

ОЖИРЕНИЕ:

этиология, патогенез, клиника, лечение

Профессор кафедры эндокринологии ММА

Романцова Татьяна Ивановна

Эволюция фенотипа человека

Editorial, Diabetology, 2004, 47: 1339-1342



...«На улицах Индии обращает внимание резкий контраст между грациозными фигурами местных жителей и массивными телами западных туристов»...



...«В течение периода своей эволюции 99% времени человек провел как охотник-собиратель. В те годы человечество не было знакомо с диабетом» ...



...«В Англии в 1870 г. средний рост взрослого человека составлял 167 см при ИМТ =21,7 кг/м²; рядом с ним современный европеец выглядит как западный турист в Индии»...

Эволюция фенотипа человека

(продолжение)



...На кортах Уимблдона сидения для болельщиков теперь шире на 15%...



...Салоны современных «Боингов» оснащены креслами, способными выдержать вес на 9 кг больше...



...Средний вес пациента, находящегося в курации у современных студентов – медиков, не менее 80 кг...

ОЖИРЕНИЕ

определение



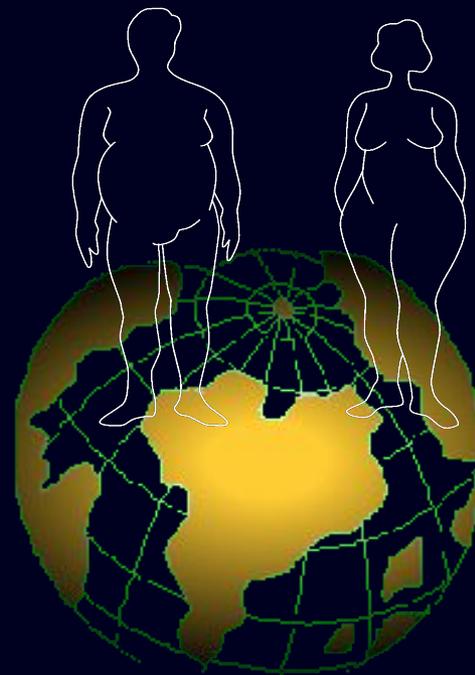
- хроническое, гетерогенное, системное заболевание развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани и сопровождающееся высоким кардиометаболическим риском

- ✓ самостоятельное заболевание
- ✓ синдром, обусловленный наличием другой соматической либо эндокринной патологии

Эпидемиология ожирения

В настоящее время в мире

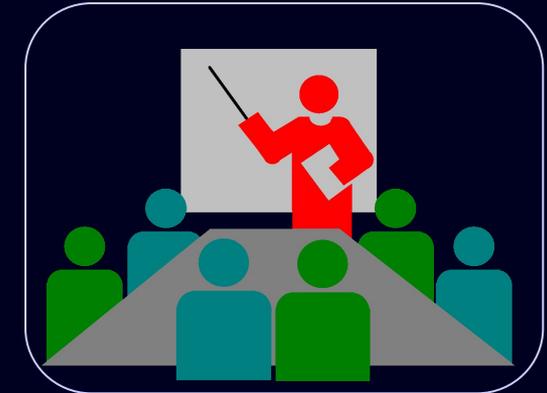
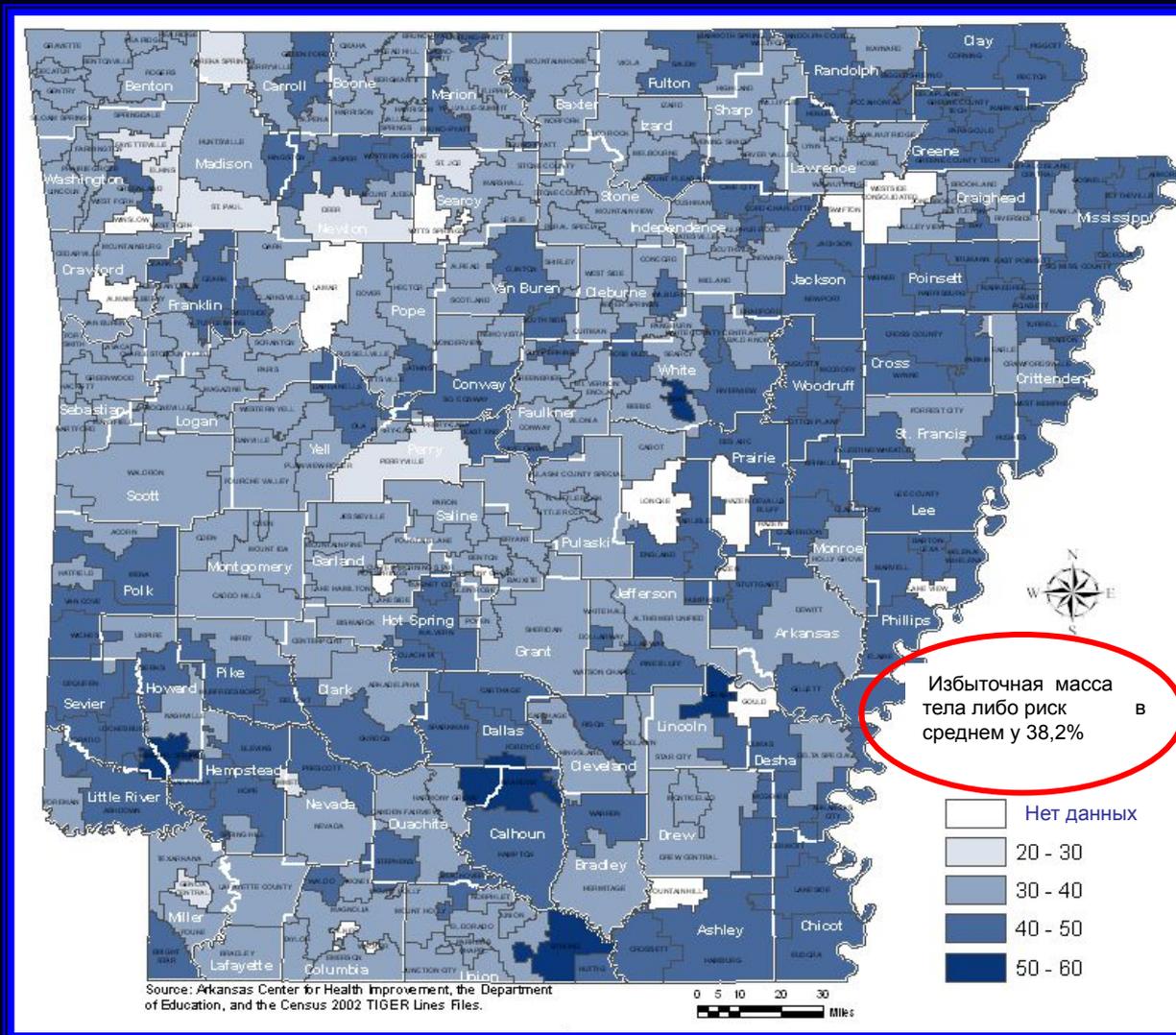
- ✓ свыше 250 млн. больных ожирением:
(более 7% всего населения планеты)
- ✓ свыше 1 млрд. - избыточная масса тела:
(более 30% населения)



Согласно прогнозу ВОЗ,

- ✓ к 2025 г. количество больных ожирением удвоится и будет составлять от 30 до 50% населения экономически развитых стран

Частота избыточной массы тела (в процентах) у студентов в США (штат Арканзас, 2004)



