

17-ый Европейский конгресс по ожирению

Н.В. Мазурина

В Амстердаме 6 – 9 мая 2009 года прошел ежегодный Европейский конгресс по ожирению (ЕСО – 2009). Этот форум был организован Европейской ассоциацией по изучению ожирения (EASO) при участии Нидерландской ассоциации по изучению ожирения (NASO).

При составлении научной программы оргкомитет выделил пять основных направлений в работе конгресса: профилактика ожирения, эпидемиология ожирения, особенности метаболизма и гомеостаза при ожирении, генетика ожирения, контроль массы тела и факторов риска. В 2009 году впервые в рамках тематических сессий были объединены традиционные обзорные доклады и устные доклады, отобранные научным комитетом среди тезисов, направленных на конгресс.

Клинические методы оценки ожирения и характера распределения жировой клетчатки

Согласно данным многочисленных исследований, кривая ассоциации между ИМТ и продолжительностью жизни имеет «U»-образную форму. То есть, как при высоком, так и при низком ИМТ, смертность возрастает, в том числе и смертность от ИБС. Уменьшение продолжительности жизни отмечается, в том числе, среди лиц с низкой массой тела, которые никогда не курили. Heitmann В. (Дания) в своем докладе, посвященном проблеме использования ИМТ для оценки ассоциированных с ожирением рисков для здоровья, подчеркнул, что «U»-образный характер кривой, отражающей взаимосвязь между ИМТ и смертностью, отражает соотношения между жировой массой и тощей массой. Таким образом, смертность увеличивается с увеличением массы жировой ткани и при недостаточной тощей массе тела, что делает ИМТ показателем, в недостаточной степени отражающим риск для здоровья, связанный с ожирением. Кроме того, характер распределения жировой ткани в организме практически не отражается на значении ИМТ. Результаты целого ряда исследований подтверждают, что наличие осложнений и стоимость лечения пациента напрямую зависят от абдоминального характера ожирения, а не от ожирения в целом. Данные, полученные за последние годы, свидетельствуют, что маленькая окружность бедер ассоциируется с меньшей продолжительностью жизни, тогда как большую окружность бедер можно рассматривать как благоприятный прогностический фактор, причем независимо от ИМТ и окружности талии.

Таким образом, в ряде случаев обычные антропометрические показатели (окружность талии, соотношение: окружность талии / окружность бедер) могут отражать потенциальный риск для здоровья более точно, чем ИМТ.

Наиболее точно и информативно оценить количество абдоминального жира позволяют КТ и МРТ, однако высокая стоимость этих исследований ограничивает их использование в широкой клинической практике. Soderberg А. и соавт. (Швеция) представили результаты работы по сравнительной оценке абдоминального ожирения с помощью КТ, УЗИ, двухфазной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) и антропометрии. Были обследованы 29 здоровых мужчин и женщин, составивших репрезентативную выборку. Средний ИМТ обследованных мужчин составил 26,5, средний ИМТ обследованных женщин – 25,5. Была проведена оценка общего количества жировой ткани в организме (кг) и характера ее распределения (общая подкожная жировая ткань, висцеральная жировая ткань). При УЗИ количество висцерального жира оценивалось по расстоянию между брюшиной и поясничными позвонками, количество подкожного жира – по расстоянию между кожей и мышцами передней брюшной стенки. Полученные размеры сравнивались с соответствующими размерами на КТ-срезах.

Результаты количественной оценки висцеральной жировой ткани с помощью УЗИ значимо коррелировали с измерениями, проведенными с использованием КТ, ДРА и окружностью талии. Ультразвуковая оценка количества подкожной жировой ткани также максимально приближалась к результатам КТ. Таким образом, УЗИ может применяться в клинической практике для оценки количества интраабдоминального жира.

Thomas E. с соавт. (Великобритания) представили данные о частоте встречаемости в популяции лиц, у которых, несмотря на нормальный ИМТ, имеется избыточное количество интраабдоминального жира (TOFI-фенотип, Thin Outside, Fat Inside). Такие люди могут иметь повышенный риск развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, несмотря на «нормальные» антропометрические данные.

