

Особенности лечения мужчин с ожирением

С.Ю. Калинин, Р.В. Роживанов

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Со времен первобытно-общинного строя и до наших дней роль пищи в жизни человека значительно изменилась. В настоящее время релаксирующее и социальное значение пищи значительно доминируют над энергетическим, что, в свою очередь, ведет к перееданию и неуклонному росту ожирения [18]. По данным ВОЗ (1997 г.) распространенность ожирения достаточно высока: в США среди возрастной группы 20-74 года 20% мужчин и 24,7% женщин имеют ожирение [5,9]. Интересно, что в Северных странах распространенность избыточного веса среди мужчин выше чем среди женщин, что по-видимому, связано с национальными особенностями питания, например, в Финляндии доля ожирения среди женщин составляет 11%, а среди мужчин 14% [12,13].

Мужчины и женщины различаются по характеру распределения и отложения жировой ткани в организме. У женщин до менопаузы большая часть жировой ткани откладывается в периферических жировых депо, таких как грудь, бедра и ягодицы. У мужчин, в отличие от женщин, отложение жировой ткани носит центральный характер, наибольшее накопление происходит в области живота, преимущественно внутриабдоминально (висцерально) [14], что является наиболее высоким фактором риска в плане развития соматической патологии. Кроме того, ожирение у мужчин не только сопровождается развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, ведущих к снижению продолжительности жизни, но и нарушениями половой функции [3,6,7]. Структура нарушения половой функции у мужчин с ожирением включает вторичный гипогонадизм, снижение полового влечения и эректильную дисфункцию (ЭД) [4,8], причем наиболее распространенной является ЭД (50-95% пациентов), нередко являющаяся поводом для обращения к врачу пациента с ожирением [6]. Снижение полового влечения, чаще всего обусловлено снижением секреции тестостерона и нередко является первым признаком андрогенодефицитного состояния, которое отмечается более чем у 50% пациентов с ожирением.

Таким образом, важную роль в лечении мужчин с ожирением, наравне с использованием препаратов,

способствующих снижению массы тела, должна занимать терапия, способствующая устранению андрогенодефицита и ЭД. Лечение ЭД и ожирения необходимо проводить одновременно, т.к. одновременное существование этих двух патологий поддерживает депрессивное состояние пациентов, что значительно ухудшает прогноз лечения ожирения. В связи с тем, что социальное значение пищи у мужчин намного выше, чем у женщин, добиться снижения веса только диетическими рекомендациями достаточно трудно. Поэтому у мужчин с ожирением и ЭД необходимо применение комплексного подхода к снижению веса [16], включающее, наравне с изменением образа жизни (пищевое поведение, физическая активность) [17] и фармакотерапию [11,15]. В настоящее время имеющиеся препараты, применяемые в лечении ожирения можно разделить на три группы 1 – препараты, снижающие потребление пищи, 2 – препараты увеличивающие расход энергии, 3 – препараты уменьшающие всасывание питательных веществ. Важной особенностью лечения мужчин с ожирением и ЭД является необходимость достижения эффекта в наиболее короткие сроки, поскольку психогенный компонент ЭД усугубляется длительностью ее течения.

В связи с этим нами предпринята работа по изучению комплексного подхода к лечению ожирения у мужчин, включающего терапию направленную на нормализацию половой функции.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 мужчин с ожирением, ЭД и андрогенодефицитом. Все пациенты с целью улучшения копулятивной функции неоднократно принимали Виагру в дозе 100 мг на прием с положительным результатом, что позволило исключить тяжелые формы ЭД. Возраст пациентов был от 28 до 46 лет ($37,7 \pm 1,7$ года), индекс массы тела в среднем составил $33,4 \pm 1,3$ кг/м². Давность нарушения половой функции у всех, включенных в исследование, превышала год. Все пациенты соблюдали низкокалорийную диету. Для исключения или выявления гипогонадизма, гипотиреоза и гиперпролактинемии проводилось