Энергозатраты при обучении:
1-2 ккал/мин

Ожирение: нарушение функции всех органов и систем

ИБС

Инсульт

Артериальная
гипертензия

Заболевания легких

Заболевания печени

Желчно-каменная болезнь

Сахарный диабет

Панкреатит

Онкопатология

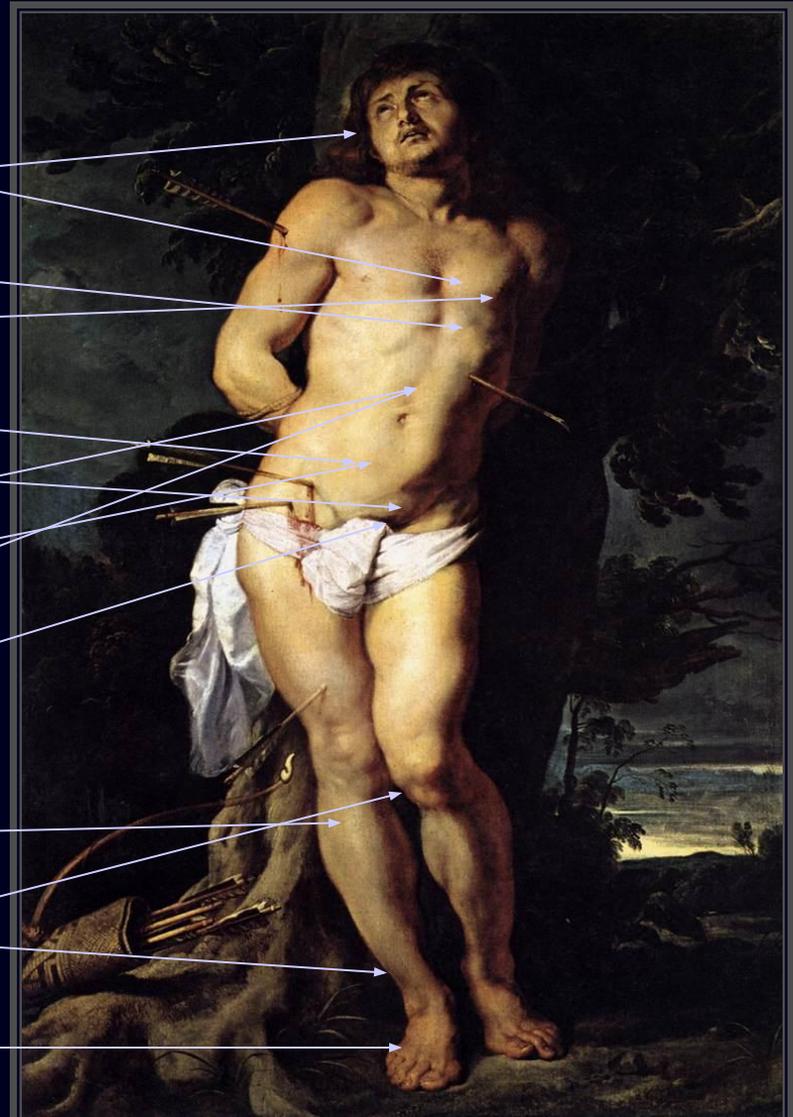
Патология репродукции

Заболевания суставов

Тромбофлебит

Трофические язвы

Подагра

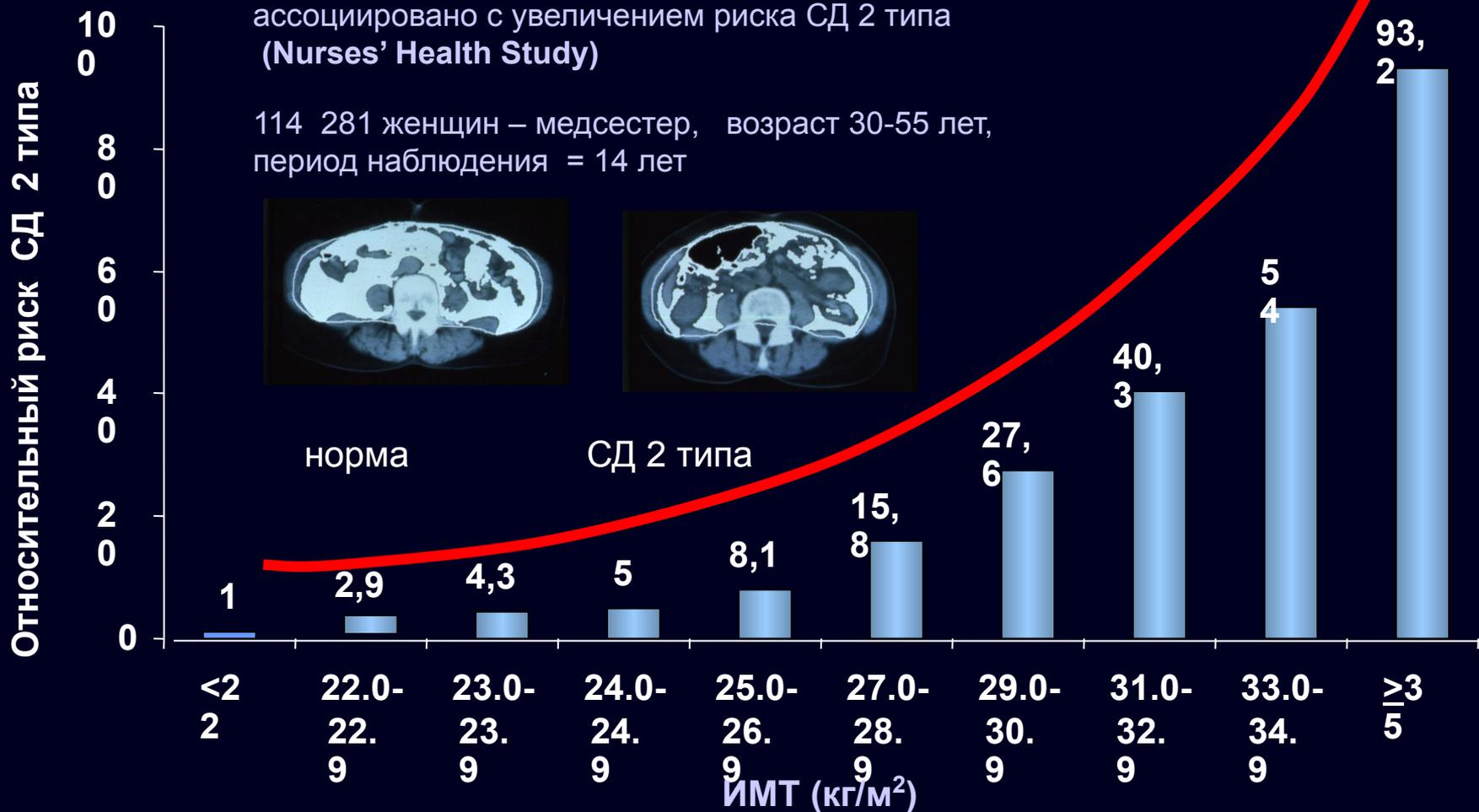


Ожирение - связь с сахарным диабетом

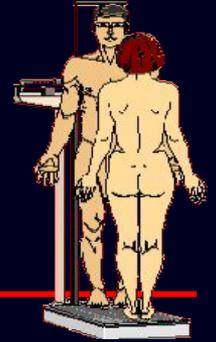


“Diabesity” - Увеличение массы тела ассоциировано с увеличением риска СД 2 типа (Nurses' Health Study)

114 281 женщин – медсестер, возраст 30-55 лет, период наблюдения = 14 лет



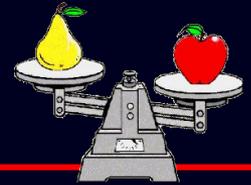
Классификация ожирения по индексу массы тела (ИМТ)



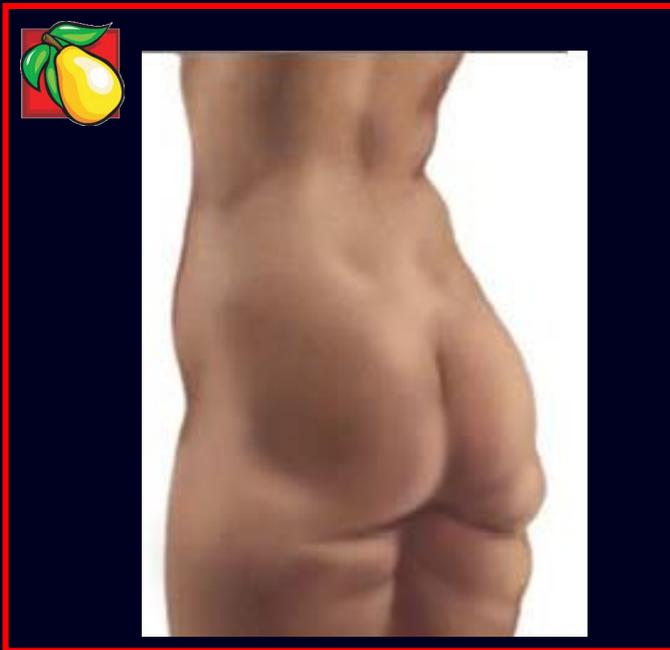
$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост тела (м)}^2}$$

| ИМТ | Состояние /диагноз | Риск сопутствующих заболеваний |
|-------------|---------------------------|--|
| <18,5 | Дефицит массы тела | Низкий (повышен риск других заболеваний) |
| 18,5 - 24,9 | Норма | |
| 30 – 34,9 | Ожирение I ст | Повышен |
| 35- 39,9 | Ожирение II ст | Высокий |
| > 40 | Ожирение III ст | Крайне высокий |