Всего было обследовано 535 человек с ИМТ от 15,5 до 57,3. На основании результатов МРТ всего тела была определена доля интраабдоминальной жировой ткани (ИАЖТ) в процентном содержании от общей массы жировой ткани (ОМЖТ). Среди тех обследованных, у которых соотношение ИАЖТ / ОМЖТ находилось в пределах верхнего квартиля, 17,7% мужчин и 7,3% женщин имели нормальный ИМТ (18 – 25).

Также, с учетом определенных ограничений использования ИМТ для оценки кардиометаболического риска, Subramoney S. и соавт. (Швеция) провели исследование значимости антропометрических методов. В ходе популяционного исследования были отобраны 307 женщин с нормальной массой тела и 175 женщин с избыточной массой тела, из которых у 197 и 112 была определена общая масса жировой ткани с использованием биоэлектрической импедансной спектроскопии.

Наибольшую прогностическую ценность в отношении наличия у женщин, как с нормальной, так и избыточной массой тела, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний имели соотношение окружности талии и окружности бедер. Окружность талии имела большую прогностическую значимость по сравнению с ИМТ. Согласно представленным результатам, ОТ и отношение ОТ / ОБ имели такую же прогностическую ценность, как и определение общего количества жировой ткани при спектроскопии.

Патология печени при ожирении

Результаты ряда проспективных исследований показали, что накопление жира в печени, не связанное с употреблением алкоголя (неалкогольная жировая болезнь печени, НЖБП), предопределяет риск развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от наличия ожирения и характера распределения жира. Также пациенты с НЖБП чаще имеют абдоминальное ожирение, чем пациенты без признаков поражения печени. Имеются корреляционные взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома и НЖБП, причем независимо от наличия ожирения.

Патофизиологические аспекты НЖБП были представлены в докладе Yki-Jarvinen H. (Финляндия). Содержание жира в печени определяется как генетическими факторами, так и образом жизни. Наследственная предрасположенность к НЖБП, по данным близнецовых исследований, составляет около 60%. Аллель rs738409[G] гена *PNPLA3*, кодирующего адипонутрин, ассоциируется с повышенным содержанием жира в печени в различных этнических группах. (*Адипонутрин представляет собой трансмембранный фермент, регулирующий активность триацилглицерол-липазы в адипоцитах*).

Среди изменяемых факторов важнейшее значение имеет масса тела: при ее изменении практически сразу изменяется содержание жира в печени. Рацион с богатым содержанием насыщенных жиров, стимулируя образование липидов *de novo*, приводит к повреждению гепатоцитов. Вне зависимости от механизмов накопления жира в печени, у лиц с НЖБП периферический липолиз всегда повышен. Для пациентов с НЖБП характерными являются наличие выраженных воспалительных изменений в жировой ткани, а также выраженная инсулинорезистентность.

При НЖБП экспрессия генов, ответственных за липогенез (*PPAR γ 2*, *ACSL*), связывание жирных кислот, липолиз и миграцию лимфоцитов / макрофагов, повышена. При назначении агонистов *PPAR γ* содержание жира в гепатоцитах и воспалительная реакция могут снижаться. Этот эффект опосредуется адипонектином, основной мишенью для действия которого является печень. Концентрация циркулирующего адипонектина значительно повышается на фоне терапии агонистами *PPAR γ* . Таким образом, пациенты с выраженной инсулинорезистентностью, у которых имеются признаки НЖБП, могут рассматриваться как подгруппа, которой требуется терапия агонистами *PPAR γ* .