Таблица 1

ИМТ и характер нарушений половой функции
в группе исследования и группе контроля

Данные обследования	Группа исследования (M±s)	Группа контроля (M±s)
Длительность ЭД (лет)	1,8±0,6	2,2±1,1
• Снижение либидо (% пациентов)	100	100
• Нарушения эрекции: (% пациентов)	100	100%
– вялый половой член	86,7	93,3
– полная эректильная дисфункция	13,3	6,7
ИМТ (кг/м²)	33,4±1,3	34,3±1,5

исследование уровней общего тестостерона ($T_{\text{общий}}$), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (Прл), эстрадиола (E_2), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина ($свT_4$) в сыворотке крови. Уровни ЛГ, $T_{\text{общий}}$, E_2 определялись радиоиммунным методом с помощью систем ВОЗ, а уровни Прл, ТТГ, $свT_4$ — методом усиленной люминесценции с помощью тест-набора «Amerlight». Взятие образцов крови производилось однократно в 8 час. утра натощак. Также всем больным проводилось исследование липидного профиля, включающее определение триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП.

Участвующие в исследовании пациенты были разделены на 2 группы, по 15 человек в каждой, в зависимости от получаемой комплексной терапии. Пациенты группы 1 получали препарат Сибутрамин (Меридиа, фирма Abbott Laboratories, США), в дозе 15 мг (группа исследования), а группы 2 — только диетотерапию (группа контроля). Сибутрамин — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы, что обуславливает его двойной механизм действия — увеличение чувства насыщения и активация процессов метаболизма в организме. Увеличение чувства насыщения

достигается за счет пролонгации действия нейротрансмиттеров головного мозга, регулирующих аппетит. Активация скорости метаболизма обусловлена усилением процессов термогенеза.

Эффективность терапии оценивалась через 24 недели лечения. Выраженность нарушений половой функции и ожирения у пациентов обеих групп оценивали до начала лечения и через 6 месяцев от начала проводимой терапии. Степень нарушения половой функции оценивалась на основании Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ). Оценка степени ожирения проводилась на основании антропометрических показателей.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0) [1]. Сравнение основной и контрольной групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Антропометрические данные и характер нарушений половой функции пациентов 1 и 2 групп до лечения представлены в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы не отличались по характеру гормональных изменений (табл. 2). В обеих группах у 60% пациентов была отмечена гиперэстрогения в сочетании со снижением уровня тестостерона, а у 40% пациентов — только снижение содержания тестостерона в сыворотке крови.

В связи с обнаруженным низким содержанием общего тестостерона все пациенты в обеих группах получали терапию, направленную на повышение содержания тестостерона в сыворотке крови. Выбор препарата для гормональной заместительной терапии (ГЗТ) осуществлялся с патогенетических позиций. Так, если в основе андрогенодефицитного состояния лежало возрастное снижение секреции тестостерона клетками Лейдига, то патогенетическим являлось лечение, направленное на повышение содержания андрогенов в сыворотке крови. Содержание тестостерона в таком случае нормализовалось двумя способами — проведением заместительной терапии андрогенами, или стимулирующей терапии хорионическим гонадотропином. Если в основе гипогонадизма у пациента с ожирением лежало повышение активности ароматазы жировой ткани (повышенный уровень эстрогенов), то предпочтение отдавалось препаратам тестостерона, не подвергающимся ароматизации (Провирон-25, Местеролон). Подбор дозы решался индивидуально для каждого пациента, с учетом не только патогенеза гипогонадизма, но и возраста больного. Как правило, Провирон-25 назначался в суточной дозе 50-75 мг под контролем уровней тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови.

Говоря о ГЗТ, следует отметить, что пациентам 20-50 лет, как правило, в случаях андрогенодефицитного состояния назначают пролонгированные препараты, содержащие смесь эфиров тестостерона (Сустанон-250, Омнадрен-250), в дозе 1,0 мл 1 раз в 3-4 недели, под

Таблица 2

Гормональные показатели групп исследования
и контроля до лечения

Гормональные показатели	Группа исследования (M±s)	Группа контроля (M±s)	p=
Общий тестостерон (N 13-33 нмоль/л)	8,6±3,2	8,4±2,9	0,146
ЛГ (N 5-10 ЕД/л)	6,5±1,4	6,7±1,9	0,638
Пролактин (N 90-540 мЕД/л)	450±45	430±50	0,425
ТТГ (N 0,25-3,5 мЕД/л)	2,3±0,5	2,4±0,6	0,831
Свободный T_4 (N 8,5-20 пмоль/л)	9,4±0,6	9,6±0,5	0,628
Эстрадиол (N 50-200 пмоль/л)	225±15	230±20	0,817