Этиопатогенетическая классификация ожирения



❖ Экзогенно-конституциональное (алиментарно-конституциональное):



гиноидное



**андроидное
(висцеральное)**

Этиопатогенетическая классификация ожирения

❖ Симптоматическое ожирение

- 1. С установленными генетическими дефектами**
- 2. Церебральное** (опухоли головного мозга)
- 3. Ожирение на фоне психических заболеваний и/или приема нейролептиков**
- 4. Эндокринное:**
 - гипофизарное
 - гипотиреоидное
 - гипоовариальное
 - надпочечниковое



Синдром Прадера-Вилли

Метаболический синдром

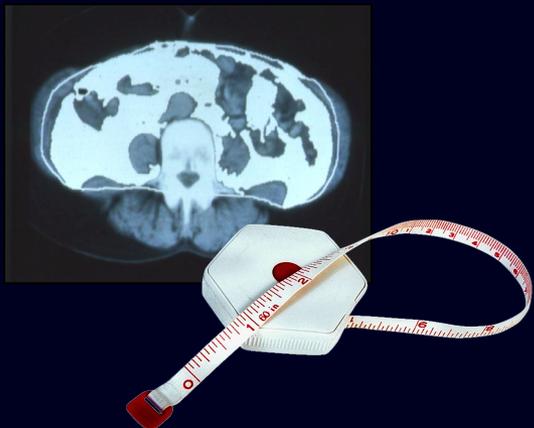
Критерии ВОЗ, АТР III



| | ВОЗ | АТР III (≥ 3 факторов из перечисленных) |
|-------------------|---|---|
| Углеводный обмен | Инсулинорезистентность Нарушенная гликемия натощак Нарушение толерантности к глюкозе СД 2 типа Плюс 2 (или более) критерия | Глюкоза плазмы натощак >6,1 ммоль/л [нарушенная гликемия натощак либо СД 2 типа] |
| Ожирение | ОТ/ОБ Мужчины >0,9 Женщины >0,85 Либо ИМТ >30 кг/м ² | Окружность талии Мужчины >102 см Женщины >88 см |
| Жировой обмен | Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л либо ЛПВП Мужчины <0,9 ммоль/л Женщины <1,0 ммоль/л | Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л ЛПВП Мужчины <1,0 ммоль/л Женщины <1,3 ммоль/л |
| АД | $\geq 140/90$ мм рт ст | $\geq 130/85$ мм рт ст |
| Микроальбуминурия | Скорость экскреции альбумина ≥ 20 мкг/мин Либо альбумин : креатинин ≥ 30 | |

Новые критерии метаболического синдрома (IDF, апрель 2005)

Висцеральное ожирение —
обязательный критерий



Окружность талии

- ≥ 94 см (мужчины)
- ≥ 80 см (женщины)

(+) Плюс 2 любые комбинации
среди следующих 4-х факторов:

- триглицериды
 >150 мг/дл (1,7 ммоль/л)
- ХС ЛПВП
 < 40 мг/дл (0,9 ммоль/л) -
мужчины
 < 50 мг/дл (1,1 ммоль/л) -
женщины
- АД
систолическое ≥ 130 мм рт ст
диастолическое ≥ 85 мм рт ст
- гликемия натощак
 ≥ 100 мг/% (5,6 ммоль/л)

Жировая ткань

как источник провоспалительных цитокинов



Определение окружности талии

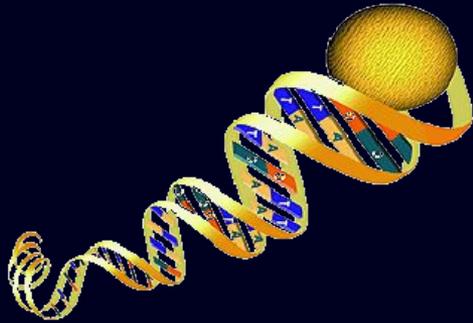
- измеряется в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по среднеподмышечной линии



- ❖ Висцеральный жир по сравнению с подкожным:
- ✓ Продуцирует больше провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, сосудистый эндотелиальный ростовой фактор, ИАП-1 и др)
- ✓ Провоспалительные цитокины повышают экспрессию генов, вовлеченных в синтез de novo холестерина и СЖК
- ✓ Продукты секреции поступают непосредственно в портальный кровоток

Ожирение: патогенетические факторы

Эндогенные факторы



Наследственная
предрасположенность

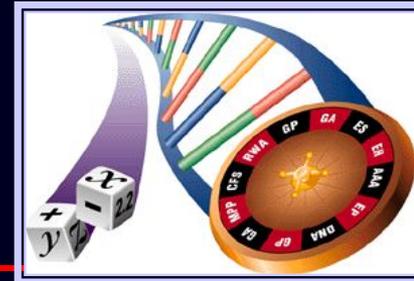
Свыше 360 генов-
кандидатов

Экзогенные факторы

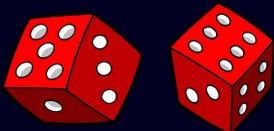


Образ жизни, характер питания

Роль генетических факторов в патогенезе ожирения



- ✓ Моногенные заболевания являются причиной ожирения в единичных случаях
- ✓ Чаще ожирение развивается при наличии кластера генов, каждый из которых может определять лишь тенденцию к накоплению энергии
- ✓ При определенных условиях взаимодействие этих генов приводит к увеличению массы тела