Жировая ткань

Lonn M. и соавт. (Швеция) провели интересное исследование, касающееся взаимосвязи между размерами адипоцитов и риском развития СД2. В 2000 году были опубликованы результаты обследования индейцев Пима, у которых размер подкожных адипоцитов в абдоминальной области коррелировал с риском развития СД2. Для оценки взаимосвязи между размером подкожных адипоцитов и риском развития СД2 в Европейской популяции была обследована репрезентативная выборка женщин. Первоначальное обследование было проведено в 1974 – 1975 годах, в исследование были включены 1302 женщины пяти возрастных групп (44, 52, 56, 60 и 66 лет). Проводилось измерение антропометрических показателей, оценивался углеводный обмен. У 245 женщин путем аспирационной биопсии были получены подкожные адипоциты из абдоминальной и бедренной области. Заболеваемость СД2 среди этих женщин отслеживалась с 1976 по 2002 год.

Женщины, у которых развился СД2, имели большие размеры подкожных адипоцитов в абдоминальной области и увеличенные антропометрические показатели. Пропорциональная модель Кокса показала, что увеличение размеров жировых клеток в абдоминальной области является мощным предиктором развития СД2, независимо от процентного содержания жира в организме, ИМТ и соотношения ОТ / ОБ. Тем не менее окружность талии оказалась наиболее надежным прогностическим признаком, особенно отношение окружности талии к росту. Размеры подкожных адипоцитов в бедренной области не были связаны с риском развития СД.

Уникальным особенностям стромальных (стволовых) клеток жировой ткани был посвящен доклад Gimble J. (США). Подобно костному мозгу, жировая ткань содержит определенную популяцию полипотентных стромальных фибробласто-подобных клеток, способных *in vitro* дифференцироваться в адипоциты, хондроциты, гепатоциты, гемопоэтические, нейрональные и остеобластические клетки. Наличие таких полипотентных клеток было подтверждено *in vivo*. Помимо адипокинов, стромальные клетки жировой ткани секретируют ряд ростовых факторов, включая фактор роста гепатоцитов (HGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). В настоящее время изучается возможность использования стромальных клеток жировой ткани для регенерации тканей. Как и гемопоэтические клетки, стромальные клетки жировой ткани экспрессируют м-РНК генов, регулирующих циркадные ритмы. Причем эта экспрессия является синхронизированной и носит осцилляторный характер. Можно предполагать, что периферический циркадный ритм участвует в патогенезе ожирения и метаболических нарушений. Также, по-видимому, эти протеины могут отвечать за взаимосвязь между дефицитом сна и риском развития ожирения.

В настоящее время концепция о взаимосвязи между хроническим воспалением и заболеваниями, ассоциированными с ожирением, получила широкое признание. При увеличении массы жировой ткани увеличивается количество инфильтрирующих ее макрофагов.

Эти данные легли в основу гипотезы о том, что воспалительный процесс в жировой ткани является причиной системных метаболических и сосудистых нарушений.

Поскольку тканевые макрофаги образуются из клеток крови, то должен существовать механизм, отвечающий за повышенное проникновение клеток крови при увеличении массы жировой ткани. Эти механизмы пока недостаточно изучены. Этому вопросу был посвящен доклад Bouloumié A. (Франция).

По-видимому, определенную роль играют неспецифические процессы, связанные с ростом ткани. Высокая скорость обновления клеток привлекает макрофаги, фагоцитирующие мертвые клетки. Участки гипоксического повреждения, возникающие в процессе быстрого увеличения объема клеток и объема ткани, привлекают проангиогенные макрофаги. Специфическими для жировой ткани являются адипокины и метаболические продукты, также отвечающие за проникновение клеток крови.

Интересные данные были получены группой чешских и французских ученых (Girault A. и соавт.) при изучении экспрессии генов, специфичных для макрофагов, в подкожной и висцеральной жировой ткани женщин с различной выраженностью ожирения при наличии и в отсутствие метаболического синдрома.