контролем уровня тестостерона в сыворотке крови. Однако у данных препаратов максимальная концентрация тестостерона в сыворотке крови регистрируется на 3-й день введения препарата и значительно превышает верхний диапазон его физиологической концентрации, что нежелательно у больных пожилого возраста. Кроме того, пик повышения концентрации тестостерона выше его физиологического уровня также ведет к снижению секреции гонадотропинов, что может оказывать негативное влияние на выработку эндогенного тестостерона и сперматогенез. Следовательно, если для пациента важно сохранение фертильности предпочтение отдается Андриолу, не оказывающего неблагоприятного действия на сперматогенез, или хорионическому гонадотропину. Доза Андриола устанавливается индивидуально, в зависимости от степени выраженности андрогенодефицита. Мы рекомендуем при умеренном снижении концентрации тестостерона в сыворотке крови (8-10 нмоль/л) использование стартовой дозы — 120 мг/сутки (3 капсулы) до исчезновения клинической симптоматики, а затем поддерживающей — 40-80 мг/сутки (1-2 капсулы). При выраженном андрогенодефиците (уровень тестостерона менее 8 нмоль/л) целесообразно начинать с применения Андриола в дозе 160 мг/сутки (4 капсулы) в течение 2-3 месяцев, а затем по 80 мг/сутки (2 капсулы). У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, а также возрастным андрогенодефицитом [10] предпочтительнее введение хорионического гонадотропина, стимулирующего секрецию эндогенного тестостерона клетками Лейдига. Хорионический гонадотропин назначается в дозе 1000-2000 ЕД внутримышечно 1 раз в 4 дня под контролем уровня тестостерона в сыворотке крови. В любом случае, ГЗТ обладает рядом положительных эффектов при ожирении [2]: уменьшение массы висцеральной и подкожной жировой ткани, приводящее к снижению веса, увеличение мышечной массы, плотности костной ткани, увеличение либидо, улучшение общего самочувствия за счет уменьшения нервозности, раздражительности, слабости, утомляемости, депрессии; повышение чувствительности к инсулину, снижение уровня атерогенных липидов.

Характер получаемой пациентами гормональной терапии представлен в таблице 3.

Таким образом группы были сопоставимы по получаемой ГЗТ.

У пациентов обеих групп были отмечены выраженные нарушения липидного спектра крови, выражающиеся в повышении содержания общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижении липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

В 60% случаев у пациентов обеих групп отмечалось повышение показателей артериального давления, в связи с чем пациенты находились под наблюдением кардиолога и дополнительно получали индивидуально подобранную гипотензивную терапию, с учетом ее влияния на эректильную функцию. Преимущество отдавалось препаратам, не оказывающим негативного действия на половую функцию: никто из пациентов

Таблица 3

Характер получаемой терапии, направленной на повышение содержания тестостерона		
Характер терапии	Группа 1	Группа 2
Хорионический гонадотропин 1000 ЕД 1 раз в 4 дня	5	5
Андриол 120 мг/сут	5	5
Провирон 50 мг/сут	5	5

не получал β -блокаторов, большинство пациентов получали мочегонные препараты.

У пациентов 1 группы через 6 месяцев от начала терапии было отмечено снижение массы в среднем на 12,5% (рис. 1).

Снижение веса носило стабильный характер и составляло в среднем 2% в месяц. У пациентов контрольной группы снижение массы тела за весь исследуемый период, составило в среднем 3,5%. При этом максимальное снижение веса было достигнуто в первый месяц лечения, и дальнейшего снижения веса не наблюдалось (рис. 2).

Через 6 месяцев от начала лечения пациенты, достигшие 15% снижения веса (10 пациентов) на фоне применения препарата Меридиа 15 мг, отмечали нормализацию половой функции, что привело к отмене Виагры. При проведении биохимического обследования у этих пациентов отмечалась нормализация показателей липидного обмена и нормализация артериального давления.