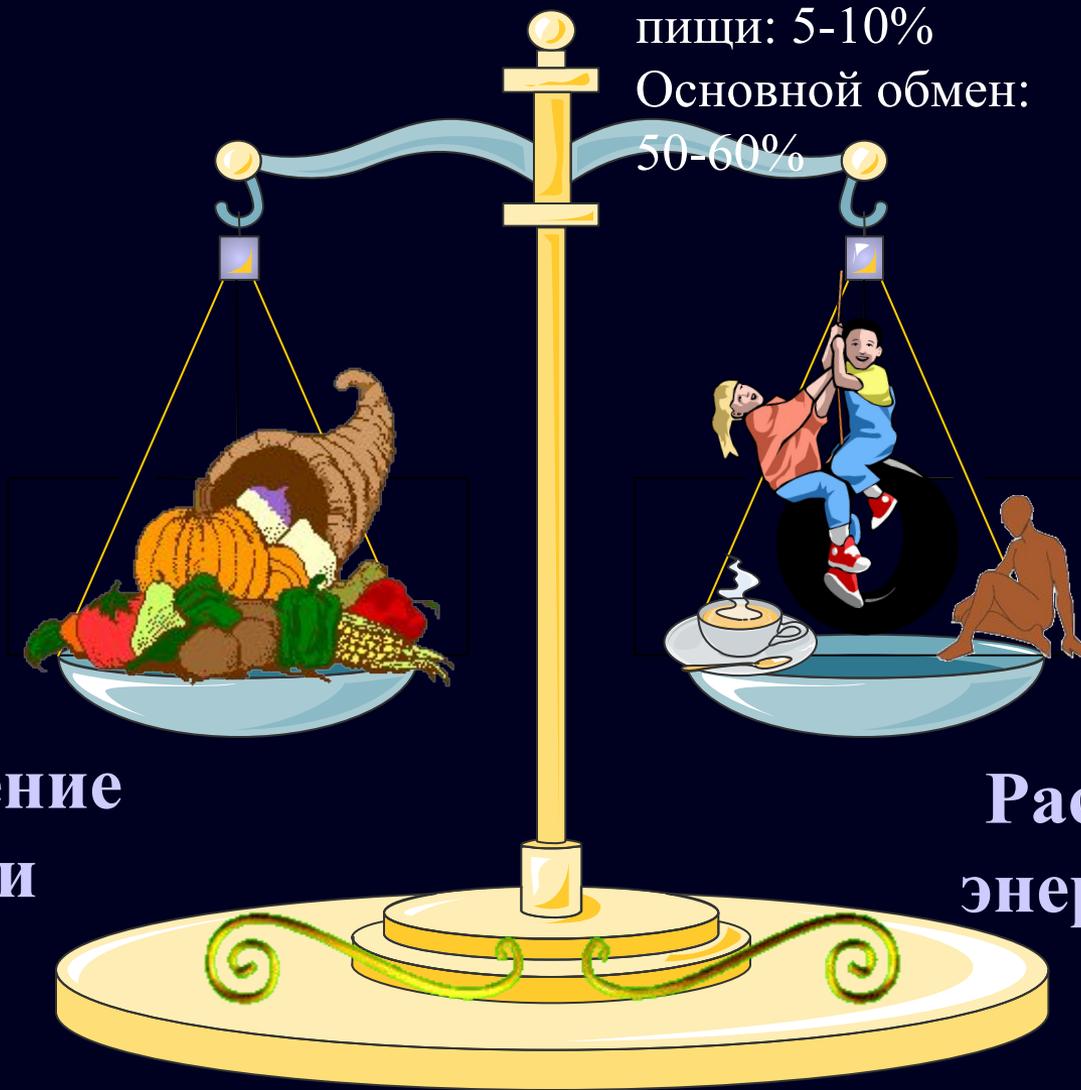
Баланс энергии

Физические нагрузки:

25-30%

Термический эффект
пищи: 5-10%

Основной обмен:
50-60%



Поступление
энергии

Расход
энергии

Баланс энергии

Потребление в течение жизни:

Вода – 42 тонны

Углеводы - 8 тонн

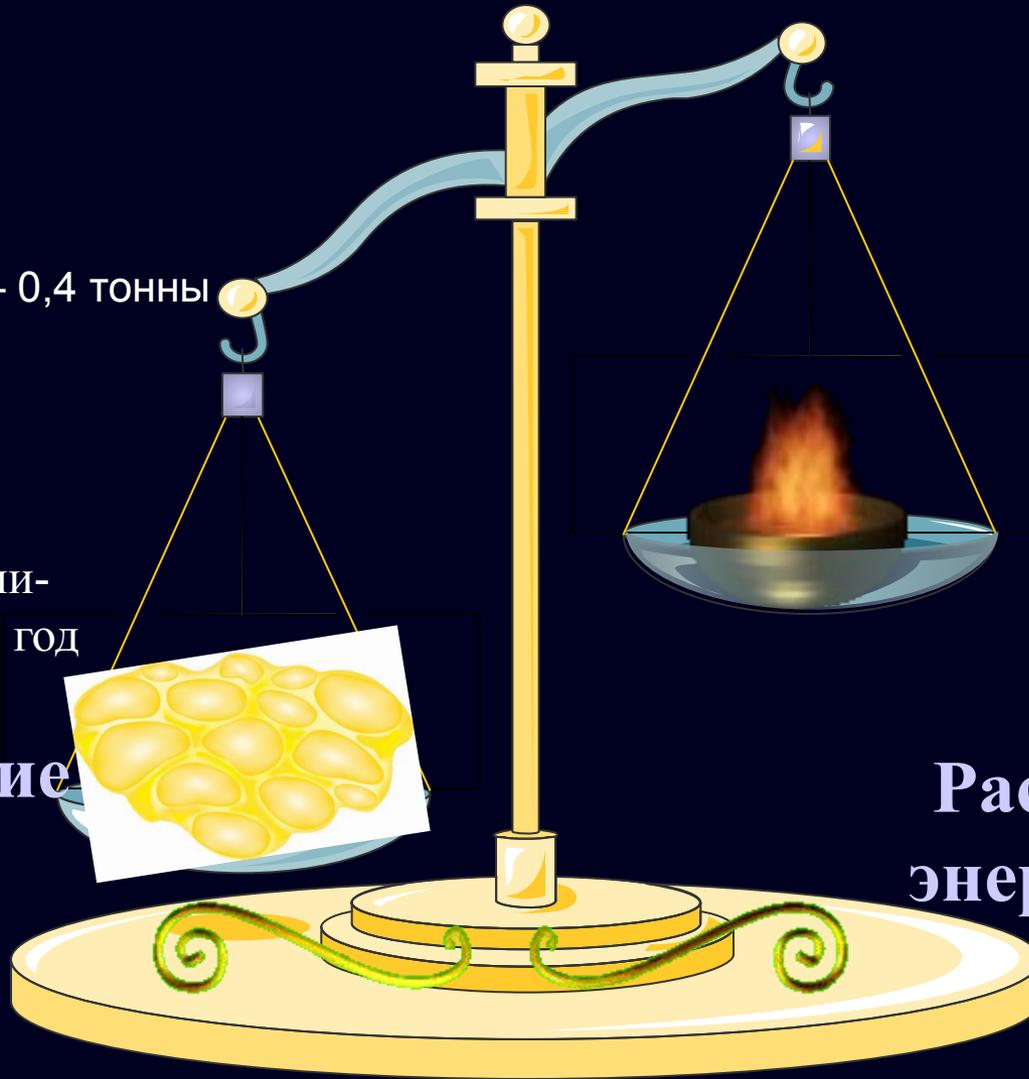
Жиры – 3 тонны

Белки - 3 тонны

Минеральные в-ва – 0,4 тонны

Запасание энергии-
до 1000.000 ккал в год

**Поступление
энергии**



**Расход
энергии**

Высокое содержание жиров в пище способствует прибавке массы тела



Энергетическая ценность

Жиры - 9 ккал

Белки, углеводы - 4 ккал

- ✓ Продукты вкуснее, чем обезжиренные, не требуют долгого пережевывания
- ✓ Органолептические свойства улучшаются за счет ароматических молекул (для животных и человека предпочтителен запах продукта, обладающего высокой калорийностью)
- ✓ Требуется минимум времени на процесс приготовления
- ✓ Пища, богатая жирами, вызывает менее активный термогенез
- ✓ Чувство насыщения наступает медленно
- ✓ Возможности накопления углеводов в виде гликогена строго ограничены, в то время как депо жира может достигать десятков килограммов

Патогенез ожирения : экзогенные факторы

Burger King

1954

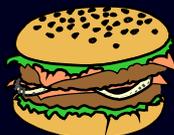
79 г

202 к/ккал

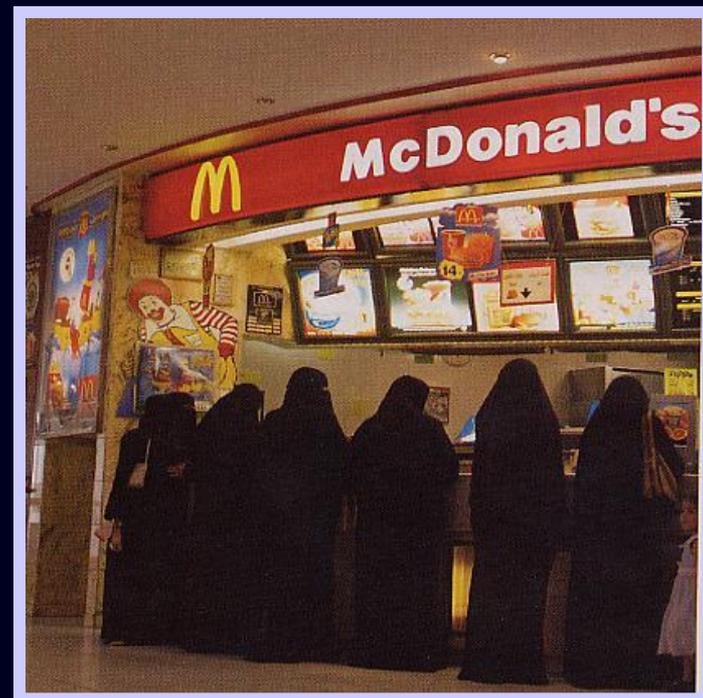
2004

122 г

310 к/ккал



- ✓ 28.000 ресторанов – 2.000 новых ежегодно
- ✓ 90% детей в США знают Рональда Мақдональда – более узнаваем лишь Санта Клаус
- ✓ Доходы увеличились с 6 млрд,\$ в 1970 г. до 110 млрд.\$ в 2004 г.