В клетках жировой ткани был определен 31 ген из числа специфичных для макрофагов. 56 женщин были разделены на четыре группы: с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением, ожирением и метаболическим синдромом. В подкожной жировой ткани в четырех группах женщин по 25 генам экспрессия не различалась, по четырем генам имелись различия. В висцеральной жировой ткани уровни м-РНК всех генов значимо различались между группами. Во всех образцах жировой ткани экспрессия была минимальной у женщин с нормальной массой тела и максимальной при ожирении и метаболическом синдроме. Сравнение экспрессии генов в подкожной и висцеральной жировой ткани внутри каждой из групп показало значимые различия в зависимости от степени ожирения, но вне связи с наличием метаболического синдрома. В группе с нормальной массой тела гены, специфичные для макрофагов, были в большей степени экспрессированы в висцеральной ткани, тогда как в трех других группах — в подкожной жировой ткани.

Таким образом, в макрофагах подкожной и висцеральной жировой ткани гены экспрессируются в зависимости от метаболического статуса субъекта.

Клиническая тактика

Ожирение является хроническим заболеванием, требующим длительного наблюдения и лечения как фармакологическими, так и нефармакологическими методами. Тем не менее успехи при длительном наблюдении за лицами с ожирением являются более чем скромными.

В рамках исследования QUOVADIS были оценены результаты лечения пациентов, обратившихся в 15 медицинских центров Италии, где осуществляются программы длительного наблюдения и лечения. Тысяча пациентов, обратившихся за помощью (среди них пре-

обладали женщины — 785 человек, медиана возраста составила 45 лет, медиана ИМТ — 37,4), были обследованы на момент обращения и через три года.

Спустя 36 месяцев, только 157 пациентов (15,7%) продолжали лечение. Основными причинами отказа от дальнейшего лечения были: транспортные проблемы, неудовлетворенность результатами лечения и потеря мотивации. Средний процент потери массы тела был выше среди пациентов, продолжавших лечение, чем среди выбывших (5,2% vs 3%).

Среди выбывших из исследования оказались пациенты, довольные результатами лечения (процент снижения массы тела от исходной составил 9,6%), и пациенты, уверенные, что они в дальнейшем смогут снизить вес и без профессиональной помощи (снижение массы тела на 6,5%).

Очевидно, что далеко не все пациенты считают для себя приемлемой модель длительного лечения. Нужно учитывать, что некоторые из них смогут достичь удовлетворительных результатов за более короткий период. Таким образом, одной из сложнейших клинических проблем, как для врача, так и для пациента, страдающего ожирением, остается необходимость постоянного контроля над заболеванием.

Определенный интерес для клиницистов представляют результаты исследования LOSS (Louisiana Obese Subjects Study), в рамках которого была оценена эффективность нехирургических методов лечения при морбидном ожирении. Исследование проводилось на базе восьми медицинских центров в штате Луизиана, участниками исследования стали пациенты с ИМТ от 40 до 60. После рандомизации было сформировано две группы пациентов — «традиционная тактика» (193 человека) и «интенсивная тактика» (200 человек). «Традиционная тактика» подразумевала индивидуальную программу по снижению веса, которой пациенты обеспечивались через интернет. В группе «интенсивной тактики» лечение подразумевало три фазы — низкокалорийную диету на основе жидких продуктов питания (900 ккал/сут.) в течение 12 недель, фармакотерапию (сибутрамин, орлистат или диэтилпропион) и групповые занятия в течение четырех месяцев, фармакотерапия и удержание достигнутой массы тела в течение 8–24 месяцев.

В группе «интенсивная тактика» достигнутый результат в течение года смогли удержать 60% участников и в течение двух лет — 51% участников, в группе «традиционная тактика» таких пациентов оказалось 48% и 46% соответственно. В группе «интенсивной тактики» на 5% от исходной массы тела похудели 31% больных, на 10% — 21% больных, на 15% — 10% больных и на 20% — 7% больных. В группе «традиционной тактики» соответствующие доли пациентов составили 10%, 4%, 2% и 2%. Спустя 24 месяца от начала исследования, средняя потеря массы тела составила 8,3% от исходной в группе «интенсивной тактики» и 0,5% в группе «традиционной тактики». Таким образом, результаты исследования LOSS показали, что на уровне врачей общей практики нехирургические методы лечения при выраженном ожирении могут давать вполне удовлетворительные результаты.