У пациентов, достигнувших на фоне приема Меридиа снижения массы тела менее 15%, отмечалось улучшение показателей липидного обмена и цифр артериального давления, однако, эти показатели сохранялись повышенными.

Полного восстановления адекватных эрекций через 6 месяцев у данной группы не наблюдалось, хотя пел-

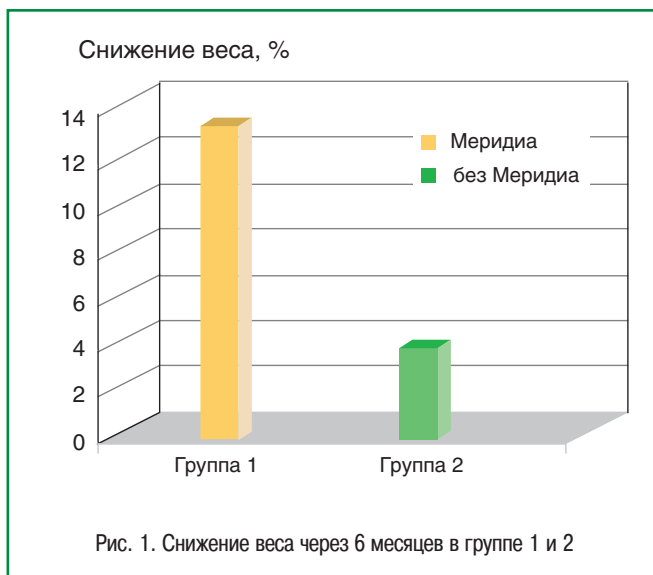


Рис. 1. Снижение веса через 6 месяцев в группе 1 и 2

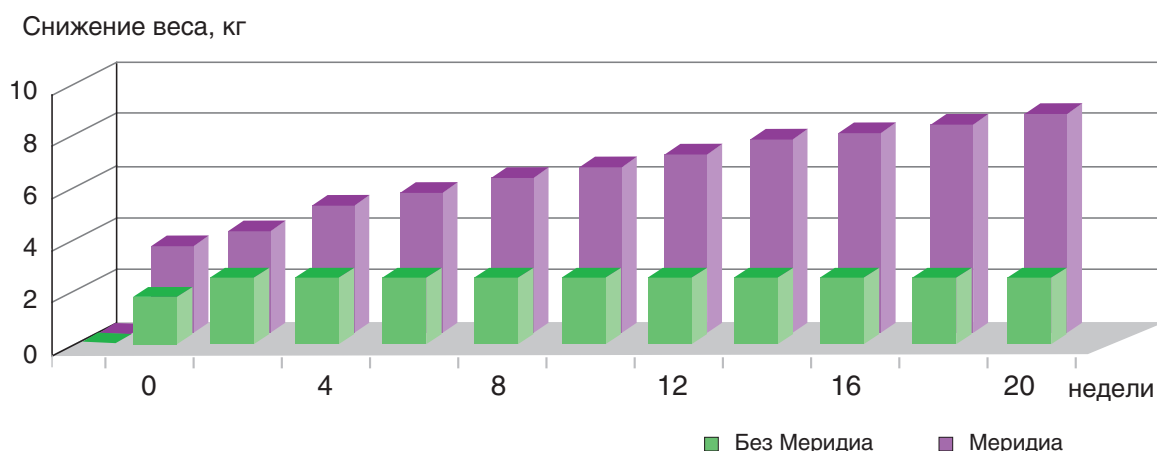


Рис. 2. Динамика снижения веса у пациентов 1 и 2 групп в течение 6 месяцев лечения

риодически пациентам удавалось проводить половые акты без использования стимулирующих препаратов.

У пациентов 2 группы, достигших снижения массы тела лишь на 2,5% от исходной, не отмечено статистически значимых улучшений показателей липидного обмена и артериального давления. Положительных сдвигов со стороны половой функции также не отмечалось.