Содержание жиров в пище



Соотношение белков жиров и углеводов

Обычное питание

Рекомендуемое питание

20%

белк
и

20%

40%

жир
ы

<30%

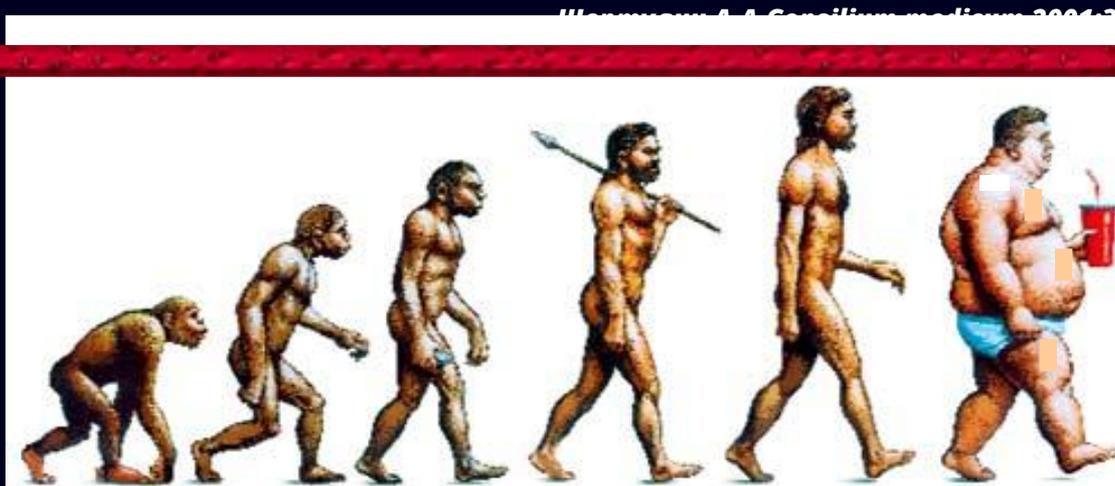
40%

углевод
ы

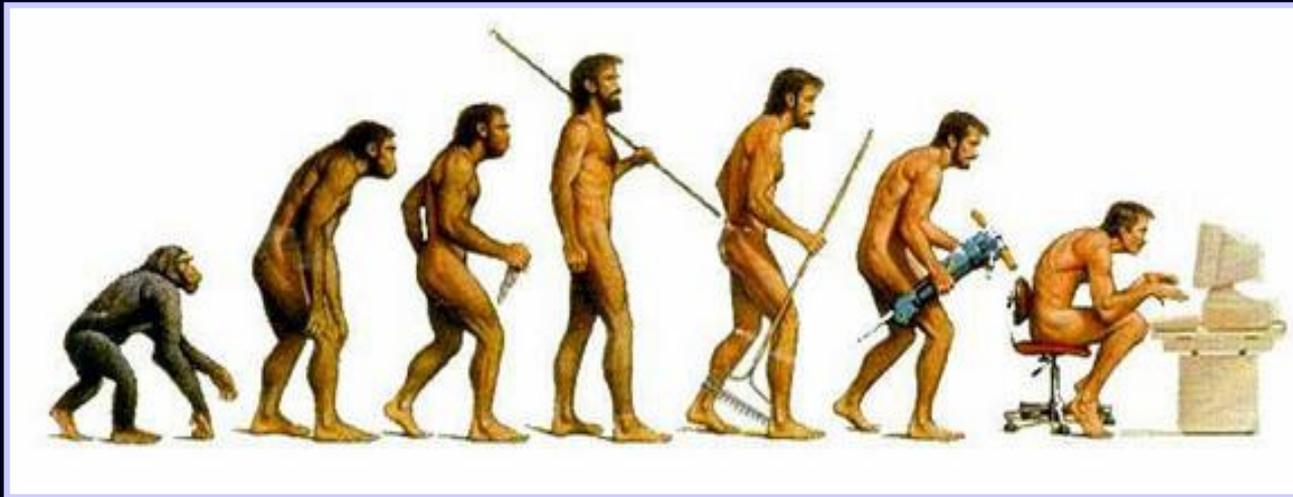
>50%

Ожирение и всасывание жира

- ❖ У здорового человека 95% жиров подвергается перевариванию и всасыванию даже при очень высоком их содержании в пищевом рационе (150 г в сутки), так что в норме выделяется не более 7 г жиров в день



Научно-технический прогресс и эволюция человека



4 миллиона лет

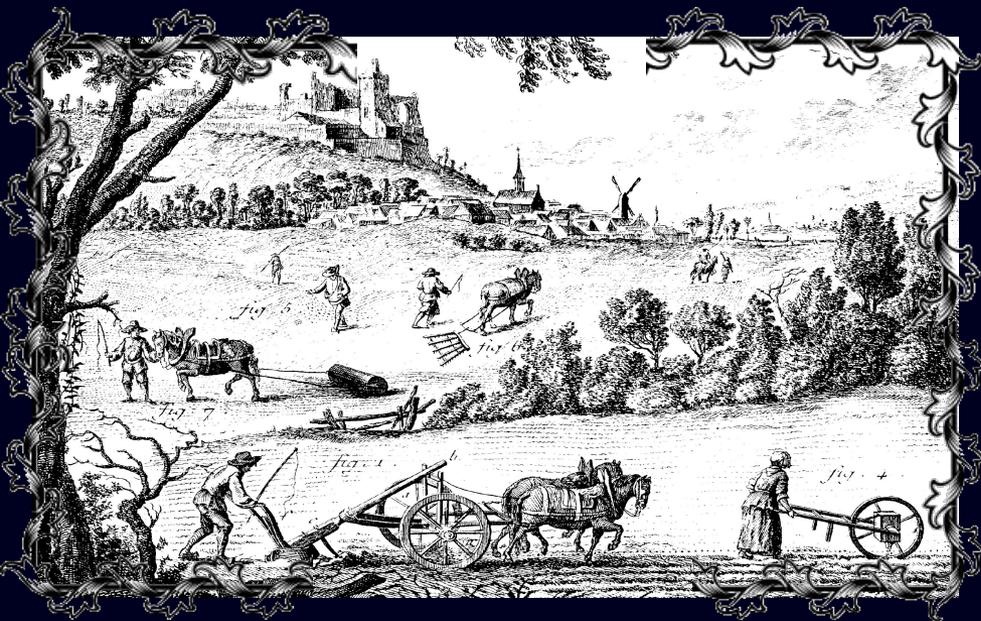
эволюции

50 лет

научно-технического прогресса

1 час ходьбы = энергозатраты 113 - 226 ккал
в год = 2800 - 6000 ккал
= 0,4 - 0,8 кг жировой ткани

Патогенез ожирения : экзогенные факторы



Denis Diderot
Pictorial Encyclopedia of Trades and Industry
(France 1740-1780)

Современные энергозатраты

Разница по энергозатратам в день
 $\Delta = 42\%$ - мужчины, $\Delta = 27\%$ - женщины

Механизмы регуляции аппетита





Аппетит – психологическая
(внешняя) потребность приема пищи
Часто не связан с голодом (внешний
вид, запах пищи)



Голод – физиологическая
(внутренняя) потребность
восполнения дефицита энергии
Контролируется внутренними
сигналами

Эффекты пептидов на регуляцию аппетита

Орексигенные (анаболические) пептиды



- агути - подобный белок
- грелин
- меланокортин
- орексин (гипокретин) А и Б
- нейропептид Y

Анорексигенные (катаболические) пептиды



- α -меланоцитостимулирующий гормон
- лептин
- кортиколиберин
- кокаин-амфетамин регулируемый транскрипт
- глюкагоноподобный пептид



Основные медиаторы энергетического гомеостаза



Центральные (головной мозг)

нейропептид Y
агути - подобный белок
 α - меланоцитостимулирующий гормон
кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт
орексин (гипокретин) А и Б
серотонин
меланин-концентрирующий гормон
тиролиберин