Фармакотерапия ожирения

На конгрессе были представлены результаты III фазы клинических испытаний нового антагониста эндоканнабиноидных рецепторов 1 типа — таранабанта. После периода снижения массы тела на фоне низкокалорийной диеты продолжительностью шесть недель пациенты были рандомизированы и получали таранабант в различных дозировках (от 0,5 до 2 мг/сут.) или плацебо в течение 52 недель. На фоне приема таранабанта, в отличие от плацебо, сохранялась достигнутая масса тела. Однако на фоне лечения таранабантом по сравнению с плацебо отмечалось значительно больше нежелательных явлений со стороны психического статуса и желудочно-кишечного тракта.

Еще один препарат, который в настоящее время проходит клинические испытания, — это тезофензин, ингибитор пресинаптического захвата моноаминов. Результаты II фазы клинических испытаний были опубликованы в 2008 году: при назначении тезофензина в дозе 0,5 мг/сут. снижение массы тела от исходной по сравнению с плацебо было на 9,2% больше. То есть по сравнению с препаратами, которые в настоящее время используются в клинической практике, тезофензин оказался более эффективным. Механизм действия тезофензина связан в наибольшей степени со снижением аппетита и в некоторой степени с активацией термогенеза. Sjodin A. (Дания) представил результаты двухнедельного рандомизированного исследования, в ходе которого оценивалось влияние тезофензина на аппетит и уровень основного обмена у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Прием тезофензина по сравнению с плацебо сопровождался снижением аппетита (аппетит оценивался с помощью визуальной аналоговой шкалы) и повышением скорости окисления жиров.

Хирургическое лечение

В рамках сессии, посвященной хирургическому лечению ожирения, были представлены сообщения об отдаленных результатах оперативных вмешательств. Особый интерес представляют результаты бариатрических операций у пациентов с ожирением и СД2.

Проспективное наблюдение за когортой пациентов с ожирением (Sjostorm L., Швеция), из которых 2010 перенесли бариатрические операции, а 2037 получали консервативное лечение, показало, что, спустя десять лет от начала исследования, в группе оперированных пациентов частота СД2 составила 7%, а в группе консервативного лечения — 24%. Проведение бариатрических операций позволило снизить смертность среди пациентов с ожирением на 29%.

Freid M. (Чехия) в своем докладе продемонстрировал, что у 110 пациентов с СД2, которые составили 37% от общей когорты оперированных пациентов, через шесть месяцев в 50% случаев был отмечен нормальный результат ОГТТ, у 73% больных уровень гликированного гемоглобина был ниже 6,2%, а уровень глюкозы натощак был ниже 7 ммоль/л.

Улучшение показателей углеводного обмена после шунтирующих операций на желудочно-кишечном тракте связано, прежде всего, с исключением 12-перстной кишки из процесса пищеварения. В этой связи предлагается малоинвазивное вмешательство: эндоскопическая установка специальной втулки, которая препятствует контакту пищи со стенками 12-перстной кишки. Результаты двух рандомизированных исследований, где в контрольной группе больных проводилась «ложная» эндоскопия, показали достаточную эффективность и безопасность этого устройства.

Rasmussen F. и соавт. (Швеция) оценили смертность в когорте пациентов, перенесших хирургическое лечение ожирения в период с 1980 по 2006 год. Частота заболеваний, связанных с ожирением, была значительно выше в когорте оперированных пациентов (инфаркт миокарда, стенокардия, сосудистые поражения мозга, сахарный диабет) по сравнению с общей популяцией. Отношение рисков для смертности по сравнению с общей популяцией составило 1,3 (1,2-1,4). Однако при внесении поправок на пол, возраст и наличие сопутствующих заболеваний достоверных различий с общей популяцией выявлено не было, за исключением лиц мужского пола. Таким образом, несмотря на высокий риск оперативного вмешательства, общая смертность в когорте оперированных пациентов практически приближается к аналогичному показателю в общей популяции.