрузкой. По сравнению с глимеперидом, который способствует набору веса, канаглифлозин снижает его. Снижение веса, связанное с канаглифлозином, также показало некоторые преимущества над ингибитором DPP-4 ситаглиптином, который оказался нейтральным в плане воздействия на вес [28]. По данным 52-недельного исследования, сравнивающего канаглифлозин с глимеперидом, снижение массы тела на фоне приема канаглифлозина в дозах 100 мг и 300 мг на 2/3 зависело от жировой ткани и на 1/3 – от тощей массы тела. Анализ распределения абдоминального жира с помощью компьютерной томографии показал более выраженное снижение процента висцеральной жировой ткани, по сравнению с подкожной.

По данным двух метаанализов 12 и 10 рандомизированных клинических исследований при приеме

дапаглифлозина отмечалось снижение массы тела на 2,10 и 1,63 кг, соответственно [28]. Кроме того, дапаглифлозин в дозе 10 мг обеспечивал большее снижение массы тела, чем в дозе 5 мг, хотя эта разница была мала и отмечалась не во всех исследованиях. При сравнении с плацебо пациентам, принимающим дапаглифлозин, удалось снизить массу тела в среднем на 1,92 кг. Однако в связи с наличием у дапаглифлозина диуретического эффекта, следует помнить о возможности снижения веса вследствие потери жидкости. По данным метаанализа Scheen и соавт. к 24 нед приема дапаглифлозин снижал общую массу тела в основном за счет уменьшения жировой массы, висцеральной жировой ткани и подкожной жировой ткани у лиц с СД 2 типа [28]. Эти же данные были получены через 102 нед. Кроме того, снижение массы тела на 2 кг способствовало снижению уровня HbA1 на 6% [28].

В метаанализе 10 плацебо контролируемых РКИ показано, что прием эмпаглифлозина приводил к умеренному, но достоверному снижению массы тела (-1,84-2,54 кг) [28]. Различий между дозами 10 и 25 мг эмпаглифлозина не выявлено. В исследовании EMPA-REG OUTCOME снижение массы тела у пациентов, принимавших эмпаглифлозин достигало 2,0 кг к концу исследования [29]. Это дает преимущества эмпаглифлозину перед препаратами сульфонилмочевины, которые способствуют набору массы тела, и ситаглиптином, который является нейтральным в этом отношении. Как при приеме канаглифлозина, дапаглифлозина, так и эмпаглифлозина снижение массы тела связано с уменьшением процента жировой ткани, преимущественно, висцеральной [28].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин по сравнению с плацебо приводил к значимому снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 38% ($P<0,0001$), общей смертности на 32% ($P<0,0001$) и риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 35% ($P=0,0017$) [29]. При этом не было выявлено достоверных различий в частоте возникновения инфаркта миокарда и инсульта. Инфаркт миокарда (фатальный и нефатальный) был зафиксирован в 4,8% пациентов в группе эмпаглифлозина и 5,4% в группе плацебо, а инсульт (фатальный и нефатальный) у 3,5% и 3,0% пациентов соответственно [29]. Больше количество пациентов в группе плацебо в течение исследования получали дополнительную сахароснижающую терапию (включая сульфонилмочевину, метформин, ДПП4, инсулин и др. препараты), антигипертензивные препараты (включая все основные классы: ИАПФ, БРА, бета-адреноблокаторы, АК, диуретики), гиполипидемические препараты, дезагреганты и антикоагулянты.

Полученные результаты послужили основанием Европейскому обществу кардиологов рекомендовать

эмпаглифлозин к применению у пациентов с СД 2 типа и ССЗ для профилактики развития сердечной недостаточности и продления жизни [30], а также для профилактики и снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском [31]. Другие классы препаратов для лечения СД 2 типа не оказывают положительного влияния на ССС. Так, тиазалидиндионы вызывают задержку натрия и воды, ухудшают течение сердечной недостаточности, повышают вероятность госпитализации и не рекомендованы пациентам с ХСН. Ингибиторы DPP4 (глиптины), которые повышают секрецию инкретина и стимулируют высвобождение инсулина, а также длительно действующие агонисты GLP-1, которые действуют как инкретин миметики, улучшают гликемический индекс, но не снижают, а даже могут повышать риск СС событий и ухудшать течение ХСН. Важно также отметить, что нет данных о безопасности глиптинов и GLP-1 аналогов у пациентов с ХСН [30].

Заключение

Таким образом, с появлением нового класса противодиабетических препаратов клиницист получил дополнительное оружие в борьбе с ожирением и диабетом, а также в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, связанных с этими заболеваниями.