Периферически

Жировая ткань ϵ

лептин
резистин
адипонектин

Желудочно-кишечный тракт

грелин
инсулин
холецистокинин
пептид YY
глюкагоноподобный пептид-1

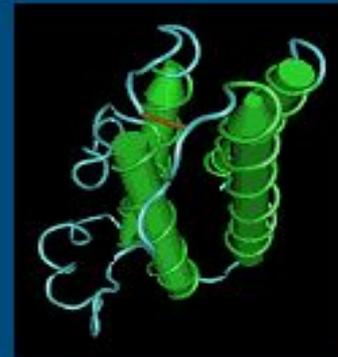


Лептин («Leptos» – тонкий)

Ген, контролирующий синтез гормона – Ob-ген

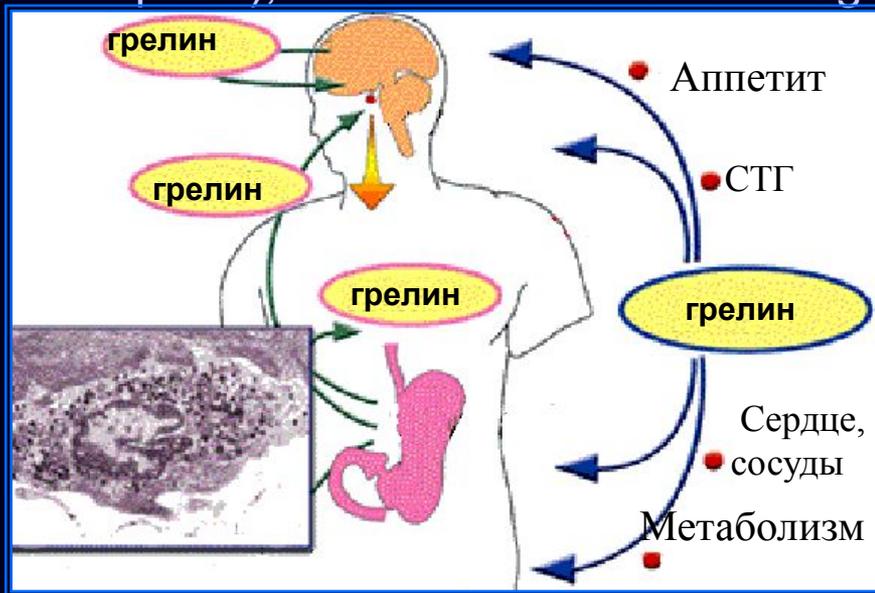
Энергетический обмен:

- Обеспечение энергетического гомеостаза («голос» жировой ткани- сигнализирует в ЦНС о количестве жировых отложений)
 - выраженный избыток суточного калоража (без изменения веса) - повышение уровня лептина на 40 %
 - увеличение массы тела на 10% - повышением уровня лептина на 300%
 - снижение массы тела на 10% - снижение уровня лептина на 53%
- Уменьшение чувства голода
- Повышение энергозатрат
- Адаптация организма к голоданию



Грелин

выделен в 1999 году как мощный стимулятор секреции гормона роста Ghrelin - Growth hormone releasing hormone (Ghr, ГР - релизинг гормон), Growth hormone secretagogue (GHS, секретагог гормона)



✓ Вырабатывается клетками слизистой желудка (может вырабатываться в гипоталамусе)

✓ Стимулирует секрецию гормона роста:

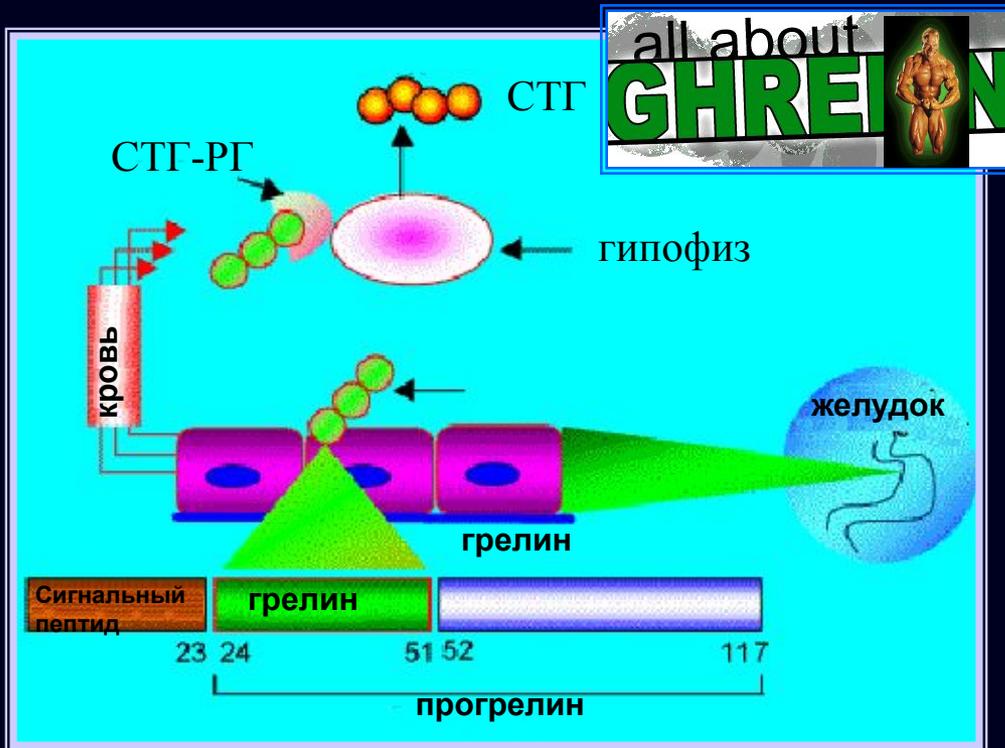
а) усиливает активность нейронов дугообразных (аркуатных) ядер гипоталамуса, вырабатывающих соматолиберин

б) прямое стимулирующее действие на соматотрофы гипофиза

- опосредованное влияние на углеводный и жировой обмен путем усиления секреции ГР и ИПФР - 1

Грелин

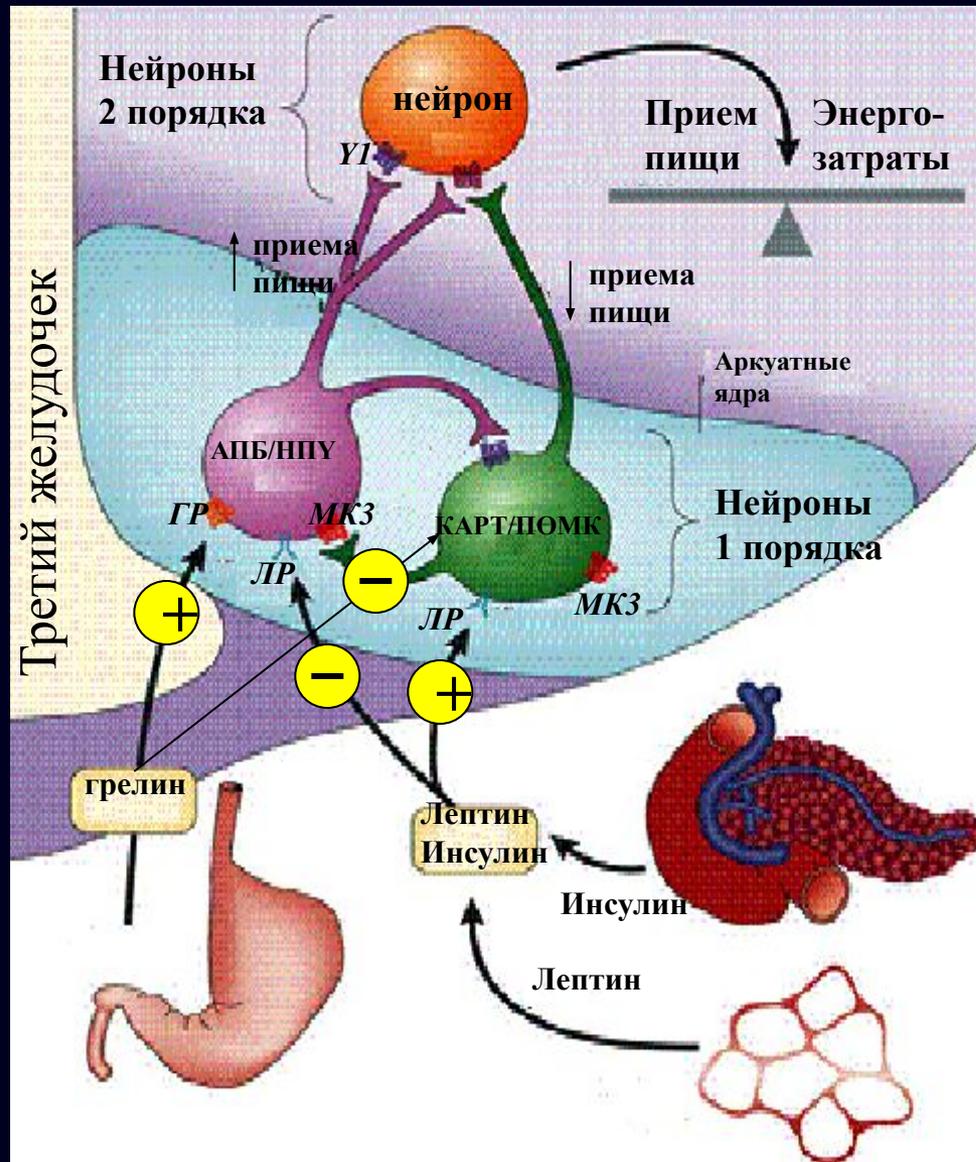
(продолжение)