При снижении веса содержание тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ожирением нормализуется, поэтому необходимость в дальнейшей гормональной терапии отпадает. Однако добиться выраженного снижения веса у мужчин без применения фармакотерапии, направленной на снижение массы тела достаточно сложно. Так, сравнение результатов 6-ти месячного курса лечения мужчин с ожирением показало гораздо лучшие результаты в группе, получающих препарат Меридиа. Нами было отмечено снижение веса через 6 месяцев от начала приема Меридиа в дозе 15 мг в среднем на 12,5%, в то время как у пациентов группы сравнения, не получающих Меридиа, снижение

массы тела за исследуемый период, составило в среднем лишь 3,5%. Причем на фоне приема Меридиа, снижение веса носило стабильный характер (в среднем 2% в месяц).

За наблюдаемый период приема Меридиа не выявлено серьезных побочных эффектов, 2 пациента отмечали незначительную сухость во рту, у одного пациента отмечалась незначительная тахикардия. Ни один из пациентов не прекратил приема препарата в связи с возникшими побочными эффектами.

Выводы

1. Для лечения ожирения у мужчин необходим комплексный подход.
2. В комплексном лечении мужчин с ожирением применение ГЗТ в сочетании с препаратами, способствующими снижению массы тела при ожирении, позволяет не только ускорить снижения веса, но и нормализовать половую функцию, что, в свою очередь, является дополнительным фактором мотивации к дальнейшему снижению массы тела.

Литература

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.-М., 2002.-312 с.
2. Эндокринология и метаболизм. Под редакцией Фелига Ф., Д. Бакстера, Ф.У. Бродуса, Л.А.Фромена, Москва. Медицина. 1985. Том 2. С. 259-309.
3. Bacon C.G., Mittleman M.A., Kawachi I. et al. // Sexual Function in Men Older Than 50 Years of Age: Results from the Health Professionals Follow-up Study// Ann Intern Med.-2003.-Vol. 139.-P. 161-168.
4. Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction.// Urol Clin North Am.-1995.-Vol. 22.-P.699-709.
5. Berrios X., Koponen T., Huiguang T. et al. Distribution and prevalence of major risk factors of noncommunicable diseases in selected countries: the WHO Inter-Health Programme. // Bull World Health Organ.- 1997.-V.75(2).-P. 99-108.
6. Carbone D.J., Seftel A.D. Erectile dysfunction. Diagnosis and treatment in older men.// Geriatrics.-2002.-V.57, (9).-P. 18-24.
7. Chung W.S., Sohn J.H., Park Y.Y. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction?// Eur Urol.-1999-V.36(1)-P. 68-70.
8. Feldman H.A., Golstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. // J Urolog.-1994.-Vol. 151.-P.54-61.
9. Flegal K. M., Carroll M. D., Ogden C. L., Johnson C. L. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000 // JAMA.-2002.-V.288.-P.1723-1727.
10. Gomula A. Hormone therapy in aging male. // Andrology and genital surgery.-2001.-Vol. 4.-P.34-39.
11. Imoberdorf R. Ballmer P.E. Obesity: principles of drug therapy. // Ther Umsch.-2000.-V. 57 (8).-P. 522-525.
12. Kastarinen M.J., Nissinen A.M., Vartiainen E.A. et al. Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive Finnish population from 1982 to 1997. // J Hypertens.-2000.-V.18(3).-P. 255-262.
13. Pietinen P., Vartiainen E., Mannisto S. Trends in body mass index and obesity among adults in Finland from 1972 to 1992. //Int J Obes Relat Metab Disord.-1996.-V. 20(2).-P. 114-120.
14. Roemmich J.N. Alterations in body composition during adolescence.// Current Opinion in Endocrinology and Diabetes.-1998.- Vol.5.-P.791-795.
15. Suter P.M., Vetter W. Drug therapy of obesity. Strategies for general practice.// Schweiz Rundsch Med Prax.-2000.-V.89 (14).-P.575-585.
16. Weiss D. How to help your patients lose weight: current therapy for obesity.// Cleve Clin J Med.-2000.-V. 67(10). -P. 739, 743-746, 749-754.
17. Williamson D.A., Perrin L.A. Behavioral therapy for obesity. // Endocrinol Metab Clin North Am.-1996.-V.25 (4)-P. 943-954.
18. Yanovski S. Z., Yanovski J. A. Obesity.// N. Engl. J. Med.- 2002.-V. 346.-P. 591 - 602.