Итак, основное, что следует помнить при встрече с пациентами, страдающими избыточной массой тела или ожирением – это то, что у них повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа и их осложнений. В настоящее время в распоряжении врачей есть большой арсенал как немедикаментозных методов борьбы, так и лекарственных препаратов, позволяющих подобрать для каждого пациента индивидуальную программу лечения. Данные многочисленных исследований подтверждают эффективность и безопасность применения комбинированной терапии у полиморбидных пациентов, страдающих избыточной массой тела или ожирением. Проблема избыточной массы тела и ожирения среди населения продолжает оставаться одной из ключевых. Дальнейшее изучение патофизиологии данного процесса, его молекулярных механизмов позволят создать новые более эффективные методы профилактики и лечения ожирения. В настоящее время в распоряжении врача уже есть арсенал эффективных как не медикаментозных, так и лекарственных средств. Снижение массы тела с помощью низкокалорийной диеты и поддержание АД в пределах целевых значений позволяют значительно снизить риск развития СД 2 типа и ССЗ. У пациентов с ожирением и/или СД 2 типа применение антигипертензивных препаратов с доказанным влиянием на инсулинорезистентность также способствует снижению массы тела и нормализации уровня глюкозы. Кроме того, гипо-

гликемические препараты нового класса (SGLT2) помимо нормализации и поддержания целевого уровня глюкозы в крови способствуют снижению массы тела и оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Данные многочисленных исследований подтверждают эффективность и безопасность применения комбинированной терапии у полиморбидных пациентов, страдающих избыточной массой тела или ожирением.

References / Литература

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945):766–81.
2. Jahns L, Baturin A, Popkin BM. Obesity, diet, and poverty: trends in the Russian transition to market economy. *EJCN* 2003;57:295–1302.
3. IASO Reanalysis of RLMS 2005 Original Source: "Russia Longitudinal Monitoring survey, RLMS-HSE", conducted by HSE and ZAO "Demoscope" together with Carolina Population Center, University of North Carolina at Chapel Hill and the Institute of Sociology RAS. Available at: <http://www.cpc.unc.edu/projects/rlms-hse>. Checked by 10.08.2016.
4. Balanova Iu.A., Kontsevaia A.V., Shal'nova S.A. et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilacticheskaya Meditsina* 2014;5:42–52. In Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечнососудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2014; 5: 42–52).
5. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N 311. Updated January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Checked by 10.08.2016.
6. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1401–4.
7. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961–9.
8. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):379–84.
9. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, et al. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1996;64:685–93.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–52.
11. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Brussels. 2006: 1–2. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf. Checked by 10.08.2016.
12. Simonova G.I., Mustafina S.V., Nikitin Y.P., Shcherbakova L.V. Waist circumference as indicator components of metabolic syndrome in the siberian population. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* 2014;13(2):88–94. In Russian (Симонова Г.И., Мустафина С.В., Никитин Ю.П., Щербакова Л.В. Окружность талии как индикатор компонентов метаболического синдрома в сибирской популяции. Бюллетень Сибирской Медицины 2014;13(2):88–94).
13. National Institutes of Health. Guidelines on Overweight and Obesity: Electronic Textbook. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/obesity-guidelines/e_textbook/. Checked by 10.08.2016.
14. Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract* 2010;4(3):171–81.
15. Astrup A, Cercato C, Van Gaal LF. Combating Obesity with Incretin Therapies: From Science to Clinical Practice CME. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880830>. Checked by 10.08.2016.
16. Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, Camilleri M. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. *Gut* 2014;63:687–95.
17. Korneeva ON, OM Drapkina The pathogenetic relationship of hypertension and insulin resistance. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2006; 5 (61): 100–3. In Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности. Российский Кардиологический Журнал 2006; 5(61): 100–3).
18. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113–32.
19. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
20. Oparil S, Kjeldsen SE, Hedner T, Narkiewicz K. ONTARGET, TRANSCEND and PROFESS - Clarifying, confusing or misleading? *Blood Pressure* 2009; 18(1–2): 4–6.
21. Nedogoda S. PPAR-γ-activation – the key benefit of telmisartan and its combination. *Atmosfera. Novosti Kardiologii* 2016; 1: 21–5. In Russian (Недогода С.В. PPAR-γ-активация – ключевое преимущество телмисартана и его комбинаций. Атмосфера. Новости Кардиологии 2016; 1: 21–5).
22. Takagi H., Umemoto T. Telmisartan improves insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Int J Cardiol* 2012; 156(1): 92–6.
23. Nedogoda S., Chumachek E.V., Tsoma V.V. et al. Losartan versus telmisartan in overweight patients with arterial hypertension. *J Adv Clin Pharmacol* 2015; 2(1): 1–7.
24. Neutel J.M.; the TEAMSTA Severe HTN Study Investigators. Single-Pill Combination of Telmisartan / Amlodipine in Patients With Severe Hypertension: Results From the TEAMSTA Severe HTN Study. *The Journal of Clinical Hypertension* 2012; 14 (4):206–15.
25. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8:402–24.
26. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. The Look AHEAD Research Group. *N Engl J Med* 2013; 369:145–54.
27. Cornell S., D'Souza J. Pharmacotherapy considerations in diabetes and obesity: setting patients up for success. *Postgrad Med* 2014;126(2):100–9.
28. Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(12):1879–904.
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–28.
30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891–975.
31. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(11):NP1–NP96.

Поступила: 11.07.2016

Принята в печать: 05.08.2016