Принимает непосредственное участие в контроле пищевого поведения:

- информирует головной мозг о степени потребности организма в макронутриентах
- стимулирует чувство голода (реципрокные взаимоотношения с лептином)
- Усиливает саливацию и подготавливает пищеварительную систему к поступлению пищи

Интеграция сигналов медиаторов энергетического обмена



Цели и методы терапии

Методы

~~Диета~~
Рациональное
питание

Физические нагрузки

Поведенческая
терапия

Фармакотерапия

Хирургическое
лечение

Цели

Идеальная масса тела –
практически нереально

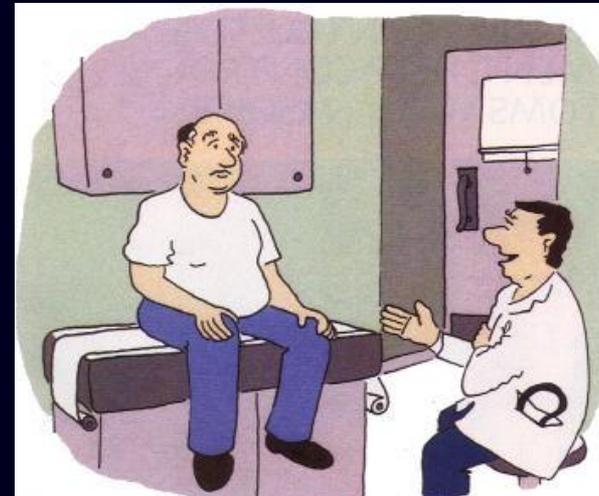
Уменьшение массы тела
на 5% от исходной –
снижение риска осложнений

Уменьшение массы тела
на 10% от исходной –
выраженное клинически
значимое улучшение профиля
факторов риска

Критика популярных диет



- ✓ Ожирение – хроническое заболевание, лечение требует долгосрочного (постоянного) изменения образа жизни
- ✓ Диеты чаще ориентированы на достижение косметических эффектов
- ✓ Нереалистичные цели



- Вам нужно бросить курить, пить, исключить соль, перекусы между едой. жирную и сладкую пищу; меньше мяса, больше двигайтесь, а в целом – наслаждайтесь жизнью

Показания к фармакотерапии



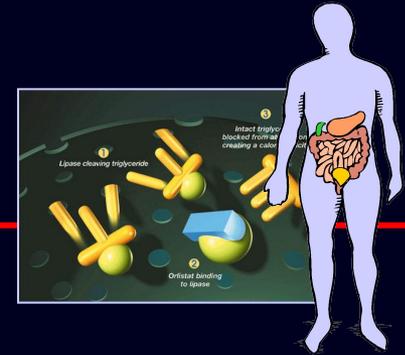
При ИМТ ≥ 30

- ✓ Снижение массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3 месяцев немедикаментозного лечения
- ✓ Длительный анамнез с большим количеством неудачных попыток по снижению массы тела
- ✓ Наличие факторов риска и/или сопутствующих заболеваний

При ИМТ ≥ 27 при абдоминальном ожирении

- ✓ Снижение массы тела менее чем на 5% от исходной в течение 3 месяцев немедикаментозного лечения
- ✓ Наличие факторов риска и/или сопутствующих заболеваний

Ксеникал (орлистат) – механизм действия



- ✓ **Желудочно-кишечные липазы – ключевые ферменты, расщепляющие жиры пищи на моноглицериды, свободные жирные кислоты и глицерин, которые затем всасываются в кровь**

Ксеникал

- ✓ **блокирует активный центр молекулы липазы, не позволяя ферменту расщеплять жиры (триглицериды); около трети триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается**
- ✓ **уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишки, что уменьшает растворимость и последующее всасывание холестерина**

Ксеникал:

схема назначения и побочные эффекты

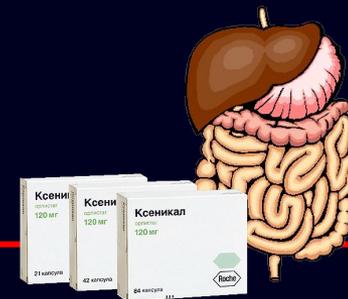


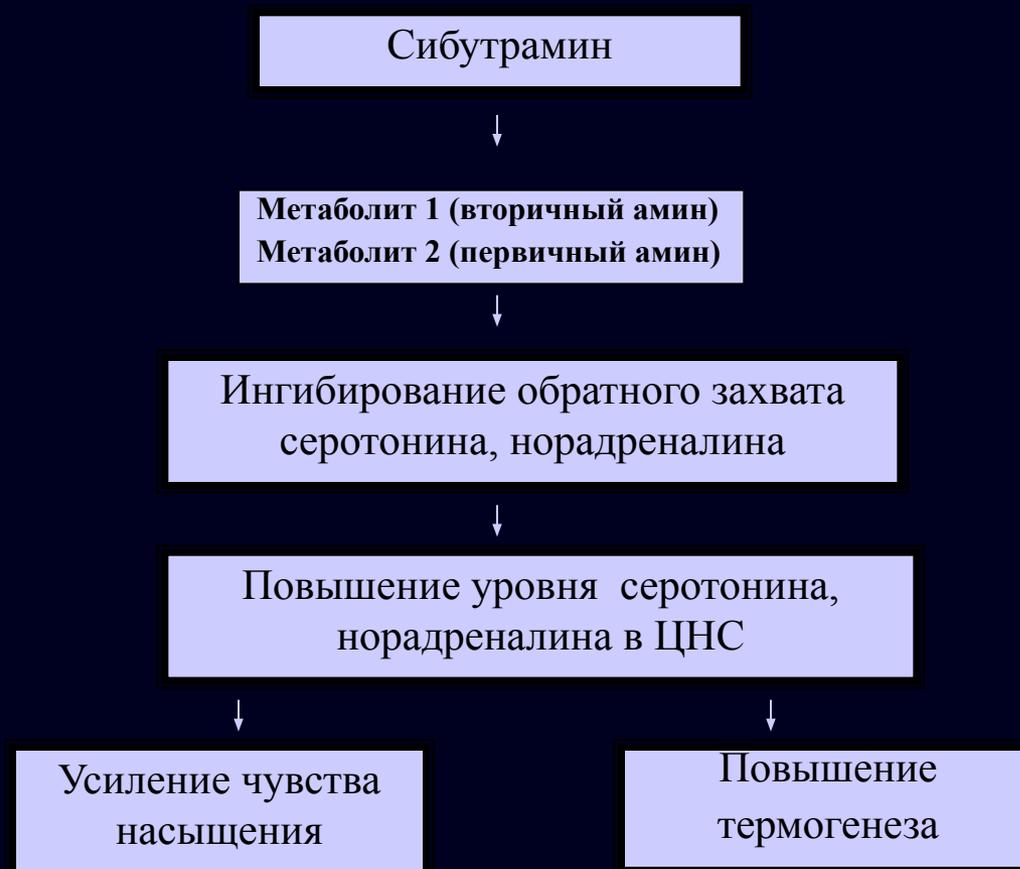
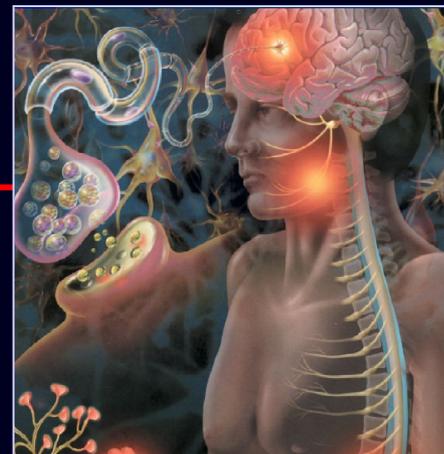
Схема назначения:

- ✓ 120 мг с каждым основным приемом пищи
- ✓ Если прием пищи пропускают или пища не содержит жира, прием *Ксеникала* можно пропустить
- ✓ *Ксеникал* применяют вместе с умеренно гипокалорийной диетой, содержащей 30% калоража в виде жиров

Побочные эффекты:

- ✓ Учащение дефекации
- ✓ Маслянистые выделения из прямой кишки
- ✓ Снижение содержания жирорастворимых витаминов (клинически не значимо)

Меридиа - механизм действия



Меридиа:

схема назначения и побочные эффекты



Схема назначения:

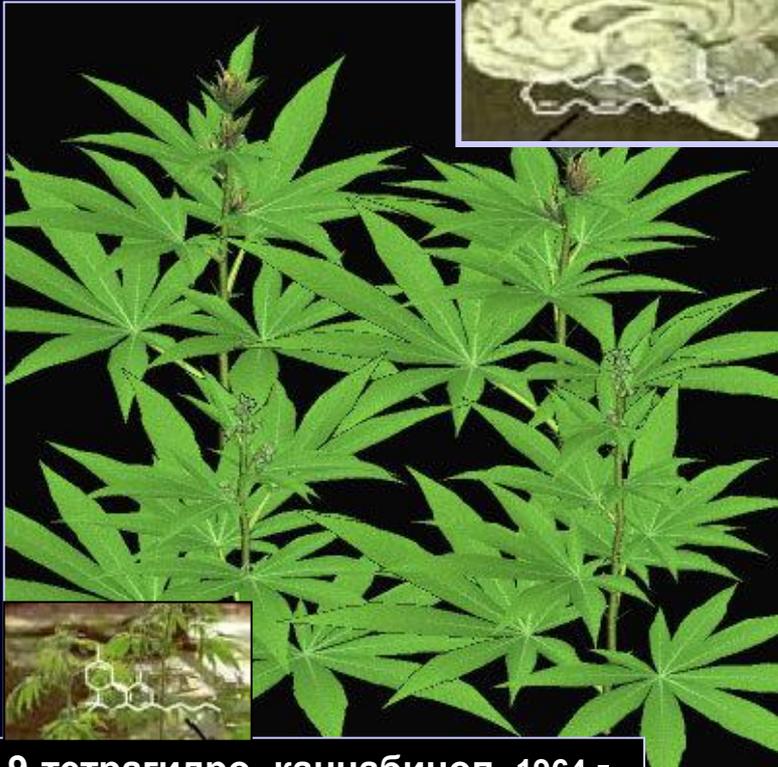
- ✓ По 1 т (10 мг) 1 раз в день
- ✓ При отсутствии эффекта через 4 недели доза увеличивается до 15 мг

Побочные эффекты:

- ✓ Увеличивает частоту сердечных сокращений
 - ✓ Повышает артериальное давление
- Критерии отмены:
- ✓ Увеличение ЧСС в покое >10 уд/мин или увеличение САД / ДАД >10 мм рт.ст. при 2 последовательных осмотрах
 - ✓ Активное выявление прогрессирующей одышки, болей в грудной клетке и отеков нижних конечностей

Эндоканнабиноидная система

Анандамид, 1992



9-тетрагидро- каннабинол, 1964 г.

Cannabis sativa

Конопля посевная

СТРУКТУРА:

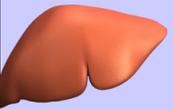
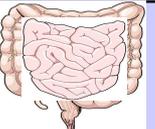
- ✓ Рецепторы КБ1 (1991), КБ2 (1993)
- ✓ Эндоканнабиноиды (анандамид, 2-арахидонилглицерин и др.)
- ✓ Ферменты, участвующие в метаболизме

Локализация рецепторов

- ✓ КБ1: кора мозга, гипоталамус, мозжечок, гиппокамп, лимбическая система, ствол, адипоциты, органы эндокринной системы, ЖКТ, сосуды
- ✓ КБ2: иммунная система

Влияние эндоканнабиноидной системы на энергетический баланс



| | Место действия | Механизм действия | Увеличение |
|--|--|---|---|
|  | Прилежащие ядра мезолимбической системы | Мотивация приема пищи, получение удовольствия от еды | Масса тела, окружность талии |
| | Гипоталамус | Повышение аппетита | Масса тела, окружность талии |
|  | Жировая ткань | Адипонектин Липогенез | Висцеральный жир Дислипидемия Инсулинорезистентность |
|  | Мышцы | Утилизация глюкозы | Инсулинорезистентность |
|  | Печень | Липогенез | Дислипидемия Инсулинорезистентность |
|  | ЖКТ | Насыщение | Масса тела Окружность талии |

Механизм действия римонабанта (Акомплиа) – антагониста рецепторов КБ1

Гипоталамус:

Анорексигенные эффекты
Модуляция секреции гормонов



Прилежащие ядра:

Снижение мотивации к приему вкусной еды

Мышцы:

Усиление утилизации глюкозы



Римонабант

T

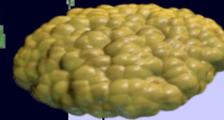
Печень:

Подавление липогенеза и формирования стеатоза



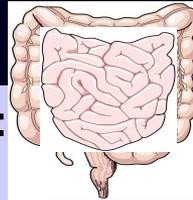
Жировая ткань:

Стимуляция адипонектина
Стимуляция ГЛЮТ4
Блокада ферментов липогенеза

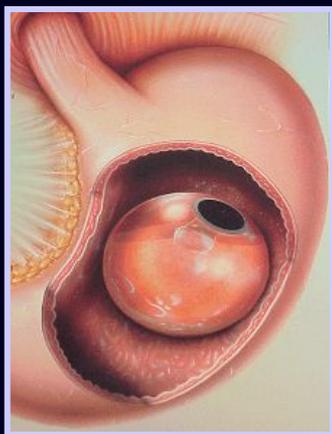


Желудочно-кишечный тракт:

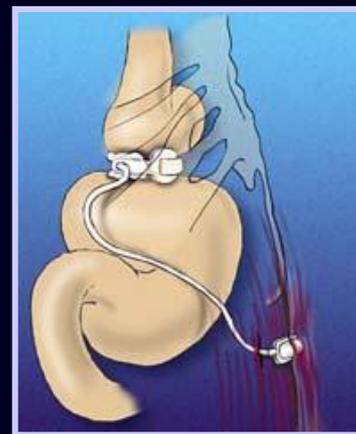
Стимуляция анорексигенных сигналов, активирующих КБ1 в сенсорных терминалях



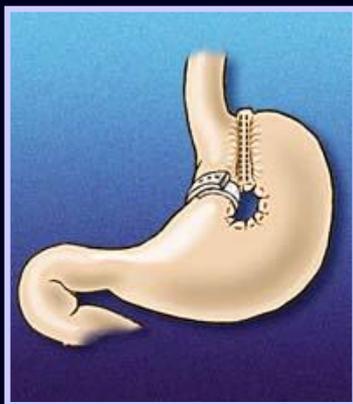
Хирургические методы лечения ожирения



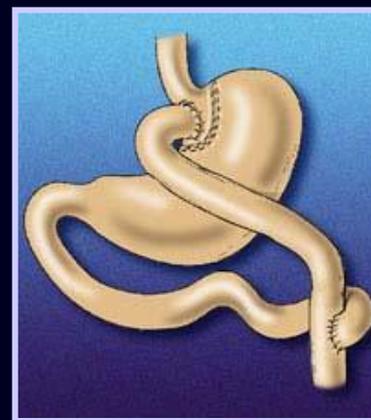
Внутрижелудочный баллон



Бандажирование желудка



Вертикальная гастропластика



Шунтирование желудка

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Вопросы